



**HAL**  
open science

# Liens entre troubles du sommeil et des rythmes circadiens et composantes du syndrome métabolique dans les troubles bipolaires

Hélène Brochard

► **To cite this version:**

Hélène Brochard. Liens entre troubles du sommeil et des rythmes circadiens et composantes du syndrome métabolique dans les troubles bipolaires. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01739588

**HAL Id: dumas-01739588**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01739588>**

Submitted on 21 Mar 2018

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 22

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Liens entre troubles du sommeil et des rythmes circadiens  
et composantes du syndrome métabolique dans  
les troubles bipolaires

Présentée et soutenue publiquement  
le 7 mars 2017

Par

***Hélène BROCHARD***  
Née le 15 janvier 1987 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Bruno Etain, MCU-PH

Jury :

M. Le Professeur Frank Bellivier, PU-PH ..... Président

Mme Le Professeur Catherine Jousselman, PU-PH

Mme Le Docteur Véronique Viot-Blanc, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## Remerciements

Je remercie le Professeur Frank Bellivier de me faire l'honneur d'être le président du jury de ma thèse.

Je remercie tout particulièrement le Docteur Bruno Etain d'avoir accepté d'encadrer ma thèse avec tant de bonne volonté et de gentillesse. Cela a été un vrai plaisir de travailler et d'apprendre dans ces conditions.

Je remercie le Professeur Catherine Jousset d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse, et lui renouvelle mon enthousiasme d'avoir l'opportunité de travailler dans son service par la suite.

Je remercie chaleureusement le Docteur Véronique Viot-Blanc d'avoir accepté volontiers de faire partie du jury de ma thèse.

Je remercie le Docteur Carole Boudebessé pour tous ses conseils lors de mon internat, et son enthousiasme à transmettre ses connaissances.

Je remercie le Docteur Lola Forgeot pour toute sa bienveillance dans son encadrement et pour sa confiance.

Je remercie le Docteur Francis Rouam et l'équipe de l'Espace Jeunes Adultes qui m'ont si bien accueillie et auprès de qui j'ai passé un dernier semestre idéal.

Je souhaiterais remercier toutes les équipes auprès de qui j'ai appris mon métier et grâce à qui mon internat a été si enrichissant.

Je remercie également l'ensemble des patients ayant accepté de participer au protocole de recherche.

Je remercie évidemment mes co-internes et amis qui m'ont éclairée et guidée dans mes choix. J'ai eu la chance de rencontrer lors de mes stages des personnes avec qui j'ai passé des moments dont je me souviendrai longtemps.

Enfin, je remercie toute ma famille pour son soutien et je dédie cette thèse à José et Gabrielle.

# Table des matières

---

## **1 TROUBLES DU SOMMEIL ET DES RYTHMES CIRCADIENS, ET SYNDROME METABOLIQUE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES p.8**

### **1.1 Troubles du sommeil et des rythmes circadiens dans les troubles bipolaires p.8**

#### 1.1.1 Description p.9

- a Horloge endogène et rythmes circadiens p.9
- b Outils d'évaluation du sommeil et des rythmes circadiens p.13
- c Perturbations présentes dans les troubles bipolaires p.18
- d Marqueurs circadiens endocriniens p.20

#### 1.1.2 Modèles chronobiologiques et hypothèses physiopathologiques p.21

- a Modèles chronobiologiques p.21
- b Gènes circadiens dans les troubles bipolaires p.24
- c Anomalies fonctionnelles du DLPFC et troubles circadiens p.24
- d Traitements thymorégulateurs et rythmes circadiens p.25

#### 1.1.3 Conséquences cliniques et thérapeutiques p.26

- a Implications cliniques p.26
- b Implications thérapeutiques p.28

### **Conclusion Partie 1.1 p.30**

### **1.2 Syndrome métabolique dans les troubles bipolaires p.32**

#### 1.2.1 Description et prévalence p.32

- a Définition du syndrome métabolique p.32
- b Prévalence p.33

#### 1.2.2 Hypothèses étiologiques et physiopathologiques p.36

- a Facteurs de risque non spécifiques aux troubles bipolaires p.36
- b Facteurs de risque spécifiques aux troubles bipolaires p.37

#### 1.2.3 Conséquences cliniques et thérapeutiques p.40

- a Implications cliniques p.40
- b Implications thérapeutiques p.43

**Conclusion** Partie 1.2 p.40

**Conclusion 1.1 et 1.2** : vers une prise en charge précoce, globale et personnalisée p.47

### **1.3 Quel lien entre les troubles du sommeil et des rythmes circadiens et le syndrome métabolique dans les troubles bipolaires ? p.49**

1.3.1 Etudes dans les troubles bipolaires p.50

- a Perturbations circadiennes et troubles métaboliques p.51
- b Troubles du sommeil et marqueurs métaboliques p.51
- c Lien avec le syndrome d'apnées du sommeil p.52
- d Hyperréactivité émotionnelle et syndrome métabolique p.52

1.3.2 Etudes en population générale p.53

- a Caractéristiques du sommeil et risque cardio-vasculaire p.53
- b Durée du sommeil et inflammation p.54
- c Pathologies du sommeil et métabolisme p.55
- d Ressenti subjectif du sommeil et prise alimentaire p.55

1.3.3 Mécanismes hormonaux p.56

- a Mélatonine et marqueurs métaboliques p.56
- b Rôle de la leptine et de la ghréline p.56
- c Désalignement circadien et effets hormonaux p.59

1.3.4 Désalignement circadien et métabolisme p.61

- a Métabolisme circadien au niveau cellulaire p.61
- b Au niveau moléculaire : rôle du NAD<sup>+</sup> p.61
- c Variations des gènes circadiens et du sommeil et répercussions phénotypiques p.63
- d Expression circadienne du génome mammifère p.64

**Conclusion** Partie 1.3 p.66

**Conclusion** Chapitre I p.68

## **2 ETUDE DU LIEN ENTRE SOMMEIL, RYTHMES CIRCADIENS ET SYNDROME METABOLIQUE DANS UN ECHANTILLON DE PATIENTS BIPOLAIRES EN PERIODE DE REMISSION p.71**

### **2.1 Introduction p.71**

### **2.2 Matériel et méthodes p.71**

2.2.1 Nature de la recherche p.71

2.2.2 Population p.72

2.2.3 Nombre de sujets nécessaires p.73

2.2.4 Intervention p.73

a Critères de jugement p.73

b Evaluation clinique p.74

c Evaluation du sommeil p.74

d Plan d'analyse statistique p.76

### **2.3 Résultats p.77**

2.3.1 Caractéristiques de la population étudiée p.77

a Paramètres métaboliques dans la population p.78

b Paramètres du sommeil et des rythmes circadiens dans la population p.81

c Répartition des traitements médicamenteux dans la population p.82

2.3.2 Corrélation entre paramètres métaboliques et paramètres d'actimétrie p.83

2.3.3 Corrélations dans les groupes excluant les facteurs confondants p.83

2.3.4 Association entre le syndrome métabolique et les paramètres d'actimétrie p.85

2.3.5 Régressions multiples entre paramètres métaboliques et paramètres d'actimétrie p.85

### **2.4 Discussion p.87**

## **4 CONCLUSION p.105**

## **5 ANNEXES** p.119

Annexe 1. H. Brochard et al. L'Encéphale 42 (2016) 562–567

Annexe 2. Descriptif des populations dans l'article de Boudebessé et al. European Psychiatry 30 (2015) 89–93[11]

# Introduction

---

Les troubles bipolaires sont définis par une alternance d'épisodes thymiques dépressifs, mixtes et/ou (hypo)maniques, entrecoupés de périodes de rémission. Cet ensemble de maladies touche 2 à 4% de la population et fait partie des 5 maladies neuropsychiatriques les plus invalidantes chez l'adulte en âge de travailler[25].

Les troubles bipolaires sont des maladies à transmission complexe, dont l'apparition est déterminée par une interaction de facteurs génétiques et environnementaux. L'héritabilité de ces troubles est estimée à 60%, cependant les facteurs génétiques qui interviennent dans leur physiopathologie sont nombreux et n'ont pas tous été identifiés.

Les patients atteints de troubles bipolaires sont sujets à une mortalité prématurée[128], qui est liée aux symptômes psychiatriques (notamment conduites suicidaires) d'une part, et d'autre part aux comorbidités somatiques, présentes jusqu'à 80% des cas[75]. Parmi ces comorbidités, les maladies cardio-vasculaires sont des causes importantes de décès prématurés, avec une mortalité qui est 1,5 à 2,5 fois plus élevée que dans la population générale[21].

Les symptômes thymiques et les comorbidités somatiques et psychiatriques altèrent la qualité de vie des sujets atteints, notamment lors des périodes de rémission. Auparavant considérées comme libres de symptômes, ces périodes de rémission sont désormais reconnues comme étant caractérisées par des problématiques multiples, sources de rechutes thymiques. Parmi ces problématiques, on retrouve les anomalies du sommeil et des rythmes circadiens présentées par les patients. Ces perturbations du sommeil et des rythmes circadiens sont observées dans les différentes phases des troubles bipolaires (manie ou dépression) et lors des périodes de rémission. Elles pourraient représenter des caractéristiques « traits » ou constitutives des troubles bipolaires. L'observation de ces troubles est à l'origine de modèles dits chronobiologiques, dans lesquels les irrégularités des rythmes circadiens et les anomalies du sommeil sont centrales dans la physiopathologie de cette maladie.

D'autre part, le syndrome métabolique permet de regrouper un ensemble de critères représentant un facteur de risque cardio-vasculaire. Sa définition repose sur la

présence de trois critères parmi les suivants : hypercholestérolémie, hypertriglycémie, tour de taille augmenté, hypertension artérielle, hyperglycémie à jeun. Sa prévalence est augmentée dans les troubles bipolaires comparativement à la population générale[150], témoin de la lourde comorbidité métabolique chez ces patients.

Or dans la population générale, de nombreuses études cliniques ont démontré le rôle des perturbations du sommeil et des rythmes circadiens dans l'apparition endémique actuelle des troubles cardio-vasculaires. Ainsi un sommeil perturbé, insuffisant, ou un décalage de phase semblent avoir des conséquences immédiates sur le métabolisme et des conséquences à plus long terme sur l'apparition de maladies cardio-vasculaires. La mise en évidence de troubles du sommeil et des rythmes circadiens constitutifs chez les patients bipolaires nous a conduit à faire l'hypothèse d'un lien étroit entre ces anomalies et la mortalité cardio-vasculaire de ces patients. C'est cette hypothèse que nous allons étudier dans cette thèse, à travers la présentation de la littérature actuelle sur ce sujet, puis dans un second temps par une étude clinique dans une population de patients atteints de troubles bipolaires.

Dans un premier temps nous présenterons ainsi les perturbations du sommeil et des rythmes circadiens dans les troubles bipolaires. La deuxième partie sera consacrée aux arguments cliniques et physiologiques en faveur des liens qui unissent les troubles du sommeil et des rythmes avec les comorbidités métaboliques chez ces patients. Dans la troisième partie, nous présenterons les résultats d'une étude clinique étudiant l'association entre des paramètres du sommeil et des rythmes et les composantes du syndrome métabolique dans une population de patients atteints de troubles bipolaires en rémission.

# 1 TROUBLES CIRCADIENS, TROUBLES DU SOMMEIL ET SYNDROME METABOLIQUE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES

## 1.1 Troubles du sommeil et des rythmes circadiens dans les troubles bipolaires

Dans la population générale, il a été mis en évidence plusieurs types de troubles du sommeil et du rythme circadien. La classification ICSD-3<sup>1</sup>[67] divise ces troubles en 6 catégories :

- Insomnie
- Troubles du sommeil liés aux troubles respiratoires
- Hypersomnolence de cause centrale
- Troubles circadiens des rythmes veille-sommeil
- Parasomnies
- Mouvements anormaux liés aux troubles du sommeil

Dans cette classification, nous allons nous intéresser particulièrement aux troubles circadiens du rythme veille-sommeil. Parmi ceux-ci, on décrit :

- Type irrégulier de troubles du rythme circadien veille-sommeil
- Libre-cours (chez les personnes mal ou non-voyantes)
- Syndrome d'avance de phase
- Syndrome de retard de phase
- Travail posté

Chez les patients atteints de troubles bipolaires, certains de ces troubles sont retrouvés plus fréquemment qu'en population générale et seront décrits dans ce chapitre. Concernant le sommeil, nous évoquerons des caractéristiques du sommeil qui sont perturbées chez ces patients. Les principales atteintes concernent la qualité du sommeil qui est perturbée, sa durée, son fractionnement, la latence d'endormissement et les éveils nocturnes.

---

<sup>1</sup> ICSD-3 International Classification of Sleep Disorders-3

### 1.1.1 Description

Des perturbations du sommeil et des rythmes circadiens sont observées dans les différentes phases des troubles bipolaires. Ces anomalies constituent des symptômes majeurs des épisodes thymiques, et font partie (pour les perturbations du sommeil) des critères diagnostiques de manie (diminution du temps de sommeil sans fatigue ressentie) et de dépression (insomnie ou hypersomnie). Récemment, il a été mis en évidence que des anomalies circadiennes et du sommeil étaient également observées lors des périodes de rémission, et qu'elles pourraient représenter des caractéristiques « traits » ou constitutives de la maladie.

Dans ce chapitre, nous nous attacherons à décrire ces perturbations « traits » de la maladie qui semblent jouer un rôle dans la physiopathologie des troubles bipolaires. Auparavant, les deux premières parties constituent un préambule définissant l'horloge biologique et les rythmes circadiens ainsi que le sommeil, puis les outils pour leur évaluation.

#### a Horloge endogène et rythmes circadiens

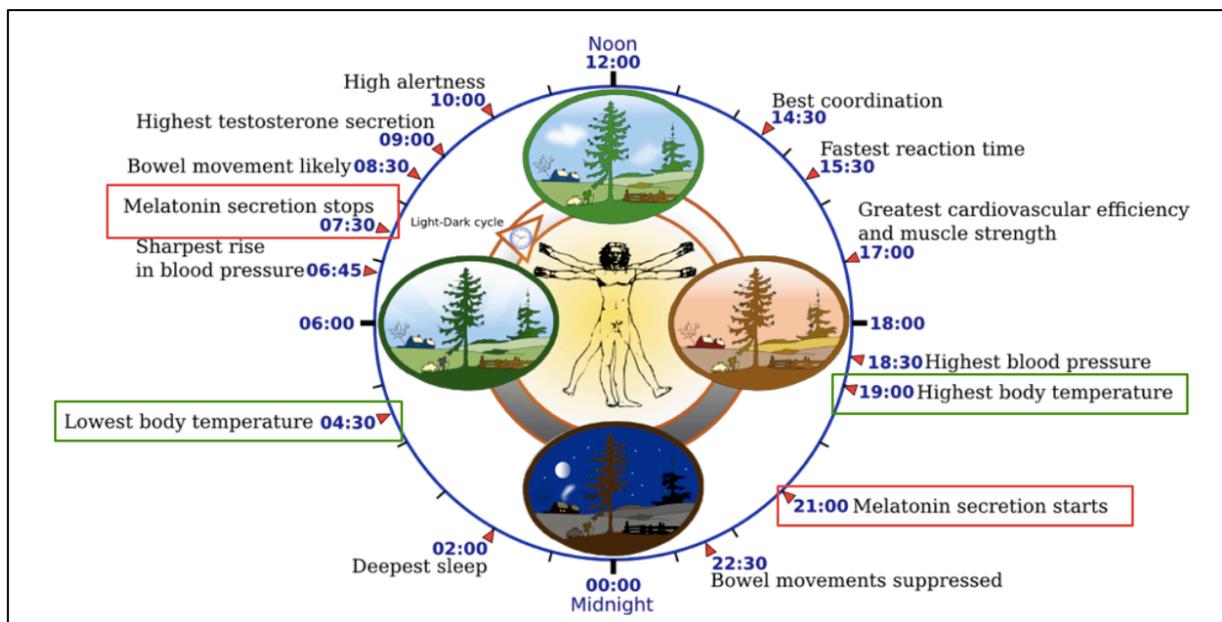


Fig 1. Schématisation des rythmes biologiques chez l'homme, d'après Smolensky et Lamberg, *The body clock guide to better health* (2001) ; Dessin Yassine Mrabet

Le fonctionnement de notre organisme est régi par de nombreux rythmes biologiques, la rythmicité étant une des propriétés fondamentales du vivant. La rythmicité reflète le processus d'adaptation des organismes à la cyclicité de l'exposition à la lumière et à l'obscurité. Les rythmes circadiens sont des rythmes biologiques d'une période d'environ

24 heures, à la différence de rythmes dits ultradiens, dont la période est inférieure à 24 heures (par exemple le rythme de l'électrocardiogramme), et infradiens, dont la période est comprise entre 28 heures et un an ou plus (par exemple le rythme d'hibernation). Ils sont décrits avec une moyenne, une période (le temps pour compléter un cycle), une amplitude (distance entre la moyenne et le pic d'une oscillation), et une acrophase, qui est le moment auquel le pic du cycle intervient. Le mésor est le niveau moyen ajusté du rythme, correspondant à la moyenne arithmétique lorsque les données sont équidistantes et couvrent un cycle complet[97].

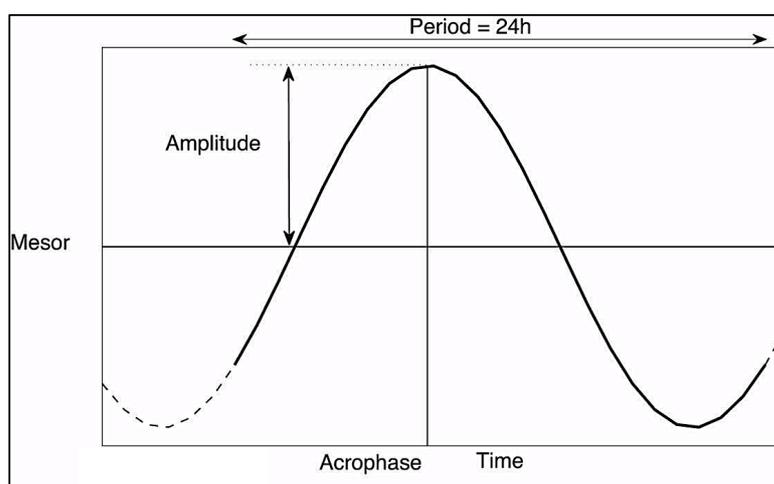


Fig 2. Caractéristiques descriptives d'un rythme biologique (ici rythme de période 24 heures)

Parmi les rythmes circadiens, le plus manifeste chez l'homme est le cycle veille-sommeil, auquel nous allons nous intéresser par la suite. Ces rythmes sont régulés par une horloge endogène subissant l'influence de synchronisateurs environnementaux. Chez les mammifères, l'horloge endogène centrale se situe dans les noyaux supra-chiasmatiques localisés au niveau de l'hypothalamus médian, entre le chiasma optique et les corps mamillaires. Les NSC<sup>2</sup> peuvent être considérés comme un système intégrant les informations des synchronisateurs lumineux et non-lumineux. Les voies afférentes aux NSC comprennent entre autre les faisceaux rétino-hypothalamiques, véhiculant le message lumineux capté par la rétine grâce à un photo-pigment circadien, la mélanopsine. Les NSC propagent un signal synchronisant les autres régions cérébrales, permettant un contrôle des systèmes circadiens périphériques dans tout l'organisme. Des horloges périphériques sont ainsi localisées dans de nombreuses régions du cerveau et dans des

<sup>2</sup> NSC Noyaux supra-chiasmatiques

tissus comme le foie, le cœur, le rein, la peau, etc. Les données de la recherche récente semblent indiquer que ces horloges périphériques auraient également un fonctionnement indépendant du système central (voir plus loin).

L'horloge biologique fonctionne grâce à des facteurs externes et internes auxquels elle se synchronise. Le synchroniseur environnemental principal des rythmes circadiens chez les mammifères est le cycle lumière/nuit quotidien. A un moindre degré, le pacemaker circadien répond aussi à des signaux non-photiques, incluant l'activité locomotrice, la prise alimentaire, la température ambiante, ainsi que les exigences sociales et les relations interpersonnelles qui peuvent influencer les rythmes biologiques. Ces facteurs externes environnementaux sont appelés « zeitgebers sociaux »[36] ou « donneurs de temps ». L'intégration des synchronisateurs externes par l'horloge endogène permet par exemple l'adaptation au changement de saison, de fuseau-horaire lors des voyages. Ainsi, ils ne créent pas les rythmes biologiques, mais les entraînent sur 24 heures.

La composante endogène des rythmes biologiques a été découverte en isolant l'organisme des zeitgebers environnementaux. Les rythmes circadiens persistent mais avec une période un peu plus longue que 24 heures. Cette régulation interne est dépendante de facteurs génétiques complexes, dont l'expression se fait à travers des boucles d'autorégulation en rapport avec les signaux du nyctémère. Ces gènes dits « gènes de l'horloge » comprennent les gènes CLOCK, BMAL1<sup>3</sup>, Period (PER) et CRY<sup>4</sup>. Leur expression est interdépendante, CLOCK et BMAL1 activent la synthèse de protéines PER et CRY et quelques heures plus tard, ces mêmes protéines exercent un rétro-contrôle négatif sur la transcription de CLOCK et BMAL1 (voir Fig3). CRY correspond au cryptochrome, une protéine photoréceptrice qui est sensible à la lumière. Ces cycles de régulation sont ainsi « remis à l'heure » par la lumière.

---

<sup>3</sup> CLOCK Circadian Locomotor Output Cycles Kaput  
BMAL1 Brain and Muscle ARNT-Like Protein 1

<sup>4</sup> PER Period  
CRY Cryptochrome

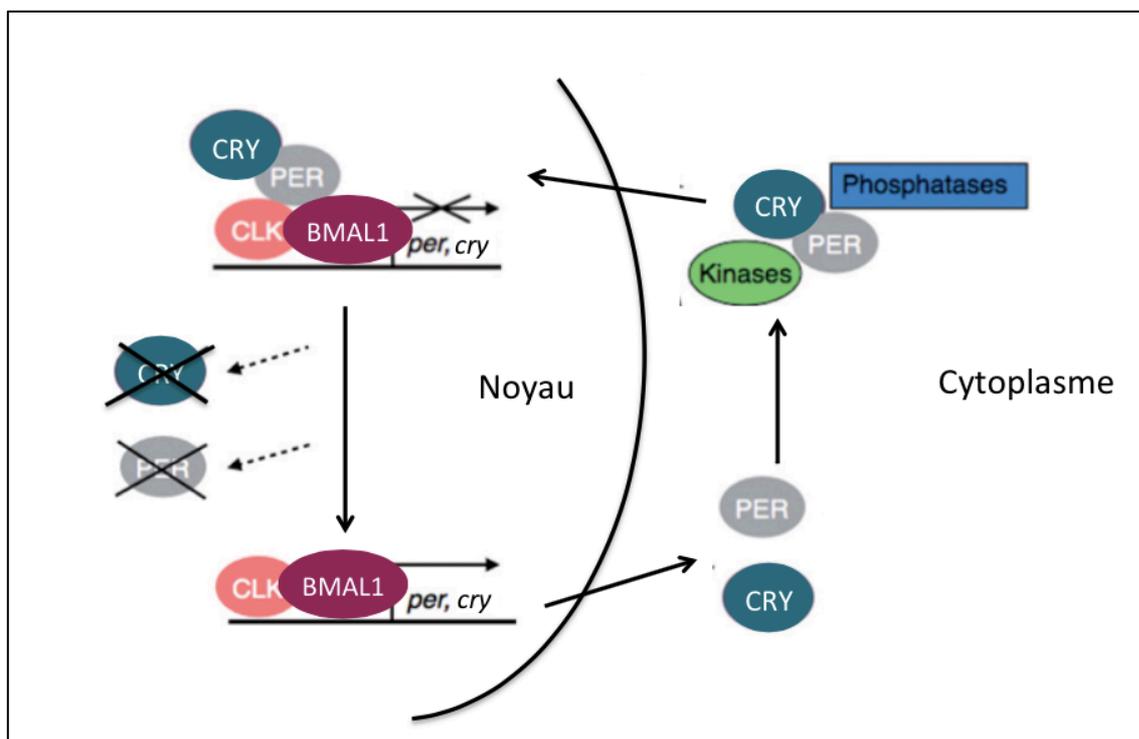


Fig 3. Boucles de régulation des gènes de l'horloge dans la cellule

La propagation du message régissant les rythmes circadiens dans l'ensemble de l'organisme s'accomplit par voie humorale via la mélatonine. Cette neurohormone, synthétisée à partir de la sérotonine, est sécrétée par la glande pinéale. Elle apparaît comme l'indicateur principal de la nuit biologique endogène à l'ensemble de l'organisme. Sa sécrétion est sensible à la lumière et permet à l'horloge de pouvoir s'adapter à l'environnement.

La production du cortisol est également un exemple de rythme circadien de l'organisme. Le cortisol est une hormone sécrétée par les glandes surrénales, synthétisé à partir du cholestérol. Sa régulation est sous contrôle hypothalamo-hypophysaire. La sécrétion de cortisol, comme l'ACTH<sup>5</sup> (hormone corticotrope) et le CRH<sup>6</sup> (Corticotropin-releasing hormone), suivent un cycle hautement rythmique de 24 heures, ce qui en fait un marqueur circadien important. En population normale, le taux de cortisol décroît pendant le jour biologique, avec un minimum autour de l'heure de coucher habituel, et croît en seconde partie de nuit biologique avec un pic peu avant l'heure de réveil habituel.

<sup>5</sup> ACTH Adréno corticotropin Hormone

<sup>6</sup> CRH Corticotropin Releasing Hormone

Le sommeil quant à lui peut se définir comme des modifications de l'état de conscience, du tonus musculaire et de l'activité cérébrale. Il est soumis au processus homéostatique (besoin de sommeil qui s'accroît avec le temps) et au rythme circadien du cycle veille-sommeil. On distingue le sommeil lent du sommeil paradoxal en fonction des caractéristiques de l'électroencéphalogramme et de l'électromyogramme lors de l'enregistrement du sommeil. Lors du sommeil lent, le tracé EEG est ralenti et synchronisé et l'activité musculaire est faible alors qu'en sommeil paradoxal, le système nerveux central est activé (tracé EEG désynchronisé) mais le tonus postural est aboli.

## b Outils d'évaluation du sommeil

### **Evaluation subjective du sommeil**

Un interrogatoire clinique permet de recueillir les antécédents, l'histoire du sommeil, le besoin de sommeil du sujet ainsi que les facteurs favorisants de troubles du sommeil. Ainsi, les horaires et le type de travail, l'hygiène de vie, les conditions environnementales et le respect du cycle veille-sommeil sont des paramètres qui doivent être analysés. De façon évidente, les traitements médicamenteux qui peuvent influencer sur le sommeil sont importants à prendre en compte. Une évaluation cognitive peut s'avérer également nécessaire.

Les échelles visuelles analogiques sont les outils simples les plus utilisés en première intention pour évaluer la qualité du sommeil de 0 à 10. Il est intéressant de noter que les données recueillies qui sont subjectives apportent un éclairage propre sur le ressenti de la qualité du sommeil qui peut différer de celle objectivement mesurée. Par la suite, les évaluations du sommeil font appel à des questionnaires validés et structurés dont le plus utilisé est le questionnaire de qualité du sommeil de Pittsburgh PSQI<sup>7</sup>[15]. Cet auto-questionnaire comporte dix-neuf questions portant sur le sommeil du mois précédent, et un score élevé correspond à un sommeil perturbé. Il permet ainsi de distinguer bons et mauvais dormeurs (valeur seuil de 5), et de quantifier l'importance des troubles ainsi que leur type.

---

<sup>7</sup> PSQI Pittsburgh Sleep Quality Index

Cette évaluation de la qualité globale du sommeil est souvent complétée par des questionnaires plus spécifiques, par exemple pour le dépistage d'une pathologie donnée, comme le questionnaire de Berlin pour le syndrome d'apnée du sommeil[24].

Au-delà de la problématique du sommeil, il existe des outils permettant d'évaluer le rythme des patients et leur préférence de phase (être du matin ou du soir) comme la CSM<sup>8</sup>[135].

**COMPOSITE SCALE OF MORNINGNESS (CSM)**  
SMITH CS et al., *Journal of Applied Psychology*, 1989, 74, p 728-738  
Traduction CACI H et al., *European Psychiatry*, 1999, 14, p 284-290

---

Les 13 questions suivantes concernent vos rythmes veille-sommeil et activité-repos. Cochez une seule réponse par question.

1. En ne considérant que le rythme de vie qui vous convient le mieux, à quelle heure **vous lèveriez-vous** en étant entièrement libre d'organiser votre **journée** ?
  - entre 5h 00 et 6h 30
  - entre 6h 30 et 7h 45
  - entre 7h 45 et 9h 45
  - entre 9h45 et 11h 00
  - entre 11h00 et midi
  
2. En ne considérant que le rythme de vie qui vous convient le mieux, à quelle heure **vous coucheriez-vous** sachant que vous êtes entièrement libre d'organiser votre **soirée** ?
  - entre 20h 00 et 21h 00
  - entre 21h 00 et 22h 15
  - entre 22h 15 et 0h 30
  - entre 0h 30 et 1h 45
  - entre 1h 45 et 3h 00
  
3. Dans des conditions adéquates (environnement favorable, sans contraintes particulières, etc.), à quel point cela vous est-il facile de vous lever le matin ?
  - pas facile du tout
  - pas très facile
  - assez facile
  - très facile
  
4. Comment vous sentez-vous durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?
  - pas du tout réveillé
  - peu éveillé
  - relativement éveillé
  - très éveillé
  
5. Comment vous sentez-vous durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?
  - très fatigué
  - plutôt fatigué
  - plutôt en forme
  - tout à fait frais et dispos

Fig 4. Composite Scale of Morningness (première page)

<sup>8</sup> CSM Composite Scale of Morningness

Un autre questionnaire couramment utilisé pour caractériser le chronotype, c'est-à-dire la typologie matinalité/vespéralité d'un individu, est le questionnaire de typologie circadienne de Horne et Östberg comportant dix-neuf situations de la vie quotidienne, et qui permet au sujet d'évaluer lui-même s'il est du matin ou du soir. Il est également possible d'évaluer les rythmes sociaux des sujets avec des outils comme la SRM<sup>9</sup>[100]. D'autre part, la CTI<sup>10</sup>[34] est également utilisée pour évaluer la typologie circadienne des patients par la biais de deux caractères, la rigidité ou flexibilité de leur rythme et le caractère languide ou vigoureux.

Enfin, l'agenda du sommeil est un outil très informatif en pratique clinique, qui reste subjectif mais plus précis qu'un interrogatoire. Il nécessite de recueillir chaque jour l'heure du coucher, l'heure d'extinction des lumières et l'heure d'endormissement, les horaires et les durées des éveils nocturnes, l'heure du réveil final et l'heure du lever, et les siestes dans la journée. Il est en moyenne effectué sur 15 à 21 jours. La qualité du sommeil est également estimée par le patient de 0 à 10. Certains agendas sont complétés par les horaires de travail, ce qui peut être précieux en cas d'horaires irréguliers ou décalés ou de travail de nuit, par l'humeur du patient ou son énergie. Le remplissage sur plusieurs semaines d'un agenda du sommeil permet au sujet de mieux prendre conscience de la qualité subjective de son sommeil. Son intérêt réside également dans la durée d'évaluation, et sur l'implication du patient dans sa propre évaluation, ainsi que dans le lien qui est créé avec le praticien.

---

<sup>9</sup> SRM Social Rhythm Metrics

<sup>10</sup> CTI Circadian Type Inventory

## AGENDA DU SOMMEIL

INSTRUCTIONS : Vous devez remplir ce questionnaire durant la première semaine à partir d'aujourd'hui.

|  | J0 | J1 | J2 | J3 | J4 | J5 | J6 | J7 |
|--|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Date de coucher (jj/mm) :  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  |
| Heure de coucher (h:min)   | :  | :  | :  | :  | :  | :  | :  | :  |
| Heure d'endormissement (h:min)   | :  | :  | :  | :  | :  | :  | :  | :  |
| Date de lever (jj/mm) :  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  | /  |
| Heure de réveil (h:min)  | :  | :  | :  | :  | :  | :  | :  | :  |
| Heure de lever (h:min)   | :  | :  | :  | :  | :  | :  | :  | :  |
| Nombre de siestes  |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Durée totale des siestes (h:min)   | :  | :  | :  | :  | :  | :  | :  | :  |
| Qualité du sommeil :<br>TB=très bien; B=bien; Mo=moyen;<br>Ma=mauvais; TMa=très mauvais              |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Nombre de cafés  |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Nombre de boissons alcoolisées   |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Nombre de cigarettes   |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Jour de la semaine   |    |    |    |    |    |    |    |    |
| COTER votre humeur chaque jour<br>(de+5 à -5)<br>-5=très dépressif<br>+5=très euphorique             |    |    |    |    |    |    |    |    |
| COTER votre énergie chaque jour<br>(de+5 à -5)<br>-5=très ralenti/fatigué<br>+5=très énergique/actif |    |    |    |    |    |    |    |    |

Fig 5. Exemple d'agenda du sommeil

### Evaluation objective du sommeil

La polysomnographie, ou polygraphie nocturne, permet l'enregistrement continu sur une nuit de plusieurs paramètres du sommeil, comprenant : un électroencéphalogramme, un électromyogramme des membres supérieurs et inférieurs, une saturométrie, un électrocardiogramme. Cet examen médical fréquemment utilisé à visée diagnostique fait aussi office de « gold standard » en recherche sur le sommeil[152]. Il permet d'avoir accès à de nombreux paramètres du sommeil comme le temps passé au lit, la période de sommeil (du moment de l'endormissement au réveil définitif), le temps total de sommeil (période de sommeil moins la durée de la veille intra-sommeil), la latence d'endormissement, la latence de survenue du premier sommeil paradoxal, le nombre d'éveils et leur durée. La PSG<sup>11</sup> peut être couplé en laboratoire à un enregistrement audio-vidéo. Cependant cet enregistrement du sommeil ne reflète pas le sommeil des sujets sur une période mais seulement sur une nuit. De plus, cet enregistrement fournit des mesures très précises sur l'architecture du sommeil mais peu sur les rythmes. Pour cela d'autres outils d'exploration peuvent être nécessaires, comme l'actigraphie, qui est l'outil le plus utilisé permettant une analyse des rythmes des individus.

<sup>11</sup> PSG Polysomnographie

L'actigraphie, par le simple port en continu d'un accéléromètre au poignet (sous la forme d'une petite montre), permet de quantifier les mouvements d'une personne en fonction du temps. Les longues périodes d'inactivité sont assimilées à des périodes de sommeil. L'actimétrie permet de déterminer l'heure de début et de fin du sommeil, la durée de la période totale de sommeil, la durée de la plus longue période d'activité et d'inactivité ainsi que le nombre d'éveils. Les patients doivent porter la montre en continu et remplir en parallèle un agenda du sommeil. Les données de l'actigraphie ont été validées par comparaison à celles de la PSG et de l'agenda du sommeil. La concordance entre les évaluations varie selon le type de sujets et de matériel utilisé, mais reste globalement bonne[130] (concordance du temps de sommeil de 97% pour les sujets sains et de 88% en moyenne dans le cas de malades souffrants de troubles psychiatriques ou de troubles du sommeil). Le résultat d'une évaluation actigraphique sur plusieurs jours peut être représenté par un actogramme (figure 6) représentant en noir l'activité du sujet, les périodes de sommeil étant considérées comme les périodes sans activité. Ces caractéristiques font de l'actigraphie un outil de choix dans la recherche sur les rythmes circadiens et sur le sommeil. Dans la pratique, l'actigraphie est un outil validé et recommandé par la American Academy of Sleep Medicine[102] pour la détermination des profils de veille-sommeil chez les populations adultes en bonne santé ; pour le diagnostic des troubles du rythme circadien (type irrégulier, libre-cours, avance de phase, retard de phase ou travail posté) ; et pour évaluer la compliance et la réponse à un traitement donné.

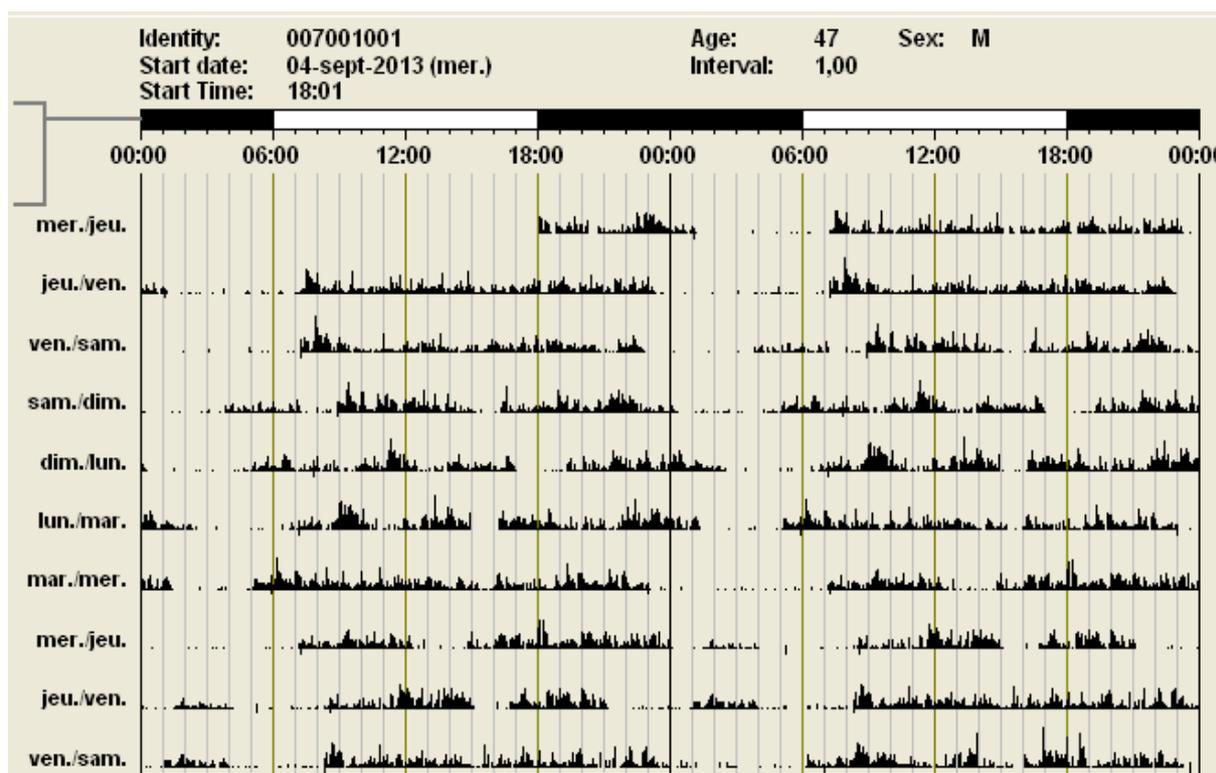


Fig 6. Exemple d'actogramme

### c Perturbations présentes dans les troubles bipolaires

Dans cette thèse, nous nous focaliserons sur les perturbations circadiennes et du sommeil persistant lors de la rémission. Nous présenterons les données actuelles concernant les marqueurs circadiens et du sommeil les plus fréquemment étudiés chez les patients bipolaires. Nous décrirons également les marqueurs circadiens observés chez les apparentés de premier degré de patients bipolaires pouvant révéler de potentiels endophénotypes. Enfin, nous considérerons les particularités circadiennes symptomatiques ou infra-symptomatiques rapportées par les patients ou observées par un clinicien, directement ou avec l'aide de questionnaires. Ces particularités recouvrent essentiellement des caractéristiques du sommeil et le chronotype (ou profil vespéral/matinal) mais peuvent s'étendre aussi à d'autres marqueurs circadiens.

