

LE DOSSIER

TEXTE: PHILIPPE LAMBERT - PH.LAMBERT.PH@SKYNET.BE
WWW.PHILIPPE-LAMBERT-JOURNALISTE.BE
PHOTOS: © JOSEP M SURIA/FREEPIK (P.18),
© SPIRA AP ET AL. JAMA NEUROL (P.22)



Les chantiers du sommeil

Un mauvais sommeil pourrait-il contribuer à l'écllosion de diverses pathologies cérébrales, dont la maladie d'Alzheimer ? La question est posée. Depuis peu, en effet, des équipes de chercheurs semblent avoir découvert une fonction particulière du sommeil, qui consisterait à éliminer les toxines accumulées dans le cerveau: la «fonction glymphatique». Elle n'est évidemment pas la seule et de nombreuses inconnues entourent encore le rôle du sommeil. Aujourd'hui, 6 grandes théories, probablement complémentaires, s'efforcent de décrire en quoi il nous est utile de sombrer dans les bras de Morphée

Pourquoi dormons-nous ? Pour récupérer, dira-t-on. Mais, à ce stade, transparait déjà une première incertitude: cet effet réparateur concerne-t-il l'organisme tout entier ou uniquement le cerveau ? En fait, le rôle du sommeil demeure mal connu et sujet à controverses scientifiques. Pour l'heure cependant, 6 grandes théories, toutes plausibles et sans doute complémentaires si leur validité se confirme, méritent d'être prises en considération, d'autant qu'elles semblent souligner que le sommeil remplit diverses fonctions essentielles et dès lors, que s'il est déficient en durée ou en qualité, il expose l'individu à des problèmes de santé physique et mentale.

Or, dans nos sociétés, une importante proportion de la population est en proie à différentes formes de dégradation du sommeil. Par exemple, les travailleurs qui exercent leur métier de nuit ou à horaires variables. Ou les jeunes qui passent une partie de la nuit devant leur smartphone, tablette, etc. «Très préoccupante aussi est l'élévation considérable de la prévalence du syndrome d'apnées et d'hypopnées obstructives du sommeil», indique le professeur Robert Poirrier, responsable jusqu'en 2015 du Laboratoire du sommeil du CHU de Liège. Ainsi, une étude épidémiologique suisse baptisée HypnoLaus a montré que la prévalence de cette affection au sein d'un vaste échantillon de la population lausannoise n'était pas de 5 à 10% comme on le pensait généralement, mais de 49,7% chez les hommes et de 23,4% chez les femmes !» Et l'on pourrait évidemment mentionner d'autres

catégories de «mauvais dormeurs», telles les personnes dépressives, en burn-out ou victimes d'un stress post-traumatique.

Le coût de l'homéothermie

Quelles sont les 6 théories relatives aux fonctions du sommeil ? James Krueger, du collège des sciences médicales de la Washington State University-Spokane, les a résumées dans un article publié en 2016 par *Sleep Medicine Reviews*. L'une d'elles, nous allons y revenir, a trait à une fonction évoquée depuis peu, la fonction «glymphatique», qui se réfère à l'élimination, durant le sommeil, des toxines générées par le fonctionnement cérébral normal. Notamment la protéine bêta-amyloïde dont on sait que l'accumulation sous la forme de plaques dites amyloïdes ou séniles constitue une des signatures anatomopathologiques de la maladie d'Alzheimer. Y aurait-il donc un lien entre la perte de sommeil ou sa fragmentation et cette démence ?

Le fait que le sommeil puisse remplir plusieurs rôles ne paraît pas étonnant dans la mesure où il n'est pas monolithique, mais se scinde en 3 composantes bien connues: le sommeil lent léger, le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal, territoire de nos rêves. «Il serait logique que chacune de ces composantes joue un ou des rôles





Un manque de sommeil retentit négativement sur le système immunitaire. Ainsi, il est associé à une réduction de l'efficacité de la vaccination.



spécifiques, estime le professeur Poirrier. D'autant qu'il y a une évolution du sommeil à travers les espèces. Par exemple, le sommeil paradoxal n'a pas cours chez les reptiles.»

