



Impact d'une dette de sommeil sur les rythmes physiologiques

K. Spiegel^{1,2}, R. Leprout^{1,2}, E. Van Cauter¹

¹Centre d'Etude des Rythmes Biologiques, Laboratoire de Physiologie, Université Libre de Bruxelles, Belgique

²Département de Médecine, Université de Chicago, USA

RÉSUMÉ

Une partie de plus en plus importante de la population adulte des pays industrialisés souffre d'un manque chronique de sommeil. Bien que des études animales aient montré que la privation totale de sommeil est létale, il est généralement admis qu'une privation partielle de sommeil durant plusieurs jours ou mois consécutifs affecte les performances cognitives et l'humeur mais n'a pas de conséquences sur la santé.

Nous avons analysé le sommeil et les profils hormonaux chez 11 sujets masculins en bonne santé après 6 jours de restriction de la période de sommeil (4 heures au lit) et après 6 jours d'extension de la période de sommeil (12 heures au lit). En fin de réduction de la période de sommeil, les sujets présentaient non seulement une diminution des durées de sommeil lent profond (SLP) et de sommeil paradoxal (SP), mais également une altération de la distribution temporelle de ces stades de sommeil, à savoir une pression accrue pour le SP en début de nuit et une diminution de l'activité des ondes lentes durant le premier cycle de sommeil, deux phénomènes typiques de la dépression. De nombreuses perturbations de la rythmicité hormonale ont également été observées en dette de sommeil. La quantité de mélatonine sécrétée était moindre en raison d'un retard dans le début de sa sécrétion nocturne et d'une diminution de la valeur de l'acrophase. Si le profil nyctéméral du cortisol était globalement préservé, la dette de sommeil était associée à des concentrations augmentées en fin de journée et à un raccourcissement de la période de sécrétion minimale. Les taux d'hormones thyroïdiennes étaient accrus, entraînant une quasi-abolition de l'élévation nocturne circadienne de l'hormone thyroïdienne (TSH) et une diminution des concentrations nyctémérales moyennes de cette hormone. L'acrophase du rythme de leptine est survenue prématurément, son amplitude et les concentrations nyctémérales moyennes étaient diminuées. L'élévation nocturne des concentrations de prolactine (PRL) était abrupte mais de courte durée ; les concentrations nyctémérales moyennes étaient abaissées. Un épisode sécrétoire majeur d'hormone de croissance (GH) est survenu avant l'endormissement et a affecté l'activité des ondes électroencéphalographiques lentes en début de nuit.

Ces nombreuses altérations étant qualitativement et quantitativement semblables à celles habituellement observées au cours du vieillissement et parfois dans la dépression, une dette de sommeil, telle qu'elle est fréquemment rencontrée au sein de la population adulte des pays industrialisés, est susceptible d'augmenter la sévérité d'épisodes dépressifs et de maladies associées au vieillissement, comme l'obésité et le diabète.

Impact of sleep debt on physiological rhythms.

K. Spiegel, R. Leprout, E. Van Cauter, *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159: 6S11-6S20.

SUMMARY

Sleep loss due to voluntary bedtime curtailment has become a hallmark of modern society. Even though sleep deprivation in rodents has been shown to result in death, it was until a few years ago thought that sleep loss results in increased sleepiness and decreased cognitive performance but has little or no adverse effects on human health.

We measured sleep and 24-hour hormonal profiles in 11 healthy young males after 6 days of sleep restriction (4-hour bedtime) and after 6 days of sleep recovery (12-hour bedtime). At the end of sleep restriction, we observed reduced amounts of slow wave sleep (SWS) and rapid eye movement (REM) sleep and an alteration in the temporal distribution of these sleep stages, i.e. an increased pressure for REM sleep at the beginning of the sleep period and a decrease in the amount of slow wave activity (SWA) during the first sleep cycle. These later abnormalities are usually observed in depression. In addition, numerous alterations in the 24-hour hormonal profiles were observed in the state of sleep debt. The amount of melatonin secreted was reduced because of a delay in the onset of the nocturnal secretion and a reduction in the value of the acrophase. If the overall 24-hour cortisol profile was preserved, sleep restriction was associated with increased cortisol levels in late afternoon and evening hours and the duration of the quiescent period was reduced. The 24-hour mean TSH levels were reduced and the nocturnal TSH elevation was markedly dampened, most likely as a result of elevated levels of thyroid hormones. The acrophase of the 24-hour leptin profile occurred earlier, the amplitude of the rhythm and the overall mean levels were reduced.

Tirés à part : K. SPIEGEL, Laboratoire de Physiologie, Centre d'Etude des Rythmes Biologiques (CERB), Université Libre de Bruxelles, Campus Hôpital Erasme, CPI 604, 808, Route de Lennik, B-1070 Bruxelles. Belgique. E-mail : karine.spiegel@ulb.ac.be

The nocturnal elevation of prolactin levels was abrupt but of short duration and the 24-hour mean levels were decreased. A pulse of growth hormone occurred prior to sleep onset, therefore affecting SWA distribution at the beginning of the sleep period.

Since these alterations are qualitatively and quantitatively similar to those observed during aging and sometimes during depression, a state of sleep debt, as is experienced by a substantial fragment of the population in modern societies, is likely to increase the severity of depression and widespread age-related chronic conditions such as obesity, diabetes and hypertension.

INTRODUCTION

Une partie de plus en plus importante de la population adulte des pays industrialisés souffre d'un manque chronique de sommeil, essentiellement pour des raisons professionnelles et sociales (Bliwise, 1996 ; Broman *et al.*, 1996). Aux États-Unis, le temps alloué au sommeil a chuté de près de 2 heures au cours des 40 dernières années (Johnson, 2000 ; Kripke *et al.*, 1979). Bien que des études animales aient montré que la privation totale de sommeil est létale (Rechtschaffen and Bergmann, 1995), il est généralement admis qu'une privation partielle de sommeil durant plusieurs jours ou mois consécutifs affecte les performances cognitives et l'humeur mais n'a pas de conséquences sur la santé (Bonnet, 1994 ; Horne, 1988). Au vu de l'importance du sommeil dans la modulation de nombreuses variables physiologiques, tels le système cardiovasculaire (Parmegiani, 1994), les fonctions immunologique (Dinges *et al.*, 1995), métabolique et endocrinienne (Van Cauter and Spiegel, 1997), il apparaît que ce postulat doit être remis en question. À cette fin, nous avons examiné les perturbations induites par un manque de sommeil sur les fonctions cognitive, métabolique, hormonale, cardiovasculaire, immunologique, et sur l'activité électroencéphalographique. Dans cette revue, nous nous concentrerons sur les perturbations des rythmes de la fonction endocrinienne et de l'activité électroencéphalographique du sommeil.

La rythmicité est une propriété fondamentale du vivant et est nécessaire à un fonctionnement optimal de l'organisme, aussi bien dans le règne végétal qu'animal. On distingue des rythmes infradiens dont la période est supérieure à 24 heures (par exemple le cycle menstruel d'une période avoisinant 28 jours et les rythmes saisonniers dont la période est d'un an), les rythmes circadiens (du latin *circa diem*, environ un jour) dont la période est d'environ 24 heures et les rythmes ultradiens dont la période est inférieure à 24 heures (notamment le rythme cardiaque dont la période est d'environ 1 seconde et l'alternance des cycles de sommeil toutes les 90 à 120 minutes).

