

privation de  
sommeil

# Rôle des récepteurs métabotropiques du glutamate dans les conséquences de la privation de sommeil

Sebastian C. Holst<sup>a,d</sup>, Hans-Peter Landolt<sup>a,b,c,d</sup>

<sup>a</sup> Institut für Pharmakologie und Toxikologie; <sup>b</sup> Klinischer Forschungsschwerpunkt Sleep & Health; <sup>c</sup> Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ); <sup>d</sup> Zürich Zentrum für Integrative Humanphysiologie (ZIHP), Universität Zürich, Zürich



## Contexte

Nous passons environ un tiers de notre vie à dormir. Toutefois, la question «Pourquoi dormons-nous?» reste encore largement sans réponse. Ainsi, la fonction biologique du sommeil est actuellement l'une des questions ouvertes les plus brûlantes des neurosciences et de la recherche médicale.

Il est bien documenté que les troubles du rythme veille-sommeil (par ex. insomnie chronique) altèrent la qualité de vie et souvent aussi les performances cognitives des patients et constituent des facteurs de risque majeurs de développement de maladies affectives. Depuis l'Antiquité, les troubles du sommeil représentent l'une des principales caractéristiques de la dépression. La privation de sommeil (durant toute une nuit ou durant la deuxième partie de la nuit) permet d'améliorer les symptômes dépressifs en l'espace de quelques heures [1]. Afin de comprendre les mécanismes sous-jacents à la «thérapie d'éveil» et de pouvoir éventuellement les exploiter pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques, il est essentiel d'élucider les principes moléculaires de la régulation du cycle veille-sommeil et, en particulier, de l'homéostasie veille-sommeil (c.-à-d. l'augmentation de la pression de sommeil durant l'état de veille et la diminution de la pression de sommeil durant le sommeil).

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur dans le cerveau et joue un rôle essentiel dans la plasticité neuronale, qui est à la base à la fois de l'apprentissage et de la mémoire. Une perturbation des processus glutamatergiques de la plasticité peut contribuer à la survenue d'une dépression, mais également de certaines formes génétiques de retard mental comme le syndrome de l'X fragile (SXF) [2]. Il a en effet été récemment démontré que chez les patients dépressifs, la disponibilité des récepteurs métabotropiques du glutamate de type 5 (mGlu5) est réduite dans différentes régions du cerveau [3]. En revanche, dans des modèles animaux génétiquement modifiés, il est possible d'atténuer le phénotype du SXF en exerçant un blocage pharmacologique sélectif des récepteurs mGlu5 [2]. Dans le SXF, le gène FMR1 (fragile-X mental retardation 1 gene) est porteur d'une mutation, en raison de laquelle la protéine FMR1 n'est pas produite dans le cerveau des patients.

## Objectif et hypothèse

Ce projet de recherche est destiné à vérifier l'hypothèse selon laquelle les récepteurs mGlu5 jouent un rôle es-

sentiel dans l'homéostasie veille-sommeil. Les effets de la privation de sommeil sur la disponibilité des récepteurs mGlu5 dans le cerveau de volontaires sains ont été étudiés. Par ailleurs, les relations de ces altérations avec les conséquences subjectives (par ex. somnolence) et objectives (par ex. activité électrique cérébrale à ondes lentes [activité delta] durant le sommeil) de l'augmentation de la pression de sommeil après une privation de sommeil ont été évaluées, de même que leur modulation par une variante génétique du gène FMR1.