Selon une première théorie, le sommeil renforcerait les défenses immunitaires. D'après plusieurs auteurs, dont Luca Imeri, de l'Université de Milan, ou Lenin Besedovsky, de l'Université de Tübingen, il existe des évidences selon lesquelles le sommeil ou l'absence de sommeil influent, respectivement de façon positive ou de façon négative, sur les paramètres du système immunitaire. Ainsi, un manque de sommeil est associé à une réduction de l'efficacité de la vaccination. De même, nombreuses sont les études qui mettent en exergue l'influence du sommeil dans le décours des maladies infectieuses. Comme le mentionne James Krueger, cette première théorie (et d'autres) ne fournit néanmoins aucune explication au fait que le sommeil s'accompagne d'un état d'inconscience.

Lorsque nous dormons, le métabolisme de l'ensemble de notre organisme s'avère plus faible que le métabolisme de base à l'éveil. C'est sur cette réalité que repose la deuxième théorie. Elle postule en effet que le sommeil oblige le corps entier à se placer en usage calorique moindre. L'hypothèse est que, de la sorte, se restaureraient nos réserves énergétiques amoindries par

nos activités, notre organisme étant incapable d'assurer son approvisionnement énergétique s'il consommait en permanence la même quantité d'énergie qu'à l'éveil. Selon Krueger, la réduction de la consommation énergétique durant le sommeil a probablement une valeur adaptative. *«La suspension de la conscience est peut-être l'élément qui permet cette économie»,* suggère le professeur Poirrier. Et d'ajouter: *«L'être humain est homéotherme. Cette qualité qu'il partage avec les autres mammifères et les oiseaux lui offre un gain substantiel: la capacité de coloniser la planète. Les animaux poïkilothermes sont dépendants de l'environnement, qui doit leur assurer un minimum thermique. Raison pour laquelle on ne rencontre pas de reptiles, par exemple, dans les latitudes Nord.»*

L'homéothermie a cependant un coût. Alors que, pour se refroidir et économiser ainsi de l'énergie, les animaux poïkilothermes se réfugient dans certains environnements (les eaux froides dans le cas des requins, par exemple), l'être humain, dont la température corporelle gravite en permanence autour de 36,5 °C, trouverait son «salut» dans le sommeil lent profond pour limiter sa consommation énergétique et reconstituer ses réserves.

De grands banquets

Toutefois, le bénéfice métabolique du sommeil pour l'organisme pris dans sa globalité se révèle modeste par rapport au prix à payer: l'inaptitude à interagir avec l'environnement. Aussi certains auteurs avancent-ils - c'est la 3^e théorie - que le gain énergétique concernerait essentiellement le cerveau, qui serait doté d'une fonction métabolique spécifique. Cette hypothèse semble corroborée par plusieurs travaux chez l'homme réalisés en tomographie par émission de positons (Pet scan), où il apparaît que la consommation de glucose par le cerveau est environ 2 fois plus importante durant l'éveil que durant le sommeil lent profond et qu'ainsi s'opère probablement un stockage d'énergie sous forme de glycogène. En revanche, la consommation de glucose est plus élevée au cours des phases de sommeil paradoxal que pendant l'éveil. À telle enseigne que la fonction jouée par le sommeil dans l'économie d'énergie cérébrale, si tant est qu'elle soit bien réelle, se circonscrirait dès lors au sommeil lent profond.