La prévalence des troubles des rythmes circadiens chez les patients bipolaires a été peu étudiée dans la littérature. Une étude récente de 104 patients bipolaires euthymiques a trouvé que 32% des patients remplissaient des critères de CRSWD<sup>12</sup> selon l'ICSD-3, dont

<sup>12</sup> CRSWD Circadian Rhythm Sleep Wake Disorder

27 patients présentaient des critères du syndrome de retard de phase. De façon intéressante, il n'y avait pas d'impact du traitement médicamenteux sur le diagnostic de CRSWD[147].

### **Marqueurs circadiens**

L'évaluation par des questionnaires de matinalité-vespéralité, met en évidence un chronotype significativement plus vespéral chez les patients bipolaires comparés aux sujets témoins[156], pouvant suggérer un retard de phase. On observe d'autre part chez des patients bipolaires en rémission des horaires des routines sociales (premier contact social, petit déjeuner, départ du domicile et le début de l'activité scolaire ou professionnelle) plus tardives comparés à des témoins sains, mesurés par la Social Rhythms Metric, et des irrégularités des horaires de sommeil d'un jour sur l'autre dans la semaine[70]. L'étude de Boudebessé et al. montre également que les patients en rémission présentent des rythmes d'amplitude moindre, évalués par l'Inventaire de Typologie Circadienne[10].

### **Marqueurs du sommeil**

En comparant le sommeil de patients bipolaires en rémission à celui de patients avec insomnie et de témoins sains, on observe: des critères diagnostiques d'insomnie primaire chez 55% des bipolaires, un score à l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI) > 5, révélant des perturbations du sommeil cliniquement significatives chez 70% des patients bipolaires, une qualité subjective du sommeil moindre, une latence du sommeil et une durée des éveils nocturnes plus longues chez les patients bipolaires comparé aux bon dormeurs [22]. Plusieurs méta-analyses récentes de la littérature mettent ainsi en évidence de nombreuses anomalies du sommeil dans le TB, et notamment une durée du sommeil et une latence d'endormissement plus longues, une efficacité du sommeil moindre et une durée des éveils nocturnes après le début du sommeil plus importante[53] [111]. Une étude suggère particulièrement que les patients bipolaires auraient une variabilité plus importante de certains marqueurs circadiens (durée du sommeil et durée des éveils nocturnes) que dans la population générale, ce qui pourrait constituer une vulnérabilité circadienne[95].

Chez les apparentés, aucune différence significative n'est observée au niveau de la SRM<sup>13</sup> et du PSQI chez des enfants dont l'un des parents présente un trouble bipolaire, comparés à des enfants de parents sans troubles bipolaires [71].

Les études de polysomnographie chez les patients bipolaires retrouvent des perturbations tant lors des épisodes thymiques que lors des rémissions[60]. En période de rémission, des éveils nocturnes plus fréquents sont décrits, témoignant d'une fragmentation du sommeil. Une revue de la littérature a récemment décrit un plus haut pourcentage de temps en phase 1 de sommeil chez les patients atteints de troubles bipolaires[111]. Peu d'autres différences significatives ont été rapportées dans la littérature.

#### d Marqueurs circadiens endocriniens

La mélatonine et le cortisol constituent les marqueurs circadiens endocriniens les plus étudiés dans les troubles bipolaires[93]. La mélatonine indique la nuit biologique à l'ensemble de l'organisme. En situation normale, son taux croît pendant la nuit, décroît autour de l'heure de lever habituelle et reste quasiment indétectable pendant la journée. La décroissance de l'amplitude nocturne de la mélatonine est observée lors des épisodes dépressifs et persiste en période de rémission chez des patients atteints de troubles bipolaires comparés à des contrôles normaux, et son pic de sécrétion est retardé par rapport aux sujets sains[92]. Ces anomalies de sécrétion de la mélatonine ne sont pas retrouvées chez des patients souffrant de dépression unipolaire[112]. L'hypersensibilité de la mélatonine en réponse à la lumière pourrait constituer un marqueur circadien trait pertinent des troubles bipolaires. Cette hypersensibilité de la mélatonine à la lumière est également observée chez des apparentés de premier degré de patients souffrant de troubles bipolaires en comparaison à des témoins appariés sur l'âge, ce qui fait de ce marqueur trait un endophénotype probable[50]. L'hypersensibilité à l'effet suppressif de la lumière sur la sécrétion nocturne de mélatonine augmente avec la charge génétique : les enfants sains de deux parents souffrant de troubles thymiques majeurs affichent une plus grande sensibilité que les enfants ayant un seul parent malade comparés à des témoins[39]. De plus, des chercheurs ont montré que chez des sujets à haut risque de troubles

---

<sup>13</sup> SRM Social Rythms Metric

bipolaires, on retrouvait un pic de mélatonine nocturne plus tardif et émoussé au moment où la maladie se déclare[107]. Cependant, les études relatives à la mélatonine dans les troubles bipolaires sont encore peu nombreuses et concernent des effectifs réduits en comparaison aux troubles dépressifs unipolaires.

En période euthymique, le taux de cortisol matinal est plus élevé chez les patients qu'en population générale, pouvant constituer un marqueur trait potentiel[2]. Cette élévation semble être un biomarqueur potentiel de la maladie, retrouvée de façon persistante dans toutes les études, selon une revue récente[20]. Une autre revue de la littérature montre également que des sujets à risque de troubles bipolaires ont un taux de cortisol qui est plus élevé à des moments différents de la journée[92]. Enfin, une augmentation du cortisol vespéral a été rapportée chez des apparentés de premier degré de patients atteints de troubles bipolaires, élévation persistante dans un suivi d'au moins 2 ans[48]. Ces données préliminaires font de l'élévation circadienne du cortisol un endophénotype circadien candidat.

De nombreuses études montrent donc des perturbations de marqueurs du sommeil et de marqueurs circadiens chez les patients bipolaires en phase normothymique, ainsi que chez des sujets à risque et chez les apparentés. Ces perturbations ont été évaluées subjectivement par des questionnaires et mises en évidence objectivement par des outils d'évaluation du sommeil comme la polysomnographie et l'actigraphie. Enfin, des perturbations de la sécrétion de mélatonine et du cortisol sont également observées chez ces patients, pouvant être des biomarqueurs potentiels des troubles bipolaires. Ces perturbations sont à l'origine modèles chronobiologiques et d'hypothèses physiopathologiques que nous allons décrire par la suite.

### 1.1.2 Modèles chronobiologiques et hypothèses physiopathologiques

#### a Modèles chronobiologiques

Dans la littérature, il existe deux modèles principaux pouvant expliquer la physiopathologie des troubles bipolaires. Ces deux modèles postulent un rôle majeur des

anomalies des rythmes et du sommeil dans les rechutes thymiques des patients et peuvent être considérés comme complémentaires.

Le modèle de Grandin et al.[57] postule que des perturbations environnementales, c'est-à-dire des événements de vie, vont entraîner des changements dans les « zeitgebers sociaux » qui vont alors interagir avec des anomalies préexistantes du pacemaker circadien, et vont avoir pour conséquence une perturbation des rythmes sociaux, puis par cascade une dérégulation des rythmes biologiques, induisant des symptômes somatiques qui pourront précipiter les épisodes thymiques. Ce modèle postule une plus grande vulnérabilité des patients atteints de troubles bipolaires à ces perturbations des rythmes circadiens.

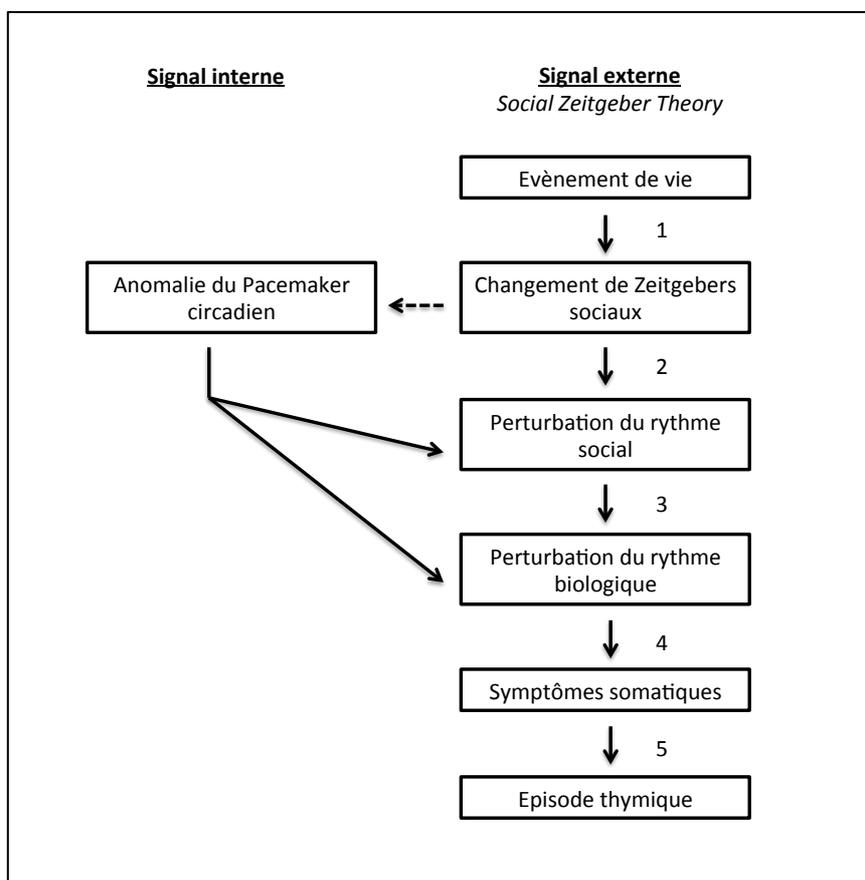


Fig 7. Description des signaux internes et externes de la théorie des zeitgebers sociaux  
From : The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: Review and evaluation ; Grandin 2006[57]

Ultérieurement, Harvey ouvre le modèle circadien des troubles bipolaires au champ théorique du sommeil[60], soulignant les interactions étroites de l'axe circadien et de l'axe du sommeil dans les travaux sur les troubles bipolaires. Elle propose un modèle qui ne confond pas ces deux champs mais les lie par le biais de la vulnérabilité génétique, et par

leur effet couplé sur le circuit sérotoninergique et dopaminergique. Ainsi, la vulnérabilité génétique chez les patients bipolaires pourrait être à l'origine d'anomalies dans le fonctionnement circadien des patients, et de troubles du sommeil qui interagiraient entre eux, d'une part pour s'entretenir, mais auraient aussi un effet couplé sur les circuits sérotoninergiques et dopaminergiques, entraînant des effets secondaires sur la régulation de l'humeur.

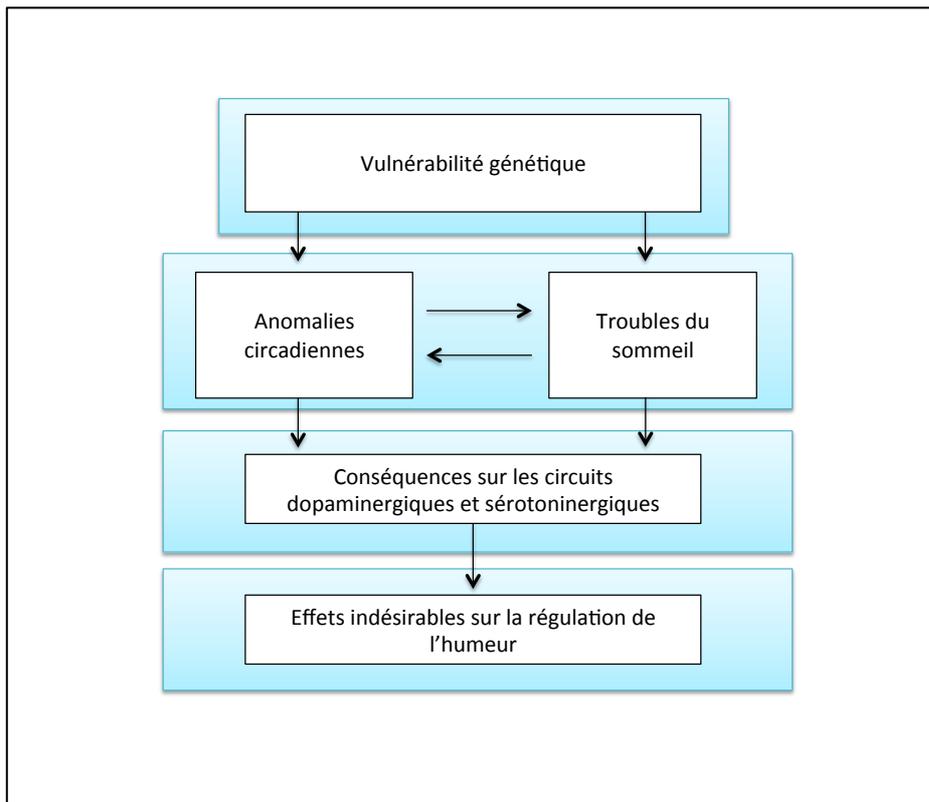


Fig 8. Relation bidirectionnelle entre sommeil, rythme circadien et régulation de l'humeur dans les troubles bipolaires From Harvey, Am J Psychiatry 2008[60]

Selon ces modèles, il apparaît donc un lien complexe et bidirectionnel entre les troubles de l'humeur tels que les troubles bipolaires et les troubles circadiens. Ainsi une dérégulation du rythme circadien serait un facteur de risque de déclencher un épisode dépressif ou maniaque alors que la maladie bipolaire semble être un facteur de dérégulation circadienne en elle-même, entraînant des symptômes psychiatriques.

## b Gènes circadiens dans les troubles bipolaires

Il existe peu d'études méthodologiquement robustes dans la littérature concernant les variations des gènes circadiens dans les troubles bipolaires. Plusieurs études d'association génétique ont suggéré des associations entre des polymorphismes des gènes circadiens et les troubles bipolaires, en particulier les gènes CLOCK, ARNTL1, NR1D1, PER3, RORB et CSNK1<sup>14</sup>[94]. Peu d'études ont pu montrer une corrélation entre le génotype des patients et un phénotype circadien particulier à de rares exceptions comme l'association des certains variants de TIMELESS et RORA avec la préférence de phase ou l'amplitude des rythmes[38]. Cependant une étude récente a pu corrélérer la présence d'un variant fonctionnel du gène de l'ASMT<sup>15</sup> (rs4446909) chez des patients bipolaires avec des caractéristiques circadiennes et du sommeil, notamment une durée de sommeil plus longue, un taux d'activité plus grand lors des périodes de sommeil, et une variabilité inter-jour plus importante[51]. Certains variants communs du gène de l'ASMT ont pu être associés aux troubles bipolaires, et corrélés avec une baisse d'activité de l'enzyme ASMT, mettant en avant le rôle possible de l'ASMT dans la vulnérabilité à ces troubles[39]. Certains gènes circadiens tels que NPAS2<sup>16</sup> ont également été associés à une saisonnalité dans les troubles bipolaires, certains variants génétiques pouvant conférer une moindre capacité d'adaptation aux saisons et à la luminosité[52]. De futures recherches dans ce domaine devraient permettre de clarifier le rôle de ces gènes dans la vulnérabilité génétique aux troubles bipolaires, puisqu'ils pourraient être considérés comme des facteurs de risque des troubles bipolaires et/ou des modulateurs de l'expression clinique.

## c Anomalies fonctionnelles du cortex préfrontal dorso-latéral et troubles circadiens

Une étude a montré que les altérations circadiennes dans les troubles bipolaires étaient associées à certaines anomalies fonctionnelles du cortex préfrontal dorso-latéral lors de tâches de mémoire de travail chez des patients bipolaires[91]. Bien que ces

---

<sup>14</sup> ARNTL1 Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1,  
NR1D1 Nuclear Receptor Subfamily 1 Group D Member 1,  
ROR RAR-related orphan receptors (A et B)  
CSNK1 Caseine Kinase 1

<sup>15</sup> ASMT Acétylsérotinine O-méthyltransférase

<sup>16</sup> NPAS 2 Neuronal PAS domain Protein 2

observations soient isolées pour l'instant et n'aient pas été répliquées, elles pourraient ajouter un argument pour considérer ces troubles circadiens comme marqueurs « traits » et aider à comprendre leur rôle dans la physiopathologie des troubles bipolaires.

#### d Traitements thymorégulateurs et rythmes circadiens

Sur le plan médicamenteux, les effets du lithium pourraient également être soutenus par une action sur les rythmes. En effet, plusieurs hypothèses soutiennent que le lithium pourrait avoir un effet stabilisateur sur les rythmes circadiens, du fait de son action au niveau moléculaires sur l'expression de protéines de l'horloge (GSK3<sup>17</sup>, Clock). Une revue récente présente les arguments entre les hypothèses chronobiologiques et la réponse au lithium[101], et indique qu'un traitement au long cours par lithium stabiliserait le rythme circadien en améliorant la rythmicité quotidienne de l'activité. Selon cette revue de la littérature, le lithium agirait directement sur les mécanismes de l'horloge moléculaire, pourrait retarder la phase et le pic de température corporelle ainsi que réduire l'amplitude et la durée du rythme d'activité. Abe et al. suggèrent que le lithium agirait directement sur les noyaux supra-chiasmatiques pour ralentir le rythme des neurones[1]. Enfin, Yoshikawa et son équipe vont plus loin et font l'hypothèse que l'action du lithium sur l'humeur des patients atteints de troubles bipolaires agirait via la resynchronisation des rythmes veille-sommeil. Dans une étude chez des souris, ils ont montré que le lithium à forte dose ralentissait les périodes circadiennes dans le noyau supra-chiasmatique, dans le bulbe olfactif, dans l'éminence médiane et dans la substance noire de façon spécifique et dose dépendante[158]. Il existe donc un certain nombre d'arguments observationnels et expérimentaux montrant que le lithium pourrait avoir une action circadienne dans les troubles bipolaires. Les recherches demandent à être approfondies et étayées mais ces données renforcent l'idée que les rythmes circadiens font partie intégrante et jouent un rôle majeur dans les troubles bipolaires.

D'autre part, le Valproate pourrait également avoir une action bénéfique sur les rythmes circadiens, et pourrait agir en avançant ou en retardant la phase[69] [79].

---

<sup>17</sup> GSK3 Glycogen Synthase Kinase 3

### 1.1.3 Conséquences cliniques et thérapeutiques

#### a Implications cliniques

Les perturbations des rythmes et du sommeil chez les patients souffrant de troubles bipolaires constituent un enjeu thérapeutique de taille, du fait de leurs répercussions probables sur la pathologie elle-même, ainsi que sur la santé physique des patients. En effet, les troubles du sommeil chroniques ont des répercussions négatives qui sont également reconnues en population générale, sur l'humeur, les fonctions cognitives ou la motivation.

#### **Hyperréactivité émotionnelle**

D'une part, certains auteurs ont mis en évidence que les troubles du sommeil chez ces patients durant les périodes de rémission participaient à une hyper réactivité émotionnelle, notant une sur-activation de l'amygdale, en lien avec une baisse d'activation du cortex préfrontal. Cette hyperactivité émotionnelle pourrait entraîner une labilité de l'humeur plus grande et précipiter l'apparition d'épisodes thymiques [6]. Ceci est compatible avec l'étude de Sylvia et al.[146] montrant que les patients rechutent d'autant plus rapidement qu'ils présentent des anomalies du sommeil. Saunders et al en 2015 ont également montré dans une étude longitudinale que des femmes souffrant de troubles bipolaires présentaient une sévérité plus importante de leur maladie et une fréquence des épisodes thymiques plus élevée lorsque leur qualité du sommeil était mauvaise[133].

#### **Symptômes dépressifs**

Les troubles du sommeil chroniques peuvent également avoir un impact majeur sur l'apparition de symptômes dépressifs chez ces patients, du fait de la diminution de leur qualité de vie d'une part, et des conséquences physiopathologiques d'un sommeil moins efficace et d'une asthénie chronique. De fait, les troubles du sommeil sont des facteurs de rechute importants dans les troubles bipolaires[62].

## **Comorbidités psychiatriques**

Certaines comorbidités comme les conduites suicidaires, et l'impulsivité[63] ou les mésusages d'alcool[82] ont également été mises en lien avec les anomalies des rythmes circadiens et du sommeil. Une étude a notamment montré une association entre des variations génétiques de certains gènes de l'horloge endogène et les conduites suicidaires chez des patients bipolaires[119].

## **Qualité de vie**

Peu d'études ont examiné le lien entre la qualité de vie des patients et leurs rythmes. Cependant une étude récente a montré que la dérégulation des rythmes (évaluée par auto-questionnaire) était associée à une qualité de vie moindre chez les patients bipolaires, indépendamment des troubles du sommeil, des traitements hypnotiques et de la sévérité des symptômes thymiques[28].

## **Troubles cognitifs**

Dans l'étude précédente, les chercheurs ont utilisés une échelle d'auto-évaluation des rythmes, la BRIAN (Biological Rhythm Interview of Assessment in Neuropsychiatry). Cette échelle comprend 18 items mesurant le sommeil, l'activité globale, les rythmes sociaux et le comportement alimentaire, notés de 1 (pas de difficultés) à 4 (difficultés majeures), avec un score élevé indicateur de dérégulation biologique des rythmes. Cette échelle a permis d'associer une dérégulation des rythmes avec un fonctionnement cognitif moindre chez des patients bipolaires euthymiques[54]. D'autre part, Russo et al. ont mis en évidence que des troubles du sommeil chez ces patients contribuaient de façon directe à un fonctionnement cognitif altéré dans les domaines de la cognition sociale et de la mémoire de travail[129].

## **Sujets à risque**

L'étude des troubles circadiens et du sommeil chez des sujets à haut risque pourrait permettre de caractériser des endophénotypes et de mettre en place de nouvelles stratégies thérapeutiques et de prévention. Ainsi, Ng Th et al.[111] ont mis en évidence dans une méta-analyse récente chez des sujets à haut risque une plus grande variabilité d'efficacité du sommeil et une moins grande amplitude de phase que les sujets contrôles. De plus, une méta-analyse récente[92], les auteurs mettent en évidence des irrégularités du

cycle veille-sommeil, un sommeil de mauvaise qualité et des dérégulations circadiennes chez les sujets à risque de troubles bipolaires. Ils suggèrent que la mauvaise qualité du sommeil, les réveils nocturnes et un sommeil inadapté seraient des facteurs prédictifs possibles des troubles bipolaires.

## **Troubles métaboliques**

Les liens entre les troubles du sommeil et des rythmes avec le syndrome métabolique seront détaillés dans les parties suivantes et feront l'objet de l'étude de cette thèse.

### **b Implications thérapeutiques**

La caractérisation et l'évaluation des conséquences physiques et psychiques des troubles du sommeil et des rythmes circadiens chez les patients bipolaires font évoluer de plus en plus la prise en charge de ces patients, notamment dans les stratégies de prévention de la rechute. D'une part, on assiste à la mise en place de psychothérapies ciblant ces anomalies, d'autre part ces troubles pourraient influencer sur nos prescriptions médicamenteuses ou le recours à certaines « chronothérapies ».

## **Psychoéducation**

En premier lieu, la psychoéducation est un outil thérapeutique qui a montré ses preuves dans la prévention des décompensations thymiques chez ces patients quand elle est complémentaire à un traitement médicamenteux[145]. Même si elle cible de nombreux aspects, celui de la régularité des rythmes est un aspect important de la psychoéducation.

## **IPSRT<sup>18</sup>**

Les thérapies interpersonnelles des rythmes sociaux ont pour objectif de faire le lien entre humeur et événements de vie, et d'identifier les facteurs précipitants de désynchronisation des rythmes. Elles doivent permettre aux patients d'accepter la chronicité de leur maladie, et de mettre en place des routines sociales et des rythmes veille/sommeil réguliers afin de prévenir les rechutes thymiques. Des études prospectives

---

<sup>18</sup> IPSRT Interpersonal and Social Rhythm Therapy

ont montré l'efficacité de ces thérapies dans le pronostic des troubles bipolaires, et dans la prévention chez des adolescents à haut risque[47][56].

Une étude récente a également montré que l'IPSRT en adjonction d'un traitement médicamenteux améliorerait le fonctionnement social de jeunes patients bipolaires. En plus d'améliorer les symptômes thymiques[66].

### **Traitements médicamenteux**

Les marqueurs circadiens semblent pouvoir être des biomarqueurs candidats pour une prédiction individualisée de la réponse au lithium et au Valproate (voir plus haut). Cependant les études concernant ce domaine sont encore peu développées et restent à confirmer. Ces données récentes sur les possibles implications circadiennes des mécanismes d'action des traitements thymorégulateurs ont un intérêt dans la compréhension de la physiopathologie des troubles bipolaires et constituent des pistes de facteurs de prédiction de réponse au traitement. D'un autre côté, l'intérêt d'un traitement par mélatonine chez les patients souffrant de troubles bipolaires reste à explorer, notamment pour son rôle dans le traitement des troubles du sommeil qui pourrait prévenir les rechutes et soigner les prodromes des crises thymiques. La mélatonine pourrait également avoir un usage dans la prévention du syndrome métabolique chez les patients traités par antipsychotiques selon certaines études[103].

### **Luminothérapie et déprivation de sommeil**

Enfin, dans les troubles bipolaires, la luminothérapie, c'est-à-dire l'exposition à une lumière artificielle quotidiennement, est une stratégie efficace pour le traitement des épisodes dépressifs[5]. Il est également important de noter que des stratégies de traitement qui s'appuieraient sur un déphasage de rythme sont également à l'étude dans la prise en charge des phases aiguës chez ces patients, notamment une déprivation de lumière ou de sommeil[62]. En effet la déprivation de sommeil combinée avec une luminothérapie intensive serait un bon traitement complémentaire des thérapeutiques classiques pour les épisodes dépressifs majeurs.

Les anomalies du sommeil et des rythmes sont présentes chez les patients atteints de troubles bipolaires lors des périodes d'euthymie, c'est-à-dire en dehors des épisodes dépressifs ou maniaques. On parle ainsi de caractéristiques « traits » de la maladie. De fait, de nombreuses études montrent que les patients ont une moins bonne qualité du sommeil que les sujets sains, ils ont une latence de sommeil plus longue, des éveils nocturnes plus longs et une efficacité du sommeil moindre. De plus, ils ont tendance à présenter un chronotype plus vespéral et à avoir des horaires de vie plus irréguliers. Toutes ces perturbations ont des répercussions sur l'humeur, les comorbidités psychiatriques et sur la qualité de vie des patients, ce qui mène à une augmentation de la morbidité et de la mortalité de la maladie. Il semble donc important que les patients soient dépistés en amont des répercussions sur leur santé, et traités en fonction. En effet, il existe des outils de prise en charge des troubles du sommeil comme la psychoéducation, les thérapies spécifiques comme l'IPSRT, la luminothérapie ou des traitements médicamenteux en dernière intention. D'autre part, la recherche récente sur le lithium décrit un possible effet de resynchronisation des rythmes circadiens. Le lithium semble ainsi avoir un effet sur les rythmes des patients en modifiant leur amplitude et leur période. La détection d'anomalies circadiennes chez les patients atteints de troubles bipolaires pourrait alors devenir un facteur de prédiction individualisé de la réponse au traitement. De même, un autre thymorégulateur, le Valproate paraît également avoir des effets circadiens.

Il existe deux modèles chronobiologiques dans la littérature sur les troubles bipolaires impliquant la régulation des rythmes avec la survenue des troubles de l'humeur. Ces modèles confortent l'importance des rythmes et du sommeil dans la physiopathologie des troubles bipolaires, via les symptômes somatiques selon Grandin et al, ou via les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques selon Harvey et al. Ces données incitent à intégrer les troubles du sommeil et des rythmes circadiens dans la caractérisation des troubles bipolaires, d'autant plus qu'il semble exister des variations génétiques en rapport, pouvant expliquer une vulnérabilité particulière de ces patients. Enfin, une étude décrit des anomalies de fonctionnement du cortex pré-frontal chez des patients bipolaires présentant des troubles circadiens, ce qui va également dans ce sens.

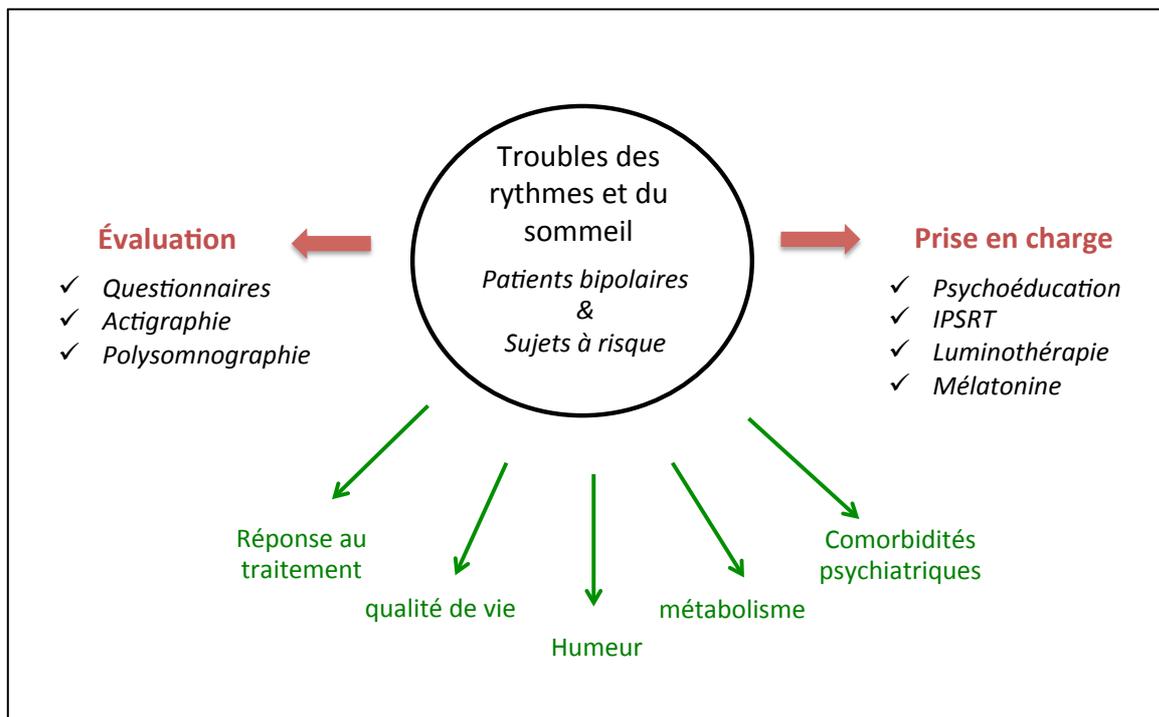


Fig 9. Évaluation et prise en charge du syndrome métabolique dans les troubles bipolaires

## 1.2 Syndrome métabolique dans les troubles bipolaires

### 1.2.1 Description et prévalence

#### a Définition du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est défini selon la National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP ATP III) depuis 2001 par la présence de trois ou plus des anomalies métaboliques suivantes : Obésité abdominale, définie par un tour de taille supérieur à 88 cm chez la femme et 102 cm chez l'homme ; hypertriglycéridémie définie par un taux de triglycérides supérieur à 1,5 g/L ou traitement par traitement anti-lipidique ; un taux bas de HDL cholestérol inférieur à 0,4 g/L chez les hommes ou 0,5 g/L chez les femmes ; hypertension artérielle ou traitement antihypertenseur; hyperglycémie supérieur à 1,1 g/L ou traitement hypoglycémiant. Par la suite, le NCEP ATP III-A définit en 2005 le seuil d'hyperglycémie supérieure à 1,0 g/L (voir Table 1).

La définition du syndrome métabolique a évolué depuis sa première définition dans les années 1990 par Reaven[125], et il en existe actuellement plusieurs, sujettes à controverse[72]. En effet, la communauté scientifique met en doute la pertinence de rassembler les critères métaboliques sous une « maladie commune » dont la physiopathologie commune est inconnue, bien que l'insulino-résistance ait été au centre de la définition pendant un temps. De fait, ces critères peuvent être considérés ensemble comme des facteurs de risque d'athérosclérose et de diabète de type II, définissant des profils de sujets « à risque » plutôt que comme un véritable syndrome. Dans cette thèse, la notion de syndrome métabolique est importante sur le plan épidémiologique, car elle permet de mettre en avant la prévalence majeure de sujets « à risque » cardiovasculaire chez les patients souffrants de troubles bipolaires. Nous nous sommes intéressés aux anomalies métaboliques de façon plus élargie dans un souci d'exhaustivité et en considérant que sur le plan physiopathologique il n'y avait pas d'intérêt scientifique à se limiter aux seuls composants du syndrome métabolique.

| <b>Variable</b>                   | <b>ATP III</b>                                | <b>ATP III-A</b>                              |
|-----------------------------------|---|---|
| <b>Tour de taille(cm)</b>         | <b>Hommes &gt; 102, Femmes &gt; 88</b>        | <b>Hommes &gt; 102, Femmes &gt; 88</b>        |
| <b>Pression artérielle (mmHg)</b> | <b>≥130/85 ou traitement antihypertenseur</b> | <b>≥130/85 ou traitement antihypertenseur</b> |
| <b>HDL (mg/dL)</b>                | <b>Hommes &lt; 40, Femmes &lt; 50</b>         | <b>Hommes &lt; 40, Femmes &lt; 50</b>         |
| <b>Triglycérides (mg/dL)</b>      | <b>≥150</b>                                   | <b>≥150</b>                                   |
| <b>Glucose(mg/dL)</b>             | <b>≥110 ou traitement hypoglycémiant</b>      | <b>≥100 ou traitement hypoglycémiant</b>      |

Table 1. Syndrome métabolique selon le NCEP ATP III et le NCEP ATP III-A

### b Prévalence

La présence d'un syndrome métabolique chez les patients atteints de troubles bipolaires est désormais documentée dans de nombreux pays[23]. La prévalence atteint 36 à 49%, comparé à 32% dans la population générale aux Etats-Unis, et atteint 37,3% selon Vancampfort[150]. Cette proportion de patients atteints de syndrome métabolique est de plus de 30% chez les patients non traités pour leurs troubles bipolaires et de 45 % chez les patients traités par antipsychotiques. Au total, les patients atteints de troubles bipolaires ont en moyenne une espérance de vie qui est réduite de 10 à 15 ans comparé à la population générale, et 38 % de cette mortalité vient de maladies cardiovasculaires, avec un risque multiplié par quatre comparé à la population générale[153].

Le risque de syndrome métabolique augmente de trois fois chez les patients après l'âge de 30 ans selon plusieurs études, et il atteint indifféremment les femmes et les hommes[29].

Si l'on s'intéresse individuellement à chaque critère du syndrome métabolique, on note qu'environ la moitié des patients bipolaires souffrent d'obésité abdominale et d'hypertension artérielle, un sur six présente une hyperglycémie à jeun significative (supérieur à 100 mg/dL) et approximativement 40% ont un bilan lipidique perturbé (HDL ou triglycérides)[150]. (voir Fig 10)

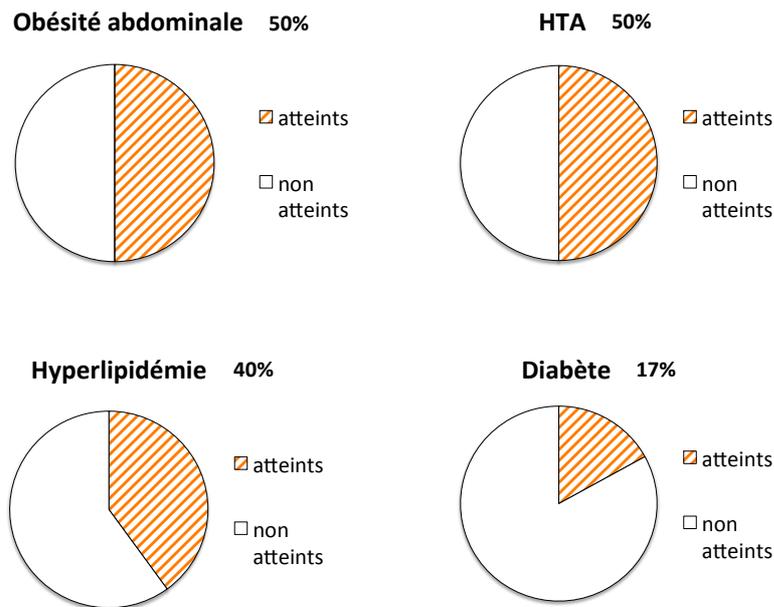


Fig 10. Prévalence des critères du syndrome métaboliques dans les troubles bipolaires selon Vancampfort et al, 2013

Vancampfort et son équipe ont étudié l'hétérogénéité de la prévalence du syndrome métabolique dans trente-sept études issues de la littérature, et avancent le fait que cette dernière serait attribuable à la région d'étude et à l'âge moyen des sujets étudiés. Cette méta-analyse a permis de classer la prévalence du syndrome métabolique chez les patient atteints de troubles bipolaires en fonction de la région géographique (voir Fig11), avec dans l'ordre décroissant la Nouvelle-Zélande et l'Australie avec 64,2%, puis l'Amérique du Nord (49,3%), l'Asie (39,6%), l'Amérique du Sud (38,2%) et l'Europe (32,4%). En comparaison, la prévalence du syndrome métabolique ajustée sur l'âge dans la population générale est de 18,4% chez les hommes et 14,4% chez les femmes en Europe ; 28,8% chez les hommes et 31,8% chez les femmes en Asie et 15,7% chez les hommes et 23,7% chez les femmes aux USA. De façon schématique, la figure 12 représente la différence de prévalence du syndrome métabolique dans la population générale (moyenne hommes/femmes) comparé à la population de patients bipolaires dans ces trois régions géographiques.

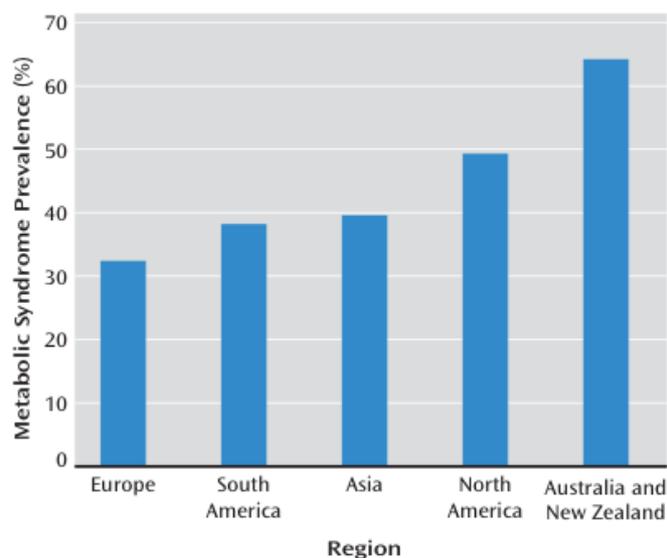


Fig 11. Prévalence du syndrome métabolique selon la région géographique, from : Vancampfort, Am J Psychiatry 2013[150]

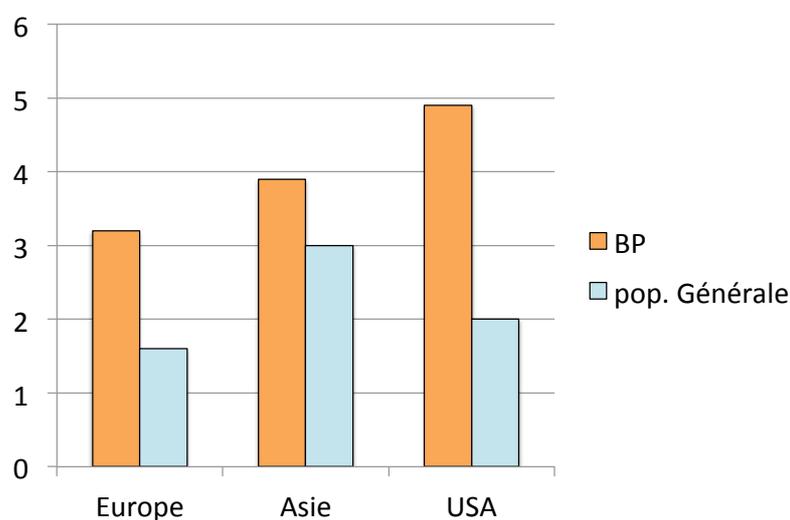


Fig 12. Syndrome métabolique chez les patients bipolaires vs dans la population générale, selon Vancampfort, Am J Psychiatry 2013[150]

Au total, les anomalies métaboliques touchent largement les patients atteints de troubles bipolaires, dans toutes les régions géographiques, indifféremment selon le sexe et même en l'absence de traitement antipsychotique. De plus, ces comorbidités sont présentes également chez les patients jeunes atteints de troubles bipolaires, ce qui en fait un facteur de risque de mortalité d'autant plus important au vu de l'évolution chronique de la maladie. Une étude de 2009[40] a montré que chez des patients bipolaires âgés de 6 à 18 ans, 36% avaient au moins deux comorbidités somatiques, versus 8% chez les jeunes patients avec d'autres pathologie psychiatriques. Ces données mettent en avant la

nécessité de mieux connaître les facteurs de risque de troubles métaboliques chez ces patients pour mieux les prévenir et ainsi diminuer la morbi-mortalité des troubles bipolaires.

