

# Effet de la pression positive continue sur l'hémoglobine glyquée chez les patients diabétiques de type 2 apnéiques.

## Effect of Continuous Positive Airway Pressure on glycated hemoglobin in patients with type 2 diabetes and Obstructive Sleep Apnea.

Houda Gharsalli<sup>1</sup>, Ibtissem Oueslati<sup>2</sup>, Imen Sahnoun<sup>1</sup>, Othmen Neffati<sup>1</sup>, Najla Ghrairi<sup>3</sup>, Sonia Maalej<sup>1</sup>, Leila Douik El Gharbi<sup>1</sup>

1-Service de pneumologie D, Hôpital A. Mami, Ariana, Tunisie. / Faculté de Médecine de Tunis, université de Tunis El Manar, Tunis, Tunisie

2-Service d'endocrinologie, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie / Faculté de Médecine de Tunis, université de Tunis El Manar, Tunis, Tunisie,

3-Laboratoire de biologie, Hôpital A. Mami, Ariana, Tunisie. / Faculté de Médecine de Tunis, université de Tunis El Manar, Tunis, Tunisie

### RÉSUMÉ

**Introduction :** Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est un facteur de risque de diabète de type 2 (DT2). Les effets du traitement par pression positive continue (PPC) sur l'équilibre glycémique restent controversés.

**But :** Etudier l'effet de la PPC sur l'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patients DT2 apnéiques.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude prospective incluant des patients diabétiques de type 2 apnéiques ayant l'indication de la PPC. Ces patients ont eu un dosage de l'HbA1c avant (T0) et deux mois après traitement par PPC (T1) avec une observance  $\geq 4$  heures/nuit. Les patients ayant eu des modifications de leurs traitements antidiabétiques ont été exclus de l'étude. L'objectif de l'HbA1c était  $\leq 7\%$ .

**Résultats :** Trente patients (26 femmes et 4 hommes) ont participé à cette étude. Leur âge moyen était de  $61,3 \pm 8,8$  ans. L'ancienneté moyenne du diabète était de  $5,8 \pm 3,7$  ans. Vingt-quatre patients (80%) avaient un diabète mal équilibré. Les comorbidités associées étaient l'HTA (n=22) et l'obésité (n=22). L'index d'apnées hypopnées moyen était de  $38,0 \pm 12,7$  événements /heure. Après 2 mois de traitement par PPC, le taux moyen de baisse de l'HbA1c était de  $1,1 \pm 0,8\%$  (HbA1c : T0=  $8,9 \pm 1,5\%$  vs T1= $7,8 \pm 1,1\%$ ;  $p < 0,001$ ). Cette baisse était significativement corrélée avec le poids initial ( $r=0,51$ ;  $p=0,003$ ), l'indice de masse corporelle initial ( $r=0,42$ ;  $p=0,02$ ) et le taux initial d'HbA1c ( $r=0,76$ ;  $p < 0,001$ ). Le seul facteur associé à l'amélioration de l'équilibre glycémique était un taux d'HbA1c à T0  $> 9\%$  (Odds Ratio= 8,3;  $p=0,04$ ).

**Conclusion :** Le traitement par PPC avait un effet bénéfique sur l'équilibre glycémique chez les diabétiques de type 2 apnéiques en particulier chez ceux ayant une HbA1c initiale  $> 9\%$ .

### Mots-clés

Syndrome d'apnées du sommeil ; Diabète de type 2 ; pression positive continue ; hémoglobine glyquée.

### SUMMARY

**Introduction:** Obstructive sleep apnea (OSA) is a risk factor for type 2 diabetes that adversely impacts glycemic control. However, there is little evidence about the effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on glycemic control in patients with diabetes.

**Aim:** To assess the effect of CPAP on glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels in patients with type 2 diabetes and OSA.

**Methods:** it was a prospective study including type 2 diabetic patients with OSA and a CPAP therapy indication. All participants had HbA1c measurement at baseline (T0) and 2 months after the onset of CPAP (T1) with a compliance  $\geq 4$  hours / night. Patients who changed anti-diabetic treatment during follow-up were excluded. The HbA1c level goal was  $\leq 7\%$ .

**Results:** Thirty patients were included (4 men and 26 women) with a mean age of  $61.3 \pm 8.8$  years. The mean diabetes duration was  $5.8 \pm 3.7$  years. Twenty-four patients had poorly controlled diabetes. Associated comorbidities were dominated by hypertension (n=22) and obesity (n=22). The mean apnea hypopnea index was  $38.0 \pm 12.7$ /hour. Two months after the CPAP use, a significant decrease of  $1.1 \pm 0.8\%$  in the mean HbA1c level was observed (HbA1c: T0=  $8.9 \pm 1.5\%$  vs T1= $7.8 \pm 1.1\%$ ;  $p < 0.001$ ). This rate was significantly correlated with the body weight ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.003$ ), the body mass index ( $r = 0.42$ ,  $p = 0.02$ ) and the HbA1c level at baseline ( $r = 0.76$ ,  $p < 0.001$ ). The only factor associated with glycemic control improvement was an initial HbA1c level  $> 9\%$  (Odds Ratio = 8.3,  $p = 0.04$ ).

