

Sommeil, santé et sécurité

Soutenue par un financement éducatif indépendant d'Idorsia



Cette activité est destinée à un public américain et européen composé de médecins généralistes, psychiatres, neurologues et infirmiers.

Cette activité aide l'apprenant à mieux comprendre l'importance du sommeil et à apprécier les conséquences possibles d'un sommeil de mauvaise qualité pendant des périodes prolongées.

À la fin de cette activité, les participants :
Auront acquis de meilleures connaissances sur :

Les mécanismes responsables du sommeil chez l'homme

La fonction physiologique du sommeil chez l'homme

Les conséquences d'un sommeil de mauvaise qualité prolongé chez l'homme

Expert

Dr Andrew D. Krystal, MD, MS

Professeur distingué, Ray et Dagmar Dolby

Département de psychiatrie

Directeur du programme de recherche clinique et translationnelle sur le sommeil

Vice-président de la recherche aux départements de psychiatrie et des sciences du comportement

Weill Institute for Neurosciences

Université de Californie San Francisco

San Francisco, Californie

États-Unis

Sommeil, santé et sécurité

FACULTY

Dr Andrew D. Krystal, MD, MS
Professeur distingué, Ray et Dagmar Dolby
Département de psychiatrie
Directeur du programme de recherche clinique et
translationnelle sur le sommeil
Vice-président de la recherche aux départements de
psychiatrie et des sciences du comportement
Weill Institute for Neurosciences
University of California San Francisco
San Francisco, Californie, États-Unis

Dr Andrew Krystal, MD, MS: Je suis heureux de revoir avec vous notre compréhension du sommeil et son rôle en matière de santé et de sécurité.

ORDRE DU JOUR

Introduction

Mécanismes du sommeil et de l'éveil

Physiopathologie de l'insomnie

Conséquences du manque de sommeil

Questions et réponses

Pour commencer, je vais expliquer ce qu'est le sommeil et en jeter les bases, puis évoquerai certains mécanismes fondamentaux du sommeil et de la veille, avant de décrire ce que nous savons de la physiopathologie de l'insomnie et, pour conclure, j'aborderai les conséquences d'un sommeil de mauvaise qualité.

Qu'est-ce que le sommeil ?

Plusieurs phénomènes, que l'on rencontre chez beaucoup d'espèces, forment la base de ce que nous appelons le sommeil



Diminution de la réactivité

État facilement réversible pendant lequel on réagit moins à son environnement, dans une posture qui varie selon l'espèce.

Il ne s'agit pas d'un coma, d'une hibernation ou d'une anesthésie.

Nature cyclique

Les états de quiescence comportementale se produisent de façon cyclique, endogène et à des moments réguliers.

Ils ne dépendent pas de la température et de la disponibilité de nourriture ou d'eau.

Carskadon MA, et al. Normal human sleep: an overview. Dans : Kryger M, et al., eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 5^e éd. Saunders;2010:15-24.e3.

Définir le sommeil oblige à prendre en compte un certain nombre de phénomènes. Il existe un ensemble de phénomènes qui ont été préservés chez de nombreuses espèces et qui constituent la base de ce que nous appelons le sommeil. L'un des plus importants est la diminution de la réactivité. Il s'agit d'un état facilement réversible pendant lequel on réagit moins à son environnement, dans une posture qui varie selon l'espèce. Différents animaux dorment dans des positions diverses selon leur fonctionnement biologique et leur nature. Par exemple, les mammifères marins ne dorment que d'un côté du cerveau à la fois afin de pouvoir nager avec l'autre côté de leur cerveau et de pouvoir remonter à la surface pour respirer.

Notez que cet état doit être distingué du coma, de l'hibernation et de l'anesthésie. Certains des facteurs déjà mentionnés créent cette différenciation, mais un autre facteur est son caractère cyclique. Cet état de quiescence se reproduit avec une cyclicité endogène régulière qui ne dépend pas de la température ou de la disponibilité de la nourriture et de l'eau, comme c'est le cas, par exemple, pour l'hibernation.

Les phases du sommeil

Les définitions des stades de sommeil sont quelque peu arbitraires, mais utiles pour identifier des « segments » sur les polysomnographies

Réveil



N1 (phase 1, sans MOR)



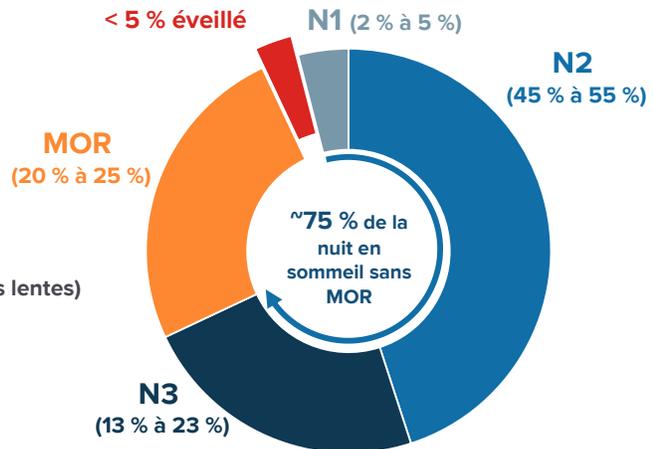
N2 (phase 2, sans MOR)



N3 (sommeil de phase 3, sans MOR, à ondes lentes)



MOR

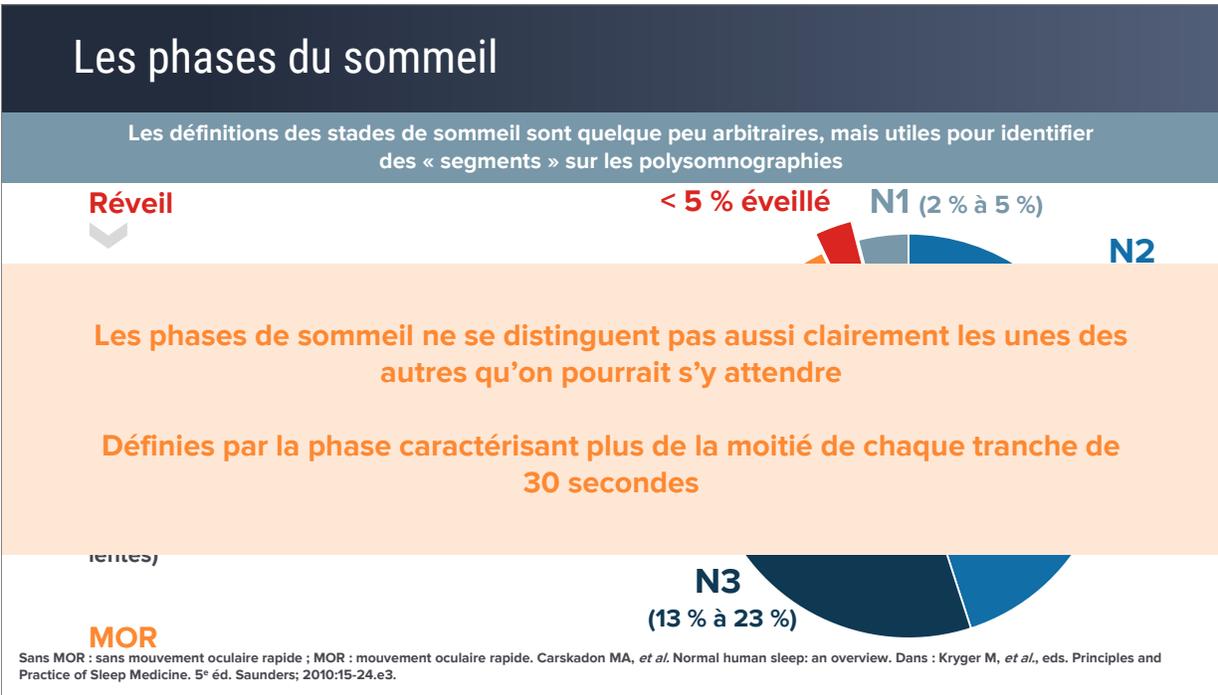


Sans MOR : sans mouvement oculaire rapide ; MOR : mouvement oculaire rapide. Carskadon MA, et al. Normal human sleep: an overview. Dans : Kryger M, et al., eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 5^e éd. Saunders; 2010:15-24.e3.

