

# NEUROSCIENCES

&  
comportements

*D'après Cerveau & Psycho n°23*

## *3<sup>ème</sup> partie : Neurosciences cognitives*

### *CHAPITRE 7 - LE SOMMEIL (fascicule 1/4)*

**Yves DAUVILLIERS,**

*neurologue, maître de conférences universitaire  
et praticien hospitalier, dirige le Laboratoire du sommeil  
du Service de neurologie du CHU de Montpellier. Il est coordinateur national  
du Centre de référence maladie rare sur la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique (INSERM U888).*

Le sommeil est une fonction vitale. Tous les animaux, des mammifères aux oiseaux, dorment. Chez les humains, le sommeil représente plus de la moitié de la première année de la vie et à peu près un tiers de la vie adulte. Chez l'animal, une suppression totale du sommeil est fatale. Le caractère universel et vital de cette fonction, ainsi que la conservation chez les mammifères de l'organisation du sommeil (sommeil lent et sommeil paradoxal) en alternance avec la veille impliquent que le sommeil fait partie intégrante du vivant.

Nos connaissances sur les états de veille et de sommeil ont d'abord reposé sur l'observation de l'homme éveillé et endormi. L'électroencéphalographie, utilisée dès 1937, a complété les données de l'observation en distinguant cinq états de la veille au sommeil profond. En 1957, le neurologue américain pionnier des recherches sur le sommeil chez l'homme, Nathaniel Kleitman, et son élève Eugen Aserinsky ont décrit un type particulier de sommeil comportant des mouvements oculaires rapides. Ils ont distingué quatre stades de sommeil sans mouvements oculaires rapides (NREM *sleep* pour *non rapid eye movement sleep*) et un stade de sommeil avec mouvements oculaires rapides (REM *sleep* pour *rapid eye movement sleep*). Or durant cette phase, le tonus musculaire s'effondre. C'est pourquoi cette période où le sujet présente - malgré une absence de tonus musculaire - des mouvements oculaires rapides (impliquant l'activation de muscles oculaires) a été nommée sommeil paradoxal. Une nouvelle classification des différentes phases de veille et de sommeil, fondée sur l'activité électroencéphalographique (EEG), l'activité oculaire (EOG) et l'activité musculaire (EMGj) est proposée en 1968. Elle est toujours utilisée.

#### Les stades de veille et de sommeil

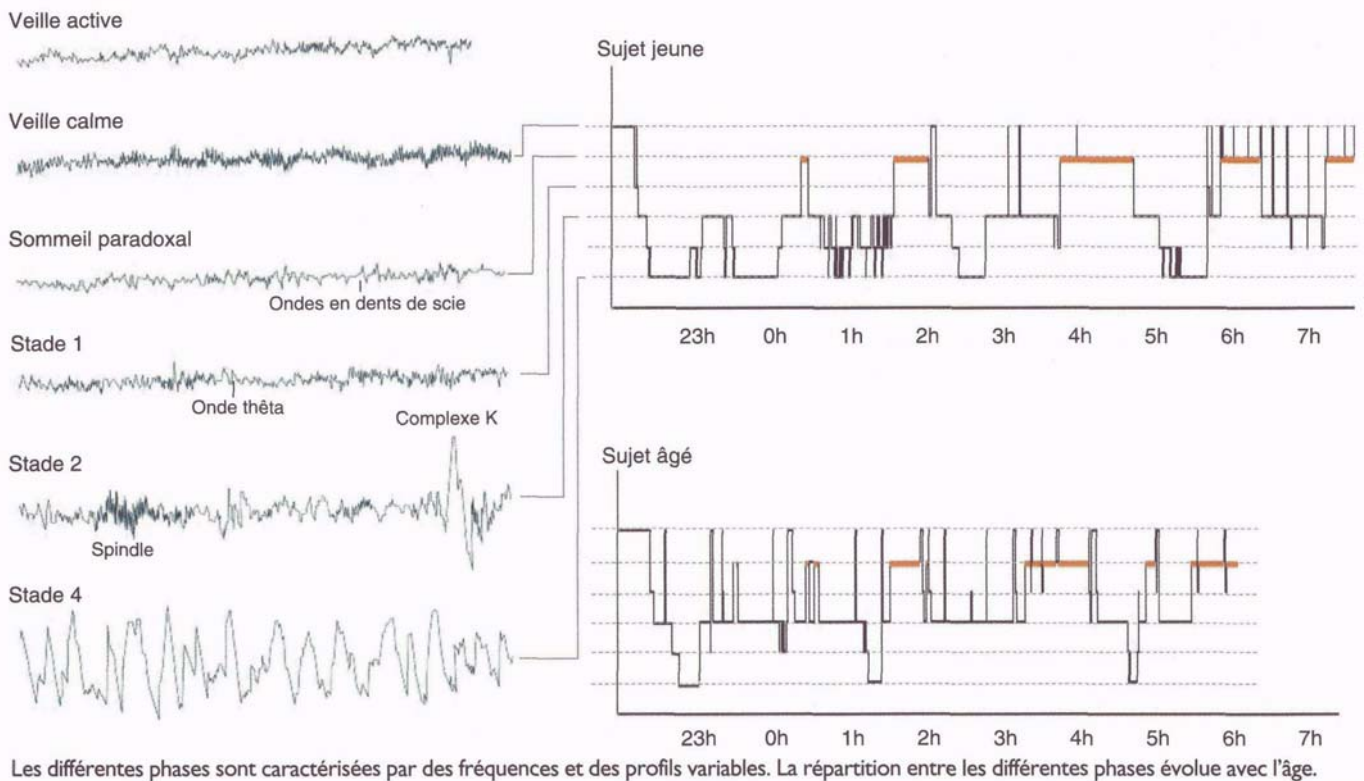
Aujourd'hui, on comprend mieux les mécanismes de la veille, de l'endormissement, du sommeil et ce l'éveil, ainsi que la physiopathologie des troubles du sommeil. Les trois principaux mécanismes de régulation - dits homéostatique, circadien et ultradien. - ainsi que les neurotransmetteurs impliqués dans les états de veille et de sommeil dépendent de nombreux paramètres, tels l'âge, le sexe, l'environnement et les facteurs génétiques, notamment ceux contrôlant notre horloge biologique interne. Comprendre les mécanismes normaux du sommeil est indispensable si l'on veut élucider la (les) cause(s) des insomnies et tenter de soulager les dérèglements de ces mécanismes naturels.

