

Sérotonine et sommeil : une histoire inachevée

Michel Jouvet

Le rôle de la sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine (5-HT), dans le contrôle du sommeil et des états de vigilance reste incertain et controversé. Cependant, un faisceau d'arguments suggère que la 5-HT pourrait avoir un rôle hypnogène retardé en agissant sur des neurones de la région préoptique, peut-être en déclenchant une cascade de phénomènes transcriptionnels aboutissant à la synthèse et à la libération de neuromédiateurs secondaires et de VIP (vasoactive intestinal peptide). Une voie GABAergique issue de la région préoptique pourrait aussi contrôler négativement l'activité des centres d'éveil situés dans la substance grise entourant l'aqueduc de Sylvius et l'hypothalamus postérieur. Autant d'hypothèses qui ont le mérite d'être cohérentes avec les données expérimentales et de stimuler les recherches complémentaires indispensables.

L'histoire récurrente, celle qui s'écrit à la lumière du présent, permet de retrouver quatre époques au sein de l'histoire des relations entre la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) et les états de vigilance. Quatre époques au cours de quarante ans, c'est sans doute beaucoup, ou bien peu, si l'on considère le développement quasi exponentiel des neurosciences. Cette

histoire d'une amine avec le sommeil peut être racontée comme une histoire sentimentale. Au début, la rencontre d'une mystérieuse amine sans visage, ensuite le coup de foudre et la lune de miel, suivis d'une rupture et enfin d'une réconciliation.

La rencontre d'une mystérieuse amine et du sommeil (1955-1963)

Dès la publication princeps de Brodie, Pletscher et Shore en 1955 [1], qui marque la naissance de la psychopharmacologie, il était question d'une molécule, la réserpine, qui provoquait à la fois une diminution considérable de la sérotonine cérébrale et un état de «sédation». Bien que l'on ne sût pas encore où la sérotonine était synthétisée dans le cerveau, le bilan de cette époque n'était pas négligeable: l'effet synchronisateur du 5-hydroxytryptophane sur l'activité électrique du cortex s'opposait à l'effet désynchronisateur de la L-dopa. L'action «remarquable» de la réserpine sur l'activité ponto-géniculococcipitale fut ensuite découverte par hasard [2]. Le neurophysiologiste conçut alors qu'il pouvait faire apparaître de façon continue pendant l'éveil une activité qu'il croyait jusque-là spécifique du sommeil paradoxal. La même année, l'action suppressive sélective des inhibiteurs de la monoamine oxydase sur le sommeil paradoxal était également découverte (figure 1)[3]. Ainsi, pour la première

fois, les monoamines apparaissaient comme un fil d'Ariane pouvant conduire à l'élucidation de certains mécanismes biochimiques du cycle éveil-sommeil. Faut-il rappeler qu'à cette époque on ne connaissait qu'un seul transmetteur, l'acétylcholine, dont la localisation n'était appréhendée de façon bien indirecte que par l'histochemie des cholinestérases. L'article de Hashimoto, Maeda, Torii et Shimizu (1962) [4], paru dans un journal japonais, et qui décrivait, grâce à la coloration de Glenner (première coloration ayant permis de révéler sur n'importe quel organe les monoamine oxydases) la présence de monoamine oxydases dans le *locus coeruleus* et les noyaux du raphé, passa alors totalement inaperçu.

La lune de miel (1964-1973)

Elle commença par le coup de foudre habituel: ce fut la publication de Dahlström et Fuxe en 1964 [5]. Les neurones à 5-HT étaient identifiés au niveau des noyaux du raphé. Par chance pour le physiologiste, ce système est relativement homogène. Il était donc possible de le détruire ou de le stimuler. Des corrélations purent être recherchées entre la localisation et l'étendue des lésions au niveau du raphé, la quantité de sommeil au cours de la survie (10 jours) et la quantité de 5-HT résiduelle mesurée dans le cerveau. La démarche du neurophysiologiste

se rapprochait ainsi de celle du psychopharmacologiste. Les résultats apparemment fort significatifs: plus le raphé était détruit, plus le taux de sérotonine cérébrale, qui dépend des noyaux rostraux du raphé, était abaissé (figure 2). L'atteinte du raphé rostral supprimait surtout le sommeil lent, alors que celle du raphé caudal supprimait le sommeil paradoxal [6]. Bien sûr, ces corrélations ne signifiaient pas obligatoirement une relation de causalité. La coagulation du raphé pouvait éliminer d'autres systèmes inconnus et détruire des voies ascendantes ou descendantes croisant sur la ligne médiane. En outre, ces lésions entraînaient des destructions inévitables du système vasculaire médian pouvant irriguer des structures plus latérales comme le nota Mancina (Milan, Italie) [7]. Mais c'était la première fois que des insomnies quasi totales, persistant plusieurs semaines, étaient produites par une lésion restreinte et corrélées à la diminution quasi sélective d'une amine. Ce type d'approche contribua donc au passage d'une neurophysiologie dite « sèche » à une neurophysiologie dite « humide », ouvrant la