Chez les mammifères et les oiseaux, il existe un ensemble de phénomènes qui se produisent pendant le sommeil et que l'on appelle les phases du sommeil. Ces phases sont définies assez arbitrairement en essayant de décomposer, de façon systématique, l'ensemble complexe de phénomènes que nous observons en mesurant l'activité électrique cérébrale et bien d'autres variables physiologies de façon simultanée chez l'homme et d'autres animaux.

Nous définissons les états d'éveil, la phase N1, autrefois appelée phase 1, la phase N2, autrefois appelée phase 2x, la phase N3, autrefois appelée phase 3, le sommeil à ondes lentes, et le sommeil à mouvements oculaires rapides (MOR). La phase N2 prédomine au cours de la nuit, de même que les phases sans MOR en général.

On pense souvent que ces phases se suivent de façon linéaire. Or, c'est faux.



Nous passons parfois de façon irrégulière de l'une à l'autre pendant la nuit. Ce phénomène n'est pas aussi simple et fluide que nous avons tendance à le croire. La nuit est divisée en tranches de 30 secondes à des fins de notation, et à chaque tranche de 30 secondes est associée la phase qui prédomine plus de la moitié du temps. Si, par exemple, vous avez 15 secondes et demie de schémas cérébraux de phase N2 et un peu moins de 15 secondes de veille, cette tranche de 30 secondes sera considérée comme relevant de la phase N2.

Pourquoi dormons-nous ?



Plasticité synaptique

- **Apprentissage et mémorisation dépendant du sommeil** : une période de sommeil non paradoxal (sans MOR) après l'exposition et avant le test améliore les performances de la mémoire^[a]
- **Modèle d'homéostasie synaptique** : les forces de connexion augmentent au cours de la journée, et le sommeil non paradoxal (sans MOR), en faisant diminuer ces forces, améliore la mémorisation et le rapport signal/bruit des souvenirs existants^[b]



Demande énergétique des cellules^[c]

- L'ATP s'épuise pendant l'éveil et est reconstituée pendant le sommeil
- Processus piloté par l'adénosine, qui induit un sommeil non paradoxal (sans MOR)
- La caféine bloque les effets pro-sommeil de l'adénosine

ATP : adénosine triphosphate.

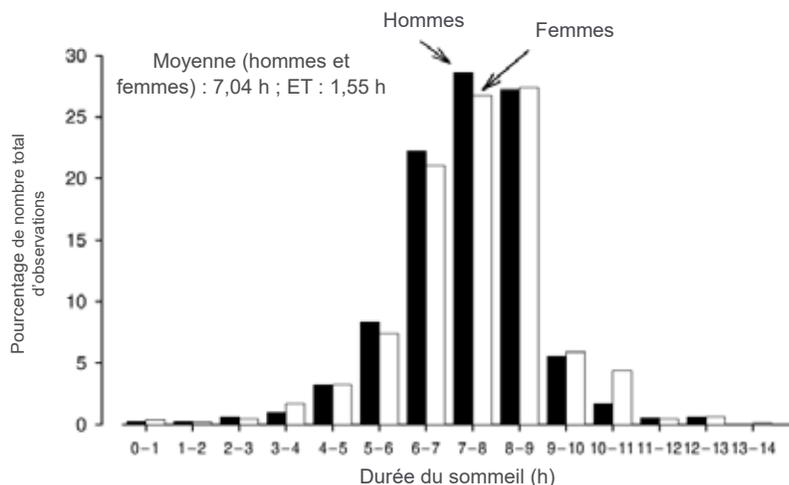
a. Walker MP, *et al.* Neuron. 2004;44:121-133; b. Tononi G, *et al.* Sleep Med Rev. 2006;10:49-62. c. Porkka-Heiskanen T, *et al.* Sleep Med Rev. 2002;6:321-332.

Il existe beaucoup de théories censées expliquer pourquoi nous dormons, et bien que nous passions un tiers de notre vie à dormir, nous ne savons pas exactement pourquoi. Évoquons donc quelques-unes des théories les plus crédibles. La première est que le sommeil contribue au maintien de la plasticité synaptique et crée de la plasticité synaptique. Cette théorie s'appuie sur un phénomène observé : les personnes ayant une certaine période de sommeil non paradoxal après avoir été exposées à des informations présentent une meilleure performance aux tests après avoir dormi. Il semble que la consolidation de la mémoire soit facilitée par le sommeil. Il existe également un modèle dit homéostatique, c'est-à-dire qu'au cours de la journée, nos cerveaux sont tous modifiés. L'apprentissage est réalisé en augmentant et en diminuant la force des connexions entre les neurones. Vous avez probablement entendu parler de potentialisation à long terme, de dépressions à long terme ou d'autres phénomènes fondamentaux de la physiologie cérébrale, et tout au long de la journée, la force de ces connexions augmente et diminue. La théorie dit qu'éventuellement, à un moment donné, ce phénomène risque d'arriver à saturation, sauf si votre cerveau se réinitialise et revient à un stade où il peut faire augmenter et diminuer de nouveau la force de ces connexions. Si, au contraire, vous arrivez jusqu'au point où le cerveau ne peut plus rien faire varier, vous ne pouvez plus apprendre quoi que ce soit. Dès lors, l'idée serait que pendant votre sommeil, vos capacités de connexion synaptique se régénèrent, mais nous retenons les signaux fortement renforcés, ce qui nous permet de maintenir et d'améliorer notre rapport signal/bruit au profit des informations retenues.

Une autre théorie importante porte sur les demandes énergétiques des cellules. Cette fois, la théorie s'appuie sur le fait que plus nous restons éveillés longtemps, plus nos ATP (principale source d'énergie dans le cerveau faite de liaisons phosphate élevées) se vident. Nous épuisons ces liaisons de l'ATP dans les cellules du cerveau, et à mesure que nous restons éveillées, cette « batterie » se décharge de plus en plus. Ce phénomène se reflète principalement dans l'accumulation de modulateurs liés à l'adénosine. Ce qui est intéressant, c'est que pendant le sommeil, les taux d'adénosine diminuent, et elle reconstitue cet approvisionnement, et ce processus semble receler un médiateur clé de l'adénosine. Chez un large éventail d'animaux, si on injecte de l'adénosine dans la région située juste en avant de l'hypothalamus, un sommeil non paradoxal survient immédiatement. Notez que nous éprouvons nous-mêmes l'importance de l'adénosine en buvant du café, du thé et d'autres choses, parce que la caféine fait effet en bloquant les récepteurs de l'adénosine. C'est ainsi qu'elle nous tient éveillés. Voilà quelques-unes des théories principales censées expliquer pourquoi nous dormons.

De combien d'heures de sommeil avons-nous besoin ?

Distribution du sommeil rapporté chez un échantillon d'adultes au Royaume-Uni (N = 1 997)

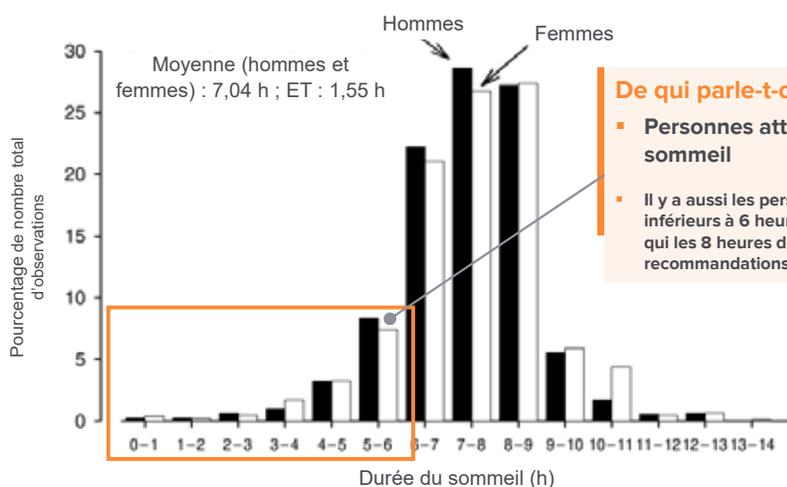


Groeger JA, et al. J Sleep Res. 2004;13:359-371.

À présent, une question critique : de combien de temps de sommeil avons-nous besoin ? Combien de temps une personne a-t-elle besoin de dormir ? Vous avez sans doute l'habitude de voir des graphiques comme celui-ci, qui montrent la répartition du sommeil, le sommeil réel parmi la population, et il est très courant de mal interpréter la moyenne dans la population, qui oscille entre sept heures et demie et huit heures. Les gens interprètent ce chiffre à tort comme un besoin de sommeil. Or, ce n'est qu'une moyenne. Et curieusement, ce graphique a des « queues larges », un gros groupe de personne formant chacune des queues de la distribution, et en termes de besoin de sommeil, nous nous posons surtout des questions sur les personnes qui dorment moins de sept heures.