Chez l'homme, les variations quotidiennes (rythmes nycthémeraux) de nombreuses variables physiologiques reflètent essentiellement l'interaction d'une rythmicité circadienne dictée par une horloge biologique interne située dans les noyaux supra chiasmatisques (Klein *et al.*, 1191) et des effets propres de l'état de veille ou de l'état de sommeil, dans des proportions variables d'un paramètre à l'autre (Van Cauter and Turek, 1995). Ces rythmes nycthémeraux peuvent également être influencés par la rythmicité ultradienne et par des facteurs environnementaux, tels

l'alternance lumière-obscurité, l'ingestion des repas et les changements posturaux. L'expression harmonieuse de chacun de ces rythmes nycthémeraux assure une synchronisation temporelle interne en coordonnant les unes avec les autres les fluctuations des multiples variables biochimiques et physiologiques. Une désynchronisation interne de nos processus physiologiques et/ou leur désynchronisation de l'environnement peuvent avoir des conséquences néfastes pour l'organisme. Ce phénomène est particulièrement visible dans le travail de nuit ou après des vols transméridiens (Czeisler *et al.*, 1982 ; Desir *et al.*, 1981 ; Leese *et al.*, 1996 ; Moore-Ede and Richardson, 1985 ; Spiegel *et al.*, 1996 ; van Amelsvoort *et al.*, 1999 ; Weibel *et al.*, 1996 ; Weibel *et al.*, 1997).

Nous décrivons ici l'impact d'un manque semi-chronique de sommeil sur l'expression de cette rythmicité essentielle à un fonctionnement physiologique optimal de l'organisme en nous attardant plus particulièrement sur les rythmes ultradiens et nycthémeraux de l'activité électroencéphalographique et de la fonction endocrinienne. Nous évoquerons les implications pour la santé de telles altérations et établirons le parallélisme avec le vieillissement et certaines manifestations cliniques.

SUJETS ET PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Onze sujets masculins en bonne santé (21 ± 1 ans) et dormant habituellement entre 7,5 et 8,5 heures ont été étudiés durant 16 nuits consécutives comportant 3 nuits de 8 heures au lit (23 h 00-07 h 00 ; condition basale), 6 nuits de restriction de la période de sommeil (4 heures au lit : 01 h 00-05 h 00 ; condition de dette de sommeil), et 7 nuits d'extension de la période de sommeil afin de payer la dette de sommeil (12 heures au lit : 21 h 00-09 h 00 ; condition de récupération). Le centre de la période de sommeil a été identique dans les 3 conditions expérimentales (03 h 00), minimisant ainsi l'impact des manipulations de la période de sommeil sur le système circadien. Les sujets ont passé au centre de recherche clinique les 16 nuits consécutives durant lesquelles le sommeil a été enregistré. À la fin de la période de restriction et à la fin de la période d'extension de sommeil, les sujets sont restés allongés au lit durant 60 heures consécutives et des prélèvements sanguins ont été effectués à intervalles de 10-30 minutes durant un cycle veille-sommeil complet. Durant cette période, l'apport calorique était contrôlé et consistait en 3 repas identiques et riches en glucides administrés toutes les 5 heures (09 h 00, 14 h 00, 19 h 00).

RÉSULTATS

Activité électroencéphalographique durant le sommeil

Le sommeil est caractérisé par des variations cycliques de différents stades de sommeil. On distingue deux types de sommeil : le sommeil lent (SL) qui est caractérisé par des ondes électroencéphalographiques lentes (ondes delta), et le sommeil paradoxal (SP) qui est caractérisé par des ondes électroencéphalographiques rapides, des mouvements oculaires rapides et qui concentre l'essentiel de l'activité onirique. Le sommeil lent est subdivisé en 4 stades en fonction de l'enrichissement de l'électroencéphalogramme en ondes lentes ; les stades 3 et 4 représentent le sommeil lent profond (SLP). Des cycles de sommeil, consistant en la succession d'une phase de sommeil à ondes lentes et d'une phase de SP, se reproduisent au cours de la nuit toutes les 90 à 120 minutes en suivant une dynamique précise. Chez l'homme normal jeune, les cycles de sommeil en début de nuit sont très riches en SLP. À l'inverse du SLP, la durée des épisodes de SP est courte

en début de nuit pour s'allonger progressivement et atteindre un maximum en fin de nuit.

La régulation du sommeil est sous la dépendance de deux processus : un processus circadien qui dépend du moment de la journée et un processus de récupération qui dépend de la durée de l'éveil qui précède, et qui constitue la « composante homéostatique » de la régulation du sommeil. La distribution des phases de SP au cours de la nuit est essentiellement modulée par l'horloge circadienne. En revanche, le SLP est principalement contrôlé par la composante homéostatique, dont le niveau d'activité s'élève pendant l'éveil et diminue exponentiellement pendant le sommeil (Achermann and Borbely, 1990 ; Achermann and Borbely, 1994 ; Borbely, 1998). C'est ainsi que l'activité des ondes lentes décroît de façon exponentielle au cours de la nuit (*Fig. 1a ; 2 panneaux de gauche*) et que l'activité des ondes lentes durant un sommeil de récupération après privation aiguë totale de sommeil est fortement augmentée (Borbely, 1998).

Les données relatives aux perturbations du sommeil induites par une dette de sommeil ont été publiées en détail antérieurement (Spiegel *et al.*, 2000 ; Spiegel *et al.*, 1999).

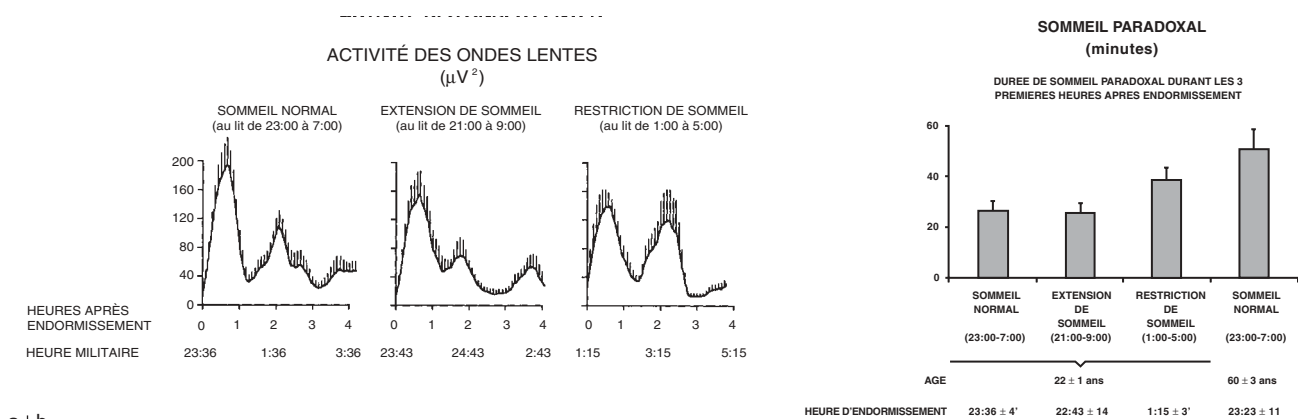


Fig. 1. — a) Profils moyens lissés (+ écart-type de la moyenne) de l'activité des ondes lentes obtenus durant les 4 premières heures après endormissement chez 9 hommes jeunes (22 ± 1 ans) en bonne santé lors d'un de leur sommeil normal de 8 heures (panneau de gauche), après 6 jours d'extension de la période de sommeil à 12 heures par nuit (panneau du milieu) et après 6 jours de restriction de la période de sommeil à 4 heures par nuit (panneau de droite). En privation semi-chronique de sommeil, l'augmentation de l'activité des ondes lentes se fait durant le deuxième cycle de sommeil plutôt que durant le premier, si bien que la décroissance exponentielle de l'activité des ondes lentes durant le sommeil typique de sujets jeunes en bonne santé n'est plus observée.