La polysomnographie permet d'enregistrer de nombreuses variables physiologiques pendant le sommeil, notamment l'activité cérébrale grâce à des capteurs oculaires, musculaires, cardiaques et respiratoires. Les signaux sont amplifiés, enregistrés, numérisés et stockés. L'enregistrement du sommeil est associé à une surveillance vidéo du sujet. On distingue deux états de veille - calme et active - et deux états de sommeil - lent et paradoxal.

Le sommeil du jeune adulte est caractérisé par des cycles (de sommeil lent et de sommeil paradoxal) successifs d'une durée de 60 à 90 minutes, qui diffèrent notamment par la structure des ondes cérébrales enregistrées. Le sujet entre d'abord dans le stade 1 du sommeil lent pour une durée de quelques minutes. Ce stade peut être interrompu par des microéveils (des éveils normaux très brefs dont le sujet n'a pas conscience). Vient ensuite le stade 2 qui dure de 10 à 25 minutes, puis suivent les stades 3 et 4 pour une durée de 20 à 40 minutes. Un bref passage en stade 2 peut précéder l'apparition du sommeil paradoxal, qui survient entre 50 et 100 minutes après l'endormissement. Le premier épisode de sommeil paradoxal est bref, durant de quatre à huit minutes. Le sommeil paradoxal s'achève souvent avec un mouvement du corps ou des membres, et un nouveau cycle sommeil lent/sommeil paradoxal commence. Les deux ou trois premiers cycles comportent surtout du sommeil lent profond (stades 3 et 4), tandis que les derniers cycles sont les plus riches en sommeil paradoxal. Le sommeil lent représente environ 80 pour cent de la durée totale de sommeil et le sommeil paradoxal de l'ordre de 20 pour cent. La durée de sommeil varie selon plusieurs facteurs, dont les plus importants sont l'âge, la génétique et les horaires de coucher et de lever.

Pourquoi s'endort-on ? Pourquoi se réveille-t-on ? Si ces deux questions paraissent naïves, elles recouvrent des mécanismes complexes. Par un processus dit homéostatique, le besoin de sommeil augmente pendant l'éveil... et diminue

pendant le sommeil. Cette lapalissade sous-entend que, durant l'éveil, des substances qui déclenchent le sommeil s'accumulent dans l'organisme ; quand une certaine valeur correspondant à un « seuil haut » est atteinte, le sommeil peut survenir si les conditions le permettent. Inversement, quand la concentration de ces substances hypnogènes repasse sous un « seuil bas », le sujet peut se réveiller, en réaction à une stimulation extérieure (la sonnerie du réveil, par exemple). L'adénosine, produit de dégradation du métabolisme énergétique des cellules cérébrales, s'accumule effectivement pendant la veille et pourrait être un déclencheur du sommeil par cet effet de seuil.



Les différentes phases sont caractérisées par des fréquences et des profils variables. La répartition entre les différentes phases évolue avec l'âge.

## LES PHASES DU SOMMEIL

La période de veille calme, où l'on est au repos, les yeux clos, est caractérisée par une activité électroencéphalographique de type alpha, de 8 à 12 cycles par seconde (ou hertz), un tonus musculaire et des mouvements oculaires lents. La veille active, où l'on a les yeux ouverts, correspond à une activité électroencéphalographique rapide et de bas voltage et à des mouvements rapides des yeux.

Le sommeil lent comprend quatre stades de profondeur croissante :

Le stade 1 est observé lors de l'endormissement. Il associe une activité électroencéphalographique de fréquence mixte de 2 à 7 hertz, un tonus musculaire, des mouvements oculaires lents de fréquence inférieure à un hertz et souvent des ondes pointues, ou « pointes vertex ».

Le stade 2 est également caractérisé par une activité électroencéphalographique de fréquence mixte, mais au sein de laquelle apparaissent de façon intermittente des éléments particuliers, les fuseaux rapides, ou *spindles*, de fréquence comprise entre 12 et 16 hertz (ils ont probablement un rôle protecteur du sommeil) et les complexes K caractérisés par des ondes diphasiques lentes et de forte amplitude. Le tonus musculaire est toujours présent au stade 2, et il n'y a plus de mouvements oculaires.

Les stades 3 et 4 constituent le sommeil lent profond (sommeil à ondes lentes), avec des ondes de type delta de fréquence

comprise entre 0,5 et 2 hertz et d'amplitude supérieure à 75 microvolts, présentes pendant 20 à 50 pour cent du stade 3 et plus de 50 pour cent du stade 4. Le tonus musculaire tend à diminuer dans le sommeil le plus profond et les mouvements oculaires sont toujours absents.

