



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Troubles du sommeil dans l'anorexie mentale et la boulimie :  
une revue systématique de la littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2016 à 16h  
au Pôle Recherche

**Par Olivier Menard**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Pierre THOMAS**

**Monsieur le Docteur Benjamin ROLLAND**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Isabelle POIROT**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises  
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

CAP	Cyclic alternating pattern
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
EEG	Electroencéphalogramme
IMC	Indice de masse corporelle
PSG	Polysomnographie
REM	Rapid eye movement
NSC	Noyau supra chiasmatique
SWA	Slow wave activity
SWS	Slow wave sleep
TCA	Trouble du comportement alimentaire
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale
VLPO	Ventre lateral pré optic nucleus
WASO	Wake after sleep onset

# Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>1</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>2</b>
<b>1. Anorexie mentale et boulimie</b> .....	<b>4</b>
1.1. Illustration clinique : anorexie mentale et trouble du sommeil.....	4
1.2. Généralités et critères diagnostiques .....	6
1.3. Troubles des conduites alimentaires et modifications cérébrales .....	9
1.4. Troubles métaboliques dans l'anorexie mentale .....	11
<b>2. Techniques d'exploration du sommeil</b> .....	<b>13</b>
2.2. Techniques d'explorations objectives .....	13
2.3. Techniques d'explorations objectives .....	14
<b>3. Physiologie du sommeil</b> .....	<b>17</b>
3.2. Organisation du sommeil.....	19
3.3. Fonctions du sommeil.....	21
3.4. Processus de régulation du sommeil .....	28
3.5. Bases neuro-anatomiques des systèmes d'éveil et de sommeil .....	33
3.6. Sommeil et métabolisme : des circuits communs .....	40
<b>Matériels et méthodes</b> .....	<b>44</b>
<b>Résultats</b> .....	<b>46</b>
<b>1. Troubles du sommeil chez les patientes anorexiques à la phase aiguë du trouble (tableau 1)</b> .....	<b>47</b>
<b>2. Evolution du sommeil avant et après renutrition (tableau 2)</b> .....	<b>55</b>
<b>3. Troubles du sommeil chez les patientes boulimiques (tableau 3)</b> .....	<b>61</b>
<b>Discussion</b> .....	<b>65</b>
<b>1. Troubles du sommeil dans l'anorexie mentale.</b> .....	<b>65</b>
1.1. Sommeil à la phase aiguë de trouble.....	65
1.2. Troubles du sommeil avant et après renutrition .....	67
<b>2. Troubles du sommeil dans la boulimie</b> .....	<b>74</b>
<b>3. Limites de l'étude</b> .....	<b>74</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>76</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>78</b>

## RESUME

**Introduction :** Au cours de la décennie passée, une littérature abondante a mis en évidence les liens étroits unissant régulation du métabolisme énergétique et régulation du sommeil. Cliniquement, les patientes atteintes d'anorexie mentale et de boulimie se plaignent fréquemment de troubles subjectifs du sommeil. Notre but était d'identifier et de décrire les principales modifications du sommeil retrouvées chez ces patientes.

**Méthodes :** Nous avons réalisé une revue systématique de littérature par l'intermédiaire des bases de données Medline et Science Direct, en utilisant l'algorithme de mots clés suivants : « sleep » AND (« anorexia nervosa » OR « bulimia nervosa »). La période d'investigation n'était pas limitée. Seuls les articles écrits en anglais et en français ont été inclus.

**Résultats :** Vingt-trois articles correspondant avec l'objectif de la revue ont été inclus. Les plaintes subjectives de sommeil étaient fréquentes chez les patientes anorexiques, près de 60% d'entre elles rapportant des insomnies d'endormissement et du maintien du sommeil. En polysomnographie, les principales modifications retrouvées à la phase aiguë de la pathologie étaient une altération de la continuité du sommeil, avec une diminution de l'efficacité du sommeil et une augmentation du temps d'éveil après endormissement. Concernant la macroarchitecture du sommeil, une diminution du sommeil à onde lente était largement retrouvée, avec une augmentation du temps passé en stade 1. Les résultats concernant le sommeil paradoxal étaient plus ambigus, seulement deux études retrouvant une diminution de celui-ci, et une étude rapportant une diminution de la latence d'apparition du sommeil paradoxal. Après renutrition, une normalisation de la continuité du sommeil et du temps passé en sommeil à onde lente était retrouvée par la plupart des études. Le sommeil des patientes boulimiques était lui dans l'ensemble comparable à celui des sujets contrôles en polysomnographie, en dépit de plaintes subjectives chez 49% d'entre elles.

**Conclusion :** Si les patientes avec un trouble du comportement alimentaire rapportaient très fréquemment des plaintes subjectives du sommeil, seul le sommeil des patientes anorexiques était significativement altéré en polysomnographie. Celui-ci semblait cependant se normaliser après renutrition.

## INTRODUCTION

« La faim me tient souvent lieu de café ». C'est en ces termes que Hégésippe Moreau, poète français du 19<sup>ème</sup>, illustre la relation qui unit selon lui alimentation et sommeil (1). Simple vue de l'esprit ou intuition géniale ? La prise de conscience, ces dernières années, de nombreux circuits communs à la régulation de l'appétit et au sommeil semble avoir donné raison au poète.

La découverte de l'hypocrétine en 1998 de manière simultanée par deux équipes (d'où sa double appellation d'hypocrétine et d'orexine) marque le début de ce nouveau champ de recherche (2,3). Celle-ci est alors considérée comme impliquée dans la régulation des comportements alimentaires et du métabolisme énergétique. Un an plus tard, Lin et al. démontrent que la narcolepsie canine est liée à une mutation du récepteur à l'hypocrétine (4). La généralisation de ces résultats à l'homme, où la narcolepsie peut être associée à des taux effondrés d'hypocrétine, illustre le rôle critique de ce peptide dans la régulation du sommeil (5). Cette prise de conscience se poursuit avec l'étude des bases neuro-anatomiques communes aux mécanismes de régulation métabolique et du sommeil. La littérature récente révèle en effet le rôle essentiel de l'hypothalamus dans la régulation de ces deux phénomènes (6).

Cliniquement, la compréhension des liens étroits unissant sommeil et alimentation se reflète par l'apparition de deux nouvelles entités nosographiques, le syndrome alimentaire nocturne et les troubles alimentaires liés au sommeil (7). Concernant de grandes thématiques de santé publique telles que l'obésité et le diabète, la diminution du temps de sommeil est considérée comme une des

explications probables de l'augmentation de la prévalence de ces pathologies dans les sociétés occidentales (8).

Si le sommeil influence le métabolisme, l'inverse est-il vrai ? A cet égard, les troubles du comportement alimentaire (TCA) pourraient offrir un modèle d'étude intéressant. L'anorexie mentale est en effet caractérisée par un état de dénutrition sévère, avec des changements majeurs sur le plan métabolique (9,10). Si les patientes boulimiques ont la plupart du temps un IMC normal, elles n'en présentent pas moins elles aussi de fréquents troubles métaboliques. Dès la fin des années 1960, Crisp rapportait de fréquentes plaintes subjectives de sommeil chez les patientes anorexiques, notamment en termes de difficultés de maintien du sommeil et de réveils matinaux précoces (11). Cette description fait écho au constat clinique que de très nombreuses patientes hospitalisées pour troubles du comportement alimentaire se plaignent d'un sommeil de mauvaise qualité, avec des insomnies d'endormissement mais surtout de nombreux réveils nocturnes. Ces dernières semblent de plus n'être que peu sensibles aux hypnotiques usuellement prescrits dans ces situations, laissant les soignants bien souvent désespérés.

Cependant, quelle est la nature exacte de ces troubles ? Ceux-ci sont-ils purement subjectifs ou sont-ils confirmés par des examens objectifs, tel que la polysomnographie ? Si oui, quelles anomalies y sont observées ? Le cas échéant, qu'elles en sont les origines ?

Afin de répondre à ces questions, nous avons réalisé une revue systématique de littérature en nous focalisant aux atteintes du sommeil dans les deux troubles du comportement alimentaires les plus fréquemment rencontrés en clinique, l'anorexie mentale et la boulimie.

## **1. Anorexie mentale et boulimie**

### **1.1. Illustration clinique : anorexie mentale et trouble du sommeil**

A.C est une patiente de 22 ans admise de novembre 2015 à Juin 2016 dans le service d'hospitalisation de jour TCA de l'hôpital FONTAN 2, pour trouble du comportement alimentaire à type d'anorexie restrictive pure.

A son entrée, l'examen clinique retrouve un Indice de Masse Corporel (IMC) à 14,8 accompagné de conduites de restriction alimentaire marquées notamment par une éviction totale des féculents. Les apports journaliers sont estimés à 1000 Kcal.

L'entretien retrouve une importante dysmorphophobie avec une peur intense de prendre du poids, ainsi qu'une hyperactivité physique. La patiente décrit de plus une tachypsychie avec des ruminations anxieuses envahissantes et une grande labilité émotionnelle, questionnant la possible présence d'un trouble de l'humeur comorbide.

Rapidement au cours de l'hospitalisation, A.C fait part de plaintes subjectives du sommeil à type d'insomnies de maintien du sommeil et de réveils matinaux précoces, la patiente s'éveillant tous les jours spontanément entre 4 et 5 heures du matin sans pouvoir se rendormir par la suite. Sur le plan fonctionnel, elle rapporte d'importantes difficultés à se concentrer et des troubles mnésiques entraînant un franc handicap sur le plan académique.

L'interrogatoire ne retrouve pas d'arguments en faveur d'une possible pathologie du sommeil sous-jacente. En particulier, aucun argument pour un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, un trouble du rythme circadien ou un syndrome des jambes sans repos n'est retrouvé.



Dans un premier temps, Il lui est proposé de tenir un agenda du sommeil afin de mieux décrire les troubles dont elle se plaint. De plus, des conseils sur les règles d'hygiène du sommeil sont prodigués à la patiente.

En dépit d'une application scrupuleuse de ceux-ci, aucune amélioration n'est constatée. Après avis spécialisé, il est discuté l'introduction d'un traitement antidépresseur, la symptomatologie décrite (et notamment les réveils matinaux précoces) pouvant évoquer un possible trouble de l'humeur. Toutefois, la patiente étant réticente à l'introduction d'un traitement médicamenteux, une prise en charge psychothérapeutique par thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et restriction de la durée totale de sommeil lui est proposé.

Cet abord s'avère efficace puisque la patiente rapporte une franche amélioration de la symptomatologie. Malheureusement, cette embellie n'est que temporaire, des insomnies et des réveils matinaux précoces réapparaissant après 3 semaines de prise en charge en TCC. Ces derniers vont toutefois eux-mêmes spontanément diminuer, de même que l'hyperactivité psychique, avec la normalisation progressive de l'IMC, une amélioration sensible étant ressentie à partir d'un IMC à 17.

Quel est l'origine des troubles du sommeil chez cette patiente ? Sont-ils liés à la dénutrition inhérente à la maladie ou sont-ils secondaires à un trouble thymique comorbide ? De plus, existe-t-il une corrélation entre plainte subjective du sommeil et mesure objective du sommeil en polysomnographie (PSG) ? Et si oui, quels sont les possibles mécanismes étiopathogéniques sous tendant ces troubles ? L'anorexie est marquée par de profondes modifications sur le plan neurologique et endocrinologique. Ces changements pourraient-ils jouer un rôle dans la survenue de ces troubles du sommeil ?

## 1.2. Généralités et critères diagnostiques

### 1.2.1 Anorexie mentale

Décrite dès 1694 par le médecin anglais Richard Morton sous le nom de « phtisie nerveuse », puis sous le terme d'anorexie mentale à la fin du 19<sup>ème</sup>, cette pathologie débute habituellement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. La prévalence sur 12 mois du trouble chez les jeunes femmes est d'environ 0,4%. Bien que touchant essentiellement les femmes, le trouble n'en est pas moins retrouvé chez les hommes, avec un sex ratio de 1/10. Cliniquement, on retrouve 3 caractéristiques principales dans l'anorexie mentale : une restriction prolongée des apports énergétiques, une peur intense de prendre du poids et une altération de la perception du poids ou de la forme de son propre corps (9). La conséquence première de ces symptômes est une perte de poids importante entraînant un état de dénutrition, celui-ci étant défini par l'OMS comme un IMC inférieur à 18,5.

Nous reproduisons ci-dessous les critères cliniques selon le DSM-5 (9) :

A. Restriction des apports énergétiques par rapport aux besoins conduisant à un poids significativement bas compte tenu de l'âge, du sexe, du stade de développement et de la santé physique. Est considéré comme significativement bas un poids inférieur à la norme minimale ou, pour les enfants et les adolescents, inférieur au poids minimal attendu.

B. Peur intense de prendre du poids ou de devenir gros, ou comportement persistant interférant avec la prise de poids, alors que le poids est significativement bas.

C. Altération de la perception du poids ou de la forme de son propre corps, influence excessive du poids ou de la forme corporelle sur l'estime de soi, ou manque de reconnaissance persistant de la gravité de la maigreur actuelle.

On distingue deux sous-types d'anorexie mentale :

- Un type restrictif : pendant les 3 derniers mois, la personne n'a pas présenté d'accès récurrents d'hyperphagie (gloutonnerie) ni recouru à des vomissements provoqués ou à des comportements purgatifs (c.-à-d. laxatifs, diurétiques, lavements). Ce sous-type décrit les situations où la perte de poids est essentiellement obtenue par le régime, le jeûne et/ou l'exercice physique excessif.
- Un type accès hyperphagiques/purgatif : pendant les 3 derniers mois, la personne a présenté des accès récurrents de gloutonnerie et/ou a recouru à des vomissements provoqués ou à des comportements purgatifs (c.-à-d. laxatifs, diurétiques, lavements).

### **1.2.2 Boulimie (*Bulimia nervosa*)**

La Boulimie est cliniquement définie par la survenue récurrente d'accès hyperphagiques, des comportements compensatoires inappropriés et récurrents visant à prévenir la prise de poids et une estime de soi influencé de manière excessive par le poids et la forme corporelle. Comme pour l'anorexie mentale, la boulimie apparaît habituellement à l'adolescence ou chez le jeune adulte, avec une prévalence de 1 à 1,5% et un sex ratio de 1/10. Typiquement, on ne retrouve pas de dénutrition chez les patientes et patient boulimique. Le poids oscille habituellement entre 18,5 et 30 d'IMC (9) .

Les critères pour la boulimie selon le DSM-5 sont les suivants (9):

A. Survenue récurrente d'accès hyperphagiques (crises de glotonnerie) (« binge-eating »). Un accès hyperphagique répond aux deux caractéristiques suivantes :

1. Absorption, en une période de temps limitée (p. ex. moins de deux heures) d'une quantité de nourriture largement supérieure à ce que la plupart des gens absorberaient en une période de temps similaire et dans les mêmes circonstances.

2. Sentiment d'une perte de contrôle sur le comportement alimentaire pendant la crise (p.ex. sentiment de ne pas pouvoir s'arrêter de manger, ou de ne pas pouvoir contrôler ce que l'on mange, ou la quantité que l'on mange).

B. Comportements compensatoires inappropriés et récurrents visant à prévenir la prise de poids, tel que : vomissement provoqué ; emploi abusif de laxatifs, diurétiques ou autres médicaments ; jeûne, exercice physique excessif.

C. Les accès hyperphagiques (de glotonnerie) et les comportements compensatoires inappropriés surviennent tous les deux, en moyenne, au moins une fois par semaine pendant 3 mois.

D. L'estime de soi est influencée de manière excessive par le poids et la forme corporelle.

E. Le trouble ne survient pas exclusivement pendant des épisodes d'anorexie mentale (anorexia nervosa).

L'évolution de ces pathologies est marquée par de nombreuses modifications sur le plan neurologique et endocrinologique qui pourraient potentiellement avoir un impact sur la qualité du sommeil de ces patientes.

### **1.3. Troubles des conduites alimentaires et modifications cérébrales**

De nombreuses études ont recherché la présence de possibles corrélats neuro-anatomiques en imagerie cérébrale dans les troubles des conduites alimentaires. Une littérature conséquente retrouve notamment des modifications cérébrales manifestes dans l'anorexie mentale. Plus précisément, plusieurs études ont rapporté une diminution du volume cérébral global, réversible après renutrition (12). Une diminution de la matière grise et de la matière blanche, avec un élargissement des espaces cérébro-spinaux ont aussi été fréquemment retrouvés (13).

Une méta-analyse récente portant sur 228 patientes anorexiques et 240 sujets contrôles concluait, en plus des anomalies citées plus haut, à une perte de matière grise plus marquée au niveau des lobes temporaux et occipitaux. De manière intéressante, les patientes anorexiques présentaient une diminution de volume au niveau du noyau caudé droit, du noyau lenticulaire droit et de l'hypothalamus, une région qui joue un rôle central dans la régulation du sommeil (14). Une autre étude, elle aussi récemment publiée, retrouvait en IRM une diminution de l'épaisseur de près de 85% de la surface corticale, avec normalisation après renutrition. Des résultats similaires étaient retrouvés au niveau sous cortical (15).

Les mécanismes sous-jacents à cette atrophie sont encore non élucidés. Cependant, la nature non spécifique de l'atteinte corticale et sa résolution rapide après renutrition plaiderait pour une pseudo-atrophie, c'est à dire l'absence de mécanisme apoptotique (15). Cette hypothèse serait renforcée par l'absence d'augmentation des marqueurs de souffrance neuronale et gliale chez les patientes anorexiques (16). A l'inverse, il a pu être proposé que cette atrophie corticale soit le

reflet de changement de la structure lipidique des membranes cellulaires au niveau neuronale et glial (17). Une réduction de la taille de ces derniers a également été proposée (12), tandis que sur le plan neuro-histologique, une atteinte de la morphologie et de la densité dendritique a été rapportée chez les patientes anorexiques (18).

La littérature portant sur la morphologie cérébrale des patientes boulimiques est plus réduite, peu ou pas de différences semblant exister chez ces dernières comparativement aux sujets sains.

## 1.4. Troubles métaboliques dans l'anorexie mentale

La dénutrition souvent sévère retrouvée dans l'anorexie est à l'origine de l'atteinte de plusieurs axes hormonaux (10). Ces anomalies sont le plus souvent adaptatives et ont pour objectifs de maintenir une glycémie stable, tout en redirigeant les ressources énergétiques disponibles vers les fonctions vitales. Plusieurs processus vont ainsi être enclenchés afin de mobiliser les ressources en glucose. L'axe GH-IGF-1 va être stimulé, entraînant une augmentation des concentrations d'hormone de croissance (GH) chez les patientes anorexiques, augmentation qui est corrélée au degré de dénutrition (19). La GH va stimuler la lipolyse, qui elle-même va stimuler la gluconéogenèse, permettant in fine le maintien d'une euglycémie. L'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien est lui aussi activé, les patientes anorexiques ayant une augmentation des taux de cortisol comparativement aux sujets sains (20). Cette augmentation, ainsi que celle de la GH, pourrait s'effectuer via la majoration des taux de ghrelina, un peptide gastrique qui stimule la sécrétion de GH et de CRH (corticotropin-releasing hormone), cette dernière stimulant la sécrétion de cortisol (21). Il en résulterait une augmentation du catabolisme musculaire, permettant là aussi une augmentation de la gluconéogenèse et un maintien d'une euglycémie. Inversement, l'axe hypothalamo-pituitaire-thyroidien, et notamment la concentration de tri-iodothyronine (T3), serait inhibé chez les patientes anorexiques. Cette diminution serait associée à la baisse de l'IMC et à l'augmentation des taux de cortisol et de ghrelina circulants (22). Elle aurait pour visée de limiter les dépenses énergétiques au repos.