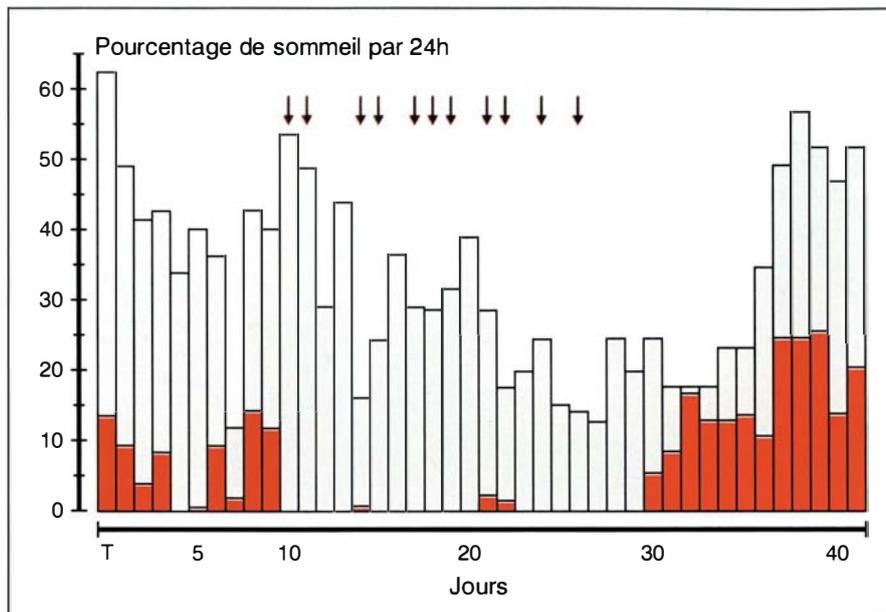
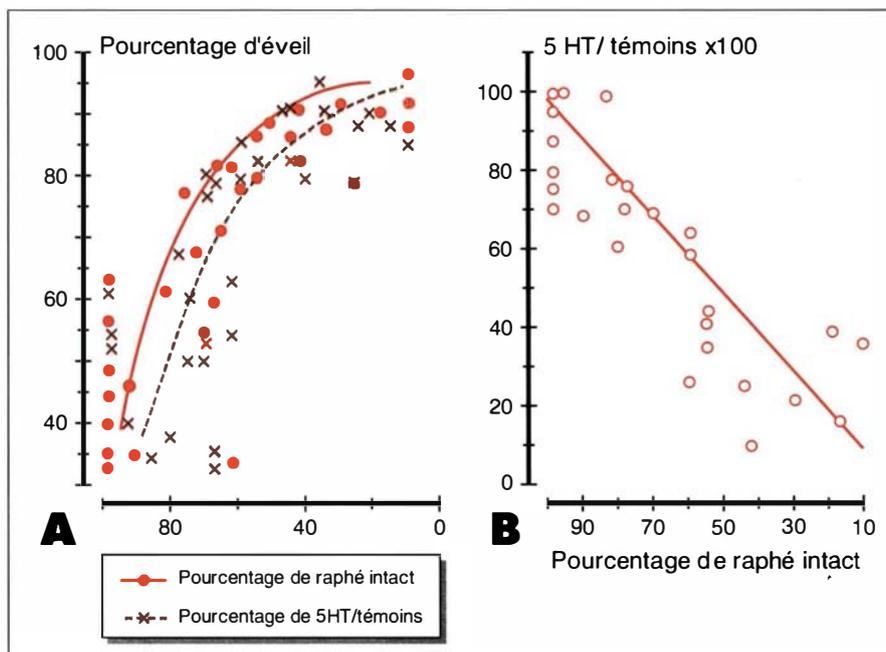


Figure 1. **Suppression sélective du sommeil paradoxal par les inhibiteurs de la monoamine oxydase chez le chat.** En ordonnée: en rouge, pourcentage de sommeil paradoxal par 24 h; en gris, pourcentage de sommeil lent par 24 h. En abscisse: durée en jours. T: moyenne des témoins. Les flèches représentent des injections quotidiennes de phénylisopropyl hydrazine (1 à 4 mg/kg). On observe une diminution, puis une disparition du sommeil paradoxal. Après l'arrêt des injections, retour progressif et même augmentation (rebond) du sommeil paradoxal. (D'après [3]).

Figure 2. **Corrélations entre la diminution du sommeil, la lésion du raphé et la 5 HT cérébrale.** A. En ordonnée: pourcentage d'éveil au cours des 10 jours suivant une lésion du raphé (le pourcentage normal est de 50%). En abscisse: pourcentage de 5 HT (par rapport à des témoins) au niveau du télédiencephale des animaux sacrifiés 10 jours après la lésion du raphé (X, ligne interrompue); pourcentage du système du raphé laissé intact par la lésion (ligne pleine, cercles rouges). B. En ordonnée: pourcentage de 5 HT par rapport aux témoins; en abscisse: pourcentage de raphé intact. Les corrélations révèlent que plus le système du raphé est détruit, plus la sérotonine cérébrale diminue, ainsi que le sommeil.



