

Rythme du cortisol pendant le mois de ramadan

L. Ben Salem,¹ S. B'chir,¹ F. Bchir,² R. Bouguerra¹ et C. Ben Slama¹

نظم الكورتيزول في شهر رمضان

ليلي بن سالم، سلوى بشير، فطوم بشير، راضية بوقرة، كلود بن سلامة

الخلاصة: أجريت دراسة لتنظيم إفراز الكورتيزول الليلي واستجابة الكورتيزول لإعطاء الكورتيكوترويين خلال شهر رمضان في أحد عشر من المتطوعين الذكور الأصحاء الذين تتراوح أعمارهم بين 20 و35 عاماً. فتم قبل أسبوعين من بداية رمضان استقصاء استجاباتهم لإعطاء 250 ميكروغرام من 1-24 كورتيكوترويين، وذلك بإجراء الاختبار في الساعة الثامنة صباحاً والثامنة مساءً. وبعد 16-22 يوماً من الصيام قيست مستويات الكورتيزول فيهم في الساعة الثامنة صباحاً. كما قيست استجاباتهم للكورتيكوترويين في الساعة الثامنة مساءً. وقد كان المستوى القاعدي للكورتيزول قبل شهر رمضان أكثر بشكل ملحوظ في الساعة الثامنة صباحاً منه في الساعة الثامنة مساءً، كما كانت استجابة الكورتيزول للكورتيكوترويين أعلى في الساعة الثامنة صباحاً كذلك، ولو أن هذا الفرق لا يُعتدُّ به إحصائياً. أما خلال شهر رمضان فكان مستوى الكورتيزول في الثامنة صباحاً أقل منه في الثامنة صباحاً قبل رمضان؛ في حين أن مستواه في الثامنة مساءً كان أعلى بقليل منه في نفس الوقت قبل رمضان، ولكنه أقل بصورة ملحوظة من المستويات الصباحية قبل وأثناء رمضان. ولم يكن هناك فرق جوهري بين استجابة الكورتيزول للكورتيكوترويين في الساعة الثامنة مساءً أثناء رمضان، وبين الاستجابة قبل رمضان في كل من الساعة الثامنة صباحاً والساعة الثامنة مساءً.

RESUME Nous avons étudié le rythme nyctéméral de sécrétion du cortisol et la réponse du cortisol à la 1-24 corticotropine pendant le ramadan chez 11 sujets volontaires sains, de sexe masculin, âgés de 20 à 35 ans. Ceux-ci ont d'abord été explorés deux semaines avant le ramadan par deux tests à 250 mg de 1-24 corticotropine pratiqués l'un à 8 h et l'autre à 20 h, puis après 16 à 22 jours de jeûne, par un dosage de la cortisolémie à 8 h et un test à la 1-24 corticotropine à 20 h. Avant le ramadan, le taux de cortisol de base était significativement plus élevé à 8 h qu'à 20 h et la réponse du cortisol à la 1-24 corticotropine était également plus élevée à 8 h qu'à 20 h mais cette différence était non significative. Pendant le ramadan, le taux de cortisol à 8 h s'abaisse par rapport à sa valeur à la même heure avant le ramadan ; le taux de 20 h s'élève légèrement par rapport à sa valeur à la même heure avant le ramadan. La réponse du cortisol à la 1-24 corticotropine à 20 h pendant le ramadan ne présente pas de différence significative avec les réponses avant le ramadan à 20 h et à 8 h.

Cortisol rhythm during Ramadan

ABSTRACT We studied the nyctohemeral cortisol secretion rhythm and the cortisol response to 1-24 corticotropin during Ramadan in 11 healthy, male volunteers aged 20–35 years. Their response to 250 mg 1-24 corticotropin was investigated 2 weeks before Ramadan by testing daily at 08:00 and 20:00 hours. After 16–22 days of fasting, their cortisol levels were measured at 08:00 hours and their response to 1-24 corticotropin at 20:00 hours. Before Ramadan, the baseline cortisol level was significantly higher at 08:00 hours than at 20:00 hours and the cortisol response to 1-24 corticotropin was also higher at 08:00 hours but this difference was not significant. During Ramadan, the cortisol level at 08:00 hours was lower than at the same time before Ramadan; the level at 20:00 hours was slightly higher than at the same time before Ramadan. There was no significant difference between the cortisol response to 1-24 corticotropin at 20:00 hours during Ramadan and the responses before Ramadan at 20:00 hours and 08:00 hours.