Il est de plus intéressant de noter que la diminution de l'IMC et de la glycémie entrainerait une diminution des taux d'insuline. Celle-ci permettrait de maintenir une

euglycémie en diminuant l'absorption intracellulaire de glucose et en diminuant la glycogénèse et la lipogénèse.

L'expression de plusieurs hormones impliquées dans la régulation métabolique est modifiée dans les troubles des conduites alimentaires, la plupart des études portant toutefois sur l'anorexie mentale. Un peptide en particulier a fait l'objet de nombreuses recherches, la ghreline. Ce peptide orexigène de 28 acides aminés est principalement sécrété par l'estomac, et présente chez les sujets sains des concentrations maximales immédiatement avant le repas avec à l'inverse un nadir 30 minutes après une prise alimentaire, les taux décroissant de manière proportionnelle à la teneur calorique des repas. Dans le cas de l'anorexie mentale, les concentrations circulantes de ce peptide seraient augmentées (23), et se normaliseraient après renutrition (24). Il n'est pas encore clairement établi si cette augmentation des concentrations circulantes en ghreline est à mettre en lien avec un mécanisme adaptatif visant à stimuler l'appétit chez ces patientes dénutries ou si elle est secondaire à une hypo-sensitivité ou à une résistance à la ghréline (25). De même, il est intéressant de noter que des différences de concentrations de peptides ont été rapportées en fonction du type de trouble alimentaire. En effet, si les concentrations de ghréline sont augmentées chez les patientes anorexiques restrictives, elles seraient inchangées dans le cas d'anorexie avec crises de boulimie et conduites de purges (26) et seraient même diminuées chez les patientes boulimiques (26).

Ces modifications pourraient potentiellement influencer sur le sommeil des patientes souffrant de troubles des comportements alimentaires. Cependant, comment celui-ci est-il étudié ?



## **2. Techniques d'exploration du sommeil**

On oppose les techniques d'exploration subjective (questionnaires, agenda du sommeil), aux méthodes d'exploration objective (polysomnographie, actimétrie). Ces techniques viennent compléter l'examen clinique qui recherche des arguments en faveur d'une possible pathologie du sommeil sous-jacente. L'examen physique va s'attarder à rechercher un possible phénotype favorisant la présence d'un trouble du sommeil, en particulier un syndrome d'apnée obstructive du sommeil. L'interrogatoire en médecine du sommeil se veut quant à lui minutieux, explorant les habitudes de vie du patient et les possibles manquements aux règles d'hygiène du sommeil. A l'issue de cet examen, le clinicien pourra s'appuyer sur des méthodes d'exploration subjectives et objectives afin de compléter son investigation.

### **2.2. Techniques d'explorations objectives**

#### **2.1.1. Questionnaires**

Ils sont d'emplois très fréquents dans les études épidémiologiques. Citons parmi les plus fréquents le *Pittsburgh Sleep Quality Index* qui va évaluer la qualité globale du sommeil, l'*Echelle de Somnolence d'Epworth*, qui évalue la somnolence, ou encore le Questionnaire Matinalité-Vesperalité de Horne et Ostberg qui va aider à définir le chronotype du patient.

### **2.1.2. Agenda du sommeil**

L'agenda du sommeil est à remplir par le patient le matin au lever, où il indique l'heure du coucher et l'heure du lever. Il lui est aussi possible d'indiquer la qualité du sommeil et d'éventuels éveils nocturnes, ainsi que la prise de traitements. De même, une sieste ou des épisodes de somnolence au cours de la journée pourront aussi être renseignés. Les agendas du sommeil sont en moyenne remplis sur une durée de deux semaines, et offrent une vision globale du rythme veille-sommeil du patient. Ils représentent l'examen de première intention en médecine du sommeil.

## **2.3. Techniques d'explorations objectives**

### **2.2.1. Polysomnographie**

La polysomnographie est l'examen de référence pour l'étude du sommeil. Elle comporte 3 types d'enregistrements :

- un électroencéphalogramme (EEG)
- un électro-oculogramme (EOG)
- un électromyogramme (EMG)

Sont de plus généralement enregistrés plusieurs paramètres respiratoires tels que les débits respiratoires, l'oxymétrie et l'amplitude thoraco-abdominale. La fréquence cardiaque et l'EMG des muscles jambiers antérieurs sont aussi acquis. Les signaux sont amplifiés, enregistrés, numérisés et stockés. Enfin, un enregistrement vidéo avec vision nocturne est aussi réalisé afin de pouvoir déceler, en lien avec l'EMG, d'éventuels mouvements anormaux (27). A partir de ces

données, deux types d'analyses du sommeil sont possible : une analyse visuelle et une analyse numérique.

### **L'ANALYSE VISUELLE**

L'**analyse visuelle** consiste en une interprétation du tracé EEG par période (ou époque) de 30 secondes. A chaque époque est attribuée un stade de sommeil, selon des règles de codage initialement définies par Rechtschaffen et Kales, et récemment complétée par l'*American Academy of Sleep Medicine* (28). En plus des stades de sommeil, plusieurs variables peuvent être quantifiées, permettant de mieux définir la macro architecture du sommeil :

- **le temps d'enregistrement total** : temps total passé lumières éteintes.
- **le temps de sommeil total** : Durée totale de sommeil, calculé à partir de la première époque de sommeil.
- **l'efficacité du sommeil** : Temps de sommeil total divisé par le temps d'enregistrement total multiplié par 100.
- **la latence d'endormissement** : Temps passé entre l'extinction des lumières et la première époque autre que de l'éveil.
- **la latence d'apparition du sommeil paradoxal** : Temps passé entre l'endormissement et la première époque de sommeil paradoxal.
- **le temps d'éveil après endormissement** (*Wake After Sleep Onset*) : Temps passé éveillé après l'endormissement jusqu'à l'allumage des lumières.

Il est également possible de s'intéresser à la microarchitecture du sommeil, notamment en quantifiant sur le tracé EEG des micro-éveils, définis comme étant une modification rapide avec accélération de l'EEG pendant une durée de 3 à 15 secondes (28). Plus accessoirement, le concept de *Cycling Alternating Pattern* (CAP)

(29) a été proposé ces dernières années pour refléter l'instabilité du sommeil. Les CAP sont des patterns du sommeil lent caractérisés par la répétition de séquences d'activation et de désactivation qui apparaissent à des intervalles de 2 à 60 secondes. Si leur application clinique est encore assez marginale, plusieurs études se sont intéressées à ces événements électro-physiologiques afin de mesurer l'instabilité du sommeil.

### **L'ANALYSE NUMERIQUE**

L'analyse numérique est complémentaire de l'analyse visuelle et ne peut en aucun cas la remplacer. La technique la plus couramment employé est *l'analyse spectrale par transformée de Fourier* (27). Celle-ci permet de définir les fréquences dominantes au niveau de l'EEG, aussi appelée « activité ». En particulier, l'activité delta est supposée être un marqueur fiable de l'intensité du sommeil.

#### **2.2.2. Actimétrie**

L'actimétrie consiste mesurer les mouvements d'un patient à l'aide d'un accéléromètre, un capteur piézoélectrique généralement porté au poignet. L'acquisition sur plusieurs jours de l'activité du patient va ainsi permettre de définir le rythme veille sommeil du patient, et notamment de repérer d'éventuel trouble du rythme circadien.

### **3. Physiologie du sommeil**

#### **3.1.Historique**

Pendant plusieurs millénaires, l'humanité s'est interrogée sur l'origine du sommeil. D'essence divine pour les Grecs, le sommeil était attribué dans l'antiquité à Hypnos, dieu du sommeil et frère jumeau de Thanatos, dieu de la mort. Fils de Nyx, la Nuit, et père de Morphée, divinité des rêves, Hypnos allait par terre et mer, procurant sommeil aux hommes et aux bêtes. Aristote, dans son « traité du sommeil et de la veille », explique quant à lui le sommeil par la nourriture absorbée. Celle-ci, en arrivant dans les veines, provoque une évaporation qui gagne le cerveau et, refluant, refroidit celui-ci et entraîne l'endormissement (30). Hippocrate fera lui aussi le lien entre sommeil et régulation thermique lorsqu'il écrira que « dans la veille, les parties extérieures sont évidemment plus chaudes, et les internes plus froides : mais [que] c'est tout le contraire dans le sommeil ».

Il faudra toutefois attendre la fin du XIX<sup>ème</sup> et surtout le début du XX<sup>ème</sup> siècle pour voir apparaître les premières ébauches d'une approche expérimentale des origines du sommeil. Il sera alors notamment développé une théorie dite « toxique » du sommeil, qui sera en un sens visionnaire, puisqu'au final assez proche des hypothèses actuelles de régulation homéostasique du sommeil. La théorie toxique postule en effet la synthèse par les organes –et notamment le cerveau- de « produit d'épuisement », aussi appelés ponogènes (c'est à dire engendrés par la fatigue) ou hypnotoxines. Ces substances s'accumuleraient la veille et entraîneraient le sommeil. Inversement, elles seraient dégradées durant celui-ci, permettant alors l'éveil. En 1913, Le Pr Henri Piéron en fera la preuve en prélevant du liquide

céphalo-rachidien à des chiens privés de sommeil et en l'injectant à des chiens frais et reposés, entraînant l'endormissement de ces derniers (31).

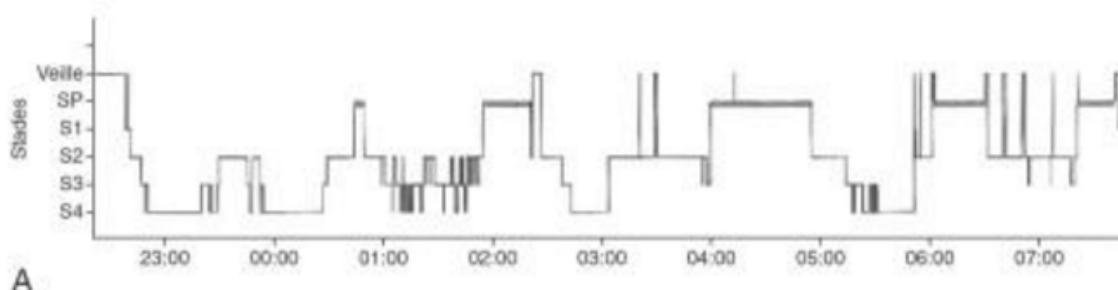
Les années 1930 marqueront un tournant décisif dans la compréhension du sommeil. En 1929, Hans Berger invente l'électroencéphalographie (EEG). Entre 1934 et 1938, Alfred Loomis, à partir de tracés EEG réalisés chez des patients endormis, va mettre en évidence cinq stades de sommeil (A, B, C, D, E). En 1953, Kleitman et Aserinsky découvrirent la présence de mouvement oculaires rapides (Rapid eyes movement ou REM en anglais) durant le sommeil. Ceci conduira à une classification du sommeil par Dement et Kleitman en 5 stades, comprenant 4 stades de sommeil sans mouvements oculaires rapides, notés de N1 à N4, et un stade avec des mouvements oculaires rapides. Le même Dement montrera la nature cyclique du sommeil et la production de rêves en sommeil REM. En 1959, Michel Jouvet observe des périodes d'atonie musculaire durant les phases de sommeil à mouvements oculaires rapides, avec une activité électroencéphalographique similaire à celle de l'éveil. Il appellera « sommeil paradoxal » cet état en raison du paradoxe de l'association d'une activité corticale proche de l'éveil et d'une atonie musculaire (32).

Par la suite seront découverts les mécanismes de régulation du sommeil, et notamment son double contrôle via des phénomènes de régulation circadiens et homéostatiques. Les circuits neuro-anatomiques sous tendant le sommeil seront aussi mis en évidence, avec notamment l'existence d'un réseau de l'éveil, un réseau du sommeil lent et un réseau du sommeil paradoxal. Enfin, ces dernières années, la découverte de l'implication de plusieurs hormones tant dans la régulation métabolique que dans le sommeil entrainera la prise de conscience de profondes interrelations entre métabolisme énergétique et régulation du sommeil.

## 3.2. Organisation du sommeil

### 3.2.1. Stades de sommeil

Le sommeil s'organise en cycles, une nuit comprenant 4 à 6 cycles d'une durée de 90 à 110 minutes chacun. Il est possible de définir plusieurs « stades » de sommeil, correspondant à des profils spécifiques en EEG. La dernière révision des critères de codage par l'*American Association of Sleep Medicine (AASM)* définit ainsi, en plus d'un stade de veille, trois stades de sommeil dit « lents » d'intensité croissante, nommés N1, N2 et N3, ainsi qu'un stade de sommeil à mouvement oculaire rapide ou sommeil paradoxal (28). Ces enregistrements, réalisés en pratique dans le cadre d'une polysomnographie (PSG), permettent de mettre en évidence une alternance des stades de sommeil au sein d'un cycle, qui vont se succéder selon un pattern relativement similaire d'un individu à un autre (27). Ces cycles peuvent être traduits graphiquement dans une figure appelée hypnogramme (fig. 1.) Le stade N3, ou sommeil lent profond, intervient principalement dans la première partie de nuit, tandis que le sommeil paradoxal se concentre majoritairement en seconde partie de nuit.



**Fig 1. Hypnogramme, d'après Billiard et Dauvilliers (27)**

Le stade N1 représente de 2 à 5 % de la durée totale de sommeil, le stade N2 en occupe lui 45 à 50% tandis que le stade N3 ou sommeil lent profond dure en

moyenne 100 minutes par nuit soit près de 20% du temps de sommeil total. Le sommeil paradoxal quant à lui en occupe 20 à 25% (27).

### **3.2.2. Durée du sommeil**

Le besoin quotidien de sommeil est défini comme la quantité minimale de sommeil nécessaire pour se sentir en forme et efficace dans la journée. Celle-ci est en moyenne de 7h30 à 8h par 24h. Ces chiffres cachent une importante disparité. Il existe en effet plusieurs phénotypes en termes de durée de sommeil. Si la majorité de la population a en effet besoin de 7 à 8 h de sommeil par 24h, on distingue néanmoins des profils de « courts dormeurs », de « longs dormeurs » et de « moyens dormeurs ».

Les premiers ont besoin de moins de 6h à 6h30 de sommeil par 24h tandis que les seconds dorment plus de 9h30 par nuit. En termes d'architecture de sommeil, les courts dormeurs diffèrent des longs dormeurs par la disparition des deux dernières heures de sommeil composées de sommeil paradoxal et de sommeil lent de stade N2. Autrement dit, il n'y a pas de « compression » des cycles chez les courts dormeurs. Ces derniers présentent cependant une meilleure efficacité du sommeil, avec moins de veille intra-sommeil et moins de sommeil lent stade 1. Tout particulièrement, il est intéressant de remarquer que les deux groupes ont une durée égale de sommeil lent de stade N3 lorsque celle-ci est exprimée en minutes (33).



### 3.3. Fonctions du sommeil

Quel est le rôle du sommeil ? Cette question pourtant simple en apparence revêt encore un voile de mystère. Y répondre nécessite de tenir compte de l'hétérogénéité du sommeil, ce dernier se composant de sommeil lent et de sommeil paradoxal. Le sommeil est un comportement qui est retrouvé chez toutes les espèces, avec une régulation homéostatique conservée à travers les âges. Une telle pérennité semblerait plaider en faveur d'une fonction essentielle du sommeil à la survie. Citons ainsi Rechtschaffen, l'un des pionniers de la recherche sur le sommeil, quand il écrit : « si le sommeil n'a pas une fonction absolument vitale, alors il s'agit de la plus grosse erreur que l'évolution n'ait jamais faite » (34).

Il est possible de regrouper les théories sur la fonction du sommeil en deux grands cadres :

- fonction de restauration/récupération et de conservation de l'énergie
- fonction de consolidation mnésique et de plasticité synaptique.

#### **3.3.1 Fonctions de restauration/récupération et de conservation de l'énergie**

Le sommeil lent profond est augmenté tant en durée qu'en pourcentage relatif dans les situations de dépense énergétique et d'anabolisme élevé. De plus, Il est intéressant de noter que la sécrétion d'hormone de croissance (ou Growth Hormone) a lieu principalement durant les phases de sommeil lent profond (35). Adam (36) et Oswald (37) proposèrent ainsi que le sommeil puisse avoir une fonction restauratrice en favorisant la synthèse protéique. Par la suite, Berger et Philips postulèrent que le principal rôle du sommeil était la conservation de l'énergie (38). En effet, les espèces homéothermes paieraient un lourd tribut énergétique pour assurer l'endothermie. Le

sommeil permettrait une diminution des dépenses énergétiques du fait d'une diminution du métabolisme de base. Il fixerait une limite aux dépenses énergétiques au-delà de laquelle le sujet s'endormirait. Parallèlement, Benington et Heller émirent l'hypothèse que la fonction principale du sommeil serait la récupération énergétique via la reconstitution des stocks de glycogène au niveau astrocytaire (39). Au cours de l'éveil, l'activité neuronale entraînerait une dégradation du glycogène avec libération concomitante d'adénosine. Celle-ci entraînerait une hyperpolarisation des systèmes thalamo-corticaux, entraînant la genèse d'ondes lentes et de sommeil lent profond, permettant une restauration des stocks de glycogène. Cependant, ces théories firent l'objet de nombreuses objections (40). Il fut par exemple opposé au modèle de conservation de l'énergie de Berger et Philips que le métabolisme cérébral était augmenté durant le sommeil paradoxal, et qu'au final le peu d'énergie économisée durant le sommeil ne pouvait en faire sa fonction principale (40). De même, il fut opposé à la théorie restauratrice d'Adam et Oswald que la synthèse protéique serait en fait plus importante durant la journée qu'au cours de la nuit (41). De plus, si le sommeil avait une fonction principalement restauratrice, on pourrait s'attendre à ce que les animaux étant les plus grands et ayant les cerveaux les plus volumineux soient ceux qui aient le besoin en sommeil le plus important. Or il semble que ce soit justement l'inverse, les herbivores ayant le sommeil le plus réduit et les animaux de faible corpulence étant ceux qui dorment le plus (42)(43).

### **3.3.2. Fonction de plasticité synaptique et de consolidation mnésique**

De nombreuses observations ont permis de proposer que le sommeil puisse jouer un rôle actif dans les mécanismes de consolidation mnésique et de plasticité cérébrale.

La durée totale de sommeil étant maximale à la naissance, et les premières années de vie jouant un rôle majeur dans le développement cérébral, un lien entre sommeil et maturation cérébrale a été proposé (44)(45).

D'autres modèles expérimentaux ont par la suite été explorés afin d'étudier le lien entre plasticité cérébrale et sommeil, conduisant à de nombreuses recherches sur le phénomène d'hibernation. Celui-ci serait en effet caractérisé par des modifications majeures sur le plan neuronal en faisant intervenir des mécanismes de plasticité cérébrale ayant lieu au cours de phases de sommeil à ondes lentes(47) (46).

