



HAL
open science

Fonction endocrino-métabolique et sommeil

Karine Spiegel, Georges Copinschi

► **To cite this version:**

Karine Spiegel, Georges Copinschi. Fonction endocrino-métabolique et sommeil. Yves Dauvilliers. Les Troubles du Sommeil, Troisième édition (Chapitre 22), Elsevier Masson, pp.325-339, 2019, 978-2-294-74892-9. 10.1016/B978-2-294-74892-9.00022-9 . hal-04727873

HAL Id: hal-04727873

<https://hal.science/hal-04727873v1>

Submitted on 14 Jan 2025

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 4.0 International License

Fonction endocrino-métabolique et sommeil

Karine Spiegel, PhD ¹, Georges Copinschi, MD ²

1. Lyon Neuroscience Research Center (CRNL) - INSERM U1028, CNRS UMR5292, WAKING Team,
University Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.

2. Laboratoire de physiologie, Faculté de Médecine, Université Libre de Bruxelles, Belgique

Abréviations :

DT1 : Diabète de Type 1

DT2 : Diabète de Type 2

GH : Hormone de croissance

GHRH : Somatolibérine

HOMA : HomeOstatic Model Assessment

SAOS : Apnées Obstructives du Sommeil

SI : Sensibilité à l'Insuline

SLP : Sommeil Lent Profond

SP : Sommeil Paradoxal

TSH : Thyrotropine

2-AG : 2-arachidonoylglycerol

1. Introduction

Chez l'homme, la rythmicité circadienne et l'homéostasie veille-sommeil sont des régulateurs majeurs de la fonction endocrino-métabolique. Leurs contributions relatives à l'organisation temporelle des sécrétions hormonales varient d'un axe endocrinien à l'autre. A l'inverse, certaines hormones modulent l'architecture du sommeil. Les interactions entre le sommeil et la fonction endocrino-métabolique sont donc bidirectionnelles (1, 2).

Les mécanismes physiologiques de ces interactions, étudiés chez des sujets jeunes en bonne santé, sont analysés dans la première partie de ce chapitre. Dans la seconde partie, nous décrivons les conséquences endocrino-métaboliques de perturbations du sommeil. Nous abordons tout d'abord le vieillissement, puis les effets d'un sommeil écourté ou de mauvaise qualité, et enfin, le syndrome d'apnées du sommeil.

2. Rôle du sommeil et de la rythmicité circadienne sur les variations nycthémérales de la fonction endocrino-métabolique

L'horloge circadienne met plusieurs jours à s'adapter à des décalages du cycle veille-sommeil. Cette caractéristique a été mise à profit pour tenter de déterminer les rôles respectifs de cette horloge et de l'homéostasie veille-sommeil dans l'organisation temporelle des divers axes endocrino-métaboliques : un décalage de 8 à 12 heures de la période de sommeil entraînera instantanément un décalage parallèle du profil temporel d'une hormone exclusivement régulée par le cycle veille-sommeil, mais n'aura aucun effet immédiat sur une hormone contrôlée uniquement par l'horloge circadienne. Ces études permettent en outre de comprendre les mécanismes de certaines pathologies liées au travail de nuit et/ou au travail posté, des phénomènes en progression dans nos sociétés.

Il est impossible, dans le cadre de ce chapitre, de passer en revue tous les systèmes endocriniens, ni toutes les pathologies du sommeil. Nous nous limiterons à quelques exemples particulièrement illustratifs des interrelations entre le sommeil et la fonction endocrino-métabolique. En dépit de ses propriétés hypnogènes, la mélatonine ne sera pas traitée dans le cadre de ce chapitre, étant donné que sa sécrétion, quoique principalement nocturne, n'est en rien régulée par le cycle veille-sommeil, mais bien par l'horloge circadienne et le cycle lumière-obscurité.

2. 1. Axe corticotrope

L'axe corticotrope est impliqué dans la régulation de nombreux processus physiologiques : métabolisme glucido-protéique et osseux, système immunitaire, processus inflammatoires et fonctions cérébrales, pour ne citer que les plus importants. Le cortisol, le produit final de cet axe, est libéré par les surrénales en réponse à la stimulation par la corticotrophine (ACTH), elle-même libérée par l'hypophyse en réponse à la corticolibérine (CRH) hypothalamique. Les profils nycthéméraux (c.-à-d. de 24h) d'ACTH et de cortisol présentent des taux maximaux en début de matinée, au moment habituel de l'éveil, une diminution progressive vers des valeurs minimales (période quiescente de sécrétion) en début de nuit et une élévation abrupte en seconde partie de nuit. Ce profil n'est guère affecté par des manipulations aiguës des horaires de sommeil (figure 1a), signant le rôle prépondérant de l'horloge circadienne (1, 2). L'homéostasie veille-sommeil exerce cependant des effets modulateurs. L'endormissement est suivi d'une chute de la

cortisolémie qui semble liée au sommeil lent profond (SLP), et à l'inverse, les épisodes d'éveils déclenchent des pics sécrétoires de cortisol (1, 2). Ainsi, aux horaires habituels de sommeil, les effets de la rythmicité circadienne sur l'axe corticotrope sont amplifiés par les transitions entre sommeil et éveil [1].

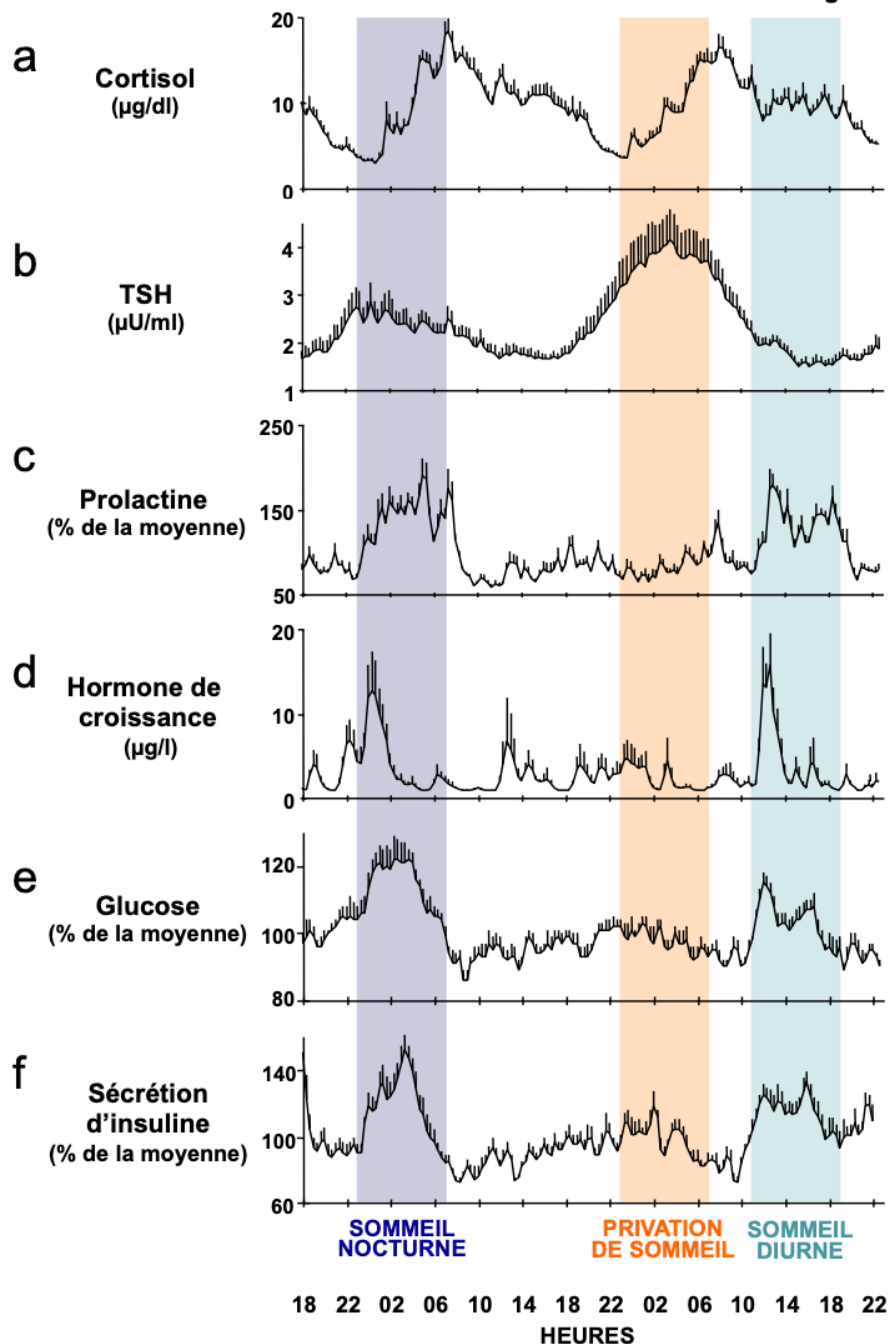


Figure 1. Profils plasmatiques de cortisol, thyrotropine (TSH), prolactine, hormone de croissance, glucose et insuline (moyenne + SEM) chez 8 hommes jeunes normaux explorés au cours d'une période de 53 heures comportant successivement 8 heures de sommeil nocturne (23h-7h), 28 heures de privation de sommeil et 8 heures de sommeil diurne (11h-19h). Le seul apport calorifique consistait en une perfusion intraveineuse constante de glucose. Les prélèvements sanguins ont été pratiqués à intervalles de 20 minutes. Les plages de couleur bleu foncée indiquent les périodes de sommeil nocturne, les plages de couleur orange les périodes de privation totale de sommeil nocturne, et les plages de couleur turquoise les périodes de sommeil diurne (d'après (39)).

