

***L*imagerie fonctionnelle du sommeil humain**

L'être humain passe en moyenne un tiers de son existence en sommeil. Le sommeil est traditionnellement considéré comme un état de repos durant lequel le fonctionnement cérébral diminue, comme en témoigne l'altération importante de la conscience qui l'accompagne. Pourtant, les recherches menées au cours des cinquante dernières années ont bien montré que le sommeil n'est pas un simple état d'inactivité: des processus neuronaux actifs expliquent la génération des phases de sommeil. L'étude du sommeil se justifie donc au même titre que l'exploration des processus cognitifs tels que la perception, la mémoire, l'attention ou le langage.

Chez l'animal, l'exploration des états de sommeil a permis de mieux connaître les mécanismes qui engendrent les phases de sommeil lent et paradoxal. Le rôle des structures sous-corticales (tronc cérébral, thalamus et télencéphale basal) a plus particulièrement été exploré. A l'inverse, les processus survenant dans le cortex restent moins bien connus. On ignore, en particulier, les relations fonctionnelles qui s'établissent entre les différentes régions corticales.

Les techniques d'imagerie fonctionnelle (résonance magnétique fonctionnelle - IRMf [1]; tomographie à émission de positons - TEP [2-5]) offrent actuellement la possibilité d'explorer l'anatomie fonctionnelle du sommeil chez l'homme à un niveau macroscopique. Le présent article résume les derniers résultats obtenus dans ce domaine. Leur discussion, à la lumière des données accumulées chez l'animal, facilite leur compréhension et permet d'en apprécier le caractère original.

Le sommeil lent

Chez l'homme, durant le sommeil lent, le métabolisme cérébral diminue par rapport à l'éveil. Cette diminution s'amorce en sommeil lent léger (-11 %; [6]) et devient maximale en sommeil lent profond (-40 %; [7]). Des variations similaires du débit sanguin cérébral (DSC) ont été décrites [8]. Ces modifications métaboliques s'expliquent par la diminution du taux moyen de décharges neuronales durant le sommeil.

Chez l'animal, lors de l'endormissement en sommeil lent, les structures activatrices du tronc cérébral cessent d'activer de manière tonique les noyaux thalamiques [9, 10]. Ceux-ci adoptent alors un mode de décharges en bouffées et déclenchent ainsi une cascade d'événements qui conduisent à la génération des fuseaux du sommeil, puis au rythme delta (1 à 4 Hz) et au rythme lent (0,1 à 1 Hz). Ces rythmes se caractérisent par de longues périodes d'hyperpolarisation durant lesquelles les neurones restent silencieux. La répercussion métabolique de ces rythmes consiste donc en une diminution du métabolisme et du débit régionaux.

Les études en TEP ont montré chez l'homme que le sommeil lent profond s'accompagnait d'une désactivation du tegmentum pontique et mésencéphalique et des noyaux thalamiques [4, 11] (*figure 1*). En outre, une corrélation négative significative a été montrée entre le débit sanguin thalamique et la puissance spectrale dans la bande de fréquence des fuseaux et dans la bande delta [3]. Ces résultats montrent que les régions dont le débit sanguin céré-

bral diminue le plus sont effectivement celles dont on a montré, chez l'animal, qu'elles étaient intimement liées à la génération des rythmes du sommeil lent. Ces résultats suggèrent également que les processus qui engendrent le sommeil lent chez l'homme sont voisins de ceux décrits chez l'animal.

Les rythmes du sommeil lent, et en particulier le rythme delta, envahissent l'ensemble du cortex et organisent l'activité cellulaire en oscillations synchrones dans de larges populations neuronales. De manière inattendue, la neuroimagerie fonctionnelle montre que ces phénomènes ne sont pas homogènes dans tout le cortex (*figure 1*): certaines aires corticales sont significativement plus désactivées que le reste du cortex. Parmi ces régions, le cortex fronto-orbitaire et le cortex cingulaire antérieur ont systématiquement été rapportés. Sur le plan cellulaire, on ignore si cette diminution marquée du débit sanguin cérébral reflète une modulation particulière des rythmes du sommeil lent dans ces régions.

A l'éveil, le cortex fronto-orbitaire et cingulaire antérieur interviennent dans la régulation de l'humeur, du comportement social ainsi que dans les mécanismes de prise de décision. Il existe dans la littérature un faisceau d'arguments qui suggèrent que le sommeil lent profond pourrait intervenir dans la régulation de l'affect et du comportement [4]. Cette hypothèse de travail mérite de plus amples investigations.

