**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 22 (1966)

**Artikel:** Sommeil et monoamines

**Autor:** Jouvet, Michel

**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-307650

**Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

**Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

**Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

**Download PDF:** 12.07.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch**

C. D.: 612.821.73: 615.78

Département de Médecine expérimentale de l'Université de Lyon

# Sommeil et monoamines

MICHEL JOUVET

Le titre de cette conférence qui résume les derniers travaux de mon laboratoire est particulièrement adapté à la Suisse et à la ville de Bâle. Le Jurassien que je suis est ici en pays ami. Le physiologiste qui étudie le sommeil également. La Suisse, plus que tout autre pays, a marqué profondément l'histoire de la physiologie du sommeil. L'œuvre du Professeur HESS a ouvert les portes de son étude neurophysiologique. Elle se poursuit de façon très active et féconde dans cette ville grâce aux travaux remarquables du Professeur MONNIER et de son école.

C'est également à Bâle que la connaissance des monoamines cérébrales a fait tant de progrès. Le Professeur PLETSCHER, en participant à la découverte fondamentale de l'action de la réserpine sur les monoamines cérébrales, a ouvert, il y a quelques années, une voie royale: celle de l'abord biochimique des régulations cérébrales.

Il est donc particulièrement indiqué de parler, aujourd'hui, des états de sommeil et des monoamines dans cette ville de Bâle qui a tant contribué à leur étude.

## *Méthodologie*

L'étude pharmacologique des états de sommeil pose des problèmes de méthodologie particuliers:

1. L'emploi de l'expérimentation chronique est obligatoire: s'il est possible que certains mécanismes de la narcose aient un dénominateur commun avec ceux du sommeil, rien n'autorise encore à parler de sommeil physiologique après l'emploi de certains narcotiques lorsque l'animal ne se réveille pas au moindre stimulus.

2. L'étude de l'électroencéphalogramme isolé ne saurait suffire. Rappelons l'exemple de l'atropine qui, à fortes doses, provoque un tracé électroencéphalographique identique à celui du sommeil lent alors que l'animal peut être comportementalement éveillé (WIKLER 1952). La méthode polygraphique associée à l'observation du comportement des animaux est la seule possible.

3. «L'histoire» récente des animaux doit être connue. Les variations du temps de sommeil d'un jour à l'autre peuvent être considérables si l'on ne connaît pas le rythme veille-sommeil des jours précédant toute expérimen-

tation. Pour des raisons fortuites, en effet, un animal peut n'avoir pas dormi dans l'infirmerie les nuits qui précèdent l'injection d'une drogue. Une augmentation parfois considérable de son sommeil ne sera alors l'indice que d'une récupération élective d'une privation de sommeil et pourra ne pas être liée à l'injection d'une drogue.

4. C'est pourquoi les enregistrements doivent être effectués pendant longtemps et de façon continue, dans des conditions aussi standard que possible.

Pour toutes ces raisons, nous avons été amenés à adopter la méthode suivante: Nous n'utilisons que des animaux adultes. Les animaux sont étudiés au moins 10 jours après l'implantation d'électrodes. Ils vivent alors continuellement dans leur cage d'enregistrement, insonorisée et à température stable, et sont enregistrés pendant 4–8 jours de façon continue (24 h sur 24 h) afin d'établir leur rythme veille-sommeil de contrôle qui est remarquablement stable dans ces conditions (Delorme et coll. 1964). Toute injection de drogue est ensuite suivie d'un enregistrement continu jusqu'au retour à un rythme normal de sommeil d'au moins 48 h. Cette méthode, qui est très précise, a l'inconvénient d'être longue, car elle peut parfois entraîner des enregistrements continus de 8–10 jours. Dans certains cas, afin de mieux mettre en évidence l'effet antihypnique sélectif d'une drogue, nous avons été amenés enfin à augmenter le besoin en sommeil par des expériences préalables de déprivation sélective de sommeil paradoxal.

*Drogues agissant sur le métabolisme des monoamines cérébrales*

Nous étudierons d'abord les drogues qui agissent sur le métabolisme des monoamines cérébrales (Pletscher et Gey 1962) car leur mode d'action permet de dévoiler certains mécanismes monoaminergiques qui apparaissent étroitement liés aux états de sommeil.

Nous rappellerons brièvement l'aspect polygraphique des deux états de sommeil qui se succèdent chez le chat (voir références in Jouvet 1962) (fig. 1).

Le *sommeil lent*, qui constitue 70% du sommeil comportemental et 55% environ du nycthémère, est caractérisé par l'apparition de fuseaux et d'ondes lentes au niveau du cortex. Il persiste toujours une activité musculaire au niveau de la nuque et il n'y a pas de mouvements oculaires.

Le *sommeil paradoxal* survient toujours après une phase de sommeil lent préalable. Il est caractérisé par deux types de phénomènes qu'il importe de distinguer car les drogues agissant sur les monoamines peuvent les dissocier:

a) Les phénomènes *toniques* sont caractérisés, avant tout, par l'apparition d'une activité corticale rapide identique à celle de l'éveil. Parallèlement, il existe une disparition totale du tonus musculaire qui s'objective par le silence électromyographique des muscles de la nuque.

b) Les phénomènes *phasiques* sont caractérisés au point de vue EEG par l'apparition de «pointes» monophasiques de haut voltage au niveau de la formation réticulée pontique, du noyau géniculé latéral et du cortex occipital (pointes ponto-géniculo-occipitales). Ces pointes, qui surviennent à une

