

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.

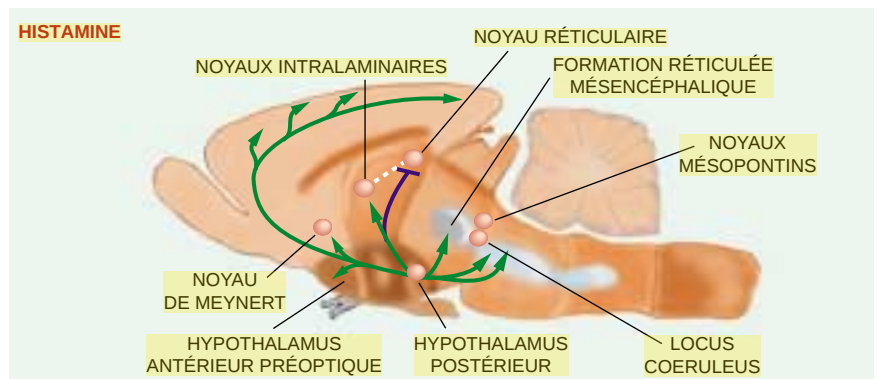
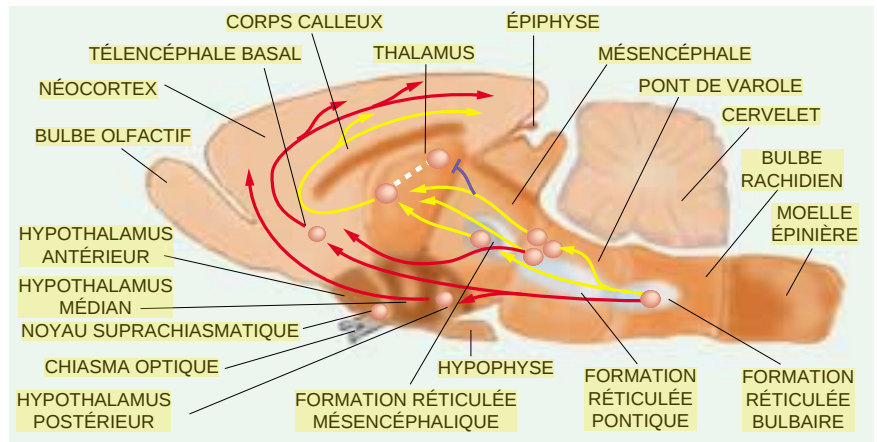
En fait, on restaure le sommeil chez un animal rendu insomniaque par absence de sérotonine en lui injectant le précurseur immédiat du neuromédiateur dans l'aire préoptique de l'hypothalamus. Nous verrons que les neurones de cette région, sous l'influence de la sérotonine, participent au déclenchement 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. Revenant 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.

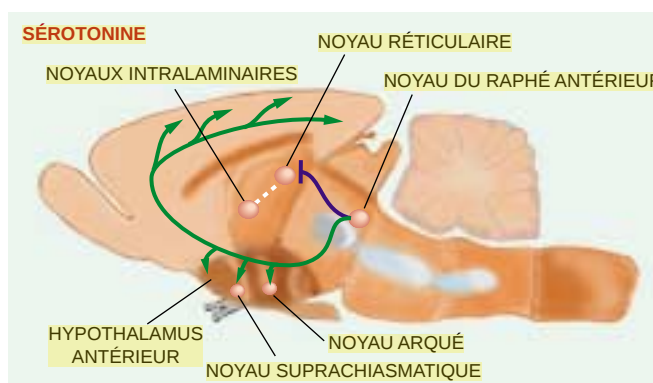
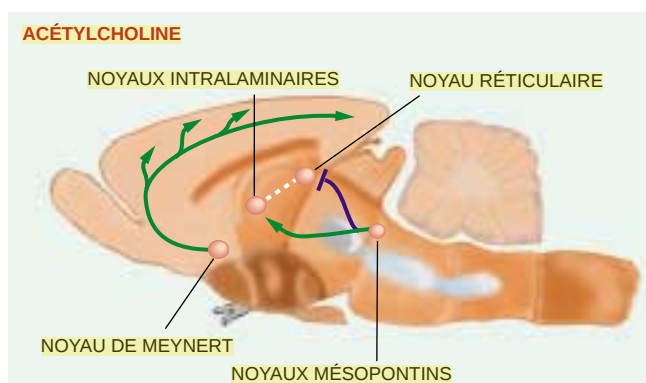
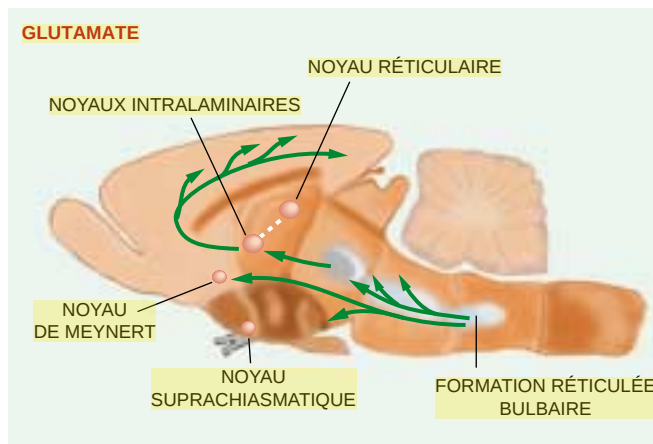
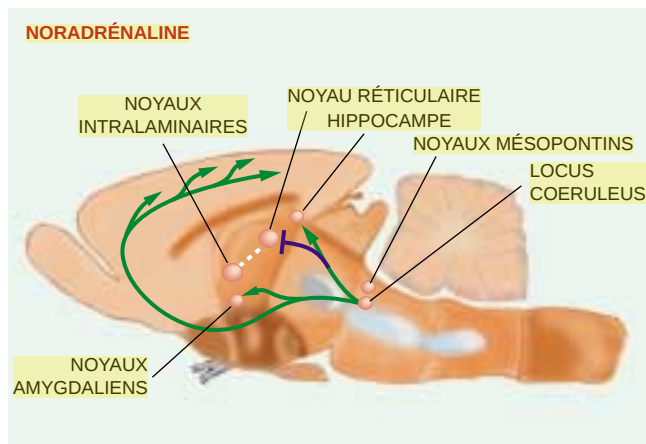
Le noyau suprachiasmatique semble influencer sur le rythme circadien par un de ses neuropeptides : la vasopressine. Les effets cérébraux de la vasopressine synthétisée par le noyau suprachiasmatique sont totalement différents de ceux de la vasopressine produite par l'hypophyse postérieure, qui agit notamment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



liens et l'hippocampe. 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. 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. Les neurones à sérotonine sont situés dans le noyau du raphé antérieur et innervent le cortex et plusieurs

noyaux de l'hypothalamus, tels l'aire préoptique, le noyau supra-chiasmatique et le noyau arqué. Le noyau supra-chiasmatique 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.

teurs α adrénergiques localisés dans une région précise de l'hypothalamus antérieur, tandis que l'amphétamine agit dans d'autres régions (notamment dans le cortex et dans le système limbique).

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 entrete nu 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, où 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 anti-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. Ainsi, dans les années 1970, Paul Dell et Jean-Jacques Puizillout, à l'Université de Marseille, ont montré que la stimulation de nerfs pneumogastriques endort un animal insomniaque. De plus, les pratiquants de sports de combat et les masseurs de Bali connaissent bien les effets sur la vigilance des atémis (des coups portés à la hauteur du cou)