¹Service d'Endocrinologie, Métabolisme et Nutrition, Institut National de Nutrition, Tunis (Tunisie).

²Laboratoire d'Hormonologie, Institut Pasteur, Tunis (Tunisie).

Reçu : 17/04/02 ; accepté : 01/10/02

Introduction

Le mois du ramadan (9^e mois de l'année lunaire) est un mois sacré au cours duquel le jeûne est obligatoire pour les musulmans entre le lever et le coucher du soleil. Au cours de ce mois, on assiste à une inversion partielle du rythme nyctéméral avec un jeûne diurne, une prise alimentaire nocturne et un état de veille prolongé compensé par une période de sommeil diurne variable. Ces modifications peuvent-elles influencer le rythme circadien de la sécrétion du cortisol ? L'objectif de notre étude est d'évaluer l'influence des modifications du mode de vie pendant le mois du ramadan sur le rythme nyctéméral de sécrétion du cortisol.

Méthodes

Onze (11) sujets masculins volontaires sains ont participé à cette étude. Ils sont âgés de 20 à 35 ans (âge moyen $26,5 \pm 1,4$ ans) ; leur indice de corpulence moyen est de $23,5 \pm 2,8$ kg/m² et ils ne prennent aucune médication.

La réponse surrénalienne à la corticotrophine (ACTH) est évaluée par l'augmentation du taux de cortisol 30 minutes (T30') et 60 minutes (T60') après une injection intraveineuse de 250 µg de Synacthène® immédiat (ACTH 1-24). La première exploration pratiquée une quinzaine de jours avant le début du mois de ramadan comprend un test au Synacthène® à 8 h puis à 20 h, avec un intervalle minimal de cinq jours entre les deux tests.

Le mois de ramadan, pendant notre étude, coïncide avec le mois de décembre 2000. Les sujets jeûnent du lever du soleil (6 h) jusqu'au coucher (17 h 15).

La deuxième exploration est faite pendant le ramadan, après une durée moyenne de 17 jours de jeûne (extrêmes 16-22 jours)

et comprend un dosage de la cortisolémie de base à 8 h et un test au Synacthène® le même jour à 20 h, soit 3 h environ après la rupture du jeûne. Le dosage du cortisol plasmatique est fait par méthode radio-immunologique de compétition. La sensibilité du test est de 10 nmol. Les valeurs normales sont comprises le matin entre 260 et 720 nmol/L et le soir entre 50 et 350 nmol/L. L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel Epi Info version 6. Les comparaisons entre les variables continues utilisent le test *t* de Student. Le Δ cortisol correspond à la différence entre le taux du cortisol à T60' au cours du test au Synacthène® et le taux de cortisol de base (T0).

Résultats

Avant le ramadan

Exploration à 8 h

Le taux de base du cortisol à 8 h est de $749,50 \pm 207$ nmol/L. Ce taux augmente en moyenne de 67 % au cours du test de stimulation par l'ACTH ; il passe à 1118 ± 53 nmol/L à la 30^e minute et à 1167 ± 46 nmol/L à la 60^e minute, ce qui correspond à un Δ cortisol de $424,4 \pm 185,7$ nmol/L.

Exploration à 20 h

Le taux de base du cortisol à 20 h est de $195,18 \pm 79$ nmol/L. Ce taux augmente en moyenne de 456 % au cours du test de stimulation par l'ACTH ; il passe à 769 ± 27 nmol/L à la 30^e minute et à 950 ± 41 nmol/L à la 60^e minute, ce qui correspond à un Δ cortisol de $742,5 \pm 138,1$ nmol/L.

Comparé aux résultats de 8 h, le taux de cortisol à 20 h est moins élevé ($p < 0,001$) et son pic au cours du test est moins important mais cette différence n'est pas statis-

tiquement significative. La comparaison des Δ cortisol montre que la réponse du cortisol est significativement plus élevée à 20 h qu'à 8 h ($p < 0,001$).

