

ARTICLE

Michel Jouvét, de la découverte du sommeil paradoxal et de l'atonie musculaire au rôle des neuropeptides

Pierre-Hervé Luppi^{1,2,*}

¹ Inserm, U1028; CNRS, UMR5292 Lyon Neuroscience Research Center, Team "SLEEP", Faculté de Médecine RTH Laennec, 7, rue Guillaume Paradin, 69372 Lyon cedex 08, France

² Université Lyon 1, Lyon, France

Reçu le 5 septembre 2019

Résumé – Cet article porte sur les contributions que Michel Jouvét a apportées à la connaissance des systèmes responsables de l'atonie musculaire du sommeil paradoxal. Michel Jouvét a été le premier à décrire les structures du tronc cérébral responsables de l'atonie musculaire pendant le sommeil paradoxal à l'aide de chats dits « pontiques » (dont le cerveau, après ablation, est réduit à sa partie postérieure à partir du pont de Varole) ou porteurs de lésions localisées au niveau du pont. Les recherches en cours dans les années 1980, alors que Michel Jouvét était à la recherche du facteur hypnogénique, sont également abordées. À cette époque, Jouvét pensait que ce facteur était sécrété par l'hypophyse mais il s'est finalement avéré que deux types de populations de neurones antagonistes, les neurones à hypocretine/orexine et ceux à hormone de mélanocortine situés dans l'hypothalamus latéral, étaient impliqués. Plusieurs moments inoubliables avec Michel Jouvét sont décrits, qui se sont déroulés entre 1983 et ses derniers moments.

Mots clés : tronc cérébral, hypothalamus, neuropeptides, narcolepsie

Abstract – Michel Jouvét, from the discovery of paradoxical sleep and muscle atonia to the role of neuropeptides. This article focuses on the contributions made by Michel Jouvét about the neurons responsible for generating the muscle atonia of paradoxical sleep (REM sleep). He was the first to describe the neurons responsible for muscle atonia during paradoxical sleep using “pontine” cats (in which the forebrain has been removed down to the pons) and localized pontine lesions. Also discussed is the research going on in the 1980s, when Michel Jouvét was hunting for the hypnogenic factor. At that time, he thought that it was secreted by the hypophysis; but this factor finally turned out to be controlled by the hypocretin/orexin and melanin concentrating hormone neurons located in the lateral hypothalamus. Several unforgettable moments with Michel Jouvét are described which occurred between 1983 and his last moments with us.

Keywords: brainstem, hypothalamus, neuropeptides, narcolepsy

Abréviations

CRH	corticotropine
MCH	hormone de mélanocortine
RBD	<i>REM behaviour disorder</i>
REM	mouvements oculaires rapides
SL	sommeil à ondes lentes
SLD	noyau tegmental sublatérodorsal
SP	sommeil paradoxal

J'ai intégré le laboratoire de Michel Jouvét en août 1983 pour réaliser un DEA (Master). Seule l'étude du sommeil m'intéressait parmi les thématiques abordées

par les laboratoires lyonnais. Mais comme j'étais l'un des derniers étudiants à se présenter, la secrétaire de Michel Jouvét m'avait répondu qu'il n'y avait plus de places disponibles. J'avais néanmoins obtenu un rendez-vous avec des anciens membres du laboratoire qui avaient créé, sous la houlette de Jean-François Pujol, une *spin off* qui faisait de la pharmacologie. Lorsque j'ai sonné à la porte, Denise Salvart, une figure de longue date du laboratoire, m'a ouvert et m'a emmené au bureau de Michel Jouvét où, à ma grande surprise, j'ai été reçu immédiatement ! En entrant dans la pièce, j'ai tout de suite été très impressionné et désorienté. À cette époque, Jouvét fumait encore des cigares tout en se balançant sur sa chaise ronde en bois. Son bureau était plutôt désordonné. Il y avait un aquarium avec quelques poissons, un sexe masculin en érection conservé dans le formol dans un récipient

* Auteur correspondant : luppi@sommeil.univ-lyon1.fr

transparent et divers souvenirs de ses multiples voyages. Face au bureau de Jouvét, il y avait un mur plein de reproductions de tableaux de différentes tailles. En regardant de plus près, ceux-ci couvraient les nombreux classeurs contenant ses publications. J'ai appris par la suite qu'il avait choisi les œuvres en fonction des thèmes de sa bibliographie stockés dans les classeurs.

