

# Manipuler le cycle veille-sommeil perturbé dans l'insomnie

Soutenue par un financement éducatif indépendant provenant de Idorsia



Public cible :

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

Objectif :

L'objectif de cette activité est de familiariser les cliniciens avec la manière dont le système veille-sommeil peut être ciblé thérapeutiquement dans l'insomnie.

**Au terme de cette activité, les participants auront :**

Amélioré leurs connaissances concernant :

Les rôles des différents systèmes de neurotransmetteurs dans le cycle veille-sommeil

Le ciblage des systèmes de neurotransmetteurs par des thérapeutiques pour l'insomnie

**Dr Göran Hajak, MD, PhD, MBA**

Professeur de psychiatrie

Université de Ratisbonne

Directeur

Département de psychiatrie, de médecine psychosomatique et de psychothérapie

Fondation sociale de Bamberg, Allemagne

Medscape  
EDUCATION

# Manipuler le cycle veille-sommeil perturbé dans l'insomnie

---

## INTERVENANT

**Dr Göran Hajak, MD, PhD, MBA**

Professeur de psychiatrie

Université de Ratisbonne

Directeur

Département de psychiatrie, de médecine psychosomatique et de psychothérapie

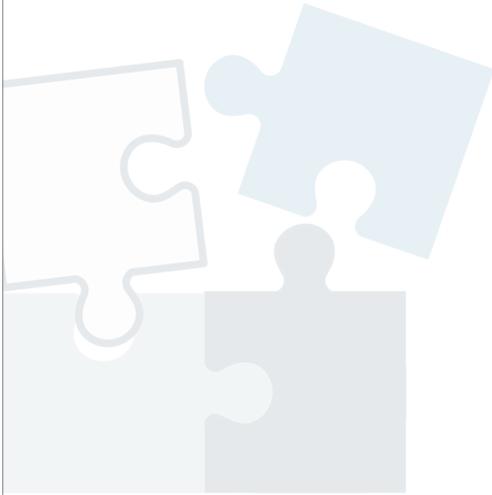
Fondation sociale de Bamberg, Allemagne

Bamberg, Allemagne

**Dr Göran Hajak, MD, PhD, MBA :** Bonjour, je m'appelle Göran Hajak, je suis professeur de psychiatrie et directeur du département de psychiatrie, de médecine psychosomatique et de psychothérapie à l'université de Ratisbonne en Allemagne. Bienvenue dans cette activité intitulée « Manipuler le cycle veille-sommeil perturbé dans l'insomnie ».

## Introduction

### Régulation du sommeil



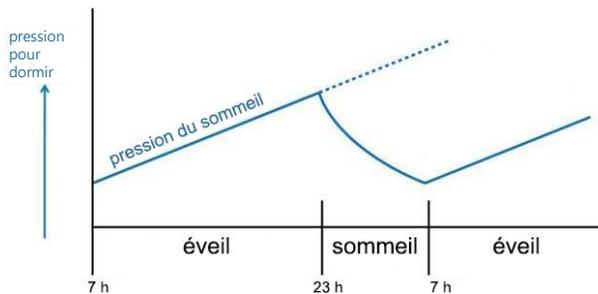
#### Le sommeil est un état essentiel chez les humains et les animaux

- Si nous dormons, nous devons être en mesure de nous réveiller
- Un sommeil sain requiert une interaction entre les systèmes d'éveil et les systèmes favorisant le sommeil
- Dans le traitement de l'insomnie, il est utile de comprendre ces systèmes, et comment passer des uns aux autres

Dans ma présentation, je souhaiterais expliquer les mécanismes de base qui régulent le mécanisme veille-sommeil dans le cerveau humain. Ces informations seront reliées à des éléments expliquant comment ils interagissent avec l'insomnie, pour finalement comprendre comment les médicaments modernes favorisent le travail du sommeil dans le cerveau humain. Nous savons tous que le sommeil est un état essentiel pour les animaux comme pour les humains. Cependant, nous savons également qu'il n'est pas satisfaisant d'être en mesure de dormir sans pouvoir se réveiller, et inversement. Nous devons comprendre comment nous dormons, comment ce phénomène est perturbé et comment nous pouvons traiter cela. Nous avons besoin de comprendre quels sont les acteurs principaux de la régulation du cycle veille-sommeil dans le cerveau humain. Il y a tout d'abord les systèmes d'éveil, qui favorisent la veille. D'autre part, nous avons les systèmes favorisant le sommeil, qui sont responsables de la régulation de la densité correcte de notre période de sommeil. Enfin, l'élément le plus important est de disposer d'un passage correct entre ces états afin d'être réellement éveillé ou profondément endormi. Pour les patients insomniaques et pour nos traitements, il est utile de connaître quel dispositif contrôle le passage entre ces états. Commençons à nous intéresser aux principaux moteurs du cycle veille-sommeil.

## Inducteurs du sommeil et de l'éveil

### Processus homéostatique du sommeil<sup>[a]</sup>

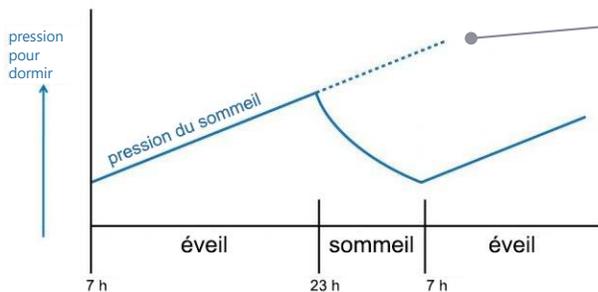


a. CDC. Consulté le 7 février 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/11.html>

Depuis plus de 20 ans, nous connaissons les deux principales composantes responsables de l'induction de la veille et du sommeil. Il y a tout d'abord un phénomène dénommé processus homéostatique du sommeil.