**Conclusion:** CPAP therapy improved diabetes control in type 2 diabetic patients with OSA, in particular in those with an initial HbA1c  $> 9\%$ .

### Key-words

Sleep apnea syndrome; Type 2 diabetes; continuous positive pressure; glycosylated hemoglobin.

---

## INTRODUCTION

---

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une pathologie chronique et fréquente [1]. A l'échelle planétaire, sa prévalence est de 3 à 7% dans la population adulte masculine et de 2 à 5% dans la population adulte féminine [2]. Cette fréquence est en perpétuelle croissance, pourtant, cette affection reste largement sous-diagnostiquée dans de nombreux pays dont le nôtre. En Tunisie, nous ne disposons pas de chiffres sur sa prévalence. Le SAOS est un facteur de risque cardiaque et cérébro-vasculaire et est associé à des pathologies métaboliques en l'occurrence le diabète de type 2 (DT2) [2,3,4]. En effet, il interfère avec le métabolisme glucidique par le biais d'une stimulation du système nerveux sympathique secondaire aux hypoxémies intermittentes et aux micro-éveils [4,5].

De nombreuses études suggèrent que le SAOS et le diabète ne seraient pas uniquement le fait d'une simple association, mais qu'il existe des interactions réciproques liant les deux pathologies [5]. Le SAOS et le DT2 sont deux pathologies fréquentes qui partagent les mêmes complications faisant craindre, en cas d'association, une majoration de celles-ci [5]. Le traitement par pression positive continue (PPC) constitue le traitement de référence de SAOS. Dans la mesure où cette pathologie pourrait altérer la tolérance glucidique, il semble logique de savoir si le traitement du SAOS est capable d'améliorer l'équilibre glycémique chez les diabétiques. Peu d'études sont actuellement disponibles concernant ce sujet. Leurs petits effectifs et leur courte durée d'évaluation associés aux nombreux facteurs de confusion rendent leur interprétation réservée. C'est pour cela que nous avons réalisé cette étude dont l'objectif principal était d'évaluer l'impact du traitement par PPC sur l'équilibre glycémique évalué par l'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patients apnéiques et diabétiques de type 2.

---

## METHODES

---

Il s'agit d'une étude prospective ayant été réalisée du 1<sup>er</sup> Février 2017 au 31 Août 2017 au service de pneumologie D du centre hospitalier et universitaire Abderrahmen Mami de l'Ariana (Tunisie).

Nous avons inclus des diabétiques de type 2, âgés de 18 ans et plus, porteurs d'un SAOS nouvellement diagnostiqué et ayant l'indication de la PPC.

Nos critères de non-inclusion étaient : les patients

présentant un autre trouble non respiratoire du sommeil (narcolepsie, syndrome des jambes sans repos,...), un syndrome d'apnées centrales du sommeil, les patients sous corticoïdes, les patients ayant un syndrome infectieux et ceux ayant une insuffisance rénale sévère et ou une anémie.

Ont été exclus de l'étude les patients refusant la PPC, les patients qui ont abandonné leur PPC après une acceptation, les patients ayant une observance à la PPC < 4 heures/nuit, les patients qui ont eu des modifications de leurs traitements antidiabétiques (traitement médical et mesures hygiéno-diététiques) et ou ayant eu un épisode infectieux ou un accident vasculaire aigu au cours de la période de l'étude.

Un consentement écrit a été signé par tous les patients obéissant aux critères d'inclusion, après avoir expliqué les modalités, le but du travail et la nécessité de continuer leur traitement par PPC après la fin de l'étude.

Pour chaque patient inclus, les données suivantes ont été relevées : l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC), les périmètres du cou et de l'abdomen, les antécédents médicaux et leur ancienneté, le traitement antérieurement pris ou en cours en insistant sur le traitement antidiabétique, les symptômes fonctionnels y compris la somnolence diurne excessive évaluée par le score d'Epworth. Il s'agit d'un auto-questionnaire qui évalue de 0 (aucun) à 3 (risque important) le risque de somnoler dans huit situations, principalement passives de la vie quotidienne. Le score s'étend de 0 à 24 et la somnolence diurne excessive a été définie par un score d'Epworth > 10 [6].

Les données biologiques (glycémie à jeun, cholestérolémie, triglycéridémie, TSH) et les données fonctionnelles respiratoires ont été aussi recueillies.