J'ai été très surpris lorsque Michel Jouvét m'a dit qu'il y avait un poste à pourvoir avec Kunio Kitahama, l'un des deux chercheurs japonais de son laboratoire, l'autre étant Kazuya Sakai. Michel Jouvét a en effet développé dès les années 1960 une relation très étroite avec le Japon, rencontrant souvent le professeur Maeda et d'autres japonais qui ont été les premiers à étudier les neurones catécholaminergiques (Maeda *et al.*, 1973). Il y allait si souvent qu'une rumeur persistante dans le laboratoire disait qu'il y retrouvait une, voire plusieurs copines !

Michel Jouvét m'a ensuite envoyé au bureau de Kunio situé au bout du couloir du laboratoire. J'y suis allé très excité en examinant sur le chemin les portes de chaque pièce. Il y avait un tapis sale sur le sol devant une des portes qui, je l'ai appris plus tard, était là pour éviter de perturber le sommeil des chats enregistrés par Jean-Pierre Sastre et Colette Buda, les deux plus proches collaborateurs de Michel Jouvét. En effet, à cette époque, la majorité des expériences étaient encore faites sur le chat ! Il semblait que le laboratoire n'ait pas changé depuis les années 1960 et sur chaque porte, la fonction de la pièce correspondante était peinte à la main. Plus tard, j'ai entendu à plusieurs reprises Michel Jouvét affirmer que ce qui importait, c'était qu'il y ait de l'argent disponible pour la recherche et l'achat d'équipement moderne, plutôt que pour la rénovation des lieux. En fait, malgré des rénovations très nécessaires, le laboratoire est resté quasiment inchangé jusqu'à ce que Michel Jouvét le quitte en 1998. Il y avait beaucoup de monde dans les 1500 m² du laboratoire et le couloir, en plus des salles d'enregistrement et d'histologie ou pharmacologie, était également encombré de nombreux équipements. Après avoir discuté avec Kunio Kitahama, puis avec Michel Jouvét, il a été convenu que je ferai mon DEA au laboratoire, à condition que je m'engage à arriver le premier jour d'août, en plein été.

Le sujet de mon DEA était d'étudier le noyau hypothalamique paraventriculaire contenant les neurones à ocytocine et à vasopressine qui libèrent ces deux hormones dans le sang *via* la neurohypophyse. En effet, Michel Jouvét pensait à l'époque que ces neuropeptides récemment découverts étaient responsables de l'induction du sommeil paradoxal (SP). En fait, il avait montré que, chez les chats pontiques chroniques sans hypothalamo-hypophyse, l'injection quotidienne sous-cutanée ou intracérébroventriculaire d'extraits totaux d'hypophyse neuro-intermédiaire bovine augmentait à la fois le maintien et la quantité de SP. De plus, les chats pontiques chroniques avec l'hypophyse isolée avaient une survie plus longue et une quantité de SP plus importante que ceux qui n'en avaient pas (Jouvét *et al.*, 1984).