## Inducteurs du sommeil et de l'éveil

### Processus homéostatique du sommeil<sup>[a]</sup>



#### Pression du sommeil

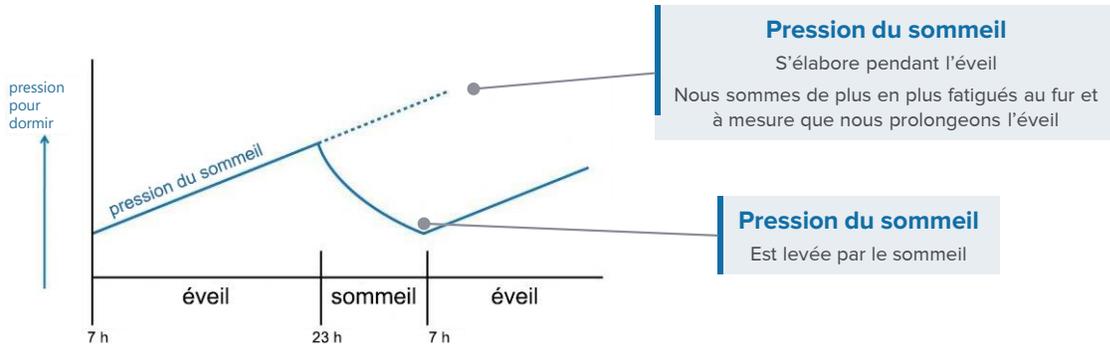
S'élabore pendant l'éveil  
Nous sommes de plus en plus fatigués au fur et à mesure que nous prolongeons l'éveil

a. CDC. Consulté le 7 février 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/11.html>

Il s'agit d'un processus linéaire qui se produit pendant la journée et qui induit une pression de sommeil qui augmente à mesure que la personne est éveillée plus longtemps. Nous savons tous que si nous restons éveillés quelques heures de plus que la normale, nous sommes fatigués.

## Inducteurs du sommeil et de l'éveil

### Processus homéostatique du sommeil<sup>[a]</sup>

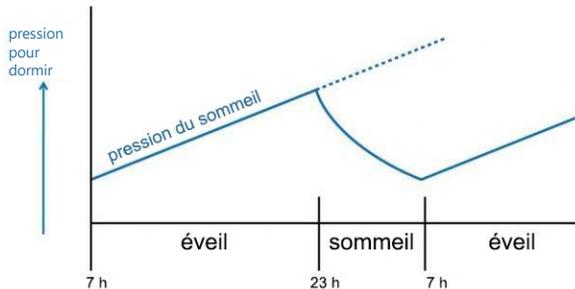


a. CDC. Consulté le 7 février 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/11.html>

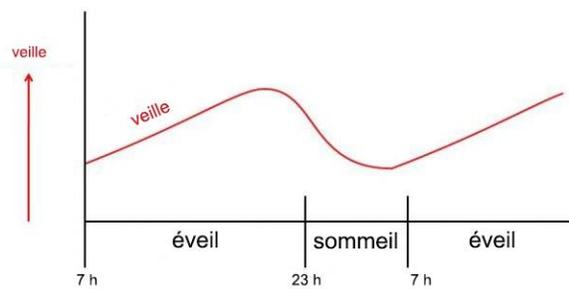
Pendant le sommeil, ce processus diminue à un niveau minimal, et recommence à augmenter pendant la période de veille.

## Inducteurs du sommeil et de l'éveil

### Processus homéostatique du sommeil<sup>[a]</sup>



### Éveil circadien<sup>[b]</sup>

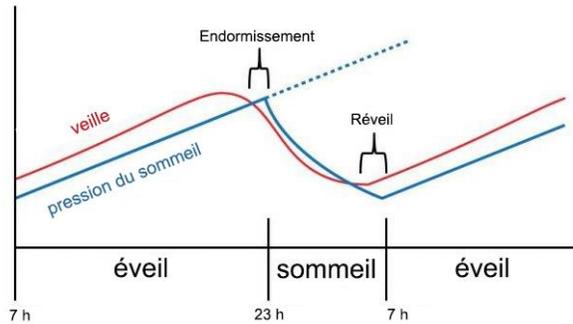


a. CDC. Consulté le 7 février 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/11.html>; b. CDC. Consulté le 7 février 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/15.html>

Par ailleurs, il existe le système circadien, qui est guidé par notre horloge interne. Il s'agit d'un mécanisme indépendant, qui induit un cycle de veille sur une période de 24 heures. Nous avons tous fait l'expérience de cela car, en cas de décalage horaire ou de travail posté, le système circadien interagit avec notre capacité à dormir ou à rester éveillé pendant la journée.

## Inducteurs du sommeil et de l'éveil (suite)

### Synchronisation des processus homéostatique et circadien

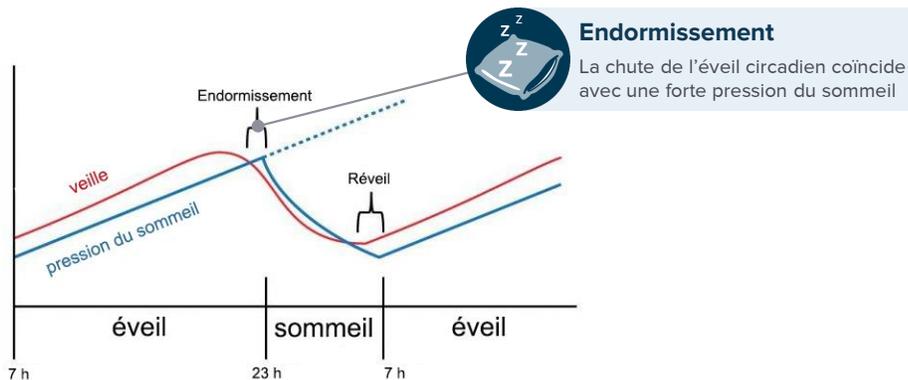


CDC. Consulté le 7 février 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/16.html>

Pour un passage approprié entre le sommeil et la veille, il est nécessaire que l'organisme dispose d'un système synchronisé des deux processus, l'homéostatique et le circadien. Dans les périodes normales chez l'homme, il existe une synchronisation de la manière dont, pendant la veille, lorsque la pression de sommeil augmente, l'induction de l'éveil augmente également par étapes. Pendant le sommeil, l'induction de l'éveil ou de la vigilance doit diminuer, commandée fortement en cela par le système circadien,

## Inducteurs du sommeil et de l'éveil (suite)

### Synchronisation des processus homéostatique et circadien

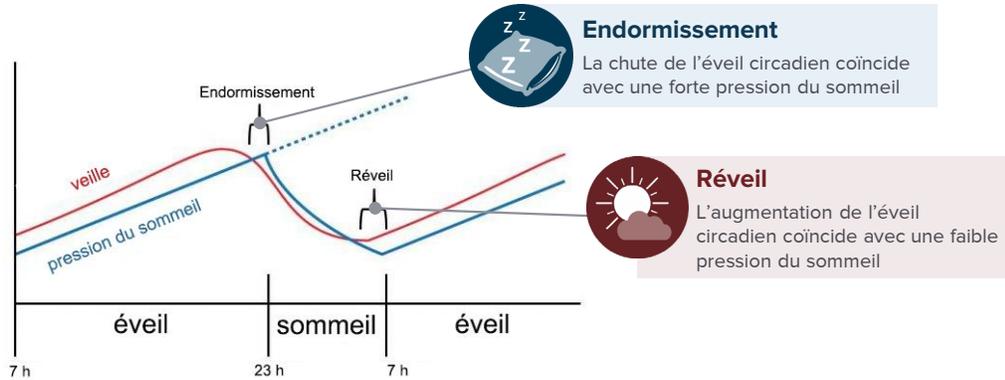


CDC. Consulté le 7 février 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/16.html>

tandis que la pression de sommeil diminue grâce à la fonction réparatrice du sommeil.

