

TD de Neurophysiologie 2

TD : Le sommeil

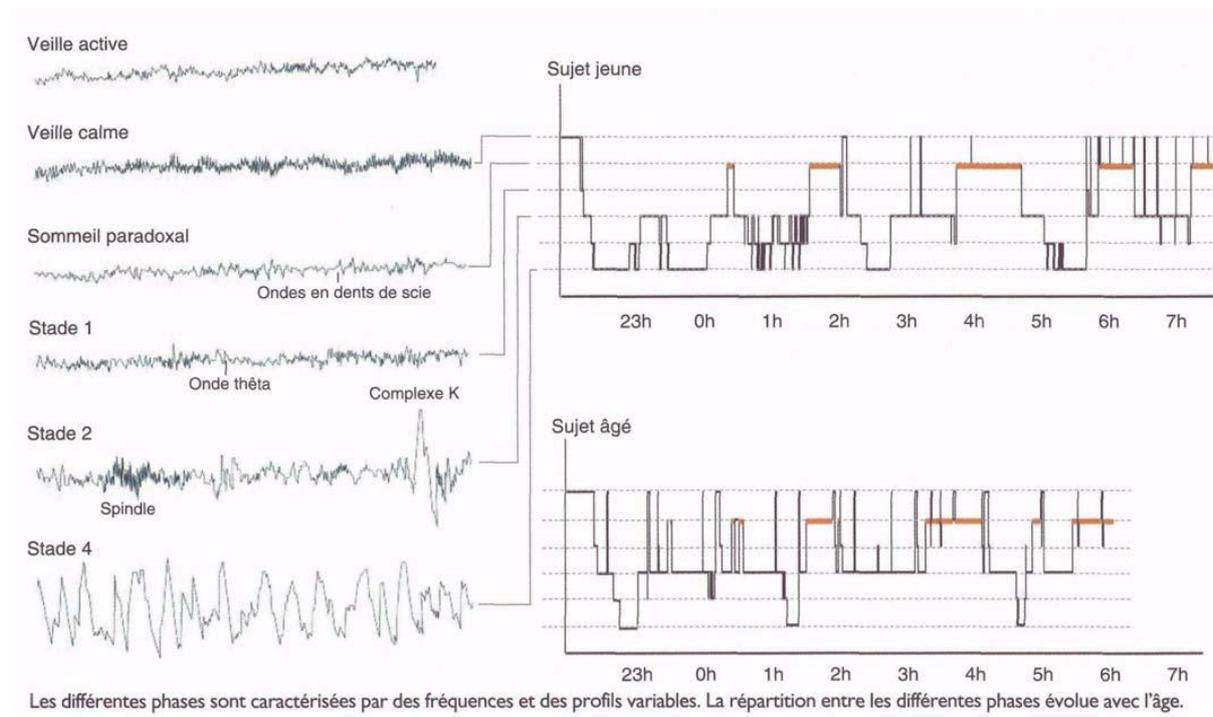
Le Sommeil: Définition comportementale

Caractéristiques comportementales :

- Immobilité corporelle
- Perte de conscience
- Indifférence aux stimuli habituels mais conservation de sensibilité à des stimuli intenses
- Réversibilité immédiate
- Processus actif
- Trait commun aux différentes espèces animales

Les stades de veille et de sommeil

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.



LES MOLECULES DE L'ÉVEIL

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 (neurons thalamiques intralaminaires) et les noyaux mésopontins cholinergiques (aire du tegmentum pédonculopontin et du tegmentum latéro-dorsal) 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.