J'ai donc commencé ma carrière en décrivant la distribution des neurones à vasopressine et à ocytocine dans le cerveau du chat et en participant à une étude démontrant que la lésion des structures contenant ces neurones ne modifiait pas le SP (Luppi *et al.*, 1984; Sallanon *et al.*, 1987). Le rôle de l'hypophyse a ensuite été écarté après la découverte que son ablation ne modifiait pas le cycle veille-sommeil (Sallanon *et al.*, 1988). Cela n'a toutefois pas empêché la poursuite de la recherche du neuropeptide responsable du sommeil paradoxal au laboratoire et ce, jusqu'à la fin des années 1990. À cette époque, j'examinais les connexions afférentes aux structures réticulées médullaires pour identifier le réseau neuronal responsable de l'atonie musculaire survenant au cours du SP, qui avait été décrite pour la première fois par Michel Jouvét en 1959 chez des chats pontiques (Jouvét et Michel, 1959). Nous avons découvert que le noyau tegmental sublatérodorsal (SLD) contient un grand nombre de neurones se projetant vers la formation réticulaire médullaire ventrale. Certaines de ces cellules exprimaient la méthionine-enképhaline et le facteur de libération de la corticotropine (CRH), mais pas la choline acétyltransférase comme le postulaient pourtant les schémas en vogue à l'époque (Luppi *et al.*, 1988). En effet, pendant des décennies, on a émis l'hypothèse selon laquelle les neurones du SLD qui déclenchent le SP et l'atonie musculaire étaient cholinergiques. Cette hypothèse était basée sur les résultats du laboratoire de Michel Jouvét et d'autres montrant que l'injection de carbachol dans le SLD induisait le SP chez le chat (Mittler et Dement, 1974; Baghdoyan *et al.*, 1987; Vanni-Mercier *et al.*, 1989).

L'identification des structures du tronc cérébral responsables du SP avait été réalisée par Michel Jouvét et ses collègues de 1959 à 1983, avant mon arrivée au laboratoire. La première étape a été bien sûr la démonstration en 1959 que les chats pontiques présentent des périodes d'atonie musculaire accompagnées de mouvements oculaires rapides (REM) caractéristiques du SP (Jouvét *et al.*, 1959). Ces résultats indiquaient que le tronc cérébral est nécessaire et suffisant pour induire le SP. À la suite de ces résultats, l'équipe de Michel Jouvét a commencé à faire des lésions électrolytiques bilatérales dans le tronc cérébral du chat. Le générateur électrique pour réaliser ces lésions était encore dans la salle d'opération et a fonctionné jusqu'à la retraite de Michel Jouvét. Bien plus, à l'époque, les sections du tronc cérébral sagittal de tous les chats lésés étaient toujours conservées au laboratoire. Malheureusement, elles ont été jetées lorsque l'équipe de Jian-Sheng Lin a intégré le nouvel Institut de neuroscience (CRNL) au Vinatier en janvier 2019. Le bureau de Michel Jouvét et le laboratoire ont également disparu lors des travaux de rénovation des locaux à la faculté de médecine Rockefeller. Néanmoins, le bâtiment du CRNL portera le nom de Michel Jouvét et nous avons le projet d'y exposer les documents majeurs que nous avons conservés.

Pour toutes ces recherches, un très grand nombre de chats ont subi des lésions dans la plupart des structures du tronc cérébral (Jouvét, 1962). Bien que cela ne soit pas

mentionné dans les articles, de nombreux chats sont morts après les lésions. En particulier, aucun des chats présentant des lésions médullaires n'a survécu. Ces lésions entraînaient un arrêt de la respiration en raison des dommages causés au générateur respiratoire situé à ce niveau du tronc cérébral. Jouvét a écrit dans son article historique (Jouvét, 1962) : « La destruction du noyau réticulaire *pontis caudalis* a supprimé l'apparition du SP chez six chats. Ces chats ont pu se lever, se déplacer et se nourrir. Une anomalie du comportement est apparue chez chacun d'entre eux, 3 ou 4 jours après la lésion. Périodiquement, ils avaient un regard fixe avec la tête haute et les pupilles dilatées et ils tendaient leurs pattes comme s'ils essayaient de toucher un objet. De tels états hallucinatoires – périodiques – devenaient de plus en plus fréquents tout au long de la période de survie (jusqu'à un mois). À cette époque, Jouvét écrivait que l'état du SP était aboli mais, en fait, le comportement qu'il décrivait était du SP sans atonie, avec la présence de mouvements violents.