b) Durées moyennes (+ écart-type de la moyenne) de sommeil paradoxal (SP) obtenues durant les 3 premières heures après endormissement chez 9 hommes jeunes (22 ± 1 ans) en bonne santé lors d'un de leur sommeil normal de 8 heures, après 6 jours d'extension de la période de sommeil à 12 heures par nuit, après 6 jours de restriction de la période de sommeil à 4 heures par nuit, et chez 8 sujets âgés (60 ± 3 ans) en bonne santé lors d'un sommeil normal de 8 heures. La durée du SP durant les 3 premières heures après endormissement, habituellement faible chez des sujets jeunes et en bonne santé, est augmentée en condition de restriction de sommeil, tout comme il est observé chez des sujets âgés.

a) Smoothed mean (+SEM) slow wave activity (SWA) profiles obtained during the first 4 hours of sleep in 9 young men (22 ± 1 years) during one of their usual 8-hour sleep (left), after 6 days of bedtimes extended to 12 hours (middle) and after 6 days of bedtimes restricted to 4 hours (right). Note that the increase in SWA during sleep restriction concerned the second sleep cycle rather than the first sleep cycle, so that the exponential decrease of SWA usually observed in healthy young subjects is no more apparent.

b) Mean (+SEM) amount of rapid eye movement (REM) sleep obtained during the first 3 hours of sleep in 9 young men (22 ± 1 years) during one of their usual 8-hour sleep, after 6 days of bedtimes extended to 12 hours, after 6 days of bedtimes restricted to 4 hours, and in 8 older men (60 ± 3 years) during a normal 8-hour sleep. The amount of REM sleep during the first 3 hours of sleep, usually low in healthy young subjects, is increased during sleep restriction, as it is observed during aging.

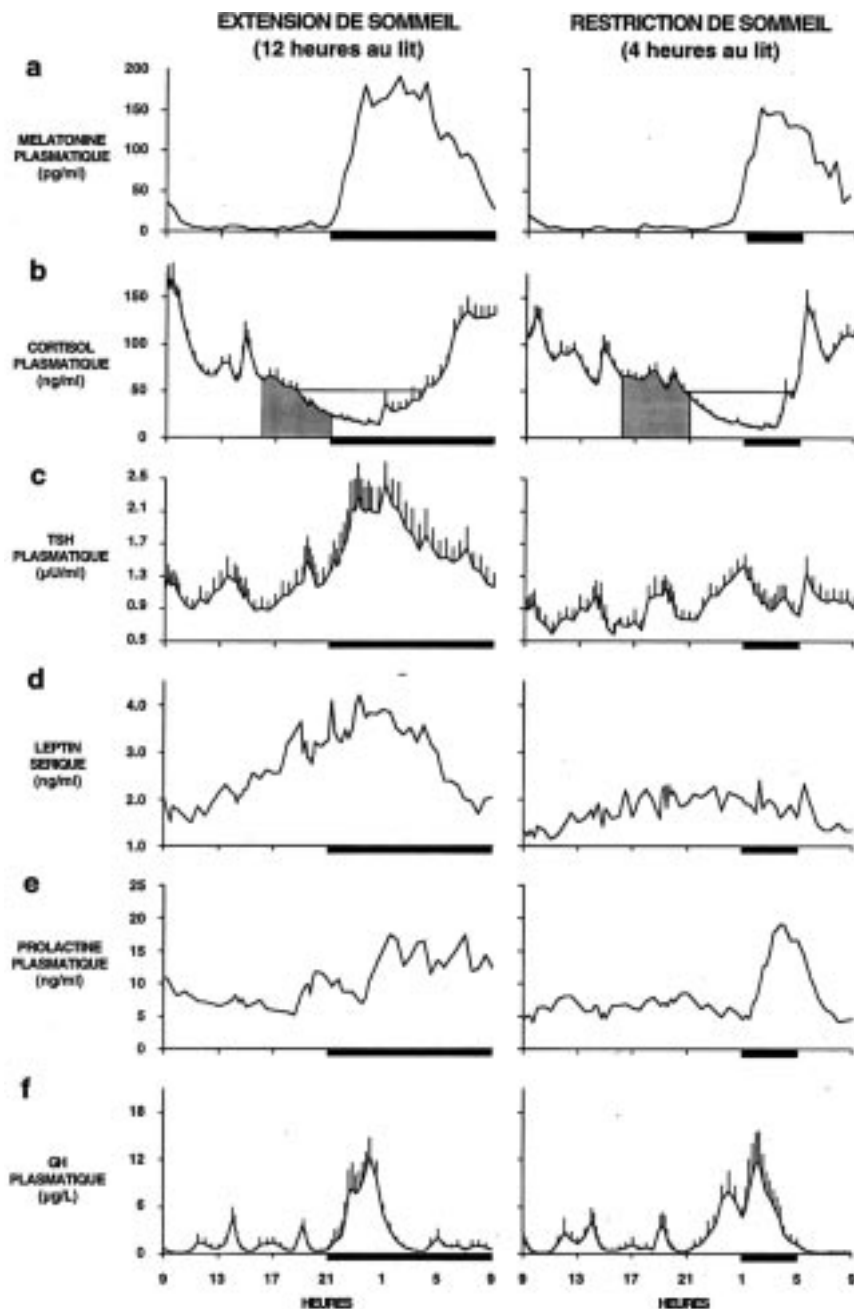


Fig. 2. – Profils nycthémeraux de mélatonine (a), cortisol (b), thyrotropine (TSH) (c), leptine (d), prolactine (e), et hormone de croissance (GH) (f) obtenus après 6 jours d'extension de la période de sommeil à 12 heures par nuit (panneaux de gauche) et après 6 jours de réduction de la période de sommeil à 4 heures par nuit (panneaux de droite). Les échantillons sanguins ont été prélevés à intervalles de 10-30 minutes pendant 24 heures. Les barres noires indiquent les périodes de sommeil.

Les profils de cortisol (b), de TSH (c) et de GH (f) sont des profils moyens (+SEM) obtenus chez 11 hommes jeunes (22 ± 1 ans) et en bonne santé. Les profils de mélatonine (a), de leptine (d) et de prolactine (e) sont des profils individuels représentatifs de cette population de sujets (données non publiées).

Twenty-four hour profiles of melatonin (a), cortisol (b), TSH (c), leptin (d), prolactin (e), and growth hormone (GH) (f) obtained after 6 days of bedtimes extended to 12 hours per night (left) and after 6 days of bedtimes restricted to 4 hours per night (right). Blood samples were obtained at 10-30 minutes intervals during 24 hours. The black bars represent the sleep periods.