Le sommeil paradoxal

Au plan cellulaire, l'expérimentation animale a bien établi que le sommeil

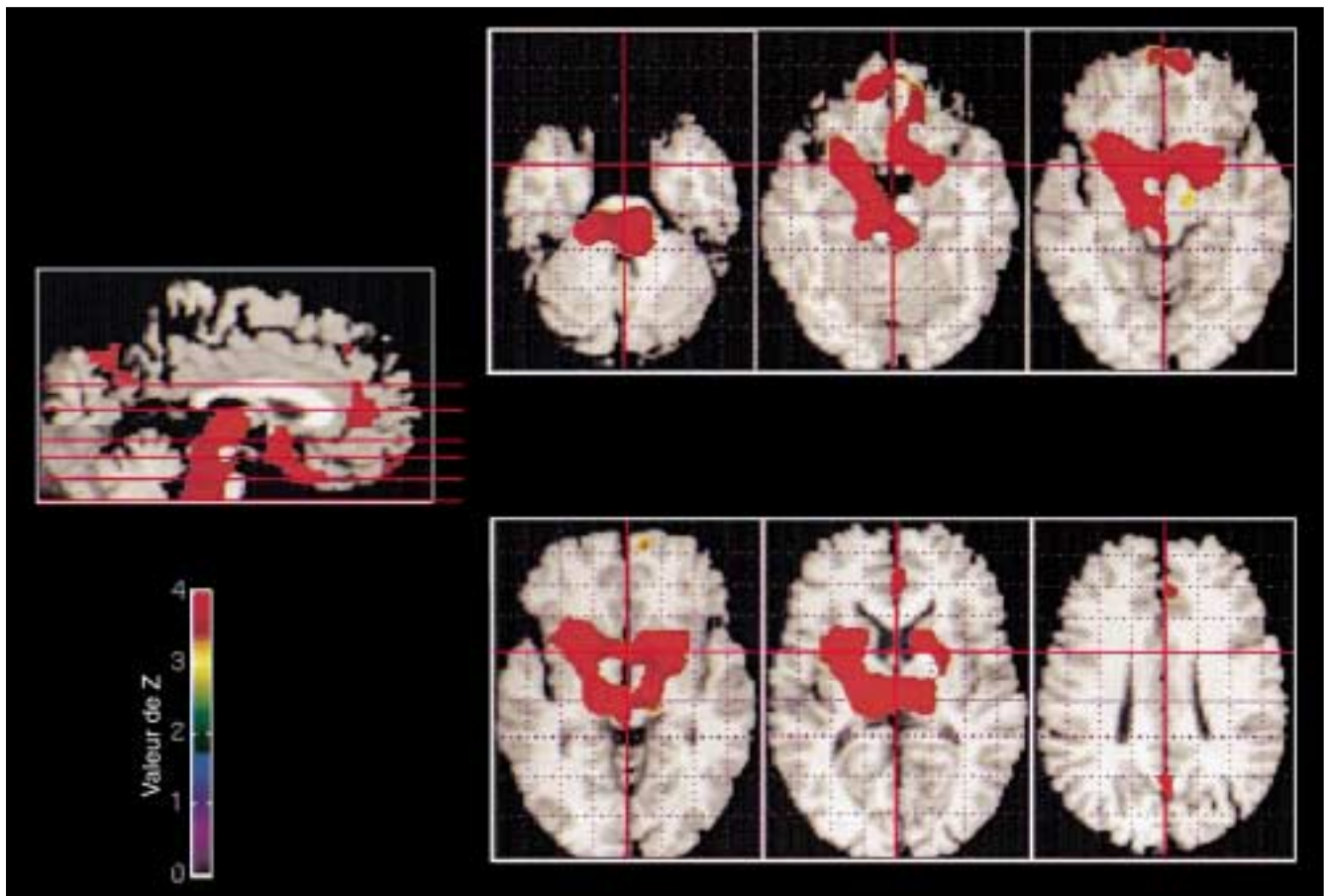


Figure 1. **Régions cérébrales qui se désactivent le plus durant le sommeil lent profond.** Les données sont affichées dans l'espace de Talairach et placées sur une IRM standard, elle-même normalisée dans cet espace. Un plan sagittal indique la position des six plans transverses repris (-28, -16, -8, -4, 8 et 24 mm par rapport au plan bicommissural). L'échelle de couleurs représente la signification statistique des résultats. La droite des plans transverses représente la gauche des sujets, la partie antérieure du cerveau étant en haut. (Reproduit avec la permission du Journal of Neuroscience [4].)

paradoxal se caractérise par une activité importante des noyaux mésopontiques. Ceux-ci activent les noyaux thalamiques qui transmettent l'activation à l'ensemble du cortex. Les données acquises en TEP suggèrent que les mêmes structures sont intimement liées à la génération du sommeil paradoxal humain, comme en témoignent l'activation significative du tegmentum pontique et des noyaux thalamiques qui a été rapportée [5, 11] (figure 2).