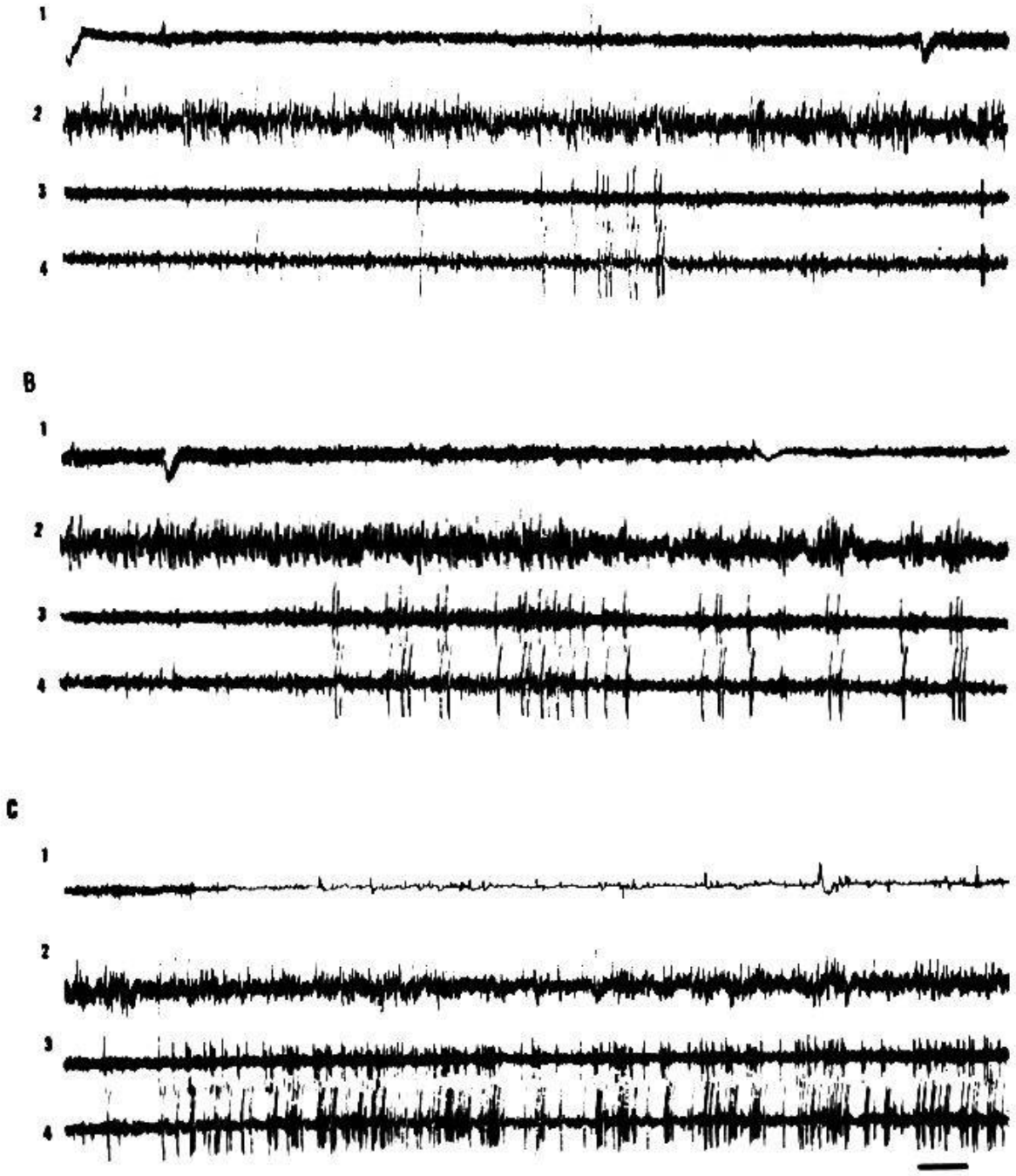


Fig. 1. Aspects polygraphiques des deux états de sommeil. – En haut: Tracé de sommeil lent avec ondes lentes au niveau du cortex (2) ainsi qu'une brève période de pointes ponto-géniculo-occipitales au niveau des deux noyaux genouillés latéraux (3 et 4). Il persiste toujours une importante activité musculaire au niveau de la nuque (1). – Au milieu et en bas: Début d'une phase de sommeil paradoxal. On voit la précession des pointes ponto-géniculo-occipitales sur l'activation corticale et la disparition du muscle de la nuque (les tracés B et C se font suite sans interruption, chaque ligne d'enregistrement représente 2 min).

fréquence de 60–70/min, précèdent toujours de 1–2 min l'apparition de l'activité corticale rapide du sommeil paradoxal. Ces pointes ponto-géniculo-occipitales peuvent également survenir de façon erratique au cours du sommeil lent mais elles ne durent, alors, pas plus que quelques secondes et il est possible qu'elles représentent le début d'une phase de sommeil paradoxal

avorté. Elles constituent ainsi le témoin le plus précoce du sommeil paradoxal. – Au point de vue comportemental, les phénomènes phasiques sont représentés avant tout par des mouvements rapides oculaires dont la fréquence et l'aspect sont différents de ceux que l'on observe au cours de l'éveil.

Le sommeil paradoxal constitue environ 30% du sommeil comportemental et 15% du nycthémère. Il survient, en général, en périodes d'une durée de 6 min séparées par des intervalles de 20–30 min au cours du sommeil comportemental.

*1. Injection des différents précurseurs des monoamines*

*Action du 5-hydroxytryptophan (5-HTP).* – Précurseur de la sérotonine, le 5-HTP traverse la barrière hémato-méningée (GREEN et SAWYER 1964). Son action doit être envisagée de façon dynamique car elle s'effectue en deux temps. Dans un premier temps qui dure 5–6 h, l'injection de 5-HTP (30–50 mg/kg) associée ou non à une dose identique de vitamine $B_6$, par voie intraveineuse ou intrapéritonéale, est suivie de l'apparition d'un état de sommeil lent très typique au point de vue polygraphique. Le tracé électroencéphalographique est en effet indistinguable d'un état de sommeil lent physiologique, et il ne s'agit pas d'une narcose car l'animal est capable de se réveiller encore au moindre bruit. Par contre, au cours des 5–6 h de sommeil lent il n'apparaît pas de phase de sommeil paradoxal, ni même de courtes phases de pointes ponto-géniculo-occipitales qui devraient s'observer à plusieurs reprises pendant une telle période. Ce n'est qu'au cours du deuxième stade, qui survient après 6 h, que le sommeil paradoxal réapparaît. Fait notable, il réapparaît alors de façon explosive, en «rebound», avec un pourcentage supérieur à celui qui aurait été normalement obtenu par une simple privation instrumentale de 6 h. L'action inhibitrice *immédiate* du 5-HTP sur le sommeil paradoxal est également caractéristique après privation sélective de sommeil paradoxal pendant 3 jours. Dans les conditions normales, la récupération de sommeil paradoxal s'effectue immédiatement par un «rebound» de 60% de sommeil paradoxal au cours des 6 premières heures de sommeil de récupération. Après injection de 5-HTP, l'apparition du sommeil paradoxal est retardée de 3 à 4 h (elle est remplacée par du sommeil lent). Le «rebound» ne survient qu'après, mais il est alors plus durable et le pourcentage d'élévation de sommeil paradoxal plus élevé.

Il apparaît donc que l'élévation de la teneur du système nerveux en sérotonine s'accompagne dans un premier temps de sommeil lent et dans un deuxième temps seulement d'une augmentation de sommeil paradoxal.

*Action de DOPA.* – Au cours de la 1ère heure qui suit l'injection de DOPA (30–50 mg/kg) associée ou non à la vitamine $B_6$, il n'y a pas de changement notable du rythme veille-sommeil et l'animal continue à présenter des phases paradoxales «spontanées». Ensuite, l'activité corticale devient rapide et l'animal présente un tableau d'éveil calme qui persiste pendant 3–4 h tandis que les deux états de sommeil reviennent vers la 6e heure. Il est encore

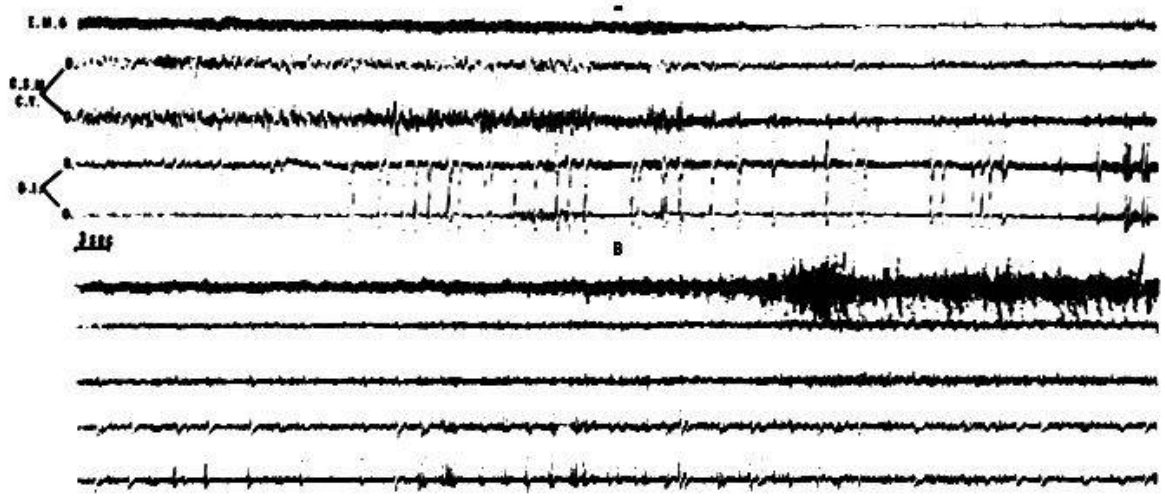

Fig. 2. – A. Début d'une période de sommeil paradoxal avec précession habituelle des signes phasiques EEG (ponto-géniculo-occipitale) sur les signes toniques (abolition de l'activité musculaire et activation corticale). – B. 3 h après l'injection de 0,5 mg/kg de réserpine (Serpasil) on remarque l'apparition continue de pointes ponto-géniculo-occipitales tandis qu'il persiste toujours une importante activité musculaire au niveau de la nuque.