Le sommeil paradoxal (stade 5) s'oppose au sommeil lent par de nombreux aspects. L'activité électroencéphalographique présente une fréquence proche de celle du stade 1, mais elle est associée à des trains d'ondes thêta, désignés sous le nom d'ondes en dents de scie. Des mouvements oculaires rapides apparaissent, isolés ou en bouffées, sous les paupières qui demeurent closes. Le tonus musculaire est aboli, mais cette atonie musculaire est interrompue par de brèves décharges musculaires, ou *twitches*, affectant les muscles du visage et des extrémités. On reconnaît deux types d'activité au stade 5 : l'un tonique, durable, avec une activité électroencéphalographique de fond et l'abolition du tonus musculaire ; l'autre, dite phasique, instantanée, avec des mouvements oculaires rapides, des ondes en dents de scie et les *twitches*.

Le sommeil lent représente environ 80 pour cent de la durée totale de sommeil, dont 5 pour cent pour le stade 1, 50 pour cent pour le stade 2, 15 à 20 pour cent pour les stades 3 et 4, et le sommeil paradoxal de l'ordre de 20 pour cent.

Par ailleurs, l'adénosine favoriserait l'apparition des ondes lentes observées dans plusieurs espèces animales (le sommeil lent est riche en ondes lentes). On a avancé l'hypothèse d'un lien entre le métabolisme énergétique des cellules cérébrales, l'activité en ondes lentes et la fonction réparatrice du sommeil. En effet, cette activité en ondes lentes est particulièrement importante dans les régions frontales pendant le premier cycle du sommeil : le lobe frontal, impliqué dans les différents

processus attentionnels, est très actif durant l'éveil. Or l'activité se présentant sous forme d'ondes lentes dans le lobe frontal est intense pendant le sommeil, ce qui témoignerait d'un besoin marqué de récupération.

## LES MOLECULES DE L'EVEIL

Pourquoi, après une nuit de sommeil, se réveille-t-on ? Grâce au réseau exécutif de l'éveil qui va d'une part inhiber le système du sommeil et, d'autre part, activer des éléments impliquant divers neuromédiateurs excitateurs.

### **1. L'acétylcholine et le glutamate**

La formation réticulée (partie centrale de la substance grise du tronc cérébral), le télencéphale basal, le système diffus thalamique (neurones thalamiques intralaminaires) et les noyaux mésopontins cholinergiques (aire du tegmentum pédonculo-pontin et du tegmentum latérodorsal) stimulent le cortex cérébral et, par conséquent, l'état de veille. Ces systèmes de veille font intervenir deux neuromédiateurs essentiels, l'acétylcholine et le glutamate. Le relargage de l'acétylcholine dans le cortex est maximal pendant la veille et minimal pendant le sommeil lent.

### **2. Noradrénaline**

D'autres structures sont aussi importantes dans la genèse du processus de veille : le locus coeruleus (siégeant dans le pont du tronc cérébral) contient des neurones noradrénergiques en connexion étroite avec la formation réticulée et envoie des projections directes vers le cortex. L'activité des neurones du locus coeruleus augmente pendant l'éveil et diminue pendant le sommeil et de façon plus marquée en sommeil paradoxal ; leur stimulation augmente l'éveil, et le blocage de la libération de noradrénaline diminue l'éveil, la vigilance et, par conséquent, les processus attentionnels.

### **3. L'histamine**

Le système de l'hypothalamus postérieur contient les neurones du noyau tubéro-mammillaire (seule source d'histamine dans le cerveau) siégeant au niveau de la partie ventrolatérale de l'hypothalamus postérieur et se projetant sur tout le cerveau, en particulier au niveau des autres systèmes d'éveil incluant notamment le cortex cérébral, le télencéphale basal et les systèmes mono-aminergiques. Ces neurones histaminergiques présentent une activité tonique durant l'éveil uniquement, l'activité diminuant au cours du sommeil et notamment en sommeil paradoxal. L'inactivation de ces neurones déclenche le sommeil. Enfin, l'inhibition de la synthèse d'histamine dans cette région augmente le sommeil lent et le sommeil paradoxal ; à l'inverse, les agonistes histaminergiques (qui renforcent l'action de l'histamine) accentuent la veille.

### **4. La dopamine**

Le système nigrostriatal (siégeant dans les noyaux gris centraux) dopaminergique participe, d'une part, au maintien de l'éveil comportemental *via* l'activation de la substance noire et, d'autre part, aux processus de cognition et d'attention sélective par l'activation de l'aire du tegmentum ventromédial. L'activité des neurones dopaminergiques change peu au cours des cycles veille-sommeil, mais la libération de dopamine semble augmenter pendant la veille, et des agonistes des récepteurs D1, 2 et 3 (qui potentialisent leur activité) augmentent la veille en diminuant le sommeil lent et le sommeil paradoxal. À l'inverse, les bloqueurs des récepteurs D1 et D2 (par exemple les antipsychotiques) ou la maladie de Parkinson (responsable d'un déficit en dopamine) induisent fréquemment une somnolence, voire une hypersomnie intrinsèque. La dopamine interviendrait bien dans la régulation physiologique du sommeil.