The profiles of cortisol (b), TSH (c) and GH (f) are mean (+SEM) profiles obtained in 11 young healthy men (22 ± 1 years). The melatonin (a), leptin (d) and prolactin (e) profiles are individual representative profiles (unpublished data).

En résumé, la durée moyenne de sommeil pour les 2 dernières nuits de chacune des 3 conditions de l'étude était $7\text{ h }14 \pm 5$ minutes (moyenne \pm écart-type de la moyenne) en condition basale, $3\text{ h }49 \pm 2$ minutes en fin de restriction de sommeil et $9\text{ h }03 \pm 15$ minutes en fin de période de récupération. L'augmentation de la durée des éveils après extension de la période de sommeil ($p = 0,0001$) suggère que les sujets avaient partiellement récupéré de leur dette de sommeil. La durée des stades de sommeil n'a pas été affectée de la même manière par la restriction de la période de sommeil. Les durées de SL léger (stades 1 et 2) et de SP ont été diminuées de plus de moitié alors que la durée du SLP, le stade qui semble avoir été le mieux préservé, n'était réduite que de 27 %. Le rebond de SP durant la première nuit de récupération s'élevait à 137 ± 7 minutes par rapport à la dernière nuit de restriction alors qu'il n'était que de 41 ± 8 minutes pour le SLP ($p = 0,0001$).

La réduction de la période de sommeil n'a pas seulement entraîné une diminution de la durée des différents stades de sommeil, mais a également affecté leur répartition temporelle au cours du sommeil. En accord avec des études ayant montré une augmentation de l'activité des ondes lentes durant un sommeil de récupération après privation totale aiguë de sommeil (Borbely, 1998), nous avons trouvé une augmentation de l'activité moyenne des ondes lentes durant les 3 premières heures de sommeil après 6 jours de restriction de la période de sommeil (Fig. 1a). Toutefois, cette augmentation s'est faite sur le deuxième cycle de sommeil et non sur le premier, si bien que la décroissance exponentielle de l'activité des ondes lentes durant le sommeil typique de sujets jeunes en bonne santé n'était plus observée (Fig. 1a, panneau de droite). En effet, en dette de sommeil, ni l'amplitude, ni la quantité d'ondes delta durant le premier cycle de sommeil n'étaient supérieures à celle du deuxième cycle. Enfin, la durée du SP durant les 3 premières heures après endormissement, habituellement faible chez des sujets jeunes et en bonne santé, était augmentée en condition de restriction de sommeil (Fig. 1b). Un tel phénomène est observé au cours du vieillissement (Fig. 1b) et dans la dépression (Buysse *et al.*, 1997 ; Kerkhofs *et al.*, 1985).

En conclusion, le sommeil de sujets jeunes en bonne santé soumis à une réduction semi-chronique de la période de sommeil présente non seulement des quantités diminuées de SLP et de SP, mais également une altération de la distribution temporelle de ces stades de sommeil à savoir, une augmentation de la pression pour le SP en début de nuit et une diminution de l'activité des ondes delta durant le premier cycle de sommeil, deux phénomènes typiques de la dépression (Buysse *et al.*, 1997 ; Kerkhofs *et al.*, 1985).

Fonction endocrinienne

LA MÉLATONINE

Le profil nyctéméral de la mélatonine constitue un excellent marqueur de l'horloge circadienne de l'homme

(Lewy and Sack, 1989 ; Rosenthal, 1991). Les concentrations diurnes, basses et stables, sont suivies d'une élévation débutant dans la soirée pour atteindre un maximum au milieu de la nuit et redescendre à des valeurs basses le matin comme l'illustrent les profils individuels de la Figure 2a. Ce rythme est indépendant du sommeil mais est sensible aux expositions à la lumière (Lewy *et al.*, 1980 ; Shanahan and Czeisler, 1991) et à l'obscurité (Van Cauter *et al.*, 1998). La durée de la sécrétion nocturne de mélatonine s'accroît si la durée de l'exposition diurne à la lumière diminue (Wehr, 1991). En accord avec ces résultats, les concentrations de mélatonine étaient élevées durant toute la durée du sommeil en condition d'extension de la période de sommeil (Fig. 2a, panneau de gauche). En revanche, la réduction de la période de sommeil, et donc de la période obscure, n'a pas entraîné une réduction proportionnelle de la durée des concentrations élevées de mélatonine (Fig. 2a, panneau de droite). Si le début de la sécrétion était retardé en début de nuit, la fin de la sécrétion de mélatonine s'est produite au même moment en réduction qu'en extension de la période de sommeil malgré une différence importante d'intensité lumineuse (300 lux en condition de restriction, obscurité totale en extension). La valeur de l'acrophase était également diminuée en restriction de sommeil.

En dette de sommeil, le retard dans le début de la sécrétion de mélatonine et la diminution de la valeur de l'acrophase ont entraîné une diminution des concentrations intégrées de mélatonine. Une diminution de la sécrétion nocturne de mélatonine est également observée chez le sujet âgé (Van Coevorden *et al.*, 1991).

L'AXE CORTICOTROPE

Le profil nyctéméral de cortisol est essentiellement sous la dépendance d'une rythmicité circadienne. En effet, il est relativement indépendant des manipulations aiguës du cycle veille-sommeil (Van Cauter and Spiegel, 1999). C'est ainsi que les profils nyctéméraux du cortisol observés après 6 jours de réduction ou d'extension de la période de sommeil étaient globalement bien préservés (Fig. 2b). L'impact d'une dette de sommeil sur les profils de cortisol a été publié en détail antérieurement (Spiegel *et al.*, 1999). En résumé, en accord avec la littérature, ces profils ont montré un maximum matinal, une diminution des concentrations plasmatiques durant la journée, une période d'activité sécrétoire réduite aux environs de minuit et une élévation rapide des concentrations dans la seconde partie de la nuit (Van Cauter and Spiegel, 1999). Toutefois, la condition de dette de sommeil était associée à un certain nombre d'altérations de ce profil. Si les concentrations nyctémérales étaient similaires dans les 2 conditions expérimentales, l'amplitude du rythme avait tendance à être diminuée en dette de sommeil (52 ± 3 vs 60 ± 3 ng/ml ; $p = 0,093$), tout comme il est observé dans le vieillissement (Van Coevorden *et al.*, 1991). La durée de la période d'activité sécrétoire réduite du cortisol était plus courte en condition de dette de sommeil (537 ± 44 vs 634 ± 24 minutes ; $p < 0,03$; Fig. 2b, portion de la courbe délimitée par la

droite) en raison d'un retard de près d'une heure et demie du début de cette période d'activité sécrétoire réduite (19 h 30 ± 47 vs 17 h 01 ± 43 minutes ; $p < 0,04$). Les concentrations de cortisol en fin de journée étaient plus élevées en restriction de sommeil (62 ± 3 vs 46 ± 3 ng/ml, $p < 0,004$; *Fig. 2b* ; zone hachurée). Une telle élévation des concentrations de cortisol en fin de journée de même qu'un raccourcissement de la période d'activité sécrétoire réduite du cortisol sont typiques du vieillissement (Kern *et al.*, 1996 ; Van Cauter *et al.*, 1996) et sont susceptibles de refléter une diminution de l'efficacité du rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. La vitesse de diminution des concentrations de cortisol, depuis l'acrophase matinale jusqu'au nadir nocturne, était en effet réduite de 25 % lorsque la période de sommeil est réduite ($5,88 \pm 0,30$ vs $7,62 \pm 0,36$ ng/ml. h ; $p < 0,02$). Des études chez le rongeur ont montré qu'une hypercortisolémie chronique, à un moment du nyctémère où les taux de cortisol sont habituellement bas, induit des perturbations métaboliques et cognitives (Dallman *et al.*, 1993 ; McEwen, 1998). À ce propos, il est intéressant de noter qu'une réduction de la tolérance au glucose a été observée chez nos sujets en condition de restriction de sommeil (Spiegel *et al.*, 1999).