Pendant le ramadan

Exploration à 8 h

Le taux de base du cortisol à 8 h est de $646,30 \pm 81$ nmol/L. Ce taux est plus bas qu'à la même heure avant le ramadan, mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

Exploration à 20 h

Le taux de base du cortisol à 20 h est de 319 ± 19 nmol/L. Ce taux augmente en moyenne de 254 % au cours du test de stimulation par l'ACTH ; il passe à 904 ± 41 nmol/L à la 30^e minute et à 1102 ± 51 nmol/L à la 60^e minute, ce qui correspond à un Δ cortisol de $595,2 \pm 97,9$ nmol/L. Le taux de 20 h s'élève légèrement par rapport à sa valeur à la même heure avant le ramadan ($p = 0,08$) mais reste nettement inférieur au taux matinal pendant le ramadan ($p = 0,001$) et avant le ramadan ($p < 0,001$).

L'élévation du cortisol au cours du test au Synacthène® à 20 h pendant le ramadan ne présente pas de différence significative avec l'élévation d'avant le ramadan à la même heure ni avec celle d'avant le ramadan à 8 h.

Discussion

Les rythmes biologiques représentent un phénomène adaptatif des êtres vivants aux variations périodiques de l'environnement : alternance jour/nuit ou variations saisonnières [1]. Les activités endocrines humaines ne sont pas constantes et varient suivant des rythmes ultradiens (90 à 120 minutes), circadiens (24 heures) et circan-

nuels (1 an) afin d'assurer le maintien des équilibres physiologiques et biochimiques de l'organisme [2,3]. Toute modification du mode de vie (inversion du rythme veille/sommeil ou jeûne prolongé) entraînant une perturbation des horloges biologiques peut influencer l'activité, en particulier circadienne, de la sécrétion de certaines hormones et même de leurs actions sur leurs tissus cibles [2,4]. Le système endocrinien le plus sensible à ce genre de variations est l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien [4].

Il est admis que la rythmicité hypothalamique (CRH) circadienne transmet ses signaux à la rythmicité pituitaire (ACTH) qui, à son tour, les communique à la rythmicité du cortex surrénalien. La sécrétion du cortisol, principale hormone du stress, suit donc un rythme nyctéméral répondant aux besoins de l'individu. L'ACTH suit un mouvement comparable mais décalé dans le temps ; son pic se situe entre minuit et 3 h du matin [5].

Il existe aussi des variations circadiennes de la susceptibilité des organes cibles à l'ACTH [2,5,6]. Les variations circadiennes des effets de l'ACTH sur l'activité corticosurrénalienne sont rapportées depuis les années 60 [7,8]. Reinberg et coll. ont comparé le pic de cortisol obtenu au cours de trois épreuves de stimulation par l'ACTH 1-17, pratiquées respectivement à 7 h, 14 h et à 21 h. Les résultats obtenus montrent que les concentrations plasmatiques de cortisol les plus élevées s'observent après l'injection de 7 h et les plus faibles après l'injection de 21 h [2,5]. Les auteurs concluent que la stimulation est maximale lorsqu'elle est faite au voisinage du pic circadien spontané de la sécrétion du cortisol [2].

Nos résultats pour les tests réalisés avant le mois de ramadan concordent avec ces constatations puisque le pic du cortisol

après Synacthène® à 8 h est plus élevé que celui de 20 h. Cependant, dans notre étude, le Δ cortisol au cours du test à 20 h est plus élevé que celui obtenu à 8 h. En effet, nous avons calculé les variations relativement au taux de base ; or ce dernier est plus bas à 20 h. Ferrari et coll. ont aussi démontré que les concentrations plasmatiques de cortisol après une stimulation par l'ACTH sont plus élevées le matin que le soir, mais en exprimant leurs résultats en augmentation relative par rapport au taux de base, ces derniers concluent que la réponse est plus forte à 21 h qu'à 7 h, ce qui se rapproche de nos résultats [9].