De combien d'heures de sommeil avons-nous besoin ?

Distribution du sommeil rapporté chez un échantillon d'adultes au Royaume-Uni (N = 1 997)



Groeger JA, et al. J Sleep Res. 2004;13:359-371.

Qui sont ces gens ? Certaines de ces personnes souffrent de troubles du sommeil et aimeraient pouvoir dormir plus, mais ne le peuvent pas. D'autres membres de cette population qui, peut-être, pensent qu'elles ne dorment pas assez, mais n'ont besoin que de moins de sept ou huit heures de sommeil. Les recommandations publiées par les autorités de santé ne rendent pas service à ces personnes : elles en viennent à croire que quelque chose de terrible va se passer si elles n'ont pas au moins sept heures de sommeil par nuit, et tout le monde leur dit la même chose.

Existence possible de petits dormeurs

Le besoin de sommeil de chacun est difficile à déterminer

- Nous ne disposons pas encore d'une méthodologie rigoureuse
- Le nec plus ultra consiste toujours à demander : « *De combien d'heures de sommeil avez-vous besoin pour vous sentir bien et être performant(e) ?* »

La privation de sommeil a un impact négatif sur la santé

- De nombreuses expériences de privation de sommeil le montrent
- Cependant, ces expériences mesurent une association parmi une population d'étude variée et ne prennent pas en compte la possibilité que la quantité optimale de sommeil varie pour différents individus au sein de cette population

Chez certaines personnes, la privation de sommeil n'entraîne que des conséquences minimales

- Les expériences de privation de sommeil révèlent des différences semblables à des traits parmi les réponses à la perte de sommeil
- Ces différences restent stables dans le temps et suggèrent que chacun est affecté différemment par la perte de sommeil

Ashbrook LH, *et al.* Neuropsychopharmacol. 2020;45:45-54.

Mais qui sont ces petits dormeurs ? Je le dis en particulier pour les professionnels de santé : quand vous recevez un patient, vous croyez pouvoir évaluer la quantité de sommeil dont il a besoin. Or, en réalité, nous n'avons aucun moyen exact ou même relativement précis d'évaluer le temps de sommeil dont une personne a besoin. Au point où nous en sommes, le mieux que nous puissions faire est de demander au patient de combien d'heures de sommeil il ou elle a besoin pour se sentir bien et être performant. C'est ce que je fais quand, dans ma pratique clinique, je pose la question aux patients ou essaye d'en déterminer la réponse.

Pour rappel, la privation de sommeil entraîne des effets négatifs sur la santé, beaucoup d'études l'ont montré. Mais ces études s'intéressent à des effets visibles à l'échelle de toute une population. Elles ne prennent pas en compte la possibilité que certaines personnes puissent ne pas dépasser un certain temps de sommeil et ne présenter aucun problème. Des expériences sur la privation de sommeil et des observations du sommeil naturel ont montré des différences individuelles de manière fiable. Et certaines différences d'une personne à l'autre demeurent stables dans le temps. Certaines personnes s'en tirent bien avec plusieurs nuits de six heures, voire de cinq heures, alors que d'autres non.

Relativement récemment, nous avons assisté à une découverte suggérant qu'il existe probablement des personnes n'ayant pas besoin d'autant de sommeil.

Preuve de variation des besoins de sommeil due à des causes génétiques



Quatre mutations rares affectant un seul gène

Associé à un trait stable de sommeil de 4 à 6,5 h/nuit, sans troubles du sommeil, somnolence diurne ou troubles évidents

(1) *hDEC2*^[a,b]

Le gène DEC2 humain normal supprime l'expression de l'hypocrétine/orexine
Avec cette mutation, l'organisme synthétise plus de hDEC2

(2) *ADRB1*^[c]

Normalement, le récepteur bêta 1 adrénergique supprime les neurones favorisant l'éveil pontique dorsal
Les porteurs de la mutation synthétisent moins de récepteurs

(3) et (4) *GRM1*^[d]

Deux mutations distinctes du récepteur métabotrope du glutamate de type 1 associées au FNSS

FNSS : *familiar natural short sleep* (sommeil court naturel et familial).

a. He Y, *et al. Science*. 2009;325:866-870; b. Hirano A, *et al. Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115:3434-3439; c. Shi G, *et al. Neuron*. 2019;103:1044-1055; d. Shi G, *et al. Curr Biol*. 2021;31:13-24.e4.

Notre groupe s'est rendu compte qu'il existait trois gènes différents, en fait des mutations monogéniques autosomiques dominantes, qui confèrent à leurs porteurs un besoin de sommeil réduit. Ces gens qui dorment entre quatre et six heures et demie par nuit. Ils ne se plaignent pas. Ils « fonctionnent » bien, n'ont aucun trouble maniaque. Ils n'ont pas de conséquences négatives que nous ayons été en mesure d'identifier ou d'évaluer. Il semble donc possible qu'un ensemble de la population dorme simplement moins. J'aimerais que vous en teniez compte lorsque vous vous demandez combien de temps quelqu'un, devant vous, devrait dormir : peut-être que cinq heures par nuit lui suffisent.

Le rythme circadien contrôle de nombreux systèmes corporels

Circa dien environ un jour

Cycle d'environ
24 heures

Moyenne humaine =
24,2 heures



Synchronise les systèmes d'organes sur une phase optimale

Observé dans presque toutes les espèces
Adapte l'organisme à la lumière/l'obscurité et à son environnement



Les repères temporels (« Zeitgebers ») nous maintiennent sur une journée de 24 heures

La lumière constitue le repère le plus important. D'autres repères incluent les interactions sociales, les repas et l'activité physique.



Le noyau suprachiasmatique est le chronomètreur central

Il se trouve dans l'hypothalamus. Il pilote et stimule les systèmes neuronaux favorisant l'éveil diurne pour contrebalancer la pulsion de sommeil homéostatique qui s'accumule. Son activation est réduite au moment du coucher pour permettre le sommeil.

Ces 6

Gentry NW, et al. J Clin Invest. 2021;131:e148282.

ntz

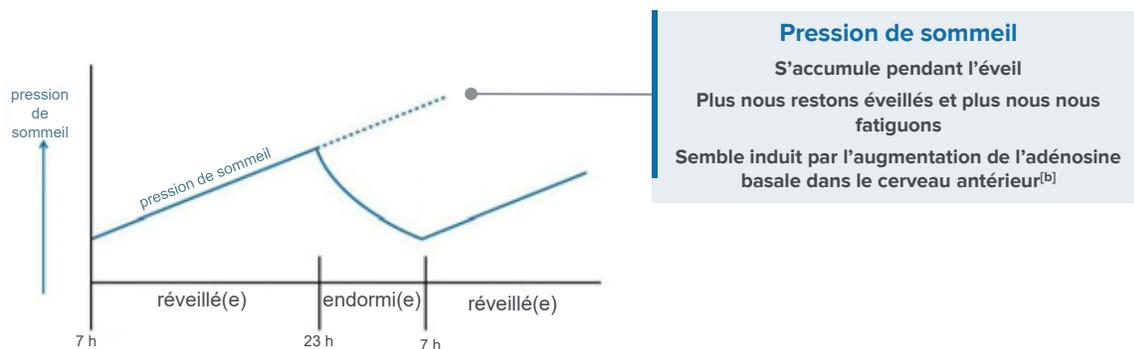
La fonction veille-sommeil joue un rôle d'autant plus important qu'elle interagit avec le cycle circadien, c'est-à-dire le cycle de 24 heures. Notre cycle humain dure un peu plus de 24 heures. Ce léger dépassement des 24 heures ne pose pas de problèmes, car le cycle correspond à la lumière et à l'environnement dans lesquels nous nous trouvons. D'autres facteurs comptent aussi, mais la luminosité est le plus important. C'est elle qui maintient notre organisme sur la bonne voie. Maintenant, le rythme circadien est un système qui s'organise de manière à aligner les activités de pratiquement toutes les cellules du corps, y compris tous nos organes. Ainsi, par exemple, l'organisme ne sécrète de sucs digestifs qu'aux alentours de l'heure à laquelle nous avons l'habitude de manger. Manger au milieu de la nuit n'est pas recommandé, car votre organisme n'est tout simplement pas préparé pour la digestion à ce moment du cycle de 24 heures. Chaque chose sera mieux faite à des moments spécifiques du rythme, ou du cycle, circadien. Et notamment le sommeil. Le sommeil survient à une heure spécifique de la journée chez tous les animaux. C'est pour ainsi dire programmé avec notre horloge interne. Cette horloge vit dans une partie du cerveau appelée le noyau suprachiasmatique, qui se trouve dans l'hypothalamus. Elle fonctionne essentiellement en favorisant l'éveil, en nous gardant éveillés à certains moments de la journée afin que nous ne puissions pas dormir, et en nous permettant d'avoir des périodes d'éveil consolidées pendant un délai prolongé afin que nous puissions faire des choses comme assister à cette conférence.