Une nouvelle fois, l'apport de l'imagerie fonctionnelle a été de montrer chez l'homme que l'activation télencéphalique n'est pas homogène en sommeil paradoxal (figure 2): les structures limbiques et paralimbiques sont plus activées que le reste du cor-

tex. La localisation précise de ces activations reste sujette à discussion. Certains les détectent dans l'hippocampe [11], d'autres dans l'amygdale [9], d'autres enfin dans ces deux structures simultanément [12]. Tous rapportent une activation particulière du cortex cingulaire antérieur [5, 11, 12]. En outre, on constate parfois (mais pas constamment [5]) une activation des cortex temporaux, occipitaux [11, 12] et insulaires [12]. Cette activation des cortex postérieurs toucherait davantage les cortex associatifs que les cortex primaires [13].

De manière non moins intéressante, certaines régions cérébrales sont systématiquement moins actives que le reste du cortex, en particulier les cor-

tex pariétaux et préfrontaux. Cette distribution de l'activité corticale suggère une modulation du fonctionnement cortical par les complexes amygdaliens. En effet, toutes les régions les plus activées (cortex cingulaire antérieur, cortex temporaux et occipitaux) reçoivent un important contingent de fibres amygdaliennes alors que les régions relativement désactivées (cortex préfrontal, cortex pariétal) n'en reçoivent quasiment pas. Des recherches ultérieures, tant chez l'homme que chez l'animal, sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse de travail.

Ces données fonctionnelles permettent également d'émettre des hypothèses concernant les bases biologiques de l'activité onirique. En effet, celle-ci