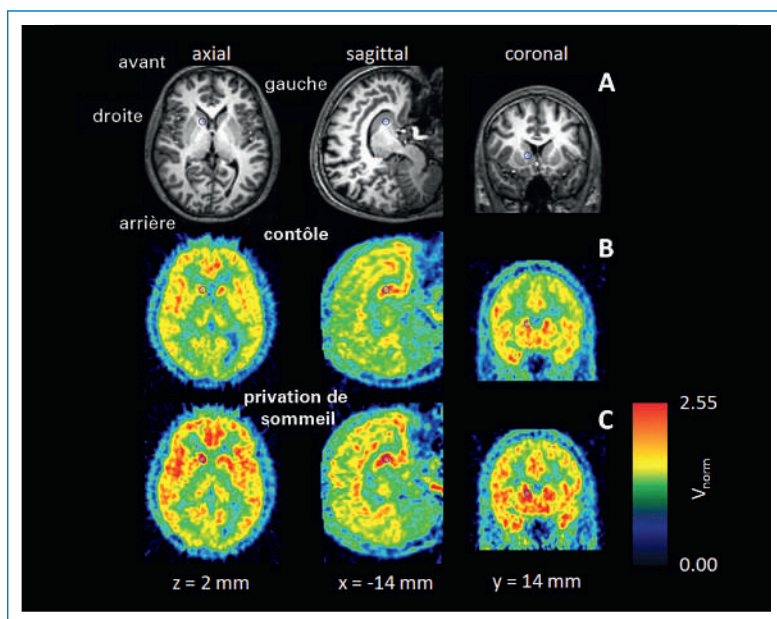
## Méthodes

Afin de répondre aux questions de recherche exposées ci-dessus, nous avons adopté une approche multidisciplinaire, incluant la tomographie par émission de positons (TEP), la mesure du comportement et des tests cognitifs, l'électroencéphalographie (EEG) et la génétique humaine. A ce jour, 23 jeunes hommes âgés de 20 à 30 ans ont été évalués. Après une nuit d'adaptation et une nuit contrôle au laboratoire du sommeil de l'Université de Zurich-Irchel, tous les participants ont passé deux examens de TEP, lors desquels la disponibilité des récepteurs mGlu5 dans le cerveau a été quantifiée, après 9h ainsi qu'après 33h d'éveil dans des conditions contrôlées. A cet effet, nous avons utilisé comme traceur TEP le 11C-ABP688, un antagoniste sélectif et non compétitif des récepteurs mGlu5 radiomarqué, qui a été développé à l'Hôpital universitaire de Zurich et à l'ETH de Zurich [4]. Juste avant l'enregistrement TEP/EEG d'une durée d'une heure, les participants ont évalué leur somnolence et leur bien-être au moyen de questionnaires validés. Ils sont ensuite revenus au laboratoire du sommeil pour une nuit de récupération. L'activité électrique cérébrale a été enregistrée par polysomnographie pendant toutes les nuits et a été quantifiée par analyse spectrale. Pour évaluer le gène FMR1 sur le chromosome X, gène qui est aussi différemment exprimé chez les personnes en bonne santé et qui présente un nombre variable de motifs CGG, la substance héréditaire (ADN) a été isolée à partir d'un échantillon de sang.

## Principaux résultats

La liaison régionale spécifique du 11C-ABP688 (fig. 1) a confirmé que les récepteurs mGlu5 dans le cerveau sont principalement exprimés dans le cortex cérébral frontal et temporal, dans le système limbique (cingulum anté-

L'étude a été soutenue par le Fonds national suisse (bourse de recherche n° 320030\_135414) et a bénéficié de contributions du pôle de recherche national Neural Plasticity and Repair et de la Novartis Foundation for Biomedical Research. L'ABP688 et les agents précurseurs ont été mis à disposition par Novartis Pharma AG.



**Figure 1**

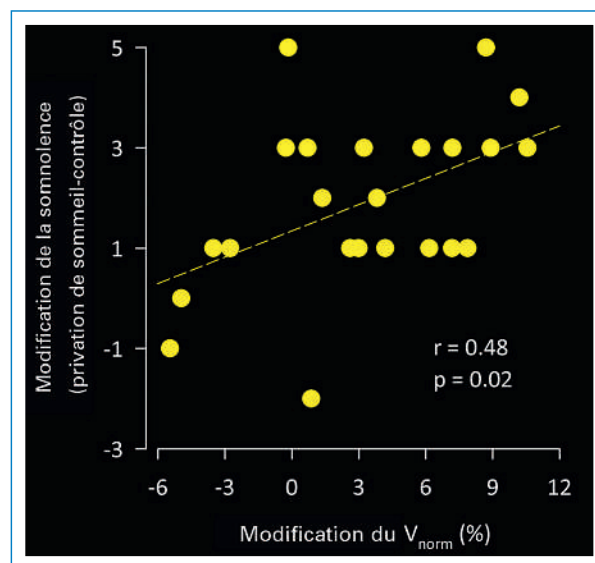
Vues axiale, sagittale et coronale de la liaison du 11C-ABP688 dans le cerveau chez un participant représentatif.

