

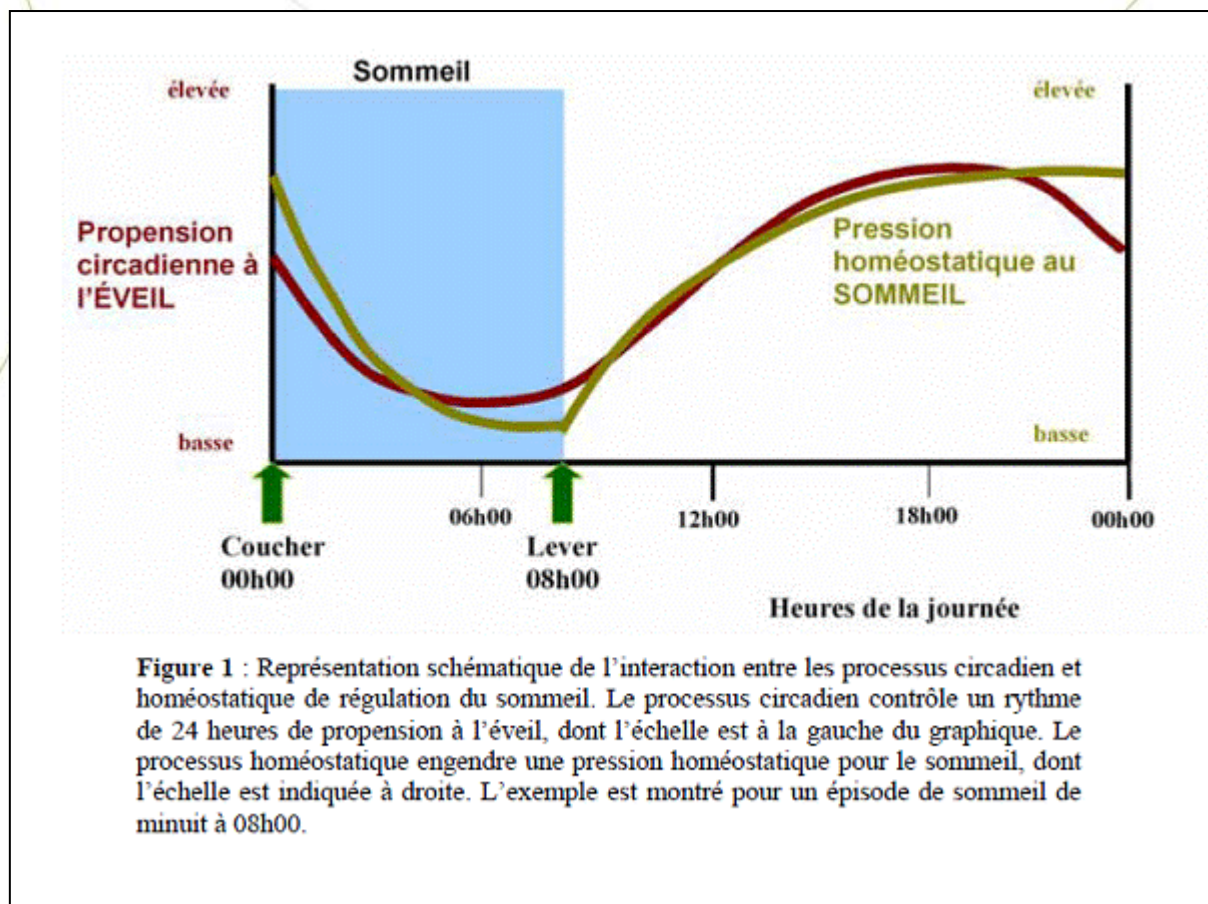
LES MÉCANISMES DE RÉGULATION DU SOMMEIL

Le sommeil est un état dans lequel nous passons environ le tiers de notre vie. Il fait partie des fonctions vitales de l'organisme comme la respiration, la digestion ou l'immunité. Les progrès de l'électrophysiologie (enregistrement de l'activité musculaire et des mouvements oculaires) et notamment de l'électroencéphalogramme ont permis de donner une définition de plus en plus précise du sommeil et de décrire ses différents états. Le sommeil est décrit classiquement comme une alternance de trois principaux états, le sommeil léger, le sommeil profond à ondes longues (SL) et le sommeil paradoxal (SP). L'EEG permet de distinguer quatre stades (1 à 4) selon la profondeur du sommeil jugée sur la présence plus ou moins importante d'ondes lentes (0,5-4 Hz) de grande amplitude (300 µV).