L'hypothèse d'un lien entre sommeil à onde lente et plasticité synaptique a été théorisé plus en avant par Tonino et Cirelli (48). Ces derniers ont proposé que le sommeil à onde lente puisse permettre un rééquilibrage au niveau de la synapse, assurant ainsi une homéostasie synaptique. Schématiquement, la veille serait le siège de mécanismes de potentialisation synaptique secondaires aux phénomènes d'apprentissages qui y ont lieu. Cette potentialisation entraînerait le renforcement voire la création de nouvelles synapses au niveau neuronal. Tonino et Cirelli proposèrent que durant les phases de sommeil à ondes lentes, un mécanisme d'affaiblissement synaptique ou 'downscaling' ait lieu, permettant d'éliminer les connexions synaptiques non efficaces et à l'inverse de renforcer celles qui le sont. Ce mécanisme permettrait un retour progressif du 'poids synaptique' à un niveau de base durant le sommeil. Il en résulterait une meilleure efficacité du réseau neuronal (49).

Cette hypothèse a été renforcée par la modélisation informatique de l'impact de la force synaptique sur le sommeil lent profond (50)(51). Ce modèle propose que la diminution de la force synaptique pendant la nuit pourrait expliquer le déclin du sommeil à onde lente au cours de celle-ci. Schématiquement, plus la force

synaptique et donc plus les connexions corticales seraient puissantes, plus le réseau serait synchronisé et plus l'activité à onde lente retrouvée en EEG serait importante. L'affaiblissement synaptique provoquerait inversement une diminution progressive de cette activité à onde lente au cours de la nuit, ce qui est précisément retrouvé *in vivo*. Le sommeil à onde lente serait ainsi à la fois l'origine et le reflet des mécanismes de plasticité synaptique ayant lieu durant le sommeil.

La participation du sommeil dans les mécanismes de plasticité synaptique pourrait rendre compte d'une autre fonction du sommeil, celle qu'il pourrait jouer dans les mécanismes d'apprentissage et de consolidation mnésique (52).

Dès 1994, Wilson et McNaughton démontrèrent chez le rat la réactivation au cours du sommeil à onde lente de certaines cellules hippocampiques. Ces cellules, dites 'cellules de lieux', déchargent spécifiquement en fonction de l'endroit de la cage où le rat se situe, formant ainsi une 'carte' qui se modifie en fonction des déplacements de l'animal. Les auteurs montrèrent qu'au décours de tâches d'exploration d'environnement, les cellules de lieux ayant été activées allaient être réactivées préférentiellement durant les phases de sommeil lent profond faisant suite à l'expérience (53). Ces résultats furent ultérieurement étendus aux cellules corticales, avec la mise en évidence d'une coordination entre les réactivations corticales et hippocampiques (54).

Plusieurs études se sont par la suite intéressées à étudier le sommeil succédant à un apprentissage, et à évaluer la qualité de l'apprentissage en fonction de celui-ci (55)(56). Ces études confirmèrent le rôle important du sommeil à onde lente dans les processus de mémorisation. Peigneux et al. (55) étendirent les résultats qui avaient été obtenus chez le rat en montrant, chez l'homme, l'existence

d'une réactivation durant le sommeil à onde lente des zones hippocampiques qui avaient été activées au cours d'une tâche de mémorisation spatiale. De plus, les auteurs mirent évidence une corrélation entre le degré d'activation hippocampique en sommeil lent profond et l'amélioration des performances au cours de la journée suivante.

Rasch et al. (56) confirmèrent le rôle essentiel du sommeil à onde lente dans les processus de consolidation en réexposant des sujets endormis à une odeur qui avait été présentée durant des tâches de mémorisation. La réexposition de l'odeur en sommeil lent profond au cours de la nuit suivante entraîna une amélioration significative des capacités de mémorisation, avec une activation majorée de l'hippocampe en IRM. Cette amélioration ne fut pas retrouvée si la réexposition à l'odeur avait lieu durant les phases de sommeil paradoxal, ou si le sujet était pour la première fois exposé à l'odeur durant le sommeil.

Ces résultats corroborent l'hypothèse selon laquelle la mémoire déclarative, qui repose sur les structures hippocampiques, pourrait être dépendante du sommeil à onde lente, tandis que la mémoire procédurale bénéficierait plus du sommeil paradoxal (57). Cette théorie, bien que séduisante, a toutefois été discutée par certains auteurs (58).

Si la participation exacte des différents stades reste encore à définir, une littérature de plus en plus conséquente semble indiquer le rôle prépondérant du sommeil dans les mécanismes de plasticité synaptique et de consolidation mnésique. Faut-il en déduire, comme le titrait Hobson dans un article publié dans *Nature*, que le sommeil est 'pour le cerveau et par le cerveau' (59) ?

Ces théories vont-elles à l'encontre des modèles de conservation de l'énergie et de restauration avancées précédemment ?

### **3.3.3. Un modèle pour les unifier tous**

Dans un article récent, Schmidt soumet un modèle visant à unifier les théories précédemment avancées (60). Celui-ci, baptisé 'Energy Allocation Model of Sleep' propose qu'au cours de l'évolution, les espèces auraient adopté différentes stratégies comportementales permettant d'optimiser l'utilisation temporelle de l'énergie afin de maximiser les chances de reproduction et de survie. Selon ce modèle, certaines fonctions biologiques seraient inhibées la journée, permettant une utilisation de l'énergie pour l'exploitation de la niche écologique. Inversement, durant le sommeil, les ressources énergétiques seraient préférentiellement « redirigées » vers les mécanismes de réparation cellulaire, les fonctions immunitaires et la réorganisation du réseau neuronal. Cette distribution des tâches permettrait une meilleure répartition des ressources énergétiques sur 24h en évitant un « pic » des dépenses durant l'éveil. Cette théorie serait étayée par le fait que de nombreux gènes s'exprimeraient de manière préférentielle en état de veille ou de sommeil (61)(62). Ainsi, si les gènes s'exprimant dans la journée seraient liés (entre autre) au métabolisme énergétique et aux mécanismes cérébraux excitateurs, les gènes transcrits principalement durant le sommeil seraient quant à eux, liés à la synthèse protéique, à la plasticité synaptique et au métabolisme membranaire. (61).

Toujours selon ce modèle, l'origine et la fonction du sommeil paradoxal seraient liés à cette nécessité d'allocation des ressources énergétiques. Schmidt postule en effet que chez les espèces endothermes, le besoin de maintenir une température corporelle constante est à l'origine d'une dépense énergétique considérable. Les

mammifères auraient ainsi besoin de 5 à 10 fois plus d'énergie que les espèces ectothermes de taille comparable (c'est à dire ayant la même température corporelle que le milieu ambiant) (63). Comme il a été expliqué plus haut, le sommeil paradoxal se caractérise par une atonie musculaire mais aussi par une abolition des mécanismes de thermorégulation. Les ressources énergétiques ainsi épargnées pourraient être alors orientées vers le système nerveux central.

De même, la fragmentation du sommeil paradoxal au fil des cycles de sommeil successifs serait un mécanisme évolutif permettant le maintien d'une température corporelle stable à un moindre coût énergétique. L'alternance entre sommeil lent (durant lequel une thermorégulation est assurée) et sommeil paradoxal permettrait ainsi d'éviter que la température corporelle ne chute trop bas.

Cette hypothèse permettrait ainsi d'unifier dans un même cadre théorique les différentes fonctions du sommeil, l'énergie épargnée durant celui-ci permettant la poursuite de mécanismes de réorganisation du réseau neuronal (i.e des phénomènes de plasticité synaptique) à un moindre coût.

### 3.4. Processus de régulation du sommeil

Le cycle veille sommeil est soumis à un double contrôle, qui repose sur deux composantes : le **processus circadien** et le **processus homéostatique (64)**. La régulation circadienne (du latin *circa* « proche de », et *dies* « jour ») est assurée via *l'horloge circadienne*, qui va fixer les horaires du sommeil et de l'éveil au cours des 24 heures. La régulation homéostatique est assurée via *la pression de sommeil*, qui va définir les besoins de sommeil. Ces deux composantes vont interagir ensemble afin d'adapter le sommeil tant aux besoins de l'organisme qu'à l'environnement. Nous nous proposons ici de décrire les processus de régulation circadien et homéostatique, avant de détailler la manière dont ils interagissent.

#### 3.4.1. Processus circadien

La régulation circadienne intéresse de nombreuses activités, ne se limitant pas uniquement à la régulation du cycle veille-sommeil. Celle-ci s'applique en effet à des fonctions aussi diverses que la sécrétion hormonale (et notamment la mélatonine), les performances cognitives ou la division cellulaire et la réparation de l'ADN (65)(66). Elle s'effectue via l'horloge circadienne, qui chez l'homme se situe au niveau des noyaux supra chiasmiques (*Supra chiasmatic Nucleus*, SCN) de l'hypothalamus.

L'horloge circadienne peut se définir via deux principales propriétés (66) : une activité rythmique caractérisée par une période endogène proche de 24 heures et la nécessité d'être synchronisée.

L'activité rythmique de l'horloge circadienne est secondaire à des cascades moléculaires ayant lieu au sein des neurones des SCN. Des « gènes horloges », via



des mécanismes complexes de synthèse protéique et de rétrocontrôles positifs et négatifs, y sont alternativement exprimés puis inhibés, générant ainsi la rythmicité de l'horloge circadienne (67). Le rythme de celle-ci, aussi appelée période endogène, dépend de la cinétique des boucles de contrôle et rétrocontrôle. Celui-ci est en moyenne de 24,2 heures chez l'homme, 95% de la population ayant une période comprise entre 23h30 et 24h30 (68). Les sujets avec une période courte seront classiquement du matin tandis que ceux avec une période longue seront plus volontiers du soir (69).

La période endogène n'étant pas exactement de 24h, un mécanisme de synchronisation est indispensable afin que l'individu ne se décale pas progressivement. En effet, en l'absence de ce mécanisme, un individu dont la période endogène serait de 24h30 se décalerait de 30 minutes tous les jours, d'où la nécessité d'avancer l'horloge quotidiennement de 30 minutes.

Cette synchronisation repose sur des synchroniseurs externes, au premier rang desquels se trouve la lumière. Celle-ci est détectée au niveau de la rétine interne par des cellules spécifiques, les cellules ganglionnaires à mélanopsine. Il semblerait que celles-ci se projettent directement au niveau de différentes structures impliquées dans la régulation des états de veille et sommeil, dont les NSC, via des voies différentes des voies visuelles, dites non visuelles (70). L'effet de la lumière sur l'horloge circadienne dépend de multiples facteurs. L'intensité de celle-ci et la durée d'exposition tout d'abord. Plus l'intensité de la source lumineuse et plus la durée d'exposition à celle-ci seront importantes, plus grand sera l'impact (71). Un autre facteur qui influe la réponse circadienne est le spectre de la lumière. La sensibilité maximale des cellules ganglionnaires à mélanopsine se situe en effet pour des longueurs d'onde de 480 nm, correspondant à une lumière monochromatique bleue. Ainsi, à durée d'exposition égale, une lumière bleue serait aussi efficace qu'une

lumière blanche 100 fois plus intense (72). Le dernier facteur, qui va déterminer « le sens » de la synchronisation, est l'heure à laquelle la lumière est perçue. La réponse à celle-ci est en effet déterminée par une courbe de réponse de phase. Une exposition à la lumière entre 17h et 5h du matin (soit le minimum thermique) va retarder l'horloge, tandis qu'une exposition entre 5h et 17h va avancer l'horloge. Les réponses maximales sont obtenues juste avant le coucher et juste après le lever, le minimum de réactivité de l'horloge se situant vers 17h (73). Par ce biais, la lumière perçue tout au long de la journée va permettre une synchronisation de l'horloge circadienne, dont la période endogène diffère légèrement de 24h, en l'avançant ou la retardant afin de l'aligner sur un rythme de 24h.

Une altération de ces mécanismes de synchronisation peut se produire en cas d'atteinte des voies visuelles, chez des sujets aveugles par exemples. Ces derniers sont alors en « libre cours », c'est à dire qu'en l'absence d'une synchronisation de leur horloge sur une période de 24h, ils évoluent en fonction de leur rythmicité endogène, se décalant progressivement chaque jour.

Il est intéressant de noter qu'il existe d'autres synchroniseurs externes, dit « non photiques » indépendants de la lumière. En effet, les contacts sociaux, l'exercice physique ou encore l'horaire des prises alimentaires auraient un effet synchroniseur sur l'horloge circadienne.

### **3.4.2. Processus homéostatique**

Si la régulation circadienne contrôle les horaires de survenue du sommeil et de l'éveil, la régulation homéostatique va elle définir les besoins de sommeil de l'individu. Ceux-ci dépendent d'une part du temps passé éveillé depuis la dernière période de sommeil, et d'autre part, de la durée de celle-ci. La régulation homéostatique se fait via un mécanisme de « pression de sommeil », qui va augmenter de manière exponentielle au cours de la journée, et diminuer là aussi de manière exponentielle au cours de la nuit suivante (74). Cette pression de sommeil a été modélisée à partir d'enregistrement électroencéphalographique sur 24 heures, durant lesquels il a été constaté que la quantité d'activité à onde lente (aussi appelée activité delta) augmentait durant l'éveil et diminuait rapidement durant les premières heures du sommeil. En cas d'allongement de la période d'éveil, cette pression de sommeil (tout comme l'activité delta) va continuer à augmenter, avec un effet saturant entraînant une majoration de la somnolence. La nuit faisant suite à une période de privation de sommeil sera marquée par une augmentation de sa durée et par un « rebond » de l'activité delta, c'est à dire une activité delta plus importante qu'au cours d'une nuit normale. Inversement, une sieste en fin d'après-midi diminuera l'activité delta au cours de la nuit suivante. Ces mécanismes sont à l'origine d'une régulation homéostatique du sommeil, ajustant celui-ci en fonction des besoins de l'organisme.

Les corrélats neurophysiologiques de cette régulation n'ont pas encore été entièrement élucidés. Il a toutefois été proposé que celle-ci puisse en partie reposer sur l'adénosine. Cette dernière s'accumulerait au cours de l'éveil, secondairement à la dégradation du glycogène par les neurones. L'accumulation d'adénosine contribuerait en retour à augmenter la propension au sommeil (75).

Cette hypothèse est étayée sur le plan pharmacologique par les propriétés d'un agoniste de l'adénosine, la caféine. La prise de caféine va en effet diminuer la quantité de sommeil lent profond au cours de la nuit qui suit, en plus de diminuer la sensation de somnolence (76).

### **3.4.3. Interactions entre les mécanismes**

En 1982, Borbely propose un modèle de régulation du cycle veille sommeil postulant que les mécanismes de régulation circadien (processus C) et homéostatique (processus S) étaient indépendants entre eux, et que de leur interaction allait résider la régulation du cycle veille sommeil (64). Schématiquement, les processus circadien et homéostatique seraient en opposition de phase, les effets de l'un contrecarrant les effets de l'autre. Au cours de la journée, la pression de sommeil générée par la régulation homéostatique du sommeil augmenterait, accroissant progressivement la propension à s'endormir. Parallèlement, la régulation circadienne serait à l'origine d'une pression d'éveil qui elle aussi augmenterait au cours de la journée, venant annuler les effets de la pression de sommeil. La diminution de luminosité en début de nuit, entrainerait une augmentation de la sécrétion de mélatonine. La pression d'éveil s'effondrerait, et, ne permettant de plus de contrecarrer les effets de la pression de sommeil, induirait ainsi l'endormissement. Inversement, en fin de nuit, la diminution de la pression de sommeil et la ré-augmentation de la pression d'éveil serait à l'origine du réveil (77).

Ces mécanismes de régulation sont sous tendus par des structures anatomiques que nous nous proposons de détailler dans le chapitre suivant.

### 3.5. Bases neuro-anatomiques des systèmes d'éveil et de sommeil

Quels sont les bases neuro-anatomiques sous tendant les phénomènes de sommeil et d'éveil ? Plus encore, quels sont les mécanismes à l'origine du sommeil lent et du sommeil paradoxal ? Nous allons ici successivement aborder les réseaux de l'éveil, du sommeil lent puis du sommeil paradoxal.

#### 3.5.1. Réseau de l'éveil

Le cortex désafférenté, c'est à dire libéré de toute afférence excitatrice, va spontanément osciller dans une gamme de fréquence delta, caractéristique du sommeil lent profond. Plus généralement, c'est tout le système thalamo-cortical qui générera spontanément des ondes lentes s'il est laissé en libre-cours. Les ondes delta sont elles-mêmes le reflet de la sommation des activités synchronisées des cellules pyramidales de la V<sup>ème</sup> couche corticale (78). L'éveil étant caractérisé par des fréquences beaucoup plus rapides en EEG, un mécanisme permettant une activation corticale semble nécessaire.

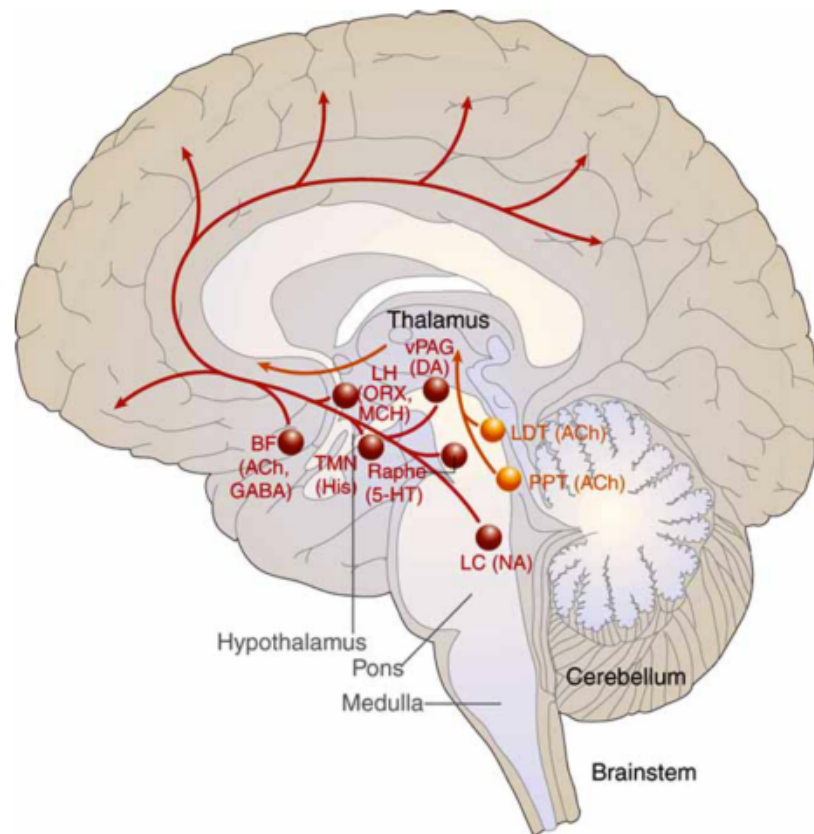
Dès 1930, Von Economo fit l'hypothèse d'un tel mécanisme. Il rapporta en effet qu'un type d'affection virale connue sous le nom d'encéphalite léthargique était liée à une atteinte de l'hypothalamus postérieur et du mésencéphale. Il en déduit que l'éveil était secondaire à un faisceau activateur ascendant débutant au niveau du tronc cérébral (79). Près de 20 ans plus tard, Moruzzi et Magoun confirmèrent l'existence d'un « système réticulé activateur ascendant », débutant dans la partie supérieure du tronc cérébral et se poursuivant dans le diencephale, où il se divise en deux voies distinctes (80). Il est actuellement reconnu que le système activateur ascendant se compose de deux voies principales, chacune comprenant des afférences excitatrices reposant sur des neurotransmetteurs différents (81).