Le SAOS a été confirmé par une polygraphie de ventilation en se basant sur un index d'apnées hypopnées  $\geq 5$  par heure de sommeil. Le polygraphe utilisé était de type Embletta ou Cidelec. Un index apnées-hypopnées (IAH)  $\geq 30$  définit le SAOS sévère. L'obésité a été retenue en cas d'IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> et classée selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'« international obesity task force » (1998) [7] en obésité modérée, sévère ou morbide. La définition adoptée du syndrome métabolique était celle donnée lors du consensus de la Fédération Internationale du Diabète (FID) en 2005 [8].

Après leur inclusion, un dosage de l'HbA1c (T0) a été effectué pour tous les patients. Après, les patients ont été

mis sous PPC en expliquant la nécessité d'une observance  $\geq 4$  heures/nuit. Deux mois après leurs mises sous PPC, un deuxième dosage de l'HbA1c (T1) a été effectué au même laboratoire initial. Ces dosages ont été effectués par méthode immunoturbidimétrique sur automate COBAS INTEGRA 400. La baisse de l'HbA1c a été calculée selon la formule suivante :  $HbA1c \text{ à } T0 - HbA1c \text{ à } T1$ . Pour tous les participants, l'objectif de l'HbA1c était  $\leq 7\%$ . On a insisté auprès des patients de ne pas interrompre leur traitement par PPC après le deuxième prélèvement sanguin.

### Analyse statistique

Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS version 11. Nous avons calculé les fréquences simples et les fréquences relatives (pourcentages) pour les variables qualitatives, les moyennes, les médianes et les écarts types pour les variables quantitatives.

Les comparaisons entre les variables quantitatives ont été effectuées en utilisant le test non paramétrique de Mann-Whitney et en cas de non validité le test de Wilcoxon. Les comparaisons entre les variables qualitatives ont été réalisées par le test de  $X^2$  (chi-deux) de Pearson et en cas de non validité de ce test, par le test exact bilatéral de Fisher et le test de McNemar.

L'étude des corrélations entre l'HbA1c à T1 et les différents paramètres cliniques et biologiques à T0 a été effectuée en utilisant le test de corrélation bivariée.

Pour l'analyse des facteurs associés à l'amélioration de l'équilibre glycémique après traitement par PPC, nous avons calculé les Odds Ratios (OR).

La différence est considérée significative, lorsque la valeur de « p » est inférieure à 0,05.

## RESULTATS

Au cours du recrutement, 50 patients porteurs d'un SAOS avaient une indication pour le traitement par PPC. Parmi eux, 30 patients (60%) étaient diabétiques de type 2 et ont été inclus dans cette étude. Leurs caractéristiques cliniques, biologiques et polygraphiques sont représentées dans le tableau 1.

La population étudiée était caractérisée par une prédominance féminine avec un sex-ratio de 6,5. L'ancienneté moyenne du diabète était de  $5,8 \pm 3,7$  ans avec des extrêmes de 1 et de 15 ans. Seize patients (54%) étaient sous antidiabétiques oraux (ADO), 7 (23%) sous ADO et insuline et 7 patients (23%) sous insuline seule. Le

DT2 était mal équilibré dans 80% des cas ( $n=24$ ).

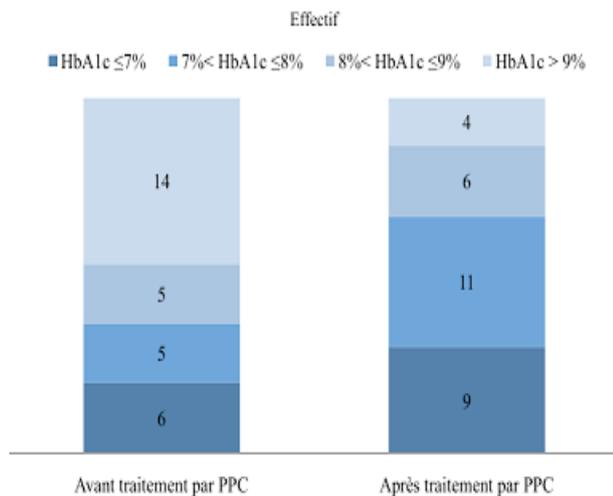
Les comorbidités associées étaient l'HTA, l'obésité, la dyslipidémie, le syndrome métabolique et l'hypothyroïdie (Tableau 1). Six patients avaient une insuffisance coronarienne.