L'AXE THYRÉOTROPE

L'activité de l'axe thyroïdienne est sous la double dépendance de l'horloge circadienne et du cycle veille-sommeil. En condition d'extension de la période de sommeil, le profil nyctéméral de thyrostimuline (TSH) suivait le rythme classiquement décrit dans la littérature : les concentrations diurnes étaient basses et étaient suivies d'une rapide élévation circadienne en fin d'après-midi/début de soirée (*Fig. 2c*, panneau de gauche). Le sommeil exerçant une profonde action inhibitrice sur la sécrétion de TSH (Brabant *et al.*, 1987 ; Parker *et al.*, 1976), les concentrations maximales de TSH étaient atteintes au moment de l'endormissement et déclinaient progressivement pendant la nuit pour revenir à leurs valeurs diurnes dans le courant de la matinée. Lors d'une privation aiguë de sommeil, cette inhibition n'est pas exercée et résulte en un pic nocturne considérablement plus important (Parker *et al.*, 1976 ; Parker *et al.*, 1987).

L'impact d'une dette de sommeil sur les profils de TSH a été publié en détail antérieurement (Spiegel *et al.*, 1999). En résumé, en condition de dette semi-chronique de sommeil, les concentrations nyctémérales ($0,95 \pm 0,10$ vs $1,43 \pm 0,18$ $\mu\text{U}\cdot\text{ml}^{-1}$; $p < 0,01$) et l'élévation nocturne de TSH étaient curieusement diminuées par rapport à la condition de récupération (*Fig. 2c*, panneau de droite (Spiegel *et al.*, 1999)). Cette évolution résulte probablement de l'augmentation des concentrations d'hormones thyroïdiennes : les taux de thyroxine libre étaient de $9,1 \pm 0,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}$ en fin de restriction de la période de sommeil et de $8,5 \pm 0,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}$ en extension de la période de sommeil ($p < 0,01$) (Spiegel *et al.*, 1999). Plusieurs études ont en effet montré que si une privation totale de sommeil est associée à une sécrétion accrue de TSH lors la première

nuit, cette sécrétion devient moins importante lors des nuits de privations suivantes, probablement en raison du rétrocontrôle exercé par l'augmentation progressive des concentrations d'hormones thyroïdiennes (Allan and Czeisler, 1994 ; Goichot *et al.*, 1994 ; Van Cauter *et al.*, 1994). Des mécanismes similaires sont susceptibles d'expliquer l'augmentation des taux de thyroxine libre et la diminution des concentrations de TSH après 6 nuits de privation partielle de sommeil. Une diminution considérable et similaire des concentrations nyctémérales de TSH et de l'amplitude du rythme est observée chez le sujet âgé (Van Coevorden *et al.*, 1991).

LA LEPTINE

La leptine, une hormone sécrétée par les adipocytes, est impliquée dans la régulation de l'appétit (Ahima *et al.*, 2000 ; Chin-Chance *et al.*, 2000 ; Kolaczynski *et al.*, 1996). Son profil nyctéméral est essentiellement dépendant de la prise alimentaire (Schoeller *et al.*, 1997), tout en étant faiblement modulé par le sommeil et par une composante circadienne (Simon *et al.*, 1998). En accord avec la littérature (Schoeller *et al.*, 1997 ; Simon *et al.*, 1998), les profils de leptine observés dans les deux conditions expérimentales de notre étude ont montré des concentrations minimales le matin s'élevant au cours la journée pour atteindre des valeurs maximales durant la nuit comme l'illustrent les profils individuels de la *Figure 2d*. Si le nadir du rythme est apparu au même moment dans les deux conditions expérimentales, l'acrophase nocturne est survenue plus tôt en condition de dette de sommeil qu'en condition de récupération. L'amplitude du rythme et les concentrations nyctémérales moyennes étaient diminuées. Une diminution de l'amplitude du rythme et une avance de la survenue de l'acrophase similaires à celles de nos sujets jeunes en bonne santé soumis à une réduction de la période de sommeil sont observées au cours du vieillissement (Franceschini *et al.*, 1999 ; Saad *et al.*, 1998).

L'ampleur de la diminution de l'acrophase nocturne chez nos sujets en dette de sommeil était similaire à celle observée chez des sujets ayant subi une restriction calorique quotidienne de 900Kcal pendant 3 jours (Chin-Chance *et al.*, 2000). Des études humaines ont montré que la leptine joue un rôle dans la régulation de l'appétit en informant le cerveau de la balance énergétique (Chin-Chance *et al.*, 2000). Comme l'apport calorique (3 repas riches en glucides) et l'activité physique des sujets (au lit pendant 60 heures) étaient similaires dans les deux conditions expérimentales, les différences de balance énergétique entre ces deux conditions étaient donc négligeables. Nos résultats suggèrent qu'une dette de sommeil altère le mécanisme de régulation de la leptine destiné à informer correctement le cerveau sur les besoins énergétiques. Les concentrations diminuées de leptine en restriction de sommeil sont susceptibles d'augmenter la prise alimentaire (Friedman and Halaas, 1998 ; Ravussin *et al.*, 1997). Une hyperphagie prononcée a effectivement été décrite chez des rongeurs privés de sommeil (Rechtschaffen and Bergmann, 1995).

Une dette de sommeil chronique est donc susceptible d'augmenter les risques d'obésité.

L'AXE LACTOTROPE

Bien qu'une faible composante circadienne puisse moduler la sécrétion de prolactine (PRL) (Spiegel *et al.*, 1994 ; Van Cauter and Spiegel, 1999), le rythme nyctéméral de cette hormone est essentiellement dépendant de l'alternance veille-sommeil, avec des concentrations élevées durant le sommeil et basses durant la veille (Sassin *et al.*, 1973 ; Sassin *et al.*, 1972 ; Spiegel *et al.*, 1994). Une association temporelle entre la sécrétion de PRL et l'activité des ondes lentes a été décrite ; un enrichissement en ondes lentes est associé à une augmentation systématique de la sécrétion de l'hormone, montrant que la PRL n'est pas seulement dépendante du sommeil dans son ensemble, mais également de sa qualité et de sa structure interne (Spiegel *et al.*, 1995).

En accord avec ces observations, les profils nyctéméraux de PRL après restriction et extension de la période de sommeil reflètent les différences de durée et de qualité du sommeil associées aux deux conditions expérimentales de notre étude, comme l'illustrent les profils individuels de la *Figure 2e*. En restriction de la période de sommeil, le sommeil était profond mais de courte durée ; l'élévation des concentrations plasmatiques de PRL était donc abrupte et de courte durée (*Fig. 2e*, panneau de droite). En condition d'extension de la période de sommeil, le sommeil était plus léger mais de longue durée ; l'élévation nocturne de PRL était plus progressive, mais de durée plus longue (*Fig. 2e*, panneau de gauche). Les concentrations nyctémérales moyennes de PRL étaient diminuées en condition de dette de sommeil en raison d'une diminution importante des concentrations nocturnes (21 h 00-09 h 00). Les taux diurnes (09 h 00-21 h 00) n'étaient pas affectés par les conditions expérimentales. Une diminution des concentrations nocturnes de PRL est observée chez le sujet âgé (Van Coevorden *et al.*, 1991).