La première voie se composerait de neurones cholinergiques issus de l'aire tegmentale latéro-dorsale (LDT) et des noyaux pédiculo-pontique (PPT). Ces derniers se projetteraient principalement sur le thalamus, activant des relais thalamiques essentiels à la transmission thalamo-corticale.

La seconde voie se projette au niveau hypothalamique, au télencéphale basal et à l'ensemble du cortex cérébral (82). Elle se compose de différentes populations de neurones monoaminergiques :

- des neurones noradrénergiques issus du locus coeruleus
- des neurones histaminergiques issus du noyau tuberomamillaire
- des neurones sérotoninergiques issus du noyau du raphé dorsal
- des neurones dopaminergiques issus de la substance grise periaqueducule

Tous ces neurotransmetteurs vont activer le système thalamo-cortical durant l'éveil, en se projetant à l'ensemble du névraxe, permettant le passage d'un mode synchronisé (avec genèse d'onde delta) à un mode désynchronisé (fig. 2).



**Fig 2. Schéma du circuit activateur ascendant (d'après Schwartz et al. (82))**

De plus, ces différentes populations de neurones seraient sous le contrôle de neurones à hypocretine/orexine (83). Ces derniers vont eux-mêmes venir se projeter sur les autres structures de l'éveil, venant renforcer et « diriger » leur activation. Le rôle essentiel de ces neurones dans les mécanismes d'éveil est conforté par l'étude de la narcolepsie. Cette pathologie se caractérise en effet par des accès de sommeil irrépessibles. Sur le plan physiopathologique, il est maintenant avéré l'existence d'une atteinte des neurones à hypocretine/orexine, avec des taux effondrés d'orexine dans le liquide céphalorachidien (84). Il semble donc que les neurones à hypocretine/orexine jouent un rôle primordial en assurant une activation des circuits de l'éveil.

Si l'éveil est lié à un réseau activateur, qu'en est-t-il du sommeil ? Qu'advient-il de ces projections activatrices au cours de celui-ci ? Nous nous proposons d'étudier cette question ci-dessous.

### **3.5.2. Réseau du sommeil lent**

Plusieurs études avaient déjà mis en évidence le rôle essentiel d'une structure hypothalamique, dont la lésion expérimentale entraînait une insomnie de longue durée (près de 3 semaines) chez l'animal (85). Il a par la suite été démontré que cette structure, appelée noyau préoptique ventrolatéral ou VLPO, était spécifiquement active durant le sommeil lent et qu'elle contenait des neurones GABAergiques inhibiteurs (86). Ces neurones se projettent sur l'ensemble des structures activatrices du réseau de l'éveil. Inversement, ces dernières enverraient des projections inhibitrices vers le VLPO, permettant un contrôle et un rétrocontrôle mutuel. Il est ainsi proposé que durant l'éveil, le VLPO soit inhibé par les structures excitatrices décrites plus haut via des projections inhibitrices tandis que, durant le sommeil, le VLPO s'activerait, inhibant les structures responsables de l'éveil via des projections GABAergiques (87).

Le système thalamo-cortical, libéré des afférences excitatrices, pourrait ainsi osciller à sa fréquence propre et générer des ondes delta.

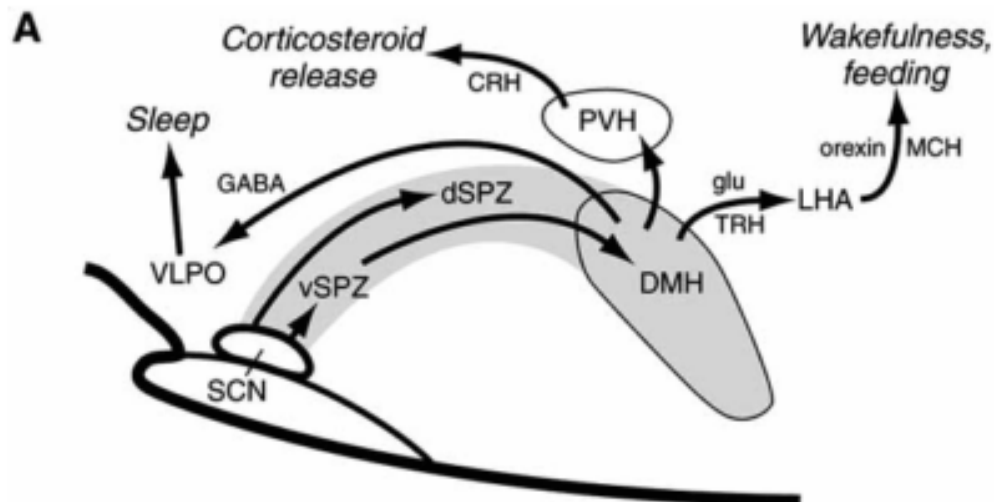
Cependant, quels sont les mécanismes permettant de passer d'un état à un autre ? De l'éveil au sommeil et réciproquement ? Comme il a été décrit plus haut (cf processus de régulation du sommeil), le cycle veille sommeil est soumis à un double contrôle, reposant sur deux composantes : une régulation circadienne via l'horloge circadienne, et une régulation homéostatique via la pression de sommeil. Il est



proposé que l'interaction entre ces deux mécanismes soit responsable de l'alternance veille sommeil, en modulant l'activité du VLPO.

De quelle manière ? La régulation homéostatique reposerait sur l'adénosine, produit de dégradation de l'AMP (adénosine mono phosphate) au sein des neurones et des cellules gliales. Plus les cellules nerveuses seraient actives, plus la production d'adénosine serait augmentée (88). Celle-ci irait se lier à au moins 4 types de récepteurs, dont les récepteurs A1 et A2a. Le premier aurait une activité inhibitrice et serait largement distribué dans le cerveau, tandis que le second serait surtout localisé aux noyaux gris centraux, où se situe le VLPO. Ainsi, l'augmentation de l'adénosine au cours de l'éveil entraînerait-elle une diminution de l'activité des réseaux de l'éveil via les récepteurs A1, et une augmentation de l'activité du VLPO via les récepteurs A2a, conduisant à l'endormissement (89).

La régulation circadienne repose quant à elle sur l'horloge circadienne, qui serait générée par les noyaux supra chiasmatiques (SCN). Une lésion de ces derniers entraîne en effet une abolition du cycle veille sommeil sans toutefois influencer sur la durée de sommeil lent et paradoxal, ni sur les phénomènes de rebond après une privation de sommeil (90). Les SCN agiraient via des projections sur deux structures, les noyaux subparaventriculaires (SPZ) et le noyau dorsomédial de l'hypothalamus (DMH) (91). Ce dernier enverrait des projections GABAergique inhibitrice vers le VLPO, permettant de moduler son activité en fonction de divers synchroniseurs externes photiques comme non photiques.



**Fig 3. Neuro anatomie de la régulation circadienne (d'après Schwartz et al. (82))**

Pour résumer, l'endormissement puis le sommeil seraient induits par l'augmentation des concentrations extracellulaire d'adénosine et l'intégration au sein du complexe SCN-SPZ-DMH de différents synchroniseurs externes, au premier rang desquels le passage jour-nuit, entraînant *in fine* une activation du VLPO. Ce dernier irait alors inhiber l'activité des réseaux de l'éveil via des projections GABAergiques, permettant au système thalamo-cortical de s'affranchir des afférences excitatrices. Celui-ci pourra donc se synchroniser et osciller à sa fréquence propre, soit un rythme delta. La dégradation de l'adénosine au cours de la nuit, associée à l'augmentation de la luminosité en fin de nuit, entraîneraient alors une « bascule » avec comme conséquence une inhibition du VLPO par les circuits de l'éveil, et la survenue de celui-ci (82).

Ce modèle n'explique toutefois pas la survenue du sommeil paradoxal, caractérisé par une activité électroencéphalographique proche de l'éveil... Celui-ci serait en fait généré par un réseau propre : le réseau du sommeil paradoxal.

### **3.5.3. Réseau du sommeil paradoxal**

Michel Jouvet, au début des années 1960, découvrait que le tronc cérébral était nécessaire et suffisant à la genèse du sommeil paradoxal. En effet, les chats auxquels on avait retiré toutes les structures cérébrales supérieures à l'exception du tronc cérébral continuaient à présenter des phases de sommeil paradoxal. Il fut par la suite montré qu'une structure en particulier était responsable du déclenchement du sommeil paradoxal : le noyau sublatérodorsal (SLD). En fonction de la lésion de celui, l'on constate en effet soit une disparition totale du sommeil paradoxal, soit une disparition de l'atonie musculaire (92). Le SLD serait sous le contrôle de plusieurs populations de neurones « SP off » et « SP on ». Ces derniers possèderaient une horloge endogène spécifique permettant d'évaluer les besoins de l'organisme en sommeil paradoxal (93).

Au final, il apparaît que les mécanismes régissant le sommeil et l'éveil sont intrinsèquement liés, l'un ne pouvant se concevoir sans l'autre. Ces mécanismes révèlent de plus une grande adaptabilité du sommeil à l'environnement, via des systèmes de régulation très fins. Un des facteurs environnementaux qui va fortement moduler la régulation du sommeil est le statut métabolique de l'organisme. Cependant, par quels circuits se fait cette interaction ?

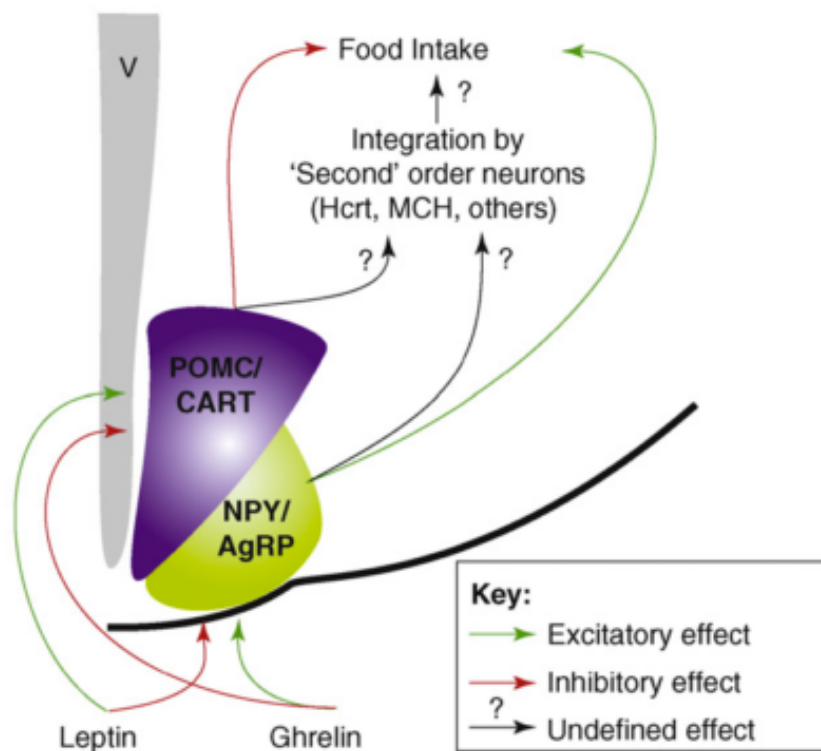
### **3.6. Sommeil et métabolisme : des circuits communs**

Chez l'animal, la privation de nourriture est associée à une augmentation de la vigilance et une réduction de la durée de sommeil, probablement afin de maximiser les comportements de recherche alimentaire (94). A l'inverse, la privation chronique de sommeil entraîne une majoration des dépenses énergétiques et une perte de poids, témoignant du rôle probable du sommeil en termes de conservation énergétique (cf « fonctions du sommeil »). Au niveau cérébral, une structure en particulier semble impliquée tant dans la régulation du sommeil que dans la régulation métabolique : l'hypothalamus (95). Comme il a été décrit précédemment, l'hypothalamus, via le VLPO, induit le sommeil en inhibant le faisceau réticulé activateur ascendant via des projections gabaergiques. L'hypothalamus joue de plus un rôle central dans la régulation métabolique en intégrant différents signaux, notamment hormonaux (i.e la leptine et la ghreline), autonomiques et environnementaux via l'éminence médiane et les neurones arqués (95).

Plus précisément, la leptine et la ghreline vont agir via différents peptides sécrétés par les neurones du noyau arqué. Citons Le peptide Y (NPY) et le peptide lié à l'agouti (AgRP) qui sont orexigènes, tandis que la proopiomélanocortine (POMC) et les transcrits relatifs à l'amphétamine et la cocaïne (CART) sont eux anorexigènes.

La leptine va ainsi venir inhiber les neurones arqués qui coexpriment le peptide Y (NPY) et le peptide lié à l'agouti (AgRP), et au contraire activer les neurones à proopiomélanocortine (POMC) qui coexpriment les transcrits relatifs à l'amphétamine et la cocaïne (CART), entraînant aussi une réponse orexigène. La ghreline aura quant à elle l'action opposée, entraînant une réponse orexigène (96).

Les neurones arqués se projettent ensuite vers l'hypothalamus latéral, où le signal est intégré afin de produire une réponse comportementale adaptée (fig 3).



**Fig 4. Circuit hypothalamique régulant le métabolisme énergétique (d'après Adamantis et al. (6))**

La leptine et la ghreline vont agir sur un autre peptide hypothalamique, l'orexine. Les neurones à orexine/hypocrétine ont un rôle primordial dans le réseau de l'éveil, en allant se projeter sur l'ensemble des structures responsables de l'éveil pour les stimuler. Cependant, en plus de son implication dans la promotion de l'éveil, l'orexine aurait aussi un rôle primordial dans la régulation énergétique. C'est d'ailleurs historiquement la première fonction qui lui fut découverte, le terme orexine venant du grec « orexis » et signifiant appétit. L'orexine augmenterait l'appétit via la stimulation du NPY et l'inhibition de la POMC (97)(94). L'implication de l'orexine dans la consolidation de l'éveil pourrait jouer un rôle essentiel dans la bonne exécution

des comportements alimentaires. Le maintien d'un état d'éveil durant la recherche de nourriture et son ingestion est en effet essentiel à la survie de l'animal (36). Cette réponse adaptative est absente chez les souris transgéniques dépourvues de neurones à orexine, qui ne parviennent pas à rester éveillées en dépit de réserves énergétiques basses (94).

Les sujets souffrant de troubles des conduites alimentaires, et notamment les patientes anorexiques, présentent-elles aussi des réserves énergétiques fortement diminuées. Compte-tenu des profondes interrelations qui unissent les mécanismes de régulation du métabolisme d'une part, et du sommeil d'autre part, il semble probable que ce dernier puisse être impacté dans les TCA.

Cependant, quelle est la nature des modifications du sommeil retrouvés chez ces patientes ?

Le sommeil des patientes boulimiques, dont le poids est le plus souvent préservé, est-il lui aussi altéré ?

Afin de répondre à ces questions, une revue systématique de littérature a été réalisée.

## OBJECTIFS

La dernière décennie a été marquée par une compréhension nouvelle des interrelations entre régulation métabolique et régulation du sommeil. En pratique clinique, les patientes souffrant de TCA se plaignent fréquemment de troubles du sommeil, dont l'étiopathogénie reste mystérieuse.

Afin de mieux caractériser les modifications du sommeil dans l'anorexie mentale et la boulimie, nous avons réalisé une revue systématique de littérature pour colliger et synthétiser l'ensemble des études portant sur l'altération de celui-ci dans les TCA. Nous avons divisé les résultats en fonction du trouble alimentaire considéré, et, dans le cas de l'anorexie, avons distingué les études portant sur les patientes en phase aiguë de la pathologie de celles s'intéressant aux effets de la renutrition sur le sommeil.

Notre but était de définir pour l'anorexie mentale et la boulimie la nature des troubles du sommeil observés, tant subjectivement par les patientes qu'objectivement en polysomnographie.

## MATERIELS ET METHODES

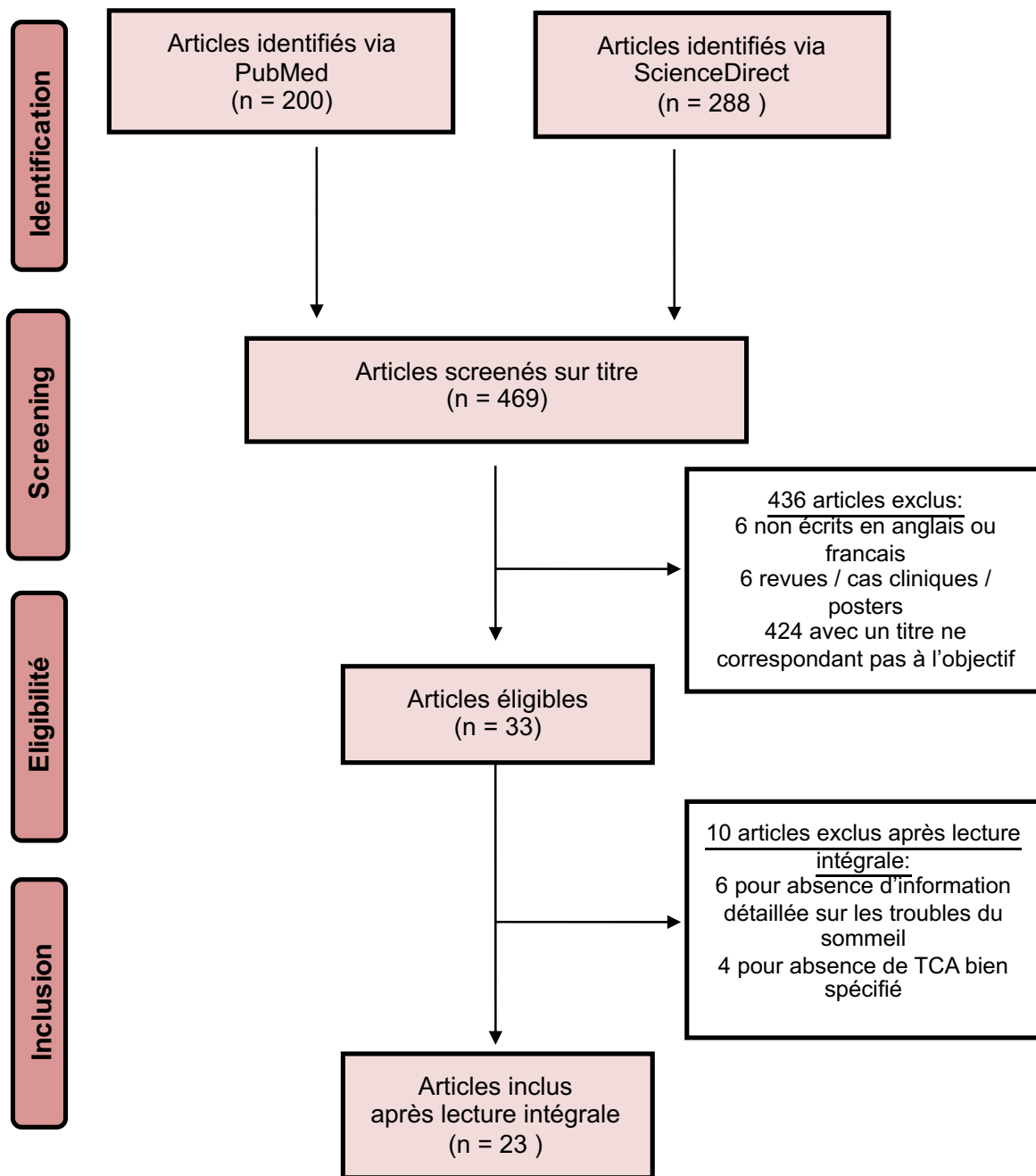
Une revue de littérature a été réalisée selon la méthodologie PRISMA (98) en utilisant les bases de données Pubmed et ScienceDirect, avec l'algorithme de mots clés suivant ["SLEEP" AND ("ANOREXIA NERVOSA" OR "BULIMIA NERVOSA")].