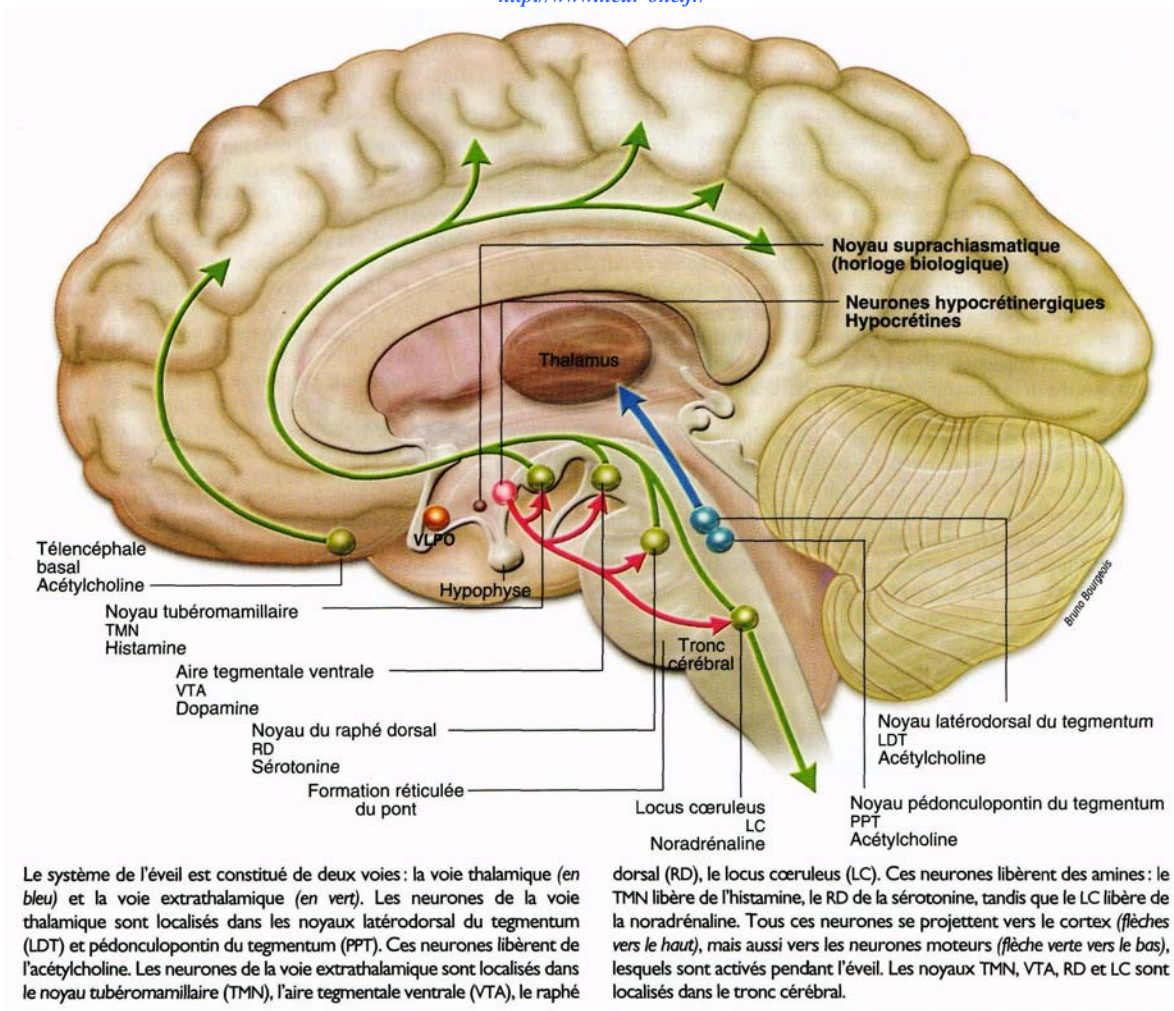
### **5. La sérotonine**

Le raphé dorsal contient des neurones sérotoninergiques (dits 5HT pour 5-hydroxytryptophane, le précurseur de la sérotonine) se projetant vers l'hypothalamus antérieur (aire préoptique et noyau suprachiasmatique) et le cortex. L'activité des neurones à HT est maximale pendant l'éveil et la libération de 5HT plus importante pendant l'éveil que pendant le sommeil (quasi inactive pendant le sommeil paradoxal) ; la stimulation de ces neurones est éveillante. Toutefois, la destruction du système sérotoninergique du raphé antérieur est suivie d'une insomnie totale de longue durée (10 à 15 jours) chez l'animal et, chez l'homme, l'inhibition de la synthèse de la sérotonine (5HT) entraîne également une insomnie de deux à trois jours. Ainsi le système sérotoninergique contrôle les différents états de vigilance, aussi bien la veille que le sommeil.

### **6. Les hypocrélines**

Contrairement aux autres neuromédiateurs impliqués dans l'éveil et le sommeil, les hypocrélines (ou orexines) n'ont été découvertes qu'en 1998. Ce sont des peptides synthétisés dans l'hypothalamus dorsolatéral. Elles participent à la régulation du comportement alimentaire, mais aussi à celle de la veille. Il existe d'importantes interactions avec le système monoaminergique du locus coeruleus, où se projettent les neurones à hypocrélines. De plus, l'injection directe d'hypocrétine-1 dans le locus coeruleus stimule la veille tout en diminuant la quantité de sommeil chez l'animal. Le système hypocrélinergique est impliqué dans la régulation physiologique de la veille et du sommeil, avec une activation neuromodulatrice de ces neurones pendant la veille. À l'inverse, des neurones à MCH (*melanin-concentrating hormone*), localisés dans la même région, sont particulièrement actifs pendant le sommeil paradoxal, suggérant que les uns sont actifs quand les autres sont inhibés et inversement. Les neurones à hypocrélines se projettent vers de nombreux groupes de neurones et notamment sur ceux impliqués dans la régulation de la veille, de l'appétit et de la locomotion. Les hypocrélines agissent comme un chef d'orchestre coordonnant les différentes substances libérées par les noyaux impliqués dans le système de l'éveil.