## Inducteurs du sommeil et de l'éveil (suite)

### Synchronisation des processus homéostatique et circadien

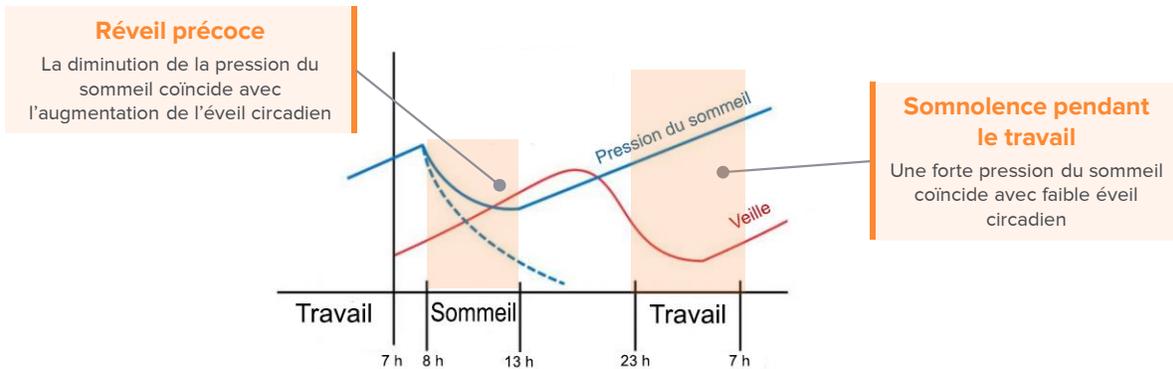


CDC. Consulté le 7 février 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/16.html>

Le matin, lors du réveil, les deux processus augmentent à nouveau.

## Les décalages horaires et le travail posté peuvent désynchroniser les processus du sommeil

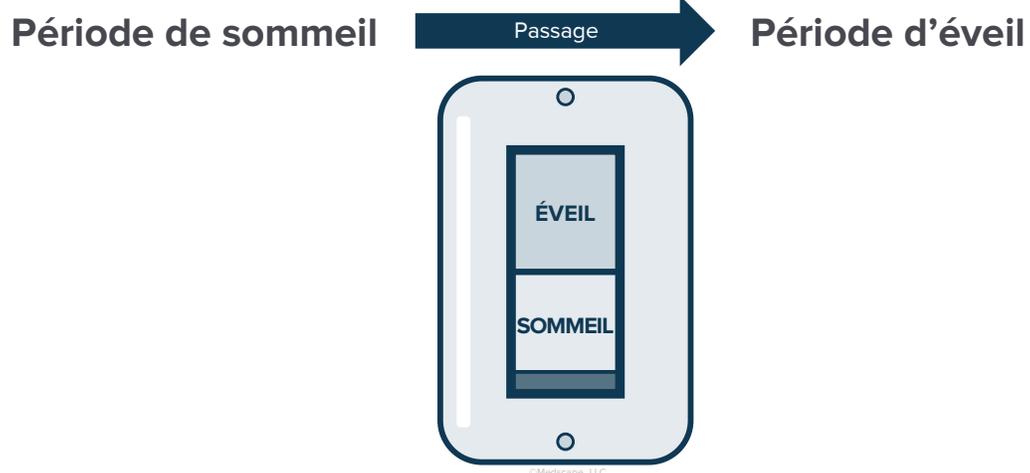
### Désynchronisation des processus homéostatique et circadien



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

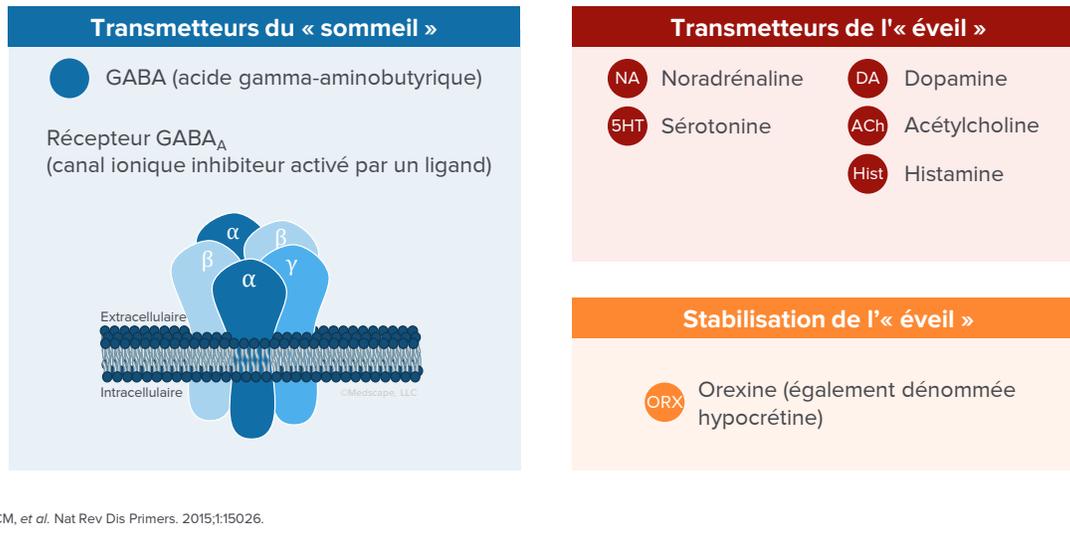
Il apparaît clairement avec cette figure qu'en cas de désynchronisation entre les deux processus – par exemple lors d'un décalage horaire ou même de travail posté – cela peut interférer avec la capacité de dormir et de rester éveillé.

## Comment passons-nous dans la phase de sommeil ?



Par ailleurs, il est aujourd'hui important dans un cadre clinique que [les patients disposent d'une] période de sommeil correcte et d'une période de veille adéquate, et le passage entre les deux nécessite des mécanismes pour organiser ce système. Et il a été établi au cours des 10 dernières années que ce mécanisme de passage entre le sommeil et la veille constituait le point le plus important de la régulation du cycle veille-sommeil. Examinons les acteurs qui interagissent au sein de ce système.