L'AXE SOMATOTROPE

Les résultats relatifs aux perturbations de la sécrétion d'hormone de croissance (GH) induites par une dette de sommeil ont été publiés en détail antérieurement (Spiegel *et al.*, 2000). Chez l'homme normal jeune, le profil nyctéméral de GH consiste en des niveaux de base faibles, interrompus par des épisodes sécrétoires. La rythmicité circadienne ne joue qu'un rôle mineur dans la régulation de la sécrétion de GH, mais elle module le moment d'apparition des épisodes sécrétoires et leur amplitude (Van Cauter and Spiegel, 1999). Chez l'homme, l'épisode sécrétoire majeur survient peu après l'endormissement, en association avec la première phase de sommeil à ondes lentes (Gronfier *et al.*, 1996 ; Van Cauter *et al.*, 1992), la sécrétion de GH est minimale durant une privation totale aiguë de sommeil et est suivie d'un important rebond de sécrétion durant le sommeil de récupération (Van Cauter and Copinschi, 1998). Un tel épisode sécrétoire majeur de GH a été

observé en réduction et en extension de la période de sommeil en association avec la première phase de sommeil à ondes lentes (*Fig. 2f*). Toutefois, l'amplitude de cet épisode sécrétoire n'était pas plus importante après 6 jours de restriction de la période de sommeil, contrairement à ce qu'on aurait pu prédire à partir d'expériences portant sur des privations aiguës de sommeil (Van Cauter and Copinschi, 1998).

En condition de dette de sommeil, un épisode de grande amplitude était également présent avant l'endormissement, à un moment où le sommeil est habituellement installé, soulignant l'existence d'une composante circadienne dans le contrôle de la sécrétion de GH (*Fig. 2f*, panneau de droite). Un tel pic de sécrétion avant l'endormissement n'existe pas chez des sujets jeunes en bonne santé, mais est souvent rencontré chez des patients dépressifs (Mendlewicz *et al.*, 1985) et parfois chez des sujets âgés (Van Coevorden *et al.*, 1991). Le vieillissement (Bliwise, 1994) et la dépression (Kerkhofs *et al.*, 1985) étant associés à d'importantes diminutions de la durée du sommeil, nos résultats suggèrent que l'altération du profil de GH dans ces conditions reflète l'impact d'une réduction chronique de la période de sommeil.

L'association entre l'activité des ondes lentes et la sécrétion de GH n'est pas uniquement temporelle, mais elle est également quantitative. C'est ainsi qu'une corrélation étroite existe tout au long de la nuit entre la quantité d'ondes delta et la quantité concomitante de GH sécrétée (Gronfier *et al.*, 1996 ; Van Cauter *et al.*, 1992). En accord avec ces données, la quantité de GH sécrétée après endormissement était corrélée avec la quantité concomitante d'ondes lentes dans les deux conditions expérimentales (restriction : $r_{Sp} = 0,67$, $p < 0,06$; extension : $r_{Sp} = 0,67$, $p < 0,05$). En condition de restriction de la période de sommeil, la quantité de GH sécrétée après endormissement était inversement corrélée avec la quantité de GH sécrétée avant endormissement ($r_{Sp} = -0,86$, $p = 0,01$). Ces résultats suggèrent que la sécrétion de GH avant endormissement a limité non seulement la sécrétion de GH après endormissement (par un mécanisme de rétrocontrôle, en inhibant la sécrétion de GHRH (somatolibérine) (Lanzi and Tannenbaum, 1992 ; Wagner *et al.*, 1998)), mais également l'activité des ondes lentes durant le premier cycle de sommeil puisque le GHRH stimule à la fois la sécrétion de GH et le SLP (Van Cauter and Copinschi, 1998).

La quantité totale de GH sécrétée durant les 24 heures n'était pas significativement augmentée en dette de sommeil (915 ± 115 vs 789 ± 94 μg ; $p < 0,08$). Toutefois, en raison du caractère biphasique de la sécrétion de GH aux alentours de l'endormissement, la durée durant laquelle les concentrations de GH étaient élevées (> 4 $\mu\text{g/L}$) était plus importante et a pu avoir un impact négatif sur le métabolisme glucidique (4 h 12 ± 25 minutes vs 3 h 25 ± 33 minutes, $p = 0,02$). À cet égard, rappelons que nous avons rapporté lors d'une publication antérieure une diminution de la tolérance au glucose chez nos sujets en restriction de sommeil (Spiegel *et al.*, 1999).

En conclusion, une dette de sommeil est associée à une sécrétion biphasique de GH au voisinage de l'endormissement qui inhibe l'activité des ondes lentes durant le premier cycle de sommeil. Ni le profil sécrétoire de GH, ni la distribution temporelle des ondes lentes durant le sommeil ne sont conformes à ce que l'on aurait pu prédire d'études portant sur des privations aiguës de sommeil, ce qui suggère que des mécanismes adaptatifs se mettent en place lors d'une réduction semi-chronique de la période de sommeil.

CONCLUSION

Une réduction de la période de sommeil durant plusieurs jours consécutifs n'affecte pas seulement la vigilance subjective, l'humeur et les performances cognitives, mais a un impact certain sur les grandes fonctions physiologiques et donc sur la santé. Nos publications antérieures sur le sujet ont en effet montré des anomalies importantes des fonctions endocrinienne, métabolique, immunologique, et de l'activité du système nerveux autonome (Spiegel *et al.*, 2000 ; Spiegel *et al.*, 1999 ; Spiegel *et al.*, 2002). La présente revue, plus particulièrement centrée sur les perturbations observées pour les rythmes physiologiques, confirme et complète nos conclusions préalables, en montrant qu'une dette de sommeil, telle qu'elle est fréquemment rencontrée au sein de la population adulte des pays industrialisés, est associée à des altérations quantitatives et qualitatives du sommeil et de la rythmicité hormonale. Les modifications observées pour les rythmes hormonaux consistent essentiellement en une diminution des concentrations nyctémérales moyennes (mélatonine, TSH, leptine, PRL) et une réduction de l'amplitude des rythmes nyctéméraux (mélatonine, cortisol, TSH, leptine), similaires à celles décrites au cours du vieillissement (Franceschini *et al.*, 1999 ; Mullington *et al.*, 1996 ; Saad *et al.*, 1998 ; Van Coevorden *et al.*, 1991). Une altération de la rythmicité ultradienne a également été observée pour la GH et l'activité des ondes lentes durant le sommeil ; la sécrétion biphasique de GH au voisinage de l'endormissement a inhibé l'activité des ondes delta durant le premier cycle de sommeil. Une anomalie, apparemment plus subtile, mais clairement délétère pour la santé lorsqu'elle est maintenue de façon chronique (Dallman *et al.*, 1993 ; McEwen, 1998), consiste en des niveaux élevés de cortisol en fin de journée et suggère une altération des mécanismes de rétrocontrôle, phénomène courant au cours du vieillissement (Kern *et al.*, 1996 ; Van Cauter *et al.*, 1996).