## Les rythmes biologiques

De nombreux organismes, des plus simples aux plus complexes, présentent des rythmes biologiques proches de 24 heures. Un rythme biologique est défini par sa période - l'intervalle de temps séparant la survenue de deux phénomènes identiques -, son maximum (acrophase) et son minimum (bathy-phase), son amplitude et sa valeur moyenne (mésor). La période (ou son inverse, la fréquence) permet de classer les rythmes en ultradien (moins de 20 heures), circadien (entre 20 heures et 28 heures) et infradien (plus de 28 heures).

Le rythme circadien, propriété quasi universelle, commande de nombreuses activités physiologiques, de l'alternance veille-sommeil à l'absorption de nourriture, la température corporelle, les sécrétions hormonales (mélatonine, cortisol), avec une stabilité et une précision étonnantes dues à la présence d'une horloge biologique. Chez l'homme, l'organisation circadienne des états de veille et de sommeil s'acquiert progressivement après la naissance. Plus tard, ce rythme se synchronise spontanément sur 24 heures sous l'influence des synchroniseurs externes (la lumière du jour et l'activité physique). Chez les personnes âgées, les rythmes circadiens se désorganisent sans doute à cause d'un affaiblissement de l'horloge biologique interne et d'une diminution de l'impact des synchroniseurs externes.

Le fonctionnement de l'horloge biologique présente de nombreuses similitudes d'une espèce à l'autre, avec un mécanisme commun : l'expression rythmique de l'activité de certains gènes, ainsi que des concentrations de protéines spécifiques variant en fonction du temps. La recherche fondamentale sur les rythmes circadiens est l'une des plus avancées en biologie. Celle-ci est facilitée par le fait que la plupart, si ce n'est la totalité des rythmes circadiens des mammifères, sont commandés et synchronisés par une région bien délimitée de l'hypothalamus, les noyaux suprachiasmatiques. Une lésion de ces noyaux abolit tout rythme, tandis que la transplantation de tissu hypothalamique foetal chez les animaux lésés restaure les rythmes circadiens. Ainsi, les noyaux suprachiasmatiques seraient nécessaires et suffisants à la genèse des rythmes biologiques. On peut aussi montrer que l'activité neuronale, métabolique et neurochimique du tissu constituant ces noyaux varie de façon circadienne même quand le tissu est isolé *in vitro* : leur activité serait spontanée.

Indépendamment de l'alternance entre le jour et la nuit, les rythmes circadiens persistent en obscurité constante. Leur période endogène est de 24,18 heures. Toutefois, les variations de notre environnement, notamment de la température corporelle et de la lumière, entraînent d'importantes modifications de l'horloge biologique permettant d'adapter nos rythmes internes à l'environnement en nous resynchronisant sur 24 heures. Dans les conditions de vie physiologique, nous nous endormons et nous réveillons chaque jour à des horaires prévisibles. Environ deux heures avant le réveil spontané, la température remonte, les

modifications métaboliques liées à la sécrétion de cortisol sont stimulées et nous nous réveillons en forme. En présence de synchroniseurs forts (alternance lumière-obscurité, horaires « normaux » de travail...), la plupart des individus s'endorment alors que leur température interne diminue, quelques heures après le maximum thermique (qui survient vers 18 heures), et se réveillent sur la pente ascendante de la courbe, quelques heures après le minimum thermique (vers 4 heures). Notons que les périodes de sommeil proches de ce minimum thermique sont les plus riches en sommeil paradoxal.

Plusieurs études ont été réalisées chez des sujets volontaires sans aucun repère temporel (isolés dans des grottes ou dans des bunkers) pendant plusieurs mois. Au début de chaque expérimentation, la période du rythme veille-sommeil suit celle de la température corporelle et s'organise sur 24,1 à 24,8 heures. Le sujet se lève et se couche en se décalant d'une demi-heure tous les jours par rapport à ses horaires habituels de 24 heures. Après un temps variable selon les individus, l'alternance des phases éveillées et des phases de sommeil se poursuit avec une proportion stable de deux tiers de veille pour un tiers de sommeil, mais ne coïncide plus avec l'évolution de la température : c'est la désynchronisation interne. Contrairement à la périodicité de la température qui reste stable, celle des cycles veille-sommeil varie, pouvant adopter des périodes comprises entre 36 et 60 heures.

Il existerait ainsi chez l'homme non pas une, mais deux horloges biologiques principales : un « oscillateur fort », peu dépendant de l'environnement, à l'origine du rythme de la température centrale, de la sécrétion de molécules intervenant dans l'éveil et le sommeil (notamment la mélatonine et le cortisol), ainsi que du sommeil paradoxal ; et un « oscillateur faible », particulièrement sensible à l'environnement, sur lequel reposerait la synchronisation du rythme veille-sommeil avec celui de la sécrétion de certaines hormones, telles la prolactine et l'hormone de croissance. L'oscillateur faible se dérègle rapidement en l'absence de synchroniseurs, expliquant les alternances veille-sommeil désynchronisées du rythme de la température dans les expériences « hors du temps ».

Rappelons que les trois principaux mécanismes de régulation du sommeil et de l'éveil sont l'horloge biologique qui commande le rythme circadien à laquelle s'ajoutent les processus homéo-statique et ultradien. En 1982, Alexander Borbély, de l'Institut de pharmacologie et de toxicologie de l'Université de Zurich, a élaboré un modèle selon lequel la capacité à rester éveillé ou à s'endormir résulterait d'un équilibre qui s'établit entre la dette homéostatique et la phase du rythme circadien.