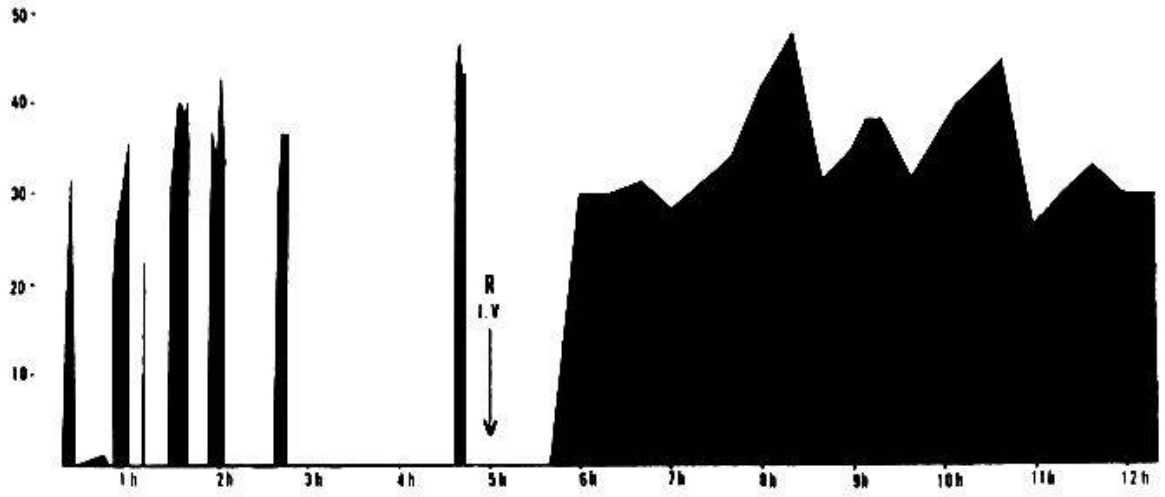


Fig. 3. Diagramme schématisant l'action de la réserpine sur les pointes ponto-géniculo-occipitales. – En ordonnée: nombre de pointes ponto-géniculo-occipitales/min. En abscisse: temps (h). – A gauche: apparition de 6 périodes de sommeil paradoxal avec une activité ponto-géniculo-occipitale. – A droite: 40 min après l'injection de réserpine (R), l'activité ponto-géniculo-occipitale devient continue. Elle persiste généralement pendant 30–50 h (d'après DELORME et coll. 1965).

difficile de connaître le rôle respectif de l'augmentation du taux de dopamine ou de noradrénaline, qui suit l'injection de DOPA, dans le déterminisme de la phase d'éveil prolongé avec activation corticale.

*2. Diminution de la capacité de «stockage» des monoamines par les tissus* (fig. 2 et 3)

*Effet de la réserpine.* – La réserpine entraîne une diminution rapide, notable et durable du taux de 5-HT et de catécholamine au niveau du cerveau (PLETSCHER et GEY 1962). Cette action s'effectuerait par un blocage

possible de la capacité des cellules cérébrales à retenir les monoamines, selon un mécanisme qui reste encore discuté (Costa et Brodie 1964). L'action de la réserpine sur les deux états de sommeil est particulièrement intéressante et mérite d'être exposée avec quelques détails. Sa caractéristique majeure est de dissocier les signes électroencéphalographiques et comportementaux du sommeil paradoxal. La réserpine est en effet capable de déclencher électivement l'apparition d'une activité phasique ponto-géniculo-occipitale (qui est hautement spécifique du sommeil paradoxal), tandis qu'elle bloque et supprime les autres signes toniques du sommeil paradoxal (en particulier l'inhibition du tonus musculaire) (Delorme et coll. 1965; Matsumoto et Jouvet 1964).

Après injection de 0,5 mg/kg de réserpine par voie intraveineuse ou intrapéritonéale, l'animal présente le tableau comportemental réserpinique bien connu: immobile, couché, la tête pendante, il présente un myosis serré tandis que ses paupières sont fermées par un blépharospasme. A ce stade il existe une activité corticale rapide et de bas voltage tandis qu'il persiste une activité tonique au niveau des muscles de la nuque. 40–60 min après l'injection de réserpine apparaît une activité phasique ponto-géniculo-occipitale totalement identique à celle que l'on observe au cours du sommeil paradoxal et qui s'accompagne de très discrets mouvements latéraux des yeux, des oreilles et des vibrisses. Mais le comportement ne ressemble pas au sommeil paradoxal car il n'existe pas de disparition du tonus musculaire ni de grands mouvements oculaires et l'animal continue à réagir aux stimuli extérieurs. Les signes électroencéphalographiques phasiques du sommeil paradoxal persistent pendant 30–50 h, subissant une certaine recrudescence lors des états d'agitation. Le tableau polygraphique du sommeil lent ne

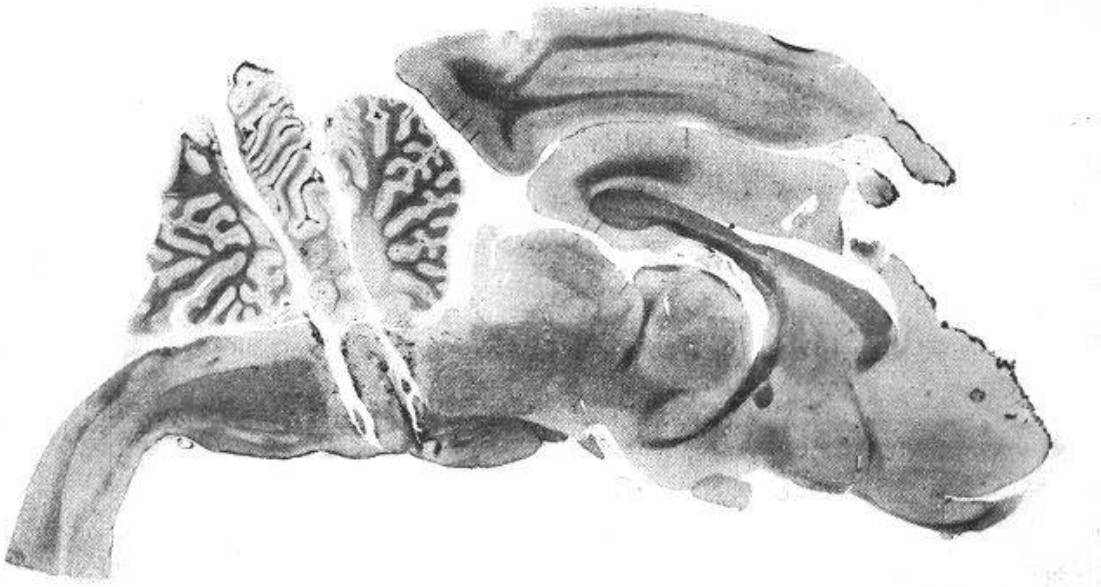

Fig. 4. Les décharges de pointes genouillées (sous réserpine) persistent après la section postérieure du tronc mais sont supprimées par la section antérieure médio-pontique. Les pointes ponto-géniculo-occipitales ont donc une origine pontique postérieure.

retourne à la normale que vers la 18e heure après l'injection de réserpine, tandis que les premières phases typiques de sommeil paradoxal avec abolition de l'EMG et grands mouvements oculaires ne surviennent qu'après la 24e heure. Il faut ensuite 4–5 jours pour que le taux normal de sommeil paradoxal soit atteint. Cette mise en jeu élective des phénomènes phasiques du sommeil paradoxal après réserpine persiste sous curarisation. Elle a permis de préciser grâce à la méthode des sections étagées du tronc cérébral, en expérience aiguë, les structures déclenchantes de l'activité phasique ponto-géniculo-occipital qui sont situées au niveau de la partie postérieure du pont et d'en préciser la topographie ainsi que les interactions avec les signaux visuels (JEANNEROD 1965; JOUVET et coll. 1965) (fig. 4).

La réserpine entraînant une diminution parallèle des catécholamines et de la sérotonine cérébrale, il est difficile de connaître quelles sont les monoamines responsables des deux phénomènes principaux entraînés par cette drogue: l'activité de pointes ponto-géniculo-occipitales et l'absence d'inhibition du tonus musculaire. C'est pourquoi, après réserpine ont été injectés les précurseurs 5-HTP et DOPA afin de rétablir un taux normal de sérotonine ou de catécholamine (fig. 5).