Plusieurs facteurs peuvent modifier le rythme nyctéméral de l'axe corticotrope. L'alternance lumière/obscurité est habituellement parallèle au rythme veille/sommeil. Toute modification de la durée d'éveil entraînant par conséquent une modification de la durée d'exposition à la lumière peut influencer le rythme nyctéméral de la sécrétion de cortisol. Ceci est observé principalement au cours des phénomènes de décalage horaire (*jet lag*) [10,11]. Toute situation de stress, d'ordre physique ou psychique, provoque une stimulation de la sécrétion de cortisol. L'effet du jeûne sur la sécrétion de cortisol a été aussi étudié par plusieurs auteurs. Un jeûne court (8 à 10 h) n'altère pas le taux de cortisol de base mais diminue la réponse de l'axe corticotrope à la stimulation induite par le stress [12]. Un jeûne calorique de cinq jours entraîne une augmentation du taux de cortisol de base et une modification du rythme nyctéméral avec un décalage du pic du cortisol vers le début de l'après-midi [13].

Pendant le mois du ramadan, plusieurs auteurs se sont intéressés aux variations de certains paramètres biologiques. Ben Rayana et coll. ont constaté une augmentation des taux sanguins de calcium, phosphore, créatinine et protides et une baisse du taux

des triglycérides après 10 h de jeûne [14]. Zebidi et coll. ont rapporté une baisse significative de la glycémie avec une augmentation des triglycérides et des acides gras libres en fin de jeûne [15]. Iraki et coll. ont noté une élévation du taux plasmatique de la gastrine et une baisse du pH gastrique [16].

L'état de jeûne hydrique et calorique, relativement court (12 h) mais répété sur 29 à 30 jours, qui caractérise le mois du ramadan peut expliquer la baisse du taux de cortisol à 8 h observée pendant ce mois. Ceci est en accord avec les résultats des études déjà citées [13]. Il peut s'agir soit d'un décalage du pic matinal [13], soit d'une baisse du taux de base secondaire à des baisses modérées et récurrentes de la glycémie [17]. Outre l'état de jeûne, on assiste aussi pendant le mois du ramadan à une modification du rythme veille/sommeil, la prise alimentaire étant concentrée pendant la période nocturne, d'où une tendance à veiller le plus souvent au-delà de minuit. Une étude marocaine a montré une augmentation de la durée d'éveil pendant le ramadan [18]. Ceci peut entraîner un décalage de la sécrétion de l'ACTH et peut-être un décalage du pic matinal du cortisol.

Dans notre étude, le taux du cortisol à 20 h pendant le ramadan est légèrement plus élevé que celui d'avant le ramadan à la même heure. Cette élévation peut être expliquée par une stimulation de la sécrétion du cortisol suite à la prise alimentaire relativement riche en protéines au moment de la rupture du jeûne.

Al-Hadramy et coll. ont aussi constaté pendant le ramadan une baisse du taux matinal du cortisol (prélevé à 10 h) et une élévation de son taux nocturne (prélevé à minuit) [19].

Récemment, l'étude du cycle du cortisol pendant le mois du ramadan par Bogdan et coll. a démontré un décalage du pic ma-

tinal du cortisol, mais ce dernier est plus important que le pic matinal observé avant le ramadan [20]. Ils ont constaté aussi une augmentation du taux de cortisol en fin d'après-midi avec un plateau entre 16 h et 20 h, sachant que la prise alimentaire au cours de cette étude s'est faite à 20 h.

Le rythme nyctéméral de la sécrétion du cortisol est globalement conservé pendant le mois du ramadan, puisque le taux de 20 h reste nettement inférieur à celui de 8 h. Cette constatation a été initialement rapportée par Chossat puis confirmée par d'autres études au cours desquelles on a démontré que, pendant une diète protéique, le rythme circadien est conservé pour toutes les variables physiologiques étudiées (GH, insuline, Glucagon et cortisol) [21].

La sensibilité de la surrénale à la stimulation par l'ACTH ne semble pas être in-

fluencée par les modifications observées pendant le mois du ramadan.

Conclusion

Pendant le ramadan, il existe une élévation du cortisol à 20 h non accompagnée d'une baisse nette du cortisol à 8 h. Cette situation pourrait aboutir à une hyperproduction du cortisol sur les 24 h qui serait mieux explorée par la mesure du cortisol libre urinaire. Des prélèvements réguliers au cours de la journée pendant le ramadan devraient aussi permettre de mieux étudier le cycle du cortisol dans cette période de jeûne et de modification du rythme veille/sommeil.