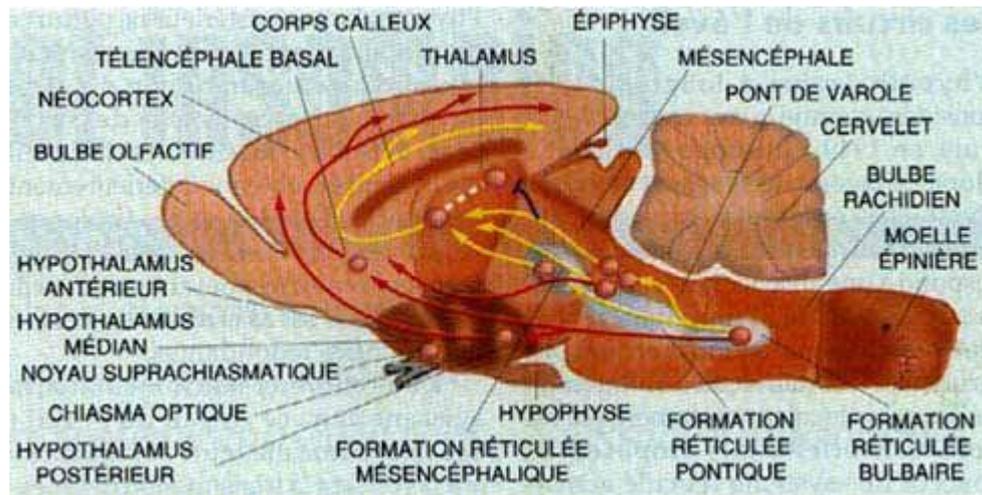
5. La sérotonine

Le raphé dorsal contient des neurones sérotoninergiques (dits 5HT pour 5hydroxytryptophane, 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

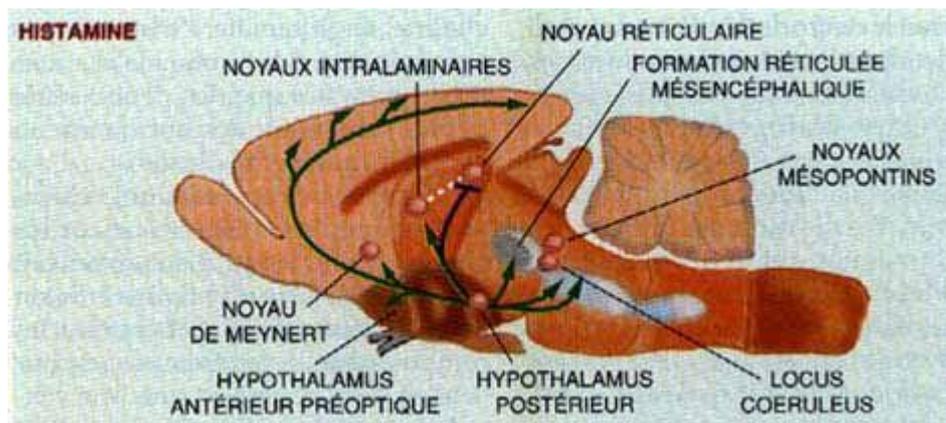
Contrairement aux autres neuromédiateurs impliqués dans l'éveil et le sommeil, les hypocrélines (ou orexines) n'ont été découvertes qu'en 1998. Ce sont des peptides synthétisés dans l'hypothalamus dorsolatéral. Elles participent à la régulation du comportement alimentaire, mais aussi à celle de la veille. 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'hypocréline-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.

Schéma des circuits de l'éveil (1)



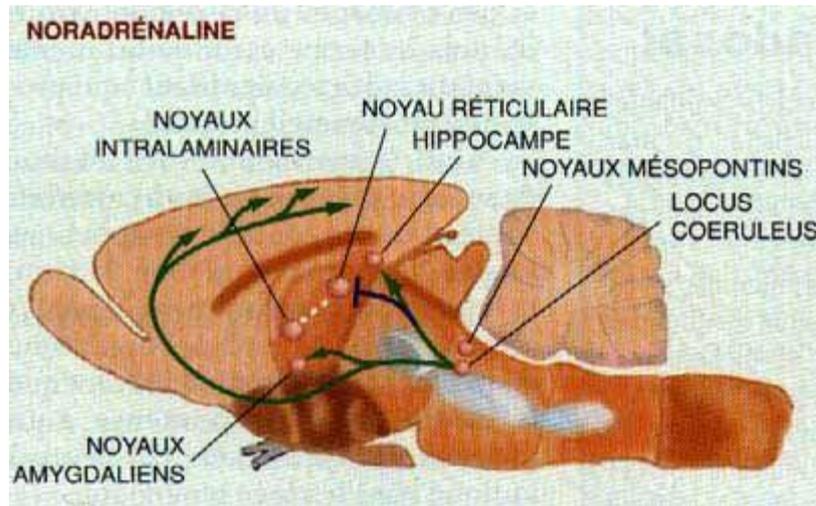
1. **LES CIRCUITS DE L'ÉVEIL** sont schématisés (en haut à gauche) sur une coupe de cerveau de rat : la voie reticulo-thalamo-corticale dorsale (en jaune) et la voie reticulo-thalamo-corticale ventrale (en rouge). Différents neurotransmetteurs interviennent pour assurer l'éveil.