*Action de la réserpine plus 5-HTP.* – L'injection de 30–50 mg/kg de 5-HTP 2–3 h après la réserpine, au moment où les signes phasiques ponto-géniculo-occipitaux sont à leur maximum, entraîne deux sortes de changements: D'une part, les signes phasiques disparaissent totalement pendant 2 ou 3 h (c'est-à-dire pendant le temps où le taux de sérotonine retourne à la normale au niveau des cellules cérébrales; GREEN et SAWYER 1964); d'autre part réapparaissent immédiatement des signes de sommeil lent avec ondes lentes corticales et fuseaux. Lorsque l'action du 5-HTP a disparu, les pointes ponto-géniculo-occipitales réapparaissent.

*Action de la réserpine plus DOPA.* – L'injection de DOPA (30–50 mg/kg) 2–3 h après la réserpine, entraîne un tableau différent. Les pointes ponto-géniculo-occipitales peuvent subir une discrète augmentation, mais surtout les autres signes toniques du sommeil paradoxal réapparaissent: inhibition totale du tonus musculaire, grands mouvements rapides des yeux, etc. On voit ainsi apparaître une à deux phases typiques de sommeil paradoxal pendant les heures qui suivent l'injection de DOPA, ensuite les signes toniques du sommeil paradoxal disparaissent à nouveau jusqu'à leur réapparition normale 24–30 h après l'injection de la réserpine.

Enfin l'*ésérine* injectée après la réserpine peut entraîner une augmentation notable du groupement des pointes ponto-géniculo-occipitales sans faire apparaître les autres signes du sommeil paradoxal, tandis que l'*atropine* entraîne une diminution des pointes mais celles-ci ne disparaissent pas totalement et l'action de l'atropine ne peut en aucun cas être comparée à l'action de blocage électif du 5-HTP.

Ainsi, l'injection des différents précurseurs des monoamines cérébrales est capable de changer radicalement le tableau entraîné par l'injection de réserpine. D'une part, l'injection de 5-HTP qui rétablit un taux de sérotonine

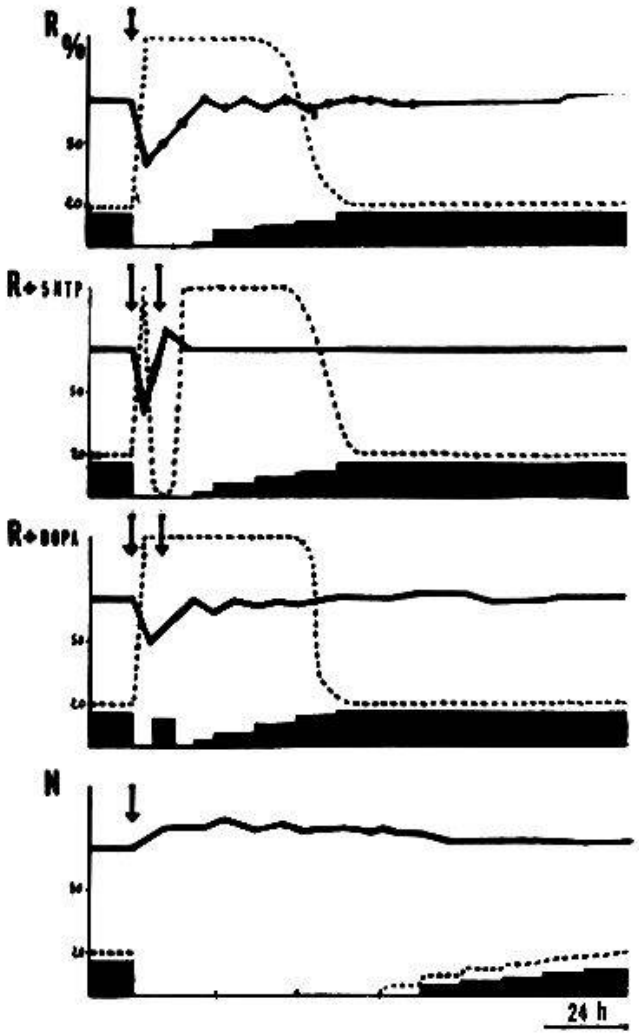


Fig. 5. Représentation schématique des variations des états de sommeil par action pharmacologique sur les monoamines cérébrales. – En ordonnée: pourcentage des différents états de sommeil par rapport au nycthémère. En noir: sommeil paradoxal. En pointillé: pointes ponto-géniculo-occipitales. Trait noir: sommeil lent. En abscisse: temps (échelle 24 h). – R: action de réserpine: diminution transitoire du sommeil lent, suppression du sommeil paradoxal avec retour à la normale le 4e jour, augmentation des pointes ponto-géniculo-occipitales. – R + 5-HTP: l'injection secondaire de 5-HTP après réserpine rétablit le sommeil lent et supprime immédiatement pendant 5–6 h les décharges de pointes ponto-géniculo-occipitales. – R + DOPA: l'injection de DOPA après réserpine rétablit immédiatement le sommeil paradoxal. – N: action de nialamide: après une seule injection de 10 mg de nialamide le sommeil paradoxal est supprimé totalement pendant presque 4 jours, alors que le sommeil lent persiste; il n'y a pas de «rebound» après cette suppression.

normal ou augmenté au niveau des cellules cérébrales, tout en rétablissant un sommeil lent normal, va supprimer électivement pendant 3–4 h les phénomènes phasiques ponto-géniculo-occipitaux déclenchés par la réserpine. D'autre part, l'injection de DOPA est capable de faire réapparaître les signes toniques du sommeil paradoxal qui, en s'ajoutant aux signes phasiques qui ont déjà été déclenchés par la réserpine, vont provoquer l'apparition pendant 2–3 h de phases typiques de sommeil paradoxal. Cette dissociation permet ainsi de supposer que les signes phasiques du sommeil paradoxal pourraient

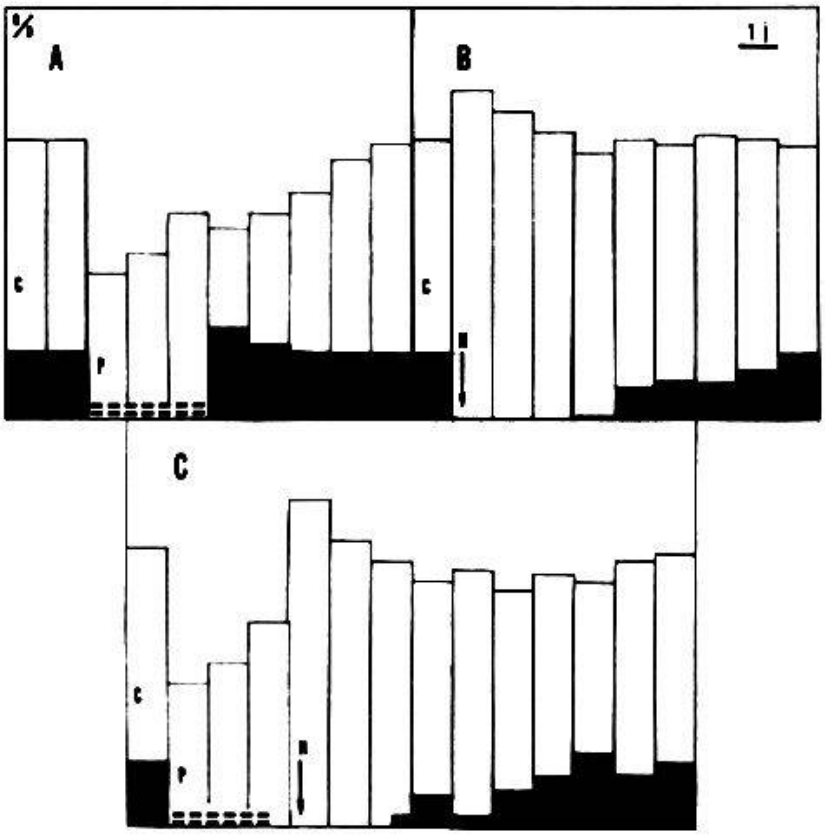


Fig. 6. Diagramme représentant l'effet inhibiteur sélectif de la nialamide sur le sommeil paradoxal. – En ordonnée: pourcentage des différents états de sommeil. En blanc: sommeil lent. En noir: sommeil paradoxal. En abscisse: chaque rectangle représente 24 h d'enregistrement continu. – A. Effets d'une privation sélective de sommeil paradoxal (P) par une méthode instrumentale. Après la privation il existe un «rebound» habituel de sommeil paradoxal. – B. L'injection de nialamide (N) entraîne une suppression totale du sommeil paradoxal pendant 4 jours alors qu'il n'y a aucune suppression du sommeil lent. La récupération après la suppression de sommeil paradoxal se fait par paliers et il n'y a pas de «rebound». – C. L'injection de nialamide (N) est pratiquée après 3 jours de privation sélective de sommeil paradoxal par méthode instrumentale. Cette injection supprime l'apparition du sommeil paradoxal pendant 60 h et la récupération se fait également par paliers.