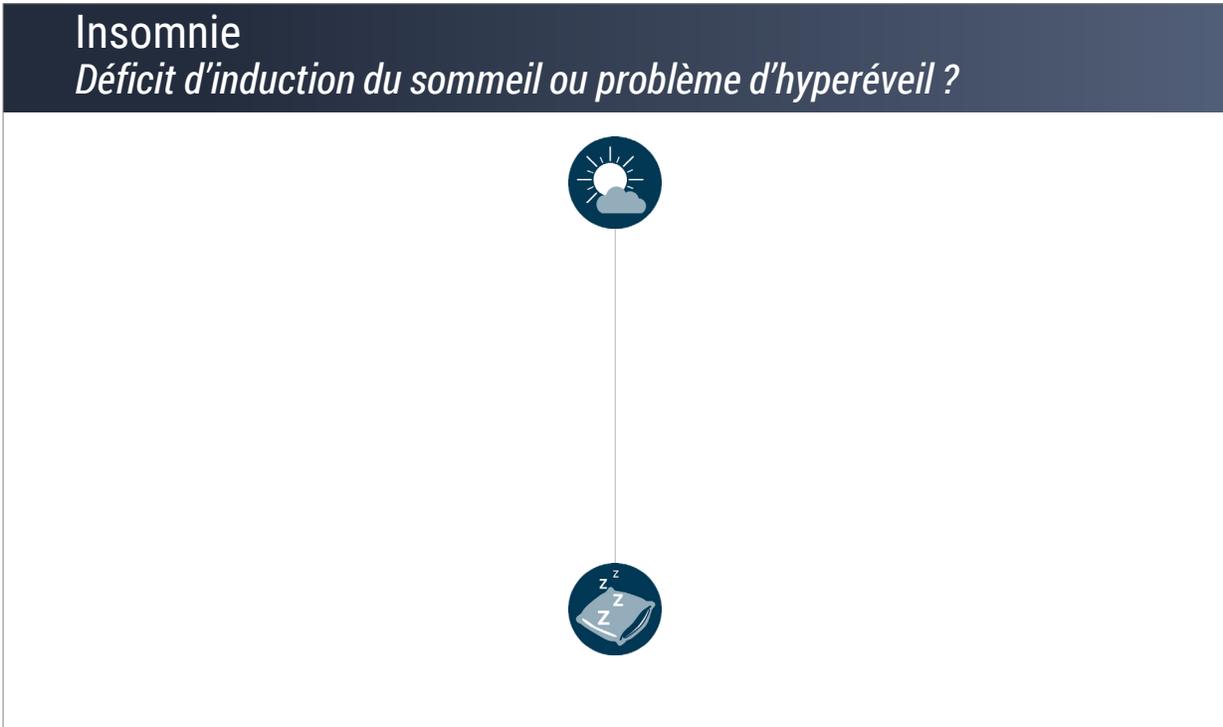
## Neurotransmetteurs participant au sommeil et à l'éveil



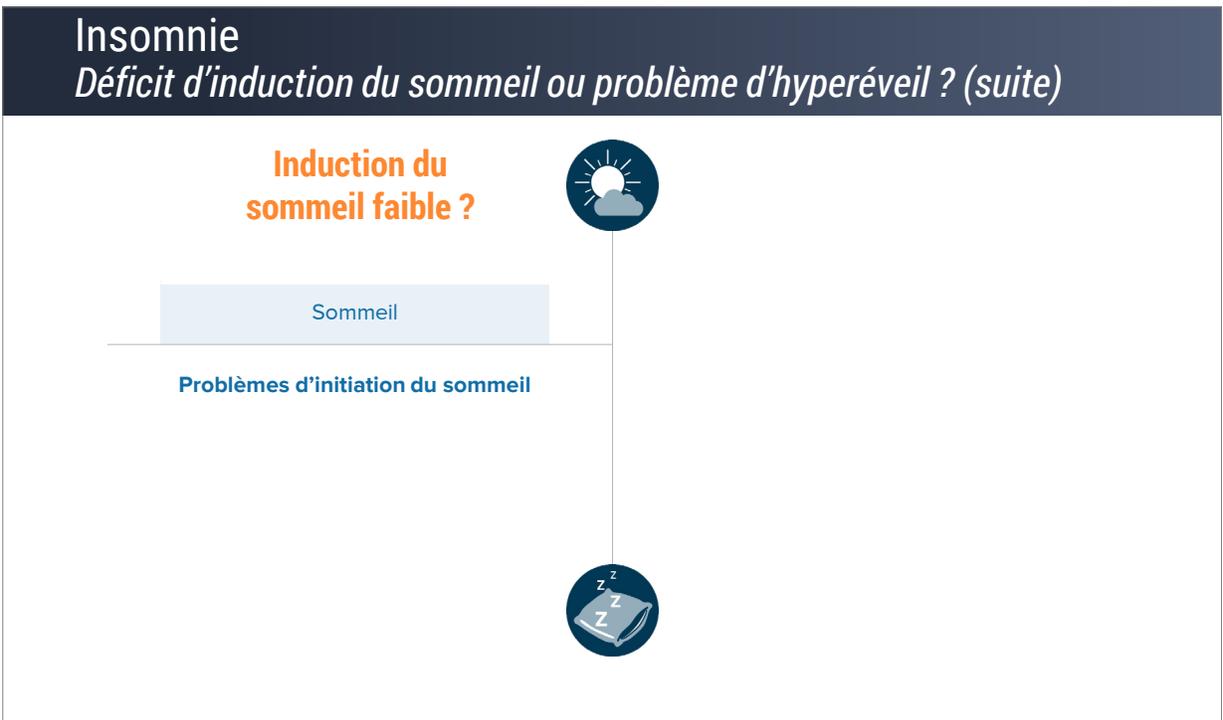
Tout d'abord, nous savons depuis des centaines d'années qu'il existe un neurotransmetteur inhibiteur primaire dans le cerveau, il s'agit de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Le GABA est largement distribué dans le cerveau, et dispose partout de récepteurs. Cela signifie que s'il existe un moyen d'agir sur le système du GABA, celui-ci affectera la totalité du cerveau. En outre, l'un des groupes nerveux principaux du GABA dans le cerveau se trouve dans l'hypothalamus. Il s'agit du système du noyau ventrolatéral préoptique (ventrolateral preoptic, VLPO). Ces neurones se projettent dans la totalité du cerveau, mais descendent également dans le tronc cérébral et inhibent les systèmes d'éveil. Il s'agit du côté sommeil du passage de l'éveil au sommeil.

Par ailleurs, nous avons des voies d'éveil principales qui sont déterminées par les monoamines du tronc cérébral dans le cortex. L'un des acteurs majeurs est la noradrénaline, qui provient du locus coeruleus (LC), à laquelle s'ajoute la sérotonine qui provient du noyau du raphé médian, ainsi que l'histamine qui provient du noyau tubéro-mammillaire (TMN). Nous avons également la dopamine qui vient de l'aire A10. L'ensemble de ces substances favorise l'éveil. Il existe un autre élément qui s'est avéré interagir avec le système, et il s'agit de l'acétylcholine. Elle provient des noyaux du pont, par le thalamus, et elle est maintenant en mesure d'interagir avec le système de passage entre la veille et le sommeil.