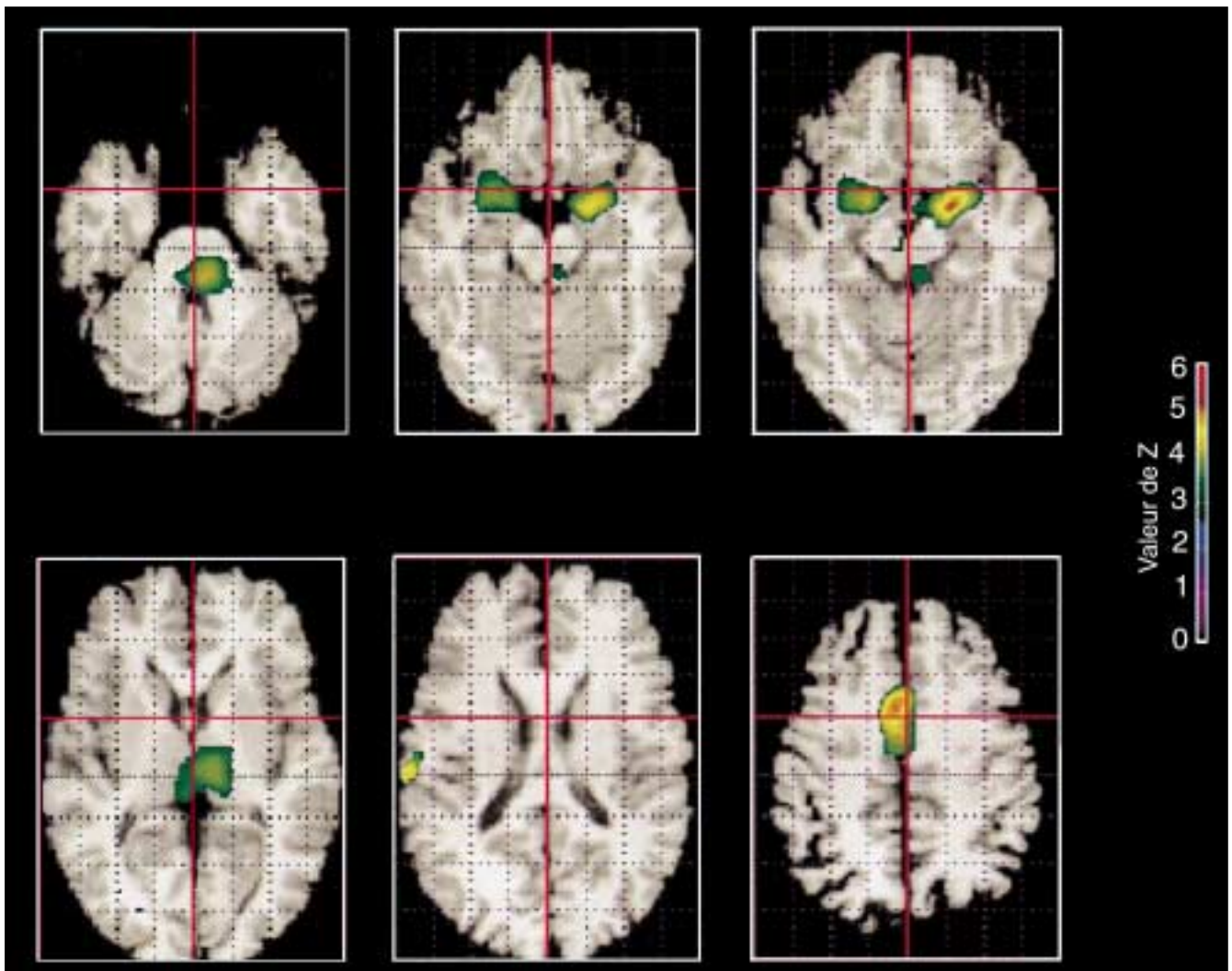


Figure 2. **Régions cérébrales qui sont le plus activées durant le sommeil paradoxal.** Les données sont affichées dans l'espace de Talairach et placées sur une IRM standard, elle-même normalisée dans cet espace. Six plans transverses sont repris (-28, -16, -12, 4, 16 et 40 mm par rapport au plan bicommissural). L'échelle de couleur représente la signification statistique des résultats. La droite des plans transverses représente la gauche des sujets. (Reproduit avec la permission de Nature [5] copyright 1996 McMillan Magazines Ltd.)

présente des caractéristiques bien établies. Ainsi, les rêves ont toujours un contenu sensoriel, principalement visuel et auditif, qui pourrait correspondre aux activations temporo-pariétales décrites plus haut. En outre, les rêves possèdent souvent un contenu émotionnel important qui pourrait s'expliquer par l'activité des complexes amygdaliens. De même, le manque de critique du rêveur sur le contenu de ses rêves, en général bizarre ou illogique, pourrait s'expliquer par la

désactivation relative des cortex préfrontaux. Celle-ci pourrait également rendre compte de la perte de la notion temporelle, souvent observée dans les rêves, et de l'amnésie du rêve au réveil.

Perspectives

Les études en neuroimagerie fonctionnelle n'ont jusqu'à présent fourni qu'une description statique des processus du sommeil humain normal. De nouveaux modes d'ana-

lyse permettent maintenant d'explorer les interactions que les différentes régions cérébrales entretiennent entre elles pendant le sommeil. Ces analyses tentent d'estimer la connectivité intracérébrale, c'est-à-dire la manière dont les régions cérébrales s'influencent mutuellement.

Par exemple, nous avons testé de manière explicite l'hypothèse selon laquelle les cortex postérieurs (temporaux et/ou occipitaux) sont modulés par des complexes amygdaliens,