Chez l'animal, l'injection intra-cérébroventriculaire de CRH inhibe le SLP. Chez l'Homme, l'injection intraveineuse de CRH réduit l'efficacité du sommeil et inhibe le SLP, tandis que l'administration de cortisol stimule le sommeil à ondes lentes (probablement en inhibant, par effet de feedback négatif, la sécrétion endogène de CRH) (2).

2. 2. Axe thyroïdienne

Les hormones thyroïdiennes sont sécrétées sous l'action de la thyrotropine (TSH) sécrétée par l'hypophyse. Chez des sujets jeunes en bonne santé, les taux circulants de TSH sont relativement bas et stables pendant la journée. Ils s'élèvent en fin d'après-midi/début de soirée pour atteindre un maximum au moment de l'endormissement. Ils décroissent ensuite progressivement pendant le sommeil. Lors d'une privation de sommeil, les taux de TSH continuent à augmenter au cours de la nuit (figure 1b). La sécrétion de TSH est donc contrôlée à la fois par la rythmicité circadienne et par l'homéostasie veille-sommeil : la sécrétion vespérale et nocturne est stimulée par l'horloge circadienne et inhibée par le sommeil. Comme pour l'axe corticotrope, cette inhibition apparaît liée au SLP (1, 2).

2. 3. Axe lactotrope

La prolactine, libérée par les cellules lactotropes de l'hypophyse, est impliquée essentiellement dans la lactation et la régulation de l'axe reproducteur, bien que des effets sur la croissance, l'immunité et le comportement soient également observés. Chez des sujets jeunes en bonne santé, les profils nyctéméraux de prolactine se caractérisent par des taux bas durant la journée, suivis d'une importante élévation peu après l'endormissement et culminant en milieu ou fin de nuit. Un décalage du cycle veille-sommeil est immédiatement accompagné d'un décalage parallèle du profil de prolactine, bien qu'une élévation progressive mais modeste puisse s'observer pendant la période habituelle de sommeil (figure 1c). Au cours du sommeil, le profil sécrétoire de prolactine suit l'activité des ondes lentes; un approfondissement du sommeil élève les taux de prolactine, à l'inverse, un allègement du sommeil les diminue (3). La sécrétion de prolactine dépend donc principalement de l'homéostasie veille-sommeil, mais elle est également modulée par la rythmicité circadienne et par la structure interne du sommeil (1, 2).

2. 4. Axe somatotrope

L'hormone de croissance (GH) est sécrétée par l'hypophyse sous l'action de la somatolibérine (GHRH) hypothalamique. Comme son nom l'indique, la GH stimule la croissance et la reproduction des cellules. Elle est également impliquée dans la reproduction et les métabolismes; elle favorise l'anabolisme protéique et a des actions lipolytiques et hyperglycémiantes. Il a été montré, depuis plus d'un demi-siècle, que la sécrétion de GH augmente considérablement durant le sommeil (4). Chez l'adulte jeune en bonne santé, le profil nyctéméral de GH consiste en des taux très bas, interrompus par d'importants pics sécrétoires. Le pic le plus reproductible survient peu après l'endormissement, en association avec le premier épisode de sommeil à ondes lentes. Alors qu'il est accompagné de plusieurs pics diurnes d'amplitude comparable chez la femme, ce pic associé au sommeil est généralement le plus important du nyctémère, et parfois le seul, chez l'homme. Des décalages du cycle veille-sommeil sont immédiatement accompagnés d'un décalage identique du profil de GH, bien que de petits pics résiduels puissent s'observer à l'heure habituelle

d'endormissement (figure 1d). De multiples approches expérimentales ont démontré que les épisodes sécrétoires observés pendant le sommeil sont corrélés, temporellement et quantitativement, au SLP (1, 2, 5). L'ensemble de ces données indique que la sécrétion de GH est essentiellement sous le contrôle du cycle veille-sommeil, et plus précisément du sommeil à ondes lentes, mais qu'elle peut être modulée par la rythmicité circadienne.

Chez l'animal, l'inhibition de la sécrétion endogène de GHRH réduit à la fois la sécrétion de GH et l'intensité du sommeil lent. À l'inverse, l'injection de GHRH stimule le SLP, même chez des animaux hypophysectomisés ; le GHRH stimule aussi le SP, mais uniquement chez des animaux intacts (2, 5).

Chez l'homme, l'injection intraveineuse de doses physiologiques de GHRH en fin de nuit, à un moment où la propension naturelle au SLP est réduite, induit une réduction spectaculaire de la durée des éveils et une augmentation tout aussi spectaculaire de la durée du SLP (6). À l'inverse, l'administration d'un analogue de la somatostatine (hormone hypothalamique inhibant la sécrétion de GH) réduit non seulement les taux de GH, mais aussi la durée de SLP et augmente la durée des éveils. En revanche, l'administration de doses élevées de GH stimule le SP, mais non le SLP (7).

Il existe donc entre le sommeil et l'axe somatotrope des interactions importantes et complexes, dont les mécanismes impliquent très probablement l'activité synchrone d'au moins deux populations de neurones hypothalamiques à GHRH (7). Aux horaires habituels de sommeil, la concomitance d'une libération importante de GHRH hypothalamique, temporellement liée à l'endormissement, avec des taux bas de somatostatine, liés à la rythmicité circadienne, explique l'amplitude du pic sécrétoire de GH survenant peu après l'endormissement.

2. 5. Système rénine-angiotensine-aldostérone

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est localisé dans le rein. Son rôle est de préserver l'homéostasie hydrosodée ; il joue ainsi un rôle essentiel dans le contrôle de la pression artérielle. Par l'intermédiaire de la rénine, ce système présente une association étroite avec le sommeil. Non seulement l'activité de la rénine plasmatique (ARP), un index de la libération de rénine, est plus élevée durant le sommeil, que celui-ci ait lieu de nuit ou de jour, mais elle est également étroitement associée aux cycles de sommeil ; un approfondissement du sommeil élève l'ARP, un allègement du sommeil lent ou le SP la diminue (Figure 2 (8, 9)). Ces oscillations durant le sommeil sont susceptibles de participer aux variations de pression artérielle durant le sommeil. Le système rénine-angiotensine-aldostérone témoigne donc de la qualité du sommeil ; une bonne qualité est associée à des oscillations amples d'ARP en phase avec les cycles de sommeil, un sommeil fragmenté, tout comme dans la narcolepsie, est associé avec une atténuation des oscillations d'ARP.