### La régulation du sommeil

Le processus homéostatique - nous l'avons évoqué - augmente exponentiellement pendant la veille, jusqu'à atteindre le seuil haut, après quoi le sommeil survient. Pendant le sommeil, ce processus faiblit jusqu'à atteindre le seuil bas déterminant le moment du réveil. Ce modèle expliquerait les différences observées entre les sujets longs dormeurs ou courts dormeurs, et ceux du matin ou du soir. Quant au processus ultradien, il contrôle notamment l'alternance sommeil lent-sommeil paradoxal. Le rythme ultradien du sommeil paradoxal (c'est-à-dire l'intervalle qui sépare le début d'une période de sommeil paradoxal du début de la suivante) est relativement fixe chez l'homme (90 minutes). Ce rythme est fonction de la taille de l'animal (10 minutes chez la souris, 24 minutes chez le chat, 60 chez le chimpanzé, 120 chez l'éléphant).

L'état de veille se caractérise sur le plan comportemental par un aspect moteur (tonus musculaire) et sur le plan cortical par une activation de l'électroencéphalogramme. Certaines structures sont indispensables à l'éveil. Elles sont notamment localisées dans l'hypothalamus : une lésion de l'hypothalamus postérieur est associée à un état de léthargie, tandis qu'une lésion de l'hypothalamus antérieur (la région préoptique) entraîne une insomnie. Le développement des nouvelles techniques neuro-anatomiques a permis d'individualiser les systèmes responsables de l'éveil et les neurotransmetteurs impliqués ; l'acétylcholine, les monoamines (noradrénaline, adrénaline, dopamine, sérotonine), l'histamine, les hypocrétines, divers peptides ainsi que des systèmes fonctionnant avec des acides aminés excitateurs (le glutamate et l'aspartate) ou inhibiteurs (la glycine, le GABA). Les différentes structures de ce système d'éveil forment des réseaux redondants, ce qui explique pourquoi l'inactivation d'un seul système est suivie, après quelques jours, d'une récupération complète de l'éveil.

Comment passe-t-on du sommeil à l'éveil ? Le système de l'éveil comprend de nombreux réseaux neuronaux situés entre le pont et l'hypothalamus postérieur et pouvant être schématisé en deux voies principales : une voie thalamique, où les neurones cholinergiques (dont le neurotransmetteur est l'acétylcholine) de l'aire du tegmentum pédonculo-pontin et du tegmentum latérodorsal agissent sur le thalamus, et une voie extrathalamique regroupant les neurones noradrénergiques du locus cœruleus (dont le neurotransmetteur est la noradrénaline), sérotoninergiques (sérotonine) du raphé, histaminergiques (histamine) du noyau tubéro-mammillaire activant le télencéphale basal. L'ensemble de ces structures peut activer le cortex cérébral et ainsi déclencher l'éveil. Le réseau de l'éveil est activé et entretenu par des stimulations internes (température corporelle ou émotions, par exemple) et externes (clarté du jour, bruits).

### Le passage de l'éveil au sommeil

Une autre question nous préoccupe ici : comment passe-t-on de la veille au sommeil ? L'hypothalamus antérieur joue un rôle déterminant dans la phase d'initiation du sommeil. Pour induire le sommeil, il faut simultanément activer la partie antérieure de l'hypothalamus (région préoptique) et inhiber la partie postérieure de l'hypothalamus, ainsi que celle de la formation réticulée. Le sommeil apparaît lorsque se produit une activation au niveau de la région préoptique, capable d'éteindre les réseaux de l'éveil. Les neurones de cette région ont une activité maximale pendant le sommeil lent, mais ils sont « éteints » pendant l'éveil et le sommeil paradoxal, inhibés par la noradrénaline, la sérotonine et l'acétylcholine. Une lésion de ces neurones

chez le chat induit une insomnie quasi totale de longue durée. Ces neurones sont principalement GABAergiques (fonctionnant avec le GABA, inhibiteur) ; ils se projettent sur les systèmes monoaminergiques inhibant l'apparition de la veille.

Aujourd'hui, les mécanismes impliqués dans le déclenchement de l'endormissement commencent à être précisés. L'éveil provoque sa propre inhibition : les neurones sérotoninergiques du système du raphé présentent des décharges régulières stimulant la région préoptique et activant ainsi le système GABAergique qui inhibe le réseau exécutif (celui qui assure l'activité motrice, notamment) de l'éveil. Ainsi, les neurones GABAergiques du noyau préoptique ventrolatéral interagissent avec le système de l'éveil. En s'activant, ces neurones inhibent les régions impliquées dans l'éveil (régions fonctionnant avec les monoamines et l'acétylcholine) : c'est l'éveil qui conduit au sommeil.

Le sommeil lent et le sommeil paradoxal sont contrôlés par des réseaux de neurones différents mais qui associent tous deux un réseau commandant le déclenchement du sommeil et un autre le maintenant. Pour s'endormir, il ne suffit pas que le réseau de la veille soit inactivé, il faut aussi que le réseau du sommeil soit activé. Une insomnie survient quand le réseau de l'éveil est activé en même temps que celui du sommeil.

Pour que le sommeil s'installe, les neurones de l'éveil, notamment les neurones monoaminergiques et cholinergiques, doivent être inhibés. Or pendant la veille, l'activité corticale entraîne une forte consommation d'ATP (adénosine triphosphate), l'énergie des cellules, de sorte que l'ADP (adénosine diphosphate), produit de dégradation de l'ATP, s'accumule dans le télencéphale basal cholinergique. En outre, l'injection d'adénosine dans cette région inhibe les neurones cholinergiques et induit le sommeil ; à l'inverse, la caféine (qui empêche l'adénosine de se fixer sur ses récepteurs) stimule la veille. D'autres facteurs « hypnogènes » s'accumulent durant l'éveil, notamment des cytokines, l'interleukine-1B et le TNF alpha. Ces molécules sont synthétisées par le système immunitaire, mais, produites directement dans le cerveau, elles activeraient le sommeil dans des conditions physiologiques, c'est-à-dire sans aucune inflammation associée.