Ces nombreuses altérations étant qualitativement et quantitativement semblables à celles habituellement observées au cours du vieillissement et parfois dans la dépression, une dette de sommeil est susceptible d'augmenter la sévérité d'épisodes dépressifs et de maladies associées au vieillissement, comme l'obésité et le diabète. D'autre part, le vieillissement, étant associé à une diminution importante de la durée du sommeil (Bliwise, 1994), nos résultats suggèrent que les altérations des profils hormonaux observées au cours

du vieillissement reflètent l'impact d'une réduction chronique de la période de sommeil.

Les effets pathogènes d'une dette de sommeil, conséquence d'un choix volontaire ou d'une pathologie propre au sommeil, commencent seulement à être reconnus. Il est probable que certaines maladies endémiques des sociétés modernes (diabète, obésité) sont en partie la conséquence d'un manque chronique de sommeil. Il devient donc primordial d'en informer la population, afin qu'elle puisse faire un choix éclairé quant à l'aménagement de ses heures de sommeil, et le personnel médical, afin qu'il attribue une attention particulière aux plaintes des patients quant à leur sommeil et leur propose un traitement approprié. Il émerge également de ces recherches que des stratégies visant à préserver un sommeil de qualité en quantité suffisante pourraient retarder certaines des manifestations associées au vieillissement. L'allongement de l'espérance de vie étant une préoccupation majeure de nos sociétés modernes, des recherches sont nécessaires pour élucider les mécanismes moléculaires et génétiques qui régulent le sommeil, de manière à pouvoir préserver un sommeil de qualité tout au long de la vie.

Ce travail a bénéficié de crédits du Fonds belge de la Recherche Scientifique Médicale, de crédits des National Institutes of Health des États-Unis (NIDDK DK-41814 et NIA AG-11412) ainsi que du soutien du Research Network on Mind-Body Interactions de la MacArthur Foundation (Chicago, IL, USA).

*Les profils de TSH, de cortisol et de GH de la fig. 2 sont reproduits avec la permission de Elsevier (Spiegel *et al.* The Lancet 1999; 234: 1435-1439) et The American physiology society (Spiegel *et al.* Am. J. Physiol. regul Integr Comp Physiol; 279: R874-883).*

RÉFÉRENCES

- ACHERMANN P, BORBELY AA. (1990). Simulation of human sleep: Ultradian dynamics of electroencephalographic slow-wave activity. *J Biol Rhythms*, 5: 141-157.
- ACHERMANN P, BORBELY AA. (1994). Simulation of daytime vigilance by the additive interaction of a homeostatic and a circadian process. *Biol Cybernetics*, 71: 115-121.
- AHIMA RS, SAPER CB, FLIER JS, ELMQUIST JK. (2000). Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol*, 21: 263-307.
- ALLAN JS, CZEISLER CA. (1994). Persistence of the circadian thyrotropin rhythm under constant conditions and after light-induced shifts of circadian phase. *J Clin Endocrinol Metab*, 79: 508-512.
- BLIWISE DL. (1994). Normal aging, in: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (M. H. Kryger, T. Roth, and W. C. Dement, eds.), W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 26-39.
- BLIWISE DL. (1996). Historical change in the report of daytime fatigue. *Sleep* 19: 462-464.
- BONNET MH. (1994). Sleep deprivation, in: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (M. H. Kryger, T. Roth, and W. C. Dement, eds.), W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 50-67.
- BORBELY AA. (1998). Processes underlying sleep regulation. *Horm Res*, 49: 114-117.
- BRABANT G, BRABANT A, RANFT U, OCRAN K, KÖHRLE J, HESCH RD, VON ZUR MÜHLEN A. (1987). Circadian and pulsatile thyrotropin secretion in euthyroid man under influence of thyroid hormone and glucocorticoid administration. *J Clin Endocrinol Metab*, 65: 83-88.