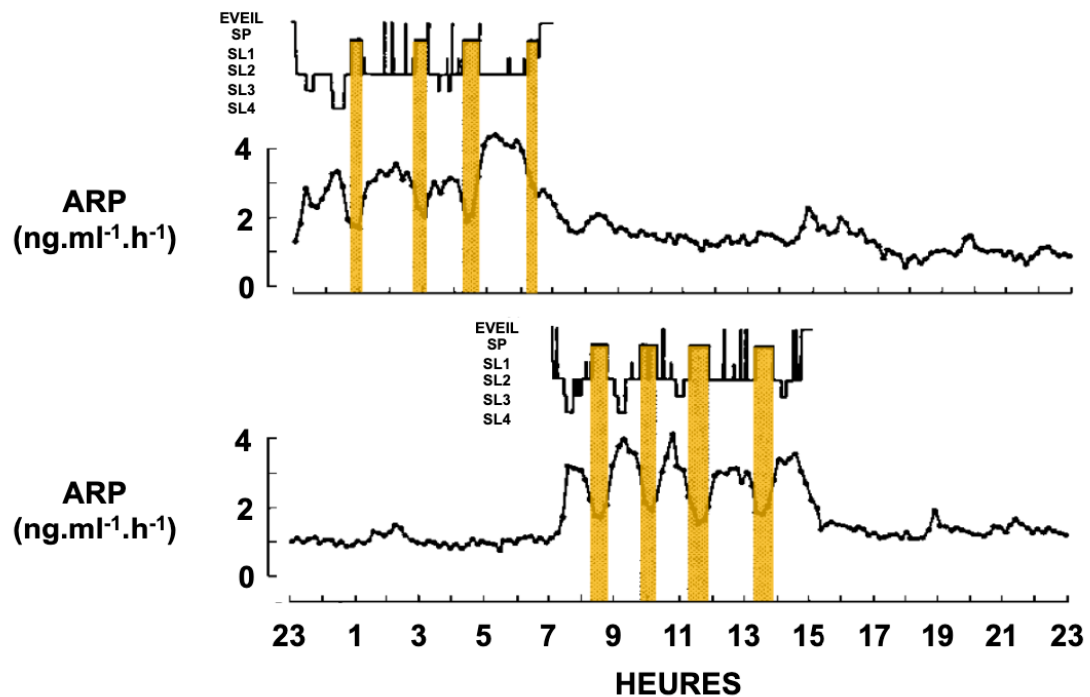


Figure 2. Profils plasmatiques individuels d'activité rénine plasmatique obtenus chez un homme jeune en bonne santé exploré au cours de deux sessions expérimentales de 24 heures, une comportant un sommeil nocturne habituel (23h à 7h, haut), l'autre un sommeil diurne (7h à 15h; bas) après une nuit de privation totale de sommeil. Les prélèvements sanguins ont été effectués toutes les 10 minutes. Les plages de couleur orange indiquent les épisodes de sommeil paradoxal (d'après (8)). ARP: activité rénine plasmatique; SP: sommeil paradoxal; SL: sommeil lent.

2. 6. Axe gonadotrope

La testostérone joue un rôle critique dans la fonction reproductrice mâle, mais a également des effets bénéfiques importants sur la masse et la force musculaire, sur l'adiposité, la densité osseuse, et sur le bien-être. Chez l'homme jeune, les concentrations de testostérone sont maximales en début de matinée, diminuent progressivement pendant la journée, et s'élèvent ensuite pendant la nuit (figure 3a - gauche). En cas de décalage aigu du cycle veille-sommeil, l'élévation nocturne est partiellement inhibée et le sommeil diurne est associé à une augmentation de la testostérone qui atteint le même niveau que celui observé à la fin du sommeil nocturne (10) (figure 3a - droite). Le rythme nyctéméral de testostérone est donc essentiellement contrôlé par le cycle veille-sommeil, mais aussi dans une moindre mesure par l'horloge circadienne (2).

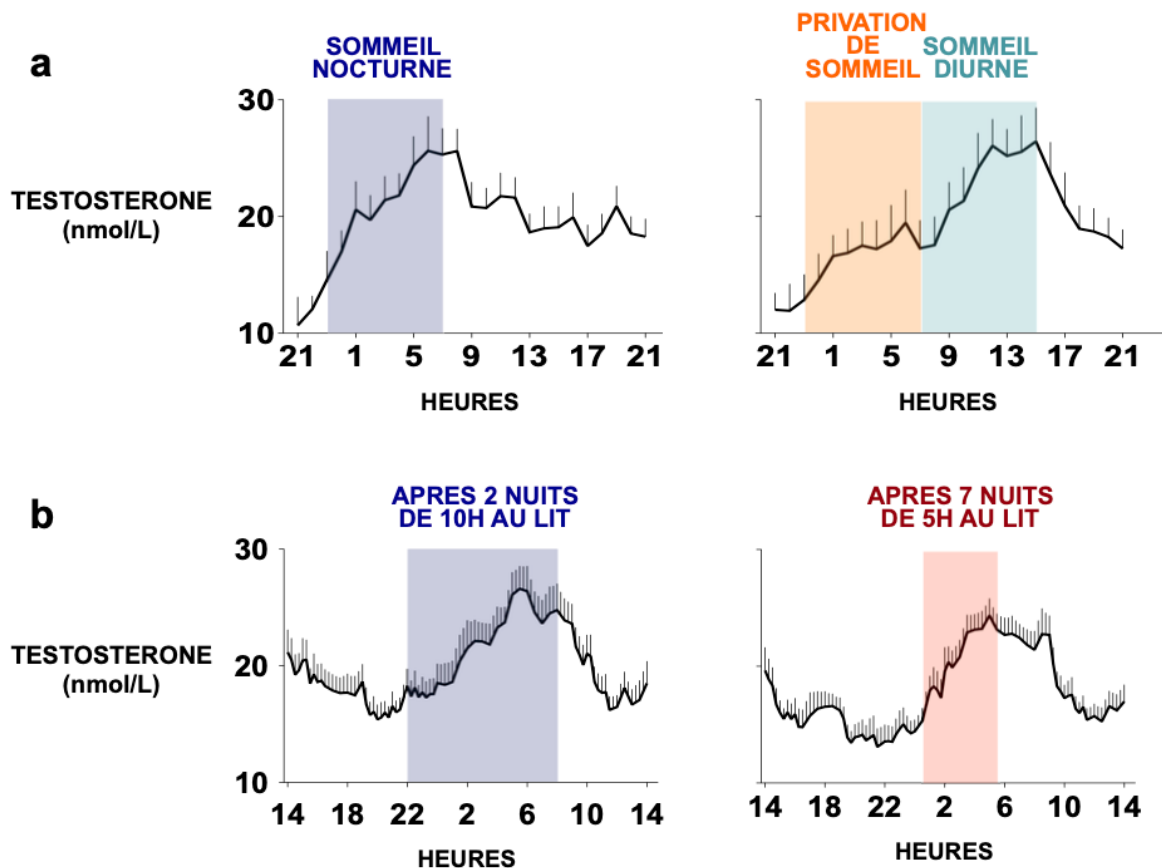


Figure 3. a. Profils de testostérone (moyenne + SEM) chez 7 hommes jeunes en bonne santé explorés au cours de deux périodes de 24 heures comportant soit une période de sommeil nocturne (de 23h à 7h) soit une période de sommeil diurne (de 7h à 15h) après privation totale de sommeil (d'après (10)). b. Profils nycthémeraux de testostérone (moyenne + SEM) chez 10 hommes jeunes en bonne santé après 2 nuits de 10h au lit (de 22h à 8h) et après 7 nuits de 5h au lit (de 0h30 à 5h30) (d'après (30)).

Chez la femme jeune en bonne santé, les variations des hormones de l'axe gonadotrope sont essentiellement liées au cycle menstruel. Néanmoins, en phase folliculaire, un ralentissement de la sécrétion pulsatile de l'hormone lutéinisante (LH) hypophysaire est observé pendant le sommeil, qu'il soit diurne ou nocturne (11). Le sommeil apparaît donc exercer un effet inhibiteur sur la sécrétion de LH (2), alors qu'un effet modulateur de l'horloge circadienne paraît exclu (12).

2. 7. Métabolisme glucidique

Chez l'homme normal, la tolérance au glucose varie considérablement au cours du nyctémère. Les 2 derniers panneaux de la Figure 1 illustrent les taux de glucose et d'insuline en conditions basales et lors d'un décalage abrupt de sommeil. L'apport calorique était contrôlé et consistait en une perfusion constante de glucose; dans ces conditions expérimentales, les variations de glucose reflètent exclusivement l'utilisation du glucose par les tissus. Alors que la glycémie et l'insulinémie sont stables durant l'éveil diurne, le sommeil, qu'il soit nocturne ou diurne, s'accompagne d'une élévation des taux de glucose et d'insuline. Cette détérioration de la tolérance glucidique, qui permet d'éviter la survenue d'hypoglycémies pendant le sommeil, résulte en partie de l'action d'hormones antagonistes de l'insuline (GH et cortisol), mais apparaît surtout liée à l'architecture du sommeil: en SLP, l'utilisation cérébrale du glucose est plus basse que durant l'éveil ou le SP. Or,

le métabolisme cérébral du glucose représente une proportion très importante (au moins 20%) de l'utilisation du glucose par l'organisme entier. Pendant la privation de sommeil, l'élévation de la glycémie est modeste mais toujours présente, témoignant d'une modulation par l'horloge circadienne (13).

2. 8. Hormones régulatrices de l'appétit

La leptine, produite principalement par les adipocytes, inhibe l'appétit et stimule la dépense énergétique ; sa sécrétion est fortement influencée par l'état nutritionnel, augmentant avec la prise calorique, diminuant en cas de jeûne. Cependant, un décalage abrupt de la période de sommeil réalisé dans des conditions d'apport calorique contrôlé a montré un effet modulateur du sommeil et de la rythmicité circadienne sur sa sécrétion; qu'il soit nocturne ou diurne, le sommeil augmente les taux de leptine, et une élévation modeste est observable durant la nuit de privation de sommeil (2, 14). Dans des conditions basales qui combinent les effets du pacemaker circadien, du cycle veille-sommeil et des repas, le profil nyctéméral de leptine est caractérisé par des concentrations minimales avant le premier repas de la journée, qui s'élèvent au cours de la journée pour atteindre des niveaux maxima durant le sommeil, et ils diminuent ensuite progressivement jusqu'au premier repas de la journée (2, 14) (figure 5e).