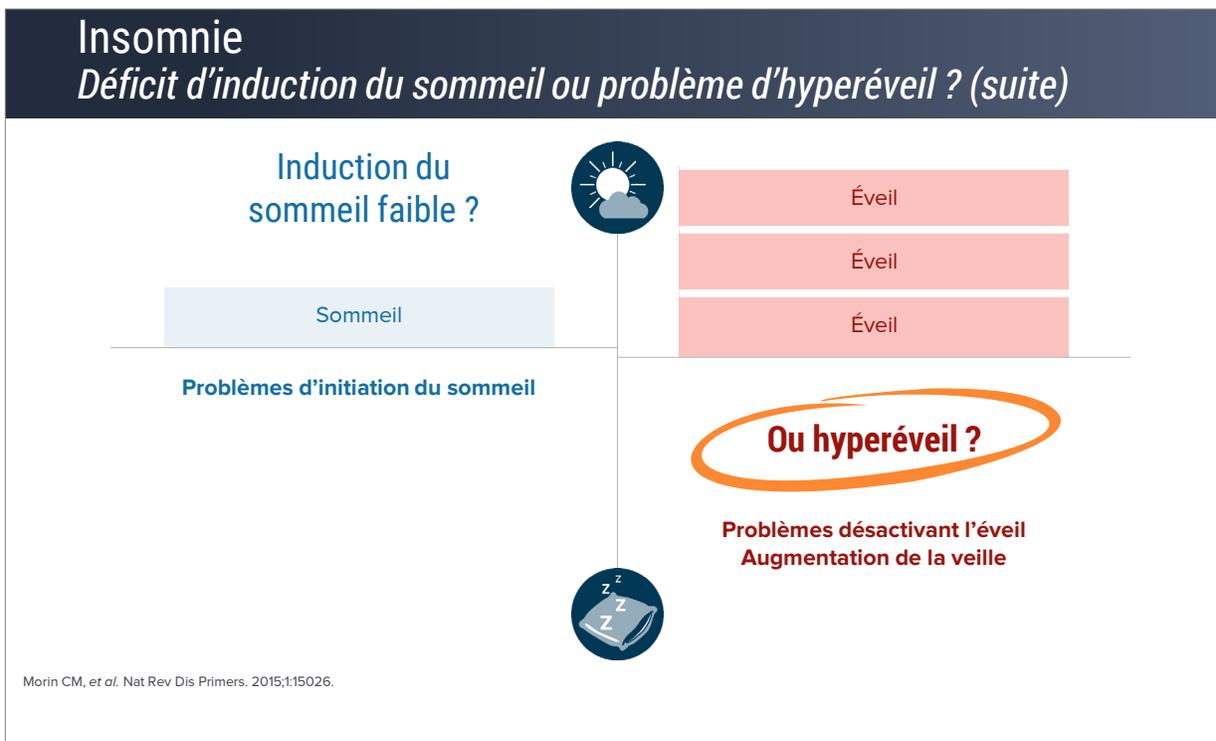
Pour entrer davantage dans le détail, des recherches très récentes ont montré qu'il existait, en complément de tous les systèmes bien connus, un autre interagissant à la fois avec les composantes circadienne et homéostatique de la régulation du sommeil, et qui a été dénommé le système de l'orexine ou de l'hypocrétine. Ce sont des neurones se trouvant dans l'hypothalamus latéral et qui contiennent un peptide dénommé orexine. Celle-ci induit assurément des systèmes d'éveil dans l'ensemble de la zone corticale. Si le système de l'orexine est actif, il apparaît clairement sur les figures ici que l'état d'éveil de l'animal ou de l'homme est activé. Si l'orexine est à un niveau élevé, l'état d'éveil est bien entendu activé plus longuement que l'homme ou l'animal ne le souhaiterait.



Cela dit, il est intéressant de comprendre ce que l'insomnie signifie dans ce système de régulation du sommeil.



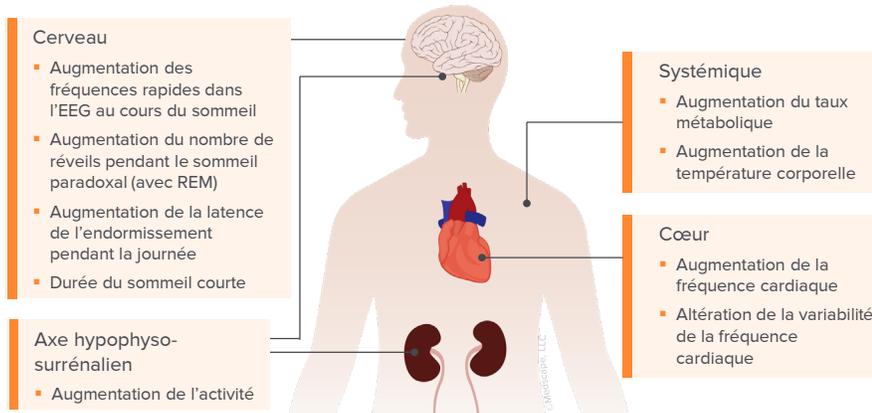
Il est établi depuis de nombreuses années que les patients insomniaques présentant des problèmes majeurs d'initiation ou de maintien du sommeil sont sujets à des difficultés dans leur système d'induction du sommeil. Les neurologues et les psychiatres comme moi-même pensent que, si le système d'induction du sommeil est déficient, le moment et la durée correcte du sommeil ne pourront pas être obtenus ; les deux seront affectés négativement.



Cependant, au fur et à mesure que nous avons mieux compris les mécanismes d'éveil du cerveau, nous sommes arrivés à la conclusion que l'insomnie est davantage un problème d'hyperéveil. Cela signifie que la veille systémique est augmentée.

## Hyperéveil chez les personnes présentant des insomnies

### Caractéristiques de l'hyperéveil



EEG, électroencéphalogramme ; MOR, mouvement oculaire rapide.  
Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Il existe des symptômes cliniques nous guidant vers cette théorie. Tout d'abord, les patients insomniaques montrent des différences majeures avec les dormeurs normaux pendant leur période de veille. Certains d'entre eux ont des fréquences différentes sur l'électroencéphalogramme, mais également au niveau cardiaque, il apparaît une augmentation de la fréquence cardiaque et une altération de la variabilité de la fréquence cardiaque. Il apparaît également une augmentation du taux métabolique chez les patients présentant des insomnies, une augmentation de la température corporelle ou des changements du système hormonal, du système de stress et du système du cortisol. L'ensemble de ces éléments nous dirige vers la conclusion selon laquelle l'insomnie est davantage un trouble de l'hyperéveil du corps humain, plutôt qu'un problème de sommeil en soi. Si un être humain présente un état normal de son système veille-sommeil, la veille est essentielle pour la survie, pour se nourrir et pour la reproduction ; cependant, l'état de base de l'homme est le sommeil. Et le système d'hyperéveil permet au sujet de vivre ou de survivre. Par conséquent, les deux états sont nécessaires pour survivre dans un environnement normal.