Le processus de sélection des articles est présenté dans la figure 1. Dans un premier temps, une sélection des articles à partir des titres a été réalisée par les deux auteurs. Les articles inclus étaient les articles originaux portant sur l'évaluation du sommeil chez les patientes anorexiques et boulimiques. Pendant cette sélection, les articles étaient exclus s'ils n'étaient pas écrits en anglais ou en français et si le titre ne correspondait pas au sujet de l'étude. Les deux listes d'articles étaient ensuite comparées, et, en cas de désaccord, la décision était obtenue par consensus. Un deuxième tour de sélection, comprenant la lecture intégrale des articles précédemment sélectionnés, était ensuite réalisé par les deux mêmes auteurs. Les désaccords survenant durant ce deuxième tour étaient résolus de manière similaire au premier tour.

Les critères d'exclusion des articles étaient les suivants :

- absence de données originales (revues de la littérature)
- absence de rapport direct avec l'objectif de l'étude





**Schéma 1. Diagramme de flux représentant le processus de sélection des articles**

## RESULTATS

Les tableaux suivants décrivent la méthodologie et les principaux résultats des articles inclus. Ceux-ci ont été regroupés en fonction du trouble alimentaire étudié, anorexie mentale ou boulimie, et, dans le cas de l'anorexie, ont été divisés en fonction de la méthodologie employée : étude du sommeil à la phase aiguë du trouble, ou comparaison du sommeil avant et après un protocole de renutrition.

Ils s'agencent comme suit :

Ils s'agencent comme suit :

- tableau 1 : troubles du sommeil chez les patientes anorexiques à la phase aiguë du trouble
- tableau 2 : évolution du sommeil avant et après renutrition dans l'anorexie mentale
- tableau 3 : troubles du sommeil chez les patientes boulimiques à la phase aiguë du trouble

## **1. Troubles du sommeil chez les patientes anorexiques à la phase aiguë du trouble (tableau 1)**

Les plaintes du sommeil sont fréquentes chez les patientes anorexiques. Kim et al, dans une population de 84 patientes anorexiques, rapportaient que 58,3% d'entre elles témoignaient de troubles subjectifs du sommeil, principalement des insomnies d'endormissement et des difficultés de maintien de sommeil (99).

En polysomnographie, la plupart des études mettaient en avant une altération de la continuité du sommeil chez les patientes anorexiques comparativement aux sujets contrôles (100–104). L'efficacité du sommeil était diminuée dans la plupart des études, tandis que le nombre d'éveils nocturnes et temps d'éveil après endormissement (ou WASO dans la littérature anglo-saxonne) étaient augmentés, conduisant à une plus grande fragmentation du sommeil.

La macroarchitecture était elle aussi altérée. Une diminution du sommeil lent profond était retrouvée dans plusieurs études (101,102,104–106). Celle-ci semblait plus importante chez les patientes restrictives pures comparativement aux patientes anorexiques présentant des conduites de purge (104). Deux études trouvaient une corrélation positive entre poids (exprimé en IMC ou en pourcentage du poids idéal) et temps passé en sommeil lent profond (101,105). Réciproquement, une troisième étude rapportait une corrélation positive entre le degré de dénutrition (là aussi exprimé en pourcentage du poids idéal), le nombre d'éveils nocturnes et le WASO (104). Cette altération du sommeil à onde lente en analyse visuelle (cotation des stades de sommeil par « époques » de 30 secondes) était confortée par les résultats en analyse spectrale de deux études (101,102). Ces dernières mettaient en évidence une importante diminution de l'activité delta chez les patientes anorexiques, avec

une concentration de celle-ci dans le premier cycle de sommeil. Les auteurs retrouvaient de plus une corrélation positive entre IMC et activité delta chez les patientes.

A l'opposé de cette diminution du sommeil lent profond était retrouvée par deux études une augmentation du temps passé en stade 1, le stade de sommeil le plus léger (104,107). Une corrélation positive entre poids et durée de stade 1 était également retrouvée dans un article (104).

Parallèlement aux atteintes de la macrostructure du sommeil, de rares études se sont intéressées à la microstructure du sommeil. Della Marca et al. retrouvaient en effet un taux de CAP et une durée moyenne des CAP plus importantes chez les patientes anorexiques, attestant d'un sommeil plus instable (100). En accord avec Nobili et al. (101), ils retrouvaient de plus une augmentation des micro-éveils chez ces patientes, allant dans le sens d'une plus grande fragmentation du sommeil.

Comparativement au sommeil lent, les résultats sur le sommeil paradoxal étaient plus ambigus.

Sur l'ensemble des études en PSG, seulement deux retrouvaient une diminution du sommeil paradoxal chez les patientes anorexiques (100,103). A l'exception d'une étude, aucun raccourcissement de la latence d'apparition du sommeil paradoxal n'était retrouvé chez ces patientes (106).

Deux études ont inclus des groupes de patients déprimés en plus des groupes de patientes souffrant de TCA (103,108). Le sommeil de ces dernières ne différait pas ou peu du sommeil des sujets déprimés, en dehors d'éveils nocturnes plus fréquents et plus longs (103). Toutefois les deux groupes étaient eux-mêmes difficilement différenciables des sujets contrôles (103,108). Afin de tester plus en avant l'hypothèse d'une étiologie commune aux troubles dépressifs et aux TCA,

Lauer et al réalisèrent des tests d'induction cholinergique du sommeil paradoxal. Il a en été effet démontré que, chez des patients déprimés, la perfusion d'un agent cholinergique provoquait un raccourcissement de la latence d'apparition du sommeil paradoxal, ce raccourcissement étant plus prononcé que chez des sujets sains. Ces tests ne permirent pas de mettre en évidence de différences entre patientes anorexiques et sujets sains, à l'inverse des sujets déprimés (108).

Enfin, deux études ont recherché des corrélats physiopathologiques entre TCA et troubles du sommeil. Lauer et al. dans une étude de neuro-imagerie retrouvaient une augmentation du sommeil lent profond et une diminution du sommeil paradoxal chez les patientes présentant un élargissement ventriculaire comparativement à celles qui en étaient indemnes (109). Récemment, Sauchelli et al., mettaient en avant une forte corrélation entre taux d'orexine et trouble du sommeil chez des patientes anorexiques (110), les patientes ayant les plus haut taux plasmatiques d'orexine étant celles déclarant avoir le sommeil le plus perturbé.

Auteurs, Année	Caractéristique de la population	Techniques employées	Principaux résultats
Sauchelli et al, 2016 (110)	<b>48 patientes anorexiques</b> (DSM-IV-TR) et 98 sujets contrôles	Dosage sanguin de l'orexine au début de l'hospitalisation en HDJ  SCID-I PSQI Actimétrie (mesure de l'activité physique) EDI SCL 90 R	<p><b>Les patientes anorexiques exprimaient plus de plaintes subjectives de sommeil comparativement aux sujets contrôles (p=0,026).</b></p> <p><b>Une forte corrélation entre orexine et troubles du sommeil</b> était retrouvée (plus le taux d'orexine était élevé, plus les troubles du sommeil étaient importants).</p> <p><b>Un taux élevé d'orexine et un sommeil inefficace étaient prédicteurs d'un mauvais pronostic.</b></p> <p>Cependant, il n'y avait pas de différence de concentration plasmatiques en orexine entre patientes anorexiques et sujets contrôles.</p>
Kim et al, 2010 (99)	<b>84 patientes anorexiques</b> , 253 patientes boulimiques, 64 patientes présentant un TCA non spécifié (DSM-IV)	DSM IV EDI-2 et Questionnaires non spécifiés	<b>58,3 %</b> des patientes anorexiques présentaient des troubles subjectifs du sommeil. Les plaintes les plus fréquemment retrouvées étaient des <b>insomnies d'endormissement</b> et de <b>maintien du sommeil</b> .
Della Marca et al, 2004 (100)	<b>6 patientes anorexiques</b> , 6 patientes boulimiques et 6 sujets contrôles (DSM-IV)	PSG, avant tout traitement. Analyse visuelle avec scoring des CAP et des micro-éveils EDI-2 HamD	<p>Comparativement aux sujets contrôles, les patientes anorexiques présentaient une <b>diminution de l'efficacité du sommeil</b> (79,2% vs 95,6%, p&lt;0,01) et une <b>diminution du pourcentage de sommeil paradoxal</b> (13,6% vs 23,4%, p&lt;0,01).</p> <p>Les patientes anorexiques montraient une <b>altération de la microstructure du sommeil</b> avec un <b>taux de CAP</b> et une <b>durée moyenne des CAP</b> augmentés,</p>

			tout comme la durée <b>moyenne des micro-éveils</b> (38,7 vs 13, p=0,004)
Nobili et al. 2004 (101)	<b>20 patientes anorexiques</b> (DSM-IV), 12 sujets contrôles <b>Tous les sujets étaient exempts de comorbidités psychiatriques</b>	PSG, dans la première semaine d'hospitalisation  K-SASDS-PL	Comparativement aux sujets contrôles, les patientes anorexiques présentaient une <b>augmentation du nombre d'éveils nocturnes</b> (5,8 vs 0.2, p<0,001), de <b>micro-éveils</b> (p<0,001), du <b>WASO</b> (p<0,001) et une diminution du <b>sommeil lent profond</b> , tant en minutes (88,2 vs 145,2, p<0,001) qu'en pourcentage (20,6 vs 31, p<0,001).  En analyse spectrale, une <b>diminution de l'activité delta (SWA)</b> (p<0,001) et thêta (p<0,01) était retrouvé chez les patientes anorexiques. <b>Une corrélation positive entre SWA et IMC</b> était retrouvée chez les patientes anorexiques.
Nobili et al. 1999 (102)	<b>10 patientes anorexiques</b> (DSM-IV), 10 sujets contrôles <b>Les sujets ne présentaient pas de troubles de l'humeur</b>	PSG, dans la première semaine d'hospitalisation	Comparativement aux sujets contrôles, les patientes anorexiques présentaient une <b>augmentation du nombre d'éveils nocturnes</b> (5,2 vs 0.2, p<0,004), du <b>WASO</b> (57,1mn vs 1,3 mn, p<0,001), et une <b>diminution de l'efficacité du sommeil</b> (p<0,008) ainsi qu'une diminution du <b>sommeil lent profond</b> , tant en minutes (79,9 vs 143,8, p<0,0001) qu'en pourcentage (19,5 vs 30,6 p<0,001).  En analyse spectrale, une <b>diminution de l'activité delta (SWA)</b> était retrouvée entre les patientes anorexiques et les sujets contrôle, et ce pour chaque cycle. <b>Chez les patientes, l'activité delta était surtout concentrée dans le premier cycle.</b>

<p><b>Delverme et al, 1992 (103)</b></p>	<p><b>11 patientes anorexiques</b> (DSM-III-R), 11 patients souffrant d'état dépressif majeur (EDM) et 11 sujets contrôles</p>	<p>PSG, <i>une semaine environ après l'hospitalisation</i></p> <p>SADS HamD</p>	<p>Comparativement aux sujets contrôles, les patientes anorexiques présentaient <b>une augmentation de la durée des éveils</b> (<math>p &lt; 0,01</math>), <b>une diminution de l'efficacité du sommeil</b> (<math>p &lt; 0,01</math>) et <b>une diminution du temps passé en sommeil paradoxal</b> (<math>p &lt; 0,01</math>) (en minutes).</p> <p>Comparativement aux sujets dépressifs, <b>les patientes anorexiques présentaient une augmentation du nombre et de la durée des éveils</b> (<math>p &lt; 0,01</math>).</p>
<p><b>Lauer et al, 1990 (108)</b></p>	<p>(Même population que Lauer et al, 1988)</p> <p><b>20 patients anorexiques</b> (DSM-III-R), dont 9 avec un EDM concomitant, 10 patients boulimiques, dont 5 avec un EDM concomitant. 10 patients présentant un EDM de type mélancolique, 10 sujets contrôles</p>	<p>PSG, <i>en moyenne 11 jours après admission</i></p> <p><b>Cholinergic REM induction Test.</b> CIDI, IMPS-D</p>	<p>Aucune différence significative dans l'architecture du sommeil n'était retrouvée entre les patientes anorexiques et les sujets contrôles.</p> <p>Le test d'induction du sommeil paradoxal ne retrouvait <b>pas de réduction de latence du REM sleep</b>, contrairement aux sujets déprimés.</p>
<p><b>Lauer et al, 1989 (109)</b></p>	<p><b>10 patientes anorexiques</b>, 5 patientes boulimiques (109)</p>	<p>PSG, TDM cérébrale T3, Cortisol</p>	<p><b>90 % des patientes anorexiques présentaient une dilatation ventriculaire et un élargissement des espaces cérébrospinaux.</b> Les patientes anorexiques et boulimiques avec un élargissement ventriculaire présentaient une augmentation du pourcentage de sommeil lent profond et une diminution du sommeil paradoxal comparativement aux sujets ne présentant pas d'élargissement.</p>



Lauer et al, 1988 (111)	<p><b>20 patients anorexiques</b> (DSM-III), dont 9 avec un EDM concomitant, 10 patients boulimiques, dont 5 avec un un EDM concomitant, 10 sujets controles</p>	<p>PSG, en moyenne 11 jours après admission</p> <p><b>Cholinergic REM induction Test.</b></p>	<p>Aucune différence significative dans l'architecture du sommeil n'était retrouvée entre les patientes anorexiques et les sujets contrôles.</p> <p>Aucune différence n'était retrouvée entre les patientes anorexiques et les contrôles après le test d'induction du REM sleep.</p>
Levy et al, 1988 (104)	<p>(Extension de Levy et al, 1987)</p> <p><b>9 patients anorexiques</b> (DSM III), 9 patients boulimiques 10 sujets contrôles</p>	<p>PSG</p> <p>BDI, EAT, HamD</p>	<p>Comparativement aux sujets contrôles, les patientes anorexiques présentaient une <b>diminution du temps total de sommeil</b> et de <b>l'efficacité du sommeil</b>, une <b>augmentation du WASO</b>, du <b>temps passé en stade 1</b>, et <b>diminution du temps passé en SWS</b>, notamment chez les patientes restrictives pures.</p> <p><b>Présence d'une corrélation entre dénutrition et temps de sommeil total, efficacité du sommeil et WASO.</b></p>
Levy et al, 1987 (105)	<p><b>6 patients anorexiques</b> (DSM III), 9 patients boulimiques, 10 sujets contrôles</p> <p><i>Les sujets ne présentaient pas de troubles de l'humeur.</i></p>	<p>PSG, dans les 72 heures suivant l'hospitalisation</p> <p>RDC, BDI, EAT, HamD</p>	<p><b>Diminution du temps passé en SWS</b> chez les patients anorexiques comparativement aux sujets contrôles, notamment chez les patientes restrictives pures.</p> <p><b>Corrélation entre dénutrition et temps passé en SWS.</b></p>
Walsh et al, 1985 (107)	<p><b>8 patientes anorexiques</b>, 16 patientes boulimiques et 14 sujets contrôles.</p> <p><i>4 des 8 AN et 6 des 14 BN présentaient un EDM.</i></p>	<p>EEG nocturne, Patient déjà dans le système de soins, sans précisions.</p> <p>HamD EAT</p>	<p>Comparativement aux sujets contrôles, les patientes anorexiques présentaient une <b>diminution du temps total de sommeil</b>, du <b>stade 2 en minutes</b> et une <b>augmentation du stade 1</b>. Une <b>corrélation positive existait entre dénutrition et durée du stade 1 et densité en mouvement oculaire rapide.</b></p>

			<b>Une corrélation positive existait entre dénutrition et durée des cycles de REM.</b>
<b>Katz et al, 1984 (112)</b>	<b>20 patientes anorexiques, 10 sujets contrôles</b>	PSG <i>durant la première semaine d'hospitalisation</i>	Comparativement aux sujets contrôles, les patientes anorexiques présentaient <b>une diminution de la latence d'apparition du sommeil paradoxal.</b>
<b>Neil et al, 1980 (106)</b>	<b>17 patientes anorexiques, 10 contrôles</b>	EEG	Comparativement aux sujets contrôles, <b>les patientes anorexiques avec un EEG de base normal présentaient une diminution du SWS et une réduction de la latence d'apparition du sommeil paradoxal</b> , tandis que celles avec un EEG anormal présentaient une diminution du sommeil paradoxal.

BDI = Beck Depression Inventory, CAP = Cyclic Alternating Pattern, DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, EAT = Eating Attitude Scale, EDI = Eating Disorder Inventory, HamD = Hamilton Rating Scale for depression, PSG = Polysomnographie, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index, SADS = Social Avoidance and Distress Scale, K-SASDS-PL = Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children--Present and Lifetime, SCID = Structural Clinical Interview for DSM disorder, SCL 90 = Symptom Checklist 90

**Tableau 1. Caractéristiques et principaux résultats des études incluses concernant les troubles du sommeil à la phase aiguë de l'anorexie**

## **2. Evolution du sommeil avant et après renutrition (tableau 2)**

Afin de mieux caractériser les conséquences de la dénutrition sur le sommeil, plusieurs études se sont intéressées à l'évolution de celui avant et après renutrition (113–118). A l'exception d'une étude (113), toutes retrouvent une amélioration du sommeil après renutrition. En particulier, le sommeil lent profond s'allongerait après reprise pondérale, rejoignant alors les valeurs des sujets sains (114).

Une étude s'est intéressée aux modifications du sommeil au cours du processus de renutrition. Lacey et al, en plus d'un enregistrement avant (T1) et après renutrition (T3), effectuèrent une acquisition intermédiaire (T2) lorsque les patientes atteignaient un poids équivalent à 85 % de leur poids cible. Les auteurs retrouvaient ainsi une cinétique d'accroissement du sommeil lent profond en deux temps. La première partie de la renutrition était marquée par une importante majoration du sommeil à onde lente, qui passait de 58,8 minutes à T1 à 113,2 mn à T2 ( $p < 0,05$ ). Au cours de la seconde partie de la renutrition, une diminution du sommeil lent profond avait lieu (T2 à T3, 113,2 vs 86,2 mn, NS) (117). De manière similaire, Lindberg et al. retrouvaient une normalisation du sommeil à onde lente après une prise de poids modérée, les patientes passant d'un IMC moyen de 13,5 à 15,7. A noter que leurs résultats étaient étonnamment proches de ceux que Lacey et al. (117) avaient retrouvé pour la première partie de renutrition, le sommeil lent profond passant de 73,6 mn à T1, à 113,1 minutes à T2 (114).

Enfin, à défaut de retrouver un allongement du sommeil lent profond, une autre étude retrouvait un approfondissement de celui-ci, avec une diminution du stade 3 au profit du stade 4 (ancienne classification) après renutrition (115).