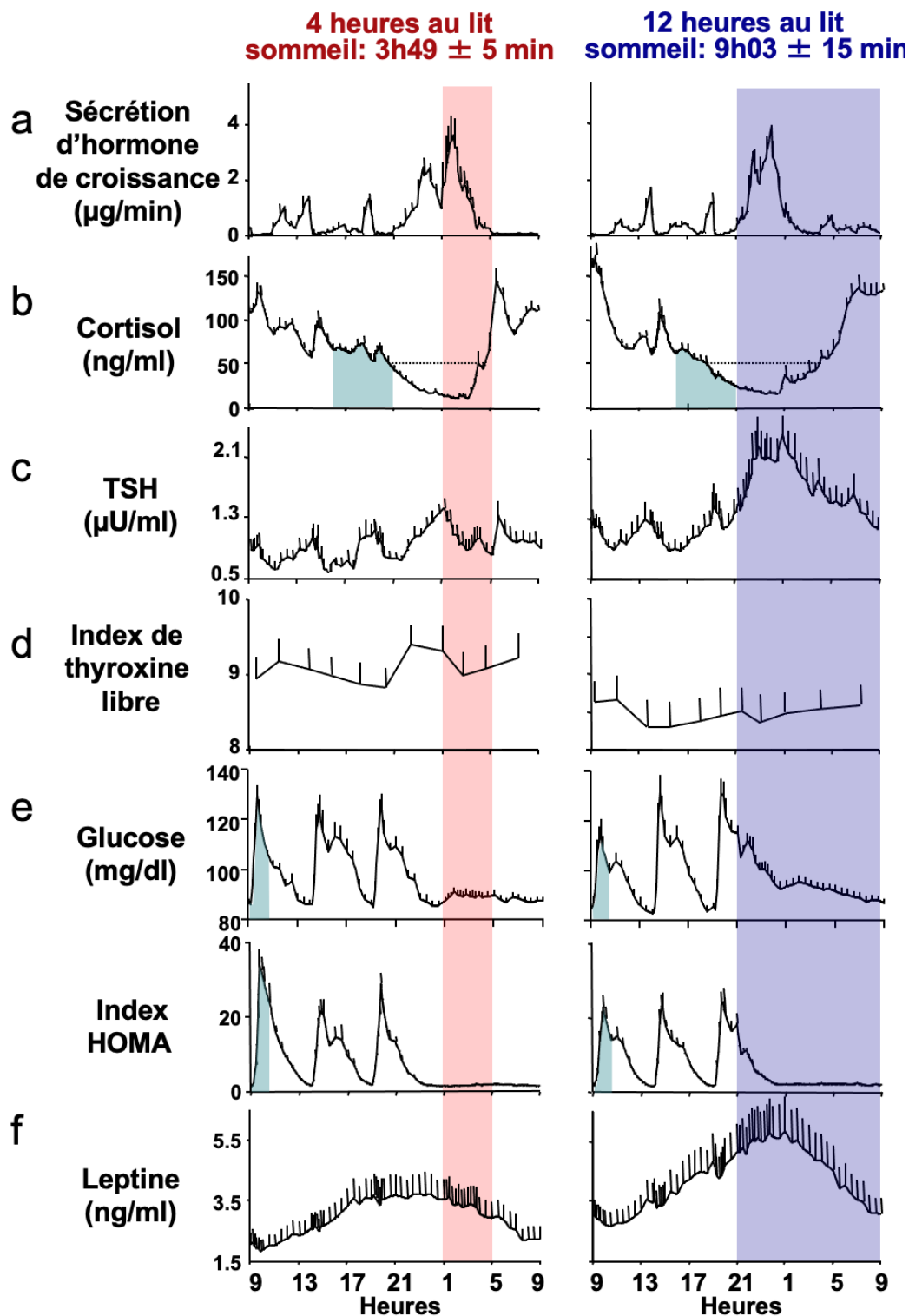


Figure 5. Profils nycthémeraux (moyenne + SEM) obtenus chez 11 hommes jeunes en bonne santé en condition de restriction de sommeil (4h au lit pendant 6 jours) et en condition d'extension de sommeil (12h au lit pendant 6 jours). De haut en bas: sécrétion d'hormone de croissance; cortisolémie (les zones en turquoise illustrent les niveaux vespéraux; les lignes horizontales pointillées représentent les périodes quiescentes); concentrations de TSH; index de thyroxine libre; glycémie et index HOMA, un marqueur d'insulino-résistance (les zones turquoise illustrent les réponses du glucose et de l'index HOMA 1h30 après le repas matinal); leptine. Des repas identiques riches en glucides ont été consommés à 9h, 14h, et 19h. Les plages de couleur bleue et rouge indiquent les périodes de sommeil (d'après (20, 24)).

La ghréline, produite principalement au niveau gastro-duodéal, stimule l'appétit et l'adipogénèse. Les profils nycthémeraux dépendent principalement des horaires des repas, augmentant avant ceux-ci et diminuant rapidement après chaque prise de nourriture, mais également, quoique dans une moindre mesure, de l'horloge circadienne et peut-être du cycle veille-sommeil (2).

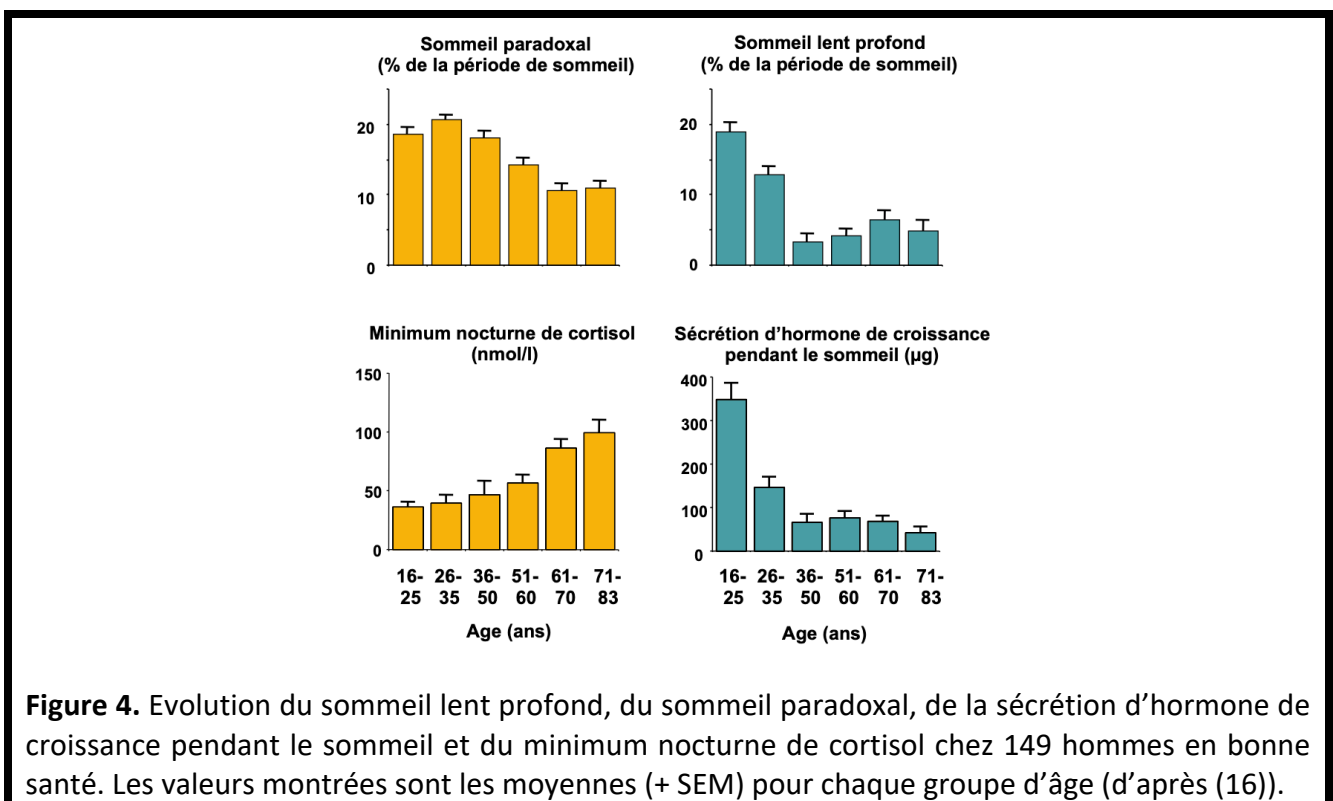
Le système endocannabinoïde est un puissant stimulant de la prise alimentaire. Contrairement à la ghréline, le profil nycthémeral du 2-arachidonoylglycerol (2-AG), le ligand endogène le plus abondant du récepteur EC1, ne semble pas être principalement dépendant de la prise alimentaire. Les concentrations de 2-AG, minimales au milieu de la période de sommeil, augmentent ensuite progressivement pour atteindre des niveaux maxima entre le début et le milieu de l'après-midi (15).