## 1.2.2 Hypothèses étiologiques et physiopathologiques

### a Facteurs de risque non spécifiques aux troubles bipolaires

#### **Sédentarité**

Il est désormais reconnu dans la population générale que la sédentarité est associée aux maladies métaboliques comme le diabète, l'obésité et l'hypertension. Or il a été montré que les patients atteints de troubles bipolaires pratiqueraient moins d'activité physique que la population générale[75]. Cette activité motrice diurne moindre chez les patients est également observée en actigraphie[61][131]. Ces résultats n'ont cependant pas été constamment répliqués lorsque l'évaluation portait sur des questionnaires d'activité physique[16].

#### **Habitudes alimentaires**

Une étude récente dans une population de 114 patients bipolaires de type 1 a montré que l'heure tardive du dîner était corrélée avec une augmentation du tour de taille après ajustement sur l'âge, le genre et la durée du sommeil. L'étude montrait également que la durée plus longue entre le petit déjeuner et le déjeuner était associée avec une augmentation du tour de taille[141].

Selon les auteurs, plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces résultats. Premièrement, dîner tard peut entraîner plus de grignotage dans la journée, donc un apport calorique plus important sur la journée. En effet, plusieurs études épidémiologiques montreraient que dîner tard implique une augmentation de la prise calorique de la journée et de moins bonnes habitudes alimentaires. Une deuxième hypothèse qui paraît intéressante pour expliquer ces données est le désalignement circadien qui est engendré par le fait de dîner tard, l'heure du dîner ne correspondant plus avec le rythme biologique de la sécrétion d'hormones de l'appétit et du sommeil. Cette hypothèse sera plus longuement étudiée dans la suite de cette thèse.

D'autre part, en période normothymique, certaines études rapportent que les patients bipolaires auraient d'autres habitudes alimentaires à risque comme plus de consommation d'aliments sucrés[37], de lipides, et d'aliments très salés que les sujets sains, et un apport insuffisant en céréales, fruits et légumes et acide linoléique[33]. Cependant ces données sont remises en question par une étude récente qui montre que les patients bipolaires auraient au contraire de meilleures habitudes alimentaires que des sujets sains appariés sur l'âge, le genre et l'origine ethnique[8].

## b Facteurs de risque spécifiques aux troubles bipolaires

### **Traitements médicamenteux**

Il est désormais connu que les traitements médicamenteux jouent un rôle dans la prise de poids chez les patients bipolaires. En effet, les thymorégulateurs comme le lithium peuvent causer une prise de poids et déréguler le métabolisme glucidique, et le Valproate est associé à une prise de poids et à une résistance à l'insuline. Un fait reconnu est l'association de la prise d'antipsychotiques atypiques à des troubles lipidiques, un risque augmenté de diabète, et une prise de poids[85][83]. Vancampfort et al[150] dans leur revue de la littérature décrivent que les patients bipolaires traités par antipsychotiques avaient un risque significativement plus élevé de syndrome métabolique (OR= 1,72,  $p < 0,0001$  ; 45,3% vs 32,4% respectivement). Les mécanismes de la prise de poids secondaire aux traitements psychotropes sont multiples, parmi l'augmentation de l'appétit, la diminution de la sensation de satiété, la diminution de l'activité physique du fait de la sédation et la diminution du métabolisme de base. Les traitements antipsychotiques augmentent également l'appétence pour le sucre[85]. Enfin la prise d'un traitement antidépresseur, dont le risque d'effets secondaires a été évaluée dans plusieurs études[132][84] peut également avoir des conséquences métaboliques importantes. Cependant les épisodes dépressifs majeurs et les symptômes dépressifs résiduels sont également associés au syndrome métabolique, et pas uniquement du fait d'un recours aux antidépresseurs[84].

### **Episodes dépressifs**

Une étude a montré que les symptômes dépressifs étaient associés à des taux plus élevés de glycémie et de triglycérides et à un taux plus bas de HDL-cholestérol, et ce après

ajustement sur la prise d'antidépresseur[122]. Une des hypothèses physiopathologiques serait une altération des mécanismes de régulation du stress chez les patients dépressifs, conduisant à une sécrétion augmentée de cortisol à l'origine de dysfonctionnements métaboliques. Un autre mécanisme pourvoyeur de troubles métaboliques serait l'appétence pour les aliments riches en sucre que l'on peut observer chez certains patients dépressifs. Cependant ces liens restent discutés. Ainsi certaines études ont montré que les patients souffrant d'obésité avaient un risque augmenté de dépression mais que la dépression n'augmentait pas le risque d'obésité[127].

### **Comorbidités psychiatriques**

Certaines comorbidités psychiatriques que présentent les patients souffrant de troubles bipolaires peuvent être pourvoyeurs de troubles métaboliques, notamment les troubles des conduites alimentaires, qui sont fréquents chez ces patients. Récemment une large étude épidémiologique a montré une prévalence d'hyperphagie boulimique (« Binge Eating Disorder ») de 25% parmi les patients atteints de troubles bipolaires[155], l'hyperphagie boulimique pouvant prédire l'apparition d'un syndrome métabolique. De même, les mésusages d'alcool (abus et/ou dépendance) sont également surreprésentés dans les troubles bipolaires, et ont été associés à une prévalence plus grande de syndrome métabolique comparé à la population générale[88].

### **Vulnérabilité génétique**

Selon certains auteurs, il pourrait exister une vulnérabilité génétique aux troubles métaboliques chez les patients atteints de troubles bipolaires. Par exemple, l'équipe de Fleet-Michaliszyn a montré que des femmes présentant un TB avaient un taux plus élevé d'obésité abdominale, et des taux plus bas d'oxydation lipidique ce qui favorise l'insulino-résistance[45]. Les auteurs concluaient que ces patientes étaient plus à risque de diabète et de maladies cardio-vasculaires. Une autre étude montre qu'une vulnérabilité génétique pourrait être en cause car des patients bipolaires avec des antécédents familiaux de diabète de type 2 ont un profil métabolique plus à risque que les sujets contrôles ayant les mêmes antécédents familiaux. La vulnérabilité génétique au diabète de type 2 pourrait donc être un facteur de risque de dysfonction métabolique chez ces patients[124].

## Rôle du stress et des marqueurs de l'inflammation

Les patients souffrant de troubles bipolaires sont confrontés à un stress majeur du fait des épisodes thymiques maniaques ou dépressifs. Ces épisodes engendrent des dérégulations majeures du système du stress au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui peuvent ensuite perdurer dans les mois qui suivent et avoir des conséquences néfastes au niveau cellulaire et fonctionnel. Ces patients sont ainsi confrontés à un stress plus important que la population générale. Il a été également observé que les patients atteints de troubles bipolaires étaient affectés plus négativement par les événements, qu'ils soient positifs ou négatifs[59]. De plus, ces patients semblent avoir de mauvaises stratégies de coping face aux événements stressants et faire plus d'effort et utiliser plus d'énergie pour pouvoir y faire face[59]. De façon aiguë pendant les épisodes, mais aussi de façon chronique, les patients atteints de troubles bipolaires paraissent donc plus exposés à des facteurs stressants et avoir de moins bonnes stratégies pour vivre avec.

Sur le plan biologique, plusieurs théories peuvent expliquer le lien entre le stress et les anomalies métaboliques chez les patients bipolaires. Actuellement, plusieurs études ont mis en évidence le rôle du stress oxydatif, ayant montré que certains marqueurs du stress oxydatif étaient augmentés chez ces patients[3]. Le stress oxydatif mène à une destruction des cellules et à des phénomènes d'apoptose dans des organes clefs comme le cerveau ou le pancréas chez les patients bipolaires[126]. Il a été également observé que les patients souffrants de troubles bipolaires présentaient d'autres marqueurs de l'inflammation élevés. En effet, une méta-analyse de 30 études a montré une concentration augmentée d'IL<sup>19</sup>-4, IL-6, IL-10, sIL-2R, sIL-6R, TNF- $\alpha$ ,<sup>20</sup> sTNFR1 and IL-1RA chez des patients bipolaires comparés à des sujets sains[98]. Une autre méta-analyse récente a mis en évidence une augmentation de la CRP<sup>21</sup> chez ces patients, en dehors de la prise de lithium ou d'antipsychotiques[30]. Une étude récente[87] a étudié le taux de cortisol chez 245 patients bipolaires comparés à 258 contrôles, et décrit que les patients présentant un hypocorticisme après un test à la dexaméthasone avaient un taux plus élevé d'obésité, de surpoids, de tour de taille augmenté, de dyslipidémie ainsi que de syndrome métabolique.

---

<sup>19</sup> IL Interleukine

<sup>20</sup> TNF-  $\alpha$  Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

<sup>21</sup> CRP C-Reactive Protein

Les auteurs suggèrent ainsi que le stress chronique serait un facteur central dans l'apparition de syndrome métabolique chez ces patients.

L'élévation de tous ces marqueurs de l'inflammation a des conséquences au niveau cellulaire périphérique mais également au niveau central, notamment au niveau des cellules de la microglie. Une sub-inflammation chronique peut donc altérer l'intégrité du système nerveux central et avoir des répercussions importantes et sur le long terme[6].

Tous ces arguments mènent à penser que le stress et l'inflammation font partie intégrante de la physiopathologie des troubles bipolaires, et participent également à l'apparition ou l'aggravation des comorbidités physiques de la maladie dont les troubles métaboliques.

### 1.2.3 Conséquences cliniques et thérapeutiques

#### a Implications cliniques

La présence d'un syndrome métabolique chez les patients atteints de troubles bipolaires est associée à une surmortalité du fait des accidents cardiovasculaires qui en découlent et des conséquences du diabète de type II. Ajouté à cela, des chercheurs ont mis en évidence des conséquences sur le pronostic des troubles bipolaires, montrant que les patients souffrant de syndrome métabolique avaient une évolution de la maladie qui était moins bonne que les autres, un pronostic moins bon et présentaient plus de rechutes thymiques[42].

#### **Conséquences somatiques**

La prévalence du syndrome métabolique dans la population de patients bipolaires reflète le risque accru de ces patients de développer un diabète de type II ainsi que de l'athérosclérose et ses conséquences. Une méta-analyse de Vancampfort et al en 2016[149] montre que le risque relatif de diabète de type II chez les patients bipolaires comparé à la population générale est de 1,89 (N=4,688, 95% CI [1,29 ; 2,77],  $p < 0,001$ ) après plusieurs épisodes thymiques. De façon attendue, le diabète est plus difficile à équilibrer chez ces patients[18], mais pas uniquement du fait d'une mauvaise observance au traitement. Plusieurs études rapportent également que le diabète augmente la mortalité hospitalière des patients bipolaires[22]. Outre le diabète, les accidents cardio-vasculaires sont plus présents chez les patients bipolaires, avec un risque d'infarctus du myocarde

significativement plus important que dans la population générale (risque relatif 1,74, 95% IC[1,29 ; 2,35],  $p=0,000$ )[121].

### **Épisodes dépressifs et comorbidités**

En 2014, Kemp et al. ont cherché à évaluer les conséquences cliniques des comorbidités métaboliques dans un échantillon de plus de 264 patients bipolaires[73]. Dans cet échantillon, 30% des malades présentaient un syndrome métabolique, et 6% un diabète de type I ou II. Les patients atteints de troubles métaboliques présentaient au cours de leur vie plus d'épisodes dépressifs majeurs et de troubles obsessionnels-compulsifs comorbides. De plus, les épisodes dépressifs duraient plus longtemps chez ces patients.

### **Prescription et réponse au traitement**

Dans la même étude, les auteurs décrivent que la prescription de traitement psychotrope était plus complexe en présence d'un syndrome métabolique, avec un plus grand nombre de traitements reçus et plusieurs classes de traitements prescrits.

Les auteurs insistent sur la nécessité d'étudier la résistance au traitement médicamenteux chez ces patients atteints de syndrome métabolique.

Calkin et al.[18] ont également montré que les patients bipolaires atteints de diabète de type II avaient une évolution de la maladie plus sévère et répondaient moins bien au traitement. Ainsi, les patients bipolaires diabétiques ou présentant une insulino-résistance auraient trois fois plus de risque d'avoir une mauvaise évolution chronique de la maladie comparés aux patients avec une glycémie régulée[17]. Des dysrégulations dans le fonctionnement de l'insuline entraîneraient également trois fois plus de risque de souffrir de cycles rapides et d'être réfractaire au traitement par Lithium selon les mêmes auteurs.

### **Risque suicidaire**

Fagiolini et al.[41] ont étudié la fréquence des tentatives de suicide dans une cohorte de patients bipolaires et montraient que les patients avec un syndrome métabolique rapportaient plus de tentatives de suicides que les autres (53% vs 36%,  $p=0,05$ ), de même que les patients présentant les critères d'obésité (52% vs 30%,  $p=0,004$ ). Plusieurs hypothèses s'attachent à expliquer la fréquence de tentatives de suicide chez les patients avec un syndrome métabolique, l'une d'elle présentant ce dernier

comme un fardeau supplémentaire à la maladie, la rendant plus difficile à supporter et aggravant les symptômes thymiques. D'un autre côté, on peut considérer qu'il existe un lien physiopathologique entre les deux, pouvant passer par l'inflammation ou l'hypercortisolémie[89].

Les études suggèrent donc que d'une part les patients atteints de troubles bipolaires doivent être dépistés de façon régulière et efficace pour les troubles métaboliques mais également qu'ils doivent bénéficier d'une surveillance et d'un traitement rapproché une fois le trouble installé car il semble plus difficile de les soigner que la population générale. Enfin, une autre donnée qui semble importante dans l'étude de Kemp de 2014[74] est la différence entre la fréquence des troubles métaboliques rapportés par les patients et celle mesurée objectivement. En effet une hypertension et hyperlipidémie étaient rapportées par 17 et 16% des patients respectivement, alors que la prise de pression artérielle montrait une hypertension chez 44% des participants et 31% de dyslipidémie. Ces chiffres montrent que les patients bipolaires sont sous-diagnostiqués de leurs complications métaboliques mais aussi qu'ils sont mal informés sur le risque qu'ils encourent. De ce fait, les opportunités de traitement sont diminuées chez ces patients.

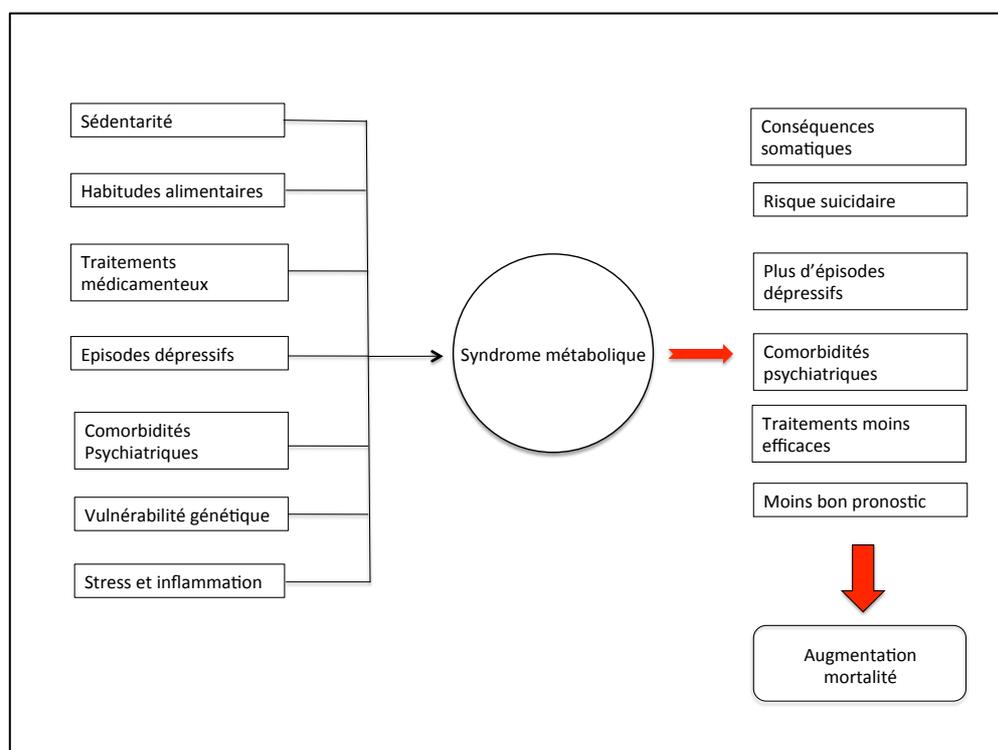


Fig 13. Causes et conséquences du syndrome métabolique chez les patients bipolaires

## b Implications thérapeutiques

Grâce aux campagnes d'information, les médecins prescrivant des traitements antipsychotiques sont sensibilisés à la surveillance nécessaire des paramètres métaboliques chez leurs patients. L'afssaps a publié en 2010 des recommandations de surveillance des traitements antipsychotiques.

Ces recommandations sont résumées dans le tableau ci-dessous :

|                     | T0 | M1 | M3 | Trimestriellement | Annuellement | Tous les 5 ans |
|---------------------|----|----|----|-------------------|--------------|----------------|
| Poids et IMC        | X  | X  | X  | X                 |              |                |
| Périmètre Omphical  | X  |    |    |                   |              |                |
| Glycémie à jeun     | X  |    | X  |                   | X            |                |
| Bilan lipidique     | X  |    | X  |                   |              | X              |
| Pression artérielle | X  |    | X  |                   | X            |                |

*T0 : avant le traitement / M1 : 1 mois après le début du traitement / M3 : 3 mois après le début du traitement*

Table 2 Recommandation Afssaps surveillance antipsychotiques 2010

Ces recommandations sont le reflet de la préoccupation sur les effets secondaires métaboliques induits par les traitements antipsychotiques.

Selon les données présentées ci-dessus, il semblerait bénéfique pour les patients bipolaires qu'un dépistage et une surveillance des troubles métaboliques deviennent systématiques, y compris en l'absence de traitement antipsychotique, et ce dès la première consultation chez un médecin généraliste ou un psychiatre.

De ce fait, les recommandations canadiennes du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments indiquent que les patients atteints de troubles bipolaires devraient être dépistés de façon active concernant les facteurs de risque de syndrome métabolique[90].

De même, l'ISBD<sup>22</sup> propose dans ce but d'établir pour chaque patient un profil de risque établi sur les antécédents personnels et familiaux de maladies cardiovasculaires et de diabète, sur l'IMC, le tour de taille, la pression artérielle, la glycémie à jeun, le bilan lipidique, ainsi que la consommation de tabac et d'alcool[110].

Au vu des récentes recherches concernant la prévalence du syndrome métabolique chez ces patients et les facteurs de risque éventuels, il paraît nécessaire que les acteurs du soin de ces malades soient informés de façon exhaustive sur les risques métaboliques que ces derniers encourent. Ainsi, comme cela existe pour la surveillance des traitements antipsychotiques, une prévention et une surveillance rapprochée devrait être mise en place. D'un autre côté, ces soignants devraient être formés à l'éducation des patients sur ces risques, pour les motiver et les accompagner dans l'amélioration de leur mode de vie (arrêt du tabac, règles hygiéno-diététiques, exercice physique). Enfin, parmi les stratégies de prise en charge, un changement de traitement thymorégulateur doit être envisagé en plus des règles hygiéno-diététiques.

---

<sup>22</sup> ISBD International Society for Bipolar Disorder

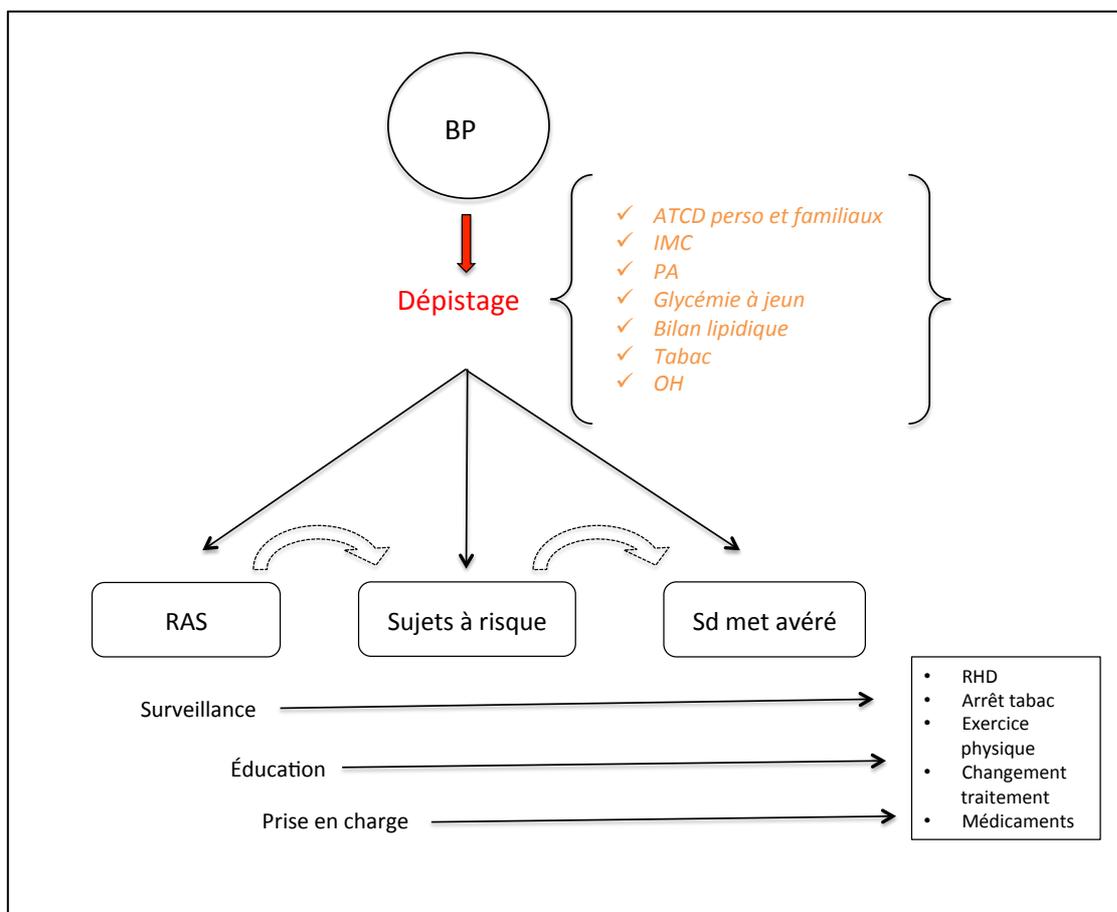


Fig 14. Dépistage et prévention des troubles métaboliques chez les patients atteints de troubles bipolaires

Les données actuelles de la littérature nous montrent donc que la prévalence de troubles métaboliques est plus importante chez les patients atteints de troubles bipolaires que dans la population générale, et ce quelle que soit la région géographique concernée. Les causes de ces comorbidités sont multiples, mais si au départ elles étaient largement attribuées aux traitements médicamenteux, force est de constater désormais qu'il existe d'autres facteurs de risque, intrinsèques ou non à la maladie bipolaire. Ainsi le mode de vie, les épisodes dépressifs et les comorbidités psychiatriques sont pourvoyeurs de troubles métaboliques chez ces patients. Pour expliquer cette forte prévalence, des études familiales tendent à faire l'hypothèse d'une vulnérabilité génétique qui existerait en amont des facteurs externes. Enfin, l'inflammation semble également jouer un rôle pivot dans la survenue de troubles métaboliques chez ces patients.

Ces anomalies métaboliques ont des conséquences cliniques graves sur la morbidité et la mortalité des patients. Non seulement elles reflètent le risque plus important de développer un diabète ou un accident cardio-vasculaire, mais elles font également le lit de difficultés de traitement, de comorbidités psychiatriques et d'un pronostic de la maladie bipolaire aggravé.

Les publications des recommandations de l'Afssaps concernant la surveillance des traitements antipsychotiques constituent un bon exemple de la prise de conscience par la communauté médicale des comorbidités physiques que présentent les malades psychiatriques, et la nécessité de les surveiller et de les soigner. Les données actuelles de la littérature que nous avons tenté de synthétiser dans cette partie incitent à se pencher de façon plus concrète sur les anomalies métaboliques de ces patients, et de chercher à mieux identifier leurs facteurs de risque et leur physiopathologie.

## CONCLUSION Parties 1.1 et 1.2 : vers une prise en charge précoce, globale et personnalisée

---

Devant tous ces éléments, il paraît pertinent de considérer les troubles métaboliques chez les patients bipolaires comme faisant partie intégrante de leur maladie, et nécessaires d'être dépistés et traités de façon éclairée. Les anomalies du sommeil, qui sont le sujet de la première partie, font également partie intégrante de la maladie et considérées comme marqueurs « traits », c'est-à-dire présentes chez les patients en dehors des épisodes thymiques. L'hypothèse que nous allons aborder dans la troisième partie de ce chapitre est le lien qui pourrait exister entre sommeil, rythmes et métabolisme dans les troubles bipolaires. Pour aller plus loin, nous allons formuler l'hypothèse d'une vulnérabilité commune entre ces trois entités.

La validation d'un tel lien pourrait permettre des avancées considérables dans la prise en charge de ces patients. En effet, la connaissance par les praticiens de la présence de ces différentes facettes de la maladie et des liens qui pourraient exister entre elles aurait pour conséquence de meilleurs soins, une amélioration de la qualité de vie des patients et une diminution de la morbi-mortalité dans ces troubles.

La connaissance de l'évolution des troubles bipolaires a conduit la communauté scientifique à proposer des modèles de « staging » de la maladie, comme il en existe dans d'autres disciplines pour les maladies chroniques, notamment les maladies complexes comme le diabète ou les maladies cardio-vasculaires. Ces modèles permettent une meilleure compréhension de la maladie et aident à prendre en charge de façon globale et personnalisée les patients à chaque stade de la maladie. L'objectif est d'identifier précocement les premiers symptômes (voire les prodromes) pour arrêter la progression de la maladie et prévenir l'entrée dans la phase suivante. Une revue récente de la littérature de Muneer et al[106] s'est intéressée à ces différents modèles dans les troubles bipolaires. Un des modèles présentés, celui de Dufy, s'intéresse particulièrement à l'histoire familiale et aux éléments précurseurs de la petite enfance ainsi qu'à la psychopathologie de l'adolescence. Dans ce modèle, les comorbidités somatiques ne sont présentes qu'au dernier stade de la maladie, tandis que les troubles du sommeil sont présents au stade précoce (stade 1). (Voir Fig15).

L'objectif de cette thèse est de mettre en avant un lien entre les troubles du sommeil et des rythmes qui existent dans les troubles bipolaires, et les comorbidités

somatiques. Le dépistage de comorbidités somatiques, et notamment métaboliques, nous paraît justifié de façon précoce à partir du moment où un tel lien peut être construit. Pour cela, l'identification de biomarqueurs métaboliques dont les perturbations seraient associées aux troubles du sommeil semble nécessaire, ce qui sera le sujet de la deuxième partie de cette thèse.

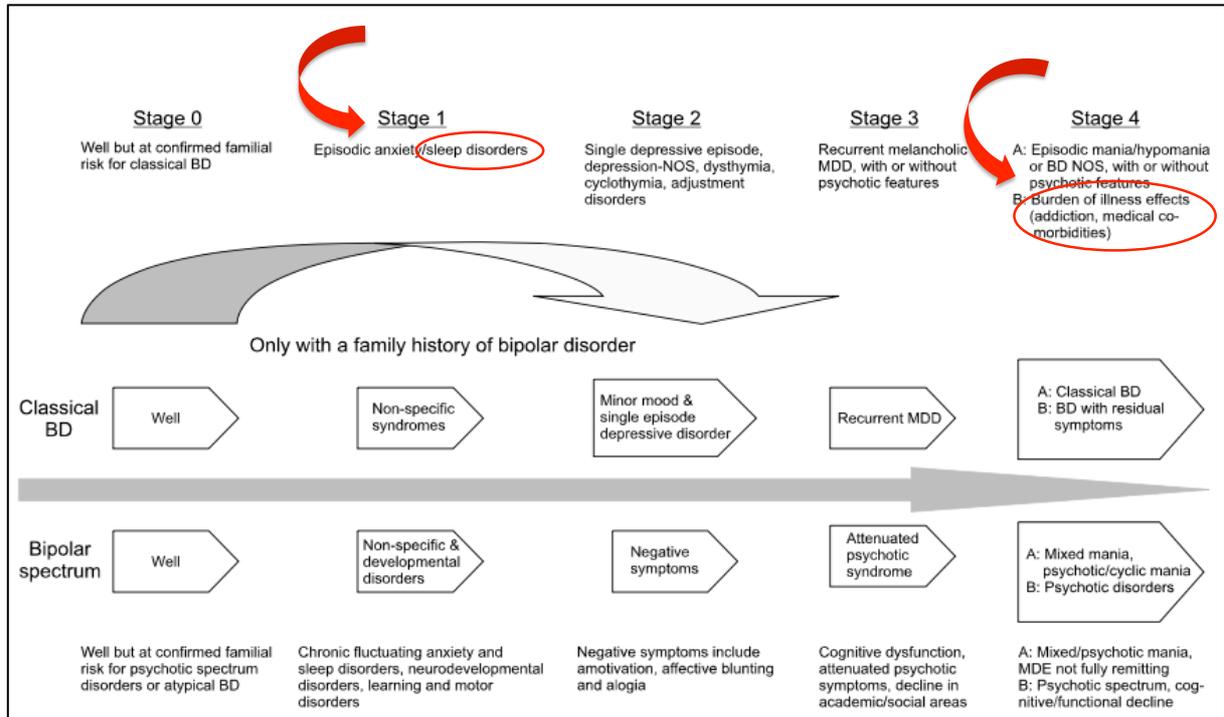


Fig 15. Modèle de « staging » des troubles bipolaires selon Dufy[106]

### 1.3 Quels liens entre les troubles du sommeil et des rythmes circadiens et le syndrome métabolique dans les troubles bipolaires ?

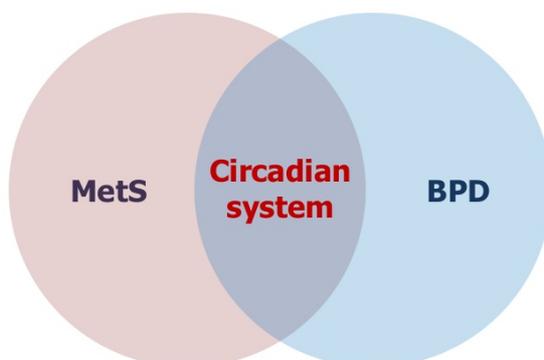


Fig 16. Système circadien : lien entre le syndrome métabolique et les troubles bipolaires ?

Les liens que nous tentons d'établir entre les troubles métaboliques et les troubles circadiens et du sommeil dans les troubles bipolaires peuvent s'expliquer par plusieurs arguments retrouvés dans la littérature. Tout d'abord, il existe des arguments épidémiologiques montrant de telles associations dans la population générale et dans les troubles bipolaires. D'autre part, de nombreuses études se sont intéressées aux conséquences d'altérations du sommeil et des rythmes sur le plan biologique, et ont montré des conséquences nettes sur le plan métabolique. De ce fait il existe des études animales qui décrivent de façon précise certaines dérégulations hormonales et métaboliques en rapport avec des troubles du sommeil, notamment sur des hormones comme la leptine et la ghréline. Sur le plan moléculaire, les mécanismes régissant le métabolisme sont de mieux en mieux connus, et montrent une interaction avec les rythmes circadiens. Enfin, des recherches ont montré que des altérations génétiques de certains gènes de l'horloge interne avaient des conséquences sur le métabolisme, ce qui pourrait démontrer un socle biologique commun aux rythmes circadiens et au métabolisme.

La recherche d'un lien entre rythme circadien et métabolisme gagne le monde de la recherche de façon grandissante. Un exemple de cette préoccupation est la conférence en 2015 du groupe INSPIRE<sup>23</sup> qui rassemblait des experts d'Amérique du Nord et d'Europe autour de cette question.

---

<sup>23</sup> INSPIRE International Scientific Group of Circadian Rhythm Experts

INSPIRE a été fondé en 2013, et a pour mission d'améliorer la communication entre des scientifiques internationaux travaillant sur les rythmes circadiens. Des réunions annuelles permettent de partager les données actuelles et d'encourager la recherche translationnelle dans le domaine des rythmes circadiens et leur impact sur la santé et les pathologies. La dernière conférence en 2015 en Italie avait pour sujet le lien entre métabolisme et rythmes circadiens. Les données qui en sont rapportées[27] montrent la richesse des travaux cliniques et fondamentaux dans ce domaine. De façon intéressante, une des sessions de travail concernait les troubles bipolaires, « modèles de relation entre les dérégulations circadiennes, les troubles métaboliques et la pathologie ».

### 1.3.1 Etudes dans les troubles bipolaires

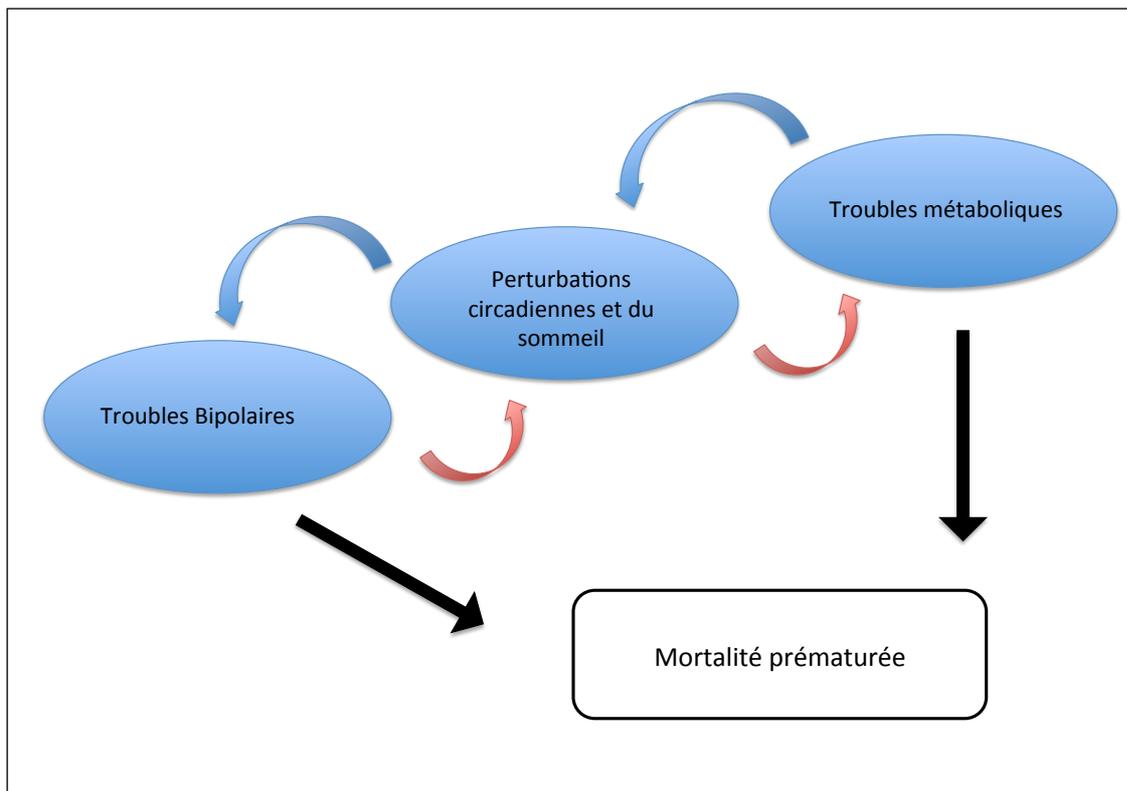


Fig 17. Troubles circadiens comme lien entre troubles bipolaires et troubles métaboliques , from : Circadian rhythms and metabolism: from the brain to the gut and back again ; Matthew R. Cribbet, 2016[27]

## a Perturbations circadiennes et troubles métaboliques

Il existe peu d'études dans ce domaine, cependant plusieurs études suggèrent une association entre des perturbations circadiennes et des altérations métaboliques chez les patients atteints de troubles bipolaires. Chez des patients bipolaires de type 1 en phase normothymique[137] le chronotype a été évalué par un auto-questionnaire prenant en compte la préférence pour les activités en soirée, et les variations circadiennes d'activité, d'énergie et de productivité. Le chronotype explique 19% de la variance du poids, avec un plus haut pourcentage de masse grasse chez les patients avec un chronotype du soir. Selon les auteurs, ces résultats indiquent une relation directe entre le chronotype et la prise de poids chez les patients bipolaires, ce qui pourrait être une hypothèse étiologique de la forte prévalence de l'obésité chez ces patients. Cette vespéralité préexisterait à l'apparition du surpoids et serait de ce fait un facteur de risque de trouble métabolique pour les patients bipolaires.

## b Troubles du sommeil et marqueurs métaboliques

Chez des patients bipolaires de type I en phase euthymique, une réduction de la durée du sommeil serait associée à un taux bas de HDL cholestérol[140]. Dans cette étude, la différence de durée du sommeil était approximativement d'une heure entre le groupe avec un taux bas de HDL<sup>24</sup> cholestérol et le groupe avec un taux normal. Ces observations suggèrent que les patients bipolaires présentent une sensibilité accrue aux modifications de durée du sommeil, les rendant plus vulnérables au risque cardiovasculaire que la population générale. Une étude récente d'actimétrie[11] montre que chez les patients bipolaires, un IMC<sup>25</sup> élevé était associé avec une efficacité du sommeil moindre et plusieurs autres paramètres de sommeil perturbés (durée du sommeil totale diminuée, latence d'endormissement plus longue, indice de fragmentation du sommeil plus élevé et variabilité inter-jour plus élevée). Ces corrélations n'étaient pas retrouvées dans la population témoin [8], ce qui suggère un lien entre un IMC élevé et des altérations du sommeil dans les troubles bipolaires. Les résultats présentés par ces études sont en faveur d'une plus grande vulnérabilité dans les troubles bipolaires à des phénomènes observés en population générale.

---

<sup>24</sup> HDL High Density Lipoprotein

<sup>25</sup> IMC Indice de Masse Corporelle

### c Lien avec le syndrome d'apnée du sommeil

Le SAS<sup>26</sup> est une pathologie qui est pourvoyeuse de troubles métaboliques, et fréquente dans les troubles bipolaires (au moins 21% de SAS chez des patients bipolaires en dépistage selon une revue de la littérature récente[139]), ce qui en fait un des mécanismes probable du lien entre sommeil et métabolisme chez ces patients. Cependant il ne peut pas expliquer ce lien à lui seul, comme le montre notamment une étude récente qui trouve une forte prévalence de surpoids dans une population de patients bipolaires après ajustement sur la présence d'un SAS. Malgré tout, il reste une comorbidité très fréquente chez les patients bipolaires en surpoids, et son dépistage chez les patients à risque reste encore insuffisamment développé. De fait, des auteurs ont récemment avancé un manque de valeur prédictive de l'échelle de Berlin utilisée actuellement dans son évaluation chez les patients bipolaires[138].