Inversement, le stade 1, qui était initialement augmenté dans une étude chez les patientes anorexiques comparativement aux sujets contrôles, semblait regagner des valeurs normales après renutrition (114).

Concernant le sommeil paradoxal, la majorité des études retrouvait une augmentation de ce dernier après renutrition (115–118).

Enfin, une étude portant sur l'évolution de la GH, de l'IGF1 et de la leptine avant et après renutrition retrouvait une normalisation des valeurs de ces deux dernières après reprise pondérale et une corrélation négative entre leptine et durée du stade 1 (114).

Auteurs Année	Caractéristique de la population	Techniques employées	Principaux résultats
Pieters et al, 2004 (113)	<p><b>34 patientes anorexiques (DSM-IV)</b> (IMC moyen à T1 : 14,6)</p>	<p>PSG avant et après renutrition.</p> <p><i>La première acquisition (T1) avait lieu en moyenne 15,34 +/- 9,72 jours après l'hospitalisation, durant lesquels une prise de poids moyenne de 3.12 +/- 1.88 kg avait eu lieu.</i></p> <p><i>La seconde acquisition (T2) avait lieu lorsque les patientes atteignaient un IMC à 19.</i></p> <p>PSQI HamD</p>	<p><b>Une amélioration subjective du sommeil au PSQ était retrouvée entre T1 et T2 (8,35 vs 4,26, p&lt;0,001).</b></p> <p>Aucune différence significative n'était retrouvée en PSG entre T1 et T2, les mesures à T1 ne différaient pas des mesures habituelles chez un sujet sain.</p> <p><b>Le degré de dénutrition et de pourcentage de sommeil à onde lente étaient prédictifs de la durée d'hospitalisation, expliquant 67% de la variance.</b></p>
Lindberg et al, 2003 (114)	<p><b>11 patientes anorexiques (DSM-IV),</b> IMC moyen avant renutrition de 13,3, 11 sujets contrôles</p>	<p>PSG, avec analyse visuelle et spectrale, avant (11 anorexiques) et après renutrition (5 anorexiques). Réalisé après une semaine d'hospitalisation (T1, IMC moyen : 13,5), puis à T2, IMC moyen : 15,7)</p> <p>Actigraphie a T1</p>	<p>Comparativement aux sujets contrôles, les patientes anorexiques présentaient une <b>diminution du temps de sommeil total et sommeil lent profond (en minute, 73,6 vs 113,1, p=0,006 et en %, 15 vs 21,4, p=0,02).</b></p> <p>Une augmentation du stade 1 était aussi retrouvée <b>(en mn, 34,1 vs 17,9, p=0,02 et en %, 7,6 vs 3,2%).</b></p> <p>Chez les 5 anorexiques ayant été enregistrées à T1 et T2, on retrouvait après renutrition <b>une augmentation du SWS (15,7% vs 25,5%, p=0,007),</b> ainsi qu'une</p>

		<p>et T2  <b>Dosage avant et après renutrition de la leptine et de la GH et l'IGF-1.</b></p> <p>SCID  MADRS</p>	<p><b>diminution significative des stades N1 et N2.</b></p> <p><b>Après renutrition, tant le stade N1 que le SWS se normalisaient au niveau des sujets contrôles.</b></p> <p><i>Dosages hormonaux :</i>  <b>GH</b> : pas de différence significative entre sujets anorexiques et contrôles, et entre sujets anorexiques avant et après renutrition.</p> <p><b>IGF-1 : diminué chez patientes anorexiques comparativement aux contrôles (<math>p &lt; 0,05</math>), et augmenté après renutrition (<math>p &lt; 0,05</math>), retrouvant les valeurs des contrôles.</b></p> <p><b>Leptine : Diminuée chez patientes anorexiques comparativement aux contrôles (<math>p &lt; 0,001</math>), et augmentée après renutrition (<math>p &lt; 0,05</math>).</b></p> <p><b>Corrélation négative entre leptine et durée du stade 1, et positive entre leptine et thêta power durant le stade 3 et 3+4.</b></p>
<p>Lauer et al, 1992 (115)</p>	<p><b>10 patientes anorexiques,</b>  10 sujets contrôles</p>	<p>PSG avant et après renutrition</p> <p><i>Aucune indication concernant le contexte des acquisitions (patient déjà ou non en renutrition ?)</i></p> <p>A T1 : Ideal Body Weight (%IBW) à 70,2% vs <b>83,8</b> à T2</p>	<p>Présence d'une augmentation du <b>sommeil à onde lente</b> à T1 comparativement aux contrôles.</p> <p><b>Après renutrition, il a été constaté un approfondissement du sommeil lent profond</b> (réduction du stade 3 au profit du stade 4), et une diminution du WASO, ainsi qu'une <b>augmentation de la durée du premier cycle de sommeil paradoxal.</b></p>

Lacey et al, 1976 (116)	<b>10 patientes anorexiques</b>	<p>PSG avant et après renutrition</p> <p><i>Premier enregistrement (T1) effectué dans les 12 jours suivant le début de l'hospitalisation. Second enregistrement à T2 lorsque le patient avait atteint son poids cible, dont la méthode de calcul n'est pas précisée (prise pondérale moyenne de plus de 14kg entre T1 et T2)</i></p>	<p><b>A T1, les troubles de la continuité du sommeil intéressaient principalement les 4 dernières heures de sommeil.</b></p> <p><b>Après renutrition</b> une augmentation de la <b>durée totale de sommeil</b> (<math>p &lt; 0,005</math>) a été constaté, avec <b>augmentation de la durée totale du sommeil paradoxal</b> (en minutes, 86 vs 101 mn, <math>p &lt; 0,05</math>)</p>
Lacey et al, 1975 (117)	<b>10 patientes anorexiques</b>	<p>PSG avant et après renutrition</p> <p><i>Premier enregistrement (T1) effectué dans les 12 jours suivant le début de l'hospitalisation. Second enregistrement à T2 pour 6 patients lorsque ceux-ci avaient atteint 85 % de leurs poids cible, dont la méthode de calcul n'est pas précisée. Troisième</i></p>	<p>Après renutrition, augmentation de la <b>durée totale de sommeil</b> (<math>p &lt; 0,025</math>), <b>qui s'effectue majoritairement en seconde partie de renutrition.</b> <b>Les troubles de la continuité du sommeil intéressaient principalement les 4 dernières heures de sommeil. Ceux-ci régressaient dès la première phase de renutrition.</b></p> <p><b>Sommeil à onde lente</b> qui augmentait durant la première phase de renutrition (T1 à T2, 58,8 mn vs 113,2 mn, <math>p &lt; 0,05</math>), puis qui semblait décroître dans la seconde partie (T2 à T3, 113,2 vs 86,2 mn, NS).</p> <p><b>Sommeil paradoxal</b> qui augmentait avec la renutrition (99 mn à T1, 109 mn à T2 et 139</p>

		<i>enregistrement lorsque les patients avaient atteints leurs poids cible.</i>	<b>mn à T3)</b>
<b>Crisp et al, 1971 (118)</b>	<b>15 patientes anorexiques</b>	EEG nocturne continu avant et après renutrition pour 5 patientes  Questionnaires évaluant la qualité du sommeil pour 10 patientes	Après renutrition, <b>augmentation du sommeil profond (65,2 mn vs 89,1 mn, p&lt;0,05) et très profond (33,5 vs 73,5 mn, p&lt;0,005) (stade D et E)</b>  <b>Augmentation du sommeil paradoxal (63,1 vs 78,1, p&lt;0,05)</b>  <b>Diminution de l'éveil et du stade A (sommolence) (27,9 vs 3,1, p&lt;0,005)</b>

DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, HamD = Hamilton Rating Scale for depression, MADRS = Montgomery-Åsberg depression rating scale, PSG = Polysomnographie, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index, SCID = Structural Clinical Interview for DSM disorder,

**Tableau 2. Caractéristiques et principaux résultats des études incluses concernant l'évolution du sommeil avant et après renutrition**



### **3. Troubles du sommeil chez les patientes boulimiques (tableau 3)**

En dépit de plaintes subjectives de sommeil chez 49% d'entre elles (99), le sommeil des patientes boulimiques ne semblait que peu différer de celui des sujets sains. Une étude retrouvait une diminution du sommeil paradoxal chez ces dernières (100), tandis que des résultats contradictoires étaient retrouvés concernant les latences d'apparition du sommeil paradoxal (119,120). Une étude retrouvait un décalage de phase d'une heure chez les patientes boulimiques, que les auteurs mettaient en lien avec la survenue de possibles crises de boulimie (121).

Auteurs Année	Caractéristique de la population	Techniques employées	Principaux résultats
Kim et al, 2010 (99)	84 patientes anorexiques (DSM IV), <b>253 patientes boulimiques</b> , 64 patientes présentant un TCA non spécifié (DSM-IV)	EDI-2 et questionnaires non spécifiés	<b>49%</b> des patientes boulimiques présentaient des troubles subjectifs du sommeil. Les plaintes les plus fréquemment retrouvées étaient des <b>insomnies d'endormissement</b> et de <b>maintien du sommeil</b>
Della Marca et al, 2004 (100)	6 patientes anorexiques, <b>6 patientes boulimiques</b> et 6 sujets contrôles (DSM-IV)	PSG, <i>avant tout traitement</i> . Analyse visuelle avec scoring des CAP et des micro-éveils EDI-2 HamD	Comparativement aux sujets contrôles, les patientes boulimiques présentaient une <b>diminution du pourcentage de sommeil paradoxal</b> (16% vs 23,4%, $p < 0,05$ ). Les patientes boulimiques ne montraient pas altération significative de la microstructure du sommeil.
Latzer et al, 1999 (121)	<b>34 patientes boulimiques</b> (DSM- IV) et 21 sujets contrôles	Actigraphie  Questionnaires : Mini-Sleep Questionnaire et The standard Technion Clinical Sleep Questionnaire	Aucune différence entre contrôles et patients n'était mise en évidence en actigraphie en dehors d'un <b>décalage de phase d'une heure</b> chez les patients. Les questionnaires révélait d'avantages de plaintes subjectives du sommeil, avec notamment une plus grande fréquence des <b>insomnies d'endormissement et des réveils précoces</b> chez les patients boulimiques.
Lauer et al, 1990 (108)	20 patients anorexiques (DSM- III-R), dont 9 avec un EDM concomitant, <b>10 patients boulimiques</b> , dont 5 <i>avec un EDM concomitant</i> , 10 patients présentant un EDM de type mélancolique 10 sujets contrôles	PSG, <i>en moyenne 11 jours après admission</i>	Aucune différence significative dans l'architecture du sommeil n'était retrouvée entre les patientes boulimiques et les sujets contrôles.  Le test d'induction du sommeil paradoxal ne retrouvait <b>pas de réduction de latence du REM sleep</b> , contrairement aux sujets déprimés.

Waller et al, 1989 (120)	<b>12 patients boulimiques</b> (DSM III), 20 sujets contrôles et 61 patients déprimés	PSG	Aucune différence significative dans l'architecture du sommeil n'était retrouvée entre les patientes boulimiques et les sujets contrôles, en dehors d'un <b>raccourcissement de la latence de survenue de sommeil paradoxal</b>
Lauer et al, 1988 (111)	20 patients anorexiques (DSM-III), dont 9 avec un EDM concomitant, <b>10 patients boulimiques</b> , dont 5 avec un EDM concomitant, 10 sujets contrôles	PSG, en moyenne 11 jours après admission  <b>Cholinergic REM induction Test.</b>	Aucune différence significative dans l'architecture du sommeil n'était retrouvée entre les patientes boulimiques et les sujets contrôles.  Aucune différence n'était retrouvée entre les patientes boulimiques et les contrôles après le test d'induction du REM sleep
Levy et al, 1988 (104)	(Extension de Levy et al, 1987) 9 patients anorexiques (DSM III), <b>9 patients boulimiques</b> , 10 sujets contrôles	PSG, dans les 72 heures suivant l'hospitalisation  BDI, EAT, HamD	Aucune différence significative dans l'architecture du sommeil n'était retrouvée entre les patientes boulimiques et les sujets contrôles
Levy et al, 1987 (105)	6 patients anorexiques (DSM III), <b>9 patients boulimiques</b> . 10 sujets contrôles. Les sujets ne présentaient pas de troubles de l'humeur.	PSG, dans les 72 heures suivant l'hospitalisation  BDI, EAT, HamD	Aucune différence significative dans l'architecture du sommeil n'était retrouvée entre les patientes boulimiques et les sujets contrôles.
Hudson et al, 1987 (122)	<b>11 patients boulimiques</b> , 44 sujets contrôles déprimés et 2 à sains.	PSG HamD	Aucune différence significative dans l'architecture du sommeil n'était retrouvée entre les patientes boulimiques et les sujets contrôles sains, si ce n'est une <b>diminution du stade 1 chez les boulimiques</b> .

Walsh et al, 1985 (107)	8 patientes anorexiques, <b>16 patientes boulimiques</b> et 14 sujets contrôles	EEG nocturne, <i>Patient déjà dans le système de soins, sans précisions.</i>  HamD, EAT	Aucune différence significative dans l'architecture du sommeil n'était retrouvée entre les patientes boulimiques et les sujets contrôles.
Weilburg et al, 1985 (119)	<b>2 patientes boulimiques (DSM III),</b> sans trouble de l'humeur comorbide	PSG	Aucune différence significative dans l'architecture du sommeil n'était retrouvée par rapport aux valeurs usuelles, si ce n'est une <b>augmentation de la latence de survenue du sommeil paradoxal.</b>

BDI = Beck Depression Inventory, CAP = Cyclic Alternating Pattern, DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, EAT = Eating Attitude Scale, EDI = Eating Disorder Inventory, HamD = Hamilton Rating Scale for depression, PSG = Polysomnographie, SCID = Structural Clinical Interview for DSM disorder

**Tableau 3. Caractéristiques et principaux résultats des études incluses concernant les troubles du sommeil dans la boulimie**

## DISCUSSION

L'objectif de cette revue systématique de littérature était d'identifier et de définir les altérations du sommeil chez les patientes souffrant de TCA. Plus précisément, nous nous sommes intéressés aux deux troubles les plus fréquemment rencontrés en clinique, l'anorexie mentale et la boulimie. Notre but était, pour chacune de ces pathologies, d'y caractériser les atteintes du sommeil et, lorsque cela était possible, d'esquisser les possibles mécanismes sous-tendant celles-ci. A cette fin, nous avons colligé séparément les résultats portant sur les patientes boulimiques et anorexiques, et pour ces dernières, nous avons regroupés les études en deux groupes : les études portant sur le sommeil à la phase aiguë du trouble et les études portant sur l'évolution du sommeil avant et après renutrition.

### ***1. Troubles du sommeil dans l'anorexie mentale.***

#### **1.1. Sommeil à la phase aiguë de trouble**

Les troubles subjectifs du sommeil étaient une plainte fréquente chez les patientes anorexiques. A la phase aiguë de la pathologie, près de 60% d'entre elles rapportaient des insomnies d'endormissement ou des difficultés de maintien de sommeil (99). En polysomnographie, les principales atteintes retrouvées étaient une altération de la continuité du sommeil (100–104), une diminution du sommeil lent profond (101,102,104–106) et une augmentation du temps passé en stade 1 (104,107). Les résultats concernant le sommeil paradoxal étaient quant à eux plus ambigus ; seulement deux études trouvaient une diminution de ce dernier

(100,103) tandis que la latence d'apparition du sommeil paradoxal était conservée dans la plupart des recherches.

La question d'une altération des caractéristiques du sommeil paradoxal dans l'anorexie, et plus largement dans les TCA, fut à l'origine de nombreuses études en raison du questionnement de l'existence d'un lien entre ceux-ci et les troubles de l'humeur. Il existe en effet une comorbidité importante entre trouble de l'humeur et TCA et certains traitements anti dépresseurs ont démontré une efficacité dans les deux entités. Il a donc été proposé que les TCA pourraient être une « variante » des troubles de l'humeur (123). Dans ce contexte, l'existence de marqueurs « phénotypiques » commun fut recherché, et le sommeil fut considéré comme un candidat intéressant (112).

Le sommeil paradoxal des patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs est en effet caractérisé en EEG par une latence d'apparition du sommeil paradoxal raccourcie et une augmentation de la densité des mouvements oculaires rapides (124). De telles altérations furent donc recherchées chez les patientes anorexiques. Cependant, à l'exception d'une étude (106), aucun raccourcissement de la latence d'apparition du sommeil paradoxal ne fut retrouvée. Concernant la densité des mouvements oculaires rapides, une seule étude rapporta une tendance à l'augmentation de la densité des mouvements oculaires chez ces patientes comparativement aux témoins (112).

Afin de tester plus en avant l'hypothèse d'une même origine, de rares études ont comparé directement le sommeil de patientes souffrant de TCA à celui de patients souffrant de dépression (103,108). Delvenne et al. (103) retrouvèrent alors que le sommeil des patientes anorexiques différait de celui des sujets déprimés par

des réveils plus nombreux et plus longs. Aucune différence dans la macroarchitecture n'était retrouvée par ailleurs. Lauer et al. (108) échouèrent à retrouver une quelconque différence entre le sommeil des sujets déprimés, des patientes souffrant de TCA et des sujets contrôles, à l'exception d'une densité en mouvement oculaire rapide plus importante chez les sujets déprimés. Cette dernière équipe réalisa de plus des tests d'induction du sommeil paradoxal par un agent cholinergique (108). Il a en effet été démontré que l'injection d'un agent cholinergique entraînait une survenue plus précoce du premier stade de sommeil paradoxal. Cependant, les sujets déprimés seraient plus « sensibles » à cet agent par rapport aux sujets sains, c'est à dire que la réduction de la latence d'apparition du sommeil paradoxale serait, suite à l'injection de cet agent, plus marqué chez les sujets déprimés. Une sensibilité accrue à l'injection d'agent cholinergique pourrait ainsi être un marqueur biologique en faveur d'un trouble de l'humeur (125). Lauer et al comparèrent la réponse à un agent cholinergique, le RS 86, chez des patientes anorexiques, des sujets déprimés et chez des sujets contrôles. Si les patientes déprimées montrèrent en effet une sensibilité accrue, cela ne fut pas le cas pour les sujets témoins et les patientes anorexiques (108).

Il semblerait ainsi que les troubles du sommeil rencontrés dans l'anorexie mentale diffèrent en partie de ceux rencontrés dans la dépression/

## **1.2. Troubles du sommeil avant et après renutrition**

Six études (113–118) ont comparé le sommeil de patientes anorexiques avant et après renutrition. A l'exception d'une étude (113), toutes retrouvaient une amélioration des atteintes du sommeil après renutrition. En particulier, tant la durée

totale de sommeil que le temps passé en sommeil lent profond étaient majorés après renutrition. Concernant ce dernier toutefois, deux études ne parvenaient pas à mettre en évidence d'augmentation significative du sommeil à onde lente. Dans la première, non seulement les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative avant et après renutrition, mais les données polysomnographiques à la phase aiguë de la dénutrition (T1) ne différaient pas des mesures habituelles chez les sujets sains (113). De manière encore plus étonnante, Lauer et al (115), dans une seconde étude, retrouvaient une augmentation du SWS comparativement aux sujets contrôles à T1. Celui-ci ne s'allongeait pas après renutrition, mais « s'approfondissait », la proportion d'onde delta étant majorée.