Les modèles actuels de régulation du sommeil et de la vigilance découlent presque tous du modèle de régulation du sommeil proposé par Borbély en 1982, qui suggère que le sommeil est régi par 2 processus principaux : le processus circadien et le processus homéostatique^{1,6}.

Le processus circadien est responsable de l'aspect rythmique du cycle éveil-sommeil. Il commande les moments de faible et de forte propension à l'éveil au cours de 24 heures. **Le processus homéostatique**, quant à lui, augmente exponentiellement au cours de l'éveil et diminue de la même façon durant le sommeil : il reflète l'accumulation au cours de la période d'éveil d'un besoin de sommeil³. Cette accumulation de sommeil ne cesse qu'avec l'apparition du sommeil lui-même⁷.

Ces 2 processus interagissent pour générer des épisodes de sommeil ininterrompus d'environ 8 heures et maintenir l'éveil durant environ 16 heures, malgré l'accumulation de fatigue⁶. Ainsi, l'accumulation du besoin de sommeil au cours de la période d'éveil est compensée par l'augmentation de la tendance circadienne à l'éveil qui atteint son maximum quelques heures avant l'heure habituelle du coucher. Inversement, au cours de la période de sommeil, la diminution du besoin sommeil est contrecarrée par la diminution graduelle de la tendance circadienne à l'éveil. Finalement, le sommeil sera induit quand le moment où l'accumulation du besoin de sommeil atteint un seuil coïncide avec le moment où la propension circadienne au sommeil est favorable (voir représentation schématique à la figure ci-après).



Chez les mammifères, **le rythme circadien est généré par l'horloge biologique interne localisée au niveau des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus** qui déterminent une période endogène d'une longueur d'environ 24 heures. La capacité rythmique des noyaux suprachiasmatiques s'exprime au niveau de chaque neurone. En l'absence de toute information extérieure, les noyaux suprachiasmatiques délivrent de façon répétitive l'ensemble de leurs informations selon un programme préétabli sur une durée de 24,8 heures. Les mécanismes moléculaires impliquent le principe de rétroaction : lorsque les gènes de l'horloge sont exprimés, ils engendrent des produits qui régulent leur propre fonctionnement, ce qui forme ainsi des cycles d'expression de gènes et d'abondance de protéines⁵. Les rythmes biologiques sont également entraînés par des facteurs externes nommés synchronisateurs comme la lumière. La synchronisation des neurones des noyaux suprachiasmatiques engendre la coordination de leurs signaux circadiens, ce qui finalement régule les rythmes physiologiques et comportementaux via des projections dans plusieurs zones principalement hypothalamiques (dont les noyaux paraventriculaires et l'hypothalamus dorsomédian) et thalamiques. L'activité des noyaux suprachiasmatiques est plus grande le jour que la nuit; de plus, certaines cellules réagissent à la lumière principalement via la voie rétino-hypothalamique et permettent aux rythmes circadiens de se maintenir en phase avec le cycle lumière-obscurité de l'environnement. Pour ce faire, avant de parvenir aux noyaux supra chiasmatiques, la lumière est convertie en signal électrique par les photorécepteurs de la rétine. Les informations lumineuses sont ensuite transmises au ganglion cervical supérieur puis à la glande pinéale par les fibres noradrénergiques sympathiques post-ganglionnaires. La glande pinéale (épiphyse)

ainsi appelée à cause de sa forme en pine de pin, se trouve au centre du cerveau, entre le diencephale et le 3^e ventricule. Elle est considérée comme un « transducteur neuroendocrinien », c'est à dire qu'elle convertit l'information en un signal hormonal : la mélatonine. La mélatonine a donc comme rôle essentiel d'être un médiateur de l'information qui apporte à l'organisme la notion de photopériode (durée des phases d'obscurité et de lumière). Elle permet à l'organisme de vivre en harmonie avec son environnement en renforçant certaines fonctions physiologiques.