**Tableau 1** : Caractéristiques cliniques, biologiques et polygraphiques de la population au début de l'étude.

Caractéristiques	Patients DT2 porteurs d'un SAOS (n=30)	
Age (ans), moy $\pm$ ET type (médiane)	61,3 $\pm$ 8,8 (60)	
Sexe féminin, n (%)	26 (87)	
Ancienneté du diabète (ans), moy $\pm$ ET (médiane)	5,8 $\pm$ 3,7 (5)	
Tabagisme, n (%)	4 (13)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), moy $\pm$ ET (médiane)	33,7 $\pm$ 6,1 (32)	
Tour de taille (cm), moy $\pm$ ET (médiane)	125,0 $\pm$ 10,8 (127)	
Périmètre du cou (cm), moy $\pm$ ET (médiane)	38,7 $\pm$ 1,3 (39)	
Comorbidités	HTA, n (%)	22 (73)
	Obésité, n (%)	22 (73)
	Obésité morbide, n (%)	5 (17)
	Dyslipidémie, n (%)	13 (43)
	Syndrome métabolique, n(%)	21(70)
	Hypothyroïdie, n (%)	7 (23)
Coronaropathie, n (%)	6 (20)	
GAJ (mmol/l), moy $\pm$ ET (médiane)	9,9 $\pm$ 4,1 (8,6)	
HbA1c (%), moy $\pm$ ET (médiane)	8,9 $\pm$ 1,5 (9)	
ChT (mmol/l), moy $\pm$ ET (médiane)	4,5 $\pm$ 1,4 (5)	
TG (mmol/l), moy $\pm$ ET (médiane)	2,1 $\pm$ 1,1 (1,6)	
IAH (h <sup>-1</sup> ), moy $\pm$ ET (médiane)	38,0 $\pm$ 12,7 (34)	
Somnolence diurne excessive, n (%)	21 (70).	

SOAS : Syndrome d'apnées obstructives du sommeil, Moy : moyenne, ET : écart type, IMC : indice de masse corporelle, HTA : Hypertension artérielle, GAJ : glycémie à jeun, ChT : cholestérol total, TG : triglycérides, IAH : Index d'apnées hypopnées.

La symptomatologie fonctionnelle était dominée par les ronflements chez 24 patients (80%) et la somnolence diurne excessive chez 21 sujets (70%). Le score d'Epworth moyen était de 10,6 avec des extrêmes de 4 et de 21. L'IAH moyen était  $38,0 \pm 12,7$  événements /heure avec des extrêmes de 30 et de 97,3 événements/heure. La durée d'utilisation de la PPC variait de 4 à 8,6 heures/nuit. La pression efficace moyenne était de 12 cmH2O. Après deux mois de traitement par PPC, l'HbA1c moyenne est passée de  $8,9 \pm 1,5$  % à  $7,8 \pm 1,1$  % ( $p < 0,001$ ). La répartition des patients en fonction des différentes tranches d'HbA1c est représentée par la figure 1.



**Figure 1 :** Répartition des patients en fonction de leurs HbA1c avant et après traitement par PPC.

Le taux moyen de baisse de l'HbA1c était de 1,1±0,8% avec des extrêmes de -0,4 et de 2,6%. L'étude des corrélations entre la baisse de l'HbA1c et les différents paramètres cliniques et biologiques à T0 est résumée dans le tableau 2.

**Tableau 2 :** Etude des corrélations entre la baisse de l'HbA1c après traitement par PPC et les différents paramètres cliniques et biologiques à T0.

	Baisse de l'HbA1c	
	r	p
Age du patient	0,30	NS
Ancienneté du diabète	0,13	NS
Poids initial	0,51	0,003
IMC initial	0,42	0,02
HbA1c initiale	0,76	<0,001
IAH	0,11	NS

IMC : indice de masse corporelle, IAH : index apnées hypopnées, PPC : pression positive continue.

Parmi les 24 patients diabétiques initialement déséquilibrés, 23 (96%) ont amélioré leurs HbA1c avec une diminution de celle-ci chez 18 patients (75%) et une normalisation de son taux (≤7%) dans cinq cas (21%). L'évolution de l'IMC et de l'HbA1c en fonction de l'équilibre glycémique initial est représentée dans le tableau 3.

**Tableau 3 :** Evolutions de l'IMC et de l'HbA1c après deux mois de traitement par PPC en fonction de l'équilibre glycémique initial.

	Diabète bien équilibré (n=6)			Diabète mal équilibré (n=24)			P*
	T0	T1	p	T0	T1	p	
IMC moyen (Kg/m <sup>2</sup> )	29,2 ± 1,6	30,2 ± 1,6	NS	34,9 ± 6,3	35,0 ± 6,0	NS	0,06
HbA1c moyenne (%)	6,8 ± 0,1	6,9 ± 0,3	NS	9,5 ± 1,3	8,1 ± 1,1	0,001	0,01
Baisse de l'HbA1c (%)	-	-0,08 ± 0,2	-	-	1,4 ± 0,6	-	<0,001

IMC : indice de masse corporelle, T0 : au début de l'étude, T1 : après deux mois de traitement par PPC, NS : différence non significative, P\* : la différence entre les deux groupes à T1.

