

EUROBRAIN D

Le sommeil

LE SOMMEIL

- 1 LE SOMMEIL EST UN PROCESSUS RÉGULÉ**
- 2 DORT-ON TOUT ÉVEILLÉ?**
- 3 LE SOMMEIL A-T-IL UNE FONCTION MÉTABOLIQUE?**
- 3 & 4 LE SOMMEIL COMME PROCESSUS CÉRÉBRAL LOCAL**

- 5 & 6 LES BASES MOLÉCULAIRES DE LA NARCOLEPSIE**

LE SOMMEIL EST UN PROCESSUS RÉGULÉ

Nous savons que nous avons besoin de dormir, mais nous ne savons pas pourquoi. La fonction du sommeil est l'un des grands mystères auxquels la biologie n'a pas encore apporté de réponse.

Le sommeil peut être caractérisé comme un état périodique de quiescence, durant lequel l'interaction avec le milieu est abolie ou extrêmement réduite. Il ne s'agit pas, toutefois, d'une simple déconnexion de l'état de veille. Le sommeil est, en effet, régulé par trois processus majeurs (fig. 1), à savoir: 1) un processus homéostatique, se manifestant par le fait que le besoin de sommeil augmente pendant l'éveil et diminue pendant le sommeil; 2) un processus circadien, contrôlé par l'horloge circadienne et largement indépendant des épisodes de sommeil qui ont précédé; et 3) un processus ultradien, réglant l'alternance, chez le sujet endormi, du sommeil nonREM (sommeil à ondes lentes) et REM

(REM = rapid-eye-movement ou mouvements oculaires rapides), correspondant au sommeil paradoxal.

La baisse d'intensité du sommeil se manifeste par les ondes lentes que l'on peut voir à l'électroencéphalogramme (EEG). Véritables marqueurs de la profondeur du sommeil nonREM, ces ondes prédominent durant la phase initiale du sommeil et diminuent au fur et à mesure que ce dernier se fait plus léger (fig. 1). Il est possible de les quantifier en soumettant l'EEG de sommeil à une analyse spectrale et en calculant leur puissance dans la bande des 0,75-4,5 Hz (activité à ondes lentes). Quand l'éveil se prolonge, l'activité à ondes lentes qui lui succède est plus intense. On sait qu'il existe chez l'homme, de même que chez les mammifères en général, une corrélation étroite entre la durée de l'éveil et l'activité à ondes lentes que l'on pourra observer ensuite pendant le sommeil. Tout manque de sommeil entraîne une réaction compensatoire se traduisant



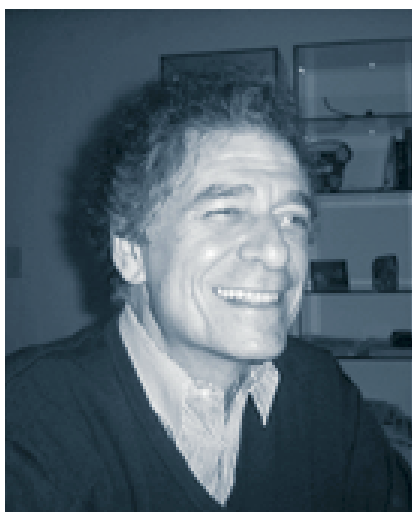
The
European
Dana Alliance
for the Brain

CONTACT

Béatrice Roth, PhD
Institut de Physiologie
7, rue du Bugnon
CH-1005 Lausanne
Suisse
Tél./Fax: +41 21 692 55 25
dana1997@iphysiolsg1.unil.ch
www.unil.ch/edab

Elaine Snell
Vicarage House
58-60 Kensington Church Street
London W8 4DB, UK
Tel.: +44 207 937 7713
Fax: +44 207 937 4314
edab@which.net
www.edab.net

Le sommeil est-il un processus cérébral



Alexander A. Borbély

par une augmentation de la profondeur du sommeil dont témoigne l'augmentation de l'activité à ondes lentes, l'excès de sommeil provoquant le phénomène inverse.

DORT-ON TOUT ÉVEILLÉ?