Schéma des circuits de l'éveil (2)



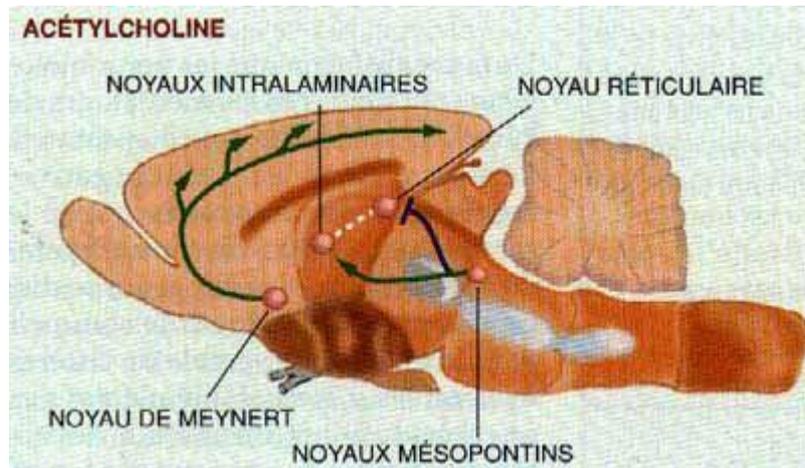
Les neurones qui libèrent l'histamine sont localisés dans l'hypothalamus postérieur. Ils se projettent sur l'ensemble du cerveau et notamment sur les autres neurones de l'éveil, et les activent (les flèches vertes).

Schéma des circuits de l'éveil (3)



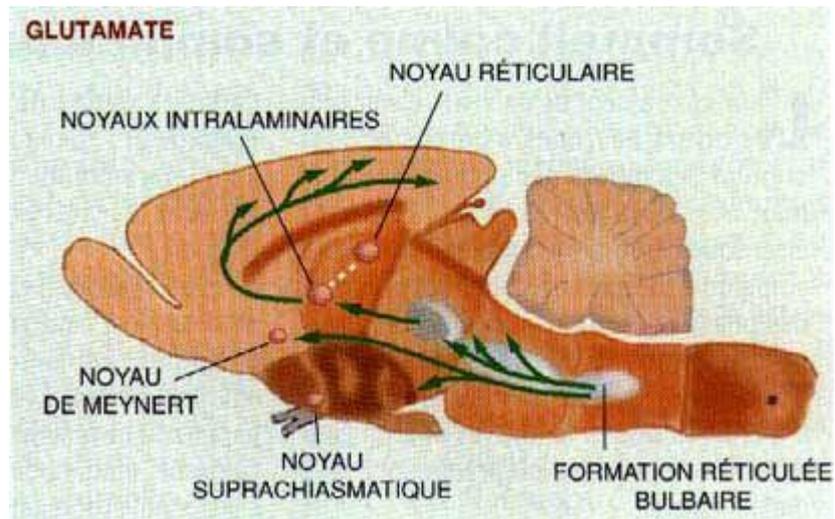
Les neurones qui produisent la noradrénaline sont localisés dans le locus coeruleus et émettent des prolongements vers le cortex, les noyaux amygdaliens et l'hippocampe.

Schéma des circuits de l'éveil (4)



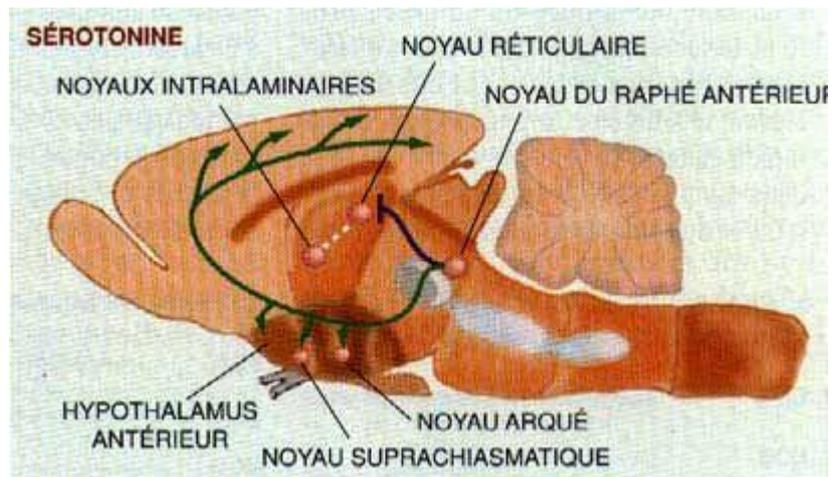
Les neurones à acétylcholine sont situés dans les noyaux mésopontins, qui se projettent notamment vers le thalamus, et dans le noyau de Meynert du télencéphale basal.

Schéma des circuits de l'éveil (5)



Les neurones à glutamate sont présents dans la formation réticulée bulbaire et mésencéphalique, et dans les noyaux intralaminaires du thalamus qui se projettent vers le cortex.

Schéma des circuits de l'éveil (6)



Les neurones à sérotonine sont situés dans le noyau du rapine antérieur et innervent le cortex et plusieurs noyaux de l'hypothalamus, tels l'aire préoptique, le noyau suprachiasmatique et le noyau arque. Le noyau suprachiasmatique est la principale structure de l'horloge biologique.

Les neurones à acétylcholine, à histamine, à noradrénaline, et à sérotonine envoient des prolongements (les flèches bleues) vers le noyau réticulaire du thalamus pour l'inhiber au cours de l'éveil; lorsqu'ils cessent d'être inhibés, les neurones du noyau réticulaire déclenchent l'endormissement

Les hormones et les peptides de l'éveil

Des peptides participent à la modulation de l'éveil. L'hormone CRH (Corticotropin releasing hormone) est synthétisée par de nombreux neurones, et elle active l'hypophyse et les glandes surrénales en cas de stress. Cette hormone a aussi une action cérébrale spécifique dans l'élaboration des réactions comportementales face aux situations nouvelles et au stress. L'hormone ACTH ou les endorphines (des substances antalgiques naturelles), libérées par les neurones de l'hypothalamus médian, stimulent le réseau de l'éveil (l'ACTH et les endorphines sont issues d'une même molécule, la pro-opio-mélanocortine).

On peut aussi inclure dans le système de l'éveil le noyau suprachiasmatique, la principale structure de l'horloge biologique. Une lésion du noyau suprachiasmatique abolit le rythme circadien des états de vigilance et de sommeil : les longues phases d'éveil diminuent, et leur répartition au cours d'une journée devient aléatoire.

Le noyau suprachiasmatique semble influencer sur le rythme circadien par un de ses neuropeptides: la vasopressine. Les effets cérébraux de la vasopressine synthétisée par le noyau suprachiasmatique sont totalement différents de ceux de la vasopressine produite par l'hypophyse postérieure, qui agit notamment sur le rein et sur la pression artérielle.

Outre les neurotransmetteurs et les peptides de l'éveil qui activent le cortex, certaines substances sont éveillantes : par exemple, l'amphétamine .L'amphétamine agit en augmentant la durée d'action de l'adrénaline, de la noradrénaline et surtout de la dopamine dans les synapses.

Normalement, quand un neurotransmetteur est libéré par un neurone "amont", dit présynaptique, dans la fente synaptique (l'espace qui sépare le neurone amont du neurone "aval", dit postsynaptique), il active le neurone postsynaptique. Quand il a fini d'agir, il est recapturé par le neurone présynaptique par l'intermédiaire d'un "transporteur". L'amphétamine bloque le transporteur de la dopamine, de sorte que le neuromédiateur excitateur reste longtemps dans la fente synaptique et continue à agir, tant qu'il n'est pas dégradé par des enzymes.

Ainsi, dans tous les cas énumérés, l'activation du cortex résulte de la stimulation directe des neurones corticaux par les différents éléments du réseau de l'éveil. Pour réaliser cette activation, envisageons une dernière possibilité: l'inhibition d'un système inhibiteur. Si l'on muselle un système d'inhibition, on renforce l'activation. Il existe essentiellement deux neurotransmetteurs inhibiteurs: le GABA et la glycine. Or, des neurones GABAergiques, localisés dans l'hypothalamus postérieur et dans le télencéphale basal, inhibent d'autres neurones GABAergiques corticaux. Ainsi, le rôle éveillant de l'hypothalamus postérieur s'exerce de deux façons: une stimulation directe par l'histamine et une stimulation indirecte par le GABA.