L'analyse des facteurs associés à l'amélioration de l'équilibre glycémique après traitement par PPC est représentée dans le tableau 4. Le seul facteur significatif était un taux initial d'HbA1c > 9% (Odds Ratio= 8,3 ; p=0,04).

**Tableau 4 :** Analyse des facteurs associés à l'amélioration de l'équilibre glycémique après traitement par PPC.

	Amélioration de l'équilibre glycémique (n=24)		Absence d'amélioration de l'équilibre glycémique (n=6)		OR	IC à 95%	p
	n	%	n	%			
Age < 60 ans	10	42	4	67	0,3	0,1-2,3	NS
Sexe féminin	21	87	5	83	1,4	0,1-16,4	NS
Ancienneté du diabète < 10 ans	17	71	6	100	1,3	1,1-1,7	NS
Traitement par insuline	10	42	3	50	0,7	0,1-4,3	NS
IMC initial ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	19	79	3	50	3,8	0,6-24,9	NS
IMC T1 < 30 kg/m <sup>2</sup>	4	17	1	17	1	0,9-11,1	NS
HbA1c T0 > 9%	15	63	1	17	8,3	0,8-83,2	<b>0,04</b>
IAH à T0 < 40	18	75	4	67	1,5	0,2-10,3	NS

OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance, IMC : indice de masse corporelle, IAH : index apnées-hypopnées, PPC : pression positive continue.

## DISCUSSION

Nos résultats ont montré un impact positif significatif de la PPC sur l'HbA1c chez les patients apnéiques et diabétiques de type 2 et que cet effet était plus important en

cas de diabète initialement mal équilibré essentiellement chez les patients ayant une HbA1c à T0 > 9%. La baisse de l'HbA1c était en moyenne de  $1,1 \pm 0,8$  %, ce qui représente un gain non négligeable pouvant se traduire, à long terme, par une baisse du risque de complications dégénératives du diabète.

Le SAOS et le DT2 sont deux pathologies fortement associées à l'obésité viscérale et ont comme conséquence une augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire [9].

Selon les études, 15 à 30% des apnéiques présentent un DT2 [10]. La prévalence du diabète semble augmenter avec la sévérité du SAOS, et plus le SAOS est sévère, plus le contrôle du diabète se dégrade [11]. Le SAOS constitue un facteur de risque de résistance à l'insuline et de DT2, indépendamment du poids [11,12].

Dans notre étude, la prévalence du diabète parmi les patients ayant un SAOS sévère était de 60% et le diabète était mal équilibré dans la majorité des cas. Bien que l'on pensât autrefois que le SAOS et le DT2 soient deux pathologies indépendantes, la forte prévalence du SAOS chez les DT2 [13] et vice versa [10] a soulevé des questions intéressantes quant à la façon dont le SAOS et le DT2 interagissent. Le point de départ du SAOS serait une adiposité centrale responsable de troubles respiratoires nocturnes qui provoqueraient une intolérance au glucose et un diabète par l'intermédiaire des systèmes sympathique (stimulation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse par les catécholamines) et hypothalamo-hypophysio-surrénalien (action hyperglycémiant du cortisol) [14]. Il en résulte une élévation de la glycémie qui induit un hyperinsulinisme. Plusieurs études analysant les glycémies lors de la charge orale en glucose ou mesurant de façon continue le glucose interstitiel sous cutané révélaient que le SAOS entraînerait à lui seul des anomalies de la tolérance glucidique associées à une insulino-résistance, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'obésité et de sa répartition androïde [5]. L'étude d'Elmasry et al. [15] a montré chez des patients ayant un SAOS une élévation de la glycémie et de l'insulinémie à jeun, mais également du taux d'HbA1c en l'absence d'un diabète patent. Le SAOS contribue à l'intolérance au glucose par différents mécanismes à part le rôle de l'activation du système sympathique. En effet, les études expérimentales chez l'animal et chez l'homme ont mis en évidence le rôle de l'hypoxémie intermittente et de la dette de sommeil sur le développement de l'intolérance au

glucose [14]. L'hypoxémie intermittente entraînerait d'une part un certain degré de stress oxydatif avec production de radicaux libres de l'oxygène, favorisant à leur tour la production de cytokines inflammatoires, telles que le tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) ou l'interleukine-6 (IL-6). Ces dernières favoriseraient le développement d'une insulino-résistance [16]. Elles pourraient également intervenir dans des voies d'apoptose des cellules  $\beta$  pancréatiques à l'origine d'une insulino-pénie. De plus, dans un modèle expérimental de rat soumis à une hypoxémie intermittente mimant le SAOS, Volgin et Kubin [17] ont montré que l'hypoxémie chronique intermittente altérerait la transcription hypothalamique de gènes impliqués dans la régulation des systèmes adrénergique, leptinergique et inflammatoire.