En plus de son influence sur le sommeil, le SAS pourrait également jouer sur le rythme circadien, une étude récente montrant une dérégulation de l'expression de gènes de l'horloge chez des patients atteints de SAS[14].

### d Hyperréactivité émotionnelle et syndrome métabolique

La réactivité émotionnelle peut être définie comme le seuil et l'amplitude de la réponse à un stimulus émotionnel sur le plan perceptif, comportemental et physiologique. La MAThyS<sup>27</sup>[64] est une échelle permettant de classifier les patients selon cinq dimensions de façon quantitative dont leur degré de réponse émotionnelle (réactivité émotionnelle, cognition, motivation perception sensorielle et communication interpersonnelle) et selon sept valences émotionnelles (euphorie, joie, irritabilité, panique, tristesse, colère et anxiété). Cet outil permet d'étudier les caractéristiques émotionnelles de groupes de patients et d'essayer de les caractériser selon plusieurs dimensions. Les patients souffrant de troubles bipolaires ont tendance à présenter une plus grande réactivité émotionnelle, et ce même durant les périodes de stabilité thymique, ainsi qu'une plus grande labilité émotionnelle. Ces données sont corroborées par des études d'imagerie ayant montré une activation plus importante de certaines régions contrôlant les émotions

---

<sup>26</sup> SAS Syndrome d'Apnée du Sommeil

<sup>27</sup> MAThyS Multidimensional Assessment of Thymic States

comme l'amygdale chez des patients bipolaires[12]. Grâce à ces outils de mesure, il a pu être montré que les patients qui souffrent d'une hyperréactivité émotionnelle tendent à avoir de façon significative une élévation de leur pression artérielle systolique, des triglycérides et une augmentation de leur tour de taille et une CRP plus élevée comparé à des patients ne présentant pas ces troubles[27]. Or sur le plan physiopathologique, il est notable que la réactivité émotionnelle est liée au sommeil, et notamment à la restriction de sommeil, ainsi qu'au rythme circadien. Des études en conditions réelles et expérimentales ont montré qu'un manque de sommeil ou un décalage de rythme avait pour conséquence une plus grande irritabilité chez les sujets sains. Sur le plan neuro-fonctionnel, l'imagerie a montré une diminution de la connectivité entre l'amygdale et le cortex pré-frontal lorsque des sujets sains en restriction de sommeil étaient confrontés à des images émotionnelles[157]. Une étude récente montre que des patients bipolaires ayant une mauvaise qualité de sommeil et une hyperréactivité émotionnelle présentent une élévation de leur pression artérielle, un tour de taille plus élevé et une CRP plus élevée comparé à deux autres groupes[27].

Ces données suggèrent, outre le lien qui existerait entre le sommeil et la réactivité émotionnelle, que cette dernière pourrait être un des facteurs de risque de troubles métaboliques chez ces patients. Les mécanismes à l'origine de ces liens sont encore à éclaircir, mais on peut faire l'hypothèse que le stress engendré par une réactivité émotionnelle intense peut jouer un rôle dans la dérégulation métabolique qui lui est reliée.

### 1.3.2 Etudes en population générale

De nombreux champs de recherche se sont intéressés récemment aux possibles liens entre sommeil et métabolisme dans la population générale, du fait principalement d'études épidémiologiques ayant mis en évidence une apparition concomitante de troubles métaboliques et de troubles du sommeil depuis quelques années.

#### a Caractéristiques du sommeil et risque cardio-vasculaire

Les modifications de la durée du sommeil influenceraient différents marqueurs métaboliques. Ainsi, une méta-analyse récente de 11 études prospectives a montré que les sujets dormant peu avaient un risque deux fois plus élevé de surpoids que les sujets ayant

une durée de sommeil plus longue[43], et une durée du sommeil réduite semble être un facteur de risque d'hypertension artérielle et de prise de poids[118]. D'autre part, une augmentation du temps de sommeil est également fortement associée à un risque élevé de syndrome métabolique, notamment par une élévation du taux de glucose sanguin et d'obésité abdominale[4]. Enfin, sur le plan comportemental, une durée du sommeil inférieure à 5,5 heures est associée à une prise calorique plus importante[32].

Récemment, des chercheurs ont montré qu'une restriction de sommeil pourrait altérer directement les tissus périphériques, et notamment les adipocytes. En effet, chez des volontaires sains soumis à une restriction de sommeil pendant quatre jours, une biopsie sous-cutanée montrait que leurs adipocytes souffraient d'une résistance à l'insuline de plus de 30% comparé aux contrôles. Ces données sont des arguments pour le rôle majeur du sommeil sur la régulation énergétique au niveau des tissus périphériques[13]. Le sommeil n'agirait donc pas seulement au niveau central mais également directement au niveau des tissus périphériques. De plus une réduction du sommeil semble être associée à une élévation du taux de triglycérides[96].

Dans la population générale, il a été montré que l'efficacité du sommeil avait un impact sur la régulation glycémique, notamment chez les sujets adolescents en surpoids[35]. Enfin, une revue de la littérature récente montre l'impact des variations du sommeil et du chronotype sur le syndrome métabolique et ses composants[77].

Une latence d'endormissement augmentée pourrait aussi être associée à des perturbations métaboliques. Ainsi, une latence d'endormissement augmentée associée à une durée du sommeil augmenté et à un sommeil vécu comme non réparateur majorent le risque de développer un diabète[77].

## b Durée du sommeil et inflammation

Il semblerait également que la durée du sommeil ait un effet sur les marqueurs de l'inflammation, ce qui pourrait être un médiateur de son effet sur le métabolisme (voir chap 1). Or une restriction de sommeil totale ou partielle a pour effet d'augmenter significativement le taux de CRP chez des sujets sains[104]. D'autre part, des auteurs ont évalué l'effet d'une restriction de sommeil chez des jeunes hommes sains et ont constaté une augmentation de plusieurs marqueurs de l'inflammation comme IL1, IL 6 et IL

7[81]. D'un autre côté, une durée du sommeil augmentée semble avoir un effet pro-inflammatoire, chaque heure de sommeil additionnel des 7,6 heures de moyenne par nuit augmentait de 8% le taux de CRP et de 7% le taux d'IL 6[117].

### c Pathologies du sommeil et métabolisme

D'autre part, il semble que les maladies qui atteignent le sommeil sont le plus souvent associées à des dysrégulations métaboliques. Le cas le plus reconnu est le SAS (Cf ci-dessus), dont les patients souffrent de troubles métaboliques qui induisent une forte morbi-mortalité, et qui pourrait jouer sur la régulation des rythmes circadiens[14]. De fait, l'obésité est un facteur de risque majeur de SAS, et la prévalence du SAS chez les patients présentant une obésité morbide est très élevée (de 50 à 98%)[142]. Les liens entre sommeil et métabolisme dans le cas du SAS semblent bidirectionnels et multifactoriels. D'un côté la physiopathologie de la forte prévalence du SAS chez les patients présentant des troubles métaboliques paraît impliquer des facteurs anatomiques, fonctionnels et hormonaux ; d'autre part les altérations de la qualité et de la durée du sommeil chez les patients présentant un SAS semblent contribuer à leur prise de poids et leurs dérégulations métaboliques. De plus, certains traitements du SAS comme la CPAP<sup>28</sup> permettent également d'améliorer le métabolisme glucidique et le métabolisme des patients [142].

De plus, les patients atteints de narcolepsie sont également sujets à des anomalies métaboliques, et il a été observé que chez ces patients la sécrétion oscillatoire de leptine était dérégulée, les prédisposant à une prise de poids[76].

### d Ressenti subjectif du sommeil et prise alimentaire

Il est important de noter que la plupart des études qui étudient les effets métaboliques du sommeil dans la population générale considèrent des mesures subjectives du sommeil. Chez les enfants, il a été montré que la correspondance entre l'efficacité du sommeil ressentie et la mesure objective de la qualité du sommeil était très similaire ; par contre ces données manquent chez les personnes adultes, et peuvent induire des biais dans les études.

---

<sup>28</sup> CPAP Continue Positive Airway Pressure

Sur le plan physiologique, les liens entre sommeil et métabolisme sont principalement médiés par les neurones orexinergiques qui sont activés ou inhibés au niveau du noyau arqué par la leptine et la ghréline (voir plus loin). Or ces neurones sont connectés à certains réseaux neuronaux impliquant les circuits de la récompense et de la motivation. Certains auteurs suggèrent que la déprivation de sommeil pourrait induire via ces voies un comportement alimentaire non lié aux besoins énergétiques. La sensation subjective de manque de sommeil, ou la fragmentation du sommeil pourrait intervenir dans ces conséquences comportementales, et pas seulement l'efficacité ou la durée du sommeil en elle-même.

### 1.3.3 Mécanismes hormonaux

#### a Mélatonine et marqueurs métaboliques

Un émoussement de la sécrétion de mélatonine nocturne est observé chez les patients bipolaires en période de rémission. Or il a été montré que la mélatonine jouait un rôle sur la régulation métabolique et la prise de poids. En effet, l'administration de mélatonine pourrait permettre de diminuer l'IMC de patients en surpoids[78] et inhiber la différenciation des adipocytes, limitant l'hypertrophie du tissu adipeux.

Obayashi et collègues[114] ont étudié l'effet de l'exposition à la lumière pendant la nuit sur des sujets âgés sains. L'exposition à la lumière pendant la nuit supprime la sécrétion de mélatonine. Ils ont observé que les sujets exposés avaient un poids et un BMI significativement plus élevés, un tour de taille plus important, un taux de triglycérides et de cholestérol plus élevés. L'émoussement nocturne de sécrétion de cette hormone chez les patients bipolaires, en rapport avec leurs troubles du sommeil, pourrait donc être une des voies expliquant leur plus grande vulnérabilité aux troubles métaboliques.

#### b Rôle de la leptine et de la ghréline

Parmi les hormones qui régulent la relation entre le sommeil et métabolisme, on retrouve la leptine (produite par les adipocytes) et la ghréline (sécrétée par l'estomac).

La leptine et la ghréline stimulent l'aire hypothalamique latérale, constituée de neurones orexinergiques, jouant un rôle sur la régulation de l'éveil. Une augmentation de l'activité

des neurones orexinerigiques pourrait être un des mécanismes reliant les troubles du sommeil et leurs effets métaboliques délétères. Une diminution de la circulation de leptine et une augmentation des taux de glucose et de ghréline sanguins ont un effet direct sur la modulation de l'excitabilité des neurones orexinerigiques. Une activation de ces neurones stimule la prise alimentaire, et induit une instabilité du rythme veille-sommeil[120] (Fig 1 et 2). Plusieurs études ont montré que la réduction du temps de sommeil affectait la sécrétion de leptine et de ghréline. Chez des sujets soumis à une restriction de sommeil, on observait une diminution du taux de leptine sanguin, associée à une augmentation de l'appétit. Inversement, le taux de ghréline augmentait avec l'augmentation de l'appétit[105] [120].

### **Ghréline**

La ghréline est la seule hormone circulante orexigène connue. Elle est impliquée dans de nombreuses fonctions de régulation homéostatique, et semble avoir une forte implication dans la régulation du cycle veille-sommeil, en plus de son rôle dans la régulation du métabolisme. L'administration centrale de ghréline chez le rongeur induit l'éveil et cet effet est accompagné d'une augmentation de la prise alimentaire[120]. Chez l'homme, l'administration de ghréline semble avoir un effet dépendant du sexe, induisant une augmentation du sommeil en NREM<sup>29</sup> chez les sujets masculins[105]. Du fait de ses actions centrales sur le métabolisme, le sommeil et la cognition, la ghréline est un neuropeptide dont le rôle est étudié aujourd'hui dans la physiopathologie de nombreuses pathologies psychiatriques[154].

### **Leptine**

La leptine est une hormone anorexigène dont le rôle a été identifié dans l'obésité par la découverte de mutation rare de son gène induisant un phénotype d'obésité. Des variants fréquents de ce gène ont été associées au surpoids[144]. La leptine joue également un rôle de stimulation du système immunitaire, en augmentant la production d'IL6 et de TNF $\alpha$ , et module la sensibilité à l'insuline. Le rôle de la leptine dans la prise de poids a été étudié dans certains troubles psychiatriques, notamment dans le trouble bipolaire. Certains auteurs ont récemment montré un taux plus bas de leptine circulant chez des sujets

---

<sup>29</sup> NREM Non Rapid Eye Movement

bipolaires dépressifs[26] comparé à des sujets contrôles de façon significative. Une méta-analyse récente montre une vulnérabilité plus importante du tissu adipeux aux dérégulations métaboliques chez les patients bipolaires. Les auteurs font l'hypothèse qu'un degré d'inflammation plus important dans le tissu adipeux des patients pourrait être à l'origine de cette plus grande sensibilité[44].

La leptine et la ghréline sont des hormones qui jouent donc très certainement un rôle dans le lien qui unit rythmes et métabolisme dans les troubles bipolaires, car elles semblent être au cœur de la régulation du cycle veille sommeil et de la dépense énergétique via leur action sur les neurones orexinergiques de l'hypothalamus. Cependant les mécanismes par lesquelles elles interviennent sont encore peu connus et restent à explorer.

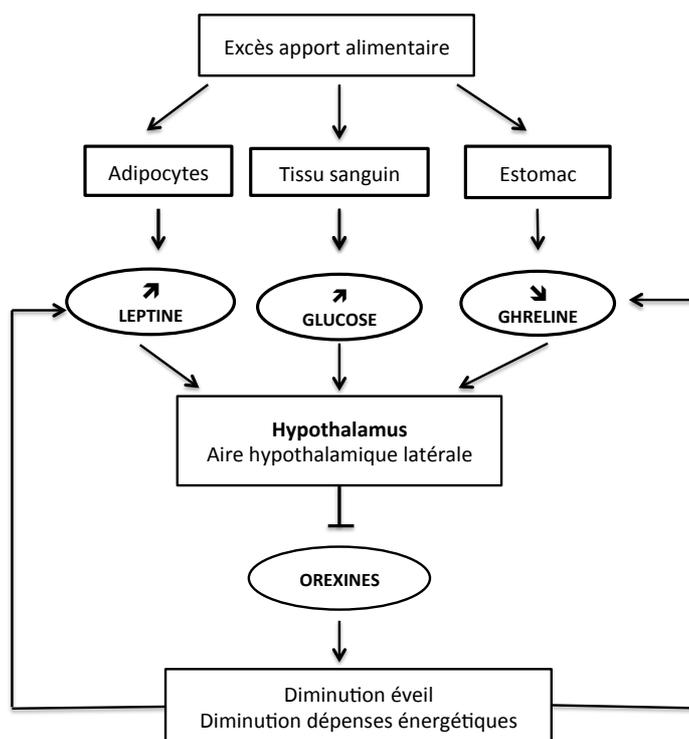


Fig 18. Régulation des voies de l'éveil orexinergiques par le tissu périphérique

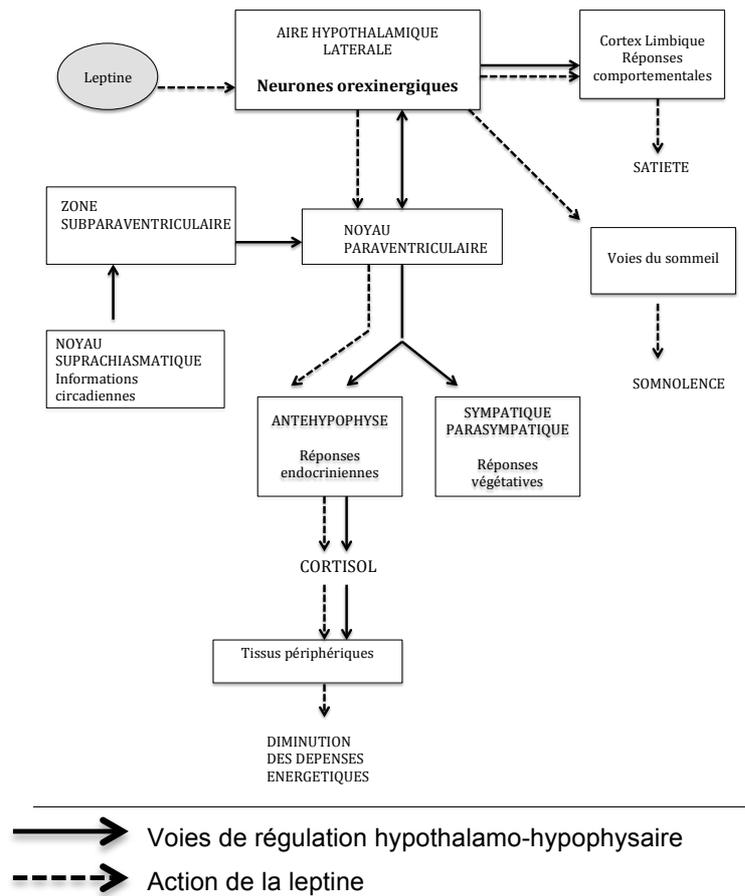


Fig 19. Régulation de l'homéostasie énergétique par l'hypothalamus

### c Désalignement circadien et effets hormonaux

Sheer et al. ont mené une étude chez des sujets sains afin de déterminer les effets sur le métabolisme d'un non alignement entre le cycle comportemental et les cycles endogènes circadiens[134]. Lorsque les cycles du sommeil et d'alimentation ne sont pas alignés avec les rythmes circadiens endogènes, le taux de leptine est plus bas (17%), et les taux de glucose et d'insuline sont plus élevés (6% et 22%) chez les sujets. Ce désalignement circadien a également pour conséquences une augmentation du taux de glucose et une diminution concomitante de l'insuline sécrétée. Les effets d'un tel décalage circadien peuvent donc déclencher une probable insulino-résistance menant à un fort risque de diabète à moyen terme.

Il a été également montré par Hermida et al[65], que la régulation de la pression artérielle systolique nocturne via une chronothérapie permettant une régularisation des rythmes diminuait fortement le risque cardio-vasculaire chez les patients, montrant l'importance d'une synchronisation circadienne sur la pression artérielle et ses conséquences cardio-vasculaires.

En résumé, les études montrent que la synchronisation circadienne permet une régulation des temps de repas et de jeûne, de sommeil et d'éveil, ainsi que de l'utilisation ou le stockage de l'énergie. Des perturbations circadiennes comme celles que l'on constate dans les troubles bipolaires pourraient avoir des conséquences semblables à celles constatées lors d'une désynchronie circadienne, entraînant un régime plus calorique, un comportement alimentaire perturbé avec des fringales nocturnes, une restriction du sommeil et une fragmentation du sommeil. Ces perturbations induisent des phénotypes métaboliques, sur le plan comportemental avec une alimentation décalée, sur le plan tissulaire avec une augmentation de la masse adipeuse, de la leptine circulante du glucose, et enfin sur le plan cellulaire avec des changements dans la transcription de certains gènes métaboliques. Ces mécanismes sont résumés dans la figure issue de *The metter of metabolism Green, Cell 2008*[58], et sont détaillés dans le paragraphe suivant.

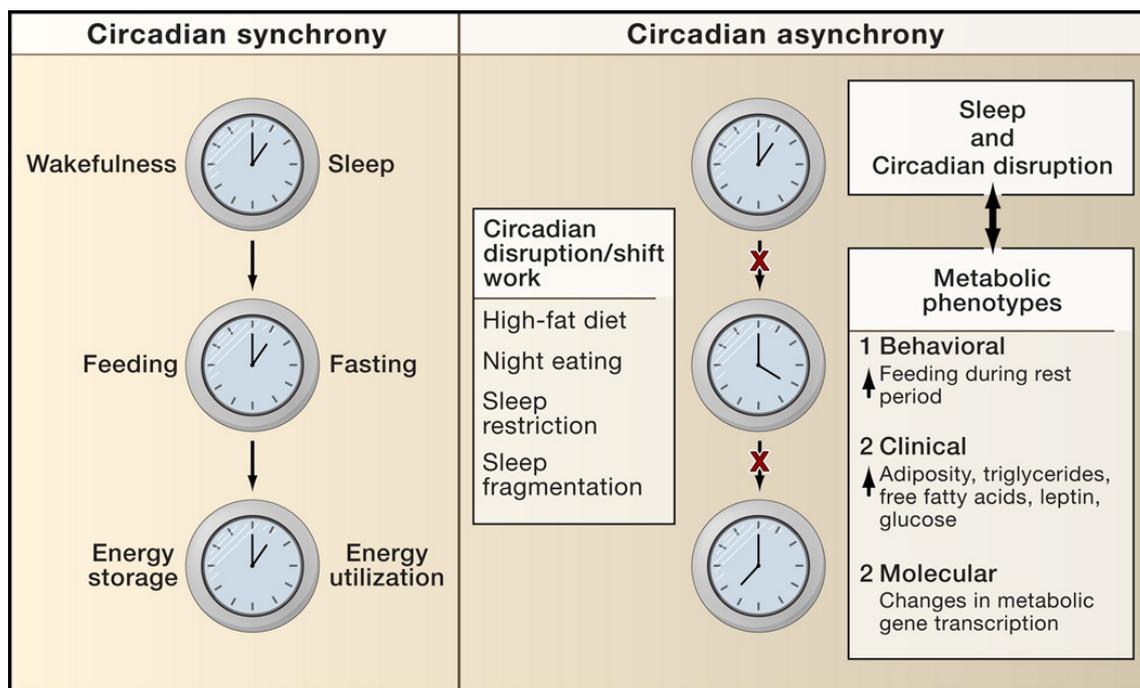


Fig 20. Schématisation des conséquences du désalignement circadien sur le métabolisme, from *The metter of metabolism Green, Cell 2008* [58]

### 1.3.4 Désalignement circadien et métabolisme

#### a Métabolisme circadien au niveau cellulaire

Le fonctionnement de l'horloge interne est central au niveau des noyaux supra chiasmatisques, et périphérique au niveau cellulaire, avec un fonctionnement qui semble spécifique à chaque tissu. A ces deux niveaux de régulation, il existe une interaction avec le métabolisme énergétique, sur le plan comportemental avec le sommeil et l'apport énergétique, et sur le plan tissulaire avec la réserve ou la dépense énergétique. Ainsi au niveau périphérique, les métabolites et les nutriments jouent le rôle de zeitgebers tissulaires[58]. Les acteurs énergétiques comme le glucose, l'ATP<sup>30</sup>, ou le taux de glucocorticoïdes agissent sur la régulation des mécanismes de l'horloge cellulaire, et le rythme cellulaire régit les processus métaboliques comme la néoglucogénèse, l'oxydation mitochondriale ou la lipogénèse. Cette boucle de régulation entre rythme et métabolisme énergétique est présente dans de nombreux tissus périphériques (voir Fig). Il a par exemple été observé que lorsque le métabolisme du glucose était modifié au sein de cellules, un changement s'opérait dans la période circadienne des cellules des tissus de mouches[116]. De même, des souris nourries avec un régime riche en gras présentent une altération de l'expression du gène CLOCK et des gènes contrôlés par CLOCK qui agissent sur la dépense énergétique[86].

Les rythmes circadiens de l'organisme agissent donc sur le métabolisme en régulant l'apport énergétique, le stockage et la dépense, par un système de biofeedback qui agit au niveau central et au niveau tissulaire périphérique.

#### b Au niveau moléculaire : rôle du NAD<sup>+</sup>

Le NAD<sup>31</sup>+est une molécule qui agit comme cofacteur indispensable dans les réactions oxydatives cellulaires. Or le système cellulaire de l'horloge régule directement la formation de NAD<sup>+</sup> via la production de la NAMPT<sup>32</sup>, une enzyme clef de sa biosynthèse. De ce fait, le NAD<sup>+</sup> a un rôle majeur dans l'interaction entre les voies circadiennes et les voies métaboliques. Lors de mutations des gènes de l'horloge, le taux

---

<sup>30</sup> ATP Adenosine Tri Phosphate

<sup>31</sup> NAD + Nicotinamide adenine dinucleotide

<sup>32</sup> NAMPT Nicotinamide phosphoribosyltransférase

de NAD<sup>+</sup> circulant est modifié[123]. En plus de son rôle dans les mécanismes cellulaires oxydatifs, le NAD<sup>+</sup> agit comme cofacteur sur d'autres réactions enzymatiques, et notamment sur des voies métaboliques. Des études récentes ont montré que via le NAD<sup>+</sup>, la rythmicité circadienne modulait par exemple l'activité de protéines qui régulaient la glucogénèse, le métabolisme lipidique ou la résistance à l'insuline comme SIRT1<sup>33</sup> ou STAT3<sup>34</sup>[86]. Cette voie permet donc une régulation du métabolisme énergétique ainsi que des comportements de jeûne et d'alimentation. Il est important de noter qu'en retour les protéines comme SIRT1 agissent comme facteurs de transcription sur la boucle de régulation de CLOCK et BMAL1. Cette voie réciproque paraît être une des clefs de fonctionnement du lien entre les rythmes circadiens et l'action des nutriments. (Voir Fig21)

Au vu de ces mécanismes, on pourrait donc postuler qu'une dérégulation des rythmes circadiens aurait des conséquences sur la régulation centrale du métabolisme mais également sur le métabolisme périphérique. De futures recherches seraient alors nécessaires pour examiner les lésions que pourraient induire une telle dérégulation en elle-même sur les tissus et sur le fonctionnement cellulaire.

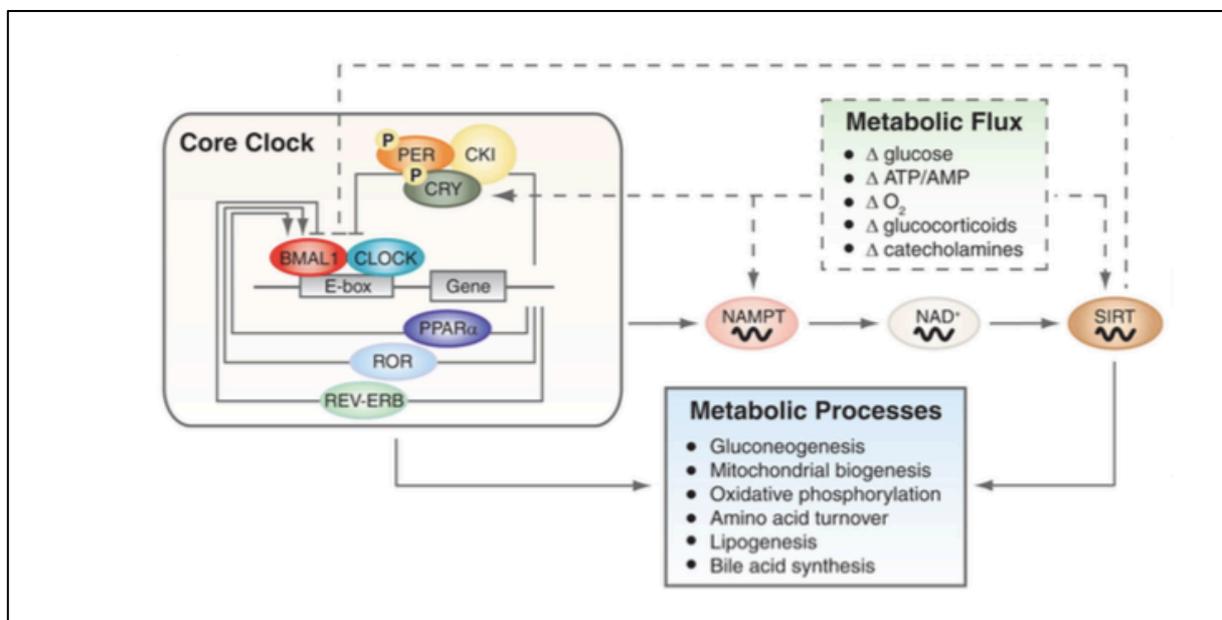


Fig 21. Voies de régulation cellulaires entre les mécanismes de l'horloge et le métabolisme énergétique. From Marcheva et al, 2008 [86]

<sup>33</sup> SIRT 1 Sirtuine 1

<sup>34</sup> STAT 3 Signal transducer and activator of transcription 3

### c Variations des gènes circadiens et du sommeil et répercussions phénotypiques

Des études GWAS<sup>35</sup> ont montré que des altérations génétiques des gènes régulant les rythmes circadiens comme CLOCK[136] étaient associés à des phénotypes métaboliques comme une susceptibilité à l'hypertension, à l'obésité et au syndrome métabolique. Certains SNP du gène CLOCK sont associés avec un taux de concentration plasmatique de ghréline plus élevé, une durée du sommeil plus courte, un comportement alimentaire altéré menant à une augmentation de la prise énergétique, une compliance moindre aux régimes alimentaires amincissants et donc à une résistance à la perte de poids[49].

Nous venons de présenter le fait que les gènes de l'horloge fonctionnent comme des oscillateurs au niveau moléculaire, notamment en régulant de nombreux processus métaboliques de régulation énergétique comme la glycolyse, la phosphorylation oxydative mitochondriale, la différenciation des adipocytes, la synthèse du cholestérol et sa dégradation. Ainsi, des mutations de certains gènes de l'horloge peuvent induire des modifications dans l'expression de gènes clefs du métabolisme et avoir des répercussions phénotypiques.

Or il a été décrit des associations significatives entre certaines variations de gènes de l'horloge et les troubles bipolaires, en particulier les gènes CLOCK, NPAS2, ARNTL1, NR1D1, PER3, RORB et CSNK1 [93] (voir Part A2). Même si peu d'études ont pu montrer une corrélation entre le génotype des patients et un phénotype particulier, la littérature actuelle fait état de variations de ces gènes dans les troubles bipolaires et ces données contribuent à alimenter l'hypothèse d'une susceptibilité commune aux troubles bipolaires, aux troubles des rythmes circadiens et aux dysrégulations métaboliques. D'autre part, des auteurs ont montré que des variations du récepteur de la mélatonine pouvaient être associées à l'apparition d'un diabète, ce qui irait dans le sens d'un tel lien[9].

Enfin, en 2016, Lane et son équipe[80] dans une étude de GWAS ont mis en évidence de nouveaux loci associées à des anomalies du sommeil comme l'insomnie et la somnolence diurne excessive, et ont également observé une corrélation génétique entre la

---

<sup>35</sup> GWAS Genome Wide Association Study

durée du sommeil augmenté et le risque de schizophrénie ( $r_g = 0.29$ ,  $p = 1.90 \times 10^{-13}$ ), ainsi qu'entre la somnolence diurne excessive et l'IMC et le tour de taille (IMC  $r_g = 0.20$ ,  $p = 3.12 \times 10^{-9}$ ; tour de taille:  $r_g = 0.20$ ,  $P = 2.12 \times 10^{-7}$ ). Ces associations sont des arguments en faveur d'une base génétique commune entre les troubles du sommeil, les troubles psychiatriques et les anomalies métaboliques.

#### d Expression circadienne du génome mammifère

De façon plus générale, il est important de noter que de nombreux gènes du génome humain ont une expression circadienne. Zhang et al.[159] ont étudié les transcriptomes de 12 différents organes, échantillonnés de façon régulière afin d'établir un atlas de l'expression de ces gènes chez la souris. Ils ont ainsi découvert que 43% de toutes les protéines qui sont codées dans l'organisme sont transcrites de façon circadienne dans certains tissus, en général selon les organes. De façon intéressante, le foie est l'organisme dans lequel le plus de gènes sont exprimés de façon circadienne, alors que l'hypothalamus en comporte le moins (mais comporte des cellules de types très différents ce qui peut contrebalancer ces résultats selon les auteurs).

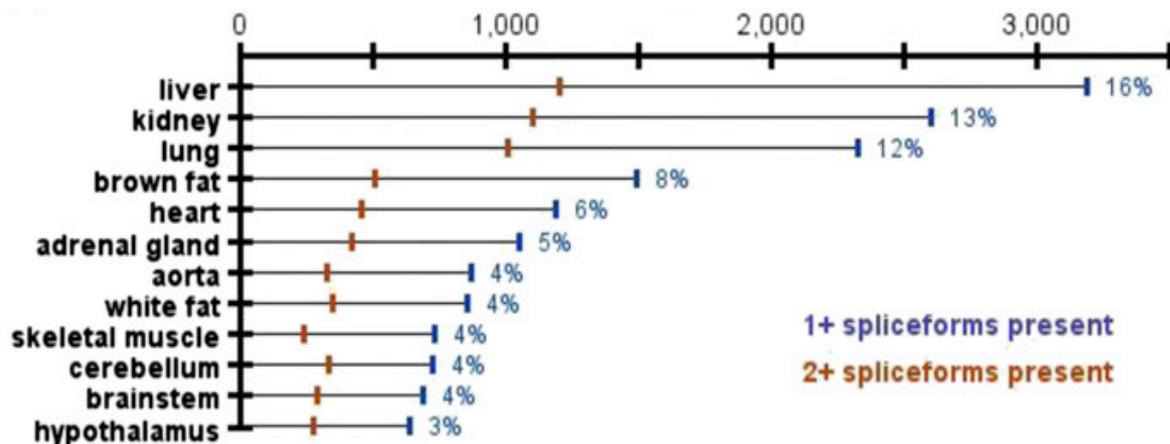


Fig 22. Expression circadienne des gènes par organe, from : Zhang, Proc Natl Acad Sci U S A, 2014 [159]

L'expression circadienne des gènes paraît être organe-spécifique, avec peu de chevauchement entre les organes. Cette spécificité d'organe indique que l'horloge circadienne est active dans tout le corps, mais également qu'elle est régulée de façon différente selon chaque organe. La seule exception à ces données sont les gènes de

l'horloge, cités plus hauts, qui eux sont exprimés de façon synchrone dans tous les organes. Parmi les gènes à expression circadienne, de nombreux ont des rôles métaboliques, notamment dans les mécanismes oxydatifs, le métabolisme lipidique, ou la glycolyse et la glycogénèse[58].

Dans le but de rechercher de nouvelles perspectives de traitements, Zhang et al. ont évalué les 100 médicaments les plus vendus aux Etats-Unis et recherché s'ils ciblaient des produits de gènes circadiens. De façon intéressante, on retrouve dans leurs données des traitements des troubles bipolaires, tel que l'aripiprazole.

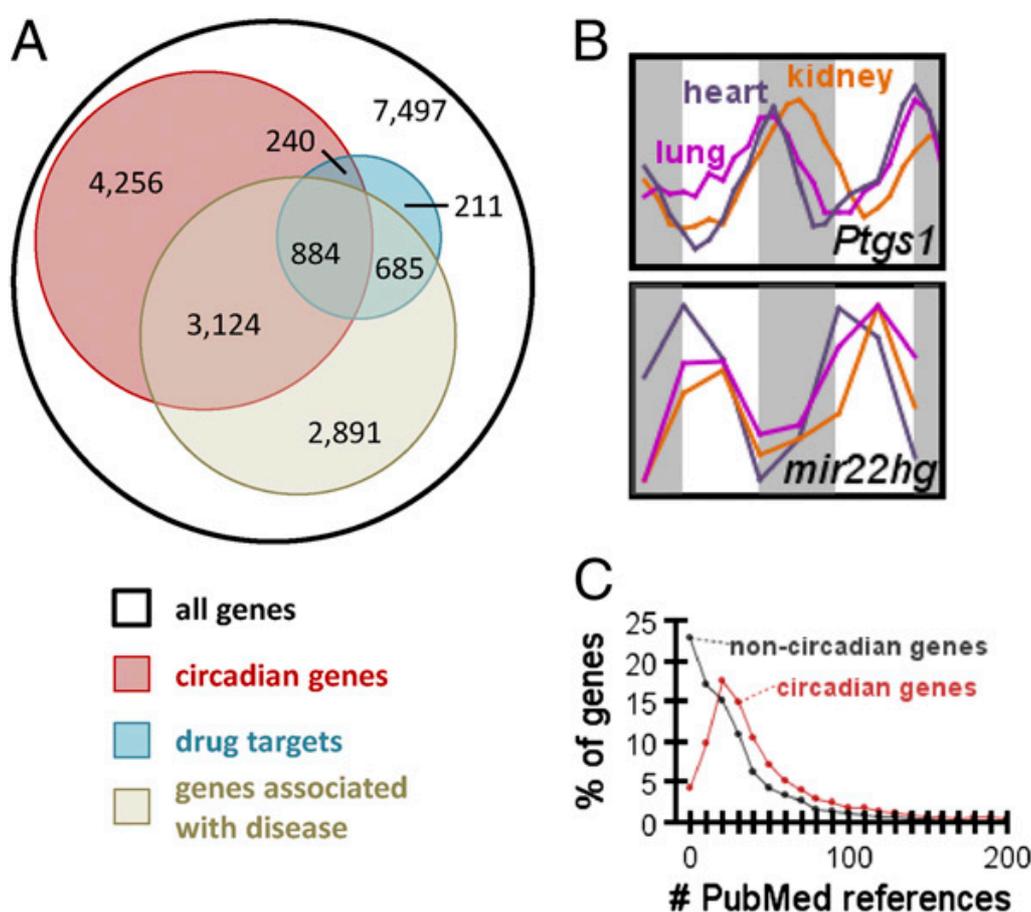


Fig 23. Répartition circadienne des gènes, from : Zhang, Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 [159]

Selon ces données, il pourrait être permis de postuler qu'un dérèglement circadien chez un patient atteint de trouble bipolaire pourrait diminuer l'efficacité thérapeutique de certains traitements (comme ceux ci-dessus).

Dans cette partie, nous nous sommes attachés à démontrer les arguments suggérant un lien entre le sommeil, les rythmes et le métabolisme dans les troubles bipolaires et en population générale. Tout d'abord, ces liens ont été montrés dans des populations de patients bipolaires[11][140]. Dans l'étude de Boudebessé et al, ces liens ne sont pas montrés dans la population contrôle (lien entre efficacité du sommeil et IMC :  $\rho = -0.50$ ,  $p = 0.009$  vs  $\rho = -0.04$ ,  $p = 0.83$ ). On peut donc postuler que ces liens existent dans la population générale d'après la littérature, mais pourraient être amplifiés chez les patients souffrant de troubles bipolaires. Cette vulnérabilité ne serait ainsi pas spécifique aux troubles bipolaires, mais augmentée dans ces pathologies du fait de facteurs intrinsèques comme une vulnérabilité génétique partagée et de facteurs extrinsèques comme les traitements médicamenteux ou les antécédents familiaux. D'autre part, le syndrome d'apnée du sommeil est une comorbidité des troubles bipolaires qui pourrait expliquer une partie de la cooccurrence des troubles du sommeil et du syndrome métabolique. Enfin chez ces patients, l'hyperréactivité émotionnelle, très liée au sommeil, semble également être pourvoyeuse de troubles métaboliques. La voie inflammatoire paraît jouer un rôle central dans les répercussions de ces troubles sur le métabolisme.

Dans la population générale, ces liens ont été très étudiés. De nombreuses études épidémiologiques montrent qu'une perturbation du sommeil et des rythmes ont des répercussions sur le métabolisme. Sur le plan fonctionnel, le rôle des hormones du métabolisme comme la leptine et la ghréline semblent être majeures, car leur production est liée à la dépense énergétique, et ces hormones agissent directement sur certaines zones cérébrales. Le désalignement circadien a également été étudié sur le plan cellulaire et moléculaire, et semble avoir des effets directs sur les régulateurs de l'horloge centrale, mais aussi périphériques au niveau cellulaire. Ces données sont d'autant plus importantes qu'elles montrent un lien bidirectionnel du fait de mécanismes de rétrocontrôle à tous les étages de régulation, notamment via des mécanismes de modifications de transcription de gènes.