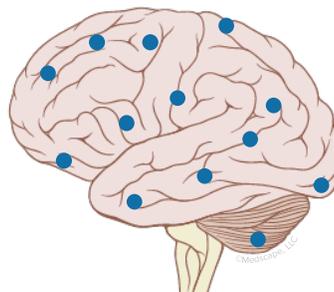
## Traitement de l'insomnie *Perspective d'expert*

Le médicament idéal interagira uniquement avec les systèmes sommeil/éveil spécifiques, sans agir ailleurs dans le cerveau

### Ciblé



### Non spécifique



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

Si l'insomnie est un trouble de l'hyperéveil, il est intéressant de comprendre comment des médicaments pourraient interagir avec ce système. Il existe des médicaments pour traiter l'insomnie. Ils essaient de modifier l'équilibre du passage veille-sommeil, mais tous les médicaments qui ciblent les récepteurs qui sont exprimés dans d'autres endroits du cerveau, par exemple les récepteurs GABA, entraînent des effets secondaires qui sont liés à ces actions non spécifiques autres que le sommeil et l'éveil.

## Traitement de l'insomnie *Perspective d'expert*

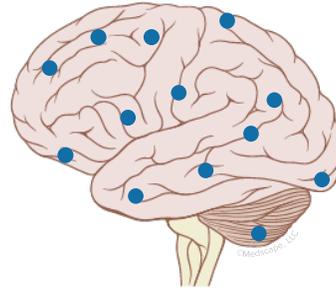
Le médicament idéal interagira uniquement avec les systèmes sommeil/éveil spécifiques, sans agir ailleurs dans le cerveau

### Ciblé



p. ex., ciblage du système de l'orexine

### Non spécifique



p. ex., ciblage des récepteurs GABA<sub>A</sub>

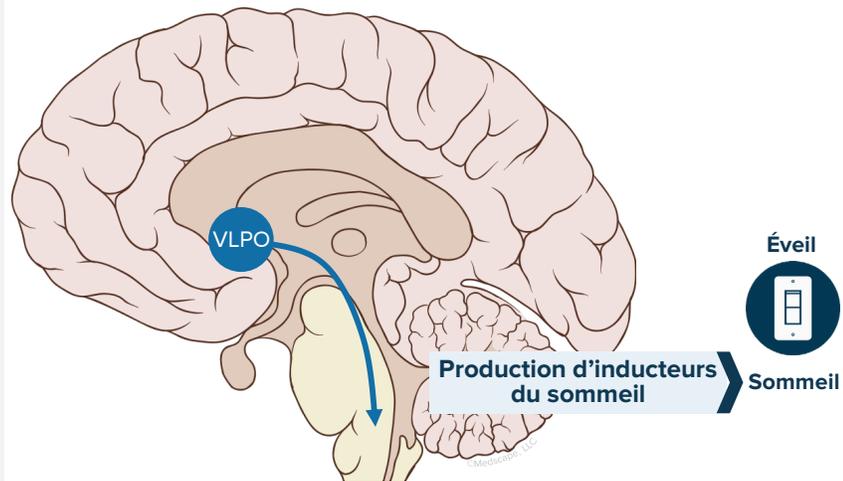
Morin CM, *et al.* Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026; Hoyer D, *et al.* Brit J Clin Pharmacol. 2020;86:244-249.

Par conséquent, le médicament qui serait idéalement souhaité pour favoriser le sommeil dans l'insomnie est un médicament qui n'agirait pas de manière systémique dans toutes les zones de l'organisme, mais seulement sur les acteurs principaux du passage entre le sommeil et l'éveil. Si nous examinons ceux qui inhibent l'orexine, nous verrons que le système de l'orexine, lorsqu'il interagit avec l'activité d'éveil, sera bien sûr en mesure d'augmenter le système de l'éveil, mais pourra également réduire le système d'éveil et améliorer le sommeil. Les systèmes et les récepteurs non spécifiques dans le cerveau, comme ceux du GABA, n'exerceront pas seulement cette action, mais exerceront également de nombreux autres effets dans le cerveau et le corps humain.

## Traitement de l'insomnie Système du GABA

### Médicaments induisant le sommeil ciblant le GABA

- Benzodiazépines
- Médicaments commençant par « Z » (agonistes des récepteurs des benzodiazépines)
- Augmentation de l'activité des récepteurs GABA<sub>A</sub>
- Augmentation de la production des inducteurs de sommeil à partir du VLPO
- Inhibition des systèmes d'éveil



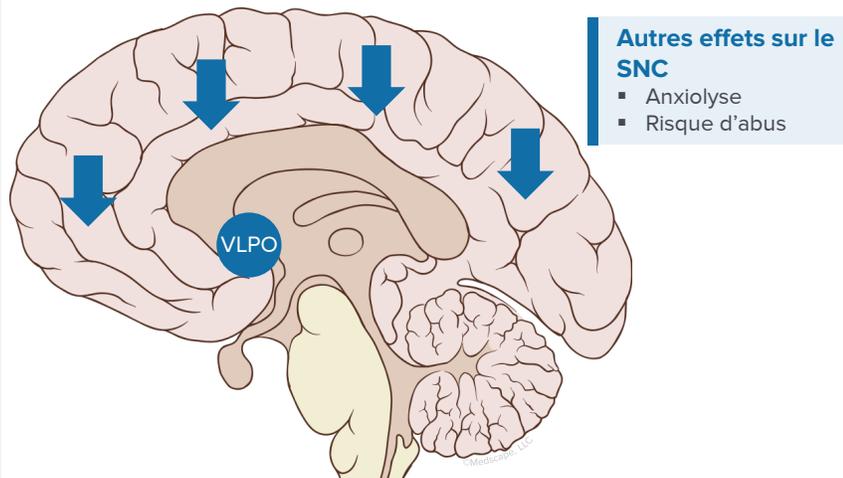
VLPO, noyau ventrolatéral préoptique (ventrolateral preoptic nucleus).  
Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

La plupart des médicaments agissant sur le système GABA sont les benzodiazépines et les médicaments dont le nom commence par Z (zopiclone, zolpidem et zaleplon). Ils augmentent l'activité des récepteurs GABA-A dans le VLPO, ce qui favorise l'induction du sommeil et inhibe les systèmes d'éveil, faisant passer le corps et le cerveau humain dans un état de sommeil.