être en rapport avec une diminution de la sérotonine cérébrale, tandis que les signes toniques du sommeil paradoxal apparaissent sous la dépendance des catécholamines. Si l'augmentation de la sérotonine, en favorisant le sommeil lent, peut bloquer électivement et transitoirement l'apparition du sommeil paradoxal, le blocage des monoaminooxydases chez le chat peut également produire une augmentation de la sérotonine cérébrale sans variation notable des catécholamines (Costa et Brodie 1964).

### 3. *Inhibition du métabolisme des monoamines par les inhibiteurs de la monoaminooxydase* (Jouvet et coll. 1965) (fig. 6)

Parmi les différents inhibiteurs de la monoaminooxydase utilisés, la nialamide et l'iproniazide possédaient la fonction hydrazine ou hydrazide tandis

que l'harmaline et la tranylcypromine ne possédaient pas ces fonctions et avaient une action beaucoup plus brève (Levy 1961). L'action de l'harmaline et de la tranylcypromine est comparable: Aux doses de 2–5 mg/kg, elles entraînent d'abord l'apparition d'un état d'activation de type amphétaminique avec activité rapide corticale et agitation, mydriase, polypnée et hyperthermie. Cet état persiste de 1–2 h, il est suivi ensuite par la récupération d'un sommeil lent normal au point de vue électroencéphalographique et polygraphique tandis que le sommeil paradoxal est totalement supprimé pendant 12–24 h. Par contre, l'injection de nialamide entraîne une suppression remarquablement prolongée du sommeil paradoxal: Après injection d'une dose *unique* de 10 mg/kg de nialamide, il n'apparaît pas de syndrome immédiat d'excitation comme avec l'harmaline. L'animal reste calme, ses pupilles sont cependant en mydriase et il présente des fuseaux corticaux de grande amplitude. Ce stade qui dure environ 5–6 h est suivi par l'apparition de fuseaux corticaux associés à des ondes lentes de haut voltage. Le comportement de l'animal ressemblerait alors au sommeil lent s'il n'y avait une certaine mydriase. Après 12 h enfin, l'animal présente un tableau normal où alternent des périodes de sommeil lent et des périodes d'éveil spontanées ou provoquées. Par contre, la suppression du sommeil paradoxal est totale et les premières phases de pointes ponto-géniculo-occipitales, isolées, ne surviennent qu'après 4 jours. La récupération du sommeil paradoxal se fait alors selon un ordre stéréotypé. Vers la fin du 3e jour apparaissent de courtes phases de pointes ponto-géniculo-occipitales isolées, de 1–2 min, qui ne s'accompagnent d'aucune activation corticale. Peu à peu ces phases vont devenir plus longues, puis au cours du 4e jour vont s'accompagner d'une activation corticale sans qu'il y ait encore de diminution du tonus musculaire; ce n'est que vers la fin du 4e jour que l'on voit apparaître des périodes de sommeil paradoxal typique. Leur durée est normale mais elles sont encore séparées par de très longs intervalles de sommeil lent. La récupération se fait donc ainsi par paliers successifs et il n'existe *aucun* «*rebound*» après une si longue suppression. Ce n'est que vers le 8e jour après une seule injection de 10 mg/kg de nialamide que l'animal va récupérer un taux normal de sommeil paradoxal (15% par rapport au nycthémère). Cette action de la nialamide est d'autant plus remarquable qu'on peut l'observer également après des suppressions électives de sommeil paradoxal. Dans ces conditions (Jouvet et coll. 1964) les animaux de contrôle présentent lors de la récupération un «rebound» caractéristique qui atteint 60% du sommeil total au cours des 6 premières heures (soit 25–30% du premier jour de récupération). Malgré l'intensité du besoin en sommeil paradoxal, l'injection de 10 mg/kg de nialamide au début de la récupération supprime totalement le sommeil paradoxal pendant 60–72 h. La récupération se fait également par paliers successifs et le pourcentage de contrôle n'est atteint que le 8e jour. Il existe par contre une élévation très importante du sommeil lent au cours de cette récupération.

L'action de l'iproniazide est comparable à celle de la nialamide. Si des

doses de 20–40 mg/kg ne semblent pas avoir d'effet notable, les doses actives se situent autour de 80–100 mg/kg. Après une seule injection, la suppression du sommeil paradoxal persiste pendant 24 h environ alors que le sommeil lent n'est pas supprimé. Par contre, une seconde injection de 80–100 mg/kg d'iproniazide potentialise considérablement l'effet suppresseur électif du sommeil paradoxal qui persiste alors pendant 6–8 jours.

En résumé, parmi les inhibiteurs de la monoaminooxydase, l'iproniazide et surtout la nialamide possèdent la propriété remarquable de supprimer électivement et durablement le sommeil paradoxal (en bloquant l'apparition des pointes ponto-géniculo-occipitales) alors que le sommeil lent demeure normal. Une telle action est comparable à l'action inhibitrice immédiate du 5-HTP et pourrait être attribuée à l'augmentation de la sérotonine cérébrale.

### *Mécanismes cholinergiques: action de l'atropine et de l'ésérine*

Jusqu'aux doses de 1 mg/kg, le *sulfate d'atropine* n'a pas d'action notable sur les deux états de sommeil. A des doses de 1,5–2 mg/kg par contre, l'on peut noter un certain degré d'agitation de l'animal, qui s'accompagne d'un tracé lent cortical. Le sommeil lent comportemental reste cependant possible ainsi que les phénomènes précurseurs du sommeil paradoxal (pointes ponto-géniculo-occipitales). Les signes toniques du sommeil paradoxal sont par contre bloqués pendant 4–6 h (Jouvet 1962; Khazan et Sawyer 1964). Cependant l'absence d'action de l'atropine sur les différentes étapes préliminaires du sommeil paradoxal apparaît après privation de sommeil paradoxal pendant 3 jours. A ce stade, l'injection de 2 mg/kg d'atropine n'empêche pas l'animal de présenter un comportement de sommeil lent des plus typiques. Il existe également une augmentation caractéristique des pointes ponto-géniculo-occipitales, cependant les autres signes toniques du sommeil paradoxal sont bloqués pendant 4–6 h et il ne survient que de très courtes phases d'abolition du tonus musculaire accompagnées de quelques mouvements des yeux avant que l'animal ne retombe dans le sommeil lent. L'atropine semble donc avoir surtout une action au niveau de certains mécanismes cholinergiques effecteurs au sein du sommeil paradoxal, en particulier au niveau de l'inhibition tonique du tonus musculaire et des mouvements oculaires. Cette action avait d'ailleurs été remarquée lors de l'étude des mouvements oculaires du sommeil paradoxal chez différents types de préparation (Jeannerod et coll. 1965).

Quant à l'*ésérine* (0,025–0,050 mg/kg), elle augmente manifestement l'intensité des signes phasiques du sommeil paradoxal (mouvements oculaires), et elle permet d'en augmenter la durée.