Mécanismes fondamentaux du sommeil et de l'éveil

Parlons à présent des mécanismes de base de la physiologie du sommeil et de l'éveil.

Facteurs moteurs du sommeil et de l'éveil

Facteur homéostatique du sommeil^[a]

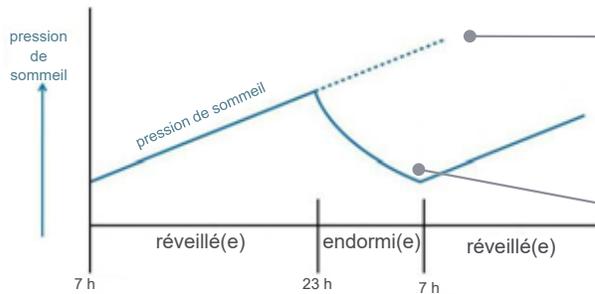


a. Centers for Disease Control and Prevention, CDC. 2020. Consulté le 7 février 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/11.html> ; b. Porkka-Heiskanen T, *et al.* Sleep Medicine Rev. 2002;6:321-332.

Au fil de la journée, plus nous restons éveillés longtemps, plus nous finissons par devenir somnolents avec une envie de dormir et une capacité à dormir qui s'accumulent. Si, après une nuit de sommeil complète, vous essayez de vous rendormir, vous ne le pourrez pas. Vous vous êtes entièrement reposé(e). Mais plus nous restons éveillés et plus la pression de sommeil, c'est-à-dire l'envie de dormir, s'accumule. Et ce phénomène semble induit par l'adénosine dans le cerveau antérieur basal dont j'ai parlé plus tôt. Plus vous restez éveillé(e) longtemps, plus vous utilisez votre ATP, plus vous libérez et retirez du même coup les liaisons phosphate de l'adénosine triphosphate : vous obtenez alors de l'adénosine libre. C'est cette accumulation qui nous rend de plus en plus somnolents à mesure que nous restons éveillés.

Facteurs moteurs du sommeil et de l'éveil

Facteur homéostatique du sommeil^[a]



Pression de sommeil

S'accumule pendant l'éveil
Plus nous restons éveillés et plus nous nous fatiguons
Semble induit par l'augmentation de l'adénosine basale dans le cerveau antérieur^[b]

Pression de sommeil

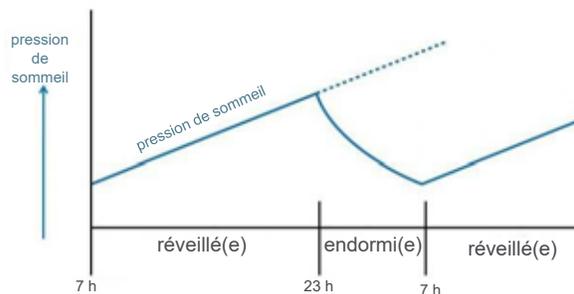
Est soulagée par le sommeil
S'accompagne d'une diminution de l'adénosine basale du cerveau antérieur^[b]

a. CDC. 2020. Consulté le 7 février 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/11.html> ; b. Porkka-Heiskanen T, *et al.* Sleep Medicine Rev. 2002;6:321-332.

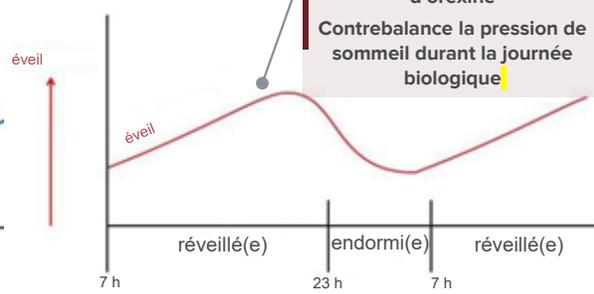
Pour remédier à la pression de sommeil et à l'accumulation d'adénosine, que fait-on ? On dort. Au bout d'une nuit de sommeil, toute cette pression aura disparu.

Facteurs moteurs du sommeil et de l'éveil

Facteur homéostatique du sommeil^[a]



Éveil circadien^[b]



Induit par l'orexine^[c]

L'horloge circadienne du NSC détermine la libération d'orexine
Contrebalance la pression de sommeil durant la journée biologique

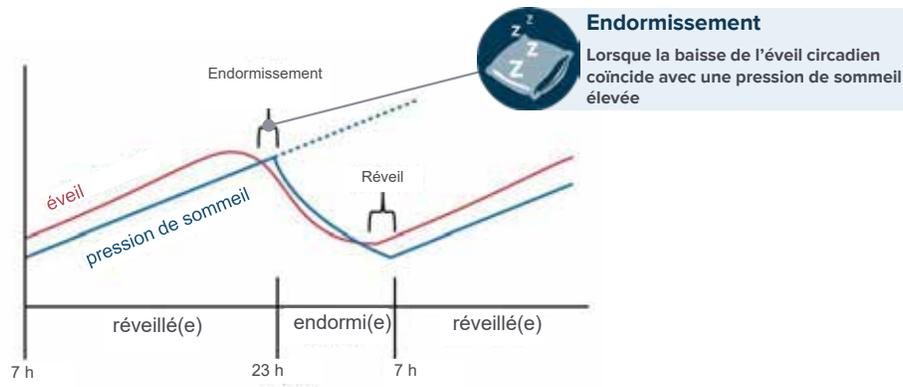
NSC : noyau suprachiasmatique.

a. CDC. 2020. Consulté le 7 février 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/11.html> ; b. CDC. 2020. Consulté le 7 février 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/15.html> ; c. Sakurai T. Nat Rev Neurosci. 2007;8:171-181.

Cependant, le système circadien interagit avec ce système homéostatique. Plus vous êtes éveillé(e), plus la pulsion de sommeil homéostatique s'accumule, et il en va de même pour la régularité de veille destinée à compenser la somnolence selon l'horloge. Le noyau suprachiasmatique et l'hypothalamus activent les neurones, favorisant ainsi l'éveil pour contrer cette pression, ce qui nous permet de rester éveillés et de fonctionner. Et puis, quand vient l'heure biologique du coucher, ils s'arrêtent et vous laissent vous endormir. La fonction veille-sommeil émerge ainsi à travers deux facteurs principaux : un facteur homéostatique, qui est tel que vous devenez plus somnolent à mesure que vous restez éveillé(e), et un facteur circadien piloté par l'horloge vous permettant d'être éveillé(e) pendant des périodes prolongées au cours d'une journée biologique.

Synchronisation des processus homéostatiques et circadiens

Processus synchronisés

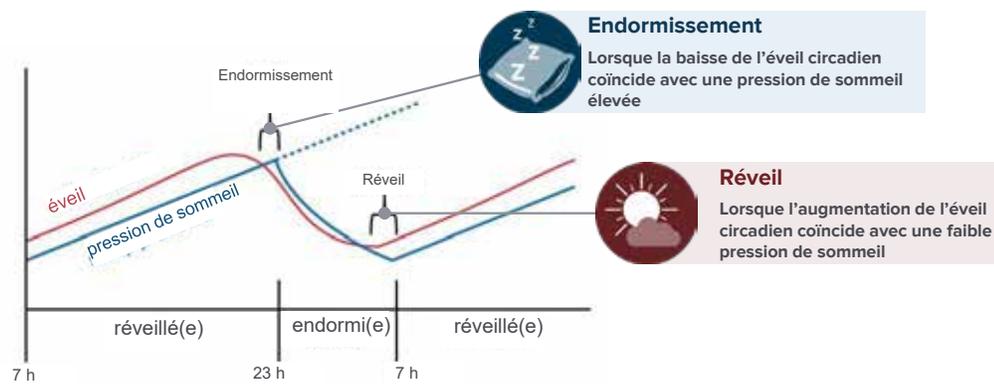


CDC. 2020. Consulté le 7 février 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/16.html>

Quand ces facteurs sont mal accordés, des problèmes surviennent, mais s'ils sont harmonieux, tout fonctionne bien. Vous êtes éveillé(e) et plein(e) d'énergie pendant votre temps de veille, vous dormez pendant vos périodes de sommeil, tout va bien. Vous avez tendance à vous endormir à votre pic de pression de sommeil homéostatique, c'est-à-dire au moment où l'éveil circadien diminue. Là, vous vous endormez.