La fragmentation du sommeil, secondaire aux micro-éveils, entraînant une privation/dette de sommeil, serait responsable d'une activation du système hypothalamo-hypophysio-surrénalien, avec notamment une activation de l'axe corticotrope [5]. Ce qui stimule la néoglucogenèse hépatique et réduit l'utilisation périphérique du glucose. Elle a également un effet stimulant sur le système nerveux sympathique, qui à son tour induit des modifications du métabolisme glucidique [18,19]. La restriction de la durée du sommeil peut avoir un impact sur la tolérance glucidique par un effet direct sur la sensibilité à l'insuline, mais aussi sur l'appétit responsable d'une augmentation de la faim et donc d'une possible prise de poids, voire de l'apparition d'un DT2 [20]. Une étude faite chez 4000 personnes, âgées de 25 à 75 ans a montré que les patients avec un temps de sommeil réduit avaient aussi un risque relatif de DT2 de 1,6 pour les hommes et 1,98 pour les femmes après un suivi moyen de 7,5 ans [21].

Le traitement ventilatoire par PPC constitue le traitement de référence du SAOS. Compte tenu du risque cardiovasculaire accru de l'association SAOS-DT2, la prise en charge du SAOS chez le patient diabétique apparaît être un enjeu important. Dans la mesure où le SAOS pourrait altérer la tolérance glucidique, il semble logique de savoir si le traitement du SAOS est capable d'améliorer les anomalies glucidiques et d'abaisser le taux d'HbA1c chez les DT2. Cet effet est important car il s'associe à une réduction du risque de complications macro- et microvasculaires du diabète [22].

Les résultats des différentes études qui se sont intéressées à l'effet du traitement du SAOS par PPC sur l'équilibre du diabète sont controversés. Les données de la littérature

sont discordantes et les études sont de qualité souvent discutable, de courte durée et portant sur de faibles effectifs associés à de nombreux facteurs de confusion. Ceci rend leur interprétation réservée [23-25].

Les études réalisées utilisaient des durées de traitement par PPC différentes et des indicateurs différents pour expliquer l'effet du traitement sur le métabolisme glucidique. En effet, certaines ont évalué l'effet aigu d'une seule nuit de traitement par PPC [26], d'autres ont évalué son effet sur des périodes plus longues allant de quatre semaines à trois ans. Les critères d'évaluation de la PPC étaient son effet sur l'insulinorésistance [27,28], ou sur l'évolution de l'HbA1c [4] ou bien encore sur la mesure continue du taux de glucose interstitiel sous-cutané pendant une durée donnée [29]. La plupart des études réalisées chez des patients apnéiques non diabétiques n'ont pas montré d'effet du traitement par PPC sur la sensibilité à l'insuline ni sur l'insulinorésistance [30,31], tandis qu'une étude du même type, a montré qu'après 4 mois de traitement par PPC chez des apnéiques obèses diabétiques, il y avait une amélioration de la sensibilité à l'insuline [32]. En ce qui concerne l'impact de la PPC sur le contrôle glycémique chez les patients diabétiques, deux études portant sur de petits effectifs de patients ont révélé un effet favorable de la PPC sur la glycémie moyenne nocturne et sur la variabilité glycémique nocturne évaluée par holter glycémique chez des DT2 porteurs d'un SAOS sévère [26,33]. Concernant l'effet de la PPC sur l'HbA1c, une étude rétrospective menée en 2005 incluant 38 DT2 obèses porteurs d'un SAOS sévère ( $53 \pm 36/h$ ) a montré qu'un traitement par PPC (en moyenne 4 heures/nuit) était associé à une baisse significative de l'HbA1c (de  $7,8 \pm 1,4\%$  à  $7,3 \pm 1,3\%$ ,  $p < 0,001$ ) après  $134 \pm 119$  jours d'appareillage, sans modification concomitante du traitement antidiabétique [34]. Dans une étude randomisée et contrôlée, une diminution significative de l'HbA1c et de la résistance à l'insuline a été notée à six mois de traitement de PPC chez des patients ayant un DT2 déséquilibrés [4]. Chez ces patients, la PPC a induit une réversion de l'état pro-inflammatoire médié par l'IL-1 $\beta$ , ce qui joue un rôle important dans la réduction du taux de l'HbA1c. Cependant, aucun effet significatif n'a été observé à trois mois de la PPC [4]. Dans une autre étude plus récente, les auteurs ont conclu que le traitement du SAOS par PPC réduit l'HbA1c chez un nombre important de diabétiques [3]. Ces mêmes constatations ont été dégagées dans une autre étude où le suivi de 25 patients SAOS a montré une

diminution significative de l'HbA1c pour les patients traités par PPC par rapport aux patients SAOS sans traitement, essentiellement chez les sujets dont le diabète était moins bien contrôlé avant traitement (HbA1c > 7%) [29]. Notre étude rejoint ces données avec une diminution significative du taux moyen d'HbA1c après deux mois de PPC. Cette baisse était positivement corrélée au poids, à l'IMC et au taux de l'HbA1c avant le début du traitement. Le seul facteur associé à l'amélioration de l'équilibre glycémique chez nos patients était une HbA1c initiale > 9%.