On peut donc admettre que ces agents cholinergiques ou anticholinergiques agissent au niveau des étapes finales effectrices des phénomènes moteurs du sommeil paradoxal mais qu'ils entrent peu en jeu au cours des phénomènes précurseurs de celui-ci (pointes ponto-géniculo-occipitales).

*Discussion*

1. Les données de la pharmacologie des monoamines cérébrales sont éclairées par les résultats obtenus récemment par l'école suédoise (DAHLSTRÖM et FUXE 1964; FUXE 1965). Il a été en effet mis en évidence des systèmes catécholaminergiques et sérotonergiques au niveau du tronc cérébral grâce à des techniques de fluorescence associées à l'emploi de réserpine et des inhibiteurs de la monoaminooxydase (nialamide surtout). Certains neurones catécholaminergiques (à fluorescence verte) se trouvent localisés au niveau des noyaux locus coeruleus dont l'intégrité est nécessaire à l'apparition des signes toniques du sommeil paradoxal. Les neurones sérotonergiques (à fluorescence jaune) occupent les noyaux du Raphé qui s'étendent du bulbe au mésencéphale.

2. Les résultats apportés par la neuropharmacologie ont été également vérifiés de façon indirecte par des techniques de destruction localisée du tronc cérébral:

a) Insomnies persistantes par lésions des noyaux du Raphé (JOUVET 1965) (fig. 7): La destruction élective des noyaux du Raphé depuis le bulbe jusqu'au mésencéphale entraîne un état d'éveil presque permanent. La

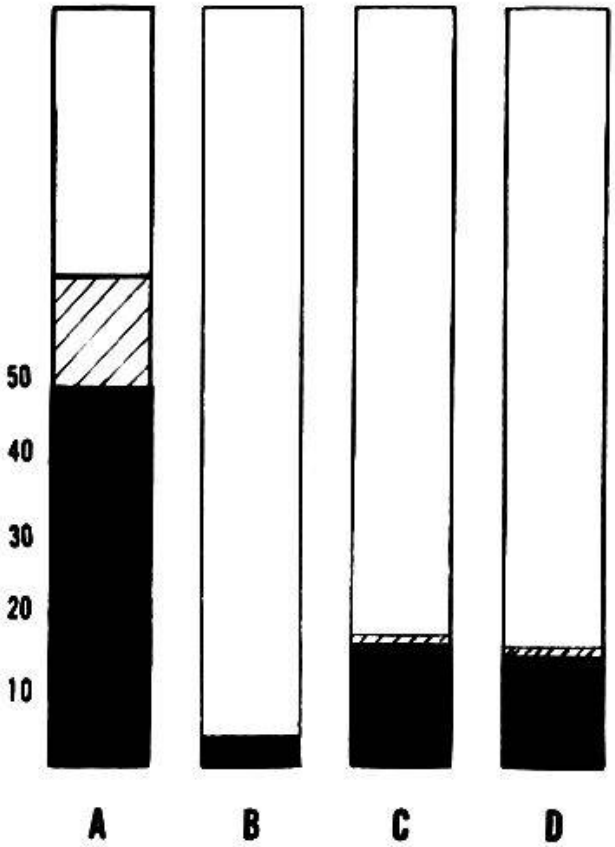


**Fig. 7. Effets de la destruction des noyaux du Raphé sur les états de sommeil. – A. Animal de contrôle (sham coagulation). Le pourcentage de sommeil lent (en noir) est de 50%, celui de sommeil paradoxal (en hachuré) est de 15%. – B–D. Moyenne des temps de sommeil obtenue chez 5 animaux au cours des 100 premières heures (B), entre la 100e et la 200e heure (C) et entre la 200e et la 300e heure (D) d'enregistrement continu. Après coagulation des noyaux du Raphé, on voit qu'il existe une diminution considérable des 2 états de sommeil.**

proportion d'éveil au cours des 15 jours de survie est en effet de plus de 90% (alors qu'elle n'est que de 35% chez les préparations de contrôle), la diminution des deux états de sommeil est donc considérable. – Bien que cela n'ait pas encore été prouvé par des techniques biochimiques, il apparaît probable que l'état d'hypervigilance qui fait suite à la destruction des noyaux du Raphé puisse être dû à la destruction des neurones sérotonergiques du tronc cérébral.

b) Suppression du sommeil paradoxal par destruction du locus coeruleus: Les techniques histochimiques de l'école suédoise ont révélé la présence au niveau de la formation réticulée pontique d'un groupe homogène de neurones noradrénergiques situés au niveau du noyau locus coeruleus. Une destruction pontile latérale de ce noyau entraîne, chez le chat, des troubles très importants du sommeil paradoxal. Celui-ci ne peut pas, en effet, survenir car il n'existe pas d'inhibition totale du tonus musculaire, cependant il persiste toujours certains phénomènes phasiques (pointes ponto-géniculo-occipitales). Dans certains cas, la survenue de ces pointes avec un tonus musculaire conservé entraîne alors l'apparition d'états de type hallucinatoire.

3. A l'intérieur des systèmes monoaminergiques, toutes les interventions pharmacologiques (injection de 5-HTP seule ou après réserpine, certains inhibiteurs de la monoaminooxydase), qui tendent à augmenter le taux de sérotonine au niveau des cellules du système sérotonergique, provoquent l'apparition d'un état semblable (ou identique) au sommeil lent. Dans cette hypothèse l'éveil conduirait au sommeil lent par augmentation progressive de la sérotonine au niveau des neurones sérotonergiques du tronc cérébral.

4. Il apparaît également que le processus de stockage de la sérotonine est soumis à un certain cycle (ou dépend d'un certain seuil limite). L'apparition des pointes ponto-géniculo-occipitales apparaît alors comme le passage de la sérotonine sous une forme libre. Le sommeil paradoxal pourrait alors être considéré comme une étape cyclique, de durée moyenne limitée (6 min), soit d'élimination des monoamines, soit de leur passage de la forme liée à une forme libre métabolisée par les monoaminooxydases. A l'intérieur du sommeil paradoxal, il convient cependant de distinguer deux types de phénomènes qui semblent dépendre respectivement de la sérotonine et des catécholamines cérébrales:

a) L'étape initiale (pointes ponto-géniculo-occipitales) qui est *nécessaire* aux étapes suivantes est *dépendante des monoaminooxydases* puisqu'elle peut être électivement et durablement bloquée par les inhibiteurs de la monoaminooxydase. Elle est électivement et de façon prolongée déclenchée par la réserpine (à l'exclusion des autres signes du sommeil paradoxal). Elle est enfin immédiatement mais transitoirement bloquée par le 5-HTP, soit seul, soit après réserpine, tandis que l'atropine n'a pas d'action. Cette action du 5-HTP traduit la dépendance des pointes ponto-géniculo-occipitales d'un mécanisme monoaminergique et pourrait s'expliquer par une augmentation transitoire de la sérotonine liée et à l'arrêt du passage à la forme libre par un phénomène d'équilibre ou de feed-back. La dépendance étroite des

monoaminooxydases de cette étape pourrait expliquer l'allure cyclique autorégulée du sommeil paradoxal (même au cours du «rebound» après les privations les plus longues). Une certaine quantité de monoaminooxydases devrait être resynthétisée au cours d'une phase réfractaire après chaque phase de sommeil paradoxal au cours duquel un certain taux de sérotonine est éliminé (ou passe de la forme liée à la forme libre). L'absence de «rebound» après injection d'inhibiteurs de la monoaminooxydase va dans le même sens, les monoaminooxydases synthétisées à nouveau étant immédiatement utilisées pour métaboliser la forme libre de sérotonine. Enfin, l'apparition d'un «rebound» 5–6 h après injection de 5-HTP démontre au contraire l'existence d'un autre mécanisme puisque alors la proportion de sérotonine liée qui peut se dégrader en sérotonine libre est plus grande tandis qu'il n'y a pas de blocage des monoaminooxydases.