Synchronisation des processus homéostatiques et circadiens

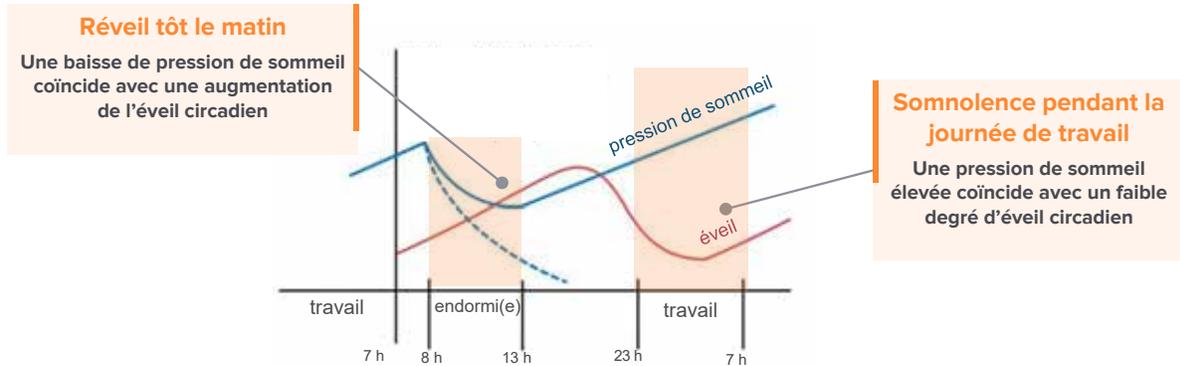
Processus synchronisés



CDC. 2020. Consulté le 7 février 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/16.html>

Et vous vous réveillez une fois que votre pression de sommeil homéostatique s'est tarie, mais à ce moment-là, votre horloge biologique relance vos activités ou processus organiques favorables au réveil. C'est à ce moment-là que nous nous éveillons.

Le décalage horaire et le travail posté peuvent désynchroniser les processus de sommeil

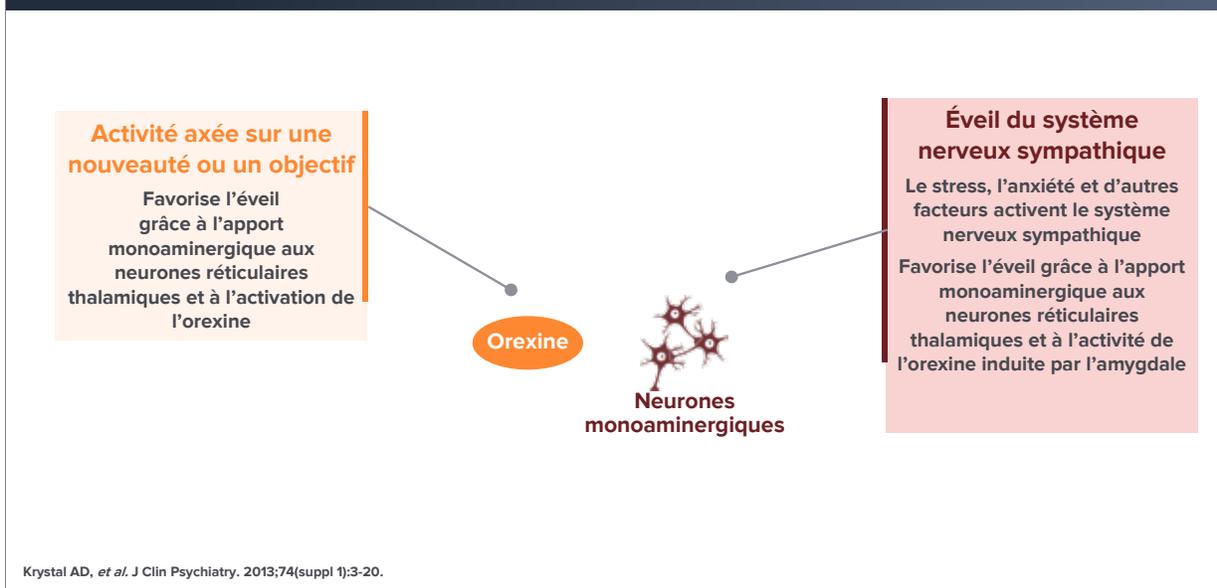


CDC. 2020. Consulté le 7 février 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/17.html>

Mais lorsque ces processus ne sont pas alignés, les problèmes surviennent. Si vous avez par exemple un décalage horaire après avoir voyagé, vous êtes décalé(e) de 6 ou 12 heures et essayez de fonctionner normalement, vous allez avoir des problèmes. De même si vous essayez de travailler la nuit et de dormir pendant la journée. Si vous le faites, vous allez vous retrouver avec une pression de sommeil homéostatique élevée quand vous essayez de travailler, vous serez somnolent(e) et il sera difficile de bien performer. Ou alors, si vous fonctionnez comme un travailleur de nuit, vous essayez de dormir pendant la journée, mais votre horloge circadienne envoie un fort signal d'éveil. Si votre horloge interne envoie un signal d'éveil parce que l'heure est à votre journée biologique, vous aurez du mal à dormir, même si vous avez accumulé une forte pression de sommeil homéostatique.

Si ces processus ne sont pas harmonisés, votre sommeil ne s'en tire pas très bien. C'est ainsi, fondamentalement, que nous comprenons certains troubles du sommeil très importants.

Différents types d'éveil et transmetteurs et voies



Il existe plusieurs systèmes neuronaux qui jouent un rôle critique dans le maintien de l'éveil et à travers différents contextes. L'un d'eux réside dans ce que nous appelons les neurones à orexine ou neurones à hypocrotine orexine. Il s'agit d'un peptide qui a été découvert il n'y a pas si longtemps par deux groupes différents. L'un des groupes l'a baptisé hypocrotine et l'autre orexine : par souci de simplicité, nous allons l'appeler orexine. Les neurones à orexine sont ceux que l'horloge circadienne utilise pour nous tenir éveillés pendant la journée, mais ils sont aussi stimulés par d'autres activités qui nous aident à rester éveillés. Et les neurones monoaminergiques, les monoamines, induisent également l'éveil à un certain degré dans diverses situations. Commençons par le positif : si nous sommes dans une situation de nouveauté, ou si quelque chose nous intéresse ou nous stimule, ces neurones vont promouvoir un état de veille. Imaginez simplement qu'une question spécifique vous intéresse. Vous faites des recherches sur le Web, compulsez ce que vous trouvez. Ce faisant, vous voyez que nous sommes capables de rester éveillés si nous nous intéressons à quelque chose ou que quelque chose nous paraît important. Beaucoup d'activités de renforcement positives peuvent stimuler l'état d'éveil.

Mais, d'un autre côté, le stress et l'anxiété peuvent aussi nous tenir éveillés. Le système nerveux sympathique constitue une voie royale pour stimuler l'état d'éveil, et ce, pour une bonne raison. Supposons que vous marchez dans un champ, et que tout d'un coup, un loup arrive et court vers vous. Il est évident que vous n'allez pas dormir, même si c'est l'heure ! Supposons qu'il soit dix heures du soir. « Oh, il faut que j'aille dormir. Mon horloge circadienne dit que c'est l'heure. Je vais m'allonger dans le champ et dormir. » Si vous réagissez ainsi, vous allez mourir. Par le passé, ce genre de situation était extrêmement importante. Vous pouviez être attaqué(e) par un groupe d'ennemis, un animal prédateur ou un autre danger similaire. Dans ce cas, le système nerveux sympathique l'emporte sur les systèmes normaux de sommeil et de veille : ce phénomène peut avoir lieu dans des situations assez diverses. Ici, c'est par les neurones monoaminergiques et ces fameux neurones à orexine que tout cela va passer.