La régulation de l'éveil, vitale pour la survie, met en jeu plusieurs structures redondantes: aucune des structures décrites, prise isolément, n'est indispensable à l'activation corticale.

L'endormissement

Le réseau d'éveil, une fois activé, est entretenu par les stimulations internes et externes. Comment l'envie de dormir est-elle à nouveau déclenchée ? L'arrêt des stimulations ne semble

pas suffisant. La sérotonine, qui joue un rôle notable dans l'éveil, participe aussi au sommeil. Nous avons vu que l'inhibition de la sérotonine entraîne une insomnie qui est levée par l'injection de son précurseur uniquement dans l'aire préoptique de l'hypothalamus. La lésion de cette région déclenche une insomnie de très longue durée (plus de trois semaines): ces deux résultats confirment le rôle hypnogène de la sérotonine.

Toutefois, l'insomnie due à une lésion de l'aire préoptique est interrompue par l'injection d'un analogue du GABA (le muscimol) dans l'hypothalamus postérieur, ou convergent plusieurs éléments du système d'éveil. Puisque l'insomnie cesse, nous pensons que l'aire préoptique n'est pas un "centre" du sommeil, mais plutôt une région qui contrôle l'éveil. Ainsi, une des composantes de l'éveil, la sérotonine, stimule, par certaines de ses terminaisons, l'aire préoptique qui, en retour, vraisemblablement par des neurones GABAergiques, inhibe l'ensemble du réseau de l'éveil : c'est un système ami-éveil qui facilite l'endormissement.

Le noyau du faisceau solitaire, dans le bulbe rachidien, intervient aussi dans l'endormissement par ses projections sur l'aire préoptique. Le système ami-éveil est situé dans l'aire préoptique, à un carrefour stratégique qui contrôle des fonctions vitales: la thermorégulation, la faim, la reproduction notamment. Il analyserait l'état fonctionnel de l'organisme et déclencherait le sommeil avant que la fatigue ne soit trop intense, à un moment du nyctémère (24 heures) indiqué par l'horloge biologique.

Le sommeil lent

De la même façon que les neurobiologistes ont décrypté les médiateurs de l'éveil, ils ont décodé ceux du sommeil. Le sommeil lent est défini négativement par les Anglo-saxons comme le sommeil qui n'est pas du sommeil paradoxal. Les neurophysiologistes ne disposent pas, comme pour le sommeil paradoxal, d'un ensemble de critères mesurables. Les neurones GABAergiques de ce noyau émettent des potentiels d'action périodiques qui entraînent une hyperpolarisation cyclique des neurones thalamiques se projetant sur le cortex. Ces hyperpolarisations sont à l'origine du blocage des messages sensoriels au début de l'endormissement (un neurone hyperpolarisé n'émet plus de messages). Le noyau réticulaire du thalamus est sous le contrôle inhibiteur des réseaux de l'éveil (l'acétylcholine, l'histamine, la noradrénaline).

Puis s'installe le sommeil profond. Les ondes lentes qui le caractérisent résultent de l'hyperpolarisation des cellules pyramidales du néocortex déclenchée par des interneurons GABAergiques locaux, vraisemblablement sous l'influence des neurones préoptiques.

Le sommeil paradoxal

Des groupes de neurones SP-ON ont été identifiés pour chaque composante du sommeil paradoxal. Ainsi, l'atonie musculaire résulte de l'hyperpolarisation des neurones moteurs de la moelle épinière par la glycine, un neurotransmetteur inhibiteur libéré par des neurones du tronc cérébral. Patrice Fort, dans notre laboratoire, a observé que les noyaux moteurs des nerfs crâniens sont peu soumis à l'action inhibitrice de la glycine, ce qui expliquerait la persistance des mouvements des yeux et de la face, au cours du sommeil paradoxal. Des neurones GABAergiques participent aussi à l'atonie musculaire.

Lorsque les neurones SP-ON sont activés, au début du sommeil paradoxal, les neurones SP-OFF s'éteignent. Les neurones SP-OFF forment le réseau dit permissif: pendant l'éveil, ils

empêchent les neurones SP-ON du système exécutif de fonctionner, et c'est parce qu'ils s'arrêtent que le sommeil paradoxal peut s'installer. Ce sont des neurones aminergiques (à noradrénaline, à sérotonine ou à histamine). Certaines hypersomnies résulteraient de l'arrêt prolongé du système permissif.