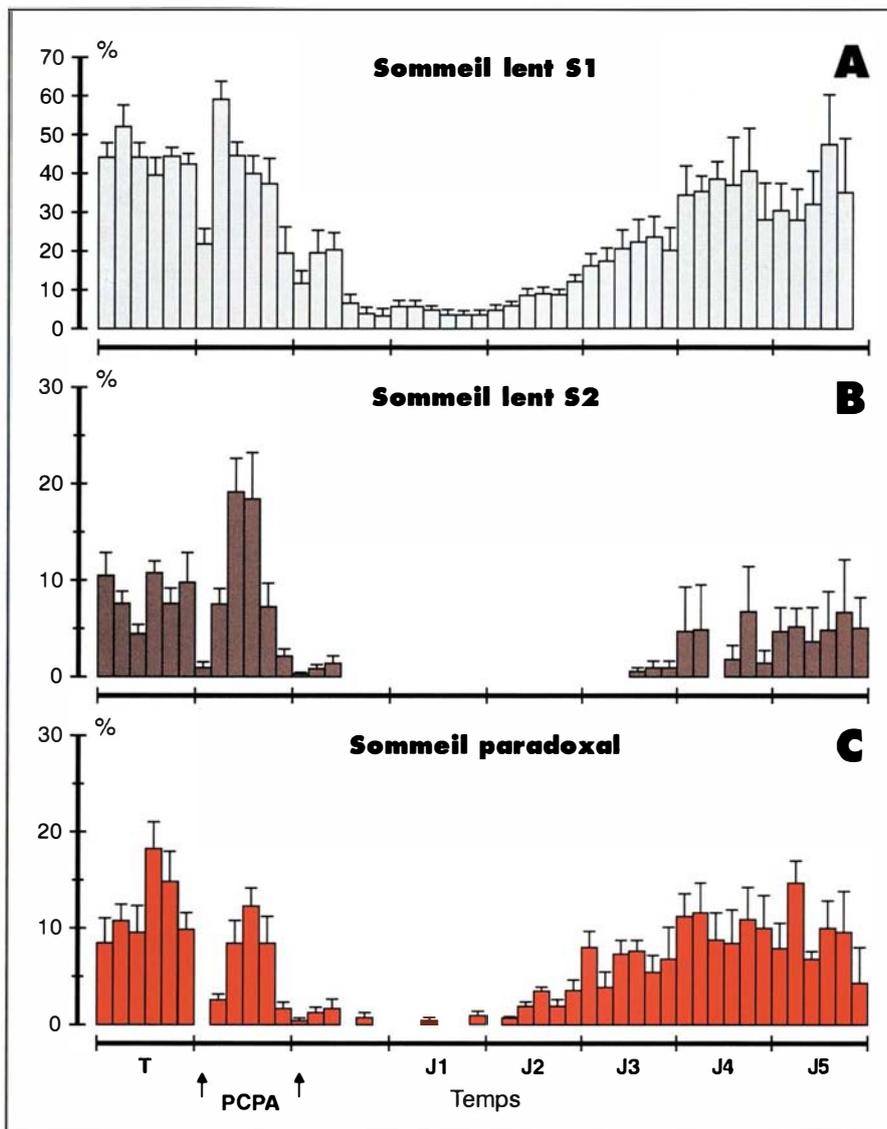


Figure 3. **L'inhibition de la tryptophane hydroxylase par la p-chlorophénylalanine (PCPA) provoque une insomnie totale chez le chat.** En ordonnée: pourcentage de chaque stade de sommeil par rapport aux témoins (T) pendant 4 h + DS. Enregistrement continu. Chaque colonne représente 4 heures d'enregistrement, et il y a 6 colonnes par jour. Les flèches représentent l'injection de 400 mg/kg de PCPA intrapéritonéale. **A. Sommeil lent léger (ou S1).** Après injection de PCPA, on observe une réduction très importante de S1 jusqu'à J1 puis un retour progressif aux valeurs normales (J5). **B. Sommeil lent profond (ou S2).** La PCPA entraîne une disparition totale du sommeil lent profond jusqu'à J3. **C. Sommeil paradoxal:** il disparaît jusqu'à J2. (D'après des données du laboratoire - moyenne de 12 animaux.)

voie à la difficile collaboration entre neurophysiologistes et neurochimistes.

Cependant, ce sont des arguments pharmacologiques qui donnèrent toute sa force à l'hypothèse sérotoninergique du sommeil. Avec la démonstration par Koe et Weissman (laboratoires Pfizer, Gronton, Connecticut, USA) [8] que la p-chlorophénylalanine (PCPA) inhibait la tryptophane hydroxylase, un nouveau modèle permit d'aborder les relations de causalité entre le métabolisme de la 5-HT et le sommeil. L'insomnie provoquée par la p-chlorophénylalanine, accompagnée de décharges permanentes d'activité ponto-géniculo-occipitale, suggérait un rôle de la 5-HT dans l'endormissement (*figure 3*). La p-chlorophénylalanine était cependant susceptible d'agir sur bien d'autres mécanismes connus ou encore inconnus. C'est alors que la possibilité de rétablir la synthèse et la libération de 5-HT par une injection secondaire de 5-HTP apparut comme le paradigme typique de la « synthèse après fractionnement » décrit par Claude Bernard. D'autant plus que des expériences biochimiques révélèrent qu'après inhibition de la synthèse de la 5-HT par la p-chlorophénylalanine, le 5-HTP était décarboxylé uniquement au niveau des terminaisons à sérotonine. Chez des chats rendus insomniaques par la p-chlorophénylalanine, la possibilité de restaurer par des injections systémiques ou intraventriculaires de 5-HTP des états de sommeil physiologique où alternaient à la fois le sommeil lent et le sommeil paradoxal, apparut comme une preuve décisive du rôle capital de la 5-HT dans l'induction du sommeil. Sérotonine ou « somnotonine » pouvait écrire Koella (Bâle, Suisse) [9], dont la contribution à ce modèle fut considérable. La 5-HT prit figure de neurotransmetteur hypnogène capable d'inhiber le ou les systèmes d'éveil (formation réticulée mésencéphalique et/ou *locus caeruleus*). C'était l'apogée de la théorie sérotoninergique du sommeil et de la théorie monoaminergique des états de vigilance [10], une théorie, avouons-le, quelque peu totalitaire: le slogan « une amine-une fonction » rappelait le dogme de Dale: « un