b) Les phénomènes toniques du sommeil paradoxal (et les mouvements oculaires) nécessitent d'abord l'étape initiale des pointes ponto-géniculo-occipitales pour apparaître. Ils dépendent ensuite de mécanismes catécholaminergiques puisque la DOPA est capable de les faire réapparaître après réserpine. En outre l'inhibition du tonus musculaire nécessite l'intégrité des noyaux locus coeruleus (JOUVET et coll. 1965) qui semblent être électivement composés de neurones noradrénergiques (DAHLSTRÖM et FUXE 1964). Cependant un mécanisme cholinergique apparaît très probable au cours de cette étape puisque l'atropine à forte dose qui n'agit pas sur les pointes ponto-géniculo-occipitales est également capable de bloquer le déclenchement de l'inhibition du tonus et réduit considérablement l'intensité des mouvements oculaires du sommeil paradoxal (JEANNEROD et coll. 1965). Il est possible que selon l'hypothèse de BURN et RAND (1962) pour le système sympathique périphérique, il existe également une participation cholinergique dans la mise en jeu de certains mécanismes catécholaminergiques centraux. Le fait que le sommeil paradoxal puisse être provoqué par l'injection in situ de cristaux d'acétylcholine au niveau des noyaux locus coeruleus (GEORGE et coll. 1964) serait en faveur de cette hypothèse.

Cette théorie de l'intervention des monoamines cérébrales dans les deux états de sommeil nécessite encore de très nombreuses vérifications qui ne semblent pas toutes faciles. Il n'est pas certain que le dosage global de sérotonine du cerveau puisse apporter des renseignements valables; il faudrait s'adresser alors à des techniques de centrifugation sélectives pour essayer de mettre en évidence l'augmentation de la sérotonine liée au cours du sommeil lent et de la sérotonine libre au cours du sommeil paradoxal. Il est possible enfin que certaines techniques histochimiques puissent être utilisées.

En résumé, à travers l'écheveau extraordinairement complexe aussi bien fonctionnel que structural des deux états de sommeil, certaines étapes commencent à apparaître à l'analyse neuropharmacologique et il est possible de situer ces étapes au niveau des différentes structures cérébrales et de commencer à réunir synthétiquement les données de la neurophysiologie et de la neuropharmacologie.

*Au point de vue fonctionnel*, la première étape correspond au sommeil lent. Cette étape peut être reproduite par l'injection des précurseurs de la sérotonine (5-HTP) et par l'injection de certains inhibiteurs de la monoamino-oxydase qui augmentent électivement la teneur des cellules cérébrales en sérotonine. Il est possible que cette étape soit contemporaine de la «recharge» des systèmes sérotonergiques en sérotonine.

La deuxième étape, hautement caractéristique, sert de transition entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal, et correspond à l'apparition des pointes ponto-géniculo-occipitales. C'est une étape dépendante de la monoaminooxydase, car elle peut être bloquée de façon très durable par les inhibiteurs de la monoaminooxydase même lorsque le besoin en sommeil paradoxal est des plus grands après privation. Cette étape peut d'autre part être électivement et durablement déclenchée par la réserpine. Il est possible que cette étape apparaisse comme due au passage de la forme liée à la forme libre de la sérotonine cérébrale, puisqu'elle peut être bloquée de façon élective mais transitoire par l'injection de 5-HTP.

La troisième étape correspond enfin à l'enclenchement des autres signes du sommeil paradoxal (inhibition du tonus musculaire surtout). Elle apparaît avant tout sous la dépendance de l'acétylcholine et des catécholamines, puisqu'elle peut être bloquée d'une part par l'atropine et également rétablie par la DOPA après injection de réserpine.

*Au point de vue structural*, ces grandes étapes paraissent pouvoir être commandées par les systèmes monoaminergiques du tronc cérébral révélés récemment. La première étape dépend de la mise en jeu d'un système sérotonergique situé au niveau des noyaux du Raphé et dont les terminales se trouvent à différents niveaux de l'encéphale.

La deuxième étape est déclenchée au niveau de la partie postérieure du pont (en arrière d'une section médio-pontique) puique des coagulations et des sections électives situées à ce niveau permettent de supprimer électivement les pointes géniculées déclenchées par la réserpine (Jouvet et coll. 1965). Il n'a pas encore été possible par contre d'effectuer des lésions suffisamment extensives pour supprimer totalement l'apparition de ces pointes chez l'animal chronique.

La troisième étape dépend enfin de la région des noyaux locus coeruleus, puisque leur intégrité commande l'abolition du tonus musculaire au cours du sommeil paradoxal. Les noyaux locus coeruleus qui sont particulièrement et spécifiquement riches en noradrénaline apparaissent comme un endroit stratégiquement important dans l'étape finale du cycle éveil–sommeil lent–sommeil paradoxal. Si cette étape ne peut s'effectuer on voit alors apparaître une augmentation des pointes ponto-géniculo-occipitales, c'est-à-dire de l'étape prémonitoire et en même temps des phénomènes de type hallucinatoire (Jouvet et Delorme 1965).

Ainsi, l'étude neuropharmacologique, en révélant le rôle modulateur déterminant des monoamines centrales dans les états de sommeil permet de compléter les données apportées par l'électrophysiologie.

Pour terminer, il n'est pas sans intérêt de signaler que les états de sommeil, en particulier le sommeil paradoxal, apparaissent spécialement sensibles à toute une série de drogues utilisées chaque jour en clinique psychiatrique. Bien qu'il soit encore impossible d'extrapoler du chat à l'homme, il apparaît que l'activité onirique plus que l'état d'éveil ou de sommeil ait une sensibilité remarquable à toutes les interventions pharmaco-dynamiques destinées à changer le taux des monoamines cérébrales.

*Résumé*

Il est actuellement admis que le sommeil comportemental se compose de deux états différents: l'un, le sommeil proprement dit est accompagné d'ondes lentes corticales, tandis qu'il persiste toujours une activité tonique musculaire, l'autre, le sommeil paradoxal, qui correspond à l'activité onirique chez l'homme, s'accompagne d'une activité rapide corticale similaire à celle d'éveil tandis qu'il existe une atonie musculaire totale.

Les drogues qui agissent sur les monoamines cérébrales agissent de façon remarquable sur les deux états de sommeil. Il a été montré d'une part que l'élévation du taux de sérotonine cérébrale provoquée par l'injection de 5-hydroxytryptophan pouvait augmenter le sommeil et diminuer l'activité onirique. D'autre part, les inhibiteurs de la monoaminooxydase ont une action suppressive élective considérable sur le sommeil paradoxal. Les expériences pratiquées avec la réserpine et les différents précurseurs des monoamines cérébrales permettent de penser également que le sommeil est en rapport avec le métabolisme de la sérotonine, tandis que le sommeil paradoxal serait en rapport avec le métabolisme des catécholamines.

Il a été montré en outre que la destruction des noyaux du Raphé dans le tronc cérébral où sont concentrés la grande majorité des neurones sérotonergiques entraîne la disparition du sommeil, tandis que la destruction des noyaux locus coeruleus (qui sont presque uniquement constitués de neurones noradrénergiques) entraîne des troubles considérables du sommeil paradoxal. Il apparaît ainsi possible que les états de sommeil puissent être réglés par l'intervention des systèmes monoaminergiques du tronc cérébral.

*Zusammenfassung*

Gegenwärtig ist man der Auffassung, daß sich der Schlaf aus zwei verschiedenen Phasen zusammensetzt: die eine Phase, der eigentliche Schlaf, wird von langsamen corticalen Wellen begleitet, während eine tonische Muskeltätigkeit erhalten bleibt; die andere Phase, der paradoxale Schlaf, der beim Menschen der Traumtätigkeit entspricht, wird von einer dem Wachzustand ähnlichen, raschen corticalen Aktivität begleitet, während welcher jedoch totale Muskelatonie herrscht.