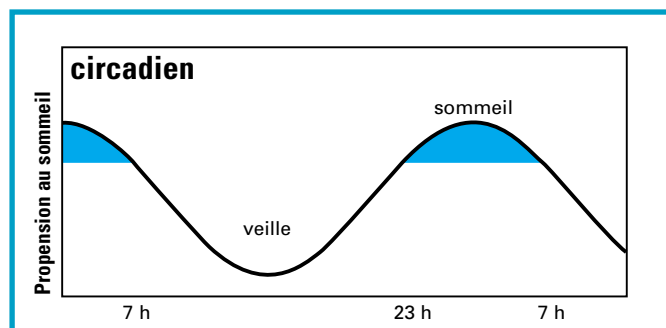
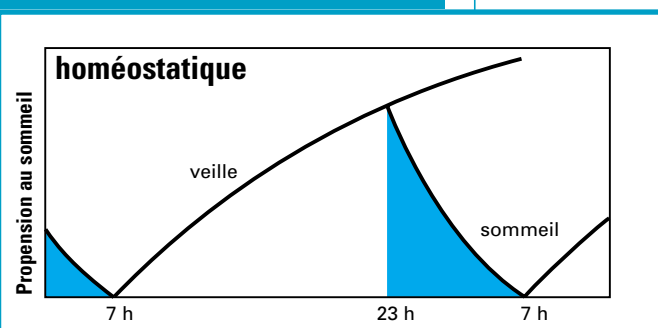
La montée du besoin de sommeil peut-elle également être mise en évidence pendant l'éveil? Pour le savoir, nous avons procédé, avec Luca Finelli et Peter Achermann, à des enregistrements intermittents de l'EEG chez des personnes soumises à une privation de sommeil. Les EEG de veille firent apparaître une tendance croissante à l'activité thêta (5-8 Hz), signe d'une envie de plus en plus forte de dormir. Lorsque ces personnes furent autorisées à dormir, on put constater que l'activité à ondes lentes de leur sommeil nonREM était plus marquée que pendant les périodes de sommeil servant de référence. Cela est, comme nous venons de le voir, une caractéristique du sommeil plus profond et plus intense que l'on note après une phase de privation. Le but de cette étude était surtout de déterminer si l'acti-

tivité thêta observée à l'état de veille et l'augmentation de l'activité à ondes lentes enregistrée durant le sommeil étaient liées. En comparant les enregistrements que nous avons réalisés, nous avons effectivement constaté, entre les deux phénomènes, une corrélation positive, en ce sens que les personnes chez qui l'augmentation de l'activité thêta de veille était la plus forte présentaient aussi la plus forte élévation d'activité à ondes lentes enregistrée pendant le sommeil. La conclusion que nous en avons tirée est que ces deux marqueurs du sommeil devaient refléter un même processus homéostatique.

LE SOMMEIL A-T-IL UNE FONCTION MÉTABOLIQUE?

Pour expliquer l'homéostasie du sommeil, Benington et Heller, deux chercheurs de l'Université de Stanford, proposèrent, dans une publication parue en 1995, une hypothèse peu orthodoxe. Selon eux, l'intensification du métabolisme des neurones durant l'éveil entraînerait un déficit éner-

Fig. 1 – Trois processus sous-tendant la régulation du sommeil



local?

gétique passager, ayant pour conséquence une élévation du taux d'adénosine (produit de dégradation du métabolisme énergétique). Selon cette hypothèse, l'adénosine serait l'agent responsable de l'activité à ondes lentes de l'EEG, supposition que corrobore la propriété qu'ont les agonistes de l'adénosine de favoriser les ondes lentes. Le ralentissement des fonctions métaboliques se produisant pendant le sommeil aurait pour effet d'activer la synthèse du glycogène (la principale réserve énergétique du cerveau) et de reconstituer les réserves de glycogène des astrocytes. Les deux chercheurs établissaient donc un lien entre la fonction réparatrice du sommeil et le métabolisme énergétique des cellules gliales. Ils ne sont d'ailleurs pas les seuls à penser que l'adénosine participe à la régulation du sommeil. Les dosages de cette substance effectués par microdialyse dans le cerveau d'animaux de laboratoire montrent, en effet, que son taux est augmenté pendant l'éveil et diminué pendant le sommeil.

LE SOMMEIL COMME PROCESSUS CÉRÉBRAL LOCAL

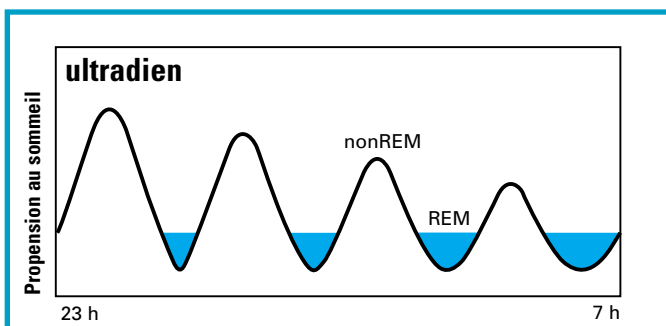
Si l'on en croit l'hypothèse de la «restauration métabolique», le sommeil ne serait donc pas seulement un phénomène global s'étendant à l'ensemble du cerveau, mais il aurait également des aspects locaux. Dans un article publié en 1993, Krueger et Obál évoquent la possibilité que le sommeil ait des traits locaux, liés au travail du cerveau. Les cellules nerveuses ayant la plus forte activité à l'état de veille seraient donc aussi celles qui ont le plus grand besoin de sommeil. Nous avons tenté, avec Herbert Kattler et Derk-Jan Dijk, de vérifier expérimentalement cette hypothèse en soumettant la main de personnes volontaires à une stimulation vibratoire prolongée, destinée à activer sélectivement la partie controlatérale du cortex cérébral. Notre but était de déterminer si le territoire cortical activé pendant l'état de veille présentait un EEG de sommeil différent de celui de son homologue controlatéral. La comparaison des tracés fit effectivement apparaître un dépla-