Enfin, une dernière approche en faveur de ces liens consiste à examiner les vulnérabilités génétiques communes de ces troubles. La pathologie bipolaire est une maladie complexe faisant intervenir des facteurs génétiques et environnementaux. Parmi les modifications génétiques qui ont été démontrées dans les TB, on retrouve des variations des gènes de

l'horloge. Or des variations des gènes de l'horloge ont été associées à des phénotypes métaboliques. Enfin, il est important de noter que beaucoup de gènes qui composent notre génome ont une expression circadienne. Parmi ceux-là des chercheurs ont montré qu'un grand nombre se situait dans le foie, un des organes majeurs de la régulation du métabolisme. De plus, il apparaît que certains traitements utilisés comme thymorégulateurs ciblent des produits de gènes à expression circadienne. Il semble donc possible qu'un dérèglement circadien chronique comme celui présent dans les troubles bipolaires pourrait avoir un effet sur l'expression de certains gènes, et même influencer la réponse à certaines thérapeutiques.

Ce chapitre a ainsi tenté de regrouper les données de l'état actuel de l'art dans ce domaine nous ayant conduit à explorer l'hypothèse d'un lien entre sommeil, rythme et métabolisme dans les troubles bipolaires. Ces données sont synthétisées dans la figure ci-dessous.

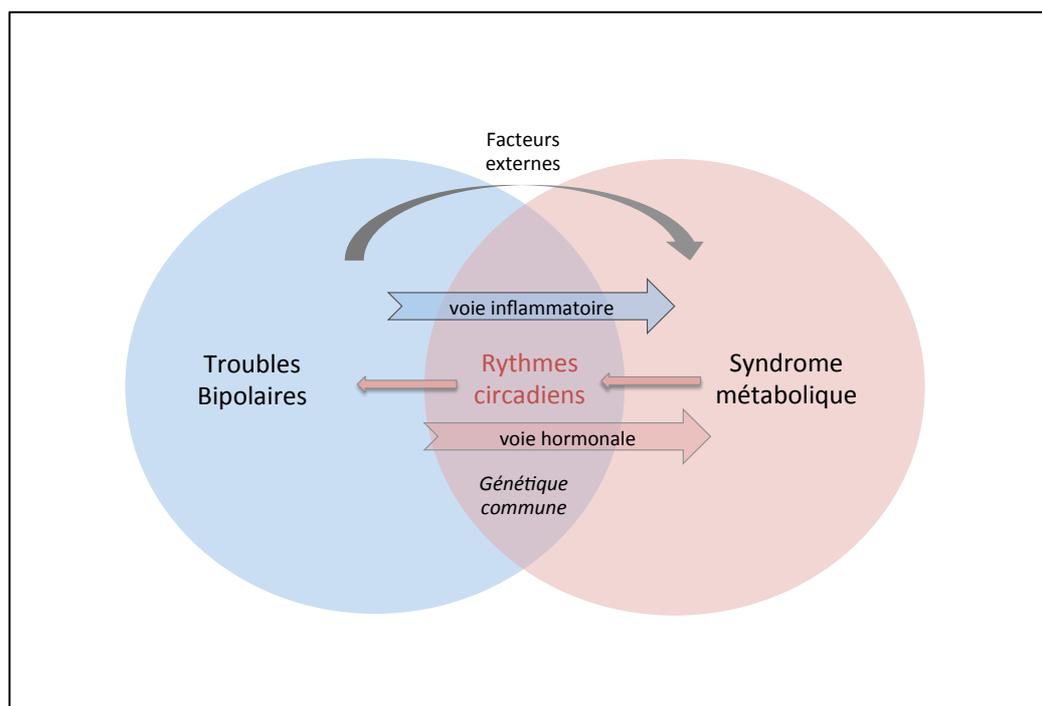


Fig 24. Lien entre troubles bipolaires, rythmes, sommeil et syndrome métabolique

Ce premier chapitre s'est consacré à présenter les troubles du sommeil et des rythmes, puis les troubles métaboliques dans les troubles bipolaires, et enfin à essayer de rassembler les arguments en faveur d'un lien qui unirait ces différents troubles. Le postulat sous-jacent est celui d'une vulnérabilité commune à ces troubles, permettant de considérer les troubles bipolaires non plus comme un « trouble de l'humeur » uniquement mais comme une pathologie multiple dont les différentes manifestations somatiques et psychiques doivent être prises en compte. Ceci dans le but d'une meilleure prévention et d'un soin plus global des patients, ce qui permettrait de diminuer la morbi-mortalité de la maladie ;

Dans la population générale, les liens entre sommeil, rythmes et troubles métaboliques ont été montrés dans des études cliniques épidémiologiques et dans des études animales. Si la littérature sur ce sujet s'enrichit, celle concernant ces mêmes liens dans les troubles bipolaires est encore très peu développée (voir Tableau 3). Aucune étude à notre connaissance n'a étudié l'association entre le syndrome métabolique et le sommeil ou les rythmes dans les troubles bipolaires. Or dans une population où ces troubles sont présents à l'état de « traits », il paraît indispensable de mettre en évidence un tel lien s'il existe. Nous avons tenté de démontrer plus haut que la physiopathologie des troubles bipolaires et des troubles du rythme circadien et du sommeil laissait présager une plus grande vulnérabilité de ces patients aux troubles métaboliques. C'est pourquoi la seconde partie de cette thèse va s'attacher à essayer de montrer un lien entre des caractéristiques du sommeil et des rythmes dans une population de patients bipolaires stabilisés, et entre des paramètres du syndrome métabolique et l'IMC.

Les critères de jugement principaux seront l'efficacité du sommeil et le M10 onset d'une part, les paramètres du syndrome métabolique et l'IMC d'autre part. L'efficacité du sommeil chez les patients atteints de troubles bipolaires a été associée dans la littérature avec un IMC augmenté[11]. Notre objectif est donc de répliquer ces résultats de la littérature et d'évaluer si d'autres associations avec des paramètres du syndrome métabolique peuvent être mises en évidence. L'efficacité du sommeil est une caractéristique mesurée par actigraphie qui est très documentée dans la littérature sur les troubles du sommeil et des rythmes circadiens, elle est définie par le ratio entre le temps de sommeil effectif et le temps passé au lit. C'est une mesure qui tient compte des autres

paramètres d'actigraphie (comme l'indice de fragmentation et la durée du sommeil) et donne une idée précise de la qualité du sommeil du sujet. Dans la population générale, l'efficacité du sommeil est associée à un IMC élevé et à une augmentation de la masse grasseuse (voir plus haut). L'autre critère de jugement principal est l'heure du M10 onset, qui est l'heure de début des dix heures les plus actives sur 24 heures. C'est une caractéristique du rythme circadien des patients, indiquant leur phase, or il a été montré chez les patients atteints de troubles bipolaires que leur chronotype pouvait être associé au pourcentage de masse grasse[137]. De plus, dans la population générale, un rythme décalé peut être à l'origine de troubles métaboliques importants (Cf. I. Part III). Nos hypothèses secondaires sont l'association de l'indice de fragmentation du sommeil et de l'amplitude des rythmes (définis plus loin) avec les caractères métaboliques des patients.

Les études cliniques qui existent dans des populations de patients bipolaires et dans la population générale ont étudié des caractéristiques métaboliques reflétant le risque cardio-vasculaire des patients. Cependant il existe très peu d'études (aucune dans les troubles bipolaires) qui se sont intéressées au syndrome métabolique dans son ensemble, c'est pourquoi nous nous sommes appliqués à étudier tous les éléments du syndrome métabolique dans notre étude. De plus, l'IMC est une bonne évaluation métabolique qui a déjà été associée au sommeil dans les troubles bipolaires.

|  | HTA                    | Glycémie                 | Triglycérides      | HDLc                    | Tour de taille          | IMC/<br>Poids / %MG                                     | Syndrome<br>métabolique |
|--|------------------------|--------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|---|-------------------------|
| <b>Sommeil<br/>Durée<br/>ou Efficacité</b>             | ✘ Fatima,<br>2015[43]  | ✘ Dorenbos,<br>2015 [35] | ✘ Min,<br>2016[96] | ◆ Soreca, 2012<br>[140] | ✘ Fatima, 2015<br>[43]  | ✘ Fatima, 2015<br>[40]<br><br>◆ Boudebese,<br>2014 [11] | ✘ Koren, 2016<br>[77]   |
| <b>Rythme<br/>- Chronotype<br/>- Désynchronisation</b> | ✘ Hermida,<br>2016[65] | ✘ Scheer,<br>2009 [134]  |                    |                         | ✘ Scheer, 2009<br>[134] | ✘ Scheer, 2009<br>[134]<br><br>◆ Soreca, 2009<br>[137]  | ✘ Koren, 2016<br>[77]   |

Tableau 3. Associations présentes dans la littérature entre les paramètres métaboliques et le sommeil et les rythmes circadiens

Légende :

- ✘ Association dans la population générale dans la littérature
- ◆ Association dans les troubles bipolaires dans la littérature

## **2 ETUDE DU LIEN ENTRE SOMMEIL ET SYNDROME METABOLIQUE DANS UN ECHANTILLON DE PATIENTS BIPOLAIRES EN PERIODE DE REMISSION**

### **2.1 Introduction**

La première partie de cette thèse s'est consacrée à décrire les données actuelles de la littérature permettant d'argumenter un possible lien entre le sommeil, les rythmes circadiens et le syndrome métabolique dans les troubles bipolaires. Si les études cliniques en population générale et les études animales suggèrent ce lien, il n'existe que très peu d'études concernant ce sujet spécifiquement dans les troubles bipolaires. Or il paraît indispensable de mieux appréhender ces liens au sein d'une population particulièrement vulnérables à la fois aux anomalies du sommeil, à la désynchronisation des rythmes circadiens et aux anomalies du métabolisme du glucide et des lipidiques.

### **Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de cette étude est d'explorer l'association entre la qualité du sommeil, la phase d'activité et des marqueurs de risque cardio-vasculaire, représentés par les critères du syndrome métabolique et l'IMC, dans une population de patients bipolaires en rémission. L'hypothèse principale de notre étude est qu'une efficacité du sommeil moindre (mesurée par actigraphie) ainsi qu'une activité plus tardive (M10 onset, mesurée par actigraphie) seront associés avec une plus grande probabilité de présenter des anomalies métaboliques et un IMC plus élevé.

### **2.2 Matériel et méthodes**

#### **2.2.1 Nature de la recherche**

Il s'agit d'une recherche clinique appliquée en neurosciences. Cette étude a été menée sur plusieurs centres, le centre expert des troubles bipolaires de l'hôpital Albert Chenevier à Créteil, et le centre expert troubles bipolaires de l'hôpital Fernand Widal à Paris, labellisés par le RTRS Santé Mentale - Fondation Fondamental – Ministère de la Recherche (CHU Mondor, Créteil). C'est une étude transversale, ouverte, qui s'intègre

dans le cadre d'un protocole de recherche à objectifs plus larges de caractérisation phénotypique et génotypique des rythmes circadiens de patients bipolaires et de leurs apparentés de premier degré (Anomalies de rythmes circadiens dans les troubles bipolaires : étude actimétrique, chronotypique et génétique, Principal Investigateur : Bruno Etain). Le protocole a reçu l'approbation du comité d'éthique. Chaque patient inclus dans l'étude a signé un consentement éclairé.

### 2.2.2 Population

Les critères d'inclusion pour les patients étaient les suivants :

- diagnostic de TB de type 1, 2 ou non spécifié, selon les critères du DSM-IV [2] ;
- normothymie depuis au moins deux mois, sans hospitalisation ni modification du traitement thymorégulateur dans les deux mois précédents l'inclusion ;
- scores de dépression et de manie à l'inclusion mesurés respectivement par une MADRS < 10 et une YMRS < 8 [27] [41] ;
- idéalement être sous monothérapie thymorégulatrice (pour limiter les biais de confusion liés aux polythérapies).

Enfin, pour permettre une évaluation génétique évitant les biais de stratification, étaient uniquement inclus les patients et témoins dont au moins trois de leurs grands-parents étaient d'origine caucasienne.

Les critères de non-inclusion pour tous les sujets étaient les suivants :

- événement pouvant avoir une influence sur les rythmes : travail posté ou décalage horaire dans les 15 jours précédents et pendant la durée de l'étude ; grossesse ; naissance récente ; événement traumatique (deuil, séparation, etc.) ;
- pathologie connue du sommeil : syndrome d'apnées du sommeil diagnostiqué, narcolepsie, syndrome des jambes sans repos ;
- abus ou dépendance (actuels) aux substances hormis le tabac.

Les patients inclus avaient tous bénéficiés d'une évaluation clinique dans un des deux centres experts. Les données du syndrome métabolique qui étaient collectées à posteriori dans les dossiers du bilan en centre expert devaient ainsi avoir été évaluées dans un

intervalle inférieur à six mois avant ou après l'analyse du sommeil, pour limiter la variabilité de ces mesures biologiques pour l'étude.

### 2.2.3 Nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets nécessaires à cette étude était difficile à estimer au regard de la littérature existant sur ce sujet. Cependant une association a été montrée entre l'efficacité du sommeil mesuré par actimétrie et l'IMC dans une population de patients bipolaires de 26 patients[11], entre le chronotype et la composition de masse grasse dans une population de 29 sujets bipolaires[137], et dans une population de 80 patients bipolaires, Soreca et al[140] ont montré une association entre une réduction de la durée du sommeil et le taux de HDL cholestérol.

Nous avons donc estimé qu'un échantillon supérieur à 50 patients bipolaires stabilisés nous permettrait d'aboutir à de bons résultats préliminaires.

### 2.2.4 Intervention

#### a Critères de jugement

#### **Critères de jugements principaux :**

Les paramètres métaboliques qui constituaient les critères de jugements principaux étaient :

- Les paramètres du syndrome métabolique : PAS, PAD, HDLc, Tour de taille, Tg, Glycémie à jeun, et le syndrome métabolique dans son ensemble

- L'IMC

Les paramètres d'actimétrie considérés comme critères de jugement principaux étaient :

- Un paramètre du sommeil : l'efficacité du sommeil

- Un paramètre circadien : le M10 onset, indiquant la préférence de phase des patients

Les critères de jugement secondaires étaient les autres paramètres évalués par actimétrie pour lesquels la recherche d'association constituait une démarche exploratoire : L'indice de fragmentation du sommeil et l'amplitude des rythmes.

## b Evaluation clinique

Tous les sujets bénéficiaient d'une évaluation psychiatrique standardisée par la DIGS[113] et la SCID[143]<sup>36</sup> et d'une mesure des symptômes actuels maniaques et dépressifs par la YMRS et la MADRS<sup>37</sup>. L'IMC était calculé à l'inclusion de chaque patient en utilisant les valeurs des mesures directes du poids et de la taille des participants (les mêmes instruments de mesures étaient utilisés pour tous les participants au sein d'un même centre expert). Les antécédents familiaux de trouble métabolique (HTA, Diabète, Obésité, dyslipidémie) au premier degré chez les parents des sujets étaient également collectés de façon systématique par un hétéro-questionnaire.

Les données du syndrome métabolique étaient collectées au moment du bilan Centre Expert des patients dans les six mois entourant l'inclusion dans l'étude. Le matin à jeun, chaque patient était évalué pour ses paramètres physiques et sa pression artérielle. Un bilan biologique était également prélevé comprenant :

- Bilan lipidique : Cholestérol total, LDLc, HDLc, Triglycérides
- Glycémie à jeun

## c Evaluation du sommeil

### **Actimétrie :**

La méthode d'actimétrie permet un enregistrement objectif du sommeil (inactivité) et des profils d'activité, et la capture de la variabilité des rythmes veille-sommeil sur plusieurs jours. Tous les participants de l'étude ont porté pendant 3 semaines consécutives un actimètre (Actiwatch AW7 de Canmtech) 24H/24 au poignet de la main non-dominante. Un actimètre est un outil de la taille d'une montre contenant un accéléromètre. Il permet de détecter, de marquer et de stocker des informations concernant l'intensité et l'horaire des mouvements du poignet durant 24h consécutives.

---

<sup>36</sup> DIGS Diagnostic Interview for Genetic Studies  
SCID Structured Clinical Interview for DSM IV

<sup>37</sup> YMRS Young Mania Rating Scale  
MADRS Montgomery-Åsberg depression rating scale

Il était demandé aux participants de presser le bouton de l'actimètre au moment d'aller au lit et au moment du lever. Ils devaient également remplir un agenda du sommeil (Cf annexe 1).

Les données étaient échantillonnées en époques de 1 minute, et analysées grâce à l'algorithme de détection de l'Actiwatch Software (Actiwatch Activity & Sleep Analysis Ltd CamNtech 7.28).

La procédure utilisée pour détecter le signal était la suivante : (i) les informations fournies par l'appui sur le bouton étaient utilisées en priorité pour valider l'heure du coucher et l'heure du lever du sujet, (ii) si les participants avaient oublié d'appuyer sur le bouton, les informations manquantes concernant l'heure de coucher et/ou de lever étaient récupérées à partir de l'agenda du sommeil, (iii) une inspection visuelle permettait de vérifier les incohérences entre l'horaire donnée par le signal du bouton, du calendrier du sommeil, et/ou du signal enregistré par l'actimètre.

Une période de « veille » comporte une suite d'époques (ou unités de temps, ici 1 minute) dont le niveau d'activité dépasse un seuil prédéfini. Une période de « repos » comporte une suite d'époques dont le niveau d'activité est en dessous de ce seuil.

### **Questionnaires du sommeil :**

Afin d'analyser le sommeil des patients, ces derniers remplissaient le questionnaire ISQ (Insomnia Symptom Questionnaire) dont le score définit un diagnostic d'insomnie[115].

Les résultats d'autres questionnaires et auto-questionnaires ont été utilisés pour vérifier la comparabilité des groupes de sujets : la MADRS et la YMRS, évaluant les symptômes thymiques résiduels ; et questionnaire de Berlin, évaluant le risque de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (OSA) [109].

### **Modalités d'analyse des résultats :**

Les données étaient analysées grâce à l'algorithme de détection de l'Actiwatch Software (Actiwatch Activity & Sleep Analysis Ltd CamNtech 7.28). L'analyse des enregistrements a compris l'exclusion manuelle des données recueillies au-delà de 3 semaines d'enregistrement. Les horaires du coucher et du lever, signalés par le patient par un appui sur le bouton presseur de l'actimètre, ont été utilisés pour déterminer les

périodes de « repos », utilisées par le logiciel pour générer les paramètres actimétriques d'intérêt. L'agenda du sommeil, rempli par le participant pendant la durée d'enregistrement, a été utilisé pour corriger les horaires absents et/ou aberrants. Une inspection visuelle a ensuite été réalisée pour corriger une non congruence trop importante entre la définition d'un intervalle de repos par l'algorithme et les horaires fournis par le participant avec l'Actiwatch ou l'agenda du sommeil. Lorsque les corrections liées à l'inspection visuelle étaient trop nombreuses ( $n > 5$ ), ou qu'il y avait trop d'horaires manquants ou aberrants ( $n > 10$ ), une seconde vérification a été réalisée par un observateur indépendant. Le signal sur trois semaines est représenté par un actogramme (voir Fig).

Les paramètres d'actimétrie récupérées par le logiciel étaient :

**Paramètres du sommeil :**

- l'efficacité du sommeil, définie comme le ratio entre le temps de sommeil effectif et le temps passé au lit ;
- l'index de fragmentation, défini comme le ratio entre le nombre de phases d'immobilité d'une minute et le nombre total de phases d'immobilité de toute durée, multiplié par 100.

**Paramètres circadiens :**

- M10 onset/L5 onset : Heure de début des 10 heures les plus actives/ des 5 heures les moins actives dans le pattern des 24 heures
- l'amplitude : différence entre M10 et L5

d Plan d'analyse statistique

Les analyses statistiques étaient effectuées via la suite de logiciels R. Dans la population de patients étudiée, nous avons recherché une corrélation entre les paramètres du sommeil et circadiens et les paramètres métaboliques grâce au test de la nullité du coefficient de corrélation, avec la méthode de Spearman.

Nous avons également effectué des tests de Mann-Whitney pour tester l'effet de la présence d'un syndrome métabolique sur les variables d'actimétrie d'intérêt.

Afin d'évaluer l'impact des facteurs confondants potentiels des associations, nous avons effectué des corrélations dans des groupes « propres », excluant les possibles facteurs confondants de nos associations concernant : le risque de syndrome d'apnée du sommeil, la consommation de tabac, la consommation d'alcool, la présence d'antécédents familiaux de troubles métaboliques chez les parents et les traitements par antipsychotiques atypiques, considérant que ces traitements étaient les plus susceptibles d'influer sur le métabolisme des patients ainsi que sur leur sommeil du fait de leur effet sédatif .

Dans un second temps, nous avons effectué des régressions logistiques ajustées sur les facteurs confondants cités ci-dessus, en ajoutant dans le modèle le sexe, l'âge et l'échelle de MADRS. Pour effectuer ces régressions, nous avons séparé les variables d'intérêt en tertiles, du fait d'une distribution non normale des variables.

## **2.3 Résultats**

### **2.3.1 Caractéristiques de la population étudiée**

Au total, 67 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi ces patients, 28 étaient des hommes et 39 des femmes. La moyenne d'âge était de 43,8 ans (ET 13,0), pour un âge moyen de début de la maladie de 26,1 ans (ET 9,6). On comptait 43 bipolaires de type I et 23 bipolaires de type II (une donnée était manquante). La moyenne à la MADRS était de 2,6 (ET 2,4) et à la YMRS 0,5 (ET 1,4). Le score de PSQI total moyen était de 5,1 (ET 3,5) ; dont 24 patients (36%) ayant un score au PSQI > 5 donc présentant des anomalies du sommeil. De plus, parmi les patients, 28 étaient fumeurs actuels et 19 présentaient une dépendance à l'alcool ancienne. La proportion de sujets à risque de syndrome d'apnée du sommeil estimée par l'échelle de Berlin était de 14 sujets à haut risque contre 50 sujets à faible risque (3 données étaient manquantes). Ces résultats sont présentés Tableau 4.

#### a Paramètres métaboliques dans la population

Dans la population de patients, 16 patients étaient atteints de syndrome métabolique selon les critères du NCEP ATP III (1 homme et 15 femmes), soit 11% de la population (voir Graphe 1). Concernant la répartition de l'IMC, hommes et femmes mélangés, 14% des patients étaient obèses, 35% en surpoids, 50% avec un IMC normal et 1% non connu (voir Graphe 2). La moyenne de l'IMC dans la population était de 25,3 (ET 3,8) tous sexes confondus, 25,4 (ET 3,5) chez les hommes et 25,2 (ET 4,1) chez les femmes.

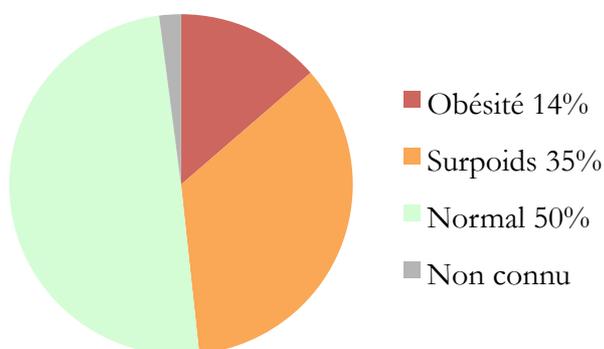
Concernant les critères du syndrome métabolique, la moyenne du tour de taille chez les hommes était de 93,8 (ET 10,7) et pour les femmes de 90,5 (ET 12,0) ; la moyenne de la pression artérielle était de 121,7 (ET 12,5)/75,3 (ET 8,6) mmHg. La valeur moyenne du HDLc était de 1,4 g/L chez les hommes et les femmes (ET 0,5 et 0,6), des triglycérides de 1,1 g/L (ET 0,5). La glycémie à jeun moyenne dans la population était de 5,2 mmol/L (ET 1,4), et 10 patients présentaient une glycémie supérieure à 5,6 mmol/L (soit environ 15%). Enfin, parmi les patients, 31 avaient des antécédents familiaux métaboliques chez leurs parents. Ces données sont résumées Tableau 5.

|  | Moyenne | Ecart-type |
|--|---------|------------|
| <i>Âge</i>   | 43,8    | 13,0       |
| <i>Sexe H/F</i>  | 28/ 39  |            |
| <i>Type BP I/II</i>                                    | 43/ 23* |            |
| <i>MADRS</i>   | 2,6     | 2,4        |
| <i>YMRS</i>  | 0,5     | 1,4        |
| <i>Age début maladie</i>                               | 26,1    | 9,6        |
| <i>PSQI score total</i>                                | 5,1     | 3,5        |
| <i>Fumeurs oui/non</i>                                 | 28/37*  |            |
| <i>Dépendance alcool ancienne<br/>oui/non</i>          | 19/44*  |            |
| <i>Echelle de Berlin Haut<br/>risque/faible risque</i> | 14/50*  |            |
| <i>ISQ</i>   | 18/45*  |            |

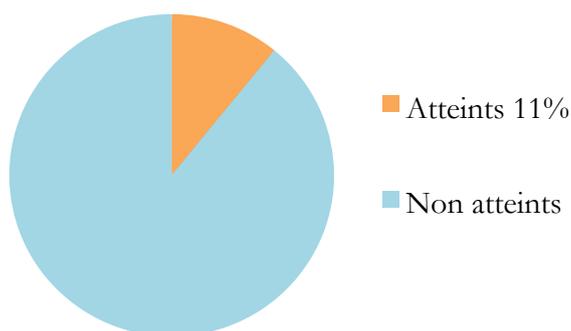
Tableau 4. Caractéristiques cliniques de la population (\* Données manquantes)

|   | Moyenne                  | Ecart-type        | Valeurs anormales par rapport au seuil (%) |
|---|--------------------------|-------------------|--|
| <i>Tour de taille (cm)</i>                  | H 93,8<br>F 90,5         | 10,7<br>12,0      | 3/28 (10%)<br>22/39 (56%)                  |
| <i>PAS (mmHg)</i>                           | 121.7                    | 12.5              | 17 (25%)                                   |
| <i>PAD (mmHg)</i>                           | 75.3                     | 8,6               | 9 (13%)                                    |
| <i>HDLc (g/dL)</i>                          | H 1.4<br>F 1,4           | 0,5<br>0,6        | 3 (11%)<br>2 (3%)                          |
| <i>Triglycérides (g/dL)</i>                 | 1,1                      | 0,5               | 12 (18%)                                   |
| <i>Glycémie à jeun (mmol/L)</i>             | 5,2                      | 1,4               | 10 (15%)                                   |
| <i>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</i>               | 25,3<br>H 25,4<br>F 25,2 | 3,8<br>3,5<br>4,1 | Obèses 14%<br>Surpoids 35%                 |
| <i>ATCD Familiaux métaboliques oui/ non</i> | 31/36                    |                   |  |

Tableau 5. Caractéristiques métaboliques de la population



Graphique 1. Répartition de l'IMC dans la population



Graphique 2. Pourcentage de patients atteints de syndrome métabolique dans la population

### b Paramètres du sommeil dans la population

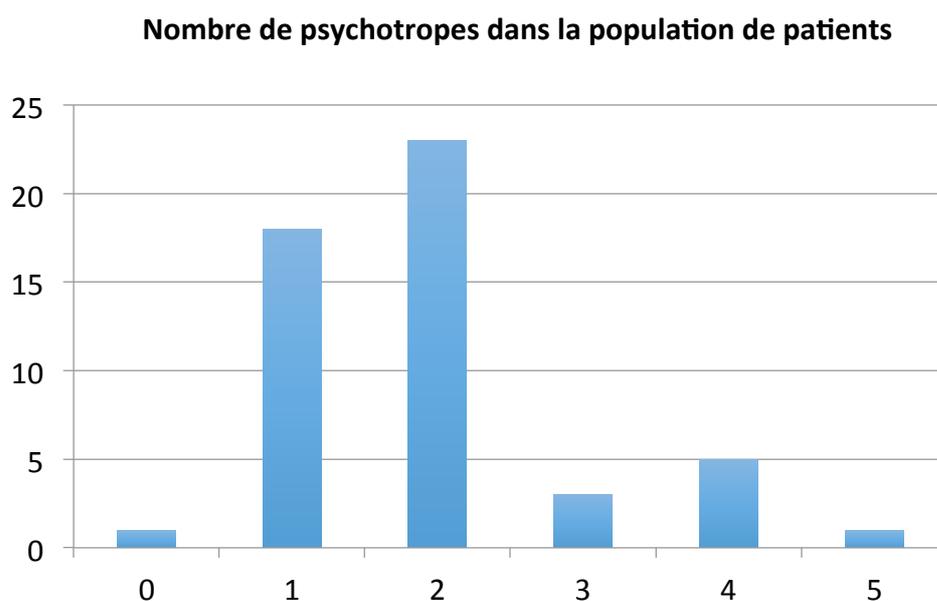
Chez les 67 patients bipolaires inclus dans l'étude, l'efficacité moyenne du sommeil était de 84,3% (ET 6,6), et le M10 onset 9h36 (ET 2,0). La latence d'endormissement moyenne de 16,4 minutes (ET 15,1), l'indice de fragmentation moyen de 31 % (ET 12,2), la moyenne du L5 onset 1h06 minutes (ET 1,2). L'amplitude moyenne était de 15698,8 (ET 5410,2). Ces données sont représentées dans le Tableau 6.

|                                       | Moyenne | Ecart-type |
|---------------------------------------|---------|------------|
| <i>Efficacité du sommeil (%)</i>      | 84,3    | 6,6        |
| <i>Latence d'endormissement (min)</i> | 16,4    | 15,1       |
| <i>Indice de fragmentation (%)</i>    | 31      | 12,2       |
| <i>L5 onset (h)</i>                   | 1h06    | 1,2        |
| <i>M10 onset (h)</i>                  | 9h36    | 2,0        |
| <i>Amplitude</i>                      | 15698,8 | 5410,2     |

Tableau 6. Caractéristiques du sommeil de la population

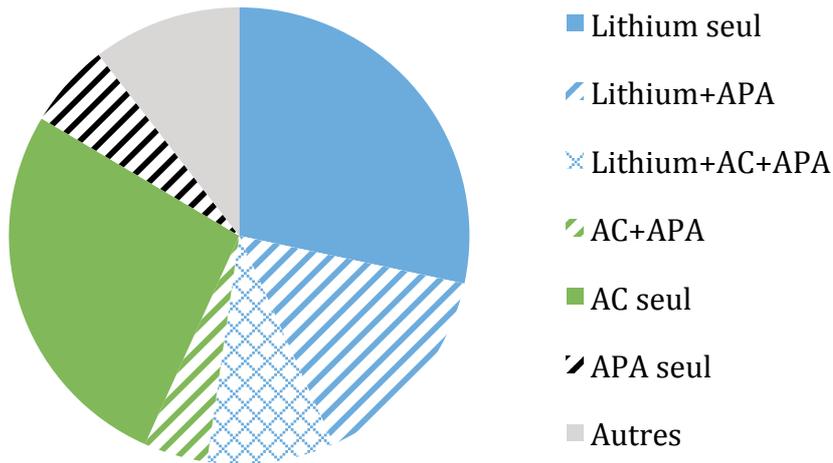
### c Répartition des traitements médicamenteux dans la population

Au total, concernant tous les traitements psychotropes confondus, un seul patient ne prenait aucun traitement, 18 patients prenaient un traitement, 23 patients étaient sous bithérapie, 3 patients avaient trois traitements, 5 patients prenaient 4 traitements psychotropes et un seul en prenait 5 (voir Graphe 3). 10 patients étaient traités par un médicament hypnotique.



Graphe 3. Nombre de traitements psychotropes dans la population

Sur le plan des traitements thymorégulateurs, 19 patients étaient sous lithium seul; 10 patients sous lithium et antipsychotique atypique; 6 patient sous lithium, antipsychotique atypique et anticonvulsivant; 3 patients sous anticonvulsivant et Antipsychotique atypique; 18 patients sous anticonvulsivant seul et 4 patients sous antipsychotique seul (voir Graphe 4). Au total, 23 patients étaient sous antipsychotiques atypiques.



Graphique 4. Répartition des traitements thymorégulateurs dans la population

### 2.3.2 Corrélation entre paramètres métaboliques et paramètres d'actimétrie

Dans la population étudiée, on retrouvait une association significative entre l'efficacité du sommeil et le taux de triglycérides ( $\rho$  -0.40,  $p$  0.002), entre le M10 onset et les valeurs de PAS et PAD (respectivement  $\rho$  -0.29,  $p$  0.02 et  $\rho$  -0.44,  $p$  0.0004). On retrouvait également une association significative entre l'indice de fragmentation du sommeil et l'IMC ( $\rho$  0,23,  $p$  0,008), et avec la PAS ( $\rho$  0,33,  $p$  0,008) et enfin entre l'amplitude du rythme circadien et l'IMC ( $\rho$  -0,31,  $p$  0,0002).

D'autre part, il y avait une tendance à l'association entre l'indice de fragmentation du sommeil et le taux de triglycérides ( $\rho$  0,25,  $p$  0,06). On ne retrouvait pas d'autre association significative entre les paramètres du sommeil, du rythme et métaboliques. Tous les résultats sont présentés dans le tableau 4.

### 2.3.3 Corrélations dans les groupes excluant les facteurs confondants

Afin de tester nos hypothèses, nous avons recherché les associations entre les critères de jugements principaux dans des groupes excluant les facteurs confondants un par un.

Les résultats des tests de nullité du coefficient de corrélation de Spearman dans les groupes excluant les facteurs confondants sont présentés Tableau 5.

Les principaux facteurs confondants étaient :

- **le risque élevé de syndrome d'apnée du sommeil**

Dans le groupe excluant les patients avec un risque élevé de syndrome d'apnée du sommeil (groupe OSA+ exclus), on retrouvait une association significative entre l'efficacité du sommeil et le taux de triglycérides ( $\rho$  -0,42,  $p$  0,005) et entre le M10 onset et la PAD ( $\rho$ -0,46,  $p$  0,003), ainsi qu'entre l'indice de fragmentation du sommeil et la PAS ( $\rho$  0,35,  $p$  0,01). Les autres associations n'étaient pas significatives.

- **la cotation du questionnaire ISQ en faveur d'un diagnostic d'insomnie**

Dans le groupe excluant les patients avec un diagnostic d'insomnie au questionnaire ISQ, on retrouvait une association significative entre l'efficacité du sommeil et le taux de triglycérides ( $\rho$  -0,44,  $p$  0,01), entre le M10 onset et la PAD ( $\rho$  -0,48,  $p$  0,005), ainsi qu'entre l'amplitude du rythme et l'IMC ( $\rho$  -0,32,  $p$  0,001).

- **la dépendance à l'alcool ancienne**

Dans le groupe excluant les patients avec un risque élevé de syndrome d'apnée du sommeil (groupe OSA+ exclus), on retrouvait une association significative entre l'efficacité du sommeil et le taux de triglycérides ( $\rho$  -0,32,  $p$  0,005) et entre le M10 onset et la PAS ( $\rho$ -0,56,  $p$  0,003) et la PAD ( $\rho$ -0,61,  $p$  0,0002), ainsi qu'entre l'amplitude et l'IMC ( $\rho$ -0,41,  $p$  0,0002) et l'indice de fragmentation du sommeil et la PAS ( $\rho$  0,42,  $p$  0,007).

- **la consommation de tabac actuelle**

Dans le groupe excluant les patients consommateurs de tabac actuel, on retrouvait également une association significative entre l'efficacité du sommeil et le taux de triglycérides ( $\rho$  -0,45,  $p$  0,03), entre le M10 onset et la PAS et la PAD ( $\rho$  -0,52,  $p$  0,002 ;  $\rho$  -0,61,  $p$  0,0007), et entre l'amplitude du rythme et l'IMC ( $\rho$  -0,35,  $p$  0,007), ainsi qu'entre l'indice de fragmentation du sommeil et la PAS ( $\rho$  0,50,  $p$  0,006).

- **la présence d'antécédents familiaux métaboliques chez les parents**

Dans le groupe excluant les patients présentant des antécédents familiaux métaboliques chez les parents, on retrouvait une association significative entre l'efficacité du sommeil et le taux de triglycérides ( $p = -0,6$ ,  $p = 0,0006$ ), et entre l'indice de fragmentation du sommeil et l'IMC et la PAS (respectivement  $p = 0,34$ ,  $p = 0,04$  ;  $p = 0,46$ ,  $p = 0,005$ ).

- **les traitements médicamenteux par antipsychotique atypique**

Dans le groupe excluant les patients traités par antipsychotiques atypiques, toutes les associations restaient significatives sauf l'association entre l'indice de fragmentation du sommeil et l'IMC ;

#### 2.3.4 Association entre le syndrome métabolique et les paramètres d'actimétrie

En effectuant des tests de Mann-Whitney, nous avons testé l'effet de la présence d'un syndrome métabolique dans son ensemble sur les variables d'actimétrie d'intérêt. Concernant les critères de jugement principaux, on ne retrouvait pas d'association avec l'efficacité du sommeil ( $W=285$ ,  $p=0,44$ ) mais une association significative avec le M10 onset ( $W=196$ ,  $p=0,02$ ).

Concernant les critères de jugement secondaires, on trouvait une association significative avec l'indice de fragmentation du sommeil ( $W=441$ ,  $p=0,05$ ), mais pas avec l'amplitude du rythme ( $W=285$ ,  $p=0,44$ ).

#### 2.3.5 Régressions multiples entre paramètres métaboliques et paramètres d'actimétrie

Le modèle de régression ordinaire recherchait une association entre une variable métabolique et une variable d'actimétrie ajustée sur la consommation de tabac, le risque de SAS évalué par l'échelle de Berlin, la présence d'antécédents familiaux de troubles métaboliques chez les parents, le résultat au questionnaire ISQ évaluant l'insomnie, les traitements pas antipsychotiques atypiques, le sexe des patients, leur âge et leur score à la MADRS.

- Concernant l'association entre l'efficacité du sommeil et le taux de triglycérides, on retrouvait une association significative entre les deux paramètres ( $\beta=1,50$ ,  $p=0,008$ ), mais pas avec les autres facteurs d'ajustement (voir tableau 6).
- Pour les associations entre le M10 onset et les valeurs de PAS et PAD : l'association avec la PAS n'était plus significative ( $\beta=0,90$ ,  $p=0,06$ ), et avec la PAD elle restait significative ( $\beta=0,72$ ,  $p=0,006$ ), avec un effet du score à l'échelle de Berlin ( $\beta=0,66$ ,  $p=0,05$ ).
- On retrouvait également une association significative entre la valeur de la PAS et l'indice de fragmentation du sommeil ( $\beta=1,25$ ,  $p=0,02$ ). Dans ce modèle, on retrouvait un effet significatif de la consommation de tabac ( $\beta=2,18$ ,  $p=0,01$ ).
- L'association entre l'IMC et l'amplitude du rythme était conservée ( $\beta=1,50$ ,  $p=0,007$ ), avec un effet significatif de la réponse au score de Berlin ( $\beta=1,60$ ,  $p=0,02$ ).
- Par contre, lorsque l'on testait l'association entre l'IMC et l'indice de fragmentation du sommeil, on retrouvait uniquement un effet significatif du score à l'échelle de Berlin ( $\beta=1,16$ ,  $p=0,0005$ ).

Nous avons ensuite effectué des régressions logistiques avec le même modèle concernant les associations retrouvées entre le syndrome métabolique et le M10 onset ainsi que l'indice de fragmentation du sommeil.