Ces résultats peuvent à première vue sembler contradictoires. Toutefois, il convient de prendre en compte certains biais méthodologiques qui pourraient les avoir influencés. En effet, ces études diffèrent de par la précocité du premier enregistrement. Notamment, dans la première étude citée ci-dessus (113), l'acquisition initiale était réalisée en moyenne 15,34 jours après l'admission. Durant ce laps de temps, les patientes avaient déjà pris en moyenne 3,12 kg. Autrement dit, les patientes étaient déjà en phase de renutrition active. Concernant la seconde étude, aucune indication n'était donnée quant aux nombres de jours d'hospitalisation qui avaient eu lieu avant le premier enregistrement, ni sur l'éventuelle prise pondérale qui l'avait précédé.

Or, le fait que les enregistrements polysomnographiques aient lieu ou non durant la phase active de renutrition pourrait potentiellement avoir une influence sur ceux-ci, en particulier concernant le SWS. En effet, si la plupart des études retrouvent une augmentation du sommeil lent profond après renutrition, la cinétique de cette modification est elle peu connue. Est-elle parallèle à la reprise pondérale ou



suit-elle une cinétique différente ? Une seule étude s'est intéressée à la modification du sommeil *au cours* de la phase de renutrition (117). Lacey et al, en plus d'un enregistrement avant et après renutrition, effectuèrent une acquisition intermédiaire lorsque les patientes atteignirent un poids équivalent à 85 % de leur poids cible. Ainsi, le second enregistrement (T2) avait-il lieu après une première prise de poids moyenne de 7,5 kg, tandis que le dernier (T3) avait lieu après une prise de poids supplémentaire de 7,75 kg. Les auteurs constatèrent que si la durée totale de sommeil augmentait principalement lorsque les patientes approchaient de leur poids cible, il en était tout autrement pour le SWS. Celui était significativement augmenté dès la première partie de renutrition, puis il tendait par la suite à diminuer en seconde partie. De plus, dans cette étude, il est marquant de constater que la durée totale de sommeil et la durée de sommeil lent profond suivaient des cinétiques opposées. Ainsi, l'augmentation du temps passé en SWS dans la première phase de renutrition ne semblait pas être secondaire à une augmentation de la durée totale de sommeil, mais au contraire la précéder (117).

Cette majoration précoce du SWS au cours de la renutrition semble confirmée par une seconde étude. Lindberg et al retrouvèrent en effet une augmentation précoce du SWS après que les patientes soient passées d'un IMC moyen de 13,5 à 15,7, le sommeil lent profond passant quant à lui de 73,6 mn à 113,1 mn (114). A noter que les résultats étaient étonnamment proches de ceux de Lacey et al. (117).

Quid de l'absence de différence significative avant et après renutrition retrouvée par Pieters et al (113)? Il semble possible que celle-ci soit secondaire au fait que les patientes étaient alors déjà dans un processus de renutrition actif lors de la première acquisition et que par conséquent, le sommeil lent profond était déjà augmenté à T1. Cette hypothèse pourrait aussi expliquer pourquoi Lauer et al (115) retrouvèrent une

augmentation du SWS à T1 chez les patientes anorexiques en comparaison aux témoins.

D'autres arguments plaident également en faveur d'un lien entre dénutrition et troubles du sommeil. Nobili et al. (101) avaient notamment mis en avant une corrélation positive entre l'activité à onde lente et l'IMC, corrélation qui avait aussi été retrouvée par Levy et al (105) pour le temps passé en SWS. Cette dernière équipe avait de plus trouvé que le degré de dénutrition corrélait tant avec la durée totale de sommeil qu'avec l'efficacité de celui-ci (104).

De plus, dans cet article, la diminution du sommeil lent profond était plus particulièrement marquée chez les patientes présentant une anorexie restrictive pure, comparativement aux patientes souffrant d'anorexie avec accès hyperphagiques/purgatif (104).

Ces résultats pourraient illustrer cliniquement l'existence d'un lien entre métabolisme énergétique et régulation du sommeil. A notre connaissance, une seule étude, récemment publiée, s'est intéressée aux mécanismes de cette interrelation dans l'anorexie mentale (110). Sauchelli et al. ont en effet réalisé des dosages des taux d'orexine chez des patientes anorexiques et des sujets contrôles, tout en étudiant les plaintes subjectives de sommeil via un questionnaire (110).

Si aucune différence significative dans les taux plasmatique d'orexine ne fut mise en évidence entre patientes et sujets contrôles, les auteurs retrouvèrent toutefois une forte corrélation entre taux d'orexine et troubles du sommeil. Plus le taux plasmatique d'orexine était élevé, plus les troubles du sommeil étaient importants. Les auteurs proposèrent que ces derniers puissent être en lien avec une

possible dysfonction des récepteurs à orexine secondaire à l'état de dénutrition chronique.

Une autre pathologie illustre le rôle probable de l'orexine dans les mécanismes de régulation du sommeil et du métabolisme. Il a été démontré en effet que les patients souffrant de narcolepsie étaient plus fréquemment en surpoids que la population générale (126,127). Les raisons de cette prise de poids demeurent encore sujets à controverse, mais, de manière intéressante, deux études ont retrouvé une augmentation de la prévalence des TCA chez les sujets narcoleptiques. Fortuyn et al. (128), dans une population de 60 patients atteints de narcolepsie, retrouvaient une prévalence de 23,3% de TCA, principalement des TCA non spécifiques, avec des comportements de binge eating. Ces résultats étaient confirmés par ceux d'une autre étude qui retrouvait une augmentation des symptômes de boulimie chez les patients narcoleptiques, 46% d'entre eux rencontrant les critères pour le diagnostic de boulimie selon la CIDI-2. Il était aussi démontré que les patients narcoleptiques avaient une diminution de leur métabolisme de base, pouvant ainsi contribuer à la prise de poids (129). Pris ensemble, ces résultats pourraient illustrer les profondes interrelations qui unissent sommeil et nutrition, et potentiellement troubles du sommeil et du comportement alimentaire.

Une autre hypothèse permettant de relier les troubles du sommeil à l'état de dénutrition dont souffrent les patientes anorexiques tient aux modifications cérébrales rencontrées dans cette pathologie. De nombreuses études ont en effet rapporté une diminution du volume cérébral global, réversible après renutrition (12–15). En particulier, des atteintes au niveau de l'hypothalamus étaient retrouvées (14). Or, cette région joue un rôle central dans la régulation du sommeil, étant notamment le siège du VLPO, le centre à l'origine de l'inhibition du faisceau réticulé activateur

ascendant, qui permet l'endormissement. Ni la nature exacte ni les mécanismes sous-jacents à cette atrophie cérébrale ne sont encore entièrement connus. Certains auteurs ont évoqué une pseudo-atrophie, caractérisée par l'absence de mécanismes apoptotiques. Il a ainsi été rapporté une atteinte de la morphologie neuronale, et notamment de la morphologie et la densité dendritique (12,18). Ces changements pourraient se traduire par une diminution de la force synaptique. Or, Tononi et Cirelli (48) ont proposé que la force synaptique ait un impact majeur sur la production du sommeil à onde lente. Schématiquement, des connections corticales densifiées entraîneraient une plus grande synchronisation du réseau et par conséquent une plus grande activité à onde lente. Cette situation serait observée en fin de journée, du fait des mécanismes de potentialisation synaptique liés aux apprentissages. Au cours de la nuit aurait lieu une diminution de la force synaptique, via un mécanisme de rééquilibrage synaptique appelé « downscaling » (cf. fonction du sommeil). Cette diminution de la connectivité, et donc de la synchronisation entraînerait *in fine* une diminution de l'activité à onde lente (48). La modélisation informatique de l'impact de la force synaptique sur le sommeil lent profond a de plus montré que l'affaiblissement de celle-ci au cours de la nuit pourrait expliquer la décroissance du SWS pendant le sommeil (51).

Cependant, qu'en est-il des patientes anorexiques ? Si l'atrophie corticale constatée chez ces dernières est le reflet d'une atteinte synaptique, il semblerait par conséquent possible que la diminution du SWS soit le reflet de cette altération.

Cette hypothèse pourrait inversement expliquer l'augmentation précoce du sommeil lent profond au début de la phase de renutrition. En effet, si le SWS est le reflet de mécanisme de plasticité synaptique, sa majoration précoce en début de renutrition pourrait être le témoin de mécanisme de prolifération synaptique. En ce

sens, la comparaison avec le modèle animal d'hibernation pourrait être intéressante. En effet, l'entrée en hibernation serait caractérisée par un "shrinking", c'est à dire une régression des connections synaptiques tant en termes de structure, de densité épineuse que de marqueurs synaptiques. Ce phénomène serait à l'origine d'une perte massive des connections synaptiques. Inversement, la sortie de l'hibernation serait marquée par une repousse synaptique importante, l'animal récupérant la majorité de la connectivité dans les deux premières heures suivant son réveil (46). Or, tant l'entrée que la sortie d'hibernation se font en sommeil lent profond, avec une activité delta en EEG massive (47). Le sommeil lent profond (et plus précisément l'activité à onde lente) pourrait ainsi refléter des processus de plasticité synaptique (47) (46). De plus amples études seraient nécessaires afin de voir si un phénomène comparable se produit dans l'anorexie mentale.

Une dernière hypothèse avancée afin de d'expliquer la survenue de troubles du sommeil dans l'anorexie mentale est d'ordre endocrinologique. La phase aiguë de la maladie est en effet caractérisée par des perturbations sur le plan hormonal, et notamment de l'axe GH-IGF1. Or, ces deux peptides ont démontré une importante interrelation avec le sommeil, et notamment le sommeil à onde lente. En effet, la GH est principalement sécrétée durant les phases de sommeil lent profond, tandis que tant la GH que l'IGF1 favoriserait la survenue de sommeil lent. Une étude a exploré les liens entre troubles du sommeil et perturbation de l'axe GH-IGF1 dans l'anorexie mentale, en comparant le sommeil et les taux plasmatiques de GH et IGF1 chez des patientes avant et après renutrition (114). Si les taux de GH n'étaient pas significativement différents des sujets contrôles, le taux d'IGF1 était fortement diminué à la phase aiguë du trouble, et se normalisait rapidement après renutrition, tout comme le sommeil lent profond. Il se pourrait ainsi qu'une partie des troubles du

sommeil expérimentés par les patientes anorexiques soit secondaire à des anomalies de l'axe GH-IGF1, elles-mêmes liées à l'état de dénutrition des patientes.

## **2. Troubles du sommeil dans la boulimie**

L'ensemble des études en polysomnographie ne retrouvait pas de différence significative dans l'architecture du sommeil entre patientes boulimiques et sujets contrôles. Tout au plus une étude retrouvait un décalage de phase d'une heure en actigraphie, que les auteurs ont relié avec la possible survenue de crises de boulimie. Une étude retrouvait une augmentation du temps passé en stade 1, tandis que des résultats contradictoires étaient retrouvés concernant la latence d'apparition du sommeil paradoxal, une étude la retrouvant raccourcie (120), et, une autre, augmentée (119). Cette absence d'atteinte pourrait être un argument supplémentaire en faveur du rôle majeur de la dénutrition dans l'anorexie mentale, les patientes boulimiques ne présentant habituellement pas de diminution majeure de l'IMC.

## **3. Limites de l'étude**

Plusieurs limites sont à évoquer concernant cette revue systématique de littérature.

La première est inhérente à la sélection des articles. Celle-ci repose en effet sur un choix de mots clefs. Il est possible que l'algorithme utilisé dans notre revue ait omis des articles en lien avec le sujet.

Une autre limite de notre revue tient au fait qu'à notre connaissance, aucun article publié ne s'est intéressé à la possible co-occurrence d'authentiques

pathologies du sommeil chez les patientes atteintes de TCA. Pourtant, cette population pourrait potentiellement être à risque de développer de telles pathologies.

De plus, les populations étudiées dans les différents articles se démarquaient par une certaine hétérogénéité, notamment en termes d'âge, ce qui pourrait potentiellement avoir influencé les résultats.

Enfin, une dernière limite tient à l'ancienneté de certains de nos articles. La majorité des études en EEG chez les patientes atteintes de TCA ont été réalisées dans les années 1990 et 1980. Cela pourrait avoir plusieurs conséquences. Premièrement, l'évolution des critères diagnostiques au fil des révisions du DSM pourrait avoir ajouté à l'hétérogénéité de la population. Deuxièmement, l'amélioration des techniques d'enregistrement pourrait aussi représenter un biais potentiel.

## CONCLUSION

Les troubles du sommeil sont une plainte fréquente chez les patientes anorexiques, près de 60 % d'entre elles rapportant des insomnies d'endormissement et des difficultés de maintien du sommeil. En polysomnographie, les principales atteintes retrouvées sont une diminution de la continuité du sommeil et une réduction du sommeil lent profond. L'étiopathogénie de ses troubles n'est pas clairement établie. Si l'hypothèse d'une filiation avec les troubles de l'humeur a pu être envisagée, les anomalies du sommeil paradoxal typiquement rencontrées dans les épisodes dépressifs majeurs s'avèrent absentes dans les TCA. Plusieurs études ayant toutefois démontré le caractère réversible des troubles du sommeil dans l'anorexie mentale après renutrition, l'hypothèse d'un lien entre atteinte du sommeil et dénutrition a été évoqué. Celui-ci pourrait être médié par plusieurs composantes :

- une augmentation des taux plasmatiques d'orexine secondaire à l'état de dénutrition, qui irait entraîner une hyper-activation des systèmes d'éveil venant perturber le sommeil

- une atteinte hypothalamique liée à l'atrophie cérébrale fréquemment retrouvée à la phase aiguë de la pathologie, ou bien par la simple diminution de la connectivité synaptique qui pourrait impacter la genèse du sommeil à onde lente

- une atteinte endocrinologique de l'axe GH-IGF1, ces hormones favorisant le sommeil lent.

Le rôle probable de la dénutrition dans l'origine des troubles du sommeil chez les patientes souffrant d'anorexie mentale est mis en avant par la quasi normalité du sommeil des patientes atteintes de boulimie.



Ces résultats doivent toutefois être considérés à l'aune de l'absence d'études recherchant d'authentiques pathologies du sommeil co-morbides, tel le syndrome des jambes sans repos ou le syndrome d'apnée du sommeil. Cela même alors que les patientes souffrant de TCA pourraient constituer une population particulièrement à risque pour ceux-ci. De plus amples recherches seront donc nécessaires afin d'étudier cette possible association.

Enfin, à notre connaissance, aucune recommandation n'a à ce jour été publiée quant à la prise en charge des troubles du sommeil dans les TCA. Pourtant, celui-ci pourrait être le siège de phénomènes majeurs sur le plan tant neurologique que métabolique. Sa qualité pourrait ainsi potentiellement avoir un impact non négligeable sur le pronostic de ces patientes.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Oeuvres complètes d'Hégesippe Moreau. Vol. 1. A. Lemerre; 1890.
2. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jan 6;95(1):322–7.
3. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998 Feb 20;92(4):573–85.
4. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell*. 1999 Aug 6;98(3):365–76.
5. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet Lond Engl*. 2000 Jan 1;355(9197):39–40.
6. Adamantidis A, de Lecea L. Sleep and metabolism: shared circuits, new connections. *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2008 Dec;19(10):362–70.
7. Winkelman JW. Sleep-related eating disorder and night eating syndrome: sleep disorders, eating disorders, or both? *Sleep*. 2006 Jul;29(7):876–7.
8. McNeil J, Doucet É, Chaput J-P. Inadequate sleep as a contributor to obesity and type 2 diabetes. *Can J Diabetes*. 2013 Apr;37(2):103–8.
9. American psychiatric association, Crocq M-A, Guelfi J-D, Boyer P, Pull C-B, Pull-Erpelding M-C. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
10. Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jul;2(7):581–92.
11. Crisp AH. The possible significance of some behavioural correlates of weight and carbohydrate intake. *J Psychosom Res*. 1967 Jun;11(1):117–31.
12. Seitz J, Bühren K, von Polier GG, Heussen N, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Morphological changes in the brain of acutely ill and weight-recovered patients with anorexia nervosa. A meta-analysis and qualitative review. *Z Für Kinder-Jugendpsychiatrie Psychother*. 2014 Jan;42(1):7–17; quiz 17–8.

13. Van den Eynde F, Suda M, Broadbent H, Guillaume S, Van den Eynde M, Steiger H, et al. Structural magnetic resonance imaging in eating disorders: a systematic review of voxel-based morphometry studies. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc.* 2012 Mar;20(2):94–105.
14. Titova OE, Hjorth OC, Schiöth HB, Brooks SJ. Anorexia nervosa is linked to reduced brain structure in reward and somatosensory regions: a meta-analysis of VBM studies. *BMC Psychiatry.* 2013;13:110.
15. King JA, Geisler D, Ritschel F, Boehm I, Seidel M, Roschinski B, et al. Global cortical thinning in acute anorexia nervosa normalizes following long-term weight restoration. *Biol Psychiatry.* 2015 Apr 1;77(7):624–32.
16. Ehrlich S, Burghardt R, Weiss D, Salbach-Andrae H, Craciun EM, Goldhahn K, et al. Glial and neuronal damage markers in patients with anorexia nervosa. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* 2008 Jun;115(6):921–7.
17. Caspar-Bauguil S, Montastier E, Galinon F, Frisch-Benarous D, Salvayre R, Ritz P. Anorexia nervosa patients display a deficit in membrane long chain poly-unsaturated fatty acids. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2012 Jun;31(3):386–90.
18. Neumärker KJ, Dudeck U, Meyer U, Neumärker U, Schulz E, Schönheit B. Anorexia nervosa and sudden death in childhood: clinical data and results obtained from quantitative neurohistological investigations of cortical neurons. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1997;247(1):16–22.
19. Misra M, Miller KK, Bjornson J, Hackman A, Aggarwal A, Chung J, et al. Alterations in growth hormone secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88(12):5615–23.
20. Lawson EA, Donoho D, Miller KK, Misra M, Meenaghan E, Lydecker J, et al. Hypercortisolemia is associated with severity of bone loss and depression in hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec;94(12):4710–6.
21. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1169–74.
22. Misra M, Miller KK, Kuo K, Griffin K, Stewart V, Hunter E, et al. Secretory dynamics of ghrelin in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005 Aug;289(2):E347–56.
23. Prince AC, Brooks SJ, Stahl D, Treasure J. Systematic review and meta-analysis of the baseline concentrations and physiologic responses of gut hormones to food in eating disorders. *Am J Clin Nutr.* 2009 Mar;89(3):755–65.
24. Nakahara T, Kojima S, Tanaka M, Yasuhara D, Harada T, Sagiya K, et al.