Vingt-quatre ans plus tard, Schenck et Mahowald (Schenck *et al.*, 1986) ont identifié un trouble du comportement, appelé *REM behaviour disorder* (RBD), au cours du SP chez des patients. Ces patients, comme les chats, affichent des comportements violents pendant le SP et une absence d'atonie musculaire. En 1979, Michel Jouvét, assisté de Jean-Pierre Sastre, a réexaminé les comportements des chats à la suite de lésions pontiques (Sastre et Jouvét, 1979). Ils ont décrit les différents comportements observés comme des « comportements oniriques ». Je montre encore dans mes conférences l'une des vidéos qu'ils ont réalisées à cette époque. Ces comportements sont vraiment étonnants. Les animaux sautent, explorent, font leur toilette, attaquent, menacent, se défendent contre un agresseur virtuel, semblent craindre quelque chose et montrent parfois des piloérections. Michel Jouvét se plaisait à dire qu'ils ne présentaient toutefois pas de comportement sexuel, un argument à l'encontre de l'hypothèse de Freud à laquelle il n'adhérait pas ! À partir de cette analyse, ils ont conclu que les chats mimaient leurs rêves, tout comme les patients RBD.

Au cours de la même période, Kazuya Sakai a utilisé les enregistrements unitaires, la pharmacologie locale et le traçage des voies pour identifier le réseau neuronal responsable de l'atonie musculaire du SP. Il a découvert que les neurones situés dans la région de la lésion sont spécifiquement actifs pendant le SP et se projettent sur la formation réticulée médullaire ventrale, et non directement sur la moelle épinière. Sakai a également montré que les neurones de la formation réticulée médullaire ventrale sont spécifiquement actifs pendant le SP et se projettent sur la moelle épinière (Sakai *et al.*, 1981). Avec Patrice Fort, nous avons travaillé sous la direction de Kazuya Sakai et de Michel Jouvét lors de notre thèse de doctorat sur l'identification neuroanatomique du réseau d'atonie musculaire (Luppi *et al.*, 1988 ; Fort *et al.*, 1989, 1990, 1993). Nous avons décrit la localisation, dans la formation médullaire ventrale, des neurones glycinergiques potentiellement responsables de l'hyperpolarisation des moto-

neurones (Fort *et al.*, 1990). En effet, Chase *et al.* venaient alors de démontrer que la glycine était responsable de l'hyperpolarisation des motoneurones au cours du SP (Chase *et al.*, 1989).

En 1990, un étudiant nord-américain, Markus Schmidt, a rejoint le laboratoire pour y préparer son doctorat. C'était un gars très joyeux qui riait tout le temps au laboratoire. Michel Jouvét l'aimait beaucoup, même s'il lui est arrivé de se précipiter hors de son bureau pour dire à Markus qu'il venait, avec son rire, de réveiller les chats enregistrés ! Nous avons tous peur de Michel Jouvét, car les permanents du laboratoire signalaient à tous les nouveaux arrivants qu'il avait un tempérament explosif. Sa secrétaire, Marithé, nous informait, avant que nous frappions à sa porte, si c'était le bon moment pour le déranger. Mais je ne l'ai vu perdre qu'une ou deux fois son calme, sans nul doute grâce à toutes les recommandations prodiguées par la secrétaire et les anciens ! De temps en temps, Markus était invité chez Michel Jouvét, un privilège partagé principalement par les étrangers hébergés dans le laboratoire. Jouvét aimait aussi Markus parce qu'il étudiait les érections du pénis pendant le SP et qu'il a démontré pour la première fois la présence d'érections chez le rat pendant le SP (Schmidt *et al.*, 1994). C'était pour Michel Jouvét un sujet récurrent de blagues lorsqu'il présentait Markus à des personnes venant au laboratoire ou lors de réunions. Jouvét aimait beaucoup l'hypothèse de Markus selon laquelle l'érection pendant le SP servait d'entraînement des muscles péniens au cours de l'enfance et des périodes d'abstinence !