3. Conséquences endocrino-métaboliques de perturbations du sommeil

3.1. Hormones, sommeil et vieillissement

Les relations entre les effets du vieillissement sur le sommeil et sur la fonction endocrino-métabolique ont été particulièrement bien étudiées pour la GH et le cortisol.

Au-delà de 50 ans, la durée totale de sommeil diminue, reflétant sa fragmentation. Les modifications de l'architecture du sommeil débutent cependant beaucoup plus tôt: la durée du SLP et l'activité des ondes delta diminuent de manière spectaculaire de 16-25 ans à 36-50 ans, avec une augmentation compensatoire du sommeil lent léger, mais sans augmentation des éveils. Sur la même période, la sécrétion de GH diminue de manière exponentielle, avec une chronologie similaire à celle observée pour le SLP (16) (figure 4).



Au-delà de 50 ans, la durée du SLP ne se modifie plus guère, alors que celles du sommeil paradoxal (SP) et du sommeil lent léger diminuent progressivement, et que la durée des éveils augmente dans les mêmes proportions (16). Sur la même période, l'amplitude des variations circadiennes du cortisol diminue, en raison d'une augmentation des valeurs minimales de cortisolémie en fin de soirée. Cette élévation se fait selon une chronologie en miroir de la réduction du SP (16) (figure 4).

3. 2. Sommeil écourté et/ou de mauvaise qualité et fonction endocrino-métabolique

3. 2. 1. Résultats d'études expérimentales en laboratoire

Dans nos sociétés modernes, le sommeil est souvent amputé pour répondre aux demandes sociales et professionnelles. Alors qu'un travail de consensus de la Fondation Américaine sur le sommeil recommande 7-9 h de sommeil pour un adulte (17), environ 1/3 des adultes américains, français ou anglais rapportent régulièrement dormir 6h ou moins par nuit (18). Bien que le sommeil soit un régulateur majeur de la fonction endocrino-métabolique, l'opinion a longtemps prévalu que le manque de sommeil entraîne une somnolence et une diminution des performances cognitives, sans répercussions sur les autres fonctions de l'organisme. Les sections qui suivent présentent des données expérimentales et épidémiologiques qui se sont rapidement accumulées au cours des vingt dernières années pour démontrer qu'il n'en est rien.

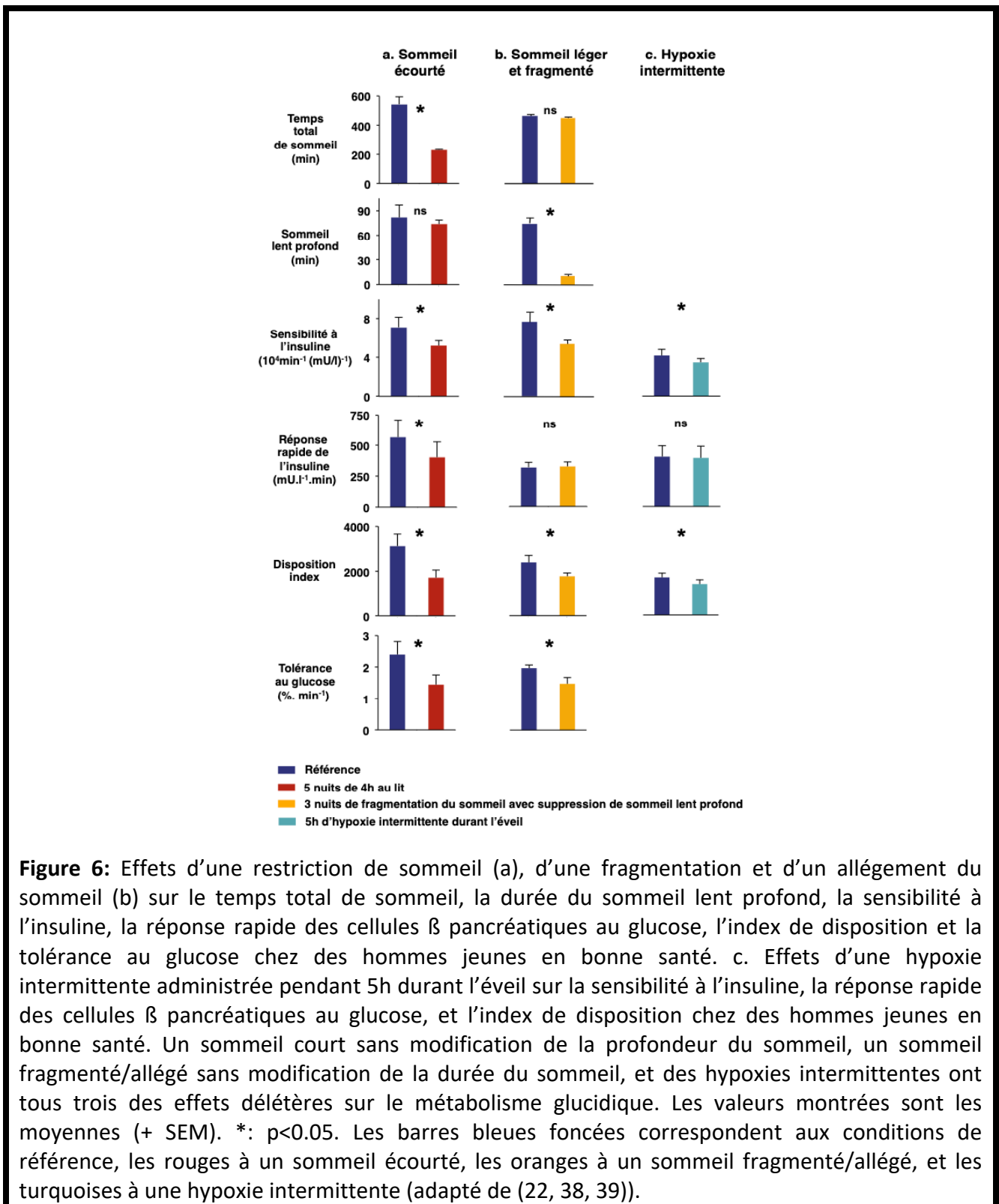
Effets sur les hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire

La Figure 4 montre les résultats de la première étude ayant évalué les effets de restrictions répétées de sommeil sur la fonction endocrino-métabolique. Des hommes jeunes en bonne santé ont été étudiés dans des conditions contrôlées d'activité physique et d'apports alimentaires après 6 nuits de 4h au lit (condition de restriction de sommeil) et après 6 nuits de 12h au lit (condition bien reposée). Après 6 nuits de 4h vs 12h au lit, le profil de GH est bouleversé, avec l'apparition d'un important pic sécrétoire avant l'endormissement (19), les concentrations vespérales de cortisol sont augmentées, et les taux de TSH sont diminués alors que l'index de thyroxine libre est augmenté (20). Le pic sécrétoire de GH avant l'endormissement est susceptible de traduire une amplification de la composante circadienne de régulation de cette hormone (19). Les altérations observées pour le cortisol sont similaires à ce qui est observé chez des sujets âgés; elles sont susceptibles de refléter une diminution de la résilience de l'axe corticotrope et de favoriser l'apparition de troubles de la mémoire et d'une résistance à l'insuline (18, 20). Une étude ayant montré une légère diminution des taux de TSH et de thyroxine libre après 6 nuits de restriction à 5.5h (vs 8.5h), il est probable que l'élévation de la TSH suite à la première nuit de restriction de sommeil induit une augmentation transitoire de la sécrétion des hormones thyroïdiennes qui inhibent secondairement la libération de TSH, avant de retrouver un état d'équilibre (2).

Effets sur le métabolisme glucidique

La Figure 5e montre les profils de glucose et de l'index HOMA, un marqueur de la résistance à l'insuline, observés en réponse à 3 repas identiques riches en glucides présentés à 9:00, 14:00, et 19:00 après 6 nuits de 4h vs 12h au lit. Les réponses du glucose et de l'index HOMA au repas du matin sont augmentées en restriction de sommeil, traduisant une réduction de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline (SI). Dans cette étude, le métabolisme glucidique a également été évalué à l'aide d'un test intraveineux de tolérance au glucose. Par rapport à la condition bien reposée, la restriction de sommeil était associée à une diminution de 24% de la SI (Figure 6a). Cette insulino-résistance n'était pas compensée par une sécrétion accrue d'insuline, et

a entraîné une diminution de la tolérance au glucose dans des proportions similaires à celles observées chez des sujets âgés (20), ainsi qu'un risque accru de diabète signifié par une diminution de l'index de disposition, un marqueur du risque de diabète. Ces résultats ont depuis été largement confirmés (21).