Quel serait alors le rôle du sommeil paradoxal ? *«Selon certaines hypothèses, il pourrait traduire une réactivation de l'ensemble du cerveau, laquelle servirait de support, à travers les rêves, à une conscience interne basée sur des souvenirs, fussent-ils fréquemment distordus par nos affects»,* rapporte Robert Poirrier. Il rappelle que,

dans leurs rêves, les prisonniers des camps de concentration nazis se représentaient souvent en train de participer à de grands banquets au cours desquels ils mangeaient énormément. Or, précisément, quand ils se réveillaient, la nourriture faisait défaut. Quel était donc l'intérêt de tels rêves chez des personnes affamées ? «*J'é mets une hypothèse assez spéculative, dit le neurologue liégeois. Cette conscience interne, mnésique, devait avoir des vertus adaptatives, car on peut penser qu'elle avait pour résultat d'inciter l'individu à se centrer sur ce qui devait être l'objectif principal de son activité diurne: trouver des aliments afin de survivre.*» Quant à l'énergie stockée durant le sommeil lent profond, elle offrirait au cerveau les ressources nécessaires tant à son activité diurne qu'au sommeil paradoxal et partant, à l'élaboration des rêves.

D'après une 4^e théorie, une autre fonction du sommeil consisterait à restaurer des performances cognitives et comportementales qui se seraient dégradées durant l'éveil. En 1983, une étude publiée dans *Psychophysiology* et dont le premier auteur était Roger Rosa, de l'Université de Cincinnati, montrait que dormir rétablissait les performances érodées à la suite d'une privation de sommeil. «*En quelque sorte, la mise à l'arrêt des réseaux neuronaux concernés leur permettait de se réhabiliter dans leur fonctionnement*», commente Robert Poirrier. En outre, une équipe conduite par Siobhan Banks, de l'Université de Pennsylvanie, arriva en 2010 à la conclusion que la récupération de ces performances était «dose-dépendante», c'est-à-dire fonction de la quantité de sommeil dont a bénéficié l'individu.

Plasticité cérébrale

Une propriété essentielle des cellules neuronales est d'être connectées en réseaux par le biais des synapses (1), zones de jonction entre neurones. Selon différents auteurs, le sommeil favoriserait cette connectivité et la plasticité cérébrale, laquelle orchestre en quelque sorte un grand jeu de construction et de démolition auquel participent nos quelque 100 milliards de neurones et les 10 000 connexions, en moyenne, par lesquelles chacun d'eux est relié à d'autres cellules nerveuses. Notre cerveau est en perpétuel remaniement. Le simple fait de lire un livre ou de voir un voisin traverser la rue y produit des aménagements, renforçant des connexions synaptiques et des réseaux neuronaux, en éliminant d'autres, et cela afin d'assurer des réponses adéquates à des stimuli extérieurs.

«*Par les perceptions et les interactions dont il est le théâtre, l'éveil est propice à la création de synapses, explique le professeur Poirrier. Chez la drosophile,*

qui est dépourvue de boîte crânienne, on s'aperçoit que le cerveau grossit si l'on maintient l'animal en activité permanente par des moyens techniques, telle la projection incessante de rayons laser. Par contre, dès qu'on laisse l'insecte accéder au repos, la taille de son cerveau diminue. En fait, la drosophile élimine alors les synapses qui ne sont pas utiles à sa survie. De la même manière, le sommeil chez l'être humain contribuerait à la stabilisation des connexions neuronales présentant un intérêt pour sa survie ainsi que pour sa vie sociale, notamment, et à l'élimination des synapses devenues sans intérêt.» Par exemple, à quoi bon pouvoir se remémorer qu'un inconnu attendant le bus portait un pull bleu ?... Mieux vaut désencombrer sa mémoire.

Le fait que le sommeil puisse remplir plusieurs rôles ne paraît pas étonnant dans la mesure où il n'est pas monolithique, mais se scinde en 3 composantes. Il serait logique que chacune d'elles joue un ou des rôles spécifiques.