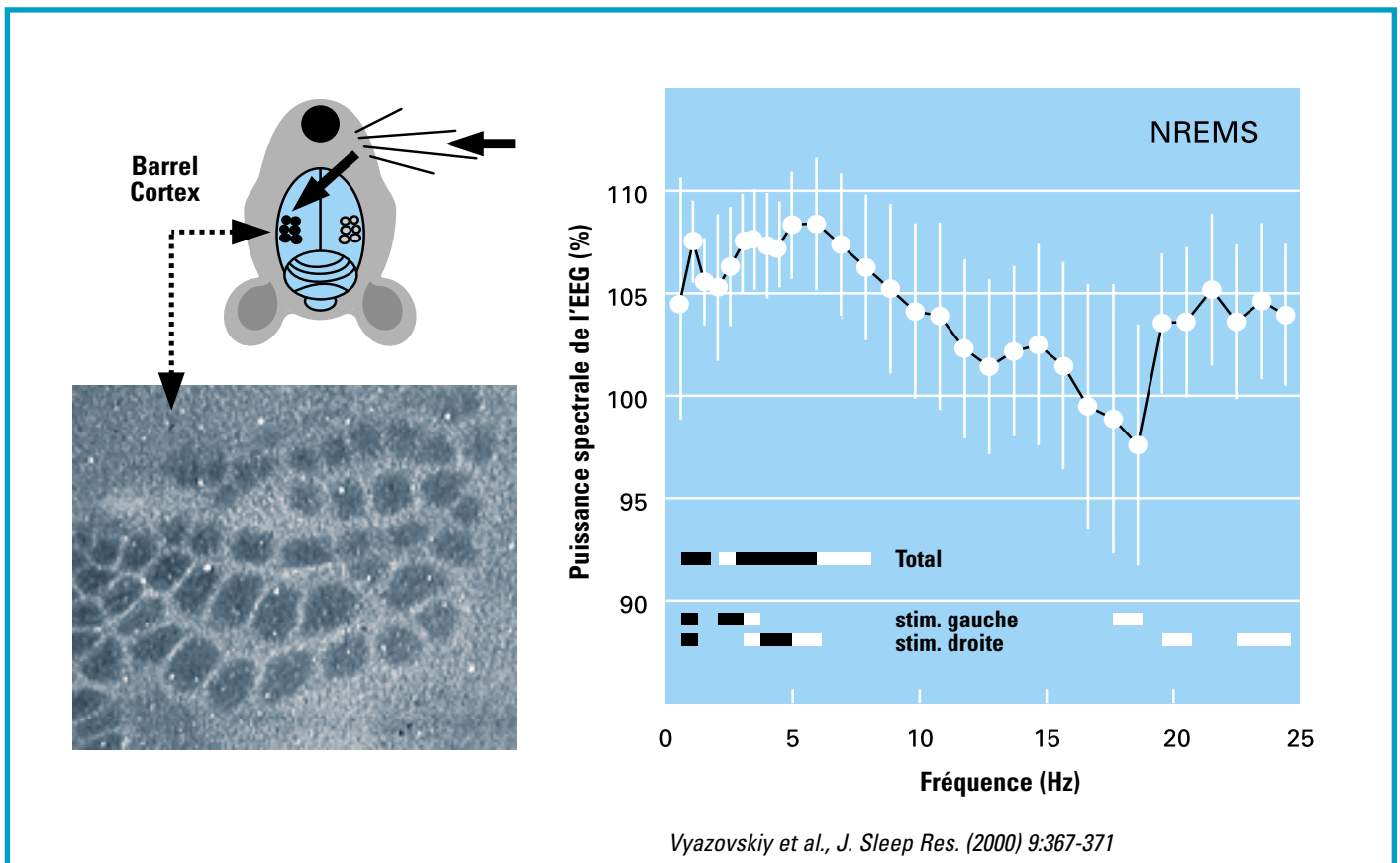
cement de l'activité des ondes lentes vers l'hémisphère qui avait été stimulé pendant l'état de veille, avec une différence statistiquement significative dans la plage des basses fréquences. Cet effet était uniquement manifeste pour la dérivation correspondant à la partie stimulée du cortex et se limitait à la première heure de sommeil. Cela corrobore donc l'hypothèse selon laquelle le sommeil peut présenter des différences locales, en fonction de la sollicitation de certaines zones pendant l'éveil.

Avec Vlad Vyazovskiy et Irene Tobler, nous avons récemment testé cette hypothèse sur des rats dont les moustaches (vibrisses) avaient été coupées d'un côté, de façon à ce que les stimuli sensoriels déclenchés par l'exploration du milieu dans lequel évoluaient les animaux n'activent qu'un seul côté de la région du cortex somatosensoriel représentant les vibrisses (fig. 2). Les animaux furent maintenus en éveil dans ce milieu pendant six heures. Le sommeil qui suivit fit apparaître une asymétrie de l'EEG en ce sens que l'activité à ondes lentes (0,75-6,0 Hz) présentait une augmentation au niveau de l'hémisphère cérébral qui avait été activé durant l'état de veille.

On trouve donc, là aussi, une modification régionale de l'EEG de sommeil due à la sollicitation des zones cérébrales pendant l'éveil.

Cette spécificité régionale s'observe-t-elle également pour le sommeil physiologique





Vyazovskiy et al., *J. Sleep Res.* (2000) 9:367-371

Fig. 2 – Effet de la suppression unilatérale des moustaches du rat (vibrisses) sur la puissance spectrale de l'EEG lors du sommeil de l'animal

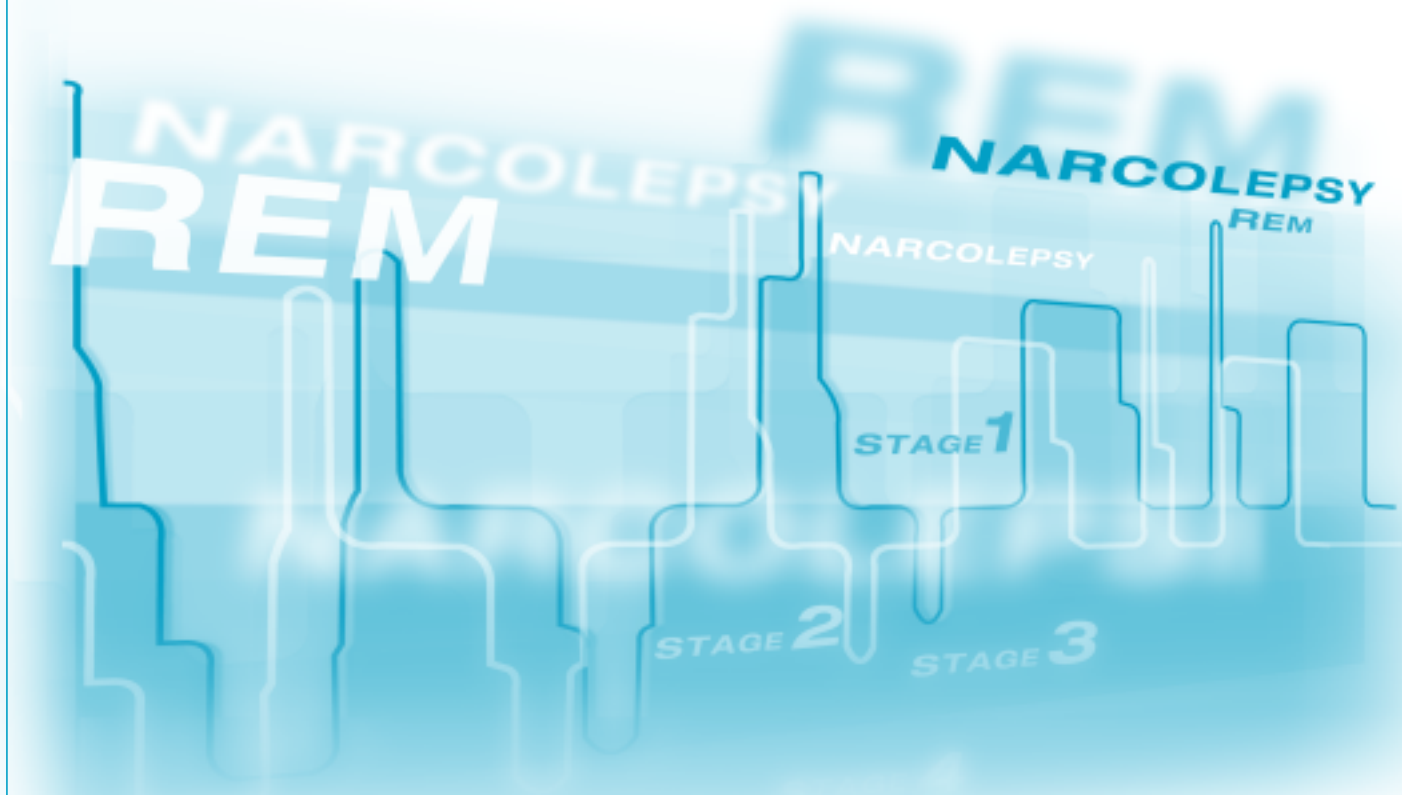
de l'homme? Avec Esther Werth et Peter Achermann, nous avons constaté, en début de sommeil, une activité à ondes lentes plus forte pour les dérivations frontales de l'EEG que pour les dérivations plus postérieures. Cette différence disparaît au cours des phases ultérieures de sommeil. Cette observation est intéressante puisque Jim Horne, à Loughborough, avait montré que les régions frontales, qui jouent un rôle important dans les fonctions complexes du cerveau, sont particulièrement sensibles à la privation de sommeil. La prédominance frontale de l'activité à ondes lentes pourrait donc être l'expression d'un besoin plus élevé de récupération. Cette prédominance frontale de l'activité à ondes lentes, observée durant la première partie du sommeil,

a également été constatée lors de récentes explorations topographiques de l'EEG que nous avons conduites à l'aide de 27 électrodes. Ces faits concordent bien avec les données sur le flux sanguin que la tomographie à émission de positons (PET) fournit pour les différentes régions du cerveau et qui montrent que ce flux est moins important durant le sommeil nonREM que pendant l'état de veille. Il est tentant d'interpréter l'augmentation considérable de l'activité électrique observée dans les régions frontales du cerveau comme le signe d'un sommeil localement plus intense, correspondant au besoin de récupération plus grand qu'ont les territoires cérébraux particulièrement sollicités durant l'état de veille.

Si d'autres études viennent conforter ce concept de «sommeil local», cela pourrait ouvrir de nouvelles perspectives expérimentales dans la recherche des fonctions du sommeil.

Alexander A. Borbély
Institut de Pharmacologie et de Toxicologie
Université de Zurich

Les bases moléculaires de la narcolepsie



On a maintenant la perspective de parvenir à poser plus tôt le diagnostic de narcolepsie et de pouvoir soulager, à terme, les personnes souffrant de cette grave maladie du sommeil ou de troubles du sommeil en général. C'est, en tout cas, ce que permettent d'envisager des travaux récents sur une molécule appelée orexine.

Tout a commencé en 1999, lorsque des chercheurs du Southwestern Medical Center de l'Université du Texas, à Dallas, furent frappés par le comportement bizarre des souris sur lesquelles ils travaillaient. Alors que celles-ci étaient occupées à manger ou à courir tout à fait normalement dans leur cage, elles s'arrêtaient tout à coup, tombaient sur le côté et restaient comme paralysées pendant plusieurs

minutes. Après quoi, elles retournaient comme par magie et tout aussi soudainement à leurs occupations. «Nous avons d'abord songé à une sorte d'attaques de petit mal», explique Masashi Yanagisawa, spécialiste de génétique moléculaire au Howard Hughes Medical Institute, qui dirige le laboratoire. Mais il n'y avait pas trace, dans leur EEG, des ondes spécifiques qui caractérisent les crises d'épilepsie. Les souris passaient sans transition de l'état de veille au sommeil à mouvements oculaires rapides (REM) – stade du sommeil le plus profond, pendant lequel on rêve – ce qui est une manifestation classique de la narcolepsie.

Yanagisawa était intrigué parce qu'on avait supprimé chez ces souris le gène leur permettant de fabriquer l'hypocrétine ou

orexine, un neuropeptide endogène dont on sait qu'il joue un rôle clé dans le contrôle de l'appétit. Il se demandait donc si l'absence d'orexine pouvait être la cause des crises de narcolepsie.

Presque au même moment, des chercheurs dirigés par Emmanuel Mignot, de la Faculté de médecine de l'Université de Stanford, découvraient chez des chiens narcoleptiques des mutations du gène codant pour un récepteur des cellules cérébrales qui fixe l'orexine. Ils en conclurent que la narcolepsie dont souffraient ces chiens était due à ce gène défectueux.

Il s'agissait donc maintenant de déterminer si des gènes codant pour l'orexine ou son récepteur jouaient un rôle central dans la

narcolepsie humaine. Cette maladie, dont souffrent entre 125 000 et 250 000 Américains, est caractérisée par une somnolence diurne incoercible et des accès de catalepsie, c'est-à-dire de dissolution brutale du tonus musculaire, laissant le sujet incapable de bouger pendant plusieurs minutes. Interférant avec l'activité scolaire et professionnelle, dangereuse au volant, empoisonnant la vie conjugale et les relations sociales des personnes qui en souffrent, elle est cause d'ennuis sans fin et psychologiquement lourde à porter.

Les tests ADN effectués par plusieurs équipes de chercheurs montrèrent que les mutations des gènes codant pour l'orexine ou son récepteur sont très rares chez l'homme: environ un patient sur cent selon Yanagisawa. Une étude de Seiji Nishino, Mignot et d'autres chercheurs de Stanford publiée dans *Lancet* montre que si les gènes eux-mêmes paraissent intacts, il existe tout de même un déficit en orexine et que, contrairement aux personnes bien portantes, 80% des patients atteints de narcolepsie n'ont pas dans le liquide céphalorachidien (LCR) qui baigne le cerveau un taux mesurable de cette substance.

Le dosage des taux d'orexine du LCR par ponction lombaire pourrait donc s'avérer un précieux outil diagnostique. «Les symptômes de la narcolepsie apparaissent généralement au début de l'adolescence et ce n'est classiquement que sept ans plus tard, voire davantage, qu'est posé le diagnostic. Si l'on parvenait à diagnostiquer la maladie plus tôt, la scolarité et la qualité de vie pourraient être améliorées», explique Seiji Nishino, qui, bien que cette technique ne soit encore qu'à un stade expérimental, juge les premiers résultats prometteurs.

Pour l'instant, les chercheurs s'efforcent de comprendre les causes du déficit en orexine qui sous-tend la narcolepsie. Selon Yanagisawa, ce trouble du sommeil pourrait être dû à une maladie auto-immune qui endommagerait ou détruirait le petit amas de neurones chargés de sa production dans une région du cerveau appelée hypotha-

lamus latéral. On trouve, en effet, dans plus de 90% des cas de narcolepsie, des gènes codant pour des types d'antigènes associés aux leucocytes humains caractéristiques des maladies auto-immunes, mais le lien avec la narcolepsie n'est pas prouvé pour autant.

Depuis, Yanagisawa et son équipe ont montré que des injections d'orexine pratiquées directement dans le cerveau des souris pouvaient supprimer la narcolepsie, qui réapparaît cependant une fois ce neuropeptide éliminé de l'organisme. Ces résultats, non encore publiés, le conduisent à penser que la narcolepsie pourrait un jour être guérie par des pilules fournissant au cerveau l'orexine qui lui manque. L'industrie pharmaceutique essaie d'ailleurs déjà de développer des analogues de l'orexine, le neuropeptide naturel étant trop volumineux pour traverser aisément la barrière hémato-encéphalique. Les traitements actuels – stimulants du type amphétamine pour combattre la somnolence diurne et antidépresseurs pour supprimer la catalepsie – «améliorent les symptômes, mais ne s'attaquent pas à la cause du mal», dit encore Seiji Nishino.

La quête d'un traitement causal contre la narcolepsie pourrait, paradoxalement, aboutir au développement du somnifère idéal. S'il s'avérait que l'insomnie est en rapport avec l'orexine, des substances bloquant son récepteur pourraient, en effet, induire un «sommeil véritablement naturel». «Les somnifères actuels, ajoute de son côté Yanagisawa, se doublent d'une action sédative et interfèrent avec le sommeil REM, si bien que le sujet ne se sent pas reposé au réveil. S'il est certes important de guérir la narcolepsie, il y aurait là un potentiel bien plus grand encore, puisque un Américain sur cinq souffre d'insomnie.»

Steve Nadis
Cambridge, Massachusetts

Editorial Board:
Pierre J. Magistretti, Chairman,
Colin Blakemore, Leslie Iversen,
Wolf Singer, Piergiorgio Strata,
Jacques Glowinski,
Norbert Herschkowitz
Production Manager:
Béatrice Roth
Contributing Editor:
Elaine Snell



**The
European
Dana Alliance
for the Brain**

Chairman
William Safire

Vice Chairmen
Colin Blakemore,
PhD, ScD, FRS
W. Maxwell Cowan,
BM, BCh, DPhil, FRS

Chief Executive
Colin Blakemore,
PhD, ScD, FRS

Executive Committee
Alain Berthoz, Dr ès Sci, Dr Ing
Albert Gjedde, Dr Med
Malgorzata Kossut, MSc, PhD
Pierre J. Magistretti, MD, PhD
Richard Morris, DPhil, FRSE, FRS
Wolf Singer, MD, PhD
Piergiorgio Strata, MD

**Dana Alliance
for Brain Initiatives - US**

Executive Director
Barbara E. Gill

European Dana Alliance for the Brain Limited
Registered Office: 165 Queen Victoria Street,
London EC4V 4DD
Registered in England: 3532108