

Les circuits de l'éveil

L'hypothalamus a longtemps été considéré comme le «centre de l'éveil». Puis, en 1949, Giuseppe Moruzzi et Horace Magoun déclenchent un coma, chez le chat, en lésant la formation réticulée. Ils supposent que ce coma correspond à une absence d'éveil. Comme la stimulation de la formation réticulée éveille l'animal endormi et que cette structure cérébrale reçoit de nombreux messages véhiculés notamment par les voies sensorielles, ils proposent le concept de «système réticulé activateur ascendant» : la formation réticulée serait le centre de l'éveil. Le sommeil surviendrait lors de la mise au repos de la formation réticulée, après un certain temps de fonctionnement ou lorsque cessent les stimulations éveillantes (la lumière, le bruit, etc.).

Puis, l'utilisation des substances neurotoxiques qui détruisent seulement les neurones a infirmé les certitudes fondées sur des lésions obtenues par électrocoagulation. En 1992, Michel Denoyer et Marcelle Sallanon, dans notre laboratoire, ont montré qu'une lésion de la formation réticulée et de

l'hypothalamus postérieur ne perturbe pas durablement l'éveil. Ces résultats surprenants montrent que d'autres structures prennent le relais des structures détruites ; les troubles de l'éveil qui avaient été obtenus antérieurement résultaient de la lésion des prolongements des neurones localisés dans les autres systèmes responsables de l'éveil. Ainsi, l'éveil est assuré par un réseau de structures redondantes.

De nombreux neuromédiateurs agissent dans ce réseau de l'éveil : des neurotransmetteurs «classiques» qui favorisent la transmission des messages neuronaux, tels que l'acétylcholine, le glutamate, l'histamine, la noradrénaline et la sérotonine, d'autres médiateurs tels que des peptides (de petites protéines), des hormones, ou encore le monoxyde d'azote.

L'origine des neurones qui véhiculent ces neurotransmetteurs et les régions cérébrales qu'ils innervent ont été représentées sur la figure 2. Selon Kasuya Sakai, de notre laboratoire, les composantes de ce réseau se regroupent en deux systèmes : une voie ventrale et une voie dorsale. Ces deux voies prennent naissance dans le bulbe rachien.

La voie ventrale se projette vers l'hypothalamus postérieur et le télencéphale basal (c'est la voie réticulo-hypothalamo-corticale). La voie dorsale active la formation réticulée mésencéphalique et le thalamus : c'est la voie réticulo-thalamo-corticale. Les différents neurotransmetteurs participent aux deux systèmes. L'acétylcholine et le glutamate y jouent un rôle important.

On a découvert assez récemment que l'histamine participe aussi aux mécanismes de l'éveil. Les neurones à histamine ont été localisés par Jian Sheng Lin, de notre laboratoire, dans l'hypothalamus postérieur. Ces neurones envoient des projections dans tout le cerveau antérieur, mais aussi dans le cerveau postérieur, sur les autres neurones de l'éveil. Par ailleurs, l'étude des substances pharmacologiques qui agissent sur l'histamine (inhibition de sa synthèse, action sur ses récepteurs) confirme que l'histamine participe à la régulation de l'éveil. Enfin, une observation clinique conforte ce rôle : les personnes à qui l'on administre des antihistaminiques contre les manifestations allergiques éprouvent souvent une certaine somnolence.



1. JUNON emmène Hypnos, le dieu du sommeil, tapi dans son ombre, pour qu'il prodigue le sommeil aux mortels en les touchant de la branche de pavot qu'il tient ou en les éventant de ses ailes. Morphée, fils d'Hypnos et dieu des songes, apportera alors le rêve aux endormis.

Les noyaux du raphé antérieur contiennent des neurones à sérotonine qui se projettent directement vers l'hypothalamus et vers le cortex. Longtemps, la sérotonine a été considérée comme l'hormone du sommeil, car la lésion des neurones qui la libèrent ou l'inhibition de sa synthèse provoque une insomnie de plusieurs jours. Toutefois, paradoxalement, ces neurones ne sont actifs que pendant l'éveil, et leur stimulation est éveillante.

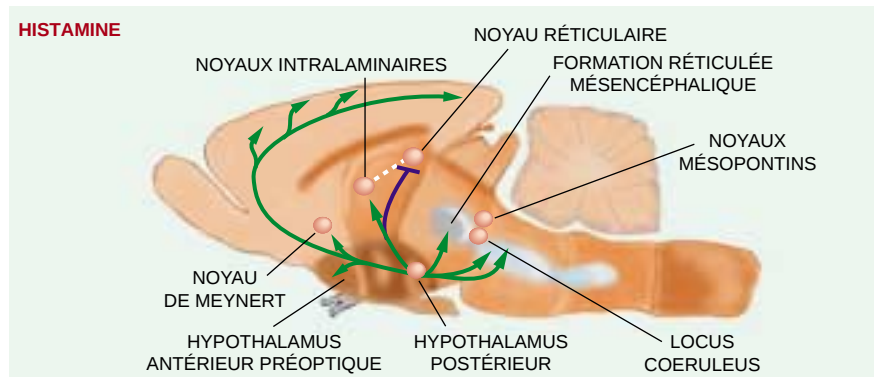
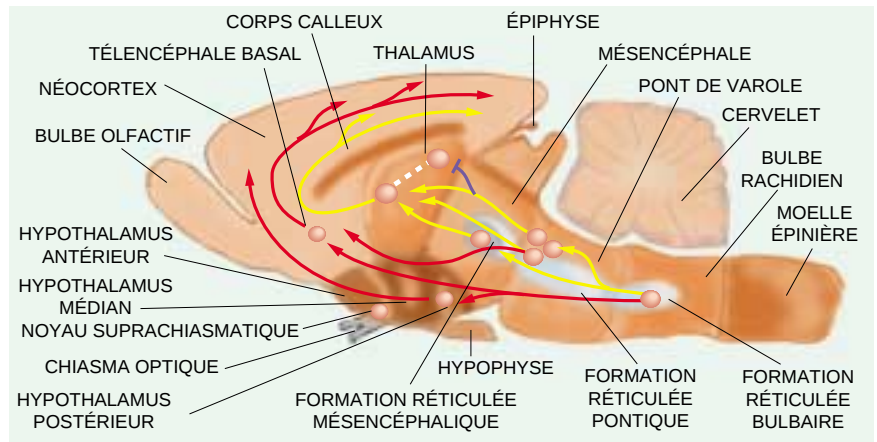
En fait, on restaure le sommeil chez un animal rendu insomniaque par absence de sérotonine en lui injectant le précurseur immédiat du neuromédiateur dans l'aire préoptique de l'hypothalamus. Nous verrons que les neurones de cette région, sous l'influence de la sérotonine, participent au déclenchement du sommeil : il est donc logique que le manque de sérotonine dans l'hypothalamus empêche le sommeil. La sérotonine joue ainsi un double jeu spécifique : essentielle pour l'éveil, elle a un rôle fondamental dans le sommeil.

La noradrénaline vient surtout du locus coeruleus situé dans le pont de Varole (voir la figure 2). Ces neurones, actifs au cours de l'éveil, envoient des projections vers le cortex et vers le système limbique. Ils sont contrôlés par des neurotransmetteurs inhibiteurs, le GABA et la glycine, sur lesquels nous reviendrons. Recevant des signaux sensoriels et végétatifs, les neurones à noradrénaline jouent un rôle important dans les réactions au stress.

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-opiomélanocortine).

On peut aussi inclure dans le système de l'éveil le noyau suprachiasmatique, la principale structure de



2. LES CIRCUITS DE L'ÉVEIL sont schématisés (en haut à gauche) sur une coupe de cerveau de rat : la voie réticulo-thalamo-corticale dorsale (en jaune) et la voie réticulo-thalamo-corticale ventrale (en rouge). Différents neurotransmetteurs interviennent pour assurer l'éveil. Les neurones qui libèrent l'histamine sont localisés dans l'hypothalamus postérieur. Ils se projettent sur l'ensemble de cerveau et notamment sur les autres neurones de l'éveil, et les activent (les flèches vertes). Les neurones qui produisent la noradrénaline sont localisés dans le locus coeruleus et émettent des prolongements vers le cortex, les noyaux amygd-

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 ou le modafinil (Modiodal®). 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 exciteur reste longtemps dans la fente synaptique et continue à agir, tant qu'il n'est pas dégradé par des enzymes. Bruno Giros et ses collègues de l'unité INSERM U 288 ont montré que, chez des souris transgéniques qui ne synthétisent plus le transporteur de la dopamine, l'amphétamine n'agit plus, puisque sa cible principale a été éliminée. Après un éveil prolongé dû à l'amphétamine, la durée du sommeil augmente, ce que l'on nomme l'effet rebond.

Le modafinil, une nouvelle molécule éveillante, procure un éveil calme sans effets secondaires ni rebond de sommeil. J. S. Lin a montré que le modafinil semble agir sur des récep-