Maintien de l'éveil : le système d'activation réticulaire

NA

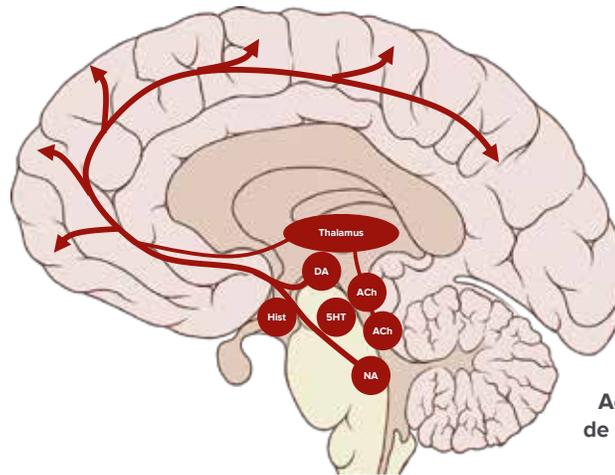
Noradrénaline
provenant du locus
cœruleus

5HT

Sérotonine du noyau du
raphé

DA

Dopamine provenant du
groupe cellulaire A10



Hist

Histamine
provenant du noyau
tubéromammillaire

ACh

Acétylcholine provenant
de la formation réticulaire
du pont et du
mésencéphale

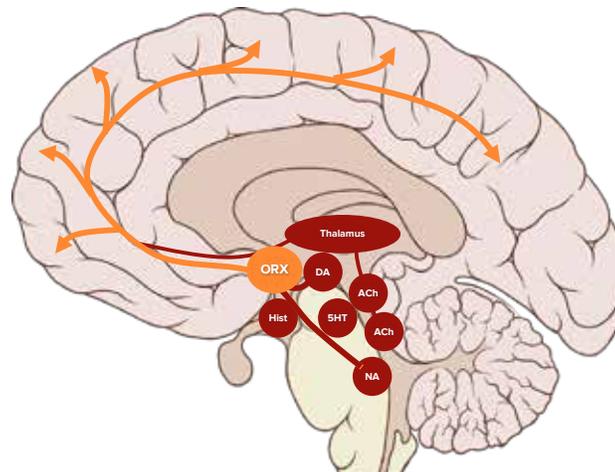
Morin CM, *et al.* Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Voyons un peu l'anatomie des monoamines. Parmi ces neurotransmetteurs se trouve la norépinéphrine, qui est libérée par le locus cœruleus et où vous voyez la noradrénaline (NA). Le 5-HT n'est autre que la sérotonine. Cela vient des noyaux du raphé dans le tronc cérébral, comme vous pouvez le voir sur la figure. La dopamine est une autre monoamine clé, également dérivée du tronc cérébral, et l'histamine du noyau tubéromammillaire et l'acétylcholine constituent l'ensemble des monoamines.

Maintien de l'éveil : l'orexine

ORX

Orexine de
l'hypothalamus latéral



Morin CM, *et al.* Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

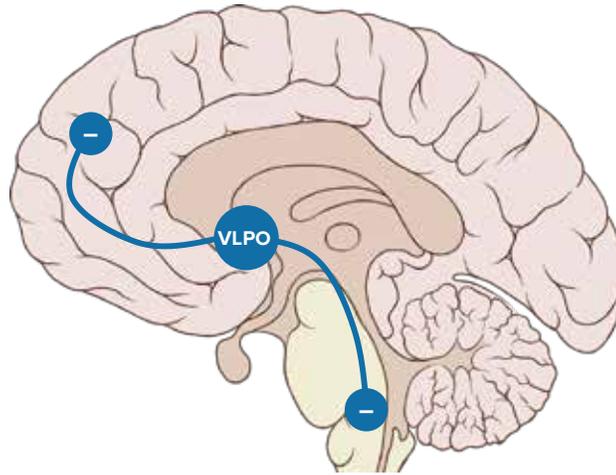
Il y a aussi l'orexine, que vous voyez représentée ici, près de l'hypothalamus latéral. Elle constitue le principal moteur d'éveil de l'horloge circadienne et induit l'éveil dans un certain nombre de situations en activant les monoamines.

Transition vers le sommeil non paradoxal (sans MOR)

GABA

GABA du noyau préoptique ventrolatéral (*ventrolateral preoptic area, VLPO*)

GABA : acide gamma-aminobutyrique.
Morin CM, *et al.* Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.



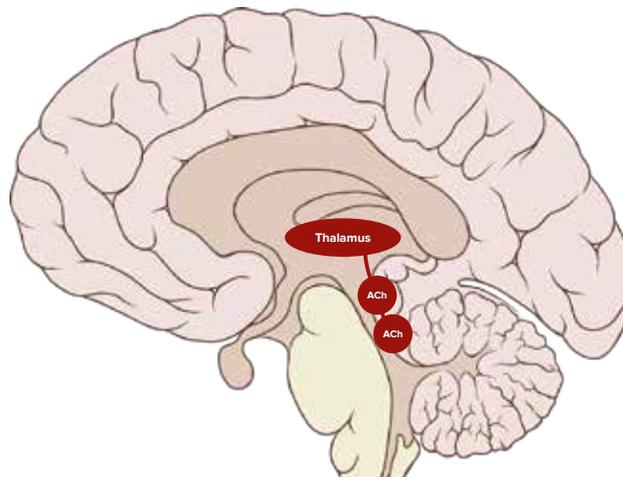
De l'autre côté, le GABA, le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau, peut globalement arrêter les activités s'il est libéré. Et il est surtout stimulé par l'adénosine. Plus l'adénosine s'accumule et plus l'activité dans les neurones inhibiteurs GABA-ergiques s'intensifie, ce qui semble faciliter la transition vers le sommeil non paradoxal dont nous parlons tout à l'heure.

Sommeil paradoxal (avec MOR)

Le pont de Varole est à la fois nécessaire et suffisant au sommeil paradoxal

- Les neurones d'éveil cholinergiques pontins sont nécessaires au sommeil paradoxal
- Les neurones de l'hypothalamus, du mésencéphale et de la moelle jouent également un rôle

Héricé C, *et al.* Neurosci Res. 2019;140:77-92.

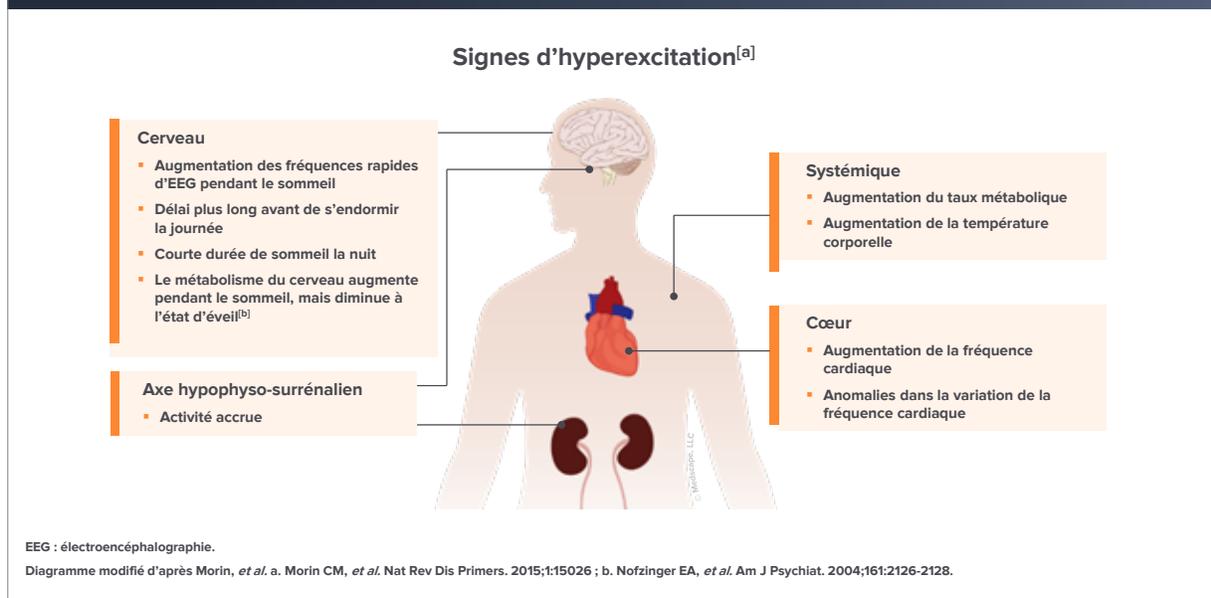


Le sommeil paradoxal est un état unique. Il a des caractéristiques uniques : la régulation de la température s'interrompt tandis qu'une excitation sexuelle se produit in utero. Cet état survient chaque nuit pendant le sommeil. C'est au cours de cet état, et avec lui seulement, que surviennent les rêves et d'autres phénomènes remarquables. Sur le plan mécanique, le pont de Varole est une caractéristique ou un aspect critique de la physiologie du sommeil paradoxal. Plusieurs expériences ont montré que le pont de Varole était nécessaire au sommeil paradoxal. Certains des neurones présents dans l'hypothalamus, le mésencéphale et la moelle jouent aussi un rôle.