- Incomplete restoration of the secretion of ghrelin and PYY compared to insulin after food ingestion following weight gain in anorexia nervosa. *J Psychiatr Res.* 2007 Nov;41(10):814–20.
25. Miljic D, Pekic S, Djurovic M, Doknic M, Milic N, Casanueva FF, et al. Ghrelin has partial or no effect on appetite, growth hormone, prolactin, and cortisol release in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr;91(4):1491–5.
26. Germain N, Galusca B, Grouselle D, Frere D, Billard S, Epelbaum J, et al. Ghrelin and obestatin circadian levels differentiate bingeing-purging from restrictive anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):3057–62.
27. Billiard M, Dauvilliers Y. Les troubles du sommeil [Internet]. Issy-les-Moulineaux [France]: Elsevier Masson; 2012 [cited 2016 May 17]. Available from: <http://site.ebrary.com/id/10538387>
28. Berry, Brooks, Gamaldo, Harding, Lloyd, Marcus, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events, VERSION 2.2.
29. Terzano MG, Parrino L. Origin and Significance of the Cyclic Alternating Pattern (CAP). REVIEW ARTICLE. *Sleep Med Rev.* 2000 Feb;4(1):101–23.
30. Aristote. *Opuscules, Plan Du Traité Du Sommeil Et De La Veille.*
31. Pieron H. *Le Problème Physiologique du Sommeil.* Paris: Masson; 1923. 520 p.
32. Jouvet M, Michel F, Courjon J. [On a stage of rapid cerebral electrical activity in the course of physiological sleep]. *Comptes Rendus Séances Société Biol Ses Fil.* 1959;153:1024–8.
33. Benoit O, Foret J, Bouard G, Merle B, Landau J, Marc ME. Habitual sleep length and patterns of recovery sleep after 24 hour and 36 hour sleep deprivation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1980 Dec;50(5-6):477–85.
34. Rechtschaffen A. The control of sleep. In: *Human Behavior and Its Control.* 1971.
35. Sassin JF, Parker DC, Mace JW, Gotlin RW, Johnson LC, Rossman LG. Human growth hormone release: relation to slow-wave sleep and sleep-walking cycles. *Science.* 1969 Aug 1;165(3892):513–5.
36. Adam K. Sleep as a restorative process and a theory to explain why. *Prog Brain Res.* 1980;53:289–305.
37. Oswald I. Sleep as restorative process: human clues. *Prog Brain Res.* 1980;53:279–88.
38. Berger RJ, Phillips NH. Energy conservation and sleep. *Behav Brain Res.* 1995 Aug;69(1-2):65–73.
39. Benington JH, Heller HC. Restoration of brain energy metabolism as the

function of sleep. *Prog Neurobiol.* 1995 Mar;45(4):347–60.

40. Rechtschaffen A. Current perspectives on the function of sleep. *Perspect Biol Med.* 1998;41(3):359–90.

41. Horne J. *Why we sleep: the functions of sleep in humans and other mammals.* Oxford ; New York: Oxford University Press; 1988. 319 p. (Oxford medical publications).

42. Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine.* 5. ed. St. Louis , Mo: Elsevier Saunders; 2011. 1723 p.

43. Siegel JM. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature.* 2005 Oct 27;437(7063):1264–71.

44. Cirelli C, Tononi G. Cortical development, electroencephalogram rhythms, and the sleep/wake cycle. *Biol Psychiatry.* 2015 Jun 15;77(12):1071–8.

45. Ringli M, Huber R. Developmental aspects of sleep slow waves: linking sleep, brain maturation and behavior. *Prog Brain Res.* 2011;193:63–82.

46. Larkin JE, Heller HC. Sleep after arousal from hibernation is not homeostatically regulated. *Am J Physiol.* 1999 Feb;276(2 Pt 2):R522–9.

47. Ohe CG von der, Darian-Smith C, Garner CC, Heller HC. Ubiquitous and temperature-dependent neural plasticity in hibernators. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2006 Oct 11;26(41):10590–8.

48. Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull.* 2003 Dec 15;62(2):143–50.

49. Turrigiano GG, Nelson SB. Hebb and homeostasis in neuronal plasticity. *Curr Opin Neurobiol.* 2000 Jun;10(3):358–64.

50. Hill S, Tononi G. Modeling sleep and wakefulness in the thalamocortical system. *J Neurophysiol.* 2005 Mar;93(3):1671–98.

51. Esser SK, Hill SL, Tononi G. Sleep homeostasis and cortical synchronization: I. Modeling the effects of synaptic strength on sleep slow waves. *Sleep.* 2007 Dec;30(12):1617–30.

52. Vassalli A, Dijk D-J. Sleep function: current questions and new approaches. *Eur J Neurosci.* 2009 May;29(9):1830–41.

53. Wilson MA, McNaughton BL. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science.* 1994 Jul 29;265(5172):676–9.

54. Ji D, Wilson MA. Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat Neurosci.* 2007 Jan;10(1):100–7.

55. Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Collette F, Perrin F, Reggers J, et al. Are

- spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*. 2004 Oct 28;44(3):535–45.
56. Rasch B, Büchel C, Gais S, Born J. Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*. 2007 Mar 9;315(5817):1426–9.
57. Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci*. 1997 Jul;9(4):534–47.
58. Schabus M. Still missing some significant ingredients. *Sleep*. 2009 Mar;32(3):291–3.
59. Hobson JA. Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature*. 2005 Oct 27;437(7063):1254–6.
60. Schmidt MH. The energy allocation function of sleep: a unifying theory of sleep, torpor, and continuous wakefulness. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Nov;47:122–53.
61. Cirelli C, Gutierrez CM, Tononi G. Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. *Neuron*. 2004 Jan 8;41(1):35–43.
62. Cirelli C. A molecular window on sleep: changes in gene expression between sleep and wakefulness. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry*. 2005 Feb;11(1):63–74.
63. Else PL, Hulbert AJ. Comparison of the “mammal machine” and the “reptile machine”: energy production. *Am J Physiol*. 1981 Jan;240(1):R3–9.
64. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*. 1982;1(3):195–204.
65. Collis SJ, Boulton SJ. Emerging links between the biological clock and the DNA damage response. *Chromosoma*. 2007 Aug;116(4):331–9.
66. Dunlap JC, Loros JJ, DeCoursey PJ, editors. *Chronobiology: biological timekeeping*. Sunderland, Mass: Sinauer Associates; 2004. 406 p.
67. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002 Aug 29;418(6901):935–41.
68. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*. 1999 Jun 25;284(5423):2177–81.
69. Duffy JF, Rimmer DW, Czeisler CA. Association of intrinsic circadian period with morningness-eveningness, usual wake time, and circadian phase. *Behav Neurosci*. 2001 Aug;115(4):895–9.
70. Barinaga M. Circadian clock. How the brain’s clock gets daily enlightenment. *Science*. 2002 Feb 8;295(5557):955–7.

71. Zeitzer JM, Dijk DJ, Kronauer R, Brown E, Czeisler C. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol*. 2000 Aug 1;526 Pt 3:695–702.
72. Thapan K, Arendt J, Skene DJ. An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *J Physiol*. 2001 Aug;535(1):261–7.
73. Khalsa SBS, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol*. 2003 Jun 15;549(Pt 3):945–52.
74. Borbély AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms*. 1999 Dec;14(6):557–68.
75. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol*. 2004 Aug;73(6):379–96.
76. Landolt H-P, Rétey JV, Tönz K, Gottselig JM, Khatami R, Buckelmüller I, et al. Caffeine attenuates waking and sleep electroencephalographic markers of sleep homeostasis in humans. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2004 Oct;29(10):1933–9.
77. Dijk D-J, von Schantz M. Timing and consolidation of human sleep, wakefulness, and performance by a symphony of oscillators. *J Biol Rhythms*. 2005 Aug;20(4):279–90.
78. Steriade M, Timofeev I, Grenier F. Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. *J Neurophysiol*. 2001 May;85(5):1969–85.
79. Fleming GWTH. Sleep as a Problem of Localization. (*Journ of Nerv. and Ment. Dis.*, March, 1930.) Von Economo, C. *Br J Psychiatry*. 1930 Jul 1;76(314):563–4.
80. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1949 Nov;1(4):455–73.
81. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*. 2001 Dec;24(12):726–31.
82. Schwartz JRL, Roth T. Neurophysiology of sleep and wakefulness: basic science and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*. 2008 Dec;6(4):367–78.
83. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998 Feb 20;92(4):573–85.
84. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*. 2000 Sep;27(3):469–74.
85. McGinty DJ, Serman MB. Sleep suppression after basal forebrain lesions in the

cat. Science. 1968 Jun 14;160(3833):1253–5.

86. Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science*. 1996 Jan 12;271(5246):216–9.

87. Gallopin T, Fort P, Eggemann E, Cauli B, Luppi PH, Rossier J, et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature*. 2000 Apr 27;404(6781):992–5.

88. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, McCarley RW. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience*. 2000;99(3):507–17.

89. McCarley RW. Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Med*. 2007 Jun;8(4):302–30.

90. Mistlberger RE, Bergmann BM, Waldenar W, Rechtschaffen A. Recovery sleep following sleep deprivation in intact and suprachiasmatic nuclei-lesioned rats. *Sleep*. 1983;6(3):217–33.

91. Sakurai T, Nagata R, Yamanaka A, Kawamura H, Tsujino N, Muraki Y, et al. Input of orexin/hypocretin neurons revealed by a genetically encoded tracer in mice. *Neuron*. 2005 Apr 21;46(2):297–308.

92. Jouvet M. [Research on the neural structures and responsible mechanisms in different phases of physiological sleep]. *Arch Ital Biol*. 1962;100:125–206.

93. Luppi P-H, Clément O, Sapin E, Gervasoni D, Peyron C, Léger L, et al. The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. *Sleep Med Rev*. 2011 Jun;15(3):153–63.

94. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci*. 2007 Mar;8(3):171–81.

95. Saper CB. Staying awake for dinner: hypothalamic integration of sleep, feeding, and circadian rhythms. *Prog Brain Res*. 2006;153:243–52.

96. Abizaid A, Horvath TL. Brain circuits regulating energy homeostasis. *Regul Pept*. 2008 Aug 7;149(1-3):3–10.

97. Ma X, Zubcevic L, Brüning JC, Ashcroft FM, Burdakov D. Electrical inhibition of identified anorexigenic POMC neurons by orexin/hypocretin. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2007 Feb 14;27(7):1529–33.

98. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.

99. Kim KR, Jung Y-C, Shin M-Y, Namkoong K, Kim J-K, Lee J-H. Sleep



- disturbance in women with eating disorder: prevalence and clinical characteristics. *Psychiatry Res.* 2010 Mar 30;176(1):88–90.
100. Marca G Della, Farina B, Mennuni GF, Mazza S, Di Giannantonio M, Spadini V, et al. Microstructure of sleep in eating disorders: preliminary results. *Eat Weight Disord EWD.* 2004 Mar;9(1):77–80.
101. Nobili L, Baglietto MG, Beelke M, De Carli F, Di Comite R, Fiocchi I, et al. Impairment of the production of delta sleep in anorectic adolescents. *Sleep.* 2004 Dec 15;27(8):1553–9.
102. Nobili L, Baglietto MG, De Carli F, Savoini M, Schiavi G, Zanotto E, et al. A quantified analysis of sleep electroencephalography in anorectic adolescents. *Biol Psychiatry.* 1999 Mar 15;45(6):771–5.
103. Delvenne V, Kerkhofs M, Appelboom-Fondu J, Lucas F, Mendlewicz J. Sleep polygraphic variables in anorexia nervosa and depression: a comparative study in adolescents. *J Affect Disord.* 1992 Jul;25(3):167–72.
104. Levy AB, Dixon KN, Schmidt H. Sleep architecture in anorexia nervosa and bulimia. *Biol Psychiatry.* 1988 Jan 1;23(1):99–101.
105. Levy AB, Dixon KN, Schmidt H. REM and delta sleep in anorexia nervosa and bulimia. *Psychiatry Res.* 1987 Mar;20(3):189–97.
106. Neil JF, Merikangas JR, Foster FG, Merikangas KR, Spiker DG, Kupfer DJ. Waking and all-night sleep EEG's in anorexia nervosa. *Clin EEG Electroencephalogr.* 1980 Jan;11(1):9–15.
107. Walsh BT, Goetz R, Roose SP, Fingerroth S, Glassman AH. EEG-monitored sleep in anorexia nervosa and bulimia. *Biol Psychiatry.* 1985 Sep;20(9):947–56.
108. Lauer CJ, Krieg JC, Riemann D, Zulle J, Berger M. A polysomnographic study in young psychiatric inpatients: major depression, anorexia nervosa, bulimia nervosa. *J Affect Disord.* 1990 Apr;18(4):235–45.
109. Lauer C, Schreiber W, Berger M, Pirke KM, Holsboer F, Krieg JC. The effect of neuroendocrine secretion on brain morphology and EEG sleep in patients with eating disorders. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1989;238(4):208–12.
110. Sauchelli S, Jiménez-Murcia S, Sánchez I, Riesco N, Custal N, Fernández-García JC, et al. Orexin and sleep quality in anorexia nervosa: Clinical relevance and influence on treatment outcome. *Psychoneuroendocrinology.* 2016 Mar;65:102–8.
111. Lauer C, Zulle J, Krieg JC, Riemann D, Berger M. EEG sleep and the cholinergic REM induction test in anorexic and bulimic patients. *Psychiatry Res.* 1988 Nov;26(2):171–81.
112. Katz JL, Kuperberg A, Pollack CP, Walsh BT, Zumoff B, Weiner H. Is there a relationship between eating disorder and affective disorder? New evidence from sleep recordings. *Am J Psychiatry.* 1984 Jun;141(6):753–9.

113. Pieters G, Theys P, Vandereycken W, Leroy B, Peuskens J. Sleep variables in anorexia nervosa: evolution with weight restoration. *Int J Eat Disord*. 2004 Apr;35(3):342–7.
114. Lindberg N, Virkkunen M, Tani P, Appelberg B, Rimón R, Porkka-Heiskanen T. Growth hormone-insulin-like growth factor-1 axis, leptin and sleep in anorexia nervosa patients. *Neuropsychobiology*. 2003;47(2):78–85.
115. Lauer CJ, Krieg JC. Weight gain and all-night EEG-sleep in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*. 1992 Mar 15;31(6):622–5.
116. Lacey JH, Crisp AH, Kalucy RS, Hartmann M, Chien C. Study of EEG sleep characteristics in patients with anorexia nervosa before and after restoration of matched population mean weight consequent on ingestion of a “normal” diet. *Postgrad Med J*. 1976 Jan;52(603):45–9.
117. Lacey JH, Crisp AH, Kalucy RS, Hartmann MK, Chien CN. Weight gain and the sleeping electroencephalogram: study of 10 patients with anorexia nervosa. *Br Med J*. 1975 Dec 6;4(5996):556–8.
118. Crisp AH, Stonehill E, Fenton GW. The relationship between sleep, nutrition and mood: a study of patients with anorexia nervosa. *Postgrad Med J*. 1971 Apr;47(546):207–13.
119. Weilburg JB, Stakes JW, Brotman A, Herzog D. Sleep architecture in bulimia: a pilot study. *Biol Psychiatry*. 1985 Feb;20(2):225–8.
120. Waller DA, Hardy BW, Pole R, Giles D, Gullion CM, Rush AJ, et al. Sleep EEG in bulimic, depressed, and normal subjects. *Biol Psychiatry*. 1989 Mar 1;25(5):661–4.
121. Latzer Y, Tzischinsky O, Epstein R, Klein E, Peretz L. Naturalistic sleep monitoring in women suffering from bulimia nervosa. *Int J Eat Disord*. 1999 Nov;26(3):315–21.
122. Hudson JI, Pope HG, Jonas JM, Stakes JW, Grochocinski V, Lipinski JF, et al. Sleep EEG in bulimia. *Biol Psychiatry*. 1987 Jul;22(7):820–8.
123. Swift WJ, Andrews D, Barklage NE. The relationship between affective disorder and eating disorders: a review of the literature. *Am J Psychiatry*. 1986 Mar;143(3):290–9.
124. Steriade M, McCarley RW. *Brainstem Control of Wakefulness and Sleep* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1990 [cited 2016 May 21]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4757-4669-3>
125. Post RM, Ballenger JC, editors. *Neurobiology of mood disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984. 887 p. (Frontiers of clinical neuroscience).
126. Dahmen N, Bierbrauer J, Kasten M. Increased prevalence of obesity in narcoleptic patients and relatives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;251(2):85–9.

127. Kok SW, Overeem S, Visscher TLS, Lammers GJ, Seidell JC, Pijl H, et al. Hypocretin deficiency in narcoleptic humans is associated with abdominal obesity. *Obes Res.* 2003 Sep;11(9):1147–54.

128. Fortuyn HAD, Swinkels S, Buitelaar J, Renier WO, Furer JW, Rijnders CA, et al. High prevalence of eating disorders in narcolepsy with cataplexy: a case-control study. *Sleep.* 2008 Mar;31(3):335–41.

129. Chabas D, Foulon C, Gonzalez J, Nasr M, Lyon-Caen O, Willer J-C, et al. Eating disorder and metabolism in narcoleptic patients. *Sleep.* 2007 Oct;30(10):1267–73.

**AUTEUR : Nom : MENARD**

**Prénom : Olivier**

**Date de Soutenance : 29 Juin 2016**

**Titre de la Thèse : Troubles du sommeil dans l'anorexie mentale et la boulimie : une revue systématique de la littérature.**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Psychiatrie**

**DES + spécialité : Psychiatrie**

**Mots-clés : troubles du comportement alimentaire, anorexie mentale, boulimie, troubles du sommeil, sommeil.**

## **RESUME**

**Contexte :** *Au cours de la décennie passée, une littérature abondante a mis en évidence les liens étroits unissant régulation du métabolisme énergétique et régulation du sommeil. Cliniquement, les patientes atteintes d'anorexie mentale et de boulimie se plaignent fréquemment de troubles subjectifs du sommeil. Notre but était d'identifier et de décrire les principales modifications du sommeil retrouvées chez ces patientes.*

**Méthode :** *Nous avons réalisé une revue systématique de littérature par l'intermédiaire des bases de données Medline et Science Direct, en utilisant l'algorithme de mots clés suivants : « sleep » AND (« anorexia nervosa » OR « bulimia nervosa »). La période d'investigation n'était pas limitée. Seuls les articles écrits en anglais et en français ont été inclus.*

**Résultats :** *Vingt-trois articles correspondant avec l'objectif de la revue ont été inclus. Les plaintes subjectives de sommeil étaient fréquentes chez les patientes anorexiques, près de 60% d'entre elles rapportant des insomnies d'endormissement et du maintien du sommeil. En polysomnographie, les principales modifications retrouvées à la phase aiguë de la pathologie étaient une altération de la continuité du sommeil, avec une diminution de l'efficacité du sommeil et une augmentation du temps d'éveil après endormissement. Concernant la macroarchitecture du sommeil, une diminution du sommeil à onde lente était largement retrouvée, avec une augmentation du temps passé en stade 1. Les résultats concernant le sommeil paradoxal étaient plus ambigus, seulement deux études retrouvant une diminution de celui-ci, et une étude rapportant une diminution de la latence d'apparition du sommeil paradoxal. Après renutrition, une normalisation de la continuité du sommeil et du temps passé en sommeil à onde lente était retrouvée par la plupart des études. Le sommeil des patientes boulimiques était lui dans l'ensemble comparable à celui des sujets contrôles en polysomnographie, en dépit de plaintes subjectives chez 49% d'entre elles.*

**Conclusion :** *Si les patientes avec un trouble du comportement alimentaire rapportaient très fréquemment des plaintes subjectives du sommeil, seul le sommeil des patientes anorexiques était significativement altéré en polysomnographie. Celui-ci semblait cependant se normaliser après renutrition.*

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Olivier COTTENCIN**

**Asseseurs : Professeur Pierre THOMAS, Docteur Benjamin ROLLAND, Docteur Isabelle POIROT**