Contrairement à l'horloge biologique, qui est clairement localisée au niveau des noyaux suprachiasmiques, **la région anatomique qui régie les processus homéostatiques de régulation du sommeil n'est pas claire et serait très probablement diffuse**⁶. L'induction homéostatique du sommeil a souvent été apparentée à une sorte de fatigue cellulaire ou métabolique : plus un réseau neuronal est utilisé, plus la pression homéostatique s'accumule. De nombreuses hypothèses concernant le fondement neurochimique du processus homéostatique ont été émises^{1,2,6,6}. L'accumulation ou la déplétion d'une ou plusieurs molécules dans les cellules pourraient être à l'origine de l'accumulation du besoin de dormir c'est-à-dire de la pression homéostatique. Plusieurs molécules candidates potentielles ont été ainsi proposées, comme des interleukines et l'hormone de croissance, dans la théorie humorale de la régulation du sommeil. En fait, à l'heure d'aujourd'hui, la molécule candidate dont les effets sont les mieux documentés reste l'adénosine, produit de dégradation de l'ATP libérée par les neurones et la glie du système nerveux central pendant les périodes de haute activité métabolique. Dans le prosencéphal basal, le niveau d'adénosine augmente pendant l'éveil et une administration d'adénosine dans cette région engendre le sommeil. Aussi, il a été démontré récemment que l'adénosine active des neurones promouvant le sommeil dans le noyau préoptique ventrolatéral de l'hypothalamus⁴. C'est ainsi que la caféine, antagoniste de l'adénosine, est connue pour atténuer le besoin de sommeil.

La façon dont les processus de régulation du sommeil et de la vigilance interagissent est encore mal comprise. Certains modèles contemporains dérivés de celui de Borbély postulent que les 2 processus sont indépendants et donc que leurs effets sont additifs. L'indépendance de ces 2 processus a été appuyée par des études de privation de sommeil chez les animaux où la réponse homéostatique demeure intacte lors de la lésion des noyaux suprachiasmiques et donc de l'abolition de la rythmicité circadienne. Néanmoins, plusieurs résultats s'expliquant mal par l'indépendance des deux processus de régulation du sommeil et de la vigilance, de plus en plus de scientifiques remettent en question l'indépendance structurale et/ou moléculaire de ces processus.

Marqueurs circadiens et homéostatiques

[Marqueurs circadiens](#)

Chez l'humain, l'oscillation circadienne de l'horloge biologique ne peut malheureusement pas être mesurée directement. Il faut donc utiliser des indices indirects de la rythmicité circadienne pour l'étude



de la régulation du sommeil. Les marqueurs du processus circadiens sont des paramètres physiologiques dont la rythmicité d'environ 24 heures persiste en conditions constantes. À ce jour, trois marqueurs circadiens sont couramment utilisés comme indicateurs de l'horloge biologique chez l'humain : la sécrétion de mélatonine, la température corporelle et la sécrétion de cortisol.

Le rythme de la sécrétion de mélatonine est considéré comme le meilleur marqueur circadien, surtout en raison de sa grande stabilité et de la robustesse de son rythme. La mélatonine est sécrétée pendant la nuit par la glande pinéale, sous le contrôle direct des noyaux suprachiasmatiques. L'épisode de sécrétion de mélatonine reflète le moment au cours duquel l'organisme perçoit la nuit. La sécrétion de la mélatonine peut être mesurée dans le plasma, dans la salive ou encore via son métabolite dans l'urine. Un des marqueurs du rythme de sécrétion de la mélatonine couramment utilisé est l'heure du début de la sécrétion en soirée qui peut être évaluée à l'aide d'un seuil fixe ou d'une valeur relative à l'amplitude totale de la sécrétion. Les patrons de sécrétion de mélatonine sont hautement reproductibles chez un même individu. Cependant, les échantillons biologiques doivent être recueillis en lumière tamisée puisque l'exposition à la lumière supprime la sécrétion de mélatonine. De plus, la concentration de mélatonine peut être affectée par les changements de posture. Lorsque les conditions expérimentales sont bien contrôlées, la mélatonine s'avère particulièrement utile pour l'étude de la phase circadienne chez les chronotypes.