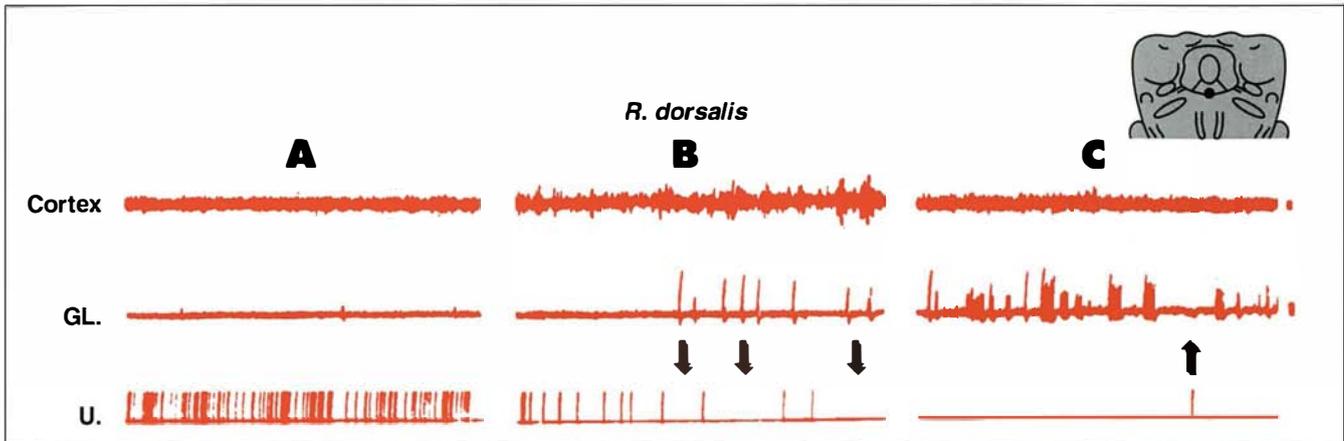


Figure 4. **Activité unitaire (U) du noyau raphé dorsal.** Elle augmente pendant l'éveil (A), diminue pendant le sommeil lent (B) et surtout au moment de l'apparition de l'activité ponto-géniculo-occipitale (flèche), au niveau du noyau géniculé latéral (GL). Cette activité cesse complètement pendant le sommeil paradoxal (C). Le schéma indique la position de l'électrode d'enregistrement au niveau du noyau raphé dorsal du chat.

neurone-un transmetteur» et ces deux dogmes devaient bien vite s'effondrer.

Le divorce (1975-1985)

Selon la théorie sérotoninergique du sommeil, la 5-HT devait être le neuromodulateur du sommeil. L'activité électrique des neurones à 5-HT du raphé devait donc augmenter en début de sommeil, en même temps que la libération de sérotonine au niveau du thalamus ou du cortex. Ces deux prédictions se virent bientôt infirmées : d'une part, il fut démontré que l'activité unitaire des neurones à 5-HT du noyau raphé dorsal augmentait pendant l'éveil pour diminuer pendant le sommeil lent et devenir quasi nulle pendant le sommeil paradoxal (figure 4) [11]. D'autre part, la voltamétrie, que nous avons contribué à perfectionner pour l'expérimentation chronique chez le rat, révéla que le signal 5-hydroxyindolamine augmentait également pendant l'éveil pour diminuer pendant le sommeil au niveau du cortex [12]. Toute relation synchrone entre la libération de 5-HT et le sommeil s'avérait donc impossible. Enfin, bien que l'insomnie provoquée par la p-chlorophényl-

alanine et sa réversibilité par le 5-hydroxytryptophane fussent également reproduites par de nombreuses équipes chez le rat [13], une expérience négative [14] apparut plus significative que les nombreuses expériences positives et la 5-HT changea brusquement de camp pour devenir un neurotransmetteur de l'éveil.

Par ailleurs, il restait toujours difficile de trouver une cible postsynaptique à l'effet hypnogène du 5-hydroxytryptophane chez le chat rendu insomniaque par la p-chlorophénylalanine. L'injection intracérébrale de très faibles doses de 5-hydroxytryptophane dans de nombreuses structures du tronc cérébral allant du bulbe au mésencéphale n'a aucun effet hypnogène, mis à part des résultats inconsistants au niveau de l'*area postrema* [9]. Ainsi, sans cible postsynaptique pour expliquer la réapparition du sommeil, le modèle p-chlorophénylalanine-5-hydroxytryptophane perdait de sa crédibilité. L'hypothèse 5-HT allait-elle rejoindre le cimetière des hypothèses erronées, sur les mécanismes du sommeil? Elle fit alors place à l'ère des peptides hypnogènes [15], inaugurée par le *delta sleep inducing peptide*, initiateur d'une longue liste de facteurs qui augmente chaque année.

La réconciliation (1985-1992)

Deux ordres de données devaient cependant déboucher sur une explication.

L'hypothèse d'une relation synchrone entre 5-HT et sommeil était certes intenable, mais elle obligeait à s'interroger sur le facteur temps.