- BROMAN JE, LUNDH LG, HETTA J. (1996). Insufficient sleep in the general population. *Neurophysiol Clin*, 26: 30-39.
- BUYSSE DJ, FRANK E, LOWE KK, CHERRY CR, KUPFER DJ. (1997). Electroencephalographic sleep correlates of episode and vulnerability to recurrence in depression. *Biol Psychiatry*, 41: 406-418.
- CHIN-CHANCE C, POLONSKY KS, SCHOELLER DA. (2000). Twenty-four-hour leptin levels respond to cumulative short-term energy imbalance and predict subsequent intake. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 2685-2691.
- CZEISLER CA, MOORE-EDE MC, COLEMNA RM. (1982). Rotating shift work schedules that disrupt sleep are improved by applying circadian principles. *Science*, 217: 460-463.
- DALLMAN MF, STRACK AL, AKANA SF, et al. (1993). Feast and famine: critical role of glucocorticoids with insulin in daily energy flow. *Front Neuroendocrinol*, 14: 303-347.
- DESIR D, VAN CAUTER E, FANG VS, et al. (1981). Effects of « jet lag » on hormonal patterns. I. Procedures, variations in total plasma proteins, and disruption of adrenocorticotropin-cortisol periodicity. *J Clin Endocrinol Metab*, 52:628-641.
- DINGES DF, DOUGLAS SD, HAMARMAN S, ZAUGG L, KAPOOR S. (1995). Sleep deprivation and human immune function. *Adv Neuroimmunol*, 5: 97-110.
- FRANCESCHINI R, CORSINI G, CATALDI A, et al. (1999). Twenty-four-hour variation in serum leptin in the elderly. *Metabolism*, 48: 1011-1014.
- FRIEDMAN JM, HALAAS JL. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395: 763-770.
- GOICHOT B, BRANDENBERGER G, SAINI J, WITTERSHEIM G, FOLLENIUS M. (1994). Nycthemeral patterns of thyroid hormones and their relationships with thyrotropin variations and sleep structure. *J Endocrinol Invest*, 17: 181-187.
- GRONFIER C, LUTHRINGER R, FOLLENIUS M, et al. (1996). A quantitative evaluation of the relationships between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment in delta waves. *Sleep*, 19: 817-824.
- HORNE J. (1988). Why we sleep, Oxford University Press, Oxford, pp. 1-319.
- JOHNSON, E. O., 2000, Sleep in America: 2000, National Sleep Foundation, Washington, D.C., pp. 129.
- KERKHOF M, HOFFMANN G, DE MARTELAERE V, LINKOWSKI P, MENDLEWICZ J. (1985). Sleep EEG recordings in depressive disorders. *J Affect Disord*, 9: 47-53.
- KERN W, DODT C, BORN J, FEHM HL. (1996). Changes in cortisol and growth hormone secretion during nocturnal sleep in the course of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 51: M3-9.
- KLEIN DC, MOORE RY, REPPERT SM. (1991). Suprachiasmatic nucleus: the mind's clock., Oxford University, New York.
- KOLACZYNSKI JW, CONSIDINE RV, OHANNESIAN J, et al. (1996). Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes*, 45: 1511-1515.
- KRIPKE DF, SIMONS RN, GARFINKEL L, HAMMOND EC. (1979). Short and long sleep and sleeping pills. Is increased mortality associated? *Arch Gen Psychiatry*, 36: 103-116.
- LANZI R, TANNENBAUM GS. (1992). Time course and mechanism of growth hormone's negative feedback effect on its own spontaneous release. *Endocrinology*, 130: 780-788.
- LEESE G, CHATTINGTON P, FRASER W, VORA J, EDWARDS R, WILLIAMS G. (1996). Short-term night-shift working mimics the pituitary-adrenocortical dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81: 1867-1870.
- LEWY AJ, SACK RL. (1989). The dim light melatonin onset as a marker for circadian phase position. *Chronobiol Int*, 6: 93-102.
- LEWY AJ, WEHR TA, GOODWIN FK, NEWSOME DA, MARKEY SP. (1980). Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*, 210: 1267-1269.
- MC EWEN B. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*, 338: 171-179.
- MENDLEWICZ J, LINKOWSKI P, KERKHOF M, et al. (1985). Diurnal hypersecretion of growth hormone in depression. *J Clin Endocrinol Metab*, 60: 505-512.
- MOORE-EDE MC, RICHARDSON GS. (1985). Medical implications of shift-work. *Annu Rev Med*, 36: 607-617.
- MULLINGTON J, HERMANN D, HOLLSBOER F, POLLMACHER T. (1996). Age-dependent suppression of nocturnal growth hormone levels during sleep deprivation. *Neuroendocrinology*, 64: 233-241.
- PARKER DC, PEKARY AE, HERSHMAN JM. (1976). Effect of normal and reversed sleep-wake cycles upon nyctohemeral rhythmicity of thyrotropin (TSH): evidence suggestive of an inhibitory influence in sleep. *J Clin Endocrinol Metab*, 43:315-322.
- PARKER DC, ROSSMAN LG, PEKARY AE, HERSHMAN JM. (1987). Effect of 64-hour sleep deprivation on the circadian waveform of thyrotropin (TSH): further evidence of sleep-related inhibition of TSH release. *J Clin Endocrinol Metab*, 64:157-161.
- PARMEGGIANI P. (1994). The Autonomic Nervous System in Sleep, in: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (M. H. Kryger, T. Roth, and W. C. Dement, eds.), WB Saunders, Philadelphia, pp. 194-203.
- RAVUSSIN E, PRATLEY RE, MAFFEI M, et al. (1997). Relatively low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians. *Nat Med*, 3:238-240.
- RECHTSCHAFFEN A, BERGMANN BM. (1995). Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behav Brain Res*, 69: 55-63.
- ROSENTHAL NE. (1991). Plasma melatonin as a measure of the human clock. *J Clin Endocrinol Metab*, 73: 225-226.
- SAAD MF, RIAD-GABRIEL MG, KHAN A, et al. (1998). Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 453-459.
- SASSIN JF, FRANTZ AG, KAPEN S, WEITZMAN ED. (1973). The nocturnal rise of human prolactin is dependent on sleep. *J Clin Endocrinol Metab*, 37: 436-440.
- SASSIN JF, FRANTZ AG, WEITZMAN ED, KAPEN S. (1972). Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science*, 177: 1205-1207.
- SCHOELLER DA, CELLA LK, SINHA MK, CARO JF. (1997). Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest*, 100: 1882-1887.
- SHANAHAN TL, CZEISLER CA. (1991). Light exposure induces equivalent phase shifts of the endogenous circadian rhythms of circulating plasma melatonin and core body temperature in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 73: 227-235.
- SIMON C, GRONFIER C, SCHLIENGER JL, BRANDENBERGER G. (1998). Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 1893-1899.
- SPIEGEL K, FOLLENIUS M, SIMON C, SAINI J, EHRHART J, BRANDENBERGER G. (1994). Prolactin secretion and sleep. *Sleep*, 17: 20-7.
- SPIEGEL K, LEPROULT R, COLECCHIA EF, et al. (2000). Adaptation of the 24-h growth hormone profile to a state of sleep debt. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 279: R874-883.
- SPIEGEL K, LEPROULT R, VAN CAUTER E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354: 1435-1439.
- SPIEGEL K, LUTHRINGER R, FOLLENIUS M., et al. (1995). Temporal relationship between prolactin secretion and slow-wave electroencephalic activity during sleep. *Sleep*, 18: 543-548.
- SPIEGEL K, SHERIDAN JF, VAN CAUTER E. (2002). Effect of sleep deprivation on response to immunization. *Jama*, 288: 1471-1472.
- SPIEGEL K, WEIBEL L, GRONFIER C, BRANDENBERGER G, FOLLENIUS M. (1996). Twenty-four-hour prolactin profiles in night workers. *Chronobiol Int*, 13: 283-293.
- VAN AMELVOORT L, SCHOUTEN E, KOK F. (1999). Duration of shiftwork related to body mass index and waist to hip ratio. *International Journal of Obesity*, 23: 973-978.
- VAN CAUTER E, COPINSCHI G. (1998). Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep*, 21: 553-566.

- VAN CAUTER E, KERKHOFS M, CAUFRIEZ A, VAN ONDERBERGEN A, THORNER MO, COPINSCHI G. (1992). A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal man: reproducibility and relation to sleep and time of day. *J Clin Endocrinol Metab*, 74: 1441-1450.
- VAN CAUTER E, LEPROULT R, KUPFER DJ. (1996). Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab*, 81: 2468-2473.
- VAN CAUTER E, MORENO-REYES R, AKSEKI E, et al. (1998). Rapid phase advance of the 24-h melatonin profile in response to afternoon dark exposure. *Am J Physiol*, 275: E48-E54.
- VAN CAUTER E, SPIEGEL K. (1997). Hormones and metabolism during sleep, in: *Sleep Science: Integrating Basic Research and Clinical Practice. Monographs in Clinical Neuroscience*. (W. J. Schwartz, ed.), Karger, Basel, pp. 144-174.
- VAN CAUTER E, SPIEGEL K. (1999). Circadian and sleep control of endocrine secretions, in: *Regulation of Sleep and Circadian Rhythms* (F. W. Turek, and P. C. Zee, eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 397-426.
- VAN CAUTER E, STURIS J, BYRNE MM, et al. (1994). Demonstration of rapid light-induced advances and delays of the human circadian clock using hormonal phase markers. *Am J Physiol*, 266: E953-E963.
- VAN CAUTER E, TUREK FW. (1995). Endocrine and other biological rhythms, in: *Endocrinology* (L. J. DeGroot, ed.), W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 2487-2548.
- VAN COEVORDEN A, MOCKEL J, LAURENT E, et al. (1991). Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *Am J Physiol*, 260: E651-E661.
- WAGNER C, CAPLAN SR, TANNENBAUM GS. (1998). Genesis of the ultradian rhythm of GH secretion: a new model unifying experimental observations in the rat. *Am J Physiol*, 275: E1046-E1054.
- WEHR TA. (1991). The durations of human melatonin secretion and sleep respond to changes in daylength. *J Clin Endocrinol Metab*, 73: 1276-1280.
- WEIBEL L, SPIEGEL K, FOLLENIUS M, EHRHART J, BRANDENBERGER G. (1996). Internal dissociation of the circadian markers of the cortisol rhythm in night workers. *Am J Physiol*, 270: E608-E613.
- WEIBEL L, SPIEGEL K, GRONFIER C, FOLLENIUS M, BRANDENBERGER G. (1997). Twenty-four-hour melatonin and core body temperature rhythms: their adaptation in night workers. *Am J Physiol*, 272: R948-R954.