L'association entre le syndrome métabolique et l'indice de fragmentation était retrouvée de façon significative ( $\beta=1,93$ ,  $p=0,02$ ), mais pas celle avec le M10 onset ( $\beta=1,6$ ,  $p=0,35$ ) (Voir tableau 7).

|                                | PAS  | PAD  | Glycémie               | Tg  | HDLc                   | Tour de taille         | IMC  |
|--------------------------------|--|--|------------------------|---|------------------------|------------------------|--|
| <i>Efficacité du sommeil</i>   | $\rho$ -0,12<br>p 0,36                           | $\rho$ -0,01<br>p 0,94                             | $\rho$ 0,04<br>p 0,76  | <b><math>\rho</math> -0,40</b><br><b>p 0,002*</b> | $\rho$ 0,11<br>p 0,41  | $\rho$ -0,12<br>p 0,35 | $\rho$ -0,13<br>p 0,12                             |
| <i>M10 onset</i>               | <b><math>\rho</math> -0,29</b><br><b>p 0,02*</b> | <b><math>\rho</math> -0,44</b><br><b>p 0,0004*</b> | $\rho$ -0,13<br>p 0,36 | $\rho$ 0,18<br>p 0,18                             | $\rho$ -0,19<br>p 0,17 | $\rho$ -0,17<br>p 0,20 | $\rho$ -0,14<br>p 0,1                              |
| <i>Indice de fragmentation</i> | <b><math>\rho</math> 0,33</b><br><b>p 0,008*</b> | $\rho$ 0,15<br>p 0,26                              | $\rho$ 0,21<br>p 0,13  | $\rho$ 0,25<br>p 0,06                             | $\rho$ -0,14<br>p 0,30 | $\rho$ 0,08<br>p 0,52  | <b><math>\rho</math> 0,23</b><br><b>p 0,008*</b>   |
| <i>Amplitude</i>               | $\rho$ -0,03<br>p 0,81                           | $\rho$ 0,06<br>p 0,63                              | $\rho$ -0,08<br>p 0,54 | $\rho$ -0,15<br>p 0,25                            | $\rho$ 0,18<br>p 0,10  | $\rho$ -0,25<br>p 0,06 | <b><math>\rho</math> -0,31</b><br><b>p 0,0002*</b> |

Tableau 7. Corrélations entre les paramètres du sommeil et du rythme circadien et les paramètres du syndrome métabolique (test de nullité du coefficient de corrélation de Spearman  $\rho$ )

|                                  | OSA+<br>exclus                                    | ISQ+ exclus                                       | OH+ exclus   | Tabac+<br>exclus                                   | ATCD familiaux +<br>exclus                         | APA+ exclus                                       |
|----------------------------------|---|---|--|--|--|---|
| <i>Efficacité du sommeil/ Tg</i> | <b><math>\rho</math> -0,42</b><br><b>p 0,005*</b> | <b><math>\rho</math> -0,44</b><br><b>p 0,01*</b>  | <b><math>\rho</math> -0,32</b><br><b>p 0,05*</b>   | <b><math>\rho</math> -0,45</b><br><b>p 0,03*</b>   | <b><math>\rho</math> -0,61</b><br><b>p 0,0006*</b> | <b><math>\rho</math> -0,44</b><br><b>p 0,02*</b>  |
| <i>M10 onset/<br/>PAS</i>        | $\rho$ -0,31<br>p 0,06                            | $\rho$ -0,23<br>p 0,18                            | <b><math>\rho</math> -0,56</b><br><b>p 0,003*</b>  | <b><math>\rho</math> -0,52</b><br><b>p 0,002*</b>  | $\rho$ -0,32<br>p 0,14                             | <b><math>\rho</math> -0,44</b><br><b>p 0,03*</b>  |
| <i>M10 onset/<br/>PAD</i>        | <b><math>\rho</math> -0,46</b><br><b>p 0,003*</b> | <b><math>\rho</math> -0,48</b><br><b>p 0,005*</b> | <b><math>\rho</math> -0,61</b><br><b>p 0,0002*</b> | <b><math>\rho</math> -0,61</b><br><b>p 0,0007*</b> | $\rho$ -0,33<br>p 0,07                             | <b><math>\rho</math> -0,41</b><br><b>p 0,006*</b> |
| <i>Amplitude/IMC</i>             | $\rho$ -0,21<br>p 0,17                            | <b><math>\rho</math> -0,32</b><br><b>p 0,001*</b> | <b><math>\rho</math> -0,41</b><br><b>p 0,0002*</b> | <b><math>\rho</math> -0,35</b><br><b>p 0,007*</b>  | $\rho$ -0,28<br>p 0,17                             | <b><math>\rho</math> -0,33</b><br><b>p 0,004*</b> |
| <i>FI/IMC</i>                    | $\rho$ 0,03<br>p 0,85                             | $\rho$ 0,12<br>p 0,45                             | $\rho$ 0,17<br>p 0,30                              | $\rho$ 0,33<br>p 0,07                              | <b><math>\rho</math> 0,34</b><br><b>p 0,04*</b>    | $\rho$ 0,10<br>p 0,57                             |
| <i>FI/PAS</i>                    | <b><math>\rho</math> 0,35</b><br><b>p 0,01*</b>   | $\rho$ 0,30<br>p 0,06                             | <b><math>\rho</math> 0,42</b><br><b>p 0,007*</b>   | <b><math>\rho</math> 0,50</b><br><b>p 0,006*</b>   | <b><math>\rho</math> 0,46</b><br><b>p 0,005*</b>   | <b><math>\rho</math> 0,45</b><br><b>p 0,004*</b>  |

Tableau 8. Corrélations entre les paramètres du sommeil et du rythme circadien et les paramètres du syndrome métabolique dans les groupes excluant les facteurs confondants (test de nullité du coefficient de corrélation de Spearman  $\rho$ )

|            |  | Berlin   | ISQ                      | OH                       | Tabac  | ATCD<br>familiaux        | APA                      | Sexe                     | Age                      |
|------------|--|--|--------------------------|--------------------------|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <i>Tg</i>  | <u>Efficacité du<br/>sommeil</u><br><b><math>\beta= 1,50</math></b><br><b><math>p=0,008^*</math></b> | $\beta=0,90$<br>$p=0,27$   | $\beta=1,16$<br>$p=0,24$ | $\beta=1,14$<br>$p=0,23$ | $\beta=1,03$<br>$p=0,54$                                       | $\beta=1,14$<br>$p=0,29$ | $\beta=1,17$<br>$p=0,45$ | $\beta=0,80$<br>$p=0,09$ | $\beta=1,00$<br>$p=0,74$ |
| <i>PAS</i> | <u>M10 onset</u><br>$\beta= 0,86$<br>$p=0,06$  | $\beta=0,90$<br>$p=0,40$   | $\beta=0,89$<br>$p=0,30$ | $\beta=1,15$<br>$p=1,15$ | $\beta=0,87$<br>$p=0,13$                                       | $\beta=0,81$<br>$p=0,16$ | $\beta=0,84$<br>$p=0,14$ | $\beta=0,90$<br>$p=0,42$ | $\beta=1,00$<br>$p=0,64$ |
| <i>PAD</i> | <u>M10 onset</u><br><b><math>\beta= 0,72</math></b><br><b><math>p=0,006^*</math></b>                 | <b><math>\beta=0,67</math></b><br><b><math>p=0,05^*</math></b>   | $\beta=1,08$<br>$p=0,70$ | $\beta=0,91$<br>$p=0,96$ | $\beta=0,87$<br>$p=0,28$                                       | $\beta=0,83$<br>$p=0,16$ | $\beta=0,80$<br>$p=0,17$ | $\beta=1,12$<br>$p=0,35$ | $\beta=1,00$<br>$p=0,83$ |
| <i>IMC</i> | <u>Amplitude</u><br><b><math>\beta= 1,50</math></b><br><b><math>p=0,007^*</math></b>                 | <b><math>\beta=1,60</math></b><br><b><math>p=0,02^*</math></b>   | $\beta=0,96$<br>$p=0,41$ | $\beta=1,08$<br>$p=0,67$ | $\beta=1,24$<br>$p=0,30$                                       | $\beta=1,10$<br>$p=0,56$ | $\beta=0,90$<br>$p=0,37$ | $\beta=1,02$<br>$p=0,90$ | $\beta=1,00$<br>$p=0,90$ |
| <i>IMC</i> | <u>FI</u><br>$\beta= 0,007$<br>$p=0,61$  | <b><math>\beta=2,81</math></b><br><b><math>p=0,0005^*</math></b> | $\beta=0,82$<br>$p=0,73$ | $\beta=1,68$<br>$p=0,64$ | $\beta=2,81$<br>$p=0,70$                                       | $\beta=1,16$<br>$p=0,76$ | $\beta=0,50$<br>$p=0,44$ | $\beta=1,00$<br>$p=1,01$ | $\beta=1,01$<br>$p=0,68$ |
| <i>PAS</i> | <u>FI</u><br><b><math>\beta= 1,25</math></b><br><b><math>p=0,02^*</math></b>                         | $\beta=0,02$<br>$p=0,40$   | $\beta=0,03$<br>$p=0,06$ | $\beta=0,53$<br>$p=0,99$ | <b><math>\beta=2,18</math></b><br><b><math>p=0,01^*</math></b> | $\beta=0,24$<br>$p=0,07$ | $\beta=0,43$<br>$p=0,09$ | $\beta=0,42$<br>$p=0,82$ | $\beta=1,04$<br>$p=0,70$ |

Tableau 9. Régressions ordinales multiples entre variables d'actimétrie et métaboliques ajustées sur les facteurs confondant

|                                 |                  | Berlin       | ISQ          | OH           | Tabac        | ATCD<br>familiaux | APA          | Sexe         | Age          |
|---------------------------------|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|
| <i>Syndrome<br/>métabolique</i> | <u>M10 onset</u> | $\beta=0,35$ | $\beta=1,37$ | $\beta=1,14$ | $\beta=0,54$ | $\beta=0,92$      | $\beta=0,42$ | $\beta=0,40$ | $\beta=0,25$ |
|                                 |                  | $p=0,72$     | $p=0,18$     | $p=0,23$     | $p=0,60$     | $p=0,36$          | $p=0,68$     | $p=0,70$     | $p=0,80$     |
| <i>Syndrome<br/>métabolique</i> | <u>FI</u>        | $\beta=0,90$ | $\beta=1,28$ | $\beta=0,76$ | $\beta=0,73$ | $\beta=1,02$      | $\beta=0,22$ | $\beta=1,00$ | $\beta=1,00$ |
|                                 |                  | $p=0,34$     | $p=0,20$     | $p=0,45$     | $p=0,47$     | $p=0,31$          | $p=0,83$     | $p=0,33$     | $p=0,48$     |

Tableau 10. Régressions logistiques entre variables d'actimétrie et présence d'un syndrome métabolique ajustées sur les facteurs confondants

## 2.4 Discussion

Nous avons montré dans cette étude une association entre certaines caractéristiques du sommeil et du rythme circadien et des paramètres du syndrome métabolique dans une population de patients bipolaires en rémission. A notre connaissance, c'est la première étude dans les troubles bipolaires étudiant le syndrome métabolique dans son ensemble, en association avec des caractéristiques du sommeil et des rythmes évaluées de façon objective par actimétrie sur trois semaines.

Les principaux résultats de cette étude ont montré une association significative entre l'efficacité du sommeil et le taux de triglycérides chez ces patients, ainsi qu'entre l'indice de fragmentation du sommeil et la pression artérielle systolique. D'autre part, ces résultats semblaient relativement indépendants des facteurs confondants de ces associations, notamment le risque de syndrome d'apnée du sommeil, ainsi que le traitement par antipsychotiques atypiques et les symptômes dépressifs mesurés par la MADRS.

### Caractéristiques de la population étudiée

L'âge de la population moyen était de 43,8 ans avec un écart-type assez important (13), ce qui montrait une hétérogénéité de la population mais il n'y avait pas de classe d'âge surreprésentée (notamment la population plus âgée), ce qui aurait pu biaiser les résultats.

Dans l'échantillon étudié, on retrouvait plus de bipolaires de type I que de type II (43 vs 23). Dans l'étude de Boudebessé et al[11], une association entre IMC et efficacité du sommeil avait été retrouvée dans une population avec une proportion de BP I plus importante. Les études de Soreca[140][137] ne concernaient que les sujets bipolaires de type I. Notre échantillon ne permettait donc pas une totale comparabilité des études. Cependant notre population était représentative de la population de troubles bipolaires consultant dans les services hospitaliers.

Parmi les 67 patients inclus dans l'étude, il y avait plus de femmes que d'hommes (39 vs 28), et ces dernières présentaient plus de syndrome métabolique (13 femmes vs 3 hommes). De plus, le pourcentage de tour de taille au-dessus de la normale était plus élevé chez les femmes que chez les hommes (56% vs 10%), ce pourquoi il nous a semblé important de considérer le genre dans le modèle de régression. Ces résultats ne correspondent pas aux données épidémiologiques de la population générale (hommes plus atteints par le syndrome métabolique[68]) et ont pu être un biais potentiel de notre population. Concernant le syndrome métabolique, sa prévalence dans notre population était de 11%, ce qui était inférieur à la proportion retrouvée dans une étude antérieure de patients atteints de troubles bipolaires en France (18,5%)[55]. Il y avait donc moins de chances que la proportion de troubles métaboliques dans la population d'étude biaise les résultats par sa forte prévalence.

La proportion de patients présentant un score au questionnaire ISQ en faveur d'un diagnostic d'insomnie était de 25%, ce qui n'en faisait pas une population surreprésentée.

### Présence des facteurs confondants

Il est intéressant de noter que 14 patients (25%) avaient un risque de syndrome d'apnée du sommeil selon l'échelle de Berlin. Ces résultats sont également en accord avec la littérature (voir Partie I), mais ont pu constituer un biais concernant nos résultats d'association. Cependant les résultats restaient similaires lorsque nous avons exclus ces sujets de l'analyse. En effet, nos résultats restaient significatifs concernant l'association entre l'efficacité du sommeil et le taux de triglycérides, le M10 onset et la PAD, ainsi que l'indice de fragmentation du sommeil et la PAS. Les résultats restaient également significatifs lorsque le risque de syndrome d'apnée du sommeil était considéré dans le modèle de régression. A l'inverse, l'association entre l'IMC et l'indice de fragmentation du sommeil n'était plus significative, ce qui confirme l'influence du SAS sur le lien entre sommeil et IMC. Ce résultat confirme la nécessité de prendre en compte cette comorbidité chez les patients atteints de troubles bipolaires, et l'importance de sa

détection précoce. De même, le risque de SAS semblait influencer l'association entre l'IMC et l'amplitude du rythme.

Concernant les autres comorbidités, les fumeurs actuels étaient plus représentés, ce qui était cohérent avec la consommation de tabac dans les troubles bipolaires.

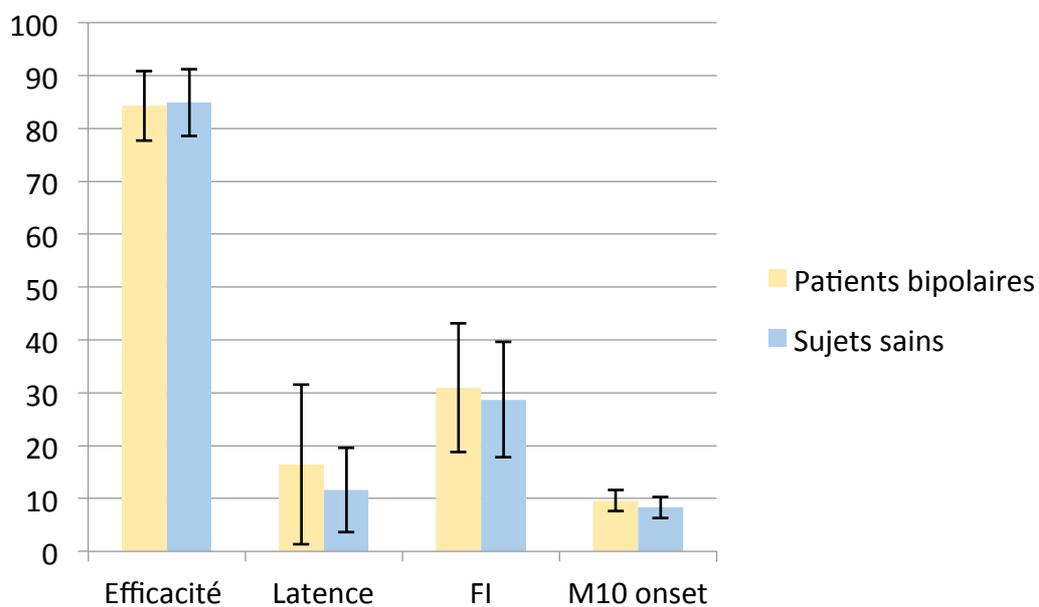
Les antécédents familiaux de troubles métaboliques chez les parents étaient présents chez 36 patients et absents chez 32 patients, ce qui témoigne d'une vulnérabilité métabolique importante dans ces familles, ce qui justifiait de prendre en compte les antécédents familiaux métaboliques dans le modèle de régression.

Concernant les traitements médicamenteux, la majorité des patients étaient sous monothérapie (18), bithérapie (23) tous psychotropes confondus, ce qui limitait au maximum les biais liés aux effets secondaires de traitements psychotropes (métaboliques et sédatifs). De plus, peu de patients étaient sous traitement hypnotique. Concernant les traitements thymorégulateurs, la majorité des patients étaient sous lithium seul (19) et sous anticonvulsivant seul (18). Nous avons choisi de prendre en compte comme facteur confondant uniquement les traitements par antipsychotiques atypiques, en considérant que ces traitements avaient le plus été associés à des anomalies métaboliques et étaient les plus susceptibles d'influer nos résultats. De plus, ce sont des traitements avec des effets secondaires de sédation importants et donc pouvant modifier le sommeil et le rythme des patients. Au total, 23 patients étaient sous antipsychotiques atypiques. En excluant les patients prenant des antipsychotiques atypiques dans une analyse secondaire, nous avons montré que les associations retrouvées restaient significatives (sauf pour l'association entre l'indice de fragmentation du sommeil et l'IMC), ce qui montrait que les associations observées n'étaient pas uniquement dues à la prise de ces traitements.

Afin de nous assurer que nos résultats ne pouvaient avoir été influencés par une prévalence importante des troubles du sommeil dans la population étudiée, nous avons examiné les résultats d'analyse du sommeil de 29 sujets sains qui avaient suivi le même protocole d'actimétrie, issus de l'étude de Boudebessé et al[11]. On retrouvait chez les témoins une efficacité du sommeil moyenne de 84,9%, une latence d'endormissement de 11,6 minutes, un indice de fragmentation moyen de 28,7% et une M10 onset moyenne de 8 h18 minutes (voir tableau 6b). Le graphique 3 représente les valeurs moyennes de

l'efficacité du sommeil, de la latence d'endormissement, de l'indice de fragmentation du sommeil et du M10 onset dans les deux groupes.

Graphiquement, on ne retrouvait pas de différence entre les valeurs des paramètres d'actimétrie chez les sujets sains et les sujets bipolaires. On pouvait donc conclure que notre population de patients n'avait pas été recrutée parmi des sujets présentant d'importants troubles du sommeil. Cependant de façon intéressante, la population de témoins présents dans l'étude de Boudebessé et al avaient un âge moyen de 54 ans, ce qui était dix ans de plus que dans notre population de patients (voir Annexe 2). Nos sujets avaient donc un sommeil comparable à celui d'une population plus âgée de sujets sains, ce qui pouvait témoigner d'un sommeil plus altéré que dans la population générale.



Graphe 5. Efficacité du sommeil, latence d'endormissement, Indice de fragmentation et latence d'endormissement dans la population étudiée et dans une population de 29 sujets sains.

|  | <b>Patients bipolaires<br/>(n=67)<br/>Moyenne (ET)</b> | <b>Sujets sains (n=29)<br/>Moyenne (ET)</b> |
|--|--|---|
| <i>Efficacité du sommeil (%)</i>           | 84,3 (6,6)   | 84,9(6,3)                                   |
| <i>Latence d'endormissement<br/>(min.)</i> | 16,4 (15,1)  | 11,6 (7,9)                                  |
| <i>Indice de fragmentation (%)</i>         | 31 (12,2)  | 28,7 (10,9)                                 |
| <i>M10 onset (h)</i>                       | 9h36 (2,0)   | 8h20 (2,1)                                  |

Tableau 6.b Caractéristiques du sommeil dans le groupe de patients bipolaires et dans un groupe de sujets sains

### Méthode statistique

Afin d'évaluer les associations éventuelles entre les paramètres d'actimétrie d'intérêt et les composantes du syndrome métabolique, nous avons tout d'abord effectué des corrélations simples entre les variables. Dans un second temps, nous avons choisi une méthode d'exclusion des facteurs confondants en séparant les sujets en groupes « propres », exempts de certains facteurs de confusion. Cette démarche exploratoire visait à essayer de tenir compte des facteurs confondants potentiels au-delà des corrélations simples. Cette approche nous permettait d'évaluer si ces corrélations étaient uniquement dues à des comorbidités, aux traitements ou aux antécédents familiaux. Nous avons choisi comme facteurs confondants ceux qui pouvaient influencer le plus nos associations et étaient bien identifiés dans la littérature. Cette méthode était limitée par le fait que nous n'étions pas en mesure d'exclure tous les facteurs confondants en même temps, au risque de ne tester les corrélations que dans un très faible échantillon conduisant donc à un manque de puissance. De plus cet échantillon aurait été peu représentatif des patients atteints de troubles bipolaires dans leur ensemble.

Enfin, nous avons effectué un modèle de régression ordinale en séparant les variables d'intérêt en tertiles, du fait de la distribution non normale des variables qui ne

permettait pas une régression linéaire. Le choix de séparer les variables en tertiles était justifié par le nombre de sujet. Une séparation selon les valeurs normales par exemple n'aurait pas eu la puissance nécessaire aux analyses effectuées. Ce modèle de régression prenant en compte les facteurs confondants possibles était probablement sur-ajusté, mais les résultats confirmaient les premières corrélations pour l'efficacité du sommeil et les triglycérides, ainsi que pour l'indice de fragmentation du sommeil et la PAS. Ce modèle nous permettait également de mettre en évidence les facteurs confondants comme le risque de SAS et le tabac.

#### Associations entre les variables d'actimétrie et les variables métaboliques

Dans l'ensemble de la population de patients bipolaires, on retrouvait tout d'abord une association significative entre l'efficacité du sommeil et le taux de triglycérides. Ce résultat n'avait jamais été montré auparavant, et allait dans le sens d'une mauvaise efficacité du sommeil associée avec un taux de triglycérides élevé. De plus, cette association restait significative lorsque l'on excluait les facteurs confondants potentiels, et dans un modèle de régression multivarié prenant en compte ces facteurs confondants. Ces résultats sont en faveur d'un lien direct entre l'efficacité du sommeil et la dyslipidémie.

Ce résultat allait de pair avec nos hypothèses initiales concernant un effet hormonal et/ ou pro-inflammatoire d'une mauvaise qualité du sommeil, entraînant des conséquences sur le métabolisme et le stockage lipidique, donc un taux plus élevé de lipides circulants. En effet, des études ont montré qu'une réduction du temps de sommeil avait des conséquences sur des hormones comme la leptine et la ghréline, qui régulent le métabolisme énergétique. De plus, la durée et l'efficacité du sommeil aurait un effet pro-inflammatoire, ce qui peut avoir des conséquences négatives sur la régulation métabolique (voir partie 1). Dans la population générale, il a été montré qu'une diminution du temps de sommeil était associée avec un taux de triglycérides plus élevé. Cette association a été montrée dans une cohorte de 8500 sujets (p 0,02). Cette donnée serait en faveur d'une

amplification de l'association chez les patients bipolaires, car elle est retrouvée dans notre étude pour une taille de population plus de cent fois moins élevée.

Cette association ne semble donc pas spécifique aux troubles bipolaires mais n'avait pas été montré auparavant dans cette population. On retrouve également des résultats similaires dans les études menées par Soreca sur le taux de HDL cholestérol en rapport avec la durée du sommeil[140].

Le deuxième résultat montrait une association entre l'heure du M10 onset et la PAS ainsi que la PAD. On retrouvait qu'un chronotype du soir (correspondant à une heure du M10 onset plus avancée) était associée à une PAS et une PAD moins élevées. L'association entre le M10 onset et la PAD semblait moins dépendante des facteurs confondants, et restait significative lors de l'analyse multivariée, avec un effet notable du risque de syndrome d'apnée du sommeil. La tendance à l'association entre le M10 onset et la PAS note possiblement d'un manque de puissance de l'étude pour rester significative.

Le M10 onset est l'heure de début des 10 heures les plus actives de la journée, et est un marqueur de phase. Or la pression artérielle suit également un rythme circadien, ce qui pourrait expliquer les associations retrouvées. Le sens de l'association n'est pas celui attendu car une heure de coucher tardive est associée à une pression artérielle plus élevée dans la population générale[65]. Cependant on ne pouvait pas exclure des résultats d'association liés au hasard, ces résultats nécessitent donc d'être répliqués pour pouvoir les interpréter plus avant. Enfin, l'heure de prise de la pression artérielle pouvait influencer les résultats. En effet, les sujets atteints de troubles bipolaires étant plutôt avec un chronotype du soir, on pourrait faire l'hypothèse que la prise de tension « matinale » chez ces patients correspondrait à une heure plus précoce que 9 heures dans le cycle circadien tensionnel. D'autant plus que leur fiabilité peut se discuter du fait de la valeur relative de la pression artérielle prise à un instant  $t$ , et hors des conditions habituelles.

Enfin, on pourrait interpréter ces résultats sous l'hypothèse d'un désalignement circadien comme celui décrit par Scheer et al[134]. On pourrait alors émettre l'hypothèse que les sujets bipolaires ont un rythme endogène de pression artérielle plus tardif, ce qui

pourrait expliquer qu'elle est moins élevée lorsqu'ils se couchent plus tard (car ils seraient plus alignés sur leurs rythmes endogènes).

D'autre part, l'indice de fragmentation du sommeil était associé de façon significative avec la PAS. Ce résultat tend à montrer qu'une mauvaise qualité du sommeil (ici un sommeil fragmenté) pourrait être en lien avec une valeur élevée de la pression artérielle. Ce résultat est intéressant car de nombreuses études ont montré que la valeur de la pression artérielle nocturne pouvait être un indice du risque cardio-vasculaire, et que sa régulation pouvait améliorer le risque cardio-vasculaire des patients (Hermida et al 2016). En effet, de nombreuses études ont montré que certains paramètres de la pression artérielle nocturne constituaient des indices majeurs du risque cardio-vasculaire. Parmi eux, la moyenne de la pression artérielle nocturne serait l'indicateur le plus sensible et le plus spécifique de la mortalité et morbidité cardio-vasculaire, mais également la faible diminution entre la pression artérielle diurne et nocturne, ainsi que le ratio entre diurne et nocturne. La qualité du sommeil et son rythme pourraient ainsi avoir une influence sur ces valeurs.

Dans ce modèle, on retrouvait que le tabac avait un effet significatif. On pourrait supposer que le tabac qui est un facteur de risque de développer une hypertension artérielle[108] augmenterait la susceptibilité de développer également une hypertension artérielle lorsque le sommeil est fragmenté donc de moins bonne qualité.

Ces associations retrouvées entre les paramètres du sommeil (indice de fragmentation) et du rythme (M10 onset) et les valeurs de pression artérielle méritent donc d'être investiguées de façon approfondie, car elles pourraient être le témoin de dérégulation de la pression artérielle nocturne, ainsi que du ratio entre la pression artérielle nocturne et diurne, qui semblent être des indices majeurs de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Pour éclairer ces résultats, il pourrait donc être intéressant de collecter les valeurs de pression artérielle en continu, par exemple grâce à un holter tensionnel. En effet, cela pourrait permettre d'avoir des valeurs plus fiables de pression artérielle, et de pouvoir mettre en rapport ces valeurs avec des paramètres circadiens des patients. Il

pourrait être intéressant d'étudier la variabilité des valeurs de pression artérielle et d'actimétrie.

Ces mesures seraient d'autant plus intéressantes que la régulation du rythme nyctéméral chez ces patients pourrait constituer un levier thérapeutique du risque cardiovasculaire, en agissant sur la pression artérielle.

De façon intéressante, lorsque l'on s'intéressait à la présence d'un syndrome métabolique, on retrouvait une association significative avec le M10 onset et l'indice de fragmentation du sommeil. Ces résultats exploratoires venaient confirmer les résultats cités plus haut et apporter un argument supplémentaire sur le lien possible entre syndrome métabolique, sommeil et rythmes dans les troubles bipolaires. Cependant l'étude du syndrome métabolique est très exploratoire et ces résultats peuvent être discutés pour plusieurs raisons. Premièrement, comme cela a été évoqué dans le premier chapitre, le syndrome métabolique est une entité clinique très hétérogène, et n'a pas de base physiopathologique commune, ce qui rend les résultats difficilement interprétables. Deuxièmement, les résultats antérieurs montrent des associations assez précises entre certaines composantes du syndrome métabolique et du sommeil ou du rythme (l'efficacité du sommeil associée avec la composante lipidique, le rythme et la fragmentation du sommeil avec la pression artérielle). Par exemple, aucun résultat d'association n'a été retrouvé concernant la glycémie des patients. On peut donc imaginer que l'examen du syndrome métabolique dans son ensemble peut générer des résultats conflictuels. Dans les prochaines études, il semblera donc nécessaire de s'attacher à étudier les différentes composantes de façon dissociée. Pourtant il semblait intéressant d'examiner ces associations car cela apporte un éclairage supplémentaire à l'hypothèse initiale.

D'autre part, il apparaissait que la présence d'antécédents familiaux métaboliques chez les parents jouait un rôle dans la corrélation entre paramètres du syndrome métabolique et sommeil et rythmes. En effet, seule l'association entre l'efficacité du sommeil et le taux de triglycérides restait significative après exclusion de ce critère. Cette susceptibilité familiale aux troubles métaboliques pourrait être un médiateur des liens

entre sommeil, rythme et métabolisme chez les patients. D'autre part en l'absence d'antécédents familiaux, le lien entre le taux de triglycérides et l'efficacité du sommeil était plus fort, ce qui permettait de s'affranchir de la charge génétique métabolique portée par les patients. Il y aurait donc une susceptibilité à cette association indépendante des risques familiaux.

Bien que ces résultats soient exploratoires, ils nous confortent dans l'hypothèse d'un lien entre sommeil, rythme et métabolisme, qui serait indépendant des nombreux facteurs confondants. Ceci suggère un lien physiopathologique à explorer de façon plus précise, qui serait plus spécifique que l'effet du traitement ou des comorbidités. D'autre part, les facteurs de co-variations qui sont retrouvées sont le risque de syndrome d'apnée du sommeil, dont le lien a déjà été montré auparavant (voir partie I), et le tabac dont l'effet sur la pression artérielle pourrait intervenir comme facteur de susceptibilité supplémentaire.

### **Intérêt de l'étude :**

Cette étude a permis de montrer dans une population de patients bipolaires en rémission une association entre l'efficacité du sommeil et le taux de triglycérides, entre le M10 onset et la valeur de la pression artérielle diastolique, entre l'amplitude du rythme et l'IMC des patients et enfin entre l'indice de fragmentation du sommeil et la pression artérielle systolique. Ces résultats sont exploratoires mais apportent des arguments cliniques à l'hypothèse d'un lien entre sommeil, rythmes et syndrome métabolique dans les troubles bipolaires. D'autre part, la présence d'un syndrome métabolique était associée dans notre étude à l'indice de fragmentation du sommeil.

L'intérêt principal de cette étude est qu'elle étudie tous les paramètres du syndrome métabolique chez des patients bipolaires, ce qui permet une vision plus complète des anomalies métaboliques dans cette population et des associations possibles avec des paramètres d'actimétrie.

L'importance d'une telle démarche semble d'autant plus nécessaire qu'il existe très peu d'articles dans la littérature ayant montré de tels liens chez les patients atteints de troubles bipolaires, alors qu'ils sont explorés de manière exhaustive en la population

générale. Or cette population de patients est très touchée par les comorbidités somatiques et ces liens nécessitent d'être explorés.

### **Points forts de l'étude :**

Cette étude a pu être réalisée dans une population de patients bipolaires en rémission ayant tous bénéficié d'un bilan clinique dans un centre expert. De ce fait, nous disposons d'une base de données complète concernant leurs caractéristiques cliniques, leurs antécédents familiaux métaboliques et leurs paramètres du syndrome métabolique. Ces données étaient collectées de façon standardisée, grâce à une évaluation par hétéro-questionnaires et via un entretien clinique structuré. Les données métaboliques étaient toutes collectées de la même façon (par la même personne dans chacun des deux centres et avec les mêmes outils de mesure : balance, toise, appareil tensiomètre). Ce recueil de données nous garantissait une fiabilité des données cliniques de l'étude, cependant l'hétérogénéité des techniques de mesures des paramètres biologiques de l'étude ne pouvait être totalement exclue (les bilans biologiques étaient fait soit dans les centres experts soit en laboratoire de ville).

Nous avons choisi au préalable de considérer comme délai d'inclusion dans l'étude un intervalle de 6 mois (trois mois avant et trois mois après) entre l'inclusion dans l'étude et le bilan fournissant les données biologiques du syndrome métabolique. Le but était de garantir une fiabilité des liens retrouvés entre paramètres métaboliques et actigraphiques, évalués dans un intervalle de temps court. Cet écart de temps a été choisi d'après les recommandations de l'HAS concernant la prise en charge du diabète. En effet, ils permettent de considérer que les paramètres métaboliques fluctuent peu dans un délai de trois mois, mais également peu dans les trois mois qui suivent de l'instauration d'un traitement.

Un autre point fort de notre étude était l'évaluation du sommeil et des rythmes circadiens. Ainsi il s'agissait d'une évaluation objective grâce à un outil de mesure, permettant d'éviter des biais de subjectivité dus à une auto-évaluation du sommeil par exemple. D'autre part, cette évaluation prenait place sur une période de trois semaines, ce

qui permettait une bonne analyse moyenne des paramètres des rythmes ainsi que du sommeil des patients. A l'inverse, dans les études sur le sommeil, la polysomnographie apporte des données précises sur l'architecture du sommeil mais ne concerne qu'une seule nuit. Précisons également que certaines études d'actimétrie n'évaluent pas toutes les patients sur trois semaines, ce qui rend les valeurs moyennes des paramètres potentiellement moins robustes. D'autre part, l'actimétrie permet une évaluation dans des conditions écologiques, ce qui évite un biais d'évaluation du aux conditions de l'étude.

Lors du recrutement des patients de l'étude, nous avons exclu les patients qui présentaient des facteurs susceptibles d'altérer leur rythme circadien (décalage horaire, travail posté, grossesse, naissance ou évènement traumatique) dans les 15 jours précédents l'étude, ce qui permettait une évaluation du sommeil et du rythme habituels des patients. N'étaient pas inclus non plus les patients ayant une pathologie avérée du sommeil. Le choix de ces critères d'exclusion permettait que la population de patients inclus dans l'étude soit la plus homogène possible concernant le sommeil.

### **Limites de cette étude :**

La première limite de cette étude était le nombre de sujets inclus ce qui a pu réduire la puissance de certains des tests réalisés., mais le protocole qui est actuellement en cours pourra permettre par la suite de consolider ces premiers résultats.

La deuxième limite était l'absence d'un groupe contrôle, qui aurait permis de pouvoir établir une spécificité éventuelle des associations retrouvées aux troubles bipolaires. Ainsi, il est possible que ces dernières soit un phénomène retrouvé dans la population générale mais amplifié chez les patients atteints de troubles bipolaires.

D'autre part, dans le modèle de régression, nous n'avions pas inclus le type de trouble bipolaire I ou II, ce qui aurait permis une meilleure comparabilité des résultats avec les études antérieures. Cependant cette caractéristique est très liée au sexe des sujets dans notre étude, qui était déjà pris en compte dans le modèle.

La détection du risque de syndrome d'apnée du sommeil uniquement par questionnaire pouvait constituer une limite car la spécificité et la sensibilité du questionnaire de Berlin sont moins fiables que des instruments comme la polysomnographie (voir partie 1). De plus, la polysomnographie pourrait permettre d'obtenir d'autres mesures comme la pression artérielle nocturne, qui est un indice très sensible du risque cardio-vasculaire. Le recueil des données par questionnaire est globalement une limite de l'étude, car les données sont plus distales et donc moins fiables (par exemple les antécédents familiaux chez les parents qui sont recueillis auprès des patients peuvent être biaisés car basé sur le déclaratif des patients).

Enfin les traitements médicamenteux sont des facteurs confondants de nos associations. Même si nous avons tenté de limiter les facteurs confondant avec des corrélations dans des groupes « propres », il était impossible de prendre en considération tous les traitements des patients. Cependant la majorité des patients était sous LITHIUM, et au mieux sous monothérapie, ce qui limite les biais. L'historique des traitements de chaque patient peut également avoir une influence sur leur sommeil et leur métabolisme.

Concernant les données métaboliques utilisées comme critères de jugement, la pression artérielle prise à un instant t par une infirmière dans un box de soins à l'hôpital est par exemple moins fiable que lorsqu'elle est prise de façon répétée et dans des conditions habituelles. Ces conditions de prises entraînent un possible biais de valorisation à la hausse de la pression artérielle. Il pourrait être intéressant de récolter des données plus continues, grâce à un holter tensionnel par exemple. Une variable qu'il aurait été intéressant de prendre en considération est la prise calorique des patients, car cela peut influencer le métabolisme mais également le sommeil, notamment via des mécanismes hormonaux comme la modification de la sécrétion de leptine et de ghréline. Inversement, les troubles du sommeil paraissent également influencer sur la prise calorique comme cela a pu être montré par une étude récente d'actimétrie[31].

De plus, l'analyse du sommeil par actigraphie ne donne pas d'informations précises sur l'architecture du sommeil, ce qui pourrait être intéressant sur le plan des conséquences

métaboliques. Une étude de polysomnographie pourrait apporter des informations plus précises.

Enfin, les analyses statistiques de cette étude n'ont pas été corrigées alors que les tests effectués ont été multiples. La prise en compte de tous les facteurs confondants nous obligeait à effectuer de nombreux tests, ce qui enlevait de la puissance aux résultats. Cette démarche étant exploratoire, les résultats qui en découlent restent des pistes à explorer de façon plus robuste, dans un échantillon de patients plus grand afin d'augmenter la puissance de l'étude. Des modèles comme la *path analysis* pourraient permettre d'avoir des résultats plus précis dans un plus grand échantillon.

Finalement nous avons utilisé la moyenne des paramètres d'actigraphie sur la période de 3 semaines alors que nous aurions pu également utiliser la variabilité inter-jour de ces différents paramètres. Cet aspect devra bénéficier d'études ultérieures.

### **Ouverture :**

Cette étude exploratoire présente des résultats préliminaires en faveur d'associations entre certains paramètres du syndrome métabolique, notamment lipidiques et pression artérielle, et des caractéristiques du sommeil et du rythme chez des patients bipolaires en rémission.

Ces résultats nécessitent une réplique avec une puissance d'étude plus importante et des analyses statistiques plus contrôlées. Cependant ils apportent des arguments à l'hypothèse d'un lien entre ces paramètres, qui ne serait pas exclusivement lié aux traitements médicamenteux ou aux comorbidités (dont le syndrome d'apnée du sommeil et la consommation de tabac ou la prise actuelle d'antipsychotiques).

Il semble nécessaire d'une part d'effectuer des études cliniques dont l'échantillon pourrait permettre une sélection plus importante des facteurs confondants, notamment médicamenteux. L'idéal serait d'étudier ces liens chez des patients qui entrent dans la maladie bipolaire et ont une histoire médicamenteuse moins longue, ou sont naïfs de tout traitement. L'effet circadien des thymorégulateurs nécessite d'être étudié de façon plus approfondie, de récentes études suggérant un effet du LITHIUM sur les rythmes par

exemple (voir partie 1). Il serait également nécessaire d'effectuer des études prospectives au long cours examinant ces liens. Enfin, des études concernant la variabilité des paramètres seraient intéressantes, car des études ont montré une variabilité des paramètres du sommeil plus importante chez les patients bipolaires que dans la population générale[53].