Bien sûr, Michel Jouvét a été invité à donner des conférences lors de nombreuses réunions internationales et j'ai eu la chance d'être présent à plusieurs d'entre elles. Il était un excellent orateur bien que son anglais ne fût pas parfait. En fait, il était difficile de savoir s'il parlait intentionnellement anglais avec un accent français. En effet, Jouvét a toujours défendu la langue française et nous avons tous publié plusieurs articles clés dans *Les Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* et ceux de la *Société de Biologie*, car il était membre de ces sociétés. Il était également assez provocateur lors de ses conférences. Je me souviens en particulier de son discours pour le cinquantième anniversaire de la découverte du SP lors de la réunion de la Société américaine d'études du sommeil (APSS) à Chicago en 1995. À cette occasion, il a montré un graphique indiquant que si la tendance se maintenait, il serait finalement montré que 100 % des rêves ne se réalisent pas pendant le SP mais pendant le sommeil à ondes lentes (SL). Il avait en fait raison, car, de nos jours, les études montrent que les rêves se réalisent aussi bien pendant le SL que pendant le SP. Cela contraste avec ce que Dement et Kleitman avaient rapporté en 1957 (Dement et Kleitman, 1957).

Michel Jouvét avait également raison quand il insistait sur le rôle des neuropeptides dans la régulation du SP. Un an après sa retraite, en 1999, il a en effet été démontré que la narcolepsie était due à une disparition des neurones contenant les neuropeptides hypocréatine/orexine dans l'hypothalamus latéral (Chemelli *et al.*, 1999 ; Lin *et al.*,

1999). Michel Jouvet, avec Hélène Bastuji, a également joué un rôle clé dans le traitement de la narcolepsie en découvrant que le modafinil était efficace pour réduire l'hypersomnolence associée (Bastuji et Jouvet, 1988).

Christelle Peyron a été ma première étudiante en thèse de sciences tout en étant officiellement dirigée par Michel Jouvet. Au cours de son post-doc avec Emmanuel Mignot à l'université de Stanford, elle a été la première à démontrer l'implication des neurones à hypocrétine/orexine dans la narcolepsie humaine (Peyron *et al.*, 2000). En fait, au laboratoire, Luce Paut avait déjà décrit en détail les neurones à hypocrétine sept ans auparavant (Paut-Pagano *et al.*, 1989, 1993). Cependant, à l'époque, elle ne savait pas qu'elle étudiait les neurones à hypocrétine! En effet, elle utilisait alors un anticorps dirigé contre la prolactine ovine, et il a été démontré par la suite que cet anticorps reconnaissait le neuropeptide hypocrétine (Risold *et al.*, 1999).

Michel Jouvet entretenait une relation très étroite avec Emmanuel Mignot et je me souviens encore du moment où il avait invité celui-ci à Lyon en tant que successeur potentiel. Malheureusement, Jouvet s'était heurté à une résistance locale à la venue de Mignot! C'était en fait avant la démonstration par Emmanuel du rôle de l'hypocrétine dans la narcolepsie. Qui sait ce qui se serait passé s'il était venu à Lyon avant la découverte de l'orexine/hypocrétine?

Je me souviens également d'un autre événement marquant avec Michel Jouvet. C'était en 1990, alors que je venais d'être recruté comme chercheur au CNRS. Il nous avait informés qu'une chaîne de télévision viendrait au laboratoire pour faire un reportage; et qu'il souhaitait que je montre le nouveau système d'analyse d'images qu'il m'avait acheté. Lorsque les reporters sont arrivés, il m'a demandé, devant une image de neurones affichée à l'écran, ce que je regardais. Je lui ai dit que nous avions peut-être trouvé une nouvelle population de neurones peptidergiques impliqués dans le SP. De fait, je montrais sur l'écran les neurones contenant l'hormone de mélanocortin (MCH). Mais, à l'époque, je ne savais pas que ces neurones peptidergiques étaient effectivement un acteur clé de la genèse du SP! Je l'avais dit seulement en forme de boutade. Ce n'est qu'en 2003 que, pour la première fois, nous avons montré que les neurones MCH sont actifs pendant le SP et que le neuropeptide MCH est le premier véritable facteur hypnogénique à être découvert! (Verret *et al.*, 2003). Michel Jouvet était alors déjà à la retraite. Au début, il visitait encore souvent le laboratoire. Encouragé par d'autres chercheurs, notamment Barbara Jones, j'ai alors décidé d'organiser une réunion en son honneur, baptisée « Le paradoxe du sommeil », qui s'est déroulée à Lyon les 2 et 3 septembre 2003. La plupart des chercheurs qui connaissaient bien Michel Jouvet ont assisté à cet événement. Nous étions plus de 300 à l'applaudir pour tout ce qu'il nous avait donné. Un autre moment mémorable a été le congrès célébrant les 50 années de la découverte du sommeil paradoxal en janvier 2009 à Lyon. À cette occasion, Jouvet avait invité les orateurs chez lui dans sa magnifique demeure dans les Dombes, et il nous avait



Figure 1. Michel Jouvet (dans son bureau en janvier 2009) montrant l'un des classeurs dans lesquels il archivait les dessins de ses rêves au jour le jour.

montré les dessins de ses rêves (Figure 1). De nombreux chercheurs célèbres pour leurs découvertes sur le sommeil étaient présents. Malheureusement, plusieurs d'entre eux ont aujourd'hui aussi disparu comme Robert McCarley et Christian Guilleminault (Figure 2). J'ai également eu le plaisir d'aider Michel à se rendre à la réunion de Lisbonne pour y recevoir le premier prix de recherche sur le sommeil de l'*European Sleep Research Society* (ESRS) en septembre 2010. À cette époque déjà, il avait du mal à marcher et ce fut un honneur et une aventure de l'accompagner à Lisbonne.

Dans les années suivantes, je lui ai souvent rendu visite chez lui, dans les Dombes. Il était toujours fascinant de le voir dans son bureau rempli de souvenirs rapportés de ses nombreux voyages dans le monde entier. Nous avons eu des discussions animées sur la fonction du SP. C'est également inoubliable d'avoir eu le privilège de voir les dessins de ses rêves. Il en a réalisé des cahiers entiers qui, je l'espère, seront un jour publiés.

Pour conclure, j'aimerais dédier à Michel Jouvet nos deux récents articles démontrant l'existence de SP sans atonie après inactivation génétique des neurones glutamatergiques du SLD (Valencia Garcia *et al.*, 2017) et des neurones GABA/glycinergiques de la formation réticulée médullaire ventrale (Valencia Garcia *et al.*, 2018). Il a



Figure 2. Cette photo est véritablement historique parce qu'elle nous montre Michel Jouvét dans son bureau entouré de quatre personnalités qui ont joué des rôles majeurs dans l'histoire de la recherche sur le sommeil ; de gauche à droite : Robert McCarley (États-Unis ; disparu la même année que Michel Jouvét, 2017), qui a proposé la théorie de l'inhibition réciproque, Christian Guilleminault (États-Unis, France ; disparu en 2019), un très grand chercheur clinicien, au centre Michel Jouvét, puis Patrick Levy (Grenoble ; qui avait organisé le deuxième congrès en l'honneur de Michel Jouvét en janvier 2009), un acteur clé de la recherche sur les apnées du sommeil, et enfin François Michel, co-découvreur du sommeil paradoxal avec Michel Jouvét.

d'ailleurs été véritablement à l'origine de ce travail car, sans lui, Patrice Fort et moi n'aurions jamais réalisé de telles études.

Merci encore Michel pour ce que tu nous as donné. Ton héritage ne peut être ni remplacé ni oublié.

Remerciements. Ce travail a été soutenu par le Centre national de la recherche scientifique et par l'université Lyon 1.

Références

Baghdoyan, H.A., Rodrigo-Angulo, M.L., McCarley, R.W., Hobson, J.A. (1987). A neuroanatomical gradient in the pontine tegmentum for the cholinceptive induction of desynchronized sleep signs. *Brain Res*, 414, 245-261.

Bastuji, H., Jouvét, M. (1988). Successful treatment of idiopathic hypersomnia and narcolepsy with modafinil. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 12, 695-700.

Chase, M.H., Soja, P.J., Morales, F.R. (1989). Evidence that glycine mediates the postsynaptic potentials that inhibit lumbar motoneurons during the atonia of active sleep. *J Neurosci*, 9, 743-751.

Chemelli, R.M., Willie, J.T., Sinton, C.M., Elmquist, J.K., Scammell, T., Lee, C., Richardson, J.A., Williams, S.C., Xiong, Y., Kisanuki, Y., Fitch T.E., Nakazato M., Hammer R. E., Saper C.B., Yanagisawa M. (1999). Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*, 98, 437-451.

Dement, W., Kleitman, N. (1957). The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 53, 339-346.

Fort, P., Sakai, K., Luppi, P.-H., Salvert, D., Jouvét, M. (1989). Monoaminergic, peptidergic, and cholinergic afferents to the cat facial nucleus as evidenced by a double immunostaining method with unconjugated cholera toxin as a retrograde tracer. *J Comp Neurol*, 283, 285-302.

Fort, P., Luppi, P.-H., Sakai, K., Salvert, D., Jouvét, M. (1990). Nuclei of origin of monoaminergic, peptidergic, and cholinergic afferents to the cat trigeminal motor nucleus: a double labeling study with cholera toxin as a retrograde tracer. *J Comp Neurol*, 301, 262-275.

Fort, P., Luppi, P.-H., Jouvét, M. (1993). Glycine-immunoreactive neurons in the cat brain stem reticular formation. *Neuroreport*, 4, 1123-1126.

Jouvét, M. (1962). Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. *Arch Ital Biol*, 100, 125-206.

Jouvét, M., Michel, F. (1959). Corrélations électromyographiques du sommeil chez le chat décortiqué et mésencéphalique chronique. *C R Soc Biol*, 153, 422-425.

Jouvét, M., Michel, F., Courjon, J. (1959). Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. *C R Soc Biol*, 153, 1024-1028.

Jouvét, M., Sastre, J.P., Buda, C., Janin, M., Kitahama, K., Sallanon, M. (1984). Is the pars intermedia of the hypophysis responsible for provoking paradoxical sleep in pontine cats with an isolated hypophysis?. *C R Acad Sci III*, 299, 883-888.

Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., Rogers, W., Lin, X., Qiu, X., de Jong, P.J., Nishino, S., Mignot, E. (1999). The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell*, 98, 365-376.

Luppi, P.-H., Kitahama, K., Sakai, K., Sakumoto, T., Jouvét, M. (1984). [Demonstration of a different localization of perikarya immunoreactive to oxytocin and vasopressin in the cat hypothalamus]. *C R Acad Sci III*, 299, 703-708.

Luppi, P.-H., Sakai, K., Fort, P., Salvert, D., Jouvét, M. (1988). The nuclei of origin of monoaminergic, peptidergic, and cholinergic afferents to the cat nucleus reticularis magnocellularis: a double labeling study with cholera toxin as a retrograde tracer. *J Comp Neurol*, 277, 1-20.

Maeda, T., Pin, C., Salvert, D., Ligier, M., Jouvét, M. (1973). Catecholamine containing neurons in the pontine tegmentum and their pathways in the cat. *Brain Res*, 57, 119-152.

Mitler, M.M., Dement, W.C. (1974). Cataplectic-like behavior in cats after micro-injections of carbachol in pontine reticular formation. *Brain Res*, 68, 335-343.

Paut-Pagano, L., Valatx, J.L., Kitahama, K., Jouvét, M. (1989). Prolactin-secreting neurons in the dorsolateral hypothalamus in Sprague-Dawley rats. *C R Acad Sci III*, 309, 369-376.

Paut-Pagano, L., Roky, R., Valatx, J.L., Kitahama, K., Jouvét, M. (1993). Anatomical distribution of prolactin-like immunoreactivity in the rat brain. *Neuroendocrinology*, 58, 682-695.

Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S., Charnay, Y., Nevsimalova, S., Aldrich, M., Reynolds, D., Albin, R., Hungs M., Pedrazzoli M., Padigaru M., Kucherlapati M., Fan J., Maki R., Lammers G.J., Bouras C., Kucherlapati R., Nishino S., Mignot E. (2000). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med*, 6, 991-997.

- Risold, P.Y., Griffond, B., Kilduff, T.S., Sutcliffe, J.G., Fellmann, D. (1999). Preprohypocretin (orexin) and prolactin-like immunoreactivity are coexpressed by neurons of the rat lateral hypothalamic area. *Neurosci Lett*, 259, 153-156.
- Sakai, K., Sastre, J.P., Kanamori, N., Jouvet, M. State-specific neurones in the ponto-medullary reticular formation with special reference to the postural atonia during paradoxical sleep in the cat, *in*: O. Pompeiano, C. Aimone Marsan (Eds.), *Brain Mechanisms of Perceptual Awareness and Purposeful Behavior*, Raven Press, New York, 1981, pp. 405-429.
- Sallanon, M., Kitahama, K., Buda, C., Puymartin, M., Luppi, P.-H., Jouvet, M. (1987). Effects of electrolytic lesion of hypothalamic paraventricular nucleus and its related areas on the sleep waking cycle in the cat. *Arch Ital Biol*, 125, 305-315.
- Sallanon, M., Buda, C., Puymartin, M., Denoyer, M., Kitahama, K., Jouvet, M. (1988). Hypophysectomy does not disturb the sleep-waking cycle in the cat. *Neurosci Lett*, 88, 173-178.
- Sastre, J.P., Jouvet, M. (1979). Oneiric behavior in cats. *Physiol Behav*, 22, 979-989.
- Schenck, C.H., Bundlie, S.R., Ettinger, M.G., Mahowald, M.W. (1986). Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*, 9, 293-308.
- Schmidt, M.H., Valatx, J.L., Schmidt, H.S., Wauquier, A., Jouvet, M. (1994). Experimental evidence of penile erections during paradoxical sleep in the rat. *Neuroreport*, 5, 561-564.
- Valencia Garcia, S., Libourel, P.A., Lazarus, M., Grassi, D., Luppi, P.-H., Fort, P. (2017). Genetic inactivation of glutamate neurons in the rat sublateralodorsal tegmental nucleus recapitulates REM sleep behaviour disorder. *Brain*, 140, 414-428.
- Valencia Garcia, S., Luppi, P.H., Fort, P. (2018) A particular medullary-spinal inhibitory pathway is recruited for the expression of muscle atonia during REM sleep. *J Exp Neurosci*, PMID: 3045004, DOI: [10.1177/1179069518808744](https://doi.org/10.1177/1179069518808744).
- Vanni-Mercier, G., Sakai, K., Lin, J.S., Jouvet, M. (1989). Mapping of cholinceptive brainstem structures responsible for the generation of paradoxical sleep in the cat. *Arch Ital Biol*, 127, 133-164.
- Verret, L., Goutagny, R., Fort, P., Cagnon, L., Salvat, D., Léger, L., Boissard, R., Salin, P., Peyron, C., Luppi, P.-H. (2003). A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep. *BMC Neurosci*, 4, 19.

Citation de l'article : Luppi, P.-H. (2019). Michel Jouvet, de la découverte du sommeil paradoxal et de l'atonie musculaire au rôle des neuropeptides. *Biologie Aujourd'hui*, **213**, 81-86