Les neurones de l'aire préoptique ventrolatérale (VLPO) produisent du GABA qui inhibe (*flèches orange*) tous les systèmes de veille pendant le sommeil lent. En s'activant, ces neurones inhibent les régions monoaminergiques et cholinergiques impliquées dans l'éveil, et initient le sommeil lent. L'activité électrique d'autres structures cérébrales corticales et sous-corticales participe au maintien du sommeil lent.

La libération des neuromédiateurs noradrénaline, sérotonine et histamine cesse pendant le sommeil paradoxal, ce qui désinhibe les neurones cholinergiques du PPT et du LDT : pendant cette phase du sommeil, les neurones cholinergiques du tegmentum pédonculopontin (PPT) et du tegmentum latérodorsal (LDT) sont actifs. Durant le sommeil paradoxal, les neurones cholinergiques produisent aussi une atonie musculaire par inhibition des neurones moteurs de la voie motrice.

Quant au sommeil paradoxal, la mise en évidence des structures qui en sont responsables a été facilitée par l'existence de comportements caractéristiques où l'atonie musculaire est associée à des mouvements oculaires rapides. Il a été établi dès la fin des années 1980 que la formation réticulée du pont est nécessaire et suffisante à l'apparition du sommeil paradoxal. Seuls les deux tiers antérieurs de cette région contiennent les structures génératrices du sommeil paradoxal.

### Les neurones SP-on et SP-off

Le système exécutif à l'origine de la genèse du sommeil paradoxal (ou SP) dépend de neurones cholinergiques dits SP-on, situés dans le tronc cérébral dans la région du bulbe et du pont, notamment le tegmentum latérodorsal (LDT) et le tegmentum pédonculopontin (PPT). Ces neurones SP-on sont actifs en sommeil paradoxal grâce à un mécanisme de désinhibition. En effet, ces neurones sont inhibés pendant le sommeil lent par la noradrénaline, la sérotonine et l'histamine. L'activité des neurones aminergiques, dits SP-off, du tronc cérébral qui inhibent le sommeil paradoxal diminue pour permettre la mise en place du sommeil paradoxal, en opposition avec l'activité des neurones cholinergiques SP-on qui augmente pendant le sommeil paradoxal. Le système exécutif du sommeil paradoxal est aussi soumis au contrôle de l'horloge biologique. L'activité des neurones SP-off, importante pendant la veille, diminue pendant le sommeil lent et cesse pendant le sommeil paradoxal.

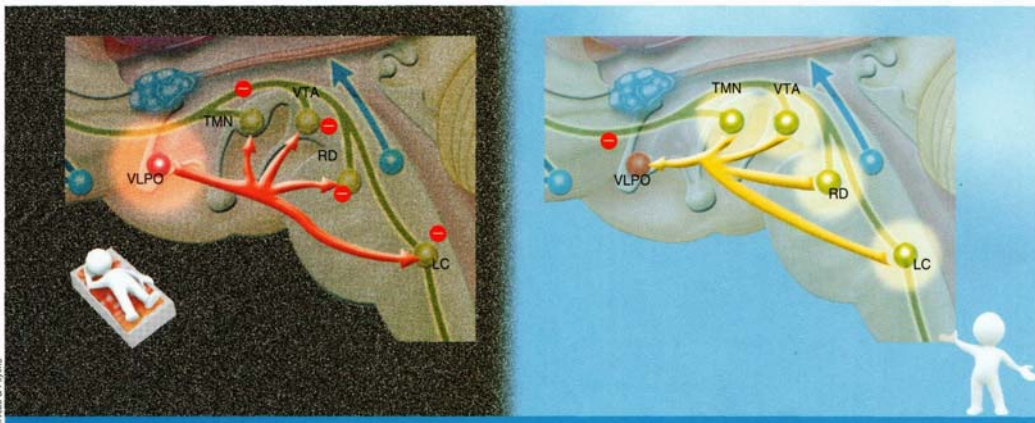
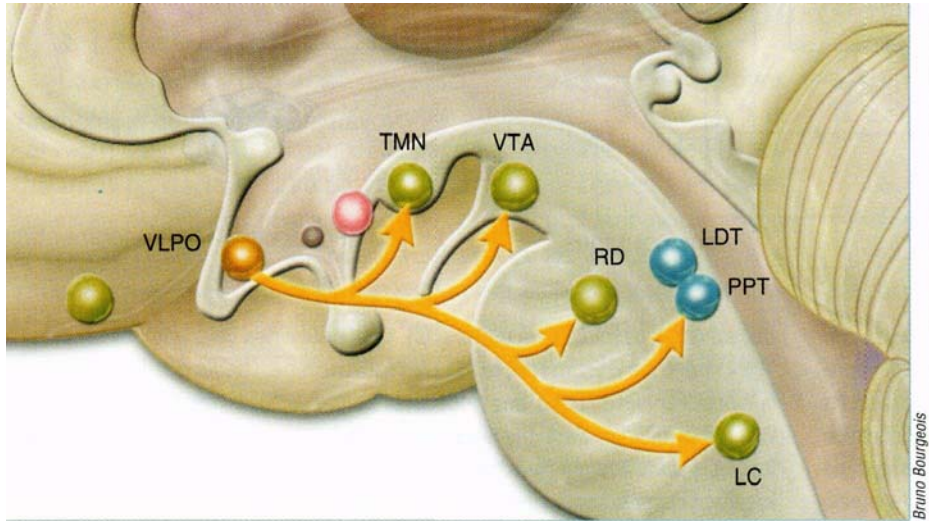
Le sommeil paradoxal apparaît quand les neurones cholinergiques SP-on se projetant sur le thalamus sont activés. Ces neurones cholinergiques sont aussi responsables des caractéristiques du sommeil paradoxal : les mouvements oculaires rapides et l'atonie musculaire. Les neurones cholinergiques de la formation réticulée du pont (le tegmentum pédonculopontin, PPT, et le tegmentum latérodorsal, LDT) constituent le générateur endogène d'une activité électrique qui croît peu avant et pendant tout épisode de sommeil paradoxal. Cette activité est transmise à chaque noyau oculomoteur qui permet les saccades des mouvements oculaires rapides. Quant au déclenchement de l'atonie musculaire, elle dépend d'un petit groupe de neurones situés à côté du locus caeruleus, dans le locus caeruleus alpha, qui sont actifs uniquement pendant le sommeil paradoxal. Au terme d'une cascade d'interactions neuronales, ces neurones du locus caeruleus alpha provoquent une inhibition puissante des neurones moteurs de la moelle épinière, à l'exception des noyaux oculomoteurs et des moto-neurones respiratoires qui commandent le diaphragme et, par conséquent, la respiration.