## Traitement de l'insomnie Système du GABA

### Médicaments inducteurs du sommeil ciblant le GABA

- Benzodiazépines
- Médicaments commençant par « Z » (agonistes des récepteurs des benzodiazépines)
- Augmentation de l'activité des récepteurs GABA<sub>A</sub>
- Augmentation de la production des inducteurs de sommeil à partir du VLPO
- Inhibition des systèmes d'éveil



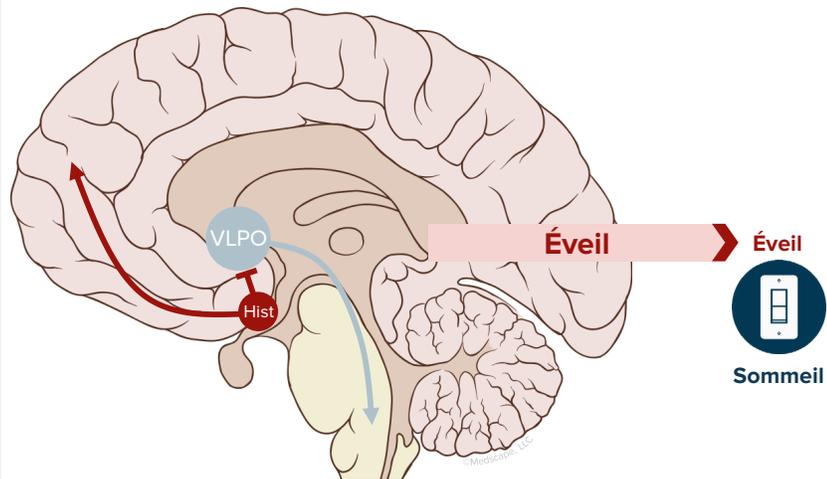
SNC, système nerveux central.  
Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Par ailleurs, en dehors de ce système, l'activité des récepteurs GABA-A augmente autre part dans le cerveau, mais également dans le reste de l'organisme. Cela peut provoquer une inhibition et une dépression générales, ainsi que d'autres effets cliniques comme des effets anxiolytiques, qui sont utiles dans une certaine mesure. Parallèlement, cela peut provoquer une sédation pendant la journée et une altération du fonctionnement social, et bien entendu un risque d'abus en fonction de la pharmacologie spécifique. Il existe d'autres médicaments pour l'insomnie qui sont également utilisés relativement souvent.

## Traitement de l'insomnie Système du GABA

### Antihistaminiques

- Doxépine à faible dose
- Antihistaminiques hors indications
- L'histamine favorise les voies de l'éveil et inhibe le VLPO



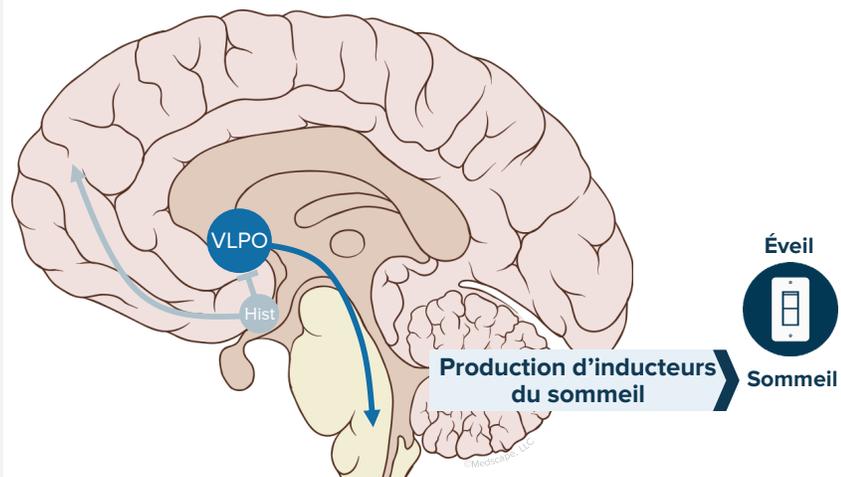
Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Il s'agit des antihistaminiques. L'histamine est une substance se trouvant dans le cerveau humain dont l'action d'augmentation de l'éveil est connue.

## Traitement de l'insomnie Système du GABA

### Antihistaminiques

- Doxépine à faible dose
- Antihistaminiques hors indications
- L'histamine favorise les voies de l'éveil et inhibe le VLPO
- Les antagonistes des récepteurs de l'histamine désinhibent les neurones du VLPO
- Augmentation de la production des inducteurs de sommeil à partir du VLPO



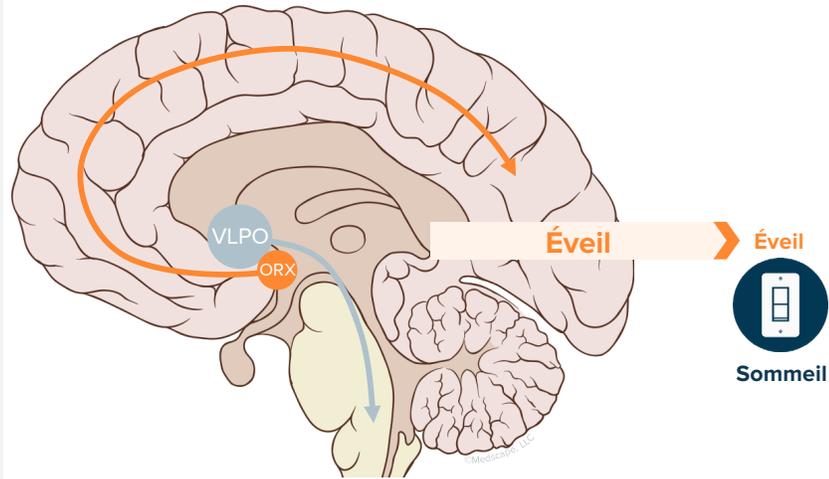
Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Les médicaments comme les antihistaminiques bloquent les effets des circuits d'éveil de l'histamine, notamment leur inhibition des neurones GABAergiques du VLPO, favorisant ainsi le passage vers le sommeil.

## Traitement de l'insomnie Système du GABA

### Antagonistes des récepteurs de l'orexine<sup>[a,b]</sup>

- L'orexine induit et stabilise l'éveil



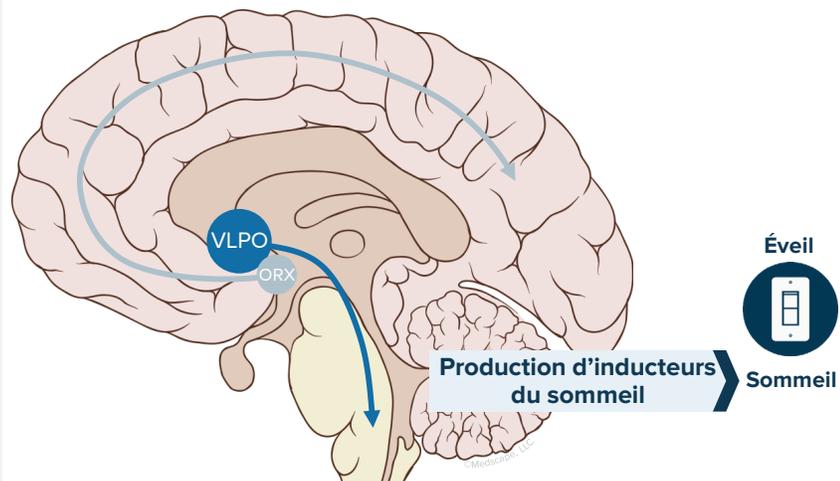
a. Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026; b. Hoyer D, et al. Brit J Clin Pharmacol. 2020;86:244-249.

À la différence de ces médicaments, il existe des substances antagonistes des récepteurs de l'orexine qui interagissent avec les récepteurs de l'orexine dans le cerveau.

## Traitement de l'insomnie Système du GABA

### Antagonistes des récepteurs de l'orexine<sup>[a,b]</sup>

- L'orexine induit et stabilise l'éveil
- **Blocage des systèmes d'éveil de l'orexine**
- Stabilise l'état de sommeil
- Désactivation des systèmes d'éveil



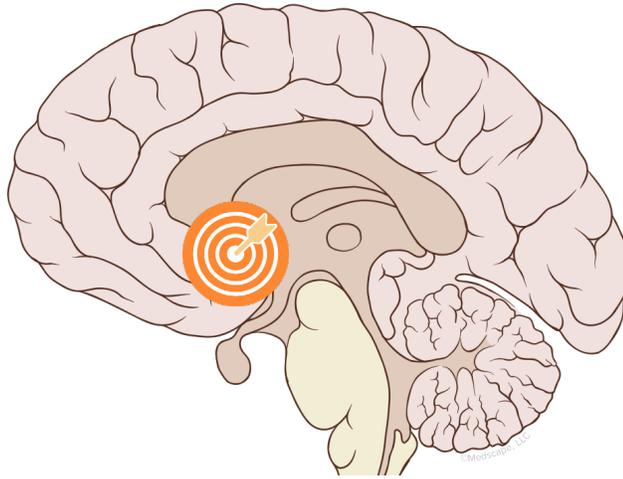
a. Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026; b. Hoyer D, et al. Brit J Clin Pharmacol. 2020;86:244-249.

Les antagonistes des récepteurs de l'orexine bloquent de manière sélective les systèmes de l'orexine, stabilisant non seulement l'état de sommeil, mais faisant également passer à l'état de sommeil en désactivant le système d'éveil.

## Traitement de l'insomnie Système du GABA

### Antagonistes des récepteurs de l'orexine

- Sélectifs du système d'éveil
- Effets limités en dehors du système d'éveil



Hoyer D, et al. Brit J Clin Pharmacol. 2020;86:244-249.

Les antagonistes des récepteurs de l'orexine jouent un rôle particulier dans la régulation du système veille-sommeil chez les patients nécessitant d'être traités. Dans la mesure où les récepteurs de l'orexine sont exclusivement exprimés dans quelques régions liées à l'éveil dans le cerveau, le blocage de ces récepteurs semble n'avoir que peu d'effet en dehors d'une stabilisation du sommeil. Cela est indiqué par des preuves substantielles indiquant un faible potentiel d'altération de la cognition ou un potentiel d'addiction négligeable, ainsi que des preuves indiquant que les personnes restent en mesure de se réveiller sans la sensation d'être droguées, ce qui survient avec tous les autres médicaments favorisant le sommeil.

## Conclusions

- L'insomnie peut être comprise comme un trouble lié à un **hyperéveil** plutôt qu'à un manque de sommeil
- Le système de l'orexine est un acteur central du changement entre la veille et le sommeil
- Le système de l'orexine interagit avec les composantes homéostatique et circadienne de l'induction du sommeil



Cela dit, ma conclusion à la suite des données que je vous ai présentées est que le trouble de l'insomnie par lui-même doit être davantage compris comme un trouble d'hyperéveil plutôt qu'un trouble de manque de sommeil. L'un des acteurs principaux dans l'organisation du changement entre le sommeil et la veille est le système de l'orexine. Ce système est en mesure de prendre le dessus sur toutes les autres activités du cerveau, les activités des neurotransmetteurs et des peptides, pour trouver un équilibre entre une durée correcte d'éveil et une durée correcte de sommeil. Il joue un rôle essentiel dans le passage entre l'éveil et le sommeil. Il interagit avec les composantes homéostatiques ainsi que les composantes circadiennes, et nous pouvons par conséquent le considérer comme un régulateur majeur du système veille-sommeil chez les animaux et l'homme.

Medscape  
EDUCATION

Merci d'avoir participé à cette activité.

[Cliquez pour ajouter du  
texte](#)

Je souhaiterais vous remercier de votre attention et vous demander de poursuivre l'activité pour répondre aux questions et remplir l'évaluation.

### Avis de non-responsabilité

Ce document est rédigé à des fins exclusivement éducatives. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera octroyé après la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, consultez le site [www.medscape.org/viewarticle/956228](http://www.medscape.org/viewarticle/956228)

Pour toute question sur le contenu de cette activité, veuillez contacter le responsable de cette activité pédagogique à l'adresse suivante : [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

Pour obtenir une assistance technique, veuillez nous contacter à l'adresse suivante : [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

L'activité de formation présentée ci-dessus peut comporter des simulations de scénarios basés sur des cas. Les patients décrits dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec des patients réels n'est voulue ou ne doit être supposée.

Le matériel présenté ici ne reflète pas nécessairement les opinions de Medscape, LLC ou des sociétés qui financent les programmes de formation offerts sur [medscape.org](http://medscape.org). Ces documents sont susceptibles de traiter de produits thérapeutiques dont l'utilisation n'a pas encore été autorisée aux États-Unis par la FDA (Food and Drug Administration) ainsi que de certaines utilisations hors indications de produits autorisés. Un professionnel de santé qualifié doit être consulté avant l'utilisation de tout produit thérapeutique ayant fait l'objet d'une discussion. Les lecteurs sont tenus de vérifier toutes les informations et données présentées avant de traiter des patients ou d'utiliser une thérapie décrite dans cette activité de formation.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC