

Ces neurones qui nous font dormir

Si le réseau neuronal du sommeil paradoxal est aujourd'hui assez bien circonscrit, la commande du sommeil lent, quantitativement le principal état de sommeil, reste mystérieuse. Il est pourtant admis depuis 70 ans et les observations anatomo-pathologiques de von Economo [1] que des neurones essentiels à son maintien se localisent dans la région préoptique de l'hypothalamus, berceau d'autres régulations physiologiques vitales. La complexité fonctionnelle de cette région est d'ailleurs à l'origine des difficultés rencontrées pour localiser ces neurones et établir leur profil fonctionnel. Cette quête connaît enfin un nouvel engouement depuis la récente individuation fonctionnelle du noyau préoptique ventro-latéral (VLPO) [2]. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail [3], qui renforce le concept renaissant de centre hypnogène en montrant comment les neurones du sommeil du VLPO interagissent avec les systèmes centraux d'éveil.

Le VLPO a été identifié chez le rat par immunohistochimie de la protéine FOS, généralement utilisée comme indice d'activité neuronale, l'expression du proto-oncogène *c-fos* étant en effet induite par le sommeil lent. Par cette approche, il apparaît que le VLPO est la zone de la région préoptique qui contient la plus forte densité de cellules activées pendant le sommeil lent [2], et la lésion de cette minuscule aire cérébrale (500 µm de diamètre) est suffisante pour induire de profondes insomnies. Enfin, le VLPO renferme une forte densité de neurones accélérant leur fréquence de décharge dès l'endormissement. L'activité du VLPO est donc bien corrélée à certains aspects dynamiques du sommeil lent. Parallèlement, les neurones du

VLPO, qui sécrètent le GABA comme neurotransmetteur inhibiteur, contrôlent, par leurs efférences directes, l'activité des principaux « centres d'éveil ». Ces derniers (raphé sérotoninergique, locus coeruleus noradrénergique, hypothalamus postérieur histaminergique et télencéphale basal cholinergique) diminuent progressivement leur activité au moment même où le VLPO augmente la sienne. En conséquence, l'activation des neurones du VLPO induirait une inhibition des centres de l'éveil [4, 5].

Notre étude « boucle la boucle » en montrant qu'en retour, les centres d'éveil inhibent les neurones du sommeil, établissant ce qui semble être un réseau d'interactions inhibitrices réciproques. Ainsi, la mise en œuvre d'approches expérimentales *in vitro* (tranches de cerveaux de rats) a permis d'explorer l'électrophysiologie, la neuromodulation et certains aspects moléculaires des neurones du VLPO. Cette étude a ainsi confirmé l'existence d'un sous-groupe prédominant de neurones (70 %) dans le VLPO, d'après leur propriété membranaire spécifique (conductance calcique dépendante du voltage) et leur morphologie distincte (type parvocellulaire de forme triangulaire). L'étude pharmacologique a conforté cette ségrégation en montrant qu'ils sont puissamment hyperpolarisés par les principaux neurotransmetteurs de l'éveil (sérotonine, noradrénaline et acétylcholine), tandis que les 30 % de cellules restantes ont des réponses strictement inverses. Enfin, un apport crucial de ce travail est la démonstration de leur nature GABAergique. Elle a nécessité la mise en œuvre d'une approche [6] qui consiste, après caractérisation électrophysiologique, à aspirer le cytoplasme de la cellule enregistrée,

puis à amplifier les transcrits présents par RT-PCR (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*). Au moyen de sondes spécifiques, il est alors possible de déterminer la présence des transcrits codant pour l'acide glutamique décarboxylase, l'enzyme de synthèse du GABA.

La caractérisation de ce groupe homogène de neurones du VLPO permet de mieux comprendre comment les systèmes d'éveil et de sommeil s'influencent pour réduire leur activité. L'activation du VLPO inhiberait les systèmes de l'éveil, levant alors l'inhibition exercée par ces derniers sur les neurones du sommeil, ce rétro-contrôle positif ayant pour résultante de faciliter la genèse du sommeil lent. A l'inverse, un stimulus éveillant, véhiculé par les centres d'éveil activés, induirait une inhibition des neurones du VLPO, renforçant d'autant plus l'éveil. Ce système peut non seulement commuter entre le sommeil et l'éveil, mais tend aussi à maintenir un sommeil soutenu ou un éveil de bonne qualité (*figure 1*). Quel est le facteur ou le processus intime responsable de l'alternance des états de vigilance et de la régulation à long terme du cycle veille-sommeil ? Plusieurs pistes sont en cours d'exploration.