La spécificité des associations suggérées par cette étude est encore à étudier, dans les troubles bipolaires mais également dans d'autres pathologies psychiatriques. Les patients atteints de schizophrénie souffrent également de troubles métaboliques de façon importante, et l'étude de leur sommeil pourrait permettre d'apporter un éclairage supplémentaire à leur prise en charge. Il existe peu d'études dans ce domaine actuellement. Cependant certains liens ont été établis, par exemple dans l'état de stress post traumatique où des chercheurs ont montré une association entre la durée du sommeil plus courte et des dyslipidémies[148].

Le champ de recherche circadien dans les troubles bipolaires se développe actuellement du fait d'une vision plus globale de cette maladie, prenant notamment en considération les symptômes existant lors des phases de rémission. Sur le plan physiopathologique, beaucoup de liens restent à être étudiés, avec les troubles métaboliques comme nous venons de le voir, mais également avec d'autres symptômes des troubles bipolaires.

Cette approche tend à considérer les troubles bipolaires plus uniquement comme une alternance d'épisodes dépressifs et maniaques, mais comme une maladie plus « systémique », qui aurait des répercussions sur l'humeur, mais aussi le sommeil ou le métabolisme. La physiopathologie sous-jacente nécessite des explorations.

L'hypothèse d'une génétique commune reliant ces différents troubles est une hypothèse qui semble devoir être explorée. Les troubles bipolaires sont des maladies complexes, faisant intervenir de nombreuses variants génétiques communs ayant un effet lorsqu'ils sont présents ensemble et en interaction avec des facteurs environnementaux. Or les études génétiques actuelles tendent à montrer que des variations de gènes

circadiens sont présentes dans les troubles bipolaires, et que certaines variations de gènes circadiens seraient à risque de développer des anomalies métaboliques.

Enfin, des chercheurs ont proposé un modèle d'explication de l'évolution des comorbidités dans les troubles bipolaires par l'hypothèse d'une «charge allostatique»[7]. Cette charge allostatique serait un déséquilibre chronique dans le fonctionnement global de l'organisme, qui augmenterait à mesure du stress subi par le sujet lors des épisodes thymiques et en dehors. Les patients bipolaires seraient contraints en permanence de subir des dérégulations des agents allostatiques avec des répercussions sur tout l'organisme et un phénomène de cercle vicieux. Par exemple, du fait d'une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, un taux de cortisol augmenté aurait pour conséquence un état pro-inflammatoire chronique, entraînant une augmentation du stress oxydatif, avec des conséquences sur le taux de BDNF, retentissant lui-même via les systèmes sympathiques et parasympathiques sur le taux de cortisol. Ces dérégulations à différents niveaux cellulaires auraient bien entendu des conséquences sur les fonctions immunitaires, mais aussi sur le métabolisme et le fonctionnement cérébral. Ce modèle va de pair avec notre postulat initial, tentant de faire un lien entre le sommeil, les rythmes et le métabolisme chez ces patients, et un tel fonctionnement pourrait expliquer de façon plus globale comment ces troubles sont interconnectés (voir figure).

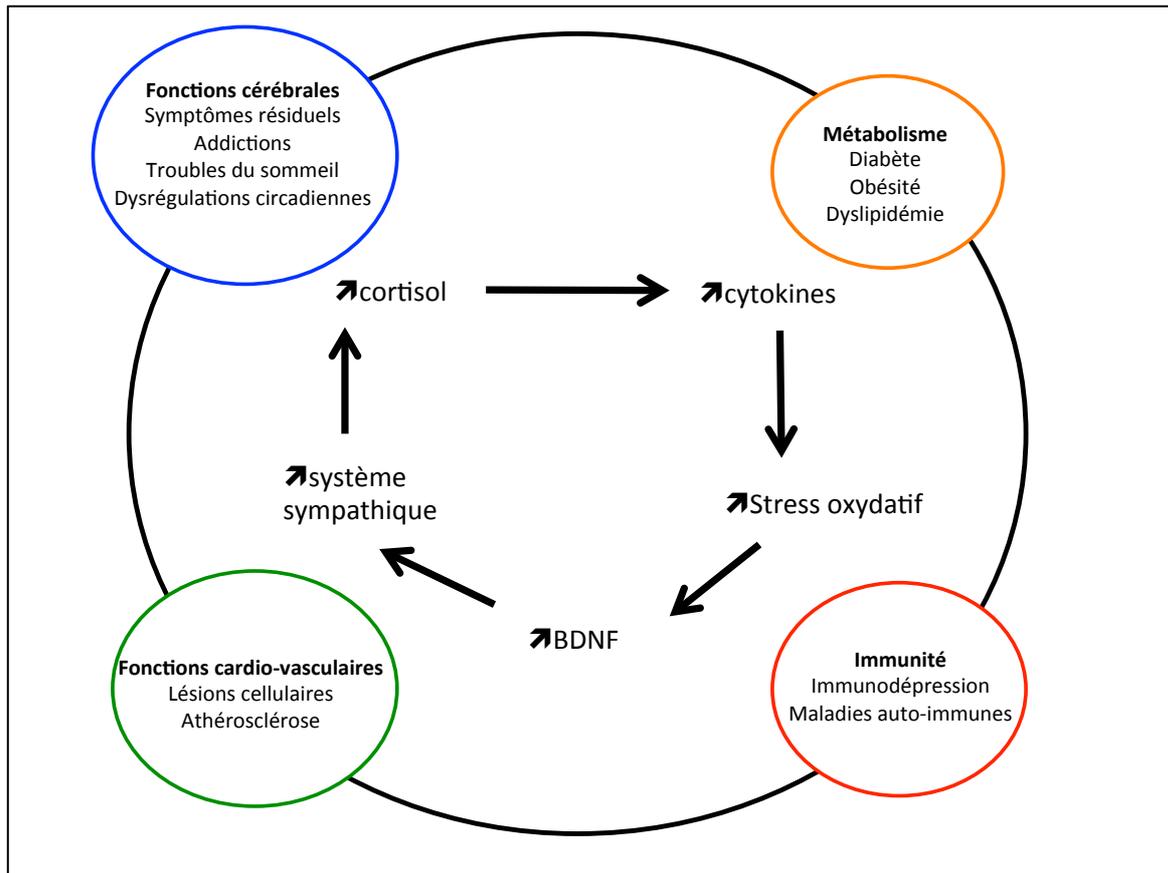


Fig 25. Hypothèse de la charge allostatique dans les atteintes *comorbides* des troubles bipolaires ; adaptée from Muneer 'The mediators of allostatic load act in a vicious cycle in bipolar disorder [7]

### Vers une prise en charge intégrative des patients atteints de troubles bipolaires :

Plusieurs études dans la population générale montrent que des thérapies telles que des thérapies cognitives[160] apportent des bénéfices sur le syndrome métabolique. Hermida et al[65] montrent qu'une chronothérapie visant à réguler l'heure de coucher des patients permet d'agir de façon directe sur la pression artérielle nocturne et sur le risque cardio-vasculaire. Une étude récente montre qu'une thérapie cognitive et comportementale associée à une régulation du sommeil diminue les risques cardio-vasculaires de sujets sains au bout de 18 mois[19]

En 2015, Frank et son équipe ont étudié l'effet d'une prise en charge appelée « Integrated Risk Reduction Intervention (IRRI) »[46] dans une population de patients atteints de trouble bipolaire de type I. L'objectif de leur étude était de déterminer si cette prise en charge pouvait stabiliser ou réduire les facteurs de risque cardio-vasculaires en améliorant les paramètres veille/sommeil des patients, la régularité de leurs rythmes sociaux, les

symptômes thymiques et le fonctionnement global. La prise en charge consistait en un traitement médical par un psychiatre, un suivi global par une infirmière, une évaluation biologique régulière et un programme de « mode de vie sain » pour éduquer le patient et le former à une hygiène de vie moins à risque de troubles cardio-vasculaires. Après 6 mois d'étude, les auteurs ont constaté une diminution modeste du BMI des patients, et ce sous traitement. Ils constataient également que le profil de réponse des patients pouvait être évalué grâce à trois variables : le taux de CRP, le taux de cholestérol total et l'instabilité de leur « TST » (Total Sleep Time).

Ces données montrent que les troubles métaboliques chez ces patients ne sont pas irrémédiables du fait de la prise de traitements thymorégulateurs ou antipsychotiques. Deuxièmement, il semble possible de pouvoir agir sur l'IMC des patients par un simple suivi et des règles hygiéno-diététiques. Enfin il paraît opportun pour les soignants d'avoir en main des outils d'évaluation de l'évolution des troubles métaboliques et la CRP, le cholestérol total et l'instabilité du sommeil pourraient être de bons candidats.

La prise en charge des troubles du sommeil ainsi que des dérégulations circadiennes des patients pourrait donc permettre une diminution des comorbidités métaboliques. De fait, un traitement par mélatonine semble avoir un effet positif notable sur la prise de poids et l'hypertriglycémie chez les patients schizophrènes traités par antipsychotiques[99]. Une revue de la littérature a également montré un effet de la mélatonine et de ses agonistes sur la pression artérielle des patients atteints de syndrome métabolique[151].

Ces données ouvrent la voie au traitement des troubles du rythme et du sommeil chez ces patients par des méthodes de thérapie comportementale et de réorganisation des rythmes, et par de possibles traitements médicamenteux agissant sur le sommeil, comme la mélatonine. De plus, les patients bipolaires pourraient bénéficier d'éducation thérapeutique axée sur une bonne hygiène de sommeil et sur des rythmes réguliers. Associée à des règles hygiéno-diététiques visant à diminuer le risque cardio-vasculaire, ces thérapies pourraient devenir un moyen thérapeutique indispensable pour ces patients. L'objectif serait ainsi une amélioration de leur qualité de vie et une diminution de leur morbidité psychique et physique.

## 4 CONCLUSION

Cette thèse s'est attachée à examiner les liens qui pourraient exister entre les troubles du sommeil et des rythmes circadiens et les composantes du syndrome métabolique dans les troubles bipolaires. En effet, ces patients sont sujets à des comorbidités nombreuses qui altèrent leur qualité de vie et augmentent leur morbidité et leur mortalité.

D'une part, les troubles du sommeil et des rythmes sont présents chez ces patients lors des périodes de rémission, ce qui en fait des caractéristiques « traits » de la maladie. Ces altérations ont des répercussions importantes sur l'humeur des patients, mais aussi sur leurs comorbidités psychiatriques et somatiques, leur risque de rechute, ainsi que sur leur qualité de vie. Il paraît donc opportun de considérer ces manifestations comme faisant partie intégrante des troubles bipolaires, de les dépister chez les patients, ainsi que leurs conséquences, et de s'intéresser aux liens physiopathologiques qui pourraient exister avec d'autres composantes de la maladie.

D'autre part, les patients atteints de troubles bipolaires présentent un syndrome métabolique de façon plus fréquente que dans la population générale. Ces troubles métaboliques sont associés à une aggravation de leur santé physique mais aussi psychique, avec par exemple un risque suicidaire augmenté, un risque de rechute augmenté (en cas d'obésité) ou une moins bonne efficacité des traitements médicamenteux. De fait, leur dépistage et leur prise en charge apparaissent comme primordiaux pour ces patients, d'autant plus que les patients atteints de pathologies psychiatriques sont encore insuffisamment pris en charge sur le plan somatique. Pour mieux traiter ces troubles, il convient d'étudier si des facteurs intrinsèques à la maladie, comme les troubles du sommeil et des rythmes, pourraient y contribuer.

Dans cette thèse, nous avons montré dans une population de patients atteints de troubles bipolaires en rémission, une association entre le taux de triglycérides et l'efficacité du sommeil. Il existait également une association entre une caractéristique du rythme des patients, le M10 onset, et les valeurs de pression artérielle. En outre, ces associations ne semblaient pas dépendantes des facteurs confondants tels que le risque de syndrome d'apnée du sommeil ou les traitements par antipsychotiques atypiques.

Ces résultats sont préliminaires et exploratoires, mais apportent des arguments à l'hypothèse d'un lien entre sommeil, rythmes et métabolisme dans les troubles bipolaires. Ils mettent en avant la nécessité d'étudier ces liens sur les plans épidémiologique et physiopathologique, dans une population particulièrement vulnérable à ces troubles.

Une meilleure connaissance de ces liens pourrait permettre une prise en charge plus globale des patients atteints de troubles bipolaires, et une prise en charge plus personnalisée. Un dépistage et une prévention systématiques du syndrome métabolique, comme cela est préconisé aujourd'hui pour la prescription des traitements psychotropes, amélioreraient de façon certaine la morbi-mortalité et la qualité de vie de ces patients. Une meilleure connaissance des anomalies du sommeil et des rythmes pourrait également permettre de mettre en place chez ces patients des thérapies spécifiques de régulation des rythmes ou d'éducation thérapeutique qui intégreraient un volet de prévention et/ou de prise en charge de leurs troubles métaboliques. De nouvelles voies thérapeutiques médicamenteuses pourraient également être envisagées dans ce but, comme la mélatonine. La mise en place de tels outils paraît indispensable face à la prévalence actuelle des troubles métaboliques chez ces patients.

Enfin, au-delà de la problématique étudiée dans cette thèse, il est à espérer que de telles réflexions sur la physiopathologie des maladies psychiatriques puissent faire évoluer la vision dichotomique qui a longtemps séparée la psyché et le soma dans la psychiatrie, et constitué une perte de chance majeure pour de nombreux patients.

## Bibliographie

---

- [1] Abe, M. et al. 2000. Lithium lengthens the circadian period of individual suprachiasmatic nucleus neurons. *Neuroreport*. 11, 14 (Sep. 2000), 3261–3264.
- [2] Abreu, T. and Bragança, M. 2015. The bipolarity of light and dark: A review on Bipolar Disorder and circadian cycles. *Journal of Affective Disorders*. 185, (Oct. 2015), 219–229.
- [3] Andreazza, A.C. et al. 2008. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 111, 2-3 (Dec. 2008), 135–144.
- [4] Arora, T. et al. 2011. Self-reported long total sleep duration is associated with metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Diabetes care*. 34, 10 (Oct. 2011), 2317–2319.
- [5] Benedetti, F. 2012. Antidepressant chronotherapeutics for bipolar depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 14, 4 (Dec. 2012), 401–411.
- [6] Berk, M. et al. 2010. From neuroprogression to neuroprotection: implications for clinical care. *The Medical Journal of Australia*. 193, 4 Suppl (Aug. 2010), S36–40.
- [7] Bizik, G. et al. 2013. Allostatic load as a tool for monitoring physiological dysregulations and comorbidities in patients with severe mental illnesses. *Harvard Review of Psychiatry*. 21, 6 (Dec. 2013), 296–313.
- [8] Bly, M.J. et al. 2014. Metabolic Syndrome In Bipolar Disorder and Schizophrenia: Dietary and Lifestyle Factors Compared to the General Population. *Bipolar disorders*. 16, 3 (May 2014), 277–288.
- [9] Bonnefond, A. et al. 2016. The Difficult Journey from Genome-wide Association Studies to Pathophysiology: The Melatonin Receptor 1B (MT2) Paradigm. *Cell Metabolism*. 24, 3 (Sep. 2016), 345–347.
- [10] Boudebesse, C. et al. 2013. Chronotypes of bipolar patients in remission: validation of the French version of the circadian type inventory in the FACE-BD sample. *Chronobiology international*. 30, 8 (Oct. 2013), 1042–1049.
- [11] Boudebesse, C. et al. 2014. Links between sleep and body mass index in bipolar disorders: An exploratory study. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*. (Jun. 2014).
- [12] Boudebesse, C. and Henry, C. 2012. [Emotional hyper-reactivity and sleep disturbances in remitted patients with bipolar disorders]. *L'Encéphale*. 38 Suppl 4, (Dec. 2012), S173–178.
- [13] Broussard, J.L. et al. 2012. Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: a randomized, crossover study. *Annals of Internal Medicine*.

157, 8 (Oct. 2012), 549–557.

[14] Burioka, N. et al. 2008. Clock gene dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *The European Respiratory Journal*. 32, 1 (Jul. 2008), 105–112.

[15] Buysse, D.J. et al. 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 28, 2 (May 1989), 193–213.

[16] Cairney, J. et al. 2009. Bipolar disorder and leisure-time physical activity: Results from a national survey of Canadians. *Mental Health and Physical Activity*. 2, 2 (Dec. 2009), 65–70.

[17] Calkin, C.V. et al. 2015. Insulin resistance and outcome in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 206, 1 (Jan. 2015), 52–57.

[18] Calkin, C.V. et al. 2013. The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: more than just co-morbid disorders. *Annals of Medicine*. 45, 2 (Mar. 2013), 171–181.

[19] Carroll, J.E. et al. 2015. Improved sleep quality in older adults with insomnia reduces biomarkers of disease risk: pilot results from a randomized controlled comparative efficacy trial. *Psychoneuroendocrinology*. 55, (May 2015), 184–192.

[20] Carvalho, A.F. et al. 2016. Bias in emerging biomarkers for bipolar disorder. *Psychological Medicine*. 46, 11 (Aug. 2016), 2287–2297.

[21] Cermolacce, M. et al. 2014. [Affective disorders: endocrine and metabolic comorbidities]. *L'Encéphale*. 40 Suppl 3, (Dec. 2014), S33–39.

[22] Charles, E.F. et al. 2016. Bipolar disorder and diabetes mellitus: evidence for disease-modifying effects and treatment implications. *International Journal of Bipolar Disorders*. 4, 1 (Dec. 2016), 13.

[23] Chauvet-Gélinier, J.-C. et al. 2012. [Bipolar disorders and somatic comorbidities: a focus on metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular disease]. *L'Encéphale*. 38 Suppl 4, (Dec. 2012), S167–172.

[24] Chung, F. et al. 2008. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology*. 108, 5 (May 2008), 822–830.

[25] Collins, P.Y. et al. 2011. Grand challenges in global mental health. *Nature*. 475, 7354 (Jul. 2011), 27–30.

[26] Cordas, G. et al. 2015. Leptin in Depressive Episode: Is There Difference Between Unipolar and Bipolar Depression? *Neuroendocrinology*. (Jan. 2015).

[27] Cribbet, M.R. et al. 2016. Circadian rhythms and metabolism: from the brain to the gut and back again. *Annals of the New York Academy of Sciences*. (Sep. 2016).

[28] Cudney, L.E. et al. 2016. Biological rhythms are independently associated with

quality of life in bipolar disorder. *International Journal of Bipolar Disorders*. 4, (Mar. 2016).

[29] Czepielewski, L. et al. 2013. Bipolar disorder and metabolic syndrome: a systematic review. *Revista brasileira de psiquiatria (São Paulo, Brazil: 1999)*. 35, 1 (Mar. 2013), 88–93.

[30] Dargél, A.A. et al. 2015. C-reactive protein alterations in bipolar disorder: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 76, 2 (Feb. 2015), 142–150.

[31] Dashti, H.S. et al. 2016. Actigraphic sleep fragmentation, efficiency and duration associate with dietary intake in the Rotterdam Study. *Journal of Sleep Research*. 25, 4 (Aug. 2016), 404–411.

[32] Dashti, H.S. et al. 2015. Habitual sleep duration is associated with BMI and macronutrient intake and may be modified by CLOCK genetic variants. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 101, 1 (Jan. 2015), 135–143.

[33] Davison, K.M. and Kaplan, B.J. 2012. Food intake and blood cholesterol levels of community-based adults with mood disorders. *BMC psychiatry*. 12, (2012), 10.

[34] Lee Di Milia, P.A.S. 2005. A validation of the revised circadian type inventory in a working sample. *Personality and Individual Differences - PERS INDIV DIFFER*. 39, 7 (2005), 1293–1305.

[35] Dorenbos, E. et al. 2015. Sleep efficiency as a determinant of insulin sensitivity in overweight and obese adolescents. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 17 Suppl 1, (Sep. 2015), 90–98.

[36] Ehlers, C.L. et al. 1988. Social zeitgebers and biological rhythms. A unified approach to understanding the etiology of depression. *Archives of General Psychiatry*. 45, 10 (Oct. 1988), 948–952.

[37] Elmslie, J.L. et al. 2001. Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 62, 6 (Jun. 2001), 486–491; quiz 492–493.

[38] Etain, B. et al. 2014. Association between circadian genes, bipolar disorders and chronotypes. *Chronobiology International*. 31, 7 (Aug. 2014), 807–814.

[39] Etain, B. et al. 2012. Genetic and functional abnormalities of the melatonin biosynthesis pathway in patients with bipolar disorder. *Human molecular genetics*. 21, 18 (Sep. 2012), 4030–4037.

[40] Evans-Lacko, S.E. et al. 2009. Medical comorbidity among youth diagnosed with bipolar disorder in the United States. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 70, 10 (Oct. 2009), 1461–1466.

[41] Fagiolini, A. et al. 2005. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disorders*. 7, 5 (Oct. 2005), 424–430.

[42] Fagiolini, A. et al. 2013. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. (Mar. 2013).

- [43] Fatima, Y. et al. 2015. Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 16, 2 (Feb. 2015), 137–149.
- [44] Fernandes, B.S. et al. 2016. Leptin in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*. 35, (May 2016), 1–7.
- [45] Fleet-Michaliszyn, S.B. et al. 2008. A prospective observational study of obesity, body composition, and insulin resistance in 18 women with bipolar disorder and 17 matched control subjects. *The Journal of clinical psychiatry*. 69, 12 (Dec. 2008), 1892–1900.
- [46] Frank, E. et al. 2015. An Integrated Risk Reduction Intervention can reduce body mass index in individuals being treated for bipolar I disorder: results from a randomized trial. *Bipolar Disorders*. 17, 4 (Jun. 2015), 424–437.
- [47] Frank, E. et al. 2005. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*. 62, 9 (Sep. 2005), 996–1004.
- [48] Fries, G.R. et al. 2014. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and illness progression in bipolar disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 18, 1 (Oct. 2014).
- [49] Garaulet, M. et al. 2011. Ghrelin, sleep reduction and evening preference: relationships to CLOCK 3111 T/C SNP and weight loss. *PloS One*. 6, 2 (Feb. 2011), e17435.
- [50] Geoffroy, P. et al. 2015. Melatonin and Melatonin Agonists as Adjunctive Treatments in Bipolar Disorders. *Current Pharmaceutical Design*. 21, 23 (Jul. 2015), 3352–3358.
- [51] Geoffroy, P.A. et al. 2014. An ASMT variant associated with bipolar disorder influences sleep and circadian rhythms: a pilot study. *Genes, Brain, and Behavior*. 13, 3 (Mar. 2014), 299–304.
- [52] Geoffroy, P.A. et al. 2015. Genetic association study of circadian genes with seasonal pattern in bipolar disorders. *Scientific Reports*. 5, (2015), 10232.
- [53] Geoffroy, P.A. et al. 2015. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 131, 2 (Feb. 2015), 89–99.
- [54] Giglio, L.M. et al. 2010. Functional impact of biological rhythm disturbance in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 44, 4 (Mar. 2010), 220–223.
- [55] Godin, O. et al. 2014. Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 75, 10 (Oct. 2014), 1078–1085; quiz 1085.

- [56] Goldstein, T.R. et al. 2014. Early intervention for adolescents at high risk for the development of bipolar disorder: pilot study of Interpersonal and Social Rhythm Therapy (IPSRT). *Psychotherapy (Chicago, Ill.)*. 51, 1 (Mar. 2014), 180–189.
- [57] Grandin, L.D. et al. 2006. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clinical Psychology Review*. 26, 6 (Oct. 2006), 679–694.
- [58] Green, C.B. et al. 2008. The meter of metabolism. *Cell*. 134, 5 (Sep. 2008), 728–742.
- [59] Gruber, J. et al. 2013. Real-world emotion? An experience-sampling approach to emotion experience and regulation in bipolar I disorder. *Journal of Abnormal Psychology*. 122, 4 (Nov. 2013), 971–983.
- [60] Harvey, A.G. 2008. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *The American journal of psychiatry*. 165, 7 (Jul. 2008), 820–829.
- [61] Harvey, A.G. et al. 2005. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *The American journal of psychiatry*. 162, 1 (Jan. 2005), 50–57.
- [62] Harvey, A.G. et al. 2015. Treating Insomnia Improves Mood State, Sleep, and Functioning in Bipolar Disorder: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. (Jan. 2015).
- [63] Haynes, P.L. et al. 2006. Disrupting life events and the sleep-wake cycle in depression. *Psychological Medicine*. 36, 10 (Oct. 2006), 1363–1373.
- [64] Henry, C. et al. 2008. Construction and validation of a dimensional scale exploring mood disorders: MATHyS (Multidimensional Assessment of Thymic States). *BMC psychiatry*. 8, (2008), 82.
- [65] Hermida, R.C. et al. 2016. Sleep-time blood pressure: Unique sensitive prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Sleep Medicine Reviews*. (Apr. 2016).
- [66] Inder, M.L. et al. 2015. Randomized, controlled trial of Interpersonal and Social Rhythm Therapy for young people with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 17, 2 (Mar. 2015), 128–138.
- [67] Ito, E. and Inoue, Y. 2015. [The International Classification of Sleep Disorders, third edition. American Academy of Sleep Medicine. Includes bibliographies and index]. *Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*. 73, 6 (Jun. 2015), 916–923.
- [68] Iyer, A. et al. 2011. Gender differences in metabolic syndrome: a key research issue? *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*. 11, 3 (Sep. 2011), 182–188.
- [69] Johansson, A.-S. et al. 2011. Valproic acid phase shifts the rhythmic expression of

Period2::Luciferase. *Journal of Biological Rhythms*. 26, 6 (Dec. 2011), 541–551.

[70] Jones, S.H. et al. 2005. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 7, 2 (Apr. 2005), 176–186.

[71] Jones, S.H. et al. 2006. Early detection of bipolar disorder: a pilot familial high-risk study of parents with bipolar disorder and their adolescent children. *Bipolar Disorders*. 8, 4 (Aug. 2006), 362–372.

[72] Kassi, E. et al. 2011. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC medicine*. 9, (2011), 48.

[73] Kemp, D.E. et al. 2013. General medical burden in bipolar disorder: findings from the LiTMUS comparative effectiveness trial. *Acta psychiatrica Scandinavica*. (Mar. 2013).

[74] Kemp, D.E. et al. 2014. General medical burden in bipolar disorder: findings from the LiTMUS comparative effectiveness trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 129, 1 (Jan. 2014), 24–34.

[75] Kilbourne, A.M. et al. 2007. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 9, 5 (Aug. 2007), 443–452.

[76] Kok, S.W. et al. 2003. Hypocretin deficiency in narcoleptic humans is associated with abdominal obesity. *Obesity Research*. 11, 9 (Sep. 2003), 1147–1154.

[77] Koren, D. et al. 2016. Role of sleep quality in the metabolic syndrome. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 9, (Aug. 2016), 281–310.

[78] Koziróg, M. et al. 2011. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Journal of pineal research*. 50, 3 (Apr. 2011), 261–266.

[79] Landgraf, D. et al. 2016. The mood stabilizer valproic acid opposes the effects of dopamine on circadian rhythms. *Neuropharmacology*. 107, (Aug. 2016), 262–270.

[80] Lane, J.M. et al. 2016. Genome-wide association analyses of sleep disturbance traits identify new loci and highlight shared genetics with neuropsychiatric and metabolic traits. *Nature Genetics*. (Dec. 2016).

[81] Van Leeuwen, W.M.A. et al. 2009. Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. *PLoS One*. 4, 2 (2009), e4589.

[82] Levin, F.R. and Hennessy, G. 2004. Bipolar disorder and substance abuse. *Biological Psychiatry*. 56, 10 (Nov. 2004), 738–748.

[83] Livingstone, C. and Rampes, H. 2006. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *Journal of Psychopharmacology*. 20, 3 (May 2006), 347–355.

[84] Luppino, F.S. et al. 2014. The metabolic syndrome and related characteristics in major depression: inpatients and outpatients compared: metabolic differences across

treatment settings. *General Hospital Psychiatry*. 36, 5 (Oct. 2014), 509–515.

[85] Maayan, L. and Correll, C.U. 2010. Management of antipsychotic-related weight gain. *Expert review of neurotherapeutics*. 10, 7 (Jul. 2010), 1175–1200.

[86] Marcheva, B. et al. 2013. Circadian clocks and metabolism. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 217 (2013), 127–155.

[87] Maripuu, M. et al. 2016. Relative hypocortisolism is associated with obesity and the metabolic syndrome in recurrent affective disorders. *Journal of Affective Disorders*. 204, (Nov. 2016), 187–196.

[88] Mattoo, S.K. et al. 2011. Prevalence & correlates of metabolic syndrome in alcohol & opioid dependent inpatients. *The Indian Journal of Medical Research*. 134, 3 (Sep. 2011), 341–348.

[89] McIntyre, R.S. et al. 2010. Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *Journal of Affective Disorders*. 126, 3 (Nov. 2010), 366–387.

[90] McIntyre, R.S. et al. 2012. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 24, 1 (Feb. 2012), 69–81.

[91] McKenna, B.S. et al. 2014. Associations between circadian activity rhythms and functional brain abnormalities among euthymic bipolar patients: a preliminary study. *Journal of Affective Disorders*. 164, (Aug. 2014), 101–106.

[92] Melo, M.C.A. et al. 2016. Sleep and circadian alterations in people at risk for bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research*. 83, (Dec. 2016), 211–219.

[93] Milhiet, V. et al. 2014. Circadian abnormalities as markers of susceptibility in bipolar disorders. *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)*. 6, (2014), 120–137.

[94] Milhiet, V. et al. 2011. Circadian biomarkers, circadian genes and bipolar disorders. *Journal of physiology, Paris*. 105, 4-6 (Dec. 2011), 183–189.

[95] Millar, A. et al. 2004. The sleep of remitted bipolar outpatients: a controlled naturalistic study using actigraphy. *Journal of affective disorders*. 80, 2-3 (Jun. 2004), 145–153.

[96] Min, H. et al. 2016. Association between Sleep Duration and Measurable Cardiometabolic Risk Factors in Healthy Korean Women: The Fourth and Fifth Korean National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV and V). *International Journal of Endocrinology*. 2016, (2016), 3784210.

[97] Minors, D.S. and Waterhouse, J.M. 1986. Circadian rhythms and their mechanisms. *Experientia*. 42, 1 (Jan. 1986), 1–13.

[98] Modabbernia, A. et al. 2013. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biological Psychiatry*. 74, 1 (Jul. 2013), 15–25.

- [99] Modabbernia, A. et al. 2014. Melatonin for prevention of metabolic side-effects of olanzapine in patients with first-episode schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Psychiatric Research*. 53, (Jun. 2014), 133–140.
- [100] Monk, T.H. et al. 1990. The Social Rhythm Metric. An instrument to quantify the daily rhythms of life. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 178, 2 (Feb. 1990), 120–126.
- [101] Moreira, J. and Geoffroy, P.A. 2016. Lithium and bipolar disorder: Impacts from molecular to behavioural circadian rhythms. *Chronobiology International*. 33, 4 (2016), 351–373.
- [102] Morgenthaler, T. et al. 2007. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep*. 30, 4 (Apr. 2007), 519–529.
- [103] Mostafavi, A. et al. 2014. Melatonin decreases olanzapine induced metabolic side-effects in adolescents with bipolar disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Acta Medica Iranica*. 52, 10 (2014), 734–739.
- [104] Mullington, J.M. et al. 2010. Sleep loss and inflammation. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*. 24, 5 (Oct. 2010), 775–784.
- [105] Mullington, J.M. et al. 2003. Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men. *Journal of neuroendocrinology*. 15, 9 (Sep. 2003), 851–854.
- [106] Muneer, A. 2016. Staging Models in Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 14, 2 (May 2016), 117–130.
- [107] Naismith, S.L. et al. 2012. Circadian profiles in young people during the early stages of affective disorder. *Translational Psychiatry*. 2, (2012), e123.
- [108] National Clinical Guideline Centre (UK) 2011. *Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34*. Royal College of Physicians (UK).
- [109] Netzer, N.C. et al. 1999. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 131, 7 (Oct. 1999), 485–491.
- [110] Ng, F. et al. 2009. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disorders*. 11, 6 (Sep. 2009), 559–595.
- [111] Ng, T.H. et al. 2015. Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 20, (Apr. 2015), 46–58.
- [112] Nurnberger, J.I. et al. 2000. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Archives of General Psychiatry*. 57, 6 (Jun. 2000), 572–579.
- [113] Nurnberger, J.I., Jr et al. 1994. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Archives of general psychiatry*. 51, 11

(Nov. 1994), 849–859; discussion 863–864.

[114] Obayashi, K. et al. 2013. Nocturnal urinary melatonin excretion is associated with non-dipper pattern in elderly hypertensives. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*. (Apr. 2013).

[115] Okun, M.L. et al. 2009. Psychometric Evaluation of the Insomnia Symptom Questionnaire: a Self-report Measure to Identify Chronic Insomnia. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 5, 1 (Feb. 2009), 41–51.

[116] O'Neill, J.S. and Reddy, A.B. 2011. Circadian clocks in human red blood cells. *Nature*. 469, 7331 (Jan. 2011), 498–503.

[117] Patel, S.R. et al. 2009. Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep*. 32, 2 (Feb. 2009), 200–204.

[118] Patel, S.R. and Hu, F.B. 2008. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 16, 3 (Mar. 2008), 643–653.

[119] Pawlak, J. et al. 2015. Suicidal behavior in the context of disrupted rhythmicity in bipolar disorder--data from an association study of suicide attempts with clock genes. *Psychiatry Research*. 226, 2-3 (Apr. 2015), 517–520.

[120] Peek, C.B. et al. 2012. Nutrient sensing and the circadian clock. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 23, 7 (Jul. 2012), 312–318.

[121] Prieto, M.L. et al. 2014. Risk of myocardial infarction and stroke in bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 130, 5 (Nov. 2014), 342–353.

[122] Pyykkönen, A.-J. et al. 2012. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome is not explained by antidepressant medication: results from the PPP-Botnia Study. *Annals of medicine*. 44, 3 (May 2012), 279–288.

[123] Ramsey, K.M. et al. 2009. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD<sup>+</sup> biosynthesis. *Science (New York, N.Y.)*. 324, 5927 (May 2009), 651–654.

[124] Rasgon, N.L. et al. 2010. Metabolic dysfunction in women with bipolar disorder: the potential influence of family history of type 2 diabetes mellitus. *Bipolar disorders*. 12, 5 (Aug. 2010), 504–513.

[125] Reaven, G.M. 1988. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 37, 12 (Dec. 1988), 1595–1607.

[126] Reininghaus, E.Z. et al. 2014. [Oxidative stress in bipolar affective disorder]. *Der Nervenarzt*. 85, 9 (Sep. 2014), 1099–1107.

[127] Roberts, R.E. et al. 2003. Prospective association between obesity and depression: evidence from the Alameda County Study. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 27, 4 (Apr. 2003), 514–

521.

- [128] Roshanaei-Moghaddam, B. and Katon, W. 2009. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*. 60, 2 (Feb. 2009), 147–156.
- [129] Russo, M. et al. 2015. The relationship between sleep quality and neurocognition in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 187, (Nov. 2015), 156–162.
- [130] Sadeh, A. 2011. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Medicine Reviews*. 15, 4 (Aug. 2011), 259–267.
- [131] Salvatore, P. et al. 2008. Circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients. *Bipolar disorders*. 10, 2 (Mar. 2008), 256–265.
- [132] Salvi, V. et al. 2015. High H1-affinity antidepressants and risk of metabolic syndrome in bipolar disorder. *Psychopharmacology*. (Sep. 2015).
- [133] Saunders, E.F.H. et al. 2015. The effect of poor sleep quality on mood outcome differs between men and women: A longitudinal study of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 180, (Jul. 2015), 90–96.
- [134] Scheer, F.A.J.L. et al. 2009. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 106, 11 (Mar. 2009), 4453–4458.
- [135] Smith, C.S. et al. 1989. Evaluation of three circadian rhythm questionnaires with suggestions for an improved measure of morningness. *The Journal of applied psychology*. 74, 5 (Oct. 1989), 728–738.
- [136] Sookoian, S. et al. 2007. Effects of rotating shift work on biomarkers of metabolic syndrome and inflammation. *Journal of Internal Medicine*. 261, 3 (Mar. 2007), 285–292.
- [137] Soreca, I. et al. 2009. Chronotype and body composition in bipolar disorder. *Chronobiology international*. 26, 4 (May 2009), 780–788.
- [138] Soreca, I. et al. 2015. Screening for obstructive sleep apnea in patients with bipolar I disorder: comparison between subjective and objective measures. *Bipolar Disorders*. 17, 3 (May 2015), 345–348.
- [139] Soreca, I. et al. 2012. Sleep apnea risk and clinical correlates in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 14, 6 (2012), 672–676.
- [140] Soreca, I. et al. 2012. Sleep duration is associated with dyslipidemia in patients with bipolar disorder in clinical remission. *Journal of affective disorders*. 141, 2-3 (Dec. 2012), 484–487.
- [141] Soreca, I. et al. 2016. The association between meal timing and frequency with cardiometabolic profile in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 133, 6 (Jun. 2016), 453–458.

- [142] Spiegel, K. et al. 2009. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nature Reviews. Endocrinology*. 5, 5 (May 2009), 253–261.
- [143] Spitzer, R.L. et al. 1992. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Archives of General Psychiatry*. 49, 8 (Aug. 1992), 624–629.
- [144] Le Stunff, C. et al. 2000. A common promoter variant of the leptin gene is associated with changes in the relationship between serum leptin and fat mass in obese girls. *Diabetes*. 49, 12 (Dec. 2000), 2196–2200.
- [145] Swartz, H.A. and Swanson, J. 2014. Psychotherapy for Bipolar Disorder in Adults: A Review of the Evidence. *Focus (American Psychiatric Publishing)*. 12, 3 (2014), 251–266.
- [146] Sylvia, L.G. et al. 2012. Sleep disturbance in euthymic bipolar patients. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*. 26, 8 (Aug. 2012), 1108–1112.
- [147] Takaesu, Y. et al. 2016. Prevalence of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders and Associated Factors in Euthymic Patients with Bipolar Disorder. *PLOS ONE*. 11, 7 (juil 2016), e0159578.
- [148] Talbot, L.S. et al. 2015. Metabolic risk factors and posttraumatic stress disorder: the role of sleep in young, healthy adults. *Psychosomatic Medicine*. 77, 4 (May 2015), 383–391.
- [149] Vancampfort, D. et al. 2016. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 15, 2 (Jun. 2016), 166–174.
- [150] Vancampfort, D. et al. 2013. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *The American journal of psychiatry*. 170, 3 (Mar. 2013), 265–274.
- [151] Wang, H.R. et al. 2016. The role of melatonin and melatonin agonists in counteracting antipsychotic-induced metabolic side effects: a systematic review. *International Clinical Psychopharmacology*. 31, 6 (Nov. 2016), 301–306.
- [152] Van de Water, A.T.M. et al. 2011. Objective measurements of sleep for non-laboratory settings as alternatives to polysomnography--a systematic review. *Journal of Sleep Research*. 20, 1 Pt 2 (Mar. 2011), 183–200.
- [153] Westman, J. et al. 2013. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 3, 4 (Jan. 2013), e002373.
- [154] Wittekind, D.A. and Kluge, M. 2015. Ghrelin in psychiatric disorders - A review. *Psychoneuroendocrinology*. 52C, (Feb. 2015), 176–194.
- [155] Woldeyohannes, H.O. et al. 2015. Binge eating in adults with mood disorders: Results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *Obesity Research &*

*Clinical Practice*. (Oct. 2015).

[156] Wood, J. et al. 2009. Replicable differences in preferred circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals. *Psychiatry Research*. 166, 2–3 (Apr. 2009), 201–209.

[157] Yoo, S.-S. et al. 2007. The human emotional brain without sleep--a prefrontal amygdala disconnect. *Current biology: CB*. 17, 20 (Oct. 2007), R877–878.