- A** Imagerie par résonance magnétique structurale, en tant que référence anatomique.  
**B** Volume de distribution normalisé ( $V_{norm}$ ), avec codage couleur, du 11C-ABP688 après une période d'éveil de 9 heures (contrôle).  
**C** Volume de distribution normalisé ( $V_{norm}$ ), avec codage couleur, du 11C-ABP688 après une période d'éveil de 33 heures (privation de sommeil). Le point d'intersection des différents plans a été placé dans le noyau caudé droit (coordonnées du Montreal Neurological Institute Brain Atlas: -14, 14, 2).

rieur, noyau amygdalien et gyrus parahippocampique), dans le cortex insulaire et dans les ganglions de la base [5]. En revanche, ces récepteurs sont quasiment absents dans le cervelet. Par rapport aux conditions contrôles, la privation de sommeil a entraîné une augmentation de la disponibilité globale des récepteurs mGlu5 chez 17 des 23 volontaires. L'augmentation la plus marquée a été observée dans le cingulum antérieur, dans la partie médiale du lobe temporal (amygdale), dans le cortex insulaire, dans le gyrus parahippocampique et dans le striatum [5]. Dans cette étude, les volontaires sains n'ont présenté de symptômes de dépression ni dans les conditions contrôles ni dans les conditions de privation de sommeil. Par contre, après une période d'éveil prolongée, l'augmentation de la disponibilité globale des récepteurs mGlu5 était corrélée à une augmentation de la somnolence subjective (fig. 2), et la privation de sommeil a induit une nette réduction de la vigilance psychomotrice. Toutefois, la diminution des performances cognitives n'a présenté aucune corrélation significative avec l'augmentation de la disponibilité des récepteurs mGlu5.

## Conclusions et perspectives

Nos résultats montrent qu'un prolongement de 24 heures de la durée d'éveil, en privant de sommeil les volontaires sains durant une nuit, augmente la somnolence, diminue la vigilance cognitive, mais induit également des modifications structurelles au niveau du système glutamatergique du cerveau. La diminution régionale spécifique de la densité des récepteurs mGlu5 chez les



**Figure 2**

Corrélation positive entre la modification de la somnolence subjective après privation de sommeil par rapport aux conditions contrôles et celle de la disponibilité globale des récepteurs mGlu5. La somnolence a été mesurée au moyen de l'échelle de somnolence de Karolinska, qui est une échelle validée à 9 niveaux (1 = très éveillé, ..., 9 = très somnolent, luttant contre le sommeil). Le coefficient de corrélation ( $r$ ) a été calculé au moyen de la corrélation produit-moment ( $n = 23$ ).

patients dépressifs [3] suggère une normalisation de la disponibilité des récepteurs mGlu5 pourrait contribuer à l'effet antidépresseur de la «thérapie d'éveil». Des analyses supplémentaires de nos données confirment que non seulement la somnolence, mais également l'activité EEG delta durant le sommeil lent (sommeil dit «non-rapid-eye-movement», NREM), qui est une mesure physiologique de la pression et de la profondeur de sommeil, sont associées à la disponibilité des récepteurs mGlu5. En fonction du génotype du gène FMR-1, les effets de la privation de sommeil sont plus ou moins prononcés, selon les variables étudiées.

## Remerciements

Les auteurs remercient le Fonds national suisse pour avoir soutenu ce projet, ainsi que le pôle de recherche national Neural Plasticity and Repair et la Novartis Foundation for Biomedical Research pour leurs contributions.

## Correspondance:

Prof. Hans-Peter Landolt  
 Universität Zürich  
 Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
 Winterthurerstrasse 190  
 CH-8057 Zürich  
[Landolt\[at\]pharma.uzh.ch](mailto:Landolt[at]pharma.uzh.ch)

## Références

- Martinovich K, Jimenez DV, Zarate CA, Jr, Manji HK. Rapid antidepressant effects: moving right along. *Molecular Psychiatry*. 2013;18:856–63.
- Michalon A, Sidorov M, Ballard TM, Ozmen L, Spooen W, Wettstein JG, et al. Chronic pharmacological mGlu5 inhibition corrects Fragile X in adult mice. *Neuron*. 2012;74:49–56.
- Deschwenden A, Karolewicz B, Feyissa AM, Treyer V, Ametamey SM, Johayem A, et al. Reduced metabotropic glutamate receptor 5 density in major depression determined by [11C]ABP688 PET and postmortem study. *Am J Psychiatry*. 2011;168:727–34.
- Ametamey SM, Treyer V, Streffer J, Wyss MT, Schmidt M, Blagoev M, et al. Human PET studies of metabotropic glutamate receptor subtype 5 with 11C-ABP688. *J Nucl Med*. 2007;48:247–52.
- Hefti K, Holst SC, Sovago J, Bachmann V, Buck A, Ametamey SM, et al. Increased metabotropic glutamate receptor subtype 5 availability in human brain after one night without sleep. *Biol Psychiatry*. 2013;73:161–8.