Vidanges neuronales

Mais la théorie qui, pour l'heure, interpelle le plus les chercheurs est assurément celle qui propose l'existence d'une fonction du sommeil restée dans l'ombre jusqu'il y a peu: la fonction dite glymphatique, qui consisterait en l'élimination, durant le sommeil, des substances toxiques accumulées dans le système nerveux central. Dans son article de synthèse, James Krueger se réfère entre autres à des travaux publiés dans *Science* en 2013 et dont le premier auteur est Lulu Xie (Université de Rochester, aux États-Unis). Les chercheurs y montrent que tant chez les rongeurs que chez les humains, il y a accumulation de substances toxiques dans le système nerveux central au cours de l'éveil, en raison de l'accroissement de l'activité cellulaire qui lui est associée. Il peut s'agir entre autres de lactate, d'énolase, de gaz carbonique, mais également de protéines bêta-amyloïde et de protéines tau, dont l'implication dans la maladie d'Alzheimer est bien connue.

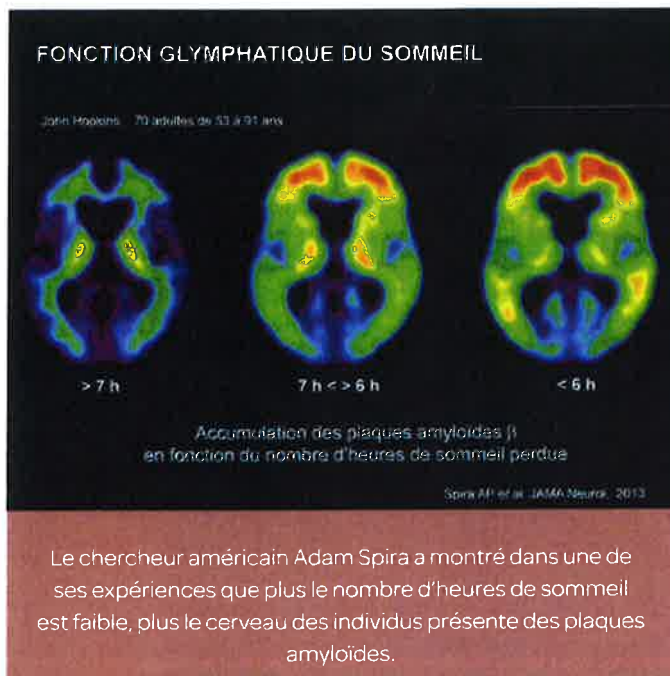
L'accumulation de ces produits toxiques entraîne une augmentation de la pression osmotique et du volume cellulaire. Mais comment sont-ils évacués ? Par les fluides interstitiels intercellulaires, lesquels aboutissent dans la circulation sanguine. En 2015, un système lymphatique cérébral a été décrit dans le magazine *Nature* par une équipe dirigée par Antoine Louveau, de l'Université de Virginie. Il pourrait s'agir d'une autre voie pour l'évacuation des fluides chargés en substances neurotoxiques. Quoi qu'il en soit, le groupe de

(1) La synapse est le site de connexion et de transmission d'information entre 2 neurones (ou entre un neurone et une cellule musculaire).





Xie a découvert que l'espace interstitiel entre les neurones augmente durant le sommeil et sous anesthésie, alors que les volumes cellulaires, eux, se réduisent. En d'autres termes, c'est durant le sommeil que les neurones se «vidangeraient» de leurs toxines. Ce qui pourrait signifier qu'un sommeil insuffisant ou de mauvaise qualité participerait à faire le lit de la maladie d'Alzheimer, les protéines toxiques à l'origine des lésions caractéristiques de l'affection n'étant pas adéquatement éliminées.



Le chercheur américain Adam Spira a montré dans une de ses expériences que plus le nombre d'heures de sommeil est faible, plus le cerveau des individus présente des plaques amyloïdes.