En effet, il existe un délai «incompressible» de 30 à 40 minutes entre l'injection intraveineuse ou intraventriculaire de 5-hydroxytryptophane et l'endormissement chez l'animal prétraité par la p-chlorophénylalanine. Cependant, l'injection de 5-hydroxytryptophane entraîne une suppression immédiate de l'activité ponto-géniculo-occipitale, ce qui est en faveur d'un effet post-synaptique immédiat de la libération de 5-HT nouvellement synthétisée. On doit donc admettre l'existence d'un autre mécanisme pour expliquer la latence de 40 minutes entre l'injection de 5-hydroxytryptophane et l'endormissement. Ce mécanisme pourrait être en rapport avec le rôle diachronique de la 5-HT. Celui-ci peut être résumé de la façon suivante : le sommeil est, on le sait, soumis à la fois à une homéostasie

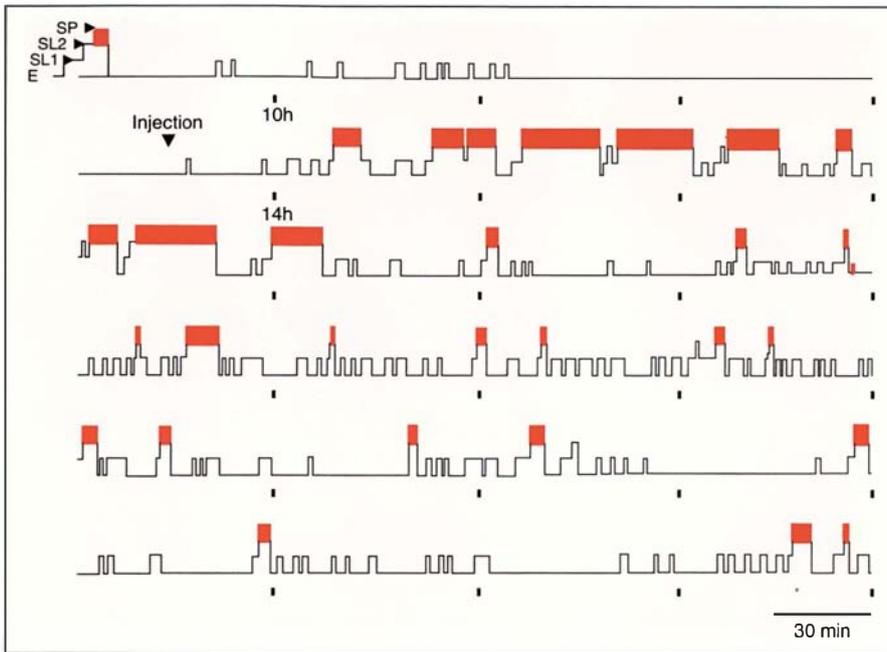


Figure 5. **Effet du 5-hydroxytryptophane chez un chat rendu complètement insomniaque par une injection préalable de p-chlorophénylalanine.** Les différentes phases de sommeil sont représentées par des échelons carrés de taille croissante pour le sommeil lent léger (SL1), lent profond (SL2) et paradoxal (SP) qui est, de plus, indiqué en rouge). L'injection in situ, dans la région préoptique, de 4 µg de 5-hydroxytryptophane dans 0,5 µl de liquide de Ringer est suivie, après une latence de 40 minutes, par l'apparition de sommeil lent profond et de longues périodes de sommeil paradoxal. Après 5 heures environ, il y a un retour progressif à l'insomnie initiale.