D'autres études et méta-analyses, par contre, n'ont pas montré d'effet positif de la PPC sur le contrôle du diabète [28,33, 35-37]. Ceci pourrait être expliqué en partie par une durée moyenne d'utilisation de la PPC insuffisante. En effet, dans l'étude contrôlée randomisée de West et al. [38] incluant 20 patients diabétiques obèses, aucun effet de PPC sur l'HbA1c ou sur la sensibilité à l'insuline n'a été noté pour une utilisation moyenne de 3,3 h/ nuit sur une période de trois mois. En revanche, Babu et al. [29] ont constaté que chez les patients qui utilisaient la PPC pendant plus de 4 heures par nuit (utilisation nocturne moyenne de 6,6 heures par nuit), une réduction des taux d'HbA1c a été démontrée. Ces résultats soulignent l'importance de l'observance à la PPC avec une utilisation dépassant 4 heures/nuit afin d'avoir un impact sur l'équilibre glycémique. Le tableau 5 résume les résultats des principales études évaluant l'effet de la PPC sur l'HbA1c chez les patients DT2 porteurs d'un SAOS.

**Tableau 5 :** Résultats des études ayant évalué l'effet de la PPC sur l'HbA1c chez les patients diabétiques de type 2.

	NP	IAH	HbA1c Initiale (%)	PPC (heures/ nuit)	DTE (mois)	Amélioration de l'HbA1c
<b>Auteurs</b>						
Harsh et al. [28]	9	43	$6,4 \pm 0,7$	5,8	3	NS
Hassaballa et al. [34]	38	53	$7,8 \pm 1,4$	-	4	-0,5% ( $p < 10^{-3}$ )
Babu et al. [29]	25	56	$9,2 \pm 2,0$	4,2	3	-0,6% si HbA1c > 7% ( $p = 0,02$ )
West et al. [38]	42	33	$8,5 \pm 1,8$	3,6	3	NS
Dawson et al. [33]	20	63	$7,1 \pm 1,3$	5,8	3	NS
Myhill et al. [39]	59	38	6,9	-	1	NS
Malik et al. [3]	62	25,7	-	-	12	Significative
Notre étude	30	38	$8,9 \pm 1,5$	5,1	2	Significative

NP : nombre de patients, IAH : Index d'apnées hypopnées, PPC : pression positive continue, DTE : durée totale de l'étude, HbA1c : Hémoglobine glyquée, NS : non significative.

Les discordances observées entre les différentes études peuvent s'expliquer par les différences expérimentales, les incertitudes sur le traitement, l'absence de quantification de la compliance au traitement, le mauvais contrôle des facteurs confondants et par les différences de taille des échantillons, étant pour certains de très petits échantillons. A notre connaissance, notre travail est la 1<sup>ère</sup> étude tunisienne qui a évalué l'impact de la PPC sur l'équilibre glycémique au moyen de l'HbA1c chez les apnéiques et diabétiques de type 2. Malgré le faible effectif des patients inclus dans notre étude, plusieurs résultats étaient significatifs. Toutefois, la principale limite de ce travail était la durée courte de l'évaluation, ne permettant pas de tirer des conclusions solides quant à l'effet à long terme de la PPC sur l'équilibre glycémique et les complications du diabète. La deuxième limite était l'absence de groupe contrôle non traité par PPC.

Des études prospectives cas-témoin de grande envergure seront nécessaires pour confirmer nos résultats à moyen et à long terme.

## CONCLUSIONS

Notre étude a bien démontré l'effet bénéfique de la PPC sur l'équilibre glycémique chez les apnéiques et diabétiques de type 2. Cet effet était plus important chez ceux ayant une HbA1c initiale > 9%. Ces résultats encouragent vivement de dépister et de traiter correctement le SAOS chez les diabétiques en insistant sur la nécessité d'une observance thérapeutique adéquate. Cette initiative doit s'intégrer dans le cadre d'une collaboration étroite entre les pneumologues et les diabétologues afin d'améliorer le pronostic de ces patients.