[158] Yoshikawa, T. and Honma, S. 2016. Lithium lengthens circadian period of cultured brain slices in area specific manner. *Behavioural Brain Research*. 314, (Nov. 2016), 30–37.

[159] Zhang, R. et al. 2014. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 111, 45 (Nov. 2014), 16219–16224.

[160] Zhang, Y. et al. 2016. Effects of lifestyle intervention using patient-centered cognitive behavioral therapy among patients with cardio-metabolic syndrome: a randomized, controlled trial. *BMC Cardiovascular Disorders*. 16, (Nov. 2016).

## 5 ANNEXES

### Annexe 1. H. Brochard et al. *L'Encéphale* 42 (2016) 562–567

Cf Page suivante

### Annexe 2. Descriptif des populations dans l'article de Boudebessé et al. *European Psychiatry* 30 (2015) 89–93[11]

**Table 2**

Demographic and clinical characteristics of cases and controls.

| Variables                    | Bipolar group<br>(n = 26)<br>Mean (SD)<br>Median | Control group<br>(n = 29)<br>Mean (SD)<br>Median | Fisher or<br>Mann-Whitney<br>test <sup>a</sup> |
|------------------------------|--|--|--|
| Age                          | 53.50 (11.49)<br>55.5                            | 54.10 (9.11)<br>55                               | U = 711.5<br>P = 0.79                          |
| Gender males:<br>females (n) | 9:17   | 16:13  | P = 0.18                                       |
| BMI range <sup>a</sup>       | 19.5–39.4<br>26.74 (1.12)<br>25.83               | 19.1–37.0<br>26.64 (0.77)<br>26.57               | U = 703.5<br>P = 0.69                          |
| Risk of OSA: low/high        | 20/6   | 27/2   | P = 0.13                                       |
| MADRS score                  | 1.85 (2.80)<br>1                                 | 0.48 (1.35)<br>0                                 | U = 845.5<br>P = 0.02                          |
| YMRS score                   | 0.65 (1.38)<br>0                                 | 0.14 (0.44)<br>0                                 | U = 782<br>P = 0.16                            |
| PSQI total score             | 7.38 (3.5)<br>7                                  | 4.11 (2.13)<br>4                                 | U = 915.5<br>P = 0.0005                        |

Since most variables did not fit a normal distribution, medians are also provided. OSA: Obstructive Apnea Risk; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; YMRS: Young Manic Rating Scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index.

<sup>a</sup> Six bipolar patients (23%) and 6 controls (21%) met criteria for obesity.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

## Syndrome métabolique et troubles bipolaires : le sommeil est-il le chaînon manquant ?



### *Metabolic syndrome and bipolar disorder: Is sleep the missing link?*

H. Brochard<sup>a,\*</sup>, C. Boudebese<sup>a,b</sup>, C. Henry<sup>a,b,c,d</sup>, O. Godin<sup>a,b</sup>,  
M. Leboyer<sup>a,b,c,d</sup>, B. Étain<sup>a,b,c,d</sup>

<sup>a</sup> Pôle de psychiatrie, hôpital H.-Mondor–A.-Chenevier, AP–HP, 94000 Créteil, France

<sup>b</sup> Fondation Fondamental, 94000 Créteil, France

<sup>c</sup> Inserm, U955, 94000 Créteil, France

<sup>d</sup> Université Paris Est, faculté de médecine, 94000 Créteil, France

#### INFO ARTICLE

##### Historique de l'article :

Reçu le 12 février 2015

Accepté le 31 août 2015

Disponible sur Internet le 20 septembre 2016

##### Mots clés :

Syndrome métabolique  
Obésité  
Leptine  
Troubles circadiens  
Trouble bipolaire

##### Keywords:

Metabolic syndrome  
Obesity  
Leptin  
Circadian disorder  
Bipolar disorder

#### R É S U M É

De nombreuses études montrent que la prévalence du syndrome métabolique est plus élevée chez les patients bipolaires que dans la population générale. En effet, entre 36 et 49 % de ces patients présentent des troubles métaboliques (Vancampfort, 2013), ce qui aggrave leur pronostic. La présence de troubles métaboliques chez ces patients peut être expliquée par de nombreux facteurs comme une hygiène de vie à risque, une vulnérabilité génétique, la fréquence des épisodes dépressifs ou les comorbidités psychiatriques, et les traitements psychotropes. D'autre part, ces patients présentent des perturbations de leurs rythmes circadiens, même lors des périodes normothymiques. Plusieurs études récentes ont montré une corrélation entre des perturbations circadiennes et des marqueurs métaboliques chez des patients bipolaires. L'objectif de cette revue est de mettre en évidence un lien possible entre troubles circadiens et du sommeil et anomalies métaboliques chez les patients bipolaires, et les voies physiopathologiques possiblement impliquées. Dans la population générale, des voies de régulation ont été mises en évidence pour expliquer de tels liens, via des hormones comme la leptine et la ghréline. Une de nos hypothèses est l'implication de ces voies dans la vulnérabilité des patients bipolaires aux troubles métaboliques. Cette hypothèse est appuyée par des données de la littérature récente sur des perturbations de ces hormones dans des maladies psychiatriques dont le trouble bipolaire. D'autres mécanismes semblent également en jeu, impliquant une dérégulation de la sécrétion de mélatonine et des mécanismes inflammatoires.

© 2016 L'Encéphale, Paris.

#### A B S T R A C T

**Objective.** – To examine the pathophysiological mechanisms that may link circadian disorder and metabolic syndrome in bipolar disorder (BP).

**Method.** – A systematic review of the literature was conducted from January 2013 to January 2015, using the Medline and Cochrane databases, using the keywords “metabolic syndrome”, “obesity”, “leptin” and “circadian disorders”, “sleeping disorders” and cross-referencing them with “bipolar disorder”. The following types of publications were candidates for review: (i) clinical trials; (ii) studies involving patients diagnosed with bipolar disorder; (iii) studies involving patients with sleeping disorder; or (iv) data about metabolic syndrome.

**Results.** – Forty articles were selected. The prevalence of metabolic syndrome in BP was significantly higher compared to the general population (from 36 to 49% in the USA [Vancampfort, 2013]), and could be explained by several factors including reduced exercise and poor diet, genetic vulnerability, frequent depressive episodes, psychiatric comorbidity and psychotropic treatment. This high frequency of

\* Auteur correspondant. 32 A, rue Popincourt, 75011 Paris, France.  
Adresse e-mail : [helena.brochard@gmail.com](mailto:helena.brochard@gmail.com) (H. Brochard).

metabolic syndrome worsens the prognosis of these patients, increasing morbidity and mortality. Secondly, patients with BP experienced circadian and sleep disturbance, including modification in melatonin secretion. These perturbations are known to persist in periods of mood stabilization and are found in patients' relatives. Circadian disturbances are factors of relapse in bipolar patients, and they may also have a role in the metabolic comorbidities of these patients. Recent studies show that in populations of patients with bipolar disorder, a correlation between circadian disturbance and metabolic parameters are found. To identify the pathophysiological pathway connecting both could lead to a better comprehension of the disease and new therapeutics. In the overall population, mechanisms have been identified linking circadian and metabolic disorder involving hormones like leptin and ghrelin. These hormones are keys to regulation of energy balance in the organism, via their action on the hypothalamus, and are also regulated by sleep. We have hypothesized that these pathways could be implicated in the vulnerability of bipolar patients to metabolic syndrome. This hypothesis is supported by several studies showing dysregulation in leptin and ghrelin secretion in multiple psychiatric disorders, including bipolar disorder, as well as genetic variations of leptin and ghrelin genes in these diseases. We also assume that other mechanisms may be at stake to explain this link, such as melatonin dysregulation and inflammation.

**Conclusions.** – Circadian and sleeping disorder may have a role in the prevalence of metabolic syndrome in BP. Hormones like leptin and ghrelin could be the link between these perturbations. Prevention and treatment of circadian disorder in BP may greatly reduce the occurrence of MetS in these patients. Being aware of this statement and taking care of these troubles should be a big step forward for treatment of BP.

© 2016 L'Encéphale, Paris.

## 1. Introduction

Le trouble bipolaire (TB) est associé à une mortalité prématurée [1], qui n'est pas seulement liée aux symptômes psychiatriques (notamment suicidaires) mais également la conséquence des comorbidités somatiques présentes jusqu'à 80 % des cas [2]. Parmi ces comorbidités, les maladies cardiovasculaires sont des causes importantes de décès prématurés chez les patients atteints de TB, avec une mortalité 1,5 à 2,5 fois plus élevée que dans la population générale [3].

Le syndrome métabolique est un ensemble d'anomalies métaboliques qui prédisposent aux pathologies cardiovasculaires. Sa prévalence est augmentée dans les TB comparativement à la population générale [4]. L'objectif de cette revue de la littérature est de mettre en évidence, au-delà de ses causes classiquement décrites, un lien possible entre le syndrome métabolique et les perturbations circadiennes et du sommeil dans les troubles bipolaires, qui sont observées tant en aigu qu'en inter-épisode dans les TB [5].

Dans un premier temps, nous présenterons les hypothèses actuelles pouvant expliquer la prévalence augmentée du syndrome métabolique chez les patients avec TB. Comme peu d'auteurs ont étudié spécifiquement le syndrome métabolique chez ces patients, nous avons élargi notre revue aux études concernant le surpoids, assimilable à l'obésité abdominale dans la définition du syndrome métabolique. Puis, nous présenterons les différentes perturbations circadiennes et du sommeil rencontrées dans les TB. Enfin, nous évoquerons les liens potentiels entre le champ métabolique et le champ circadien proposés en population non psychiatrique et dans les TB.

## 2. Syndrome métabolique et TB

Le syndrome métabolique est défini selon la National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP ATP III) depuis 2001 par la présence de trois ou plus des anomalies métaboliques suivantes : obésité abdominale, définie par un tour de taille supérieur à 88 cm chez la femme et 102 cm chez l'homme ; hypertriglycéridémie définie par un taux de triglycérides supérieur à 1,5 g/L ou traitement par traitement anti-lipidique ; un taux bas de HDL cholestérol inférieur à 0,4 g/L chez les hommes ou 0,5 g/L chez les

femmes ; hypertension artérielle ou traitement antihypertenseur ; hyperglycémie supérieure à 1,1 g/L ou traitement hypoglycémiant.

La présence d'un syndrome métabolique chez les patients atteints de TB est désormais documentée dans de nombreux pays [6]. La prévalence atteint 36 à 49 %, comparée à 32 % dans la population générale aux États-Unis, et atteint 37,3 % selon Vancampfort [4]. La présence de syndrome métabolique est non seulement associée à une surmortalité mais aggrave également l'évolution et le pronostic de la maladie, augmente le risque suicidaire [2] et est associée à une moins bonne réponse au traitement thymorégulateur, à moins de rémission [7] et à plus de rechute dépressive [8].

L'association fréquente du syndrome métabolique au TB peut s'expliquer par certaines causes classiquement associées à ces perturbations et par d'autres plus spécifiques aux TB.

La forte prévalence du syndrome métabolique chez les patients bipolaires a été examinée par de nombreux auteurs, mettant en évidence plusieurs facteurs causaux. Premièrement, les patients bipolaires semblent présenter une activité physique moindre que les sujets sains, ce qui a pu être montré notamment par des études d'actigraphie [9]. De plus, les habitudes alimentaires de ces patients semblent être plus à risque de surpoids [10]. Ajouté à ces facteurs classiques, certaines études émettent l'hypothèse d'une vulnérabilité génétique de ces patients aux maladies cardiovasculaires [11].

Les autres facteurs favorisant les troubles métaboliques chez les patients bipolaires qui ont été largement étudiés sont l'utilisation des traitements psychotropes, dont les effets secondaires sur le métabolisme sont de plus en plus reconnus [4].

Enfin, ces patients sont à risque de syndrome métabolique du fait de leur pathologie même. En effet, des auteurs ont montré une corrélation des facteurs dépressifs avec une élévation des taux de glucose sanguin et de cholestérol [12]. Les patients bipolaires sont également sujets à de nombreuses comorbidités psychiatriques qui sont associées à une forte prévalence de syndrome métabolique, comme l'hyperphagie boulimique ou le mésusage d'alcool [13].

## 3. Perturbations circadiennes et du sommeil dans les TB

Les rythmes circadiens sont des phénomènes physiologiques d'une période d'environ 24 heures régulés par une horloge endogène subissant l'influence de synchronisateurs environnementaux. Chez les mammifères, l'horloge endogène se situe dans les

noyaux supra-chiasmatisques localisés au niveau de l'hypothalamus médian, entre le chiasma optique et les corps mamillaires. Le sommeil quant à lui peut se définir comme des modifications de l'état de conscience, du tonus musculaire et de l'activité cérébrale. Il est soumis au processus homéostatique (besoin de sommeil qui s'accroît avec le temps) et au processus circadien. Les perturbations du sommeil et des rythmes circadiens sont majeures dans les troubles bipolaires, classiquement dans les phases aiguës mais également dans les phases de normothymie. Certaines de ces perturbations sont considérées comme des marqueurs traits du TB, et sont retrouvées chez des apparentés sains de sujets TB, ce qui en fait des marqueurs de vulnérabilité au TB.

Nous nous focaliserons sur les perturbations circadiennes et du sommeil persistant lors de la rémission.

### 3.1. Marqueurs cliniques

#### 3.1.1. Marqueurs circadiens

L'évaluation par des questionnaires de matinalité–vespéralité, objective un chronotype plus vespéral chez les patients bipolaires comparés aux sujets témoins [14]. D'autre part, les patients bipolaires euthymiques présentent des horaires des routines sociales plus tardives comparés à des témoins sains et des irrégularités des horaires de sommeil d'un jour sur l'autre dans la semaine [15].

#### 3.1.2. Marqueurs du sommeil

Plusieurs anomalies du sommeil sont observées chez des patients bipolaires euthymiques comparativement aux patients insomniaques et aux témoins sains : des critères diagnostiques d'insomnie primaire chez 55 % des patients, des perturbations du sommeil cliniquement significatives chez 70 % des patients bipolaires (score total à l'Indice de Qualité du Sommeil de Pittsburgh [PSQI] > 5), une qualité subjective du sommeil moindre, une latence du sommeil et une durée des éveils nocturnes plus longue chez les patients bipolaires comparés aux « bons dormeurs » [16]. Une méta-analyse récente de la littérature met ainsi en évidence de nombreuses anomalies du sommeil dans le TB, et notamment la fréquence importante d'une hypersomnie diurne, avec des somnolences et des siestes fréquentes [17].

### 3.2. Marqueurs circadiens neuroendocriniens

La mélatonine et le cortisol constituent les marqueurs circadiens endocriniens les plus étudiés dans les troubles bipolaires [18]. De nombreux chercheurs ont mis en évidence des anomalies de sécrétion de la mélatonine spécifiques au TB, non retrouvées chez les patients dépressifs unipolaires [5]. La décroissance de l'amplitude nocturne de la mélatonine est observée en période de rémission chez des patients bipolaires comparés à des contrôles normaux avec une hypersensibilité de la mélatonine en réponse à la lumière.

D'autre part, des anomalies circadiennes de la sécrétion de cortisol sont également observées chez des patients bipolaires euthymiques avec un taux de cortisol matinal plus élevé qu'en population générale.

### 3.3. Marqueurs circadiens physiologiques

Les études de polysomnographie chez les patients bipolaires retrouvent des perturbations persistantes lors des rémissions [19] avec notamment des éveils nocturnes plus fréquents, témoins d'une fragmentation du sommeil.

L'actigraphie (port quotidien d'un accéléromètre au poignet) permet d'évaluer les patterns veille–sommeil sur plusieurs cycles de 24 heures consécutifs. Les résultats obtenus en période normothymique sont répliqués par plusieurs études indépendantes : durée de sommeil plus longue [16,20], taux d'activité diurne plus

bas [15,16,20] et une variabilité des patterns veille–sommeil plus grande [15] chez les patients comparativement aux témoins sains ou avec insomnie. Ces données ont été récemment mises en évidence par une méta-analyse d'études d'actigraphie chez des patients bipolaires en rémission [21].

## 4. Arguments pour des liens entre perturbations métaboliques et perturbations circadiennes et du sommeil dans les TB

### 4.1. Études dans les TB

#### 4.1.1. Perturbations circadiennes et troubles métaboliques

Il existe peu d'études dans ce domaine émergent. Cependant, plusieurs études suggèrent une association entre des perturbations circadiennes et des altérations métaboliques chez les patients atteints de TB. Chez des patients bipolaires de type I en phase normothymique [22], le chronotype a été évalué par un auto-questionnaire prenant en compte la préférence pour les activités en soirée, et les variations circadiennes d'activité, d'énergie et de productivité. Le chronotype explique 19 % des variations pondérales, avec un plus haut pourcentage de masse grasse chez les patients avec un chronotype du soir. Selon les auteurs, ces résultats indiquent une relation directe entre le chronotype et la prise de poids chez les patients bipolaires, ce qui pourrait être une hypothèse étiologique de la forte prévalence de l'obésité chez ces patients. Cette vespéralité préexisterait à l'apparition du surpoids et serait de ce fait un facteur de risque de trouble métabolique pour les patients bipolaires.

#### 4.1.2. Troubles du sommeil et marqueurs métaboliques

Chez des patients bipolaires de type I en phase euthymique, une réduction de la durée du sommeil serait associée à un taux bas de HDL cholestérol [23]. Dans cette étude, la différence de durée du sommeil était approximativement d'une heure entre le groupe avec un taux bas de HDL cholestérol et le groupe avec un taux normal. Ces observations suggèrent que les patients bipolaires présentent une sensibilité accrue aux modifications de durée du sommeil, les rendant plus vulnérables au risque cardiovasculaire que la population générale. Une étude récente d'actimétrie montre que chez les patients bipolaires, un BMI élevé était associé avec une efficacité du sommeil moindre et plusieurs autres paramètres de sommeil perturbés (durée du sommeil totale diminuée, latence d'endormissement plus longue, indice de fragmentation du sommeil plus élevé et variabilité inter-jour plus élevée). Ces corrélations n'étaient pas retrouvées dans la population témoin [24]. Cette étude suggère un lien entre un BMI élevé et des altérations du sommeil dans le TB.

Ces études suggèrent une plus grande vulnérabilité dans le TB à des phénomènes observés en population générale.

#### 4.1.3. Lien avec le syndrome d'apnée du sommeil (SAS)

Par ailleurs, il existerait un lien décrit entre le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) et les troubles métaboliques. Or, la fréquence de SAS serait importante chez les patients atteints de TB, ce qui en ferait un des mécanismes possibles de prise de poids. En effet, une récente revue de la littérature montre une prévalence d'au moins 21 % de SAS chez des patients bipolaires en dépistage [25].

### 4.2. Durée du sommeil et prise de poids

Les modifications de la durée du sommeil influenceraient différents marqueurs métaboliques. Plusieurs études ont montré qu'une durée du sommeil réduite semblait être un facteur de risque d'hypertension artérielle et de prise de poids, possiblement en lien avec des modifications des taux de leptine et de ghréline [26].

En population générale, une augmentation du temps de sommeil semble également être fortement associée à un risque élevé de syndrome métabolique, notamment par une élévation du taux de glucose sanguin et d'obésité abdominale [27]. De plus, une durée du sommeil augmentée semble avoir un effet pro-inflammatoire ; chaque heure de sommeil additionnel des 7,6 heures de moyenne par nuit augmentait de 8 % le taux de *Creative protein* (CRP) et de 7 % le taux d'*interleukin* (IL) 6 [28]. Notons que des perturbations des marqueurs de l'inflammation, dont l'IL6, ont été rapportées dans les TB [29] et font de la voie inflammatoire un lien potentiel entre perturbations circadiennes et perturbations métaboliques possiblement dues aux perturbations des mécanismes de l'éveil. On sait en effet qu'il existe des mécanismes inflammatoires liés au syndrome métabolique [30].

#### 4.3. Latence d'endormissement et marqueurs du syndrome métabolique

Une latence d'endormissement augmentée pourrait aussi être associée à des perturbations métaboliques. Ainsi, une latence d'endormissement augmentée associée à une durée du sommeil augmenté et à un sommeil vécu comme non réparateur majorent le risque de développer un diabète [31]. Notons qu'une augmentation de la latence d'endormissement augmentée a été rapportée chez des patients avec TB en période de rémission.

#### 4.4. Mélatonine et marqueurs métaboliques

Un émoussement de la sécrétion de mélatonine nocturne est observé chez les patients bipolaires en période de rémission. Or, il a été montré que la mélatonine jouait un rôle sur la régulation métabolique et la prise de poids. En effet, l'administration de mélatonine pourrait permettre de diminuer l'indice de masse corporelle de patients en surpoids [32] et inhiber la différenciation des adipocytes, limitant l'hypertrophie du tissu adipeux. Obayashi [33] a étudié l'effet de l'exposition à la lumière pendant la nuit sur des sujets âgés sains. L'exposition à la lumière pendant la nuit supprime la sécrétion de mélatonine. Ils ont observé que les sujets exposés avaient un poids et un BMI significativement plus élevés, un tour de taille plus important, un taux de triglycérides et de cholestérol plus élevés. Une diminution de la sécrétion nocturne de mélatonine semble avoir un effet sur certains marqueurs métaboliques. L'émoussement nocturne de sécrétion de cette hormone chez les patients bipolaires, en rapport avec leurs troubles du sommeil, pourrait donc être une des voies expliquant leur plus grande vulnérabilité aux troubles métaboliques.

#### 4.5. Mécanismes hormonaux : rôle de la leptine et de la ghréline

##### 4.5.1. Rôle sur la régulation du sommeil

Parmi les hormones qui régulent la relation entre le sommeil et le métabolisme, on retrouve la leptine (produite par les adipocytes) et la ghréline (sécrétée par l'estomac).

La leptine et la ghréline stimulent de l'aire hypothalamique latérale. Cette aire est constituée de neurones orexinergiques, jouant un rôle sur la régulation de l'éveil.

Une augmentation de l'activité des neurones orexinergiques pourrait être un des mécanismes reliant les troubles du sommeil et leurs effets métaboliques délétères. Une diminution de la circulation de leptine et une augmentation des taux de glucose et de ghréline sanguin ont un effet direct sur la modulation de l'excitabilité des neurones orexinergiques. Une activation de ces neurones stimule la prise alimentaire et induit une instabilité du rythme veille-sommeil [34] (Fig. 1 et 2).

La réduction du temps de sommeil affecte la sécrétion de leptine et de ghréline. Chez des sujets soumis à une restriction de sommeil,

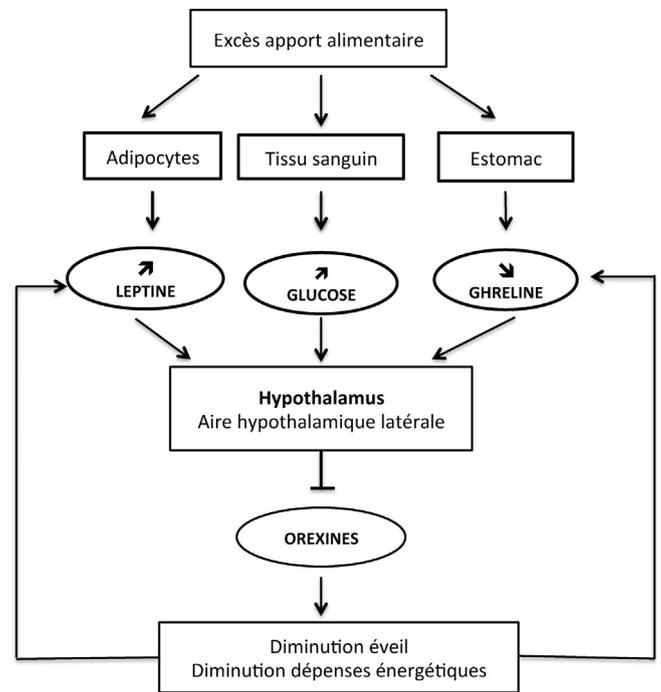


Fig. 1. Régulation des voies de l'éveil orexinergiques par le tissu périphérique.

on observe une diminution du taux de leptine sanguin, associée à une augmentation de l'appétit. Inversement, le taux de ghréline augmente avec l'augmentation de l'appétit [22,35].

##### 4.5.2. Désalignement circadien et effets hormonaux

Une étude a été menée chez des sujets sains [36] afin de déterminer les effets sur le métabolisme d'un non-alignement entre le cycle comportemental et les cycles endogènes circadiens. Lorsque le cycle du sommeil et d'alimentation n'était pas aligné avec les rythmes circadiens endogènes, le taux de leptine était plus bas (17 %), et les taux de glucose et d'insuline étaient plus élevés (6 % et 22 %). Ce désalignement circadien a également pour conséquences une augmentation du taux de glucose et une diminution concomitante de l'insuline sécrétée [36]. Les effets d'un tel décalage circadien peuvent donc déclencher une probable insulino-résistance menant à un fort risque de diabète à moyen terme. L'hypothèse peut être émise d'un tel désalignement entre le rythme endogène et le rythme comportemental chez les patients bipolaires du fait des anomalies circadiennes et du sommeil décrites plus haut (cf. chapitre II). Un tel désalignement pourrait jouer une part dans les anomalies métaboliques de ces patients.

La ghréline est la seule hormone circulante orexigène connue. Elle est impliquée dans de nombreuses fonctions de régulation homéostatique et semble avoir une forte implication dans la régulation du cycle veille-sommeil, en plus de son rôle dans la régulation du métabolisme. L'administration centrale de ghréline chez le rongeur induit l'éveil et cet effet est accompagné d'une augmentation de la prise alimentaire [37].

Chez l'homme, l'administration de ghréline a un effet dépendant du sexe, induisant une augmentation du sommeil en *non rapid eye movement* (NREM) chez les sujets masculins [38]. On retrouve également un effet différent de l'administration de ghréline en fonction de l'humeur du sujet. Du fait de ses actions centrales sur le métabolisme, le sommeil et la cognition, la ghréline est un neuropeptide dont le rôle est étudié aujourd'hui dans la physiopathologie de nombreuses pathologies psychiatriques [39].

La leptine est une hormone anorexigène dont le rôle a été identifié dans l'obésité par la découverte de mutation rare du gène de la

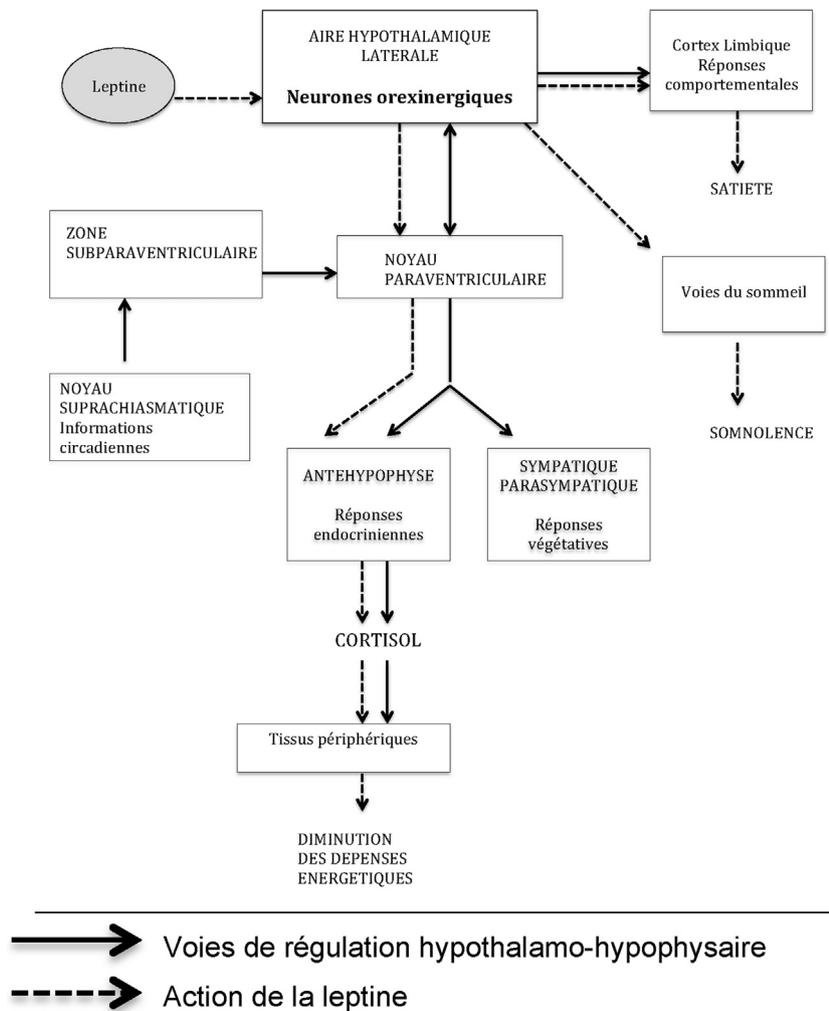


Fig. 2. Régulation de l'homéostasie énergétique par l'hypothalamus.

leptine induisant un phénotype d'obésité. Des variations fréquentes de ce gène ont été associées au surpoids [40].

Le rôle de la leptine dans la prise de poids a été également étudié dans certains troubles psychiatriques, notamment dans le trouble bipolaire. Certains auteurs ont récemment montré un taux plus bas de leptine circulant chez des sujets bipolaires déprimés [41] comparés à des sujets témoins de façon significative. Ces résultats montrent une implication de la leptine dans la physiopathologie du TB.

Une hypothèse pouvant expliquer le lien entre perturbation métabolique et trouble du sommeil dans le trouble bipolaire serait donc une dérégulation des voies de sécrétion de la leptine et de la gréline. Ces deux hormones semblent être au cœur de la régulation du cycle veille-sommeil et de la dépense énergétique via leur action sur les neurones orexinergiques de l'hypothalamus.

## 5. Conclusion

De nombreuses études montrent que les patients bipolaires présentent plus fréquemment un syndrome métabolique que les sujets sains. Il existe plusieurs hypothèses pour expliquer cette forte prévalence. Parmi elles, on peut mettre en évidence des facteurs modifiables, comme une hygiène de vie à risque et des facteurs intrinsèques à la maladie comme les épisodes dépressifs ou les comorbidités psychiatriques (hyperphagie boulimique, mésusage d'alcool). Enfin, certains traitements psychotropes sont

pourvoyeurs de dérégulations métaboliques chez ces patients. Certains ont également émis l'hypothèse d'une vulnérabilité métabolique génétique chez les patients bipolaires, qui augmenterait leur risque de trouble métabolique. Au-delà du risque de mortalité précoce, le syndrome métabolique chez ces patients est un facteur qui aggrave le pronostic physique, psychiatrique et fonctionnel des patients.

Il est également établi que les patients bipolaires présentent des perturbations des rythmes circadiens, ainsi que des troubles du sommeil. Or, dans la population générale, plusieurs études ont mis en évidence une association entre des perturbations du sommeil et la morbidité cardiovasculaire. Il existe des mécanismes physiologiques sous-tendant la relation entre sommeil et métabolisme, médiés par l'hypothalamus et mettant en jeu la leptine et la gréline. Des études préliminaires chez des patients avec TB ont également montré des liens entre le champ circadien et le champ métabolique.

Il paraît donc nécessaire de dépister et de prendre en charge les troubles des rythmes circadiens chez les patients bipolaires, d'une part afin de consolider leur humeur et de limiter les rechutes thymiques [19] mais également dans le but de diminuer leur morbidité cardiovasculaire, qui influence grandement le pronostic global de cette maladie. Le dépistage de ces troubles peut passer par un simple interrogatoire et la prise en charge peut avoir un effet important sur les troubles métaboliques. Une prise en charge conjointe des troubles du sommeil et des troubles métaboliques peut s'avérer

pertinente dans cette population. Il apparaît nécessaire d'explorer plus en avant les liens entre vulnérabilité métabolique et vulnérabilité circadienne dans le TB.

### Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Références

- [1] Roshanaei-Moghaddam B. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv* 2009;60(2):147–56.
- [2] Kilbourne AM. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9(5):443–52.
- [3] Cermolacce M. Affective disorders: endocrine and metabolic comorbidities. *Encéphale* 2014;40(Suppl. 3):S33–9.
- [4] Vancampfort D. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry* 2013;170(3):265–74.
- [5] Étain B. Genetic and functional abnormalities of the melatonin biosynthesis pathway in patients with bipolar disorder. *Hum Mol Genet* 2012;21(18):4030–7.
- [6] Chauvet-Gélinier J-C. Bipolar disorders and somatic comorbidities: a focus on metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular disease. *Encéphale* 2012;38(Suppl. 4):S167–72.
- [7] Kemp DE. General medical burden in bipolar disorder: findings from the LiTMUS comparative effectiveness trial. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129(1):24–34.
- [8] Goldstein BI. Obesity and the three-year longitudinal course of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2013;15(3):284–93.
- [9] Janney CA. Are adults with bipolar disorder active? Objectively measured physical activity and sedentary behavior using accelerometry. *J Affect Disord* 2014;152-154:498–504.
- [10] Elmslie JL. Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62(6):486–91 [quiz 492–493].
- [11] Fleet-Michalyszyn SB. A prospective observational study of obesity, body composition, and insulin resistance in 18 women with bipolar disorder and 17 matched control subjects. *J Clin Psychiatry* 2008;69(12):1892–900.
- [12] Pyykkönen A-J. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome is not explained by antidepressant medication: results from the PPP-Botnia Study. *Ann Med* 2012;44(3):279–88.
- [13] Jen A. Impulsivity, anxiety and alcohol misuse in bipolar disorder comorbid with eating disorders. *Int J Bipolar Disord* 2013;1:13.
- [14] Wood J. Replicable differences in preferred circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals. *Psychiatry Res* 2009;166(2–3):201–9.
- [15] Jones SH. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7(2):176–86.
- [16] Harvey AG. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry* 2005;162(1):50–7.
- [17] Ng TH. Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2015;20:46–58.
- [18] Milhiet V. Circadian biomarkers, circadian genes and bipolar disorders. *J Physiol Paris* 2011;105(4–6):183–9.
- [19] Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony and regulation. *Am J Psychiatry* 2008;165(7):820–9.
- [20] Salvatore P. Circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord* 2008;10(2):256–65.
- [21] Geoffroy PA. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta Psychiatr Scand* 2015;131(2):89–99.
- [22] Soreca I. Chronotype and body composition in bipolar disorder. *Chronobiol Int* 2009;26(4):780–8.
- [23] Soreca I. Sleep duration is associated with dyslipidemia in patients with bipolar disorder in clinical remission. *J Affect Disord* 2012;141(2–3):484–7.
- [24] Boudebesse C. Links between sleep and body mass index in bipolar disorders: an exploratory study. *Eur Psychiatry* 2015;30(1):89–93.
- [25] Kelly T. The high prevalence of obstructive sleep apnea among patients with bipolar disorders. *J Affect Disord* 2013;151(1):54–8.
- [26] Patel SR. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(3):643–53.
- [27] Hall MH. Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults. *Sleep* 2008;31(5):635–43.
- [28] Patel SR. Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep* 2009;32(2):200–4.
- [29] Leboyer M. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord* 2012;141(1):1–10.
- [30] Gregor MF. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011;29:415–45.
- [31] Lucassen EA. Interacting epidemics? Sleep curtailment, insulin resistance and obesity. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1264(1):110–34.
- [32] Koziróg M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res* 2011;50(3):261–6.
- [33] Obayashi K. Exposure to light at night, nocturnal urinary melatonin excretion and obesity/dyslipidemia in the elderly: a cross-sectional analysis of the HEIJO-KYO study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(1):337–44.
- [34] Adamantidis A. Sleep and metabolism: shared circuits, new connections. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19(10):362–70.
- [35] Spiegel K. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5762–71.
- [36] Scheer FAJL. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(11):4453–8.
- [37] Szentirmai E. Ghrelin-induced sleep responses in ad libitum fed and food-restricted rats. *Brain Res* 2006;1088(1):131–40.
- [38] Kluge M, et al. Ghrelin alone or co-administered with GHRH or CRH increases non-REM sleep and decreases REM sleep in young males. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33(4):497–506.
- [39] Wittkekind DA. Ghrelin in psychiatric disorders – a review. *Psychoneuroendocrinology* 2015;52C:176–94.
- [40] Le Stunff C. A common promoter variant of the leptin gene is associated with changes in the relationship between serum leptin and fat mass in obese girls. *Diabetes* 2000;49(12):2196–200.
- [41] Cordas G. Leptin in depressive episode: is there difference between unipolar and bipolar depression? *Neuroendocrinology* 2015;101(1):82–6.

## liens entre troubles du sommeil et des rythmes circadiens et composantes du syndrome métabolique dans les troubles bipolaires

Résumé :

**Introduction** : Les patients atteints de troubles bipolaires (TB) en rémission présentent des troubles du sommeil et des anomalies des rythmes circadiens, qui ont des répercussions importantes sur leur santé. D'autre part, la prévalence du syndrome métabolique chez ces patients est plus élevée que dans la population générale, et les facteurs qui y contribuent sont encore mal déterminés. L'hypothèse de cette thèse est qu'il existe un lien entre ces troubles du sommeil et des rythmes et les composantes du syndrome métabolique dans les TB. De telles associations ont déjà été retrouvées dans la littérature. Cependant les études dans ce domaine sont rares, et aucune ne se penche sur le syndrome métabolique dans son ensemble. Dans la population générale ces liens ont pourtant été étudiés, et les hypothèses physiopathologiques qui les soutiennent comprennent des phénomènes hormonaux et inflammatoires. **Objectif** : Etudier, dans une population de 67 patients bipolaires en rémission, l'association entre l'efficacité du sommeil (EF) et le M10 onset mesurés par actigraphie, avec les composantes du syndrome métabolique et l'IMC. Les critères de jugement secondaires étaient l'indice de fragmentation du sommeil (IF) et l'amplitude de l'activité. **Résultats** : Nous retrouvons une association significative entre l'EF et le taux de triglycérides, et entre le M10 onset et la pression artérielle systolique (PAS). De plus, nous trouvons une association significative entre l'IF et la PAS. Ces liens ne semblent pas dépendant de facteurs confondants tels que le risque d'OSA, le tabagisme actuel, la prescription d'APA. **Conclusion** : Ces résultats exploratoires méritent d'être explorés dans des études plus larges, car ils permettent une meilleure compréhension de la physiopathologie du syndrome métabolique dans une population particulièrement vulnérable et peuvent ouvrir la voie à de nouvelles thérapeutiques dans les TB.

Mots clés : sommeil - rythmes circadiens - syndrome métabolique - Indice de Masse Corporelle - troubles bipolaires-Efficacité du sommeil

### Sleep, circadian disorders and metabolic syndrome in bipolar disorders

Abstract :

**Introduction** : Sleep and circadian rhythms abnormalities are frequently observed in bipolar disorders (BD), and have an important impact on patient's health. On the other hand, the prevalence of metabolic syndrome in BD is higher than in the general population, and multiple factors are involved. Our hypothesis in this thesis is that there might be a link between sleep and circadian abnormalities, and the components of the metabolic syndrome in BD. Such associations have already been shown, but studies in this field are rare. These links have been studied in the general population, and hormonal and inflammation mechanisms may be involved. **Aim of the study** : To study the association between sleep efficiency (SE) and M10 onset and the components of the metabolic syndrome and BMI in a population of 67 bipolar inpatients in remission. Then we also explore associations with fragmentation index of sleep (IF) and amplitude of the circadian rhythm. **Results** : We showed that there was a significant association between SE and triglycerides levels, and between M10 onset and systolic blood pressure (PAS). Furthermore, we found a significant association between FI and PAS. The impact of some potential confounding factors such as obstructive sleep apnea or treatments might not explain the associations we observed. **Conclusion** : This exploratory results should be further investigated in larger studies, because it might shed some light on the physiopathology of the metabolic syndrome in this vulnerable population and lead to new ways to treat BP comorbidities.

Keywords: sleep – circadian disorders – metabolic syndrome – Body Mass Index – bipolar disorders – sleep efficiency

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06