Pour sa part, le rythme de la température corporelle est sans doute le marqueur circadien le plus ancien en chronobiologie humaine. La température corporelle est élevée pendant la journée et basse pendant la nuit. Au départ, l'acrophase (l'heure du maximum) du rythme de température était utilisée comme marqueur; cependant, depuis environ 20 ans, l'heure du minimum circadien de la température est favorisée. Le rythme de la température corporelle est une mesure particulièrement utile car elle suit de très près le rythme circadien de la propension à l'éveil. De plus, le minimum de la température pendant la nuit marque le point pivot de la courbe de réponse de phase à la lumière. Un problème notoire perdure néanmoins avec la température car elle est modifiée par l'activité, le sommeil et la prise alimentaire. Bien qu'il soit possible de corriger l'influence du sommeil sur la mesure de la phase de la température, il semble que le rythme de température soit une mesure circadienne moins précise que celui de la sécrétion de mélatonine.

Le rythme de sécrétion du cortisol est un marqueur circadien relativement nouveau. La sécrétion de cortisol augmente pendant la nuit, atteint un maximum au lever, puis diminue par la suite au cours de la journée pour atteindre un minimum peu après le coucher. Bien que le rythme de sécrétion du cortisol soit un marqueur robuste en conditions constantes, son utilisation est limitée du fait de son association à la réponse au stress. Effectivement, une étude combinant mesures circadiennes et tâche de performance,



par exemple, risque de voir son marqueur circadien de cortisol affecté par le stress provenant de la nécessité de bien performer.

Bien qu'étant peu utilisés comme marqueurs circadiens, plusieurs paramètres mesurés au cours du sommeil et de l'éveil subissent une forte influence circadienne. Pour le sommeil, la latence à l'endormissement, la latence au sommeil paradoxal, la quantité de sommeil paradoxal et le temps total de sommeil montrent une influence circadienne prépondérante. Pendant l'éveil, plusieurs mesures de la vigilance sont également affectées par le processus circadien. Cependant, la qualité globale de l'éveil semble dépendre grandement de la combinaison des influences circadiennes et homéostatiques.

Marqueurs homéostatiques

Depuis l'élaboration du modèle de régulation du sommeil à deux processus, les modèles qui en découlent ont presque toujours utilisé les stades de sommeil lent profond (SLP, stades 3 et 4 de sommeil) et l'activité à ondes lentes (AOL; entre 0.5-5 Hz) durant le sommeil lent comme index du processus homéostatique. Puisque ce processus contrôle l'intensité du sommeil en fonction de la durée de l'éveil, il va de soi que la quantité de SLP et d'AOL, indices de la profondeur du sommeil, constituent les piliers du modèle. En effet, les données de la littérature montrent bien que l'augmentation de la durée de l'éveil engendre une augmentation proportionnelle de la quantité de SLP et d'AOL mais aussi que, le SLP et l'AOL se dissipent au cours de la période de sommeil.

NB : ce texte a été adapté à partir d'un extrait de l'introduction d'une thèse (Rythmes circadiens et mécanismes homéostatiques de récupération chez des personnes de types matinal ou vespéral) particulièrement exhaustive sur le sujet⁶



Reference List

- ¹ A. A. Borbely and P. Achermann, "Concepts and models of sleep regulation: an overview," *J. Sleep Res.* **1**(2), 63 (1992).
Ref Type: Journal
- ² C. Cirelli, "The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans," *Nat. Rev. Neurosci.* **10**(8), 549 (2009).
Ref Type: Journal
- ³ S. Daan, D. G. Beersma, and A. A. Borbely, "Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker," *Am. J. Physiol* **246**(2 Pt 2), R161-R183 (1984).
Ref Type: Journal
- ⁴ T. Gallopin, *et al.*, "The endogenous somnogen adenosine excites a subset of sleep-promoting neurons via A2A receptors in the ventrolateral preoptic nucleus," *Neuroscience* **134**(4), 1377 (2005).
Ref Type: Journal
- ⁵ P. L. Lowrey and J. S. Takahashi, "Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization," *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* **5**, 407 (2004).
Ref Type: Journal
- ⁶ V Mongrain, Université de Montréal, 2006.
- ⁷ J. Paquereau, "[Physiology of normal sleep]," *Rev. Prat.* **57**(14), 1529 (2007).
Ref Type: Journal