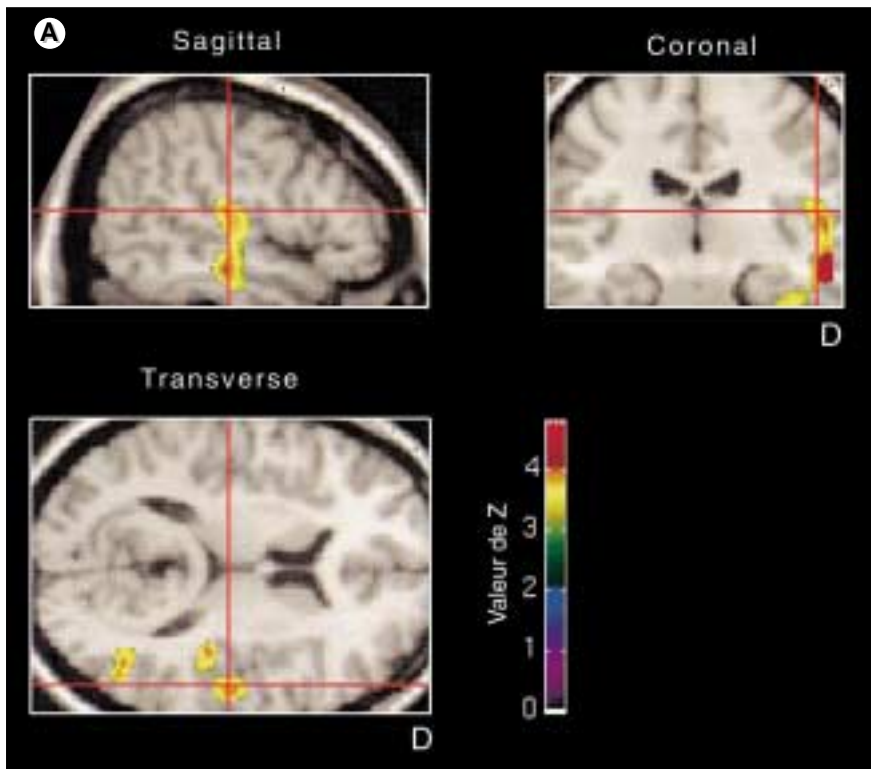
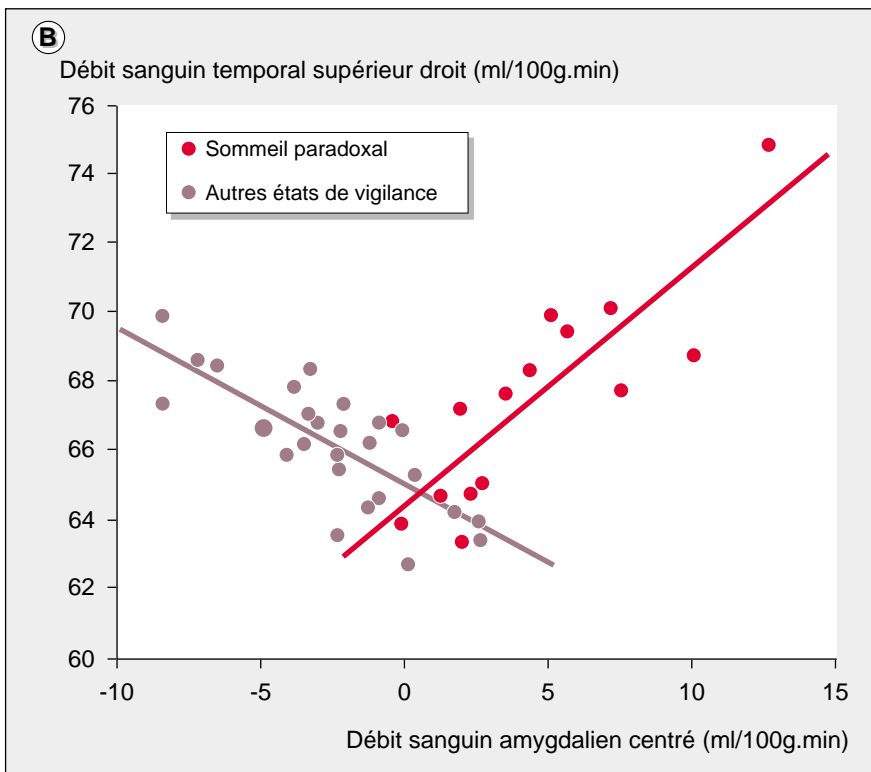


Figure 3. **Interaction psychophysiologique.** A. Il existe une modulation significative de l'activité du cortex temporal supérieur droit par l'amygdale droite, uniquement dans le contexte du sommeil paradoxal. La région temporelle est placée dans les trois plans de l'espace, sous le marqueur en croix. L'échelle de couleur représente la signification statistique des résultats. B. La différence de modulation apparaît clairement dans le graphe qui reprend les valeurs du débit amygdalien droit (centrées) et les valeurs ajustées de débit temporal supérieur, en sommeil paradoxal (rouge) et dans les autres états de vigilance (bistre). D: droite.