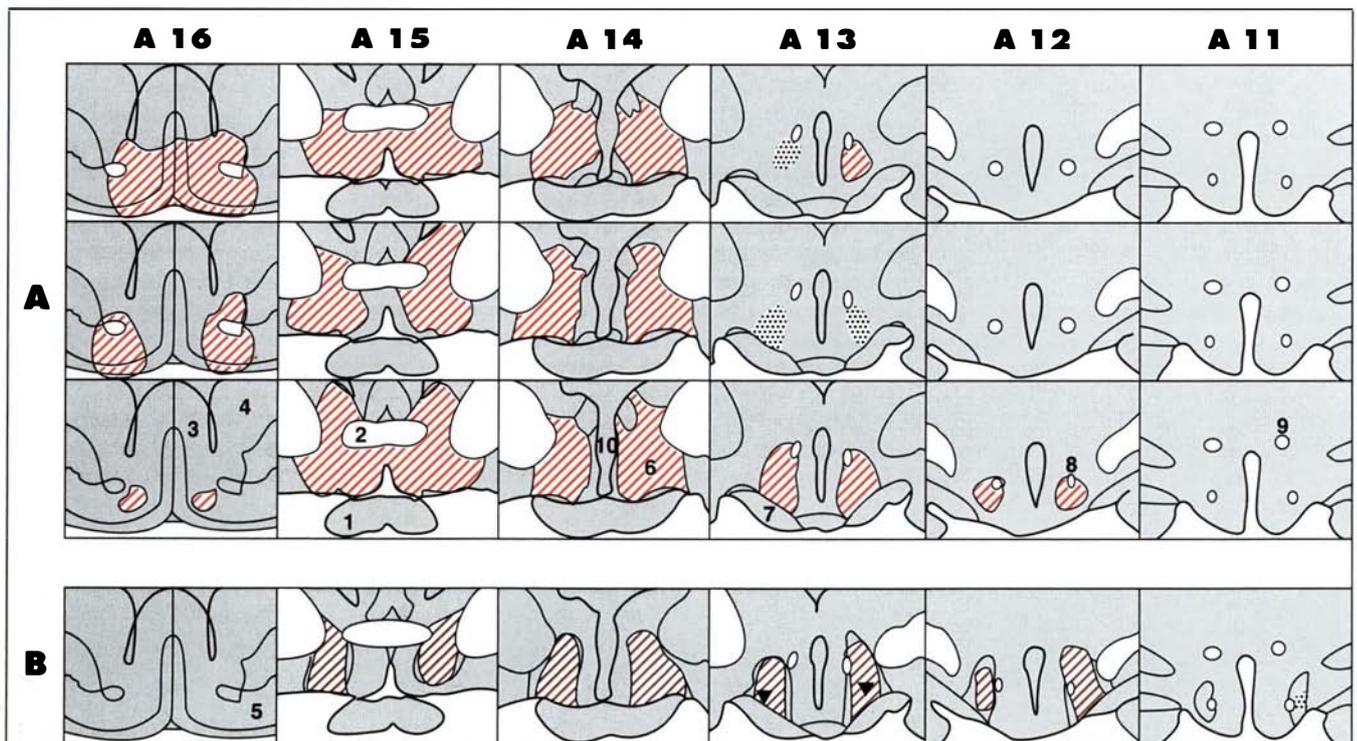


Figure 6. **Schéma représentant des coupes frontales de la région préoptique entre le plan A16 (commissure antérieure) et A11 (postérieur au chiasma) chez le chat.** A. Topographie des lésions cellulaires (hachures) provoquées par l'injection in situ d'acide iboténique qui entraîne, chez trois chats, une insomnie totale d'une durée de plus de 8 jours et une suppression du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal de plus de 15 jours. B. Diffusion du 5-hydroxytryptophane (mise en évidence par l'immunohistochimie de la 5-hydroxytryptamine) après injection in situ dans la région préoptique latérale dans les cas de restauration du sommeil comme dans l'expérience résumée sur la figure 5). 1 : chiasma optique ; 2 : commissure antérieure ; 3 : septum ; 4 : noyau caudé ; 5 : bande diagonale de Broca ; 6 : région pré-optique ; 7 : nerf optique ; 8 : hypothalamus antérieur ; 9 : fornix ; 10 : troisième ventricule. (Montage d'après [19] et [20]).

prédictive (dont le mécanisme est déclenché par les noyaux suprachiasmatiques): c'est la régulation circadienne du sommeil, malheureusement peu apparente chez le chat. Le sommeil est également soumis à une «homéostasie réactive»: plus l'éveil est long ou intense, plus le sommeil «récupérateur» sera long et/ou intense, surtout si l'on considère le spectre de puissance de l'activité delta. Ces deux homéostasies font l'objet du modèle de Borbely (Zurich, Suisse) [16] (facteur C et facteur S). S'il existe un facteur S responsable de la régulation homéostatique du sommeil, il doit être actif pendant l'éveil, mais aussi responsable du sommeil et/ou de l'intensité du rebond qui fait suite à sa suppression. On peut ainsi se demander si les effets immédiats de la suppression des pointes ponto-géniculococcipitales et retardés du 5-hydroxytryptophane ne dépendent pas de différents types de récepteurs, l'un de type classique, par exemple, l'autre responsable d'une cascade d'effecteurs au niveau génomique, pouvant expliquer la latence de l'endormissement.

La 5-HT semble bien constituer un «facteur S» au niveau de la régulation du sommeil lent, chez le chat, puisque l'administration de PCPA pendant une privation instrumentale de sommeil supprime complètement le sommeil lent pendant la période consécutive (alors que le sommeil paradoxal n'est pas supprimé) [17]. Cette hypothèse permettrait de comprendre pourquoi les neurones à 5-HT sont actifs pendant l'éveil. Leur activité unitaire, qui ressemble à une horloge, pourrait être comparée à un système mesurant la durée, sinon l'intensité, de l'éveil. Au niveau de certains effecteurs (voir plus bas), les effets postsynaptiques génomiques de la 5-HT, qui nécessitent au moins 40 minutes pour mettre en jeu l'endormissement, pourraient être modulés par les autres systèmes d'éveil ou par l'horloge circadienne interne.