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

## RÉFÉRENCES

- Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea *J Thorac Dis* 2015;7 (8 Suppl):1311-22.
- Escourrou P, Roisman GL. Epidemiologie du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte et de ses complications. *Médecine du sommeil* 2010;7:119-128.
- Malik JA, Masoodi SR, Shoib S. Obstructive sleep apnea in Type 2 diabetes and impact of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control. *Indian Endocrinol Metab* 2017;21(1 Suppl):106-112.
- Martinez-Ceron E, Barquiel B, Bezos AM, Casitas R, Galera R et al. effects of continuous positive airway pressure on glycaemic control in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. *Am J of Resp and Critical Care Med* 2016;194(4 Suppl):476-84.
- Kessler L, R.Kessler. Syndrome d'apnée de sommeil et diabète. *Médecine des maladies Métaboliques* 2008;2(2 Suppl):111-5.
- Dauvilliers Y, Arnulf I, d'Ortho MP, Coste A, Ducluzeau P, Grillet Yet al. Quelle évaluation préthérapeutique d'un patient avec SAHOS nouvellement diagnostiqué? *Rev Mal Respir* 2010;27:S124-S136.
- World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the Global epidemic. Geneva: WHO; 1998.
- Holt RI. International Diabetes Federation re-defines the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:618-20.
- Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes:a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590-5.
- Feng Y, Zhang Z, Dong ZZ. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015;25:15005.
- Aronsohn RS1, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:507-13.
- Botros N, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med* 2009;122(12 Suppl):1122-7.
- Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Philis-Tsimikas A, Casal E. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007;13(4 Suppl):355-62.
- Punjabi NM, Vsevolod YP. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J appl Physiol*. 2005;99:1998-2007.
- Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Awad Tageldin M, et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J intern Med*. 2001;249:153-61.
- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3 Suppl):1151-8.
- Volgin DV, Kubin L. Chronic intermittent hypoxia alters hypothalamic transcription of genes involved in metabolic regulation. *Auton Neurosci* 2006;126-127:39-9.
- Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci* 2008;105 (3 Suppl) : 1044-9
- Tiemeier H, Pelzer E, Jönck L, Möller HJ, Rao ML. Plasma catecholamines and selective slow wave sleep deprivation. *Neuropsychobiology*, 2002, 45(2 Suppl) : 81-6.
- Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005;99:2008-19.
- Meisinger C, Heier M, Loewel H; The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. Sleep disturbances as a predictor of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *Diabetologia* 2005;48:235-41.
- Flegel K. Controlling the complications of diabetes: It's about the sugar, *CMAJ* 2009; 181(6-7 Suppl): 357.
- Steiropoulos P, Papanas N, Nena E, Maltezos E, Bouros D. Continuous positive airway pressure treatment in patients with sleep apnoea: does it really improve glucose metabolism? *Curr Diabetes Rev* 2010;6(3 Suppl):156-66.

24. Chaktoura M, Azar ST. Continuous positive airway pressure and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2012;6(3 Suppl):176-9.
25. Surani S, Subramanian S. Effect of continuous positive airway pressure therapy on glucose control. *World J Diabetes* 2012;3(4Suppl):65-70.
26. Pallayova M, Donic V, Tomori Z. Beneficial effects of severe sleep apnea therapy on nocturnal glucose control in persons with type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2008;81:8-11.
27. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156-62.
28. Harsch IA, Schahin SP, Bruckner K, Radespiel-Tröger M, Fuchs FS, Hahn EG et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration* 2004;71:252-9.
29. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005;165(4 Suppl):447-52.
30. Saarelainen S, Lahtela J, Kallonen E. Effect of nasal CPAP treatment on insulin sensitivity and plasma leptin. *J Sleep Res* 1997;6:146-7.
31. Smurra M, Philip P, Taillard J, Guilleminault C, Bioulac B, Gin H. CPAP treatment does not affect glucose-insulin metabolism in sleep apneic patients. *Sleep Med* 2001;2:207-13.
32. Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, Ross G, McGhee S, Grunstein RR et al. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients : effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1681-5.
33. Dawson A, Abel SL, Loving RT, Dailey G, Shadan FF, Cronin JW et al. CPAP therapy of obstructive sleep apnea in type 2 diabetes improves glycemic control during sleep. *J Clin Sleep Med* 2008;4(6 Suppl):538-42.
34. Hassaballa HA, Tulaimat A, Herdegen JJ, Mokhlesi B. The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2005;9(4 Suppl):4176-80.
35. Iftikhar IH, Blankfield RP. Effect of continuous positive airway pressure on hemoglobin A(1c) in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Lung* 2012;190(6 Suppl):605-11.
36. Yang D, Liu Z, Yang H, Luo Q. Effects of continuous positive airway pressure on glycemic control and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2013;17(1 Suppl):33-8.
37. Zhu B, Ma C, Chaiard J, Shi C. Effect of continuous positive airway pressure on glucose metabolism in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath* 2018;22(2 Suppl):287-295.
38. West S, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007;62(11 Suppl):969-74.
39. Myhill PC, Davis WA, Peters KE, Chubb SAP, Hillman D, Davis TME. Effect of continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(11 Suppl):4212-18.