dans le contexte particulier du sommeil paradoxal. Les résultats de notre analyse (figure 3) montrent que l'activité du cortex temporal supérieur (une région richement innervée par l'amygdale) est effectivement modulée par l'amygdale, et de manière spécifique en sommeil paradoxal. Cet exemple montre donc l'intérêt des analyses de la connectivité cérébrale: l'activation du cortex temporal supérieur droit, sous l'influence des complexes amygdaliens, ne survient que dans le contexte du sommeil paradoxal. Enfin, l'effort de recherche se porte sur l'utilisation simultanée de plusieurs techniques de neuro-imagerie (par exemple, la TEP et l'électroencéphalographie). En effet, chaque technique de neuro-imagerie fonctionnelle présente ses propres avantages et inconvénients, en termes de résolution spatiale et temporelle. L'exploration multimodale des phénomènes cérébraux va permettre de décrire avec plus de précision encore le décours spatio-temporel des activations cérébrales. Cette approche nouvelle fournira dans l'avenir un grand nombre de nouvelles données originales concernant le sommeil humain ■

RÉFÉRENCES

1. Sutton JP, Breiter HC, Caplan JC. Human V1 activation during REM sleep detected by fMRI. *Soc Neurosci Abstr* 1997; 22 : 690.
2. Braun AR, Balkin TJ, Wesensten NJ, *et al.* Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle – An (H₂O)-O-15 PET study. *Brain* 1997; 120: 1173-97.
3. Hoffle N, Paus T, Reutens D, *et al.* Regional cerebral blood flow changes as a function of delta and spindle activity during slow wave sleep in humans. *J Neurosci* 1997; 17: 4800-8.
4. Maquet P, Degueldre C, Delfiore G, *et al.* Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. *J Neurosci* 1997; 17: 2807-12.
5. Maquet P, Péters JM, Aerts J, *et al.* Functional neuroanatomy of human rapid eye movement sleep and dreaming. *Nature* 1996; 383: 163-6.
6. Maquet P, Dive D, Salmon E, *et al.* Cerebral glucose utilization during stage 2 sleep in man. *Brain Res* 1992; 571 : 149-53.
7. Maquet P, Dive D, Salmon E, *et al.* Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method. *Brain Res* 1990; 513: 136-43.
8. Franzini C. Brain metabolism and blood flow during sleep. *J Sleep Res* 1992; 1: 3-16.
9. Steriade M, Jones EG, Llinas RR. *Thalamic oscillations and signalling*. New York: John Wiley and Sons; 1990: 431 p.
10. Steriade M, McCarley RW. *Brainstem control of wakefulness and sleep*. New York: Plenum Press, 1990, 499 p.
11. Braun AR, Balkin TJ, Wesensten NJ, *et al.* Regional cerebral blood flow measured by H₂¹⁵O positron emission tomography (PET) during discrete stages of the human sleep-wake cycle. *Neurology* 1992; 42 (suppl 3): 182.
12. Nofzinger EA, Mintun MA, Wiseman M, Kupfer DJ, Moore RY. Forebrain activation in REM sleep: an FDG PET study. *Brain Res* 1997; 770: 192-201.
13. Braun AR, Balkin TJ, Wesensten NJ, *et al.* Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science* 1998; 279: 91-5.

Pierre Maquet

Chercheur qualifié du Fonds National de la Recherche Scientifique de Belgique, Centre de Recherches du Cyclotron, Université de Liège, Belgique. Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

* GLOSSAIRE *

SPM: la statistical parametric mapping est un mode d'analyse statistique adapté à la neuro-imagerie fonctionnelle. Mise au point à Londres (Wellcome Institute of Cognitive Neurology, Professeur Frackowiak), elle devient la méthode de référence dans le domaine.

Valeur de débit ajustée: il s'agit de la valeur régionale de débit estimée dans une région cérébrale activée, après prise en compte des variations éventuelles de débit sanguin global.

Espace de Talairach: c'est un espace de référence décrit par le neurochirurgien français Talairach, à des fins de stéréotaxie. Il permet de caractériser chaque région cérébrale par des coordonnées précises dans les trois plans de l'espace. Actuellement, il s'agit du système de référence spatiale le plus utilisé par les laboratoires de neuro-imagerie fonctionnelle. Il facilite grandement la comparaison des résultats entre laboratoires.

Analyse catégorique: c'est une forme d'analyse où l'on procède à la comparaison entre deux distributions régionales d'activité. Il s'apparente à un test t de Student. Un autre mode d'analyse se fonde sur les régressions statistiques entre l'activité cérébrale régionale et un paramètre donné.

TIRÉS À PART

P. Maquet.