Aujourd'hui, on sait que la neurobiologie du sommeil ne peut être envisagée séparément de celle de l'éveil ; elles forment un tout et les influences sont réciproques. Cependant, chaque état de veille et de sommeil a son propre réseau de structures neuronales. D'importantes découvertes ont été réalisées ces dernières années dans le domaine du sommeil, en



particulier sur les réseaux neuronaux impliqués dans les processus de régulation de la veille et du sommeil lent et paradoxal, sur leurs messagers chimiques et leurs interconnexions.

D'un individu à l'autre, plusieurs aspects du sommeil varient, que ce soit la durée du sommeil, les horaires de coucher et de lever. L'environnement et la génétique jouent des rôles déterminants. Toutefois, on ignore encore quelle est la fonction précise du sommeil. Si les neuroscientifiques savent qu'il est nécessaire à la maturation cérébrale, à la restauration de l'organisme, à la mémoire, à l'apprentissage, ils ignorent encore les mécanismes précis qui le relient à ces diverses fonctions. Une meilleure connaissance de la physiologie du sommeil permettra de mieux comprendre certains dysfonctionnements fréquents du sommeil et d'envisager des prises en charge plus adaptées.



**2. Dans le modèle Flip-flop**, on considère le sommeil et la veille comme deux plateaux d'une même balance. Lorsque l'aire préoptique ventrolatérale, VLPO (en rouge, à gauche), est activée, elle inhibe les noyaux de l'éveil (en vert), TMN, VTA, RD et LC. La balance penche en faveur du

sommeil : le sujet s'endort. Au contraire, quand les noyaux TMN, VTA, RD et LC sont activés, ils inhibent le VLPO : la balance penche en faveur de l'éveil. Les mécanismes d'inhibition représentés à gauche sont associés au sommeil et ceux de droite à la veille, qu'il fasse nuit ou qu'il fasse jour.

## Bibliographie

Y. DAUVILLIERS, I. ARNULF et E. MIGNOT, *Narcolepsy with cataplexy*, in *The Lancet*, vol. 69, pp. 499-511, 2007.

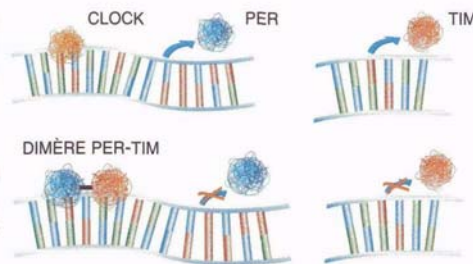
*Les troubles du sommeil*, sous la direction de M. Billiard et Y. Dauvilliers, Masson, 2006.

Y. DAUVILLIERS et M. BILLIARD, *Aspects du sommeil normal*, in *Encycl. Méd. Chir., Neurologie*, pp. 458-480, 2004.

## LA GÉNÉTIQUE DU SOMMEIL

La recherche génétique sur la mouche *Drosophila* dans le domaine des rythmes circadiens a déjà abouti à la découverte de mutations sur plusieurs gènes (*Period* ou *per* et *Timeless* ou *tim*) qui abolissent, raccourcissent ou allongent le rythme biologique. Chez les mammifères, le gène *clock* a été isolé dans un premier temps. La protéine CLOCK est un facteur de transcription permettant l'activation des gènes *per* et *tim*, eux-mêmes impliqués dans la machinerie cellulaire des rythmes circadiens. Les protéines PER et TIM codées par ces gènes se dimérisent (s'associent par paires) afin d'exercer un rétrocontrôle négatif sur leur propre transcription : quand un dimère de protéines PER-TIM se fixe sur l'ADN, la transcription du gène *per* est inhibée et, par conséquent, la production de la protéine PER. D'autres gènes, tels *Bmal1* et *cry*, sont aussi impliqués dans ces boucles d'autorégulation déterminant la période du rythme. On commence à découvrir que ces gènes jouent un rôle dans certaines pathologies telles que le syndrome d'avance de phase du sommeil chez l'homme (en rapport avec une mutation identifiée sur le gène *per2*). Ainsi, quelle que soit l'espèce étudiée, les gènes *per* et *clock* sont au centre de la machinerie cellulaire de régulation des rythmes circadiens.

La protéine CLOCK est nécessaire à la production de la protéine PER (en bleu). Durant l'éveil, les protéines PER et TIM (en rouge) sont produites.



Quand les protéines PER et TIM s'apparient et se fixent sur l'ADN, elles empêchent l'expression des protéines correspondantes.