Par ailleurs, indépendamment de la durée du sommeil, une fragmentation expérimentale de sommeil a également des effets délétères marqués sur le métabolisme glucidique (22, 23). La figure 6b montre les résultats d'une étude ayant administré des stimuli acoustiques durant 3 nuits pour supprimer le SLP et fragmenter le sommeil (22). En comparaison à la condition de référence, ces altérations du sommeil étaient associées à une réduction de 25% de la SI sans élévation compensatoire de la sécrétion d'insuline, se traduisant par une détérioration de la tolérance au glucose et un risque accru de diabète (22).

Effets sur la régulation neuroendocrine de l'appétit :

La figure 5f montre les profils nycthémeraux de leptine après 6 nuits de 4h vs 12h au lit. À la fois les concentrations moyennes sur 24h, l'acrophase nocturne et l'amplitude du rythme de leptine étaient diminués dans la condition de 4h au lit (24). Pour comparaison, la réduction de l'acrophase de leptine après restriction de sommeil (-26%) est similaire à la diminution observée après restriction calorique d'environ 900 kcal par jour pendant 3 jours (-22%) (24). La Figure 7a montre les profils diurnes de leptine, de ghréline et de faim établis chez des hommes jeunes en bonne santé après 2 nuits de 4h vs 2 nuits de 10h au lit. Dans cette étude randomisée en plan croisé, la restriction de sommeil était accompagnée d'une réduction de 18% de la leptine, d'une augmentation de 28% de la ghréline et d'une augmentation de faim de 24% qui était corrélée à l'ampleur des modifications hormonales (figure 7b). Pour toutes les catégories d'aliments considérés ensemble, l'appétit était augmenté de 23%, alors qu'il était augmenté de 30% pour les aliments riches en graisses et en sucre. Récemment, il a été montré que 4 nuits de 4h au lit (vs 4 nuits de 7.5h au lit) entraîne une suractivation du système endocannabinoïde; les taux de 2-AG sont augmentés de 30% et cette augmentation était associée à un appétit accru pour des aliments gras et sucrés (25). L'ensemble de ces travaux, effectués alors que l'apport calorique et l'activité physique étaient strictement contrôlés dans les 2 conditions de sommeil, suggèrent qu'une dette de sommeil altère les mécanismes de régulation des hormones destinées à informer le cerveau sur les besoins énergétiques, en stimulant les circuits cérébraux impliqués non seulement dans la prise alimentaire homéostatique, mais également hédonique.

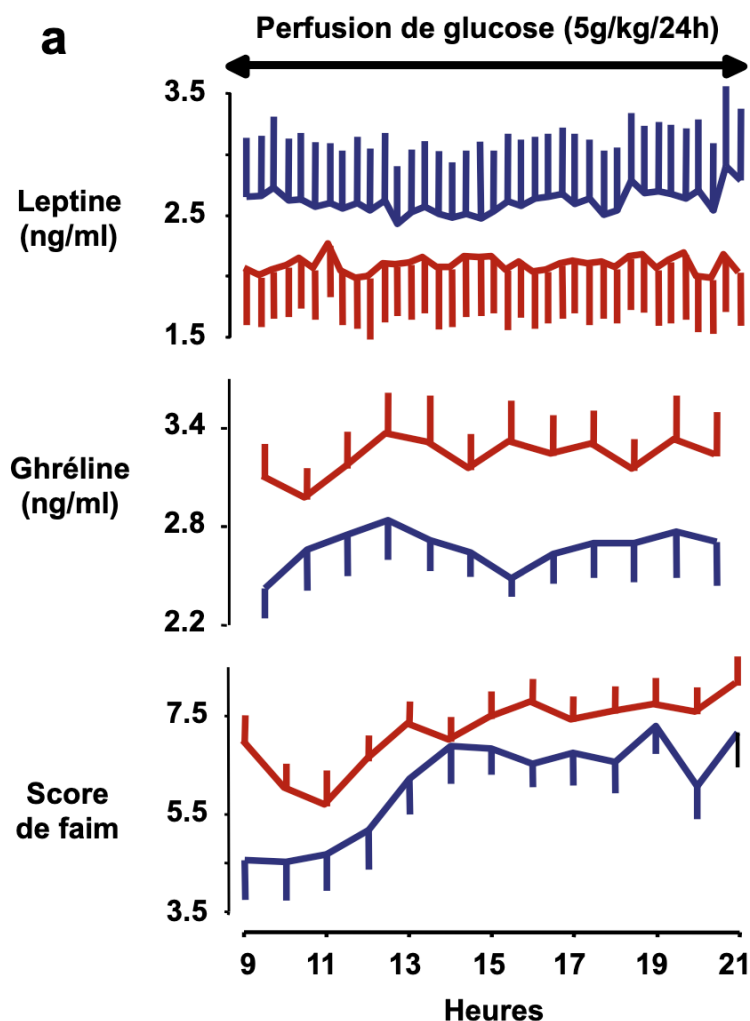
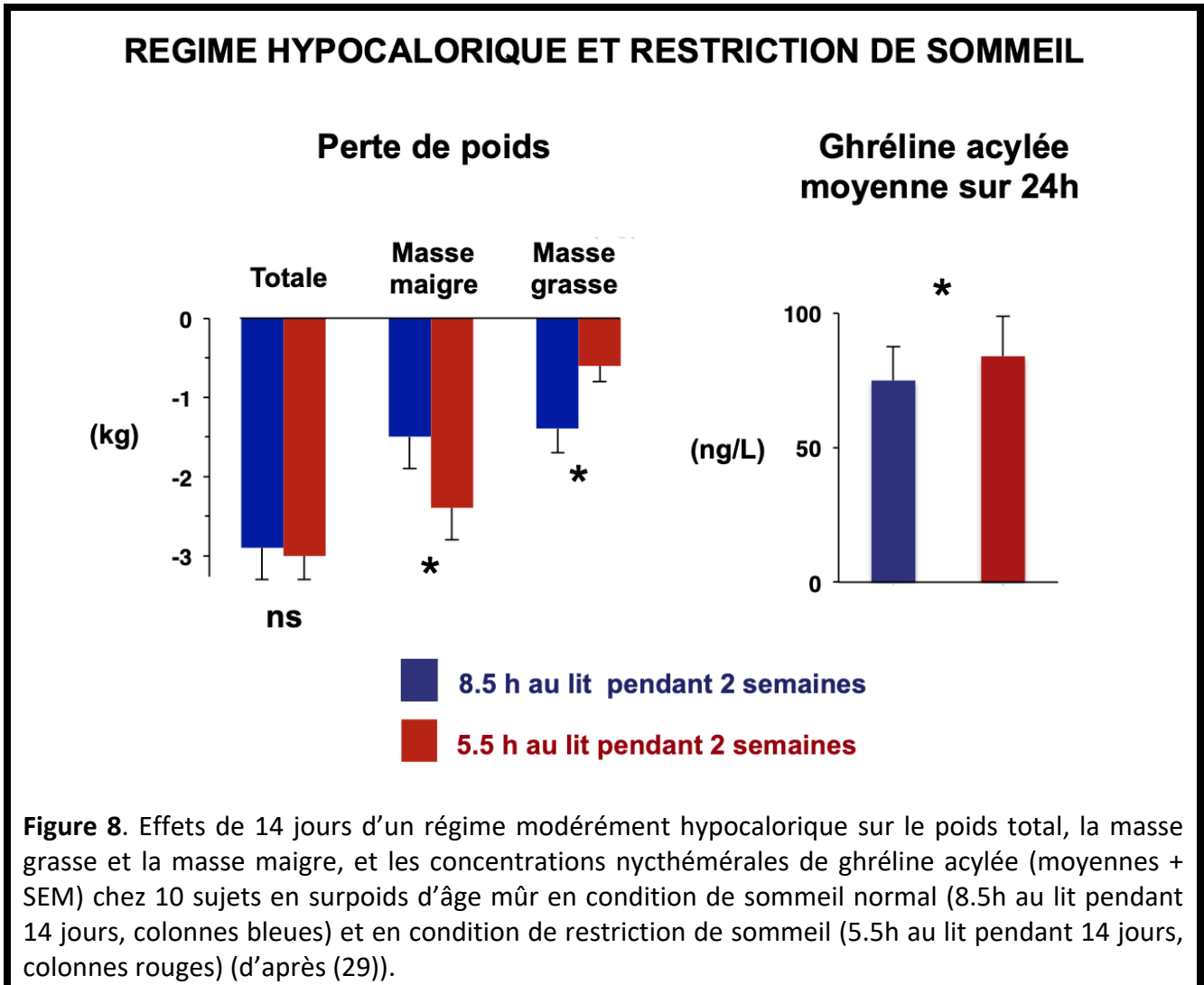


Figure 7. a. Profils diurnes (moyenne + SEM) des concentrations de leptine, de ghréline, et des scores de faim obtenus chez 12 jeunes hommes en bonne santé en condition de restriction de sommeil (après 2 nuits de 4h au lit, rouge) et en condition d'extension de sommeil (après 2 nuits de 10h au lit, bleu). **b.** Corrélation entre les augmentations du rapport ghréline/leptine et des scores de faim après restriction de sommeil (d'après (40)).