Références

1. Touitou Y. Rythmes biologiques : concepts et méthodes. *La Revue de médecine interne*, 2001, 22(suppl. 1):25.
2. Reinberg A. Variations circadiennes et saisonnières des effets de l'ACTH 1-17 et de l'HCG. Applications cliniques. *Rev Franç Endocrinol Clin*, 1999, 40:41-65.
3. Agrimonti F et al. Circannual rhythmicities of cortisol levels in the peripheral plasma of healthy subjects. *Chronobiologia*, 1982, 9(2):107-14.
4. Brandenberger G. Rythmes endocriniens et sommeil. *La Revue de médecine interne*, 2001, 22(suppl. 1):29-31.
5. Reinberg A et al. Rythmes circadiens et circannuels des résultats d'épreuves fonctionnelles en endocrinologie. *Annales d'endocrinologie*, 1982, 43: 309-35.
6. Reinberg A. Rythmes circadiens de la sensibilité des systèmes cibles aux médicaments : un phénomène sous-
- estimé. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 1996, 180(3):533-47.
7. Martin MM, Hellman DE. Temporal variations in SU-4885 responsiveness in man: evidence in support of circadian variations in ACTH secretion. *Journal of clinical endocrinology*, 1964, 24:253-60.
8. Nugent CA et al. Rate of adrenal cortisol production in response to maximal stimulation with ACTH. *Journal of clinical endocrinology*, 1963, 23:684.
9. Ferrari E et al. Adrenocortical responsiveness to the synthetic analogue ACTH 1-17 amino N-butylamide given at different circadian stages. *Chronobiologia*, 1982, 9:133-41.
10. Arendt J, Marks V. Physiological changes underlying jet lag. *British medical journal*, 1982, 284:144-6.
11. Van Reeth O. Rythmes biologiques et environnement chez l'homme : travail et

- jet lag. *La Revue de médecine interne*, 2001, 22(suppl. 1):26-8.
12. Kirschbaum C et al. Effects of fasting and glucose load on free cortisol responses to stress and nicotine. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1997, 82(4):1101-5.
 13. Bergendahl M et al. Fasting as a metabolic stress paradigm selectively amplifies cortisol secretory burst mass and delays the time of maximal nyctohemeral cortisol concentrations in healthy men. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1996, 81(2): 692-9.
 14. Ben Rayana et al. Variation de certains paramètres biologiques au cours du mois de Ramadan. Suppl. tech. Des Actualités Biologiques. Tome I;1 :17-20.
 15. Zebidi A et al. Effets du jeûne de Ramadan sur certains paramètres plasmatiques et urinaires. *Tunisie Médicale*, 1990, 68(5):367-71.
 16. Iraki L et al. Ramadan diet restrictions modify the circadian time structure in humans. A study on gastrin, insulin, glucose, and calcium and on gastric pH. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1997, 82(4):1261-73.
 17. Welt CK, Kinsley BT, Simonson DC. Recurrent hypoglycemia does not impair the cortisol response to adrenocorticotropin infusion in healthy humans. *Metabolism*, 1998, 47(10):1252-7.
 18. Taoudi Benchekroun M et al. Epidemiological study: Chronotype and daytime sleepiness before and during Ramadan. *Thérapie*, 1999, 54(5):567-72.
 19. Al-Hadramy MS, Zawawi TH, Abdelwahab SM. Altered cortisol levels in relation to Ramadan. *European journal of clinical nutrition* 1988, 42:359-62.
 20. Bogdan A, Bouchareb B, Touitou Y. Ramadan fasting alters endocrine and neuroendocrine circadian patterns. Meal-time as a synchronizer in humans? *Life sciences*, 2001, 68:1607-15.
 21. Reinberg A, Levi F, Derby G. Chronobiologie et nutrition. In : *Encyclopédie Médicale et Chirurgicale*. Paris, Glandes endocrines–Nutrition, 10390 A10 : 1-, 1984.