L'observation faite par chacun que la propension à s'endormir varie au cours d'une journée reflète les processus circadiens de régulation du sommeil. Ils mettent en jeu le noyau suprachiasmatique, l'une des horloges biologiques internes [7], dont le rythme intrinsèque est en permanence synchronisé au cycle jour/nuit par les entrées rétinienne. Or, le VLPO reçoit également des informations photiques directes et son rythme d'activité est en phase avec celui du noyau suprachiasmatique. Ces deux noyaux, proches l'un de

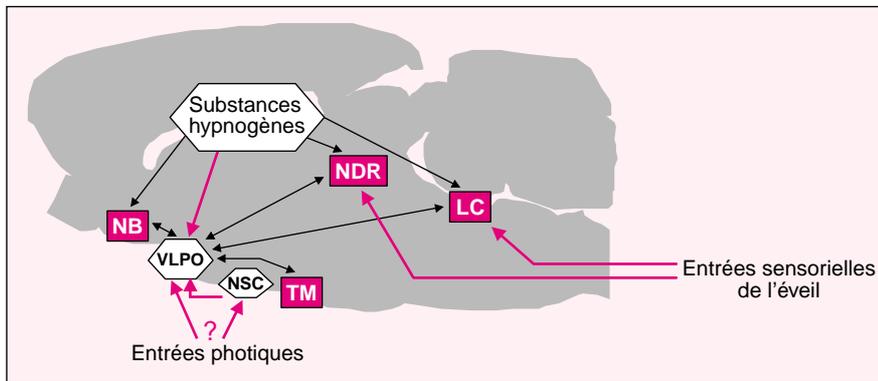


Figure 1. **Structures responsables de l'éveil et du sommeil.** Les structures responsables de l'éveil (en rose) sont le noyau dorsal du raphé (NDR), le locus coeruleus (LC), le noyau basal du télencéphale (NB) et l'hypothalamus postérieur (TM, noyau tubéromammillaire de l'hypothalamus où sont concentrés les neurones histaminergiques). Celles responsables du sommeil (en blanc) sont le noyau préoptique ventro-latéral (VLPO) et le noyau supra-chiasmatique (NSC). Les centres d'éveil et de sommeil sont reliés entre eux par des efférences directes inhibitrices (flèches noires). Les voies excitatrices sont représentées par des flèches rouges: il s'agit des entrées photiques qui stimulent le VLPO et le NSC, des substances hypnogènes qui stimulent le VLPO (mais inhibent les centres d'éveil) et des stimulations sensorielles de l'éveil qui activent le NDR et le LC.

l'autre au sein de la région préoptique, sont de plus anatomiquement connectés. Comprendre l'influence de ce réseau neuronal hypothalamique sur l'organisation du cycle veille-sommeil apparaît dès lors comme une priorité.

Une autre régulation potentielle du sommeil lent fait intervenir des processus homéostatiques. Cette théorie du début du XX^e siècle reste très séduisante car elle explique l'augmentation progressive de la pression de sommeil et du phénomène de rebond qui suivent un éveil prolongé (ou une privation de sommeil) [8]. Elle fait intervenir un ou plusieurs facteurs dits hypnogènes synthétisés et accumulés pendant l'éveil. Aujourd'hui, plus d'une trentaine de ces facteurs ont été décrits parmi lesquels la prostaglandine PGD₂, cer-

taines cytokines et neurotrophines, le monoxyde d'azote et l'adénosine. Ils sont présents dans le tissu cérébral et induisent du sommeil lent physiologique, alors que leur blocage pharmacologique l'affecte (par exemple, la caféine est un antagoniste de l'adénosine) sans toutefois le supprimer. En outre, la plupart de ces facteurs ont d'autres activités biologiques connues comme la régulation de la température normale et pathologique (fièvre, système immunitaire). La propension au sommeil est étroitement liée au rythme circadien de la température intra-cérébrale et une infection est souvent associée à une hypersomnie. Or, le centre cérébral de la thermo-régulation se trouve justement à proximité du VLPO au sein de la région préoptique, ce qui suggère qu'il puisse exister un lien étroit

entre le sommeil et la régulation du métabolisme ou de la balance énergétique [9].

A l'évidence, la caractérisation des neurones du sommeil ouvre de nouveaux horizons expérimentaux pour comprendre les mécanismes neurobiologiques régissant le cycle veille-sommeil. Leur description et l'étude de leurs interactions avec les facteurs hypnogènes et les autres centres cérébraux situés à proximité devraient permettre d'aborder l'ultime énigme de la fonction physiologique du sommeil.

1. von Economo C. Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis* 1930; 71: 249-59.
2. Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 1996; 271: 216-9.
3. Gallopin T, Fort P, Eggermann E, et al. Identification of sleep-promoting neurons *in vitro*. *Nature* 2000; 404: 992-5.
4. Shiromani PJ, Scammell T, Sherin JE, Saper CB. Hypothalamic regulation of sleep. In: Lydic R, Baghdoyan HA, eds. *Handbook of behavioral state control: cellular and molecular mechanisms*. New York: CRC Press, 1999: 311-25.
5. Luppi PH, Peyron C, Rampon C, et al. Inhibitory mechanisms in the dorsal raphe nucleus and locus coeruleus during sleep. In: Lydic R, Baghdoyan HA, eds. *Handbook of behavioral state control: cellular and molecular mechanisms*, New York: CRC Press, 1999: 195-211.
6. Lambolez B, Audinat E, Bochet P, Crepel F, Rossier J. AMPA receptors subunits expressed by single Purkinje cells. *Neuron* 1992; 9: 247-58.
7. Cermakian N, Sassone-Corsi P. Multilevel regulation of the circadian clock. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000; 1: 59-67.
8. Borbely AA. Processes underlying sleep regulation. *Horm Res* 1998; 49: 114-7.
9. Szymusiak R. Magnocellular nuclei of the basal forebrain: substrates of sleep and arousal regulation. *Sleep* 1995; 18: 478-500.

Patrice Fort

Inserm U. 480, Neurobiologie des états de sommeil et d'éveil, 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cedex 08, France.