Récemment, une méta-analyse a tenté de déterminer si cette augmentation de faim et d'appétit se traduisait en une augmentation de prise calorique (26). En combinant les données de 11 études expérimentales de restriction de sommeil conduites chez des volontaires ayant eu libre accès à la nourriture, cette méta-analyse rapporte que le manque de sommeil augmente la prise calorique de 385 kcal/jour en moyenne. Cette augmentation de prise calorique est le résultat d'une consommation accrue de 59% de matières grasses, puisque la consommation de protéines est réduite de 20% et que la consommation de glucide n'est pas affectée. Fait important, cette même méta-analyse rapporte que le manque de sommeil n'affecte pas la dépense énergétique totale sur 24h. Ce surplus de 385 kcal est cliniquement significatif puisque qu'un excès de stockage journalier d'~50 kcal expliquerait déjà l'actuelle épidémie d'obésité (27). En accord avec cette hypothèse, plusieurs études rapportent un gain de poids après restriction de sommeil par rapport à la condition ou le groupe de référence. Avec 198 volontaires étudiés en restriction de sommeil et 27 volontaires étudiés dans des conditions de sommeil normal, l'étude de Spaeth et collaborateurs menée auprès d'hommes et de femmes de 22 à 55 ans et d'IMC compris entre 19 et 30 indique sans équivoque qu'un manque de sommeil fait prendre du poids (28). Dans cette étude, un gain

de poids >800g en moyenne a été observé après 4 nuits de 4h au lit, par rapport au groupe contrôle.

Enfin, chez des sujets en surpoids, l'efficacité d'un régime modérément hypocalorique est considérablement réduite en cas de restriction à 5.5 h (vs 8.5 h) du temps alloué au sommeil: après 14 jours, alors que la perte de poids est identique dans les deux conditions, les taux circulants de ghréline augmentent, la perte de masse grasse est réduite de près de 60%, tandis que la perte de masse musculaire est accrue dans les mêmes proportions (29) (figure 8).



Effets sur l'axe gonadotrope

La Figure 2b montre les profils de testostérone obtenus chez 10 hommes jeunes en bonne santé après 2 nuits de 10h au lit et après 7 nuits de 5h au lit (30). Dans les 2 conditions expérimentales, conformément à ce qui est rapporté dans la littérature, les profils montrent des concentrations maximales en début de matinée, qui diminuent progressivement pendant la journée, et s'élèvent ensuite pendant la nuit. En restriction de sommeil, les taux de testostérone étaient réduits de 15% dans l'après-midi et la soirée. Pour comparaison, les taux de testostérone diminuent de 1 à 2 % par an au cours du vieillissement normal.

3. 2. 2. Résultats d'études épidémiologiques

De nombreuses études épidémiologiques (transversales et longitudinales) rapportent une association entre un sommeil perturbé et le risque d'obésité et de diabète de type 2 (DT2), après ajustement pour toute une série de facteurs de confusion (31-36). Si les études transversales ne permettent pas de déterminer si un sommeil perturbé est une cause ou une conséquence du surpoids ou du diabète, un lien de causalité a été suggéré par les études longitudinales. Le tableau 1 rapporte les résultats de récentes méta-analyses effectuées sur les études longitudinales.

	Nombre total de participants	Risque relatif combiné	Intervalle de confiance à 95 %
RISQUE DE DEVELOPPER UN SURPOIDS OU UNE OBESITE			
Durée de sommeil			
<i>Chez l'adulte (34)</i>			
Durée <6h / nuit en général	197906	1.45	1.25 - 1.67
Durée ≥8h ou ≥9h / nuit en général	164016	1.06	0.98 - 1.15
<i>Chez l'enfant et l'adolescent (33)</i>			
Sommeil court (durée en fonction d'âge)	24821	2.15	1.64 - 2.81
RISQUE DE DEVELOPPER UN DIABETE DE TYPE 2			
Durée de sommeil			
Durée ≤ 5h / nuit (36)	583263	1.48	1.25 - 1.76
Durée = 6h / nuit (36)	583263	1.18	1.10 - 1.26
Durée ≥ 9h / nuit (36)	583263	1.36	1.12 - 1.65
Mauvaise qualité du sommeil			
Mauvaise qualité du sommeil (36)	289588	1.40	1.21 - 1.63
Difficultés d'endormissement (36)	40649	1.55	1.21 - 1.99
Difficultés de maintien du sommeil (36)	40649	1.74	1.30 - 2.34
Apnées du sommeil (36)	63647	2.02	1.57 - 2.61

Tableau 1 : Risque relatif combiné de développer une obésité ou un diabète de type 2 pour un sommeil court, long ou de mauvaise qualité.

Si le risque d'incidence de surpoids/obésité est accru de 45 % par un sommeil court chez l'adulte, il est plus que doublé au sein des populations pédiatriques (tableau 1 (33, 34)). Le risque de développer un DT2 est accru de 18% avec 6h de sommeil, de 48% avec ≤5h de sommeil et de 40% avec un sommeil de mauvaise qualité (tableau 1 (36)). Une analyse plus fine de la qualité du sommeil révèle que les difficultés d'endormissement ou de maintien de sommeil accroissent de 55% et 74%, respectivement, le risque de DT2. Fait important, la force de ces associations est similaire ou supérieure à celle observée pour l'inactivité physique, un facteur de risque reconnu de DT2 (RR = 1.20 (1.11, 1.32); (36)). Quelques études transversales ont examiné le lien entre perturbations du sommeil et contrôle glycémique chez des patients diabétiques de type 1 (DT1) ou 2 (21): un manque de sommeil et/ou un sommeil de mauvaise qualité est souvent associé à un

mauvais contrôle glycémique (21, 37). Bien que ces résultats soulignent l'importance du sommeil dans l'incidence du DT2, la recherche d'anomalies du sommeil chez le patient prédiabétique ou diabétique ne fait toujours pas partie des recommandations de la Haute Autorité de Santé.

Plusieurs études suggèrent qu'une durée de sommeil > 8-9 heures par nuit pourrait également augmenter le risque d'obésité et de diabète et dégrader le contrôle d'un diabète existant (21). Si les méta-analyses ont pu confirmer un tel lien pour le diabète, il n'en est rien pour l'obésité (tableau 1 (33, 34)). Au contraire, au sein des populations pédiatriques, pour chaque heure de sommeil supplémentaire, le risque de surpoids/obésité est réduit de 21% (35).

La juxtaposition des résultats obtenus par ces deux approches, expérimentale et épidémiologique, permet néanmoins d'affirmer qu'une durée de sommeil insuffisante – et/ou une mauvaise qualité de sommeil, indépendamment de la durée - favorise le risque d'obésité, de diabète et de syndrome métabolique, et pourrait accélérer la sénescence de la fonction endocrino-métabolique.

3. 3. Apnées du sommeil et fonction endocrino-métabolique

La fréquence du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est en augmentation rapide, parallèlement à l'épidémie d'obésité, atteignant 3 à 7% des hommes et 2 à 5% des femmes en Asie, en Europe et en Amérique du nord (21). Le SAOS, caractérisé notamment par une hypoxie intermittente et une fragmentation importante du sommeil (21), a des répercussions majeures sur la fonction endocrino-métabolique: les taux nocturnes de GH, de prolactine, de LH et de testostérone sont nettement diminués, ceux de leptine sont élevés. Ces anomalies sont partiellement corrigées sous traitement par ventilation en pression positive continue (PPC) qui induit notamment une nette augmentation de la sécrétion de GH durant les premières heures de sommeil (2).

Un grand nombre d'études montre que le SAOS constitue un facteur majeur de risque de DT2, indépendamment de l'IMC (21). Plusieurs études épidémiologiques montrent qu'un SAOS non traité est fréquemment associé à une résistance à l'insuline, un risque accru de diabète, une mauvaise équilibration d'un diabète existant et le développement de complications telles que rétinopathies, néphropathies, neuropathies périphériques (21). Certaines études -mais non toutes- indiquent qu'un traitement par PPC pourrait améliorer la SI de ces patients (21). Sept études ont évalué la prévalence du SAOS par polysomnographie dans le DT2: cette prévalence est comprise entre 58 et 77%. La prévalence du SAOS est également considérablement accrue dans le syndrome des ovaires micropolykystiques (21). Les mécanismes de ces anomalies endocrino-métaboliques sont certainement complexes, mais il est probable que les altérations de l'architecture du sommeil et les hypoxies intermittentes jouent un rôle prépondérant. En effet, un sommeil léger et fragmenté, tel qu'il est rencontré dans un SAOS modéré (22) (figure 6b), et une hypoxie intermittente appliquée pendant 5h durant l'éveil (38) (figure 6c) sont tous deux associés à une insulino-résistance non compensée par une sécrétion accrue d'insuline, entraînant ainsi un risque accru de diabète.