Le professeur Poirrier évoque à ce propos plusieurs travaux récents. Ainsi fut publié en 2013, dans *JAMA Neurology*, un article interpellant d'Adam Spira (Université Johns Hopkins) et collaborateurs. Les chercheurs s'intéressèrent à 70 adultes âgés de 53 à 91 ans, qu'ils répartirent

selon trois groupes. Dans le 1^{er} figuraient les participants qui rapportaient avoir dormi moins de 6h par nuit au cours des semaines précédentes. Dans le 2^e, le nombre d'heures de sommeil était de 6 à 7h et dans le 3^e, supérieur à 7h. Lors d'un examen en imagerie par résonance magnétique (IRM), il apparut que plus le nombre d'heures de

sommeil était faible, plus le cerveau des individus présentait de plaques amyloïdes. «Cela ne signifie pas pour autant que le manque de sommeil conduit inévitablement à la maladie d'Alzheimer, mais les observations de Spira soulèvent de légitimes interrogations», dit Robert Poirrier.

En février 2018 paraissait, dans le magazine *BMC Psychiatry*, un article d'un groupe de chercheurs de la I-Shou University de Taïwan. Il faisait état d'une étude épidémiologique portant sur 51 734 patients ayant reçu le diagnostic d'insomnie primaire entre 2002 et 2004. Chez eux, le risque de démence était plus de 2 fois supérieur à celui relevé dans une population témoin composée de 258 715 personnes ne souffrant pas d'insomnie chronique.

Toujours en février 2018, des chercheurs de l'Université de Göteborg publièrent cependant un article dans lequel ils aboutissaient à la conclusion que la privation de 5 nuits de sommeil n'influaient pas sur la production de plaques amyloïdes. Leurs résultats s'appuyaient sur des données de neuroimagerie et une analyse approfondie de l'ensemble des biomarqueurs pertinents. Les participants à cette étude n'étaient pas des insomniaques chroniques, ce qui constitue une nuance importante si l'on veut se livrer au jeu des comparaisons avec les recherches de Spira.

Le lit de la démence ?

Une étude plus récente encore, publiée dans le magazine *PNAS* le 9 avril 2018, semble contredire radicalement les données émanant du groupe de l'Université de Göteborg. L'équipe d'Ehsan Shokri-Kojori, des *National Institutes of Health* à Bethesda, a testé, chez 20 sujets en bonne santé et sans antécédents de troubles cérébraux, l'impact de la privation de sommeil sur les taux de la protéine bêta-amyloïde. Les participants passèrent 2 nuits au laboratoire, l'une où ils purent dormir normalement, ensuite une autre où il leur fut impossible de fermer l'œil. Le matin, après chacune de ces nuits, leur taux de bêta-amyloïde fut évalué par neuroimagerie. Il s'avéra significativement plus élevé après la nuit sans sommeil, et ce dans des régions cérébrales primordiales pour la mémoire et la pensée: l'hippocampe, structure très impliquée dans les processus mnésiques, dont on sait qu'elle est souvent affectée précocement dans la maladie d'Alzheimer, et le thalamus, essentiel pour relayer l'information sensorielle au cerveau.

Selon le professeur Andrew Varga, du *Mount Sinai Health System* (New York), les neuroscientifiques soupçonnent que tout neurone actif contribue à la production de la protéine bêta-amyloïde.

C'est durant le sommeil que les neurones se «vidangeraient» de leurs toxines. Ce qui pourrait signifier qu'un sommeil insuffisant ou de mauvaise qualité participerait à faire le lit de la maladie d'Alzheimer.

en 3 groupes. Dans le 1^{er} figuraient les participants qui rapportaient avoir dormi moins de 6h par nuit au cours des semaines précédentes. Dans le 2^e, le nombre d'heures de sommeil était de 6 à 7h et dans le 3^e, supérieur à 7h. Lors d'un examen en imagerie par résonance magnétique (IRM), il apparut que plus le nombre d'heures de

Aussi 2 hypothèses non mutuellement exclusives ont-elles été avancées pour expliquer les résultats du groupe d'Ehsan Shokri-Kojori. D'une part, il se pourrait que demeurant actifs, les neurones des individus qui ne dorment pas favorisent l'accumulation de bêta-amyloïde. D'autre part, l'explication pourrait se trouver dans le fait que la protéine ne serait pas éliminée puisque, en l'absence de sommeil, la fonction glymphatique se révélerait inopérante.

Évidemment, plusieurs questions demeurent en suspens. Primo, un taux élevé de protéine amyloïde augmente-t-il réellement le risque de formation de plaques du même nom et donc la probabilité d'éclosion d'une maladie d'Alzheimer. Secundo, un sommeil réparateur efface-t-il les traces d'une nuit d'insomnie ? Affaire à suivre.

Aujourd'hui, la preuve d'un lien entre un mauvais sommeil et la démence d'Alzheimer n'est pas encore formellement établie, mais à la lumière de l'importance des fonctions remplies par le sommeil, il semble primordial de bien dormir ! **A**

LA MÉCANIQUE DU SOMMEIL

Le temps de sommeil chez les humains s'inscrit sur une courbe de Gauss (courbe en cloche), et ce, pour chaque catégorie d'âge. Entre 20 et 25 ans, la majorité des individus dorment 8 h; 5% d'entre eux se contentent cependant de moins de 6 h, tandis que 10 autres pour cent s'abandonnent 9 h par jour dans les bras de Morphée. La moyenne de temps de sommeil diminue avec l'âge, n'atteignant plus que 5 ou 6 h chez les sexagénaires.

Qu'on soit petit ou gros dormeur, on a besoin, quand on est encore jeune, de 100 à 120 min de sommeil lent profond et de 100 min de sommeil paradoxal, chiffres qui s'érodent progressivement avec l'âge. Au rythme circadien veille-sommeil se superpose un rythme ultradien, donc de périodicité plus courte. De l'ordre de 90 à 100 min, il caractérise un cycle de sommeil, c'est-à-dire une succession de phases de sommeil lent et de sommeil paradoxal. Une nuit normale comprendra 4 ou 5 de ces cycles, rarement 6. Au sein de chacun d'eux, la quantité respective de sommeil lent et de sommeil paradoxal pourra fluctuer: 60 min contre 40, 30 contre 70, etc.

La mécanique nocturne

Chaque nuit, si nous dormons bien, nous traversons 4 ou 5 cycles d'environ 90 minutes

Endormissement, durant 5 à 10 minutes
(bâillements et engourdissement général)

Les yeux se ferment, le cœur et la respiration ralentissent. Le cerveau entend, mais ne comprend plus.

Le cerveau n'entend plus. Muscles relâchés, température basse, respiration très lente et régulière.

Le cerveau s'active. Mouvement rapide des yeux sous les paupières, pouls et respiration irréguliers. Déclenchement des rêves.

A la fin de cette phase, réveil ou début d'une nouvelle phase de sommeil lent léger.

Phase la plus intense et la plus bénéfique du sommeil. Le corps se remet de la fatigue physique de la journée.



Le sommeil lent est lui-même une entité divisible dont on a pu distinguer 4 stades grâce aux études polygraphiques. Ces dernières reposent sur différents paramètres qui représentent autant de marqueurs des différentes étapes du sommeil lent: activité des yeux, des muscles, du cerveau...

Le **premier stade** du sommeil lent est un état de somnolence. Il s'avère essentiel dans la mesure où il permet au système nerveux autonome de vérifier que toutes les fonctions vitales de l'individu sont assurées. Raison pour laquelle le sommeil s'installera difficilement chez une personne asthmatique, par exemple. Le **stade 2**, lui, est le support d'un sommeil léger, auquel correspond un métabolisme cérébral presque aussi intense que celui rencontré à l'éveil. Il consolide un état d'inconscience qui, selon l'expression du professeur Poirrier, permet de tomber dans la grande cuve du sommeil lent profond (**stades 3 et 4**), lequel va se morceler pour s'inscrire dans les cycles évolutifs précédemment et y cohabiter avec des épisodes de sommeil paradoxal.

Plus de 85% des personnes que l'on réveille durant ces épisodes sont à même de rapporter un rêve. Et la production onirique se révèle d'autant plus riche que le sujet est entré dans les cycles de sommeil de fin de nuit.