Physiopathologie de l'insomnie

Parlons maintenant de la physiopathologie de l'insomnie. Je vais vous en dire quelques mots.

Hyperexcitation chez des personnes souffrant d'insomnie



Nous ne connaissons pas exactement les ressorts les plus fondamentaux en la matière, mais les observations dont nous disposons suggèrent que l'insomnie est associée à une hyperexcitation qui dure 24 heures par jour, c'est-à-dire en permanence. L'insomnie n'est pas qu'un problème de sommeil. Le modèle auquel ces observations nous ont conduites la définit bien comme une hyperexcitation. D'abord, si nous regardons l'activité cérébrale pendant le sommeil, les patients insomniaques présentent souvent des EEG à rythme rapide qui suggèrent une activation du système d'éveil. Et puis il faut plus de temps pour que les patients insomniaques s'endorment pendant la journée. Les personnes souffrant d'insomnie dorment moins la nuit. Pendant le sommeil, leur métabolisme cérébral est plus élevé. Leur axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien présente une activité accrue. Ces personnes ont aussi un rythme cardiaque et une température plus élevés ainsi qu'une variabilité altérée de la fréquence cardiaque. Et ce sont les caractéristiques de cette observation. Notez bien que vous ne pouvez pas créer ces phénomènes chez quelqu'un simplement en le faisant dormir aux mêmes horaires que des personnes insomniaques. On a déjà essayé et les phénomènes liés à l'insomnie ne sont pas survenus. La relation causale est probablement inverse.

Conséquences du manque de sommeil

Passons maintenant en revue les conséquences d'un sommeil de mauvaise qualité.

Conséquences de la privation de sommeil

Rats

- Chez les rongeurs, la privation prolongée de sommeil entraîne la mort au bout d'environ 1 mois
- Elle s'accompagne d'une chute brutale de la température et du poids corporel en dépit d'une forte augmentation des apports alimentaires

Homme

- Étudié en examinant des personnes souffrant d'insomnie et lors d'études sur la privation de sommeil
- Les impacts sont différents, mais tendent à affecter les mêmes domaines

Rechtschaffen A, *et al.* Sleep. 1989;25:68-87.

Beaucoup d'expériences de privation de sommeil ont déjà été effectuées, tant chez les rongeurs et les humains que chez d'autres animaux. On a déjà empêché des rongeurs de dormir sur de longues durées. Ils meurent au bout d'environ un mois sans sommeil. Ces rongeurs présentent une chute brutale de la température et du poids corporel malgré une augmentation de leur apport alimentaire, et ces phénomènes forment certainement un tout. Certaines données indiquent aussi que des altérations du système immunitaire pourraient jouer un rôle. Chez l'homme, ces expériences ont pris la forme d'une privation de sommeil plus limitée. On ne peut pas empêcher quelqu'un de dormir pendant un mois. Ce n'est ni possible ni acceptable du point de vue éthique. Cependant, quand on empêche quelqu'un de dormir, la personne finit par avoir de gros problèmes dont certains constituent des phénomènes similaires à ceux dont on vient de parler.

Conséquences du manque de sommeil

-  **Accidents**
-  **Santé mentale**
-  **Santé physique**
-  **Cognition et démence**
-  **Réductions des capacités de travail**

13 % des blessures au travail seraient dues à un manque de sommeil
Méta-analyse de 27 études, 268 332 participants

Uehli K, et al. Sleep Med Rev 2014;18:61-73.

Quand des personnes ont un sommeil dérangé ou sont privées de sommeil, on observe une augmentation des accidents, notamment automobiles, et des blessures au travail.

Conséquences du manque de sommeil

-  **Accidents**
-  **Santé mentale**
-  **Santé physique**
-  **Cognition et démence**
-  **Réductions des capacités de travail**

L'insomnie est un facteur de risque de dépression future^[a]
Il pourrait y avoir un lien causal, et il a été démontré que le traitement de l'insomnie diminue le risque de développer une dépression^[b]

a. Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026 ; b. Cheng P, et al. Sleep. 2019;42:zsz150.

L'insomnie est un bon prédicteur de dépression future et d'autres problèmes de santé mentale, dont la toxicomanie.

Conséquences du manque de sommeil



Accidents



Santé mentale



Santé physique



Cognition et démence



Réductions des capacités de travail

Hypertension liée à l'insomnie avec peu de temps de sommeil^[a,b] et à l'insomnie s'accompagnant d'un état d'hyperexcitation^[c]

Syndrome métabolique lié à l'insomnie et au sommeil de mauvaise qualité^[d,e]

a. Bathgate CJ, *et al.* Sleep. 2016;39:1037-1045 ; b. Fernandez-Mendoza J, *et al.* Hypertension. 2012;60:929-935 ; c. Li Y, *et al.* Hypertension. 2015;65:644-650 ; d. Zhang Y, *et al.* J Clin Neurosci. 2021;89:430-436 ; e. Gaston SA, *et al.* Diabetol Metab Syndr. 2019;11:17.

L'hypertension est associée à l'insomnie, ainsi qu'au syndrome métabolique, en particulier chez ceux dont le polysomnogramme indique qu'ils dorment peu. Cela ne signifie pas que les personnes insomniaques aient forcément de l'hypertension, juste que les deux ont tendance à être corrélées, comme vous vous en êtes probablement doutés.

Conséquences du manque de sommeil



Accidents



Santé mentale



Santé physique



Cognition et démence



Réductions des capacités de travail

Déficits psychomoteurs liés à l'insomnie et au manque de sommeil^[a,b]

Ces déficits se résorbent à mesure que le sommeil s'améliore^[c]

Sommeil à ondes lentes perturbé associé à une augmentation du taux β d'amyloïdes chez des volontaires sains^[d]

Réduction du sommeil sans MOR associée à la maladie d'Alzheimer, et en particulier à la tauopathie^[e]

a. Edinger JD, *et al.* Sleep. 2008;31:599-607 ; b. Lowe CJ, *et al.* Neurosci Biobehav Rev. 2017;80:586-604 ; c. Lucassen EA, *et al.* Plos One. 2014;9:e84832 ; d. Ju Y-ES, *et al.* Brain 2017;140:2104-11 ; e. Lucey BP, *et al.* Sci Transl Med. 2019;11:eaau6550.

Des données indiquent aussi que les patients insomniaques ont du mal à maintenir une attention continue. Quand vous privez les gens de sommeil, les déficits cognitifs deviennent beaucoup plus apparents. Même un peu de privation de sommeil ou des troubles modestes du sommeil suffisent à réduire les capacités d'attention et le temps de réaction sur de multiples tâches.

Aujourd'hui, un nombre croissant de données indiquent que la perturbation du sommeil à ondes lentes peut faire augmenter des marqueurs susceptibles de prédisposer à des affections neurodégénératives comme l'accumulation de la protéine tau amyloïde. La relation entre cette accumulation et la physiopathologie des conditions neurodégénératives n'est pas encore claire, mais on va probablement faire des découvertes dans ce domaine.

Conséquences du manque de sommeil



Accidents



Santé mentale



Santé physique



Cognition et démence



Réductions des capacités de travail

Risque accru d'altération sévère de la performance professionnelle chez les personnes souffrant d'insomnie traitées avec des hypnotiques par rapport aux personnes non insomniaques

Okawara M, et al. Plos One. 2020;15:e0243635.

Il est aussi très clair que les personnes souffrant de privation de sommeil ou d'insomnie ont une performance professionnelle moindre : des études nombreuses et diverses l'ont montré.