Die Drogen, welche die Monoamine des Gehirns beeinflussen, üben auf beide Schlafphasen eine auffallende Wirkung aus. Einesteils wurde gezeigt,

daß eine durch die Injektion von 5-Hydroxytryptophan ausgelöste Erhöhung des cerebralen Serotoningehaltes den Schlaf vermehren und die Traumtätigkeit vermindern kann. Andernteils wirken die Inhibitoren der Monoaminooxydase hemmend und sehr elektiv auf den paradoxalen Schlaf ein. Die Untersuchungen mit Reserpin und verschiedenen Vorläufern der cerebralen Monoamine lassen vermuten, daß der Schlaf mit dem Serotoninstoffwechsel in Zusammenhang steht, während der paradoxale Schlaf mit dem Catechinaminstoffwechsel in Beziehung zu setzen wäre.

Im übrigen wurde gezeigt, daß die Zerstörung der Rhaphe-Kerne im Gehirnstamm, wo große Mengen serotonergischer Neurone konzentriert sind, das Ausbleiben des Schlafes verursacht, während die Zerstörung der Kerne des Locus coeruleus (die fast ausschließlich aus noradrenergischen Neuronen bestehen) bedeutende Störungen des paradoxalen Schlafes zur Folge hat. So scheint es möglich, daß die Schlafphasen durch die Intervention der monoaminergischen Systeme des Gehirnstammes reguliert werden können.


*Riassunto*

Si ammette attualmente che il sonno naturale si compone di due stati differenti: il primo, il sonno propriamente detto, è accompagnato da onde lunghe di natura corticale mentre presenta sempre un'attività tonica muscolare, il secondo, il sonno paradossale che corrisponde all'attività in sogno dell'uomo, è accompagnato da un'attività corticale rapida simile a quella del risveglio mentre nello stesso tempo si constata un'atonia muscolare completa.

Le droghe che agiscono sulle monoamine cerebrali agiscono notevolmente sui due generi di sonno. Si potè dimostrare che l'aumento del tasso di serotonina cerebrale, provocata dall'iniezione di 5-idrossi-tryptophan, poteva provocare un aumento del sonno e diminuire l'attività dei sogni. D'altra parte gli inibitori della monoaminoossidasi hanno un'azione soppressiva spiccata sul sonno paradossale. Le esperienze fatte con la reserpina e con i differenti precursori delle monoamine cerebrali permettono di pensare ugualmente che il sonno sia in rapporto con il metabolismo della serotonina, mentre il sonno paradossale sarebbe in rapporto con il metabolismo delle catecolamine.

Si potè dimostrare inoltre che la distruzione dei nuclei del rafe nel tronco cerebrale, dove sono concentrati la più gran parte dei neuroni serotonergici, provochi la perdita del sonno; la distruzione dei nuclei del loco ceruleo (composti quasi unicamente da neuroni noradrenergici) provoca invece dei disturbi considerevoli del sonno paradossale. Sembra possibile dunque che i differenti stati di sonno possano essere regolati dall'intervenzione dei sistemi monoaminergici del tronco cerebrale.



*Summary*

It is at present admitted that behavioural sleep consists of two different states: the one, sleep proper, is accompanied by slow cortical waves although

there is always a tonic muscular activity; the other form, paradoxical sleep, which corresponds to oneiric activity in man, is accompanied by a rapid cortical activity similar to that of the waking state while there is a total muscular atony.

Drugs which react on the cerebral mono-amines act in a remarkable way on the two states of sleep. It has been shown that, on the one hand, the raising of the level of cerebral serotonin provoked by the injection of 5-hydroxytryptophan, can augment the sleep and diminish the oneiric activity, while, on the other hand, the inhibitors of the monoaminooxydase have a considerable and selective suppressive action on paradoxical sleep. Experience with Reserpine and the different precursors of the monoamines with cerebral action also suggest that sleep is connected with the metabolism of serotonin, while paradoxical sleep is in connection with the metabolism of catecholamines.

It has been shown, furthermore, that the destruction of the Raphé nuclei in the brain stem, where the great majority of serotonergic neurones are concentrated, leads to the disappearance of sleep, while the destruction of the locus coeruleus nuclei (which are almost entirely constituted of noradrenergic neurones) leads to considerable disturbance of paradoxical sleep. It thus seems possible that the states of sleep may be regulated by the intervention of the monoaminergic systems of the brain stem.


Burn J. H. et Rand M. J.: A new interpretation of the adrenergic nerve fiber. In: Advances in Pharmacology, ed. S. Garattini et P. A. Shore, Vol. 1. Academic Press, New York 1962.

Costa E. et Brodie B. B.: Concept of the neurochemical transducer as an organized molecular unit at sympathetic nerve endings. In: Biogenic amines, ed. Himwich. Elsevier, Amsterdam 1964.

Dahlström A. et Fuxe K.: Evidence for the existence of monoamines containing neurons in the central nervous system. Acta physiol. scand., Suppl. *62*, 232 (1964).

Delorme F., Vimont P. et Jouvet D.: Etude statistique du cycle veille-sommeil chez le chat. C.R. Soc. Biol. (Paris) *158*, 2128–2130 (1964).

Delorme F., Jeannerod M. et Jouvet M.: Effets remarquables de la réserpine sur l'activité EEG phasique ponto-géniculo-occipitale. C.R. Soc. Biol. (Paris) *159*, 900–903 (1965).

Fuxe K.: Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. III: The monoamine nerve terminal. Z. Zellforsch. *65*, 573–596 (1965).

George R., Haslett W. L. et Jenden D. J.: A cholinergic mechanism in the brain stem reticular formation: induction of paradoxical sleep. Int. J. Neuropharmacol. *3*, 541–552 (1964).

Green H. et Sawyer J. L.: Biochemical-pharmacological studies with 5-hydroxytryptophan, precursor of serotonin. In: Biogenic amines, ed. Himwich. Elsevier, Amsterdam 1964.

Jeannerod M.: L'activité électrique phasique au cours du sommeil paradoxal. Thèse de Médecine, Lyon 1965.

Jeannerod M., Mouret J. et Jouvet M.: Etude de la motricité oculaire au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat. Electroenceph. clin. Neurophysiol. *18*, 554–566 (1965).

Jouvet D., Vimont P., Delorme F. et Jouvet M.: Etude de la privation de phase paradoxale du sommeil chez le chat. C.R. Soc. Biol. (Paris) *158*, 756–759 (1964).

JOUVET M.: Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. Arch. ital. Biol. *100*, 125–206 (1962).
JOUVET M.: Mechanisms of the states of sleep. A pharmacological approach. Association for research in nervous and mental diseases. New York 1965.
JOUVET M., DELORME F.: Locus coeruleus et sommeil paradoxal. C.R. Soc. Biol. (Paris) *159*, 895–899 (1965).
JOUVET M., JEANNEROD M. et DELORME F.: Organisation du système responsable de l'activité phasique au cours du sommeil paradoxal. C.R. Soc. Biol. (Paris) *159*, 1599–1604 (1965).
JOUVET M., VIMONT P. et DELORME F.: Suppression élective du sommeil paradoxal chez le chat par les inhibiteurs de la monoaminooxydase. C.R. Soc. Biol. (Paris) *159*, 1595–1598 (1965).
KHAZAN N. et SAWYER C. H.: Mechanisms of paradoxical sleep as revealed by neurophysiologic and pharmacologic approaches in the rabbit. Psychopharmacologia (Berl.) *5*, 457 (1964).
LEVY J.: Dérivés des hydrazides et hydrazines inhibiteurs de la monoaminooxydase. Mécanismes évoqués pour justifier leurs effets pharmacologiques. (Actualités pharmacologiques. XIVe série) Masson, Paris 1961.
MATSUMOTO J. et JOUVET M.: Effets de réserpine, DOPA et 5-HTP sur les deux états de sommeil. C.R. Soc. Biol. (Paris) *158*, 2137–2140 (1964).
PLETSCHER A. et GEY K. F.: Drug induced alterations of the metabolism of cerebral monoamines. In: Monoamines et système nerveux central. Masson, Paris 1962.
WIKLER A.: Pharmacologic dissociation of behaviour and EEG «sleep patterns» in dogs-morphine, N. allylmorphine and atropine. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) *79*, 261–265 (1952).