Chez le cobaye, au cours de la deuxième moitié de la gestation, le fœtus est en état de sommeil paradoxal pendant 90 pour cent du temps. On sait que la myélinisation des neurones indique leur maturation (la myéline est la gaine qui protège les neurones et facilite la propagation de l'influx nerveux); elle commence dans le tronc cérébral (ou sont localisés les neurones du sommeil paradoxal). Pendant cette période, le réseau du sommeil paradoxal serait le seul à fonctionner en permanence. Progressivement, les neurones du système permissif deviennent fonctionnels et la durée du sommeil paradoxal diminue.

Chez l'adulte, on peut provoquer, pendant quelques heures une hypersomnie de type foetal par injection en des endroits très précis du tronc cérébral, de substances qui agissent sur des récepteurs du GABA, de l'acétylcholine ou du glutamate. La privation de sommeil est suivie d'une hypersomnie plus ou moins durable.

Cet effet rebond a été attribué à l'accumulation de substances hypnogènes produites pendant l'éveil prolongé. Toutefois, nous avons montré qu'en lésant les cellules qui produisent certaines substances hypnogènes, cet effet rebond est supprimé sans que le sommeil spontané ne soit modifié. Puisque l'effet rebond n'est pas nécessairement associé à un éveil prolongé, c'est que le rebond est produit par un mécanisme indépendant de celui du sommeil. En réalité, la suppression des substances hypnogènes a peu d'effet sur le sommeil. Ces substances ne sont pas hypnogènes au sens strict du terme, mais elles facilitent le sommeil en agissant sur divers composants du système permissif. On devrait plutôt les qualifier d'hypnagogues, c'est-à-dire qui conduisent au sommeil.

Le stress déclenche une libération de sérotonine dans le noyau arqué de l'hypothalamus et une synthèse accrue de substances hypnagogues. De plus, nous avons montré que la lésion neurotoxique des terminaisons noradrénergiques du locus coeruleus supprime l'hypersomnie qui survient après un stress de courte durée. Au contraire, le stress chronique (dont la durée est supérieure à quatre heures) entraîne une réduction du temps de sommeil, à cause d'une production excessive d'hormones surrénaliennes, notamment de cortisone. Chez l'homme, le traitement de certaines maladies par de fortes doses de cortisone réduit notablement la durée de sommeil.

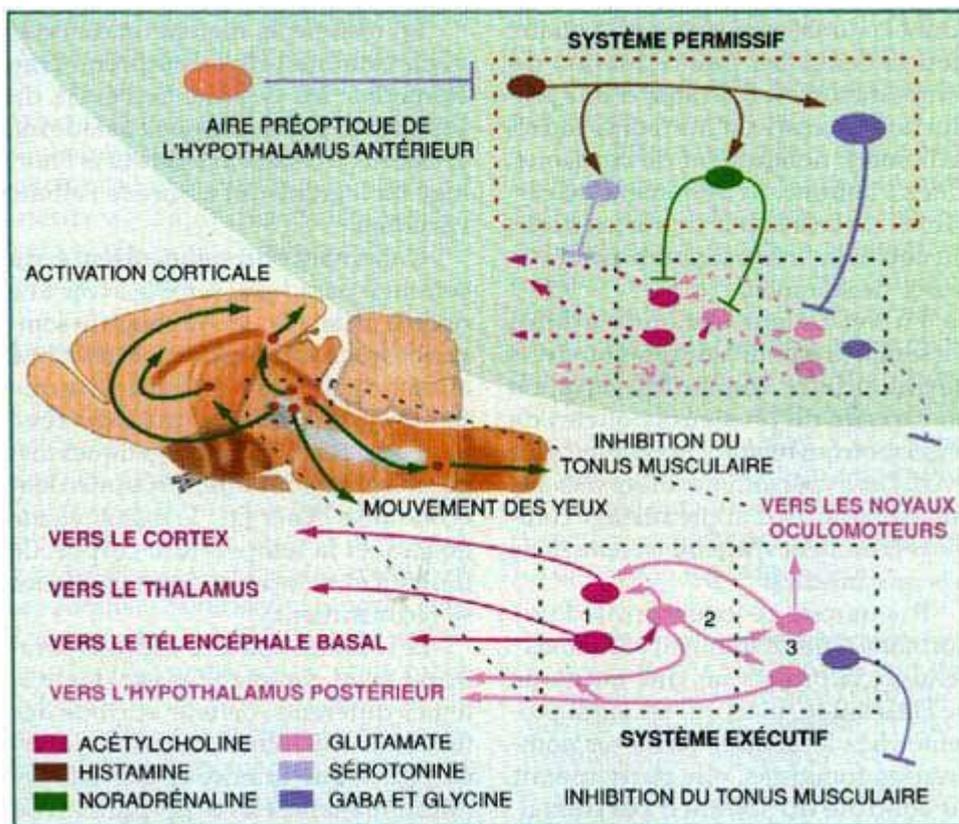
En bref, l'augmentation de la durée du sommeil paradoxal, après un stress de courte durée, résulte de l'activation en cascade de plusieurs boucles de régulation qui renforce le système antiéveil. Les hypersomnies observées à la suite de séances d'apprentissage complexes résultent vraisemblablement de tels mécanismes.

Rôle d'une hormone dans le sommeil paradoxal : celui de la prolactine, une hormone de la lactation, mais qui est aussi présente chez les mâles. Parmi ses nombreuses fonctions, elle participerait au contrôle du sommeil paradoxal. Ainsi, chez une lignée de rats ayant un déficit en prolactine, nous avons observé une anomalie du rythme circadien du sommeil paradoxal sans modification des durées du sommeil. Or, chez le rat sain, l'ablation de l'hypophyse, ou est produite la prolactine, n'entraîne pas cette anomalie du sommeil.

En résumé, la régulation du cycle veille-sommeil-rêve comprend cinq éléments: les système de l'éveil, du sommeil lent et du sommeil paradoxal, le réseau de l'endormissement et l'horloge biologique qui assure le rythme circadien. L'alternance du sommeil lent et du sommeil paradoxal semble avoir une origine métabolique. Au cours du sommeil paradoxal, le cerveau consomme autant de glucose et d'oxygène que pendant l'éveil. La durée du rêve dépend des réserves énergétiques disponibles. Au contraire, le sommeil lent économise l'énergie: le métabolisme général et la température corporelle diminuent, et les réserves énergétiques se reconstituent.

Le sommeil lent et le sommeil paradoxal étant commandés par des systèmes différents, on leur attribue des fonctions différentes. Ainsi, un exercice physique intense et une température ambiante élevée pendant l'éveil entraînent une augmentation du sommeil lent. Au contraire, la durée du sommeil paradoxal augmente à la suite de situations nouvelles mettant en jeu la survie (par exemple, un stress d'immobilisation ou une épreuve de labyrinthe). Chez l'homme, la suppression prolongée du sommeil paradoxal ne semble pas perturber la mémorisation.

Schéma du sommeil paradoxal



2. LE SOMMEIL PARADOXAL: les différents composants du réseau exécutif du sommeil paradoxal (le rectangle noir en pointillés) ont été schématisés sur la coupe de cerveau de rat. Les neurones à acétylcholine (1 sur l'agrandissement, en bas à droite) stimulent notamment le thalamus et le télencéphale basal; ils sont responsables de l'activité corticale rapide. Des neurones à glutamate (2) se projettent sur les neurones à acétylcholine, sur les neurones à GABA de l'hypothalamus postérieur, sur les noyaux oculomoteurs (les yeux bougent durant le sommeil paradoxal) et sur la formation réticulée bulbaire (3) responsable de la paralysie musculaire. Le réseau permissif (le rectangle rouge en pointillés, en haut à droite), empêche le déclenchement du sommeil paradoxal pendant l'éveil; il est constitué de neurones à

sérotonine, à noradréline et à GABA, actifs pendant l'éveil et qui inhibent le réseau exécutif (les circuits non fonctionnels pendant l'éveil ont été schématisés par des traits en pointillés).

Pour que le sommeil paradoxal s'installe, il faut que le système permissif soit lui-même inhibé: ce dernier est sous le contrôle du système anti-éveil de l'hypothalamus antérieur et d'autres neurones du tronc cérébral que l'on n'a pas représentés.

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.