La cible hypnogène postsynaptique de la sérotonine

Par suite de multiples expériences au cours de dizaines d'années, il devint

m/s n° 6, vol. 11, juin 95

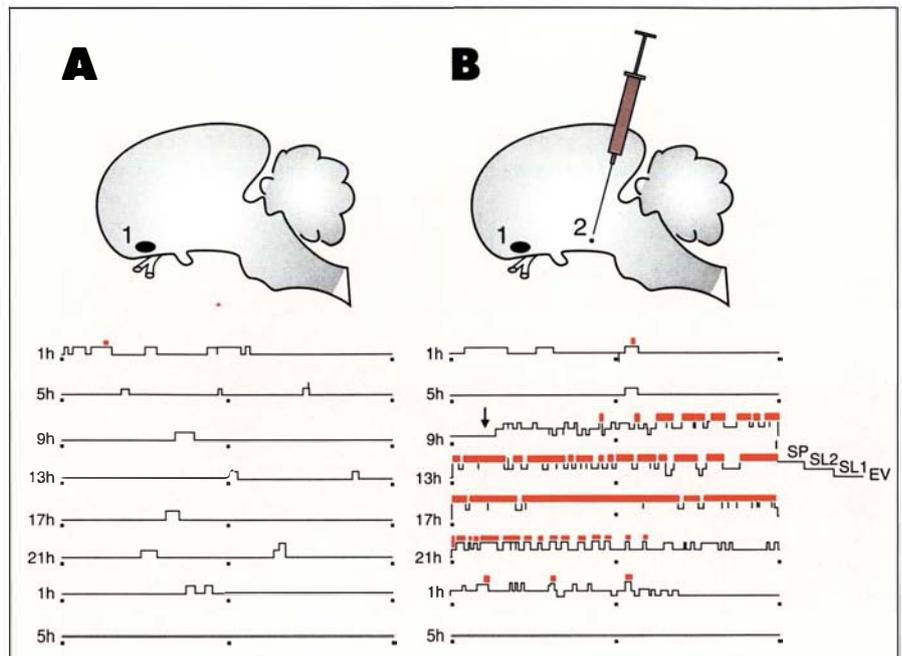


Figure 7. **A. Coupe sagittale du cerveau d'un chat. En 1, la lésion des corps cellulaires de la région préoptique latérale (qui est la cible hypnogène de la 5-HT) produit une insomnie de plusieurs semaines représentée sur un hypnogramme de 32 h. B. L'injection de muscimol, un agoniste des récepteurs GABA_A au niveau de l'hypothalamus postérieur (2) entraîne l'apparition d'une hypersomnie en sommeil lent et sommeil paradoxal pendant 18 heures. La région préoptique n'est donc pas un centre du sommeil. Elle n'est qu'un relais mis en jeu par la 5-HT pour déclencher des mécanismes qui agissent directement ou indirectement sur des récepteurs GABA_A qui bloquent des systèmes d'éveil. (Schéma d'après [19] et [20]).**

évident que des insomnies de longues durées (semaines - mois) ne pouvaient être produites que par lésion de deux régions cérébrales seulement: le système du raphé [6] et la région préoptique [18]. Il apparut donc vraisemblable qu'un lien existât entre ces deux régions et que ce lien pût être la sérotonine. C'est ainsi qu'il fut constaté que la microinjection de très faibles doses de 5-hydroxytryptophane (0,2 à 0,5 microgrammes) dans la région préoptique pouvait restaurer de longues périodes (6 à 12 heures) de sommeil physiologique chez le chat rendu insomniaque par la PCPA (figure 5). Dans ce modèle également, persistait une latence incompressible de 40 minutes avant le retour du sommeil lent. L'immunohistochimie révéla la localisation de l'immunoréactivité antisé-

rotonine faisant suite à la microinjection de 5-hydroxytryptophane dans cette région. Celle-ci épargne le plus souvent les noyaux suprachiasmatiques situés près de la ligne médiane [19]. Deux autres types d'observation permirent ensuite de préciser les mécanismes postsynaptiques de l'effet hypnogène de la 5-HT dans la région préoptique.

1. Une lésion des corps cellulaires de la région préoptique par l'acide iboténique entraîne une insomnie considérable, avec suppression du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal pendant plusieurs semaines. La topographie de cette lésion bilatérale correspond à celle des injections hypnogènes de 5-hydroxytryptophane chez le chat prétraité à la PCPA (figure 6) [20]. On peut donc supposer que cette lésion

a détruit les neurones cibles qui répondent avec retard à l'injection de 5-hydroxytryptophane.

2. Chez le chat rendu complètement insomniaque par lésion des corps cellulaires de la région préoptique ou par prétraitement à la PCPA, il est encore possible de restaurer des heures de sommeil physiologique par micro-injection de muscimol (un agoniste GABA_A), soit au niveau de l'hypothalamus postérieur [20], soit au niveau d'une région très limitée de la substance grise péri-aqueducale (figure 7). Ces observations laissent supposer l'existence, au niveau de la région préoptique, d'une population de neurones dont l'excitation par la 5-HT produit l'apparition du sommeil après une période de latence de 40 à 50 minutes (effet au niveau de la transcription des gènes). La lésion de ces neurones induit une insomnie totale qui n'est réversible que par l'excitation de récepteurs GABA_A situés dans l'hypothalamus postérieur, ou dans la substance grise péri-aqueducale. Il est donc possible qu'un système descendant GABAergique, issu de la région préoptique [21], mette en jeu l'inhibition de différents sous-systèmes d'éveil à partir des carrefours situés dans l'hypothalamus postérieur et la substance grise péri-aqueducale. Il est possible également que le système issu de la région préoptique ne soit pas lui-même GABAergique mais qu'il agisse *in fine* sur des interneurons GABAergiques.

Deux principales questions restent donc à résoudre avant de mieux comprendre le rôle hypnogène de la 5-HT: (1) sur quels récepteurs, couplés ou non à des protéines G, agit la 5-HT ou le 5-hydroxytryptophane au niveau de la région préoptique? En d'autres termes, quel agoniste 5-HT 1A, 1B, 1C, 1D, 2, 3 ou 4, peut restaurer le sommeil lorsqu'il est injecté dans la région préoptique après PCPA? Et (2), comment expliquer la latence entre l'injection et l'effet hypnogène et, s'il existe un effet génomique, comment mettre en évidence la cascade locale des gènes précoces? Par exemple, les indolamines pourraient participer à la synthèse de VIP (*vasoactive intestinal peptide*) au niveau de certains neurones

qui sont situés dans la région préoptique. Le rôle hypnogène du VIP est bien connu et l'injection intraventriculaire de VIP après PCPA peut restaurer également le sommeil lent et le sommeil paradoxal [22].

Voilà donc résumé l'ensemble des arguments pour et contre la mise en jeu de mécanismes dépendants de la 5-HT au niveau de la région préoptique. La plupart des arguments négatifs concernant les relations entre sérotonine et sommeil ont reçu une explication plausible. La démonstration certaine du rôle hypnogène de la 5-HT, au niveau de la région préoptique, nécessite encore de nombreuses vérifications, mais il semble qu'elle vienne raviver l'hypothèse sérotoninergique du sommeil. L'histoire des relations entre la 5-HT et le sommeil reste donc à suivre ■

RÉFÉRENCES

1. Brodie BB, Pletscher A, Shore A. Evidence that serotonin has a role in brain function. *Science* 1955; 122: 968.
2. Delorme F, Jeannerod M, Jouvét M. Effets remarquables de la réserpine sur l'activité EEG phasique ponto-géniculo-occipitale. *CR Soc Biol (Paris)* 1965; 159: 900-3.
3. Jouvét M, Vimont P, Delorme F. Suppression élective du sommeil paradoxal chez le chat par les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase. *CR Soc Biol (Paris)* 1965; 159: 1595-9.
4. Hashimoto PH, Maeda T, Torii K, Shimizu N. Histochemical demonstration of autonomic regions in the central nervous system of the rabbit by means of a monoamine oxydase staining. *Med J Osaka Univ* 1962; 12: 425-64.
5. Dahlström A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand* 1964; 62 (suppl): 232.
6. Jouvét M. Biogenic amines and the states of sleep. *Science* 1969; 163: 32-41.
7. Mancía M. EEG and behavioural changes owing to splitting of the brain stem in cats. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969; 27: 487-503.
8. Koe BK, Weissman A. P-chlorophenylalanine, a specific depletor of brain serotonin. *J Pharmacol Exp Ther* 1966; 154: 499-516.
9. Koella WP. Serotonin and sleep. *Exp Med Surg* 1969; 27: 157-69.
10. Jouvét M. The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep waking cycle. *Ergebnisse der Physiologie* 1972; 64: 166-307.
11. McGinty DJ, Harper RM. Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Res* 1976; 101: 569-75.
12. Cespuglio R, Faradji H, Guidon G, Jouvét M. Voltametric detection of brain 5-hydroxyindolamines: a new technology applied to sleep research. *Exp Brain Res* 1984; 8: 95-105.
13. Touret M, Sarda N, Gharib A, Giffard M, Jouvét M. The role of 5-hydroxytryptophan in the regulation of the sleep wake cycle in parachlorophenylalanine pre-treated rat: a multiple approach study. *Exp Brain Res* 1991; 86: 117-24.
14. Rechtschaffen A, Lovell RA, Freedman DX, Whitehead PK, Aldrich M. Effect of p-chlorophenylalanine on sleep in rats. *Psychophysiology* 1969; 6: 223.
15. Borbely AA, Tobler I. Endogenous sleep-promoting substances and sleep regulation. *Physiol Rev* 1989; 69: 605.
16. Borbely AA, Achermann P, Trachsel L, Tobler I. Sleep initiation and initial sleep intensity: interactions of homeostatic and circadian mechanism. *J Biol Rhythms* 1989; 4: 149.
17. Sallanon M, Buda C, Janin M, Jouvét M. Serotonergic mechanisms and sleep rebound. *Brain Res* 1983; 268: 95-104.
18. McGinty DJ, Serman MB. Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat. *Science* 1968; 160: 1253-5.
19. Denoyer M, Sallanon M, Kitahama K, Aubert C, Jouvét M. Reversibility of parachlorophenylalanine induced insomnia by intrahypothalamic microinjection of L-5-hydroxytryptophan. *Neuroscience* 1989; 28: 83-94.
20. Sallanon M, Denoyer M, Kitahama K, Aubert C, Gay N, Jouvét M. Long lasting insomnia induced by preoptic neuron lesions and its transient reversal by muscimol injection into the posterior hypothalamus in the cat. *Neuroscience* 1989; 32: 669-83.
21. Kitahama K, Sallanon M, Okamura H, Giffard M, Jouvét M. Cellules présentant une immunoréactivité au GABA dans l'hypothalamus du chat. *CR Acad Sci Paris Ser III* 1989; 308: 507-11.
22. Riou R, Cespuglio R, Jouvét M. Endogenous peptides and sleep in the rat. III. The hypnogenic properties of vasoactive intestinal peptide. *Neuropeptides* 1982; 2: 265-77.

Michel Jouvét

Professeur des universités, directeur de l'U. 52 Inserm et de l'URA 1195 Cnrs, Université Claude-Bernard, 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cedex 08, France.

TIRÉS À PART

M. Jouvét.

Summary**Serotonin and sleep : an unfinished story**

Since the discovery of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the brain, the relationship of this amine with sleep has been eventful. 5-HT was first believed to be a true sleep neuro-modulator because the destruction of 5-HT neurons of the raphé system or the inhibition of 5-HT synthesis with p-chlorophenylalanine induced a severe insomnia that could be reversed by restoring 5-HT synthesis. However, the demonstration that the electrical activity of 5-

HT perikarya and the release of 5-HT are increased during waking and decreased during sleep was in direct contradiction with this hypothesis. More recent experiments suggest that the release of 5-HT during waking may initiate a cascade of genomic events in some hypnogenic neurons located in the preoptic area. Thus, 5-HT release during waking, leads to a homeostatic regulation of slow wave sleep.