4. Conclusion

L'ensemble de ces données indique qu'un sommeil insuffisant, en durée et/ou en qualité, constitue un facteur de risque d'obésité et de diabète au même titre qu'une alimentation et une activité physique inappropriées. Ces constatations devraient être prises en considération dans l'élaboration des politiques de santé publique.

Références

1. Gronfier C, Brandenberger G. Ultradian rhythms in pituitary and adrenal hormones: their relations to sleep. *Sleep medicine reviews*. 1998 Feb;2(1):17-29. PubMed PMID: 15310510. eng.
2. Copinschi G, Challet E. Endocrine Rhythms, the Sleep-Wake Cycle, and Biological Clocks. In: Jameson LJ, DeGroot LJ, editors. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 1. Philadelphia: Saunders; 2016. p. 147-73.
3. Spiegel K, Luthringer R, Follenius M, Schaltenbrand N, Macher JP, Muzet A, et al. Temporal relationship between prolactin secretion and slow-wave electroencephalic activity during sleep. *Sleep*. 1995;18(7):543-8. PubMed PMID: 0008552924.
4. Quabbe H, Schilling E, Helge H. Pattern of growth hormone secretion during a 24-hour fast in normal adults. *J Clin Endocr Metab*. 1966;26:1173-7.
5. Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep*. 1998;21(6):553-66. PubMed PMID: 0009779515.
6. Kerkhofs M, Van Cauter E, Van Onderbergen A, Caufriez A, Thorner MO, Copinschi G. Sleep-promoting effects of growth hormone-releasing hormone in normal men. *The American journal of physiology*. 1993;264(4 Pt 1):E594-8. PubMed PMID: 8476038.
7. Van Cauter E, Copinschi G. Interactions between growth hormone secretion and sleep. In: Smith R, Thorner M, editors. *Human Growth Hormone: Research and Clinical Practice*. 19. Totowa, NJ: Humana Press, Inc; 1999. p. 261-83.
8. Brandenberger G, Follenius M, Goichot B, Saini J, Ehrhart J, Simon C. Twenty-four hour profiles of plasma renin activity in relation to the sleep-wake cycle. *J of Hypertension*. 1994;12:277-83.
9. Luthringer R, Brandenberger G, Schaltenbrand N, Muller G, Spiegel K, Macher JP, et al. Slow wave electroencephalographic activity parallels renin oscillations during sleep in humans. *Electroenc and Clin Neurophysiol*. 1995;95:318-22.
10. Axelsson J, Ingre M, Akerstedt T, Holmback U. Effects of acutely displaced sleep on testosterone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005 Aug;90(8):4530-5. PubMed PMID: 15914523. Epub 2005/05/26. eng.
11. Hall JE, Sullivan JP, Richardson GS. Brief wake episodes modulate sleep-inhibited luteinizing hormone secretion in the early follicular phase. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005 Apr;90(4):2050-5. PubMed PMID: 15671093.
12. Klingman KM, Marsh EE, Klerman EB, Anderson EJ, Hall JE. Absence of circadian rhythms of gonadotropin secretion in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011 May;96(5):1456-61. PubMed PMID: 21346063. Epub 2011/02/25. eng.
13. Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocrine reviews*. 1997;18(5):716-38. PubMed PMID: 0009331550.
14. Simon C, Gronfier C, Schlienger JL, Brandenberger G. Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998 Jun;83(6):1893-9. PubMed PMID: 9626115. Epub 1998/06/17. eng.
15. Hanlon EC, Tasali E, Leproult R, Stuhr KL, Doncheck E, de Wit H, et al. Circadian rhythm of circulating levels of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015 Jan;100(1):220-6. PubMed PMID: 25368979. Pubmed Central PMCID: 5399498.
16. Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men [see comments]. *Jama*. 2000;284(7):861-8. PubMed PMID: 0010938176.

17. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015;1(1):40–3.
18. Guyon A, Morselli LL, Balbo ML, Tasali E, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, et al. Effects of Insufficient Sleep on Pituitary-Adrenocortical Response to CRH Stimulation in Healthy Men. *Sleep*. 2017 Jun 1;40(6). PubMed PMID: 28444400.
19. Spiegel K, Leproult R, Colecchia EF, L'Hermite-Baleriaux M, Nie Z, Copinschi G, et al. Adaptation of the 24-h growth hormone profile to a state of sleep debt. *American journal of physiology*. 2000;279(3):R874-83. PubMed PMID: 0010956244.
20. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999 Oct 23;354(9188):1435-9. PubMed PMID: 10543671. Epub 1999/10/30. eng.
21. Reutrakul S, Punjabi NM, Van Cauter E. Impact of sleep and circadian disturbances on glucose metabolism and type 2 diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, et al., editors. *Diabetes in America*. 3rd Edition ed: the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health Editors; 2017.
22. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008 Jan 22;105(3):1044-9. PubMed PMID: 18172212. eng.
23. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest*. 2010 Jan;137(1):95-101. PubMed PMID: 19542260. Pubmed Central PMCID: 2803120. Epub 2009/06/23. eng.
24. Spiegel K, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004 Nov;89(11):5762-71. PubMed PMID: 15531540. Epub 2004/11/09. eng.
25. Hanlon EC, Tasali E, Leproult R, Stuhr KL, Doncheck E, de Wit H, et al. Sleep Restriction Enhances the Daily Rhythm of Circulating Levels of Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol. *Sleep*. 2016 Mar 01;39(3):653-64. PubMed PMID: 26612385. Pubmed Central PMCID: 4763355.
26. Al Khatib HK, Harding SV, Darzi J, Pot GK. The effects of partial sleep deprivation on energy balance: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical nutrition*. 2017 May;71(5):614-24. PubMed PMID: 27804960.
27. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: where do we go from here? *Science (New York, NY)*. 2003 Feb 7;299(5608):853-5. PubMed PMID: 12574618. Epub 2003/02/08. eng.
28. Spaeth AM, Dinges DF, Goel N. Effects of Experimental Sleep Restriction on Weight Gain, Caloric Intake, and Meal Timing in Healthy Adults. *Sleep*. 2013;36(7):981-90. PubMed PMID: 23814334. Pubmed Central PMCID: 3669080.
29. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Schoeller DA, Penev PD. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. *Ann Intern Med*. 2010 Oct 5;153(7):435-41. PubMed PMID: 20921542. Pubmed Central PMCID: 2951287. Epub 2010/10/06. eng.
30. Leproult R, Van Cauter E. Effect of 1 week of sleep restriction on testosterone levels in young healthy men. *JAMA*. 2011 Jun 1;305(21):2173-4. PubMed PMID: 21632481.
31. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nature reviews*. 2009 May;5(5):253-61. PubMed PMID: 19444258. eng.
32. Nielsen LS, Danielsen KV, Sorensen TI. Short sleep duration as a possible cause of obesity: critical analysis of the epidemiological evidence. *Obes Rev*. 2011 Feb;12(2):78-92. PubMed PMID: 20345429. Epub 2010/03/30. eng.

33. Fatima Y, Doi SA, Mamun AA. Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obes Rev.* 2015 Feb;16(2):137-49. PubMed PMID: 25589359.
34. Wu Y, Zhai L, Zhang D. Sleep duration and obesity among adults: a meta-analysis of prospective studies. *Sleep medicine.* 2014 Dec;15(12):1456-62. PubMed PMID: 25450058.
35. Ruan H, Xun P, Cai W, He K, Tang Q. Habitual Sleep Duration and Risk of Childhood Obesity: Systematic Review and Dose-response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Scientific reports.* 2015;5:16160. PubMed PMID: 26537869. Pubmed Central PMCID: 4633618.
36. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews.* 2016 Dec;30:11-24. PubMed PMID: 26687279.
37. Borel AL, Pepin JL, Nasse L, Baguet JP, Netter S, Benhamou PY. Short sleep duration measured by wrist actimetry is associated with deteriorated glycemic control in type 1 diabetes. *Diabetes care.* 2013 Oct;36(10):2902-8. PubMed PMID: 23715755. Pubmed Central PMCID: 3781526.
38. Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol.* 2009 May;106(5):1538-44. PubMed PMID: 19265062. Pubmed Central PMCID: 2681331. Epub 2009/03/07. eng.
39. Van Cauter E, Spiegel K. Circadian and sleep control of endocrine secretions. In: Turek FW, Zee PC, editors. *Regulation of Sleep and Circadian Rhythms. Lung Biology in Health and Disease.* 133. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1999. p. 397-426.
40. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004 Dec 7;141(11):846-50. PubMed PMID: 15583226. Epub 2004/12/08. eng.