Points à retenir

- **Si nous comprenons encore mal pourquoi nous dormons, nous connaissons de mieux en mieux les mécanismes d'alternance sommeil/éveil et les relations importantes entre les facteurs du sommeil et bon nombre de nos fonctions vitales.**
- **Le besoin de sommeil varie selon les individus, mais ne pas obtenir la quantité de sommeil dont on a besoin en raison d'une privation de sommeil, d'insomnies ou d'autres facteurs a des effets néfastes sur la physiologie, la performance et la santé.**

À ce point, permettez-moi de résumer l'essentiel et nous en viendrons aux questions. Nous ne comprenons pas vraiment pourquoi nous dormons, alors même que le sommeil prend un tiers de notre temps. Cela reste l'un des grands mystères de l'existence humaine et animale. Cependant, nous connaissons de mieux en mieux la physiopathologie des problèmes de sommeil ainsi que les mécanismes fondamentaux de l'alternance veille-sommeil. Nous savons aussi que le sommeil est vital pour bon nombre de fonctions importantes. Souvenez-vous, pour commencer, que les besoins de sommeil varient d'une personne à l'autre, mais que si quelqu'un ne dort pas assez, relativement à ses propres besoins, vous voyez tous ces effets néfastes s'accumuler et des déficiences apparaître. Pensez toujours au besoin spécifique de chacun(e). Si vous voyez quelqu'un qui a dormi huit heures, il a peut-être besoin de neuf heures et il pourrait ne pas être au maximum de sa forme. À côté, quelqu'un d'autre peut dormir cinq heures, n'avoir besoin que de cinq heures, et n'avoir aucun problème. Aucun chiffre ne permet de savoir à coup sûr si une personne manque de sommeil ou non. Cela dépend vraiment de chacun(e). Passons maintenant aux questions.

Questions et réponses

Voici la première question : la prise de mélatonine et d'autres somnifères interfère-t-elle avec le rythme de sommeil normal ? Eh bien, la mélatonine exerce d'abord ses effets sur l'horloge circadienne. Elle décale la synchronisation de la phase d'horloge circadienne et peut faire en sorte que tous les processus de votre corps, y compris le sommeil, se produisent à des moments différents, selon le moment où vous la prenez. C'est son principal effet. À part ça, la mélatonine ne semble pas entraîner d'effets significatifs sur le sommeil. D'autres médicaments pour le sommeil semblent avoir un effet modéré sur la quantité de sommeil paradoxal ou de sommeil à ondes lentes, mais pas suffisamment pour que cela devienne significatif sur le plan clinique. Leur principal effet est d'aider leurs utilisateurs à s'endormir plus rapidement ou à mieux rester endormis au milieu de la nuit. Et parmi les gens qui en bénéficient ou qui en prennent, beaucoup disent se sentir mieux, dormir mieux et être plus performants au quotidien. Pour autant, ils ne disent pas « je me sens mieux, je suis plus performant(e), mais j'ai des problèmes de sommeil. Ces médicaments ont eu un effet étrange sur mon sommeil. » Vous entendrez peut-être cela rarement, mais dans l'ensemble, ils ne semblent pas avoir d'effets indésirables.

Une autre question qui se pose est celle des patients atteints de COVID long et faisant état de rêves très vivaces, notamment des cauchemars. Est-ce lié à l'inflammation de la maladie ou à autre chose ? C'est une question très intéressante. Je vois des personnes atteintes de COVID depuis longtemps en clinique qui souffrent d'insomnie et j'en vois qui ont sommeil. À ce point, personne ne le sait. Certaines études de recherche tentant de comprendre la dynamique entre le sommeil et la COVID sont aujourd'hui en cours de lancement, mais pour l'instant, nous n'en savons pas grand-chose. Voici encore une autre question : les médicaments anti-épileptiques affectent-ils le sommeil ? Eh bien, dans une large mesure, oui. Ils ont généralement une action favorable au sommeil, mais pas tous de la même manière. Les mécanismes de ces médicaments ont tendance à varier. Il existe bien des types différents de médicaments contre les crises. Disons, par exemple, la phénytoïne, la carbamazépine ou la prégabaline. Chacun de ces médicaments diffère des autres et exerce des effets spécifiques. Cela dit, ils tendent en général à améliorer le sommeil.

Une question importante : le manque de sommeil joue-t-il un rôle dans l'obésité ? S'il y a un lien entre sommeil et poids ou, éventuellement, entre sommeil et obésité, ce lien semble surtout basé sur des corrélations. Sur de grands ensembles de personnes, on voit que les gens qui dorment moins ont tendance à peser plus lourd ou à être plus souvent obèses. On peut aussi faire des expériences au niveau individuel en laboratoire et, par exemple, perturber le sommeil à ondes lentes : si on le fait, cela provoque une augmentation de l'appétit et de la faim, mais rien ne prouve que ce phénomène joue un rôle important. Les deux sont corrélés. Les effets nocturnes individuels semblent jouer un rôle causal, mais ils ne durent que peu de temps. On ne sait pas si ces effets constituent un facteur réellement important, au fil du temps, sur le plan clinique. Je dirais que la réponse reste à creuser, mais il s'agit sans nul doute d'une question sérieuse.

Et de même, on nous a aussi posé la question, est-il prouvé que le manque de sommeil pouvait conduire à la démence ou à la maladie d'Alzheimer ? Même réponse qu'à la question sur l'obésité. On sait que des corrélations existent, et certaines expériences de laboratoire montrent que si vous soumettez des animaux à une privation de sommeil, ils accumulent la bêta-amyloïde et présentent une augmentation de tau. Cela ressemble à un manque d'élimination de ces peptides du cerveau et du liquide céphalo-rachidien, voire à une incapacité à les éliminer, mais encore une fois, cela ne signifie pas que le manque de sommeil soit la cause du problème. Je fais des recherches dans ce domaine et j'en parle avec des spécialistes des maladies neurodégénératives.

Selon eux, on le voit peut-être jouer un rôle chez les personnes qui y sont sujettes, mais c'est peu probable chez les personnes non sujettes qui se privent de sommeil. Ces personnes n'ont pas le bagage génétique les prédisposant à ces affections, mais, encore une fois, les résultats sont longs à venir et il est possible que nous devions attendre un certain temps avant d'obtenir une réponse. Autre question : dormir six heures par intervalles, un peu le jour et le reste la nuit, est-ce que cela permet la même récupération que de dormir six heures d'un coup la nuit ? C'est une question intéressante. À mon avis, pour les personnes souffrant d'insomnie, faire alterner son sommeil entre une sieste diurne et la nuit n'est pas une bonne idée. Ce qui nous amène à une autre question : la sieste est-elle recommandable ? Eh bien, si vous souffrez d'insomnie, la sieste n'est pas recommandable car elle vous enlève un sommeil que vous pourriez avoir la nuit. Cependant, chez d'autres personnes et en particulier les personnes âgées, la sieste semble avoir de bons effets, notamment sur la cognition. Il n'y a pas de réponse unique à la question de la sieste et c'est assez complexe. Il me semble toutefois qu'en général, elle a plutôt de bons effets.

Les questions sont à présent terminées. Merci beaucoup de m'avoir posé des questions pertinentes !

Medscape
EDUCATION GLOBAL

Merci d'avoir participé à cette activité.

Pour des outils et des ressources utiles pour vous et/ou vos patients, reportez-vous à la partie droite de la page du programme.

Tous mes remerciements pour votre participation, pour avoir assisté à cette conférence, et j'espère pouvoir échanger de nouveau avec vous à l'avenir.

Ce document est une transcription textuelle qui n'a pas été révisée.

Avis de non-responsabilité

Ce document n'est fourni qu'à titre éducatif. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera accordé pour la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, rendez-vous sur www.medscape.org/viewarticle/973568.

Pour toute question concernant le contenu de cette activité, veuillez contacter le prestataire responsable de cette activité éducative à l'adresse CME@medscape.net.

Pour obtenir une assistance technique, contactez l'adresse CME@medscape.net.

L'activité pédagogique présentée ci-dessus peut impliquer des scénarios de cas simulés. Les patients représentés dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec un patient réel quel qu'il soit n'est voulue ni ne doit être présumée.

Le contenu présenté ici ne reflète pas nécessairement l'opinion de Medscape, LLC ou celle des sociétés qui soutiennent les programmes éducatifs sur medscape.org. Ce contenu pourrait porter sur des produits thérapeutiques n'ayant pas encore été approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis et des utilisations hors AMM de produits approuvés. Un professionnel de santé qualifié doit être consulté avant la prise de tout produit thérapeutique mentionné. Il est de la responsabilité des lecteurs de vérifier toutes les informations et les données avant de traiter des patients ou d'utiliser des traitements décrits dans cette activité éducative.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC