

Chronobiologie du sommeil

Dr Isabelle Arnulf

Fédération des pathologies du
sommeil

GH Pitié-Salpêtrière

Plan

- A-Généralités sur les rythmes
 - Historique
 - Définitions
 - Localisation du pace-maker
 - Le circuit de la lumière
- B -Ontogenèse des rythmes
- C- Variation interindividuelle des rythmes
- D- Libre-cours et relation rythme-sommeil
- E- Variations circadiennes imposées
 - Vols transmériidiens
 - Travail de nuit
 - Travail posté
- F- Trouble du rythme veille-sommeil
 - Avance de phase
 - Retard de phase
 - Rythme hypernyctéméral
 - Perte tout rythme circadien

Historique des rythmes

- Temps linéaire (occident) -cyclique (orient)

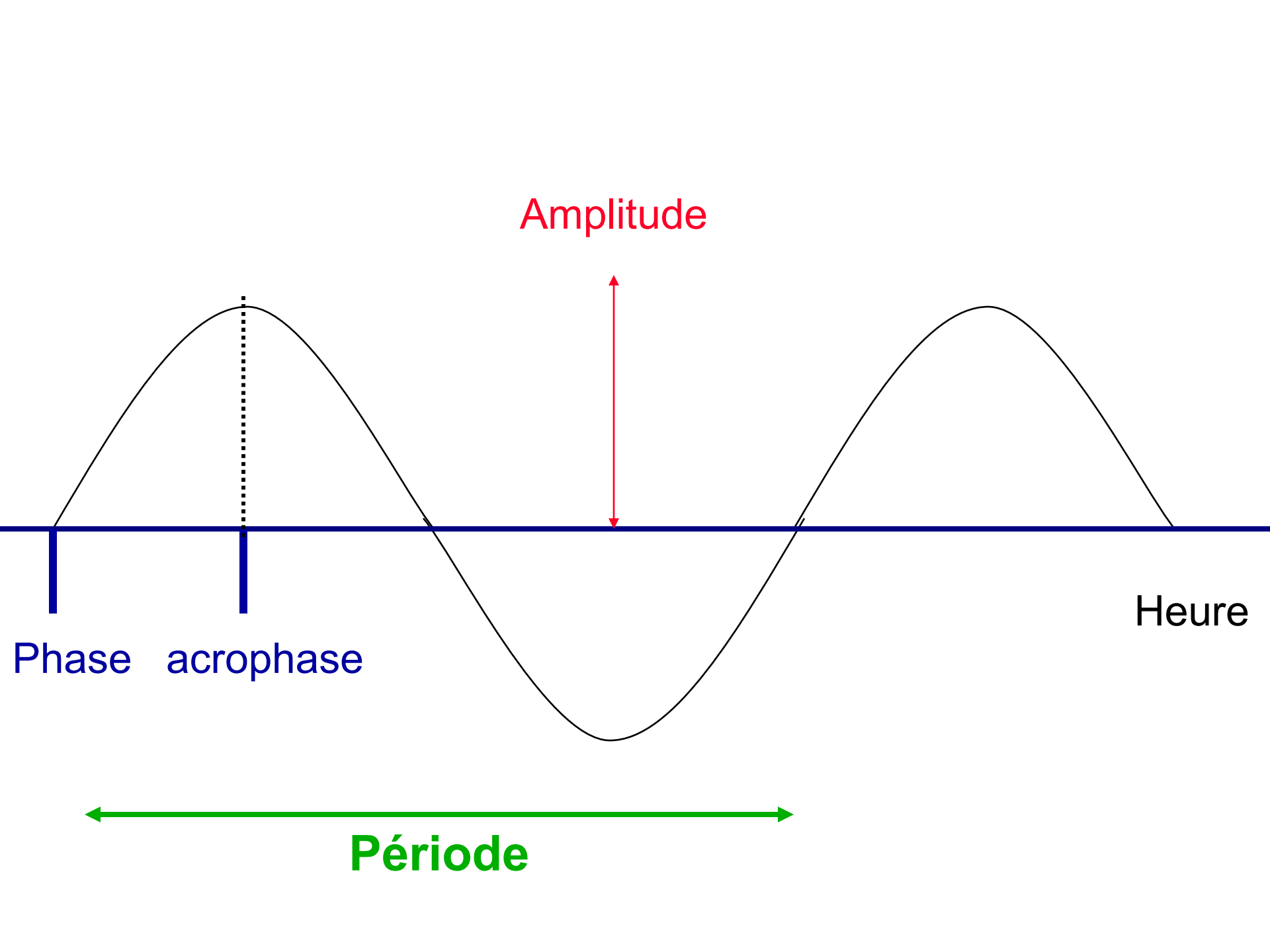


- De Marian 1729
- Reinberg 1960 chronopharmacologie
- 1972 : découverte du noyau suprachiasmatique
- 1998 : découverte de la mélanopsine dans la rétine

Définitions

- Rythme : Variation régulière et prévisible d'un phénomène
- Pace-maker : centre générateur du rythme
- Zeitgeber : synchronisateur externe ou donneur de temps, c'est un facteur capable de modifier la phase d'un rythme ; il « avertit » le pace-maker de l'heure réelle
- Principal zeitgeber : lumière

Accessoirement : activités sociales, repas, température centrale



Amplitude

Heure

Phase acrophase

Période

Périodicité des rythmes

- $T < 24$ h : ultradien
- T autour de 24 h (20-28 h): circadien
- $T > 24$ h : infradien

- Un même phénomène peut suivre un rythme ultradien, circadien, mensuel, annuel :
 - température femme : 1min, 24 h, 28 j, 1 an
 - Testostérone : 90 min, 24 h, 1 an

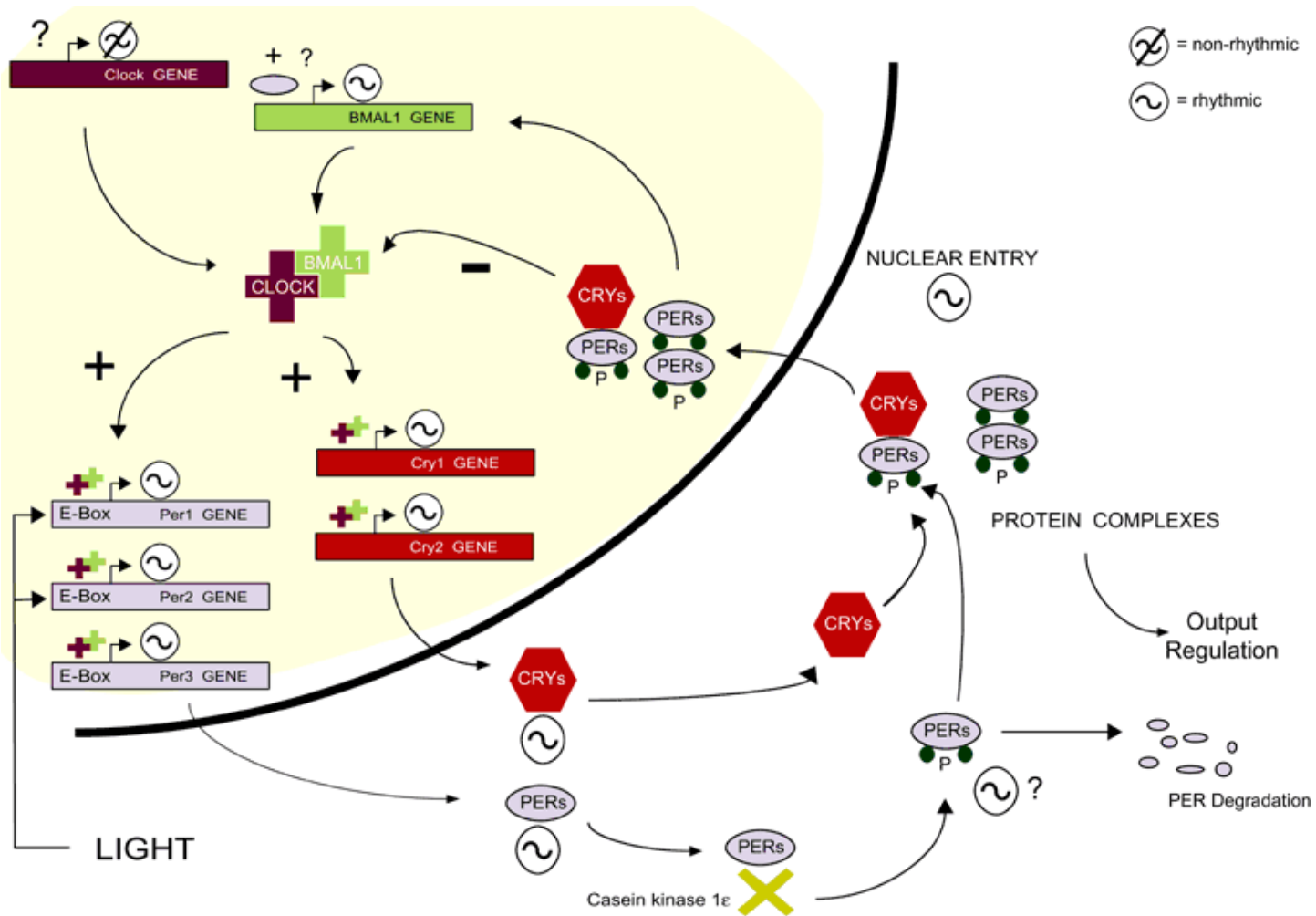
Pourquoi des rythmes ?

- Être adapté à la révolution terrestre (24 h, 1 an)
- La cellule ne peut pas tout faire en même temps (ex : hépatocyte)
- Homéostasie prédictive : cortisol augmente avant le réveil (sucres)
- Survie espèce, nourriture : naissances au printemps

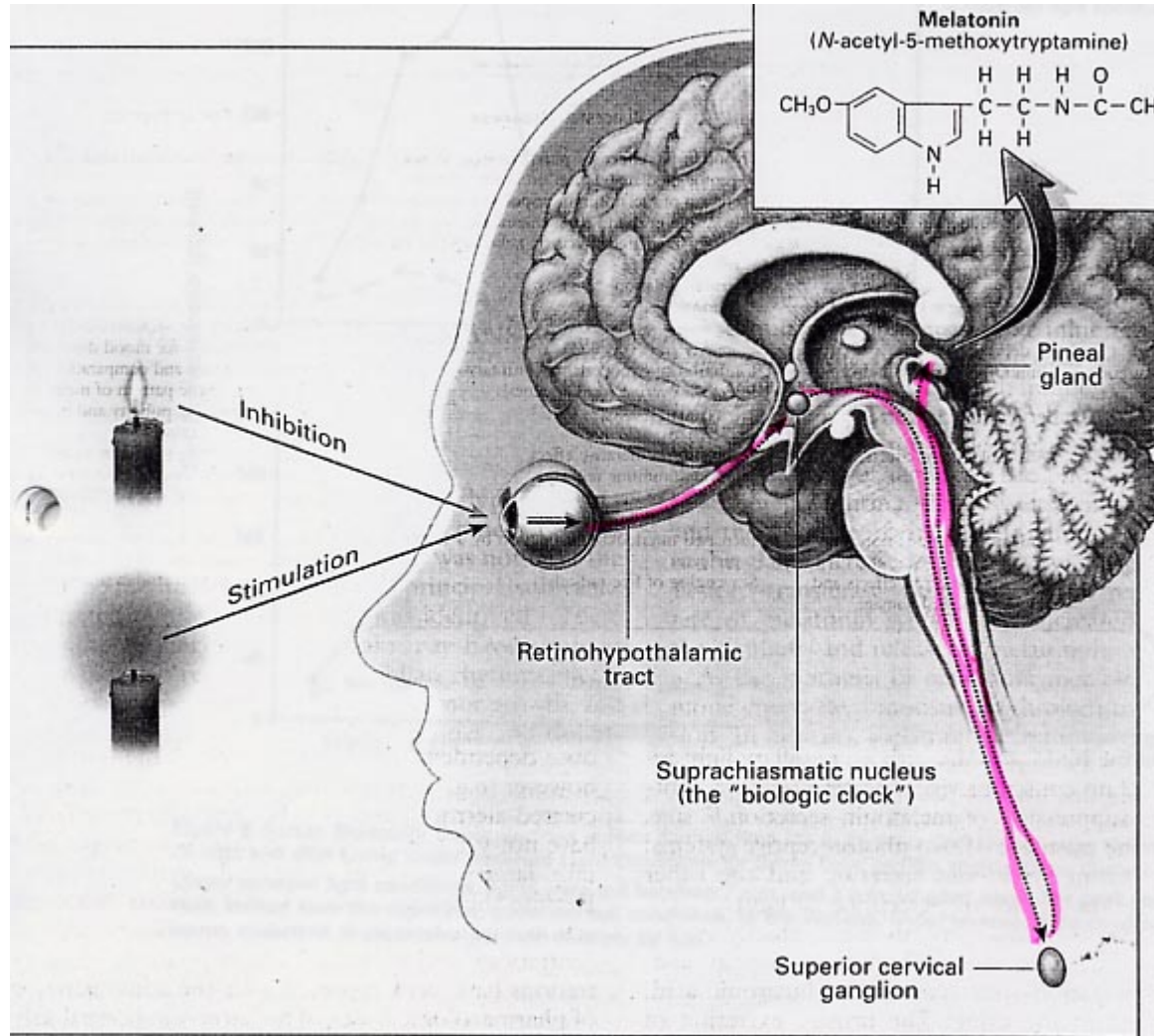
Où est le pace-maker ?

- Noyau supra-chiasmatique
 - Oscillation d'activité $T = 24$ h, même s'il est isolé du cerveau
 - Lésion NSC : souris perte de l'organisation circadienne de l'activité, t° , alimentation, prolactine, ACTH
 - Greffe NSC : restaure rythme
 - 1000 neurones axones courts amyéliniques
- Mais le rythme cortisol persiste : il y a aussi d'autres pace-makers

Horloge du NSC : génétique (le rétrocontrôle par les facteurs de transcription détermine la périodicité)



Le circuit de la lumière



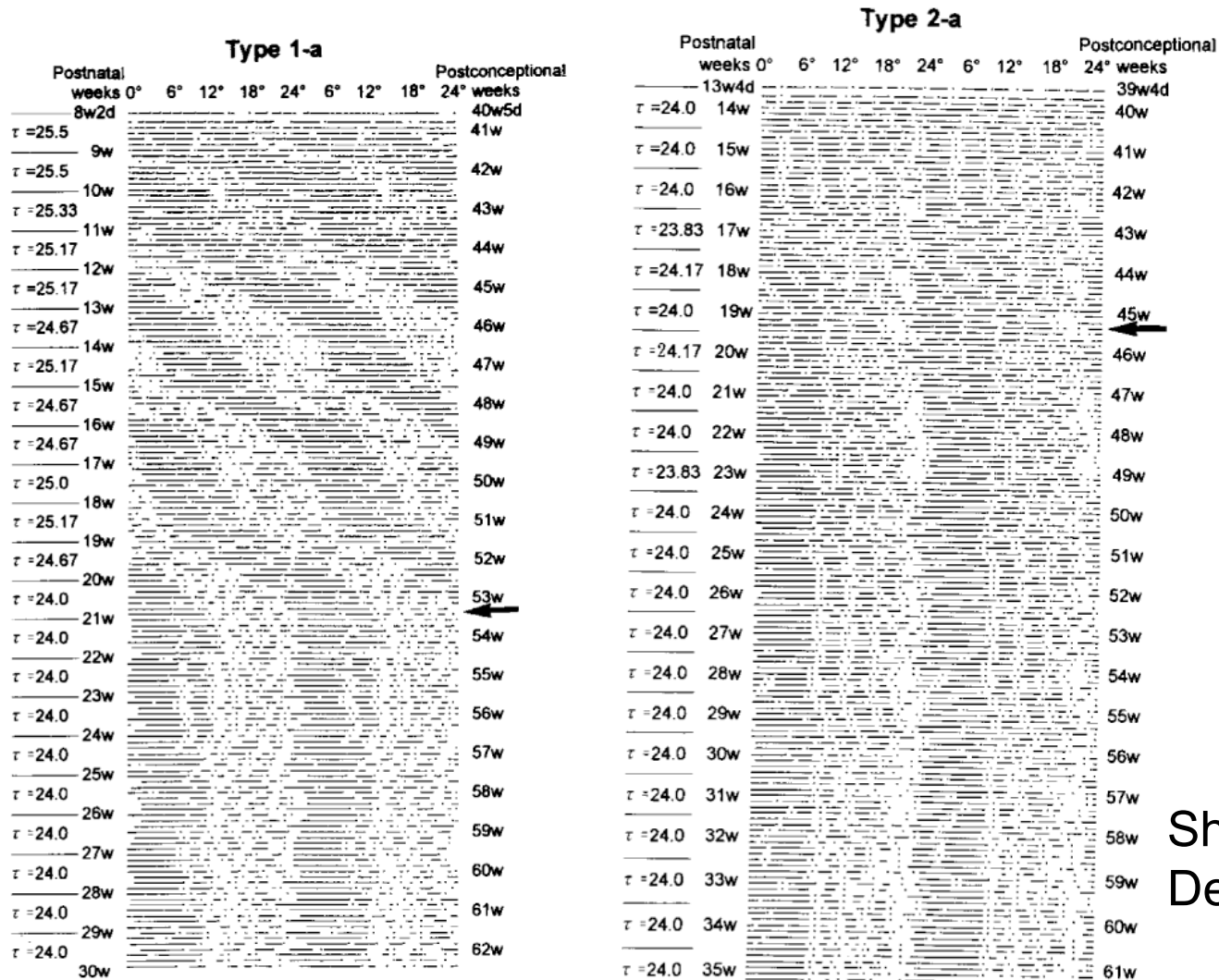
Enregistrement des rythmes

- Sur 7 à 30 j
 - Agenda de sommeil
 - Actimétrie
 - Température interne



Ontogenèse des rythmes du nouveau-né :

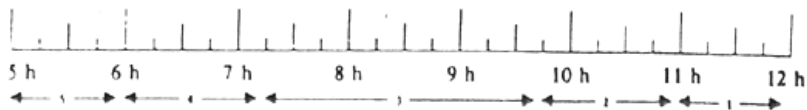
1er mois : libre cours (21%), ultradien (62%),



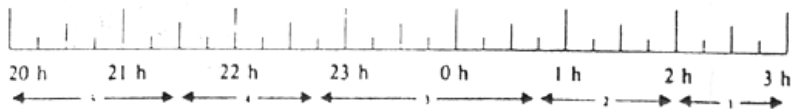
Shimada, Brain Dev 1999

Variations interindividuelles du
sommeil :
alouette ou hibou ?

1. Si vous pouviez disposer librement de votre temps, à quelle heure vous leveriez-vous, ayant pour unique préoccupation d'être au mieux de votre forme ?



2. Si vous pouviez disposer librement de votre temps, à quelle heure iriez-vous vous coucher, ayant pour unique considération de vous sentir le mieux possible ?



3. Si le matin vous devez vous lever à une heure précise, êtes-vous ou non dépendant de votre réveil-matin

Pas du tout dépendant 4
 Un peu dépendant 3
 Assez dépendant 2
 Très dépendant 1

4. En supposant que vous dormez dans de bonnes conditions, vous lever tôt le matin est :

Très pénible 1
 Pénible 2
 Assez facile 3
 Très facile 4

5. Comment vous sentez-vous pendant la première demi-heure qui suit votre réveil le matin :

Encore endormi 1
 Légèrement éveillé 2
 Assez éveillé 3
 Très éveillé 4

6. Durant la première demi-heure qui suit votre réveil le matin, votre appétit est :

Inexistant 1
 Faible 2
 Assez grand 3
 Très grand 4

7. Durant la première demi-heure qui suit votre réveil le matin, vous vous sentez :

Très fatigué 1
 Assez fatigué 2
 Assez reposé 3
 Très reposé 4

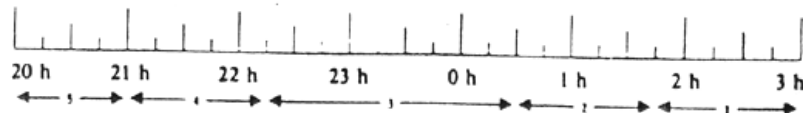
8. Quand vous n'avez rien de spécial à faire le lendemain, par rapport à votre heure habituelle de coucher, vous vous couchez

Jamais plus tard 4
 Moins d'une heure plus tard 3
 Entre 1 et 2 heures plus tard 2
 Plus de 2 heures plus tard 1

9. Vous avez décidé de faire du sport. Un ami vous suggère de vous y mettre 1 heure, 2 fois par semaine, le matin entre 7 et 8 h. N'ayant pour seule préoccupation que celle de vous sentir bien, vous pensez que pendant vos exercices vous serez :

En bonne forme 4
 Relativement en forme 3
 En relativement mauvaise forme 2
 En très mauvaise forme 1

10. Le soir, à quelle heure vous sentez-vous fatigué au point de vouloir aller dormir ?



11. Vous souhaitez être au mieux de votre forme pour affronter une épreuve intellectuellement éprouvante de deux heures. Vous êtes complètement libre d'organiser votre journée. Quelles heures choisiriez-vous pour passer votre épreuve avec le maximum de succès ?

8 h - 10 h 4
 11 h - 13 h 4
 15 h - 17 h 2
 19 h - 21 h 0

12. Si vous vous couchez à 23 h, serez-vous fatigué le lendemain ?

Pas du tout fatigué 0
 Un peu fatigué 2
 Assez fatigué 3
 Très fatigué 5

13. Pour une quelconque raison, vous vous couchez quelques heures plus tard que d'habitude, mais rien ne vous oblige de vous lever tôt le lendemain. Que vous arrivera-t-il ?

Vous vous réveillez à l'heure habituelle sans vous rendormir 4
 Vous vous réveillez à l'heure habituelle mais vous avez somméil peu après 3
 Vous vous réveillez à l'heure habituelle puis vous vous rendormez 2
 Vous vous réveillez plus tard que d'habitude 1

14. Vous devez effectuer une garde de nuit entre 4 h et 6 h du matin. Vous disposez de votre temps le lendemain. Que faites-vous ?

Vous ne vous couchez qu'après la fin de votre garde 1
 Vous faites une sieste avant et vous vous couchez après 2
 Vous dormez le plus possible avant et faites une sieste après 3
 Vous dormez avant votre garde et vous ne vous recouchez pas après 4

15. Vous devez accomplir un travail physique éprouvant de deux heures. Vous disposez entièrement de votre temps. En considérant uniquement le fait de vous sentir le mieux possible, quelles heures choisiriez-vous pour effectuer votre travail ?

8 h - 10 h 4
 11 h - 13 h 3
 15 h - 17 h 2
 19 h - 21 h 1

Dimension matinalité/vespéralité

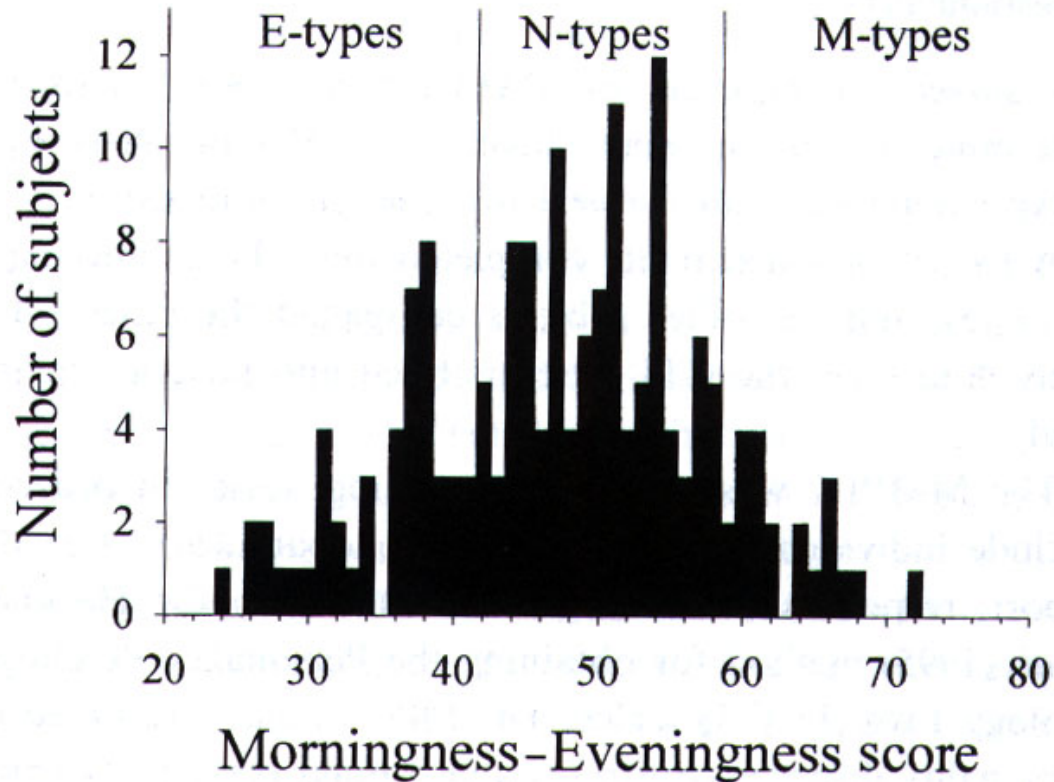
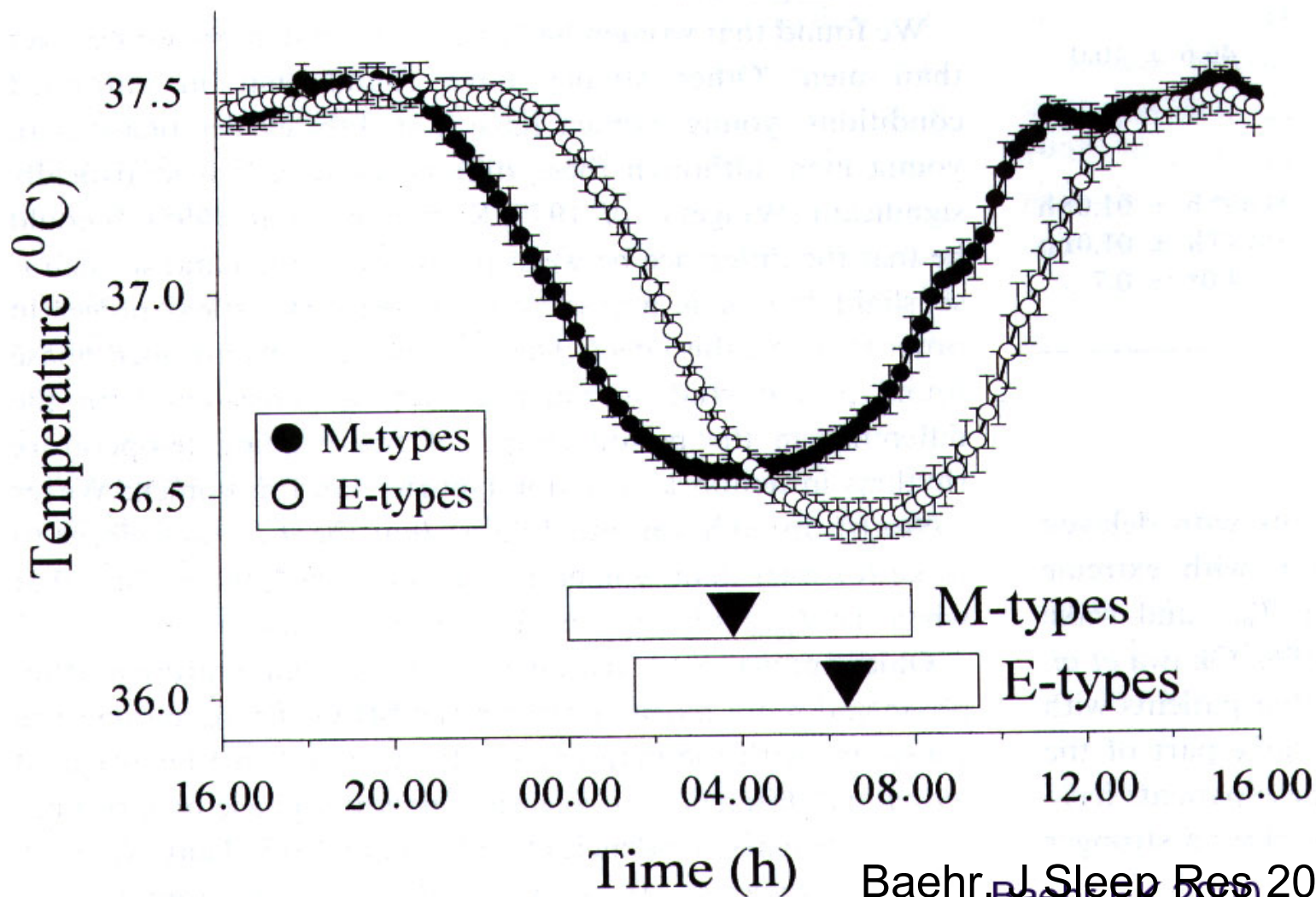
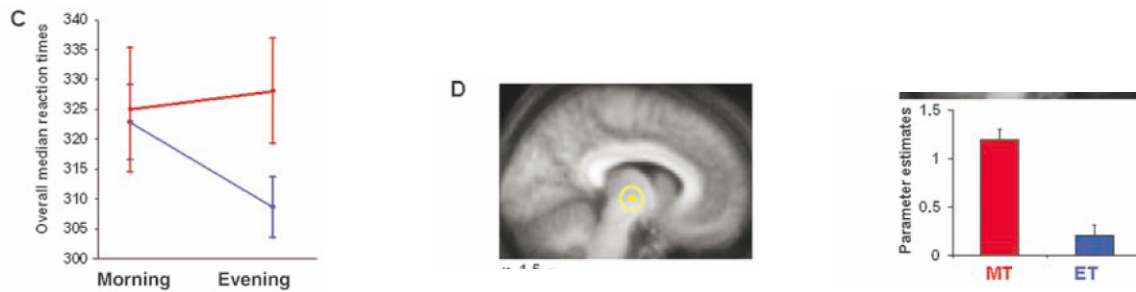


Figure 1. Distribution of morningness-eveningness scores for the 172 subjects. Vertical lines separate the E-type, N-type and M-type subjects.

Cycle de température chez les sujets du matin et du soir



Activité thalamique matin



Activité NSC et LC soir (tâche cognitive)

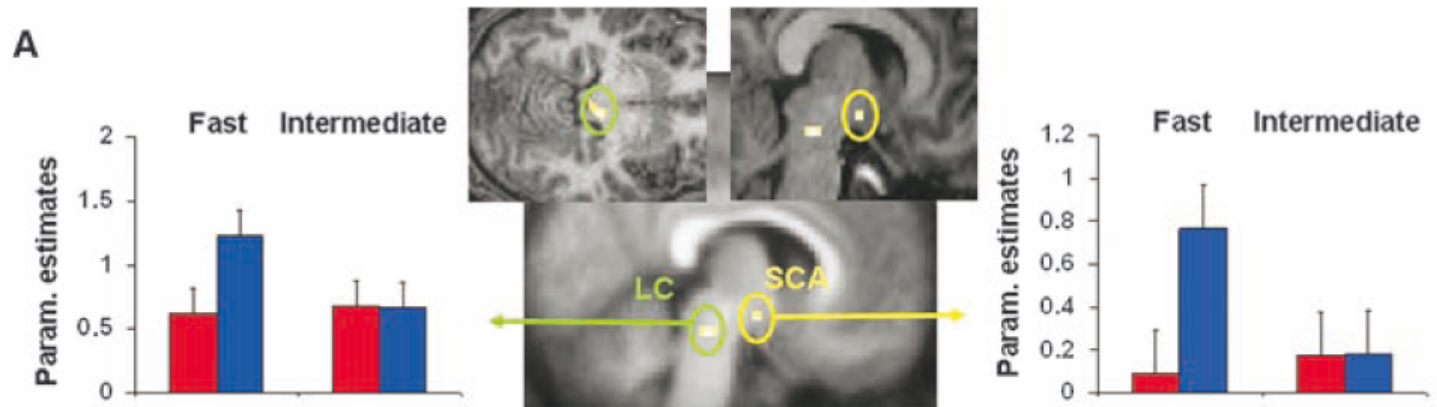
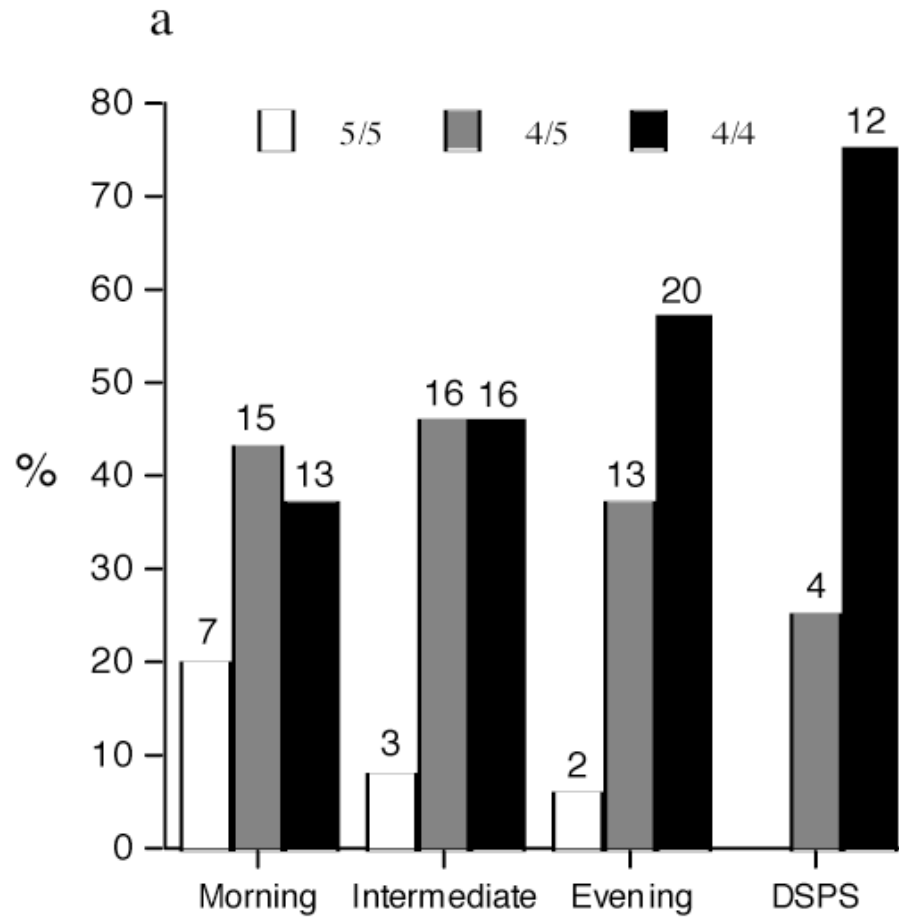


Fig. 3. (A) Increased task-related response in the dorsal pontine tegmentum and the anterior hypothalamus, compatible with the LC and SCA, respectively, in evening as compared with morning chronotypes during the subjective evening. Display shows areas where BOLD activity is associated with the

Mécanismes du chronotype

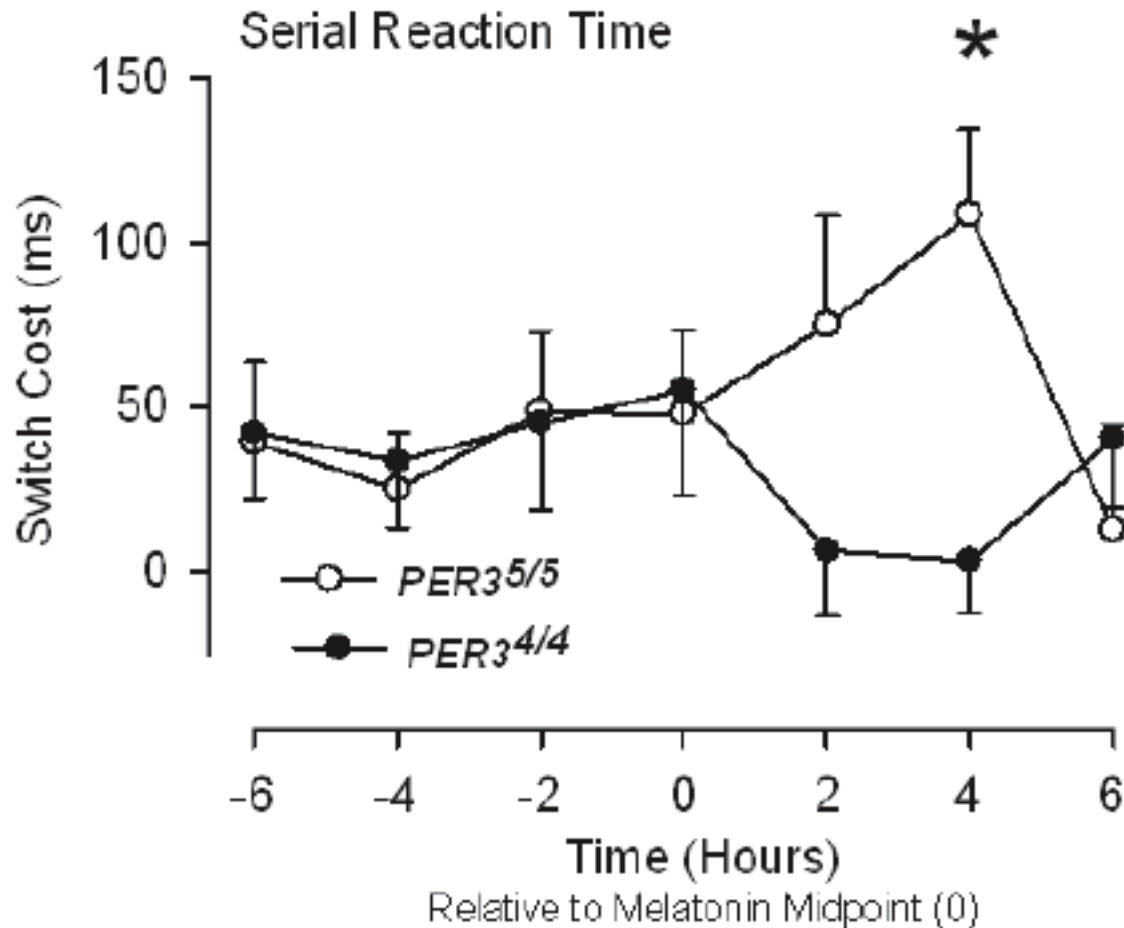
- Héritage familial : polymorphisme de gènes de l'horloge Per et Clock
- Naissance

5/5 : allèle Per 3 long => sujet plus du matin
4/4 allèle Per 3 court => sujet plus du soir



b

Polymorphisme PER3 et résistance cognitive en fin de nuit



How Jack Bauer On "24" Does So Well Without Sleep ? It May Be His Clock Gene



Influence de la saison de naissance sur le chronotype

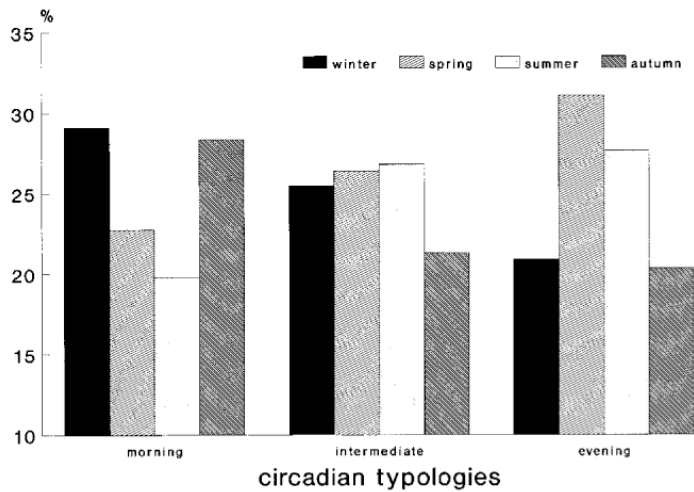


Fig. 2. Mean percentage values of subjects of the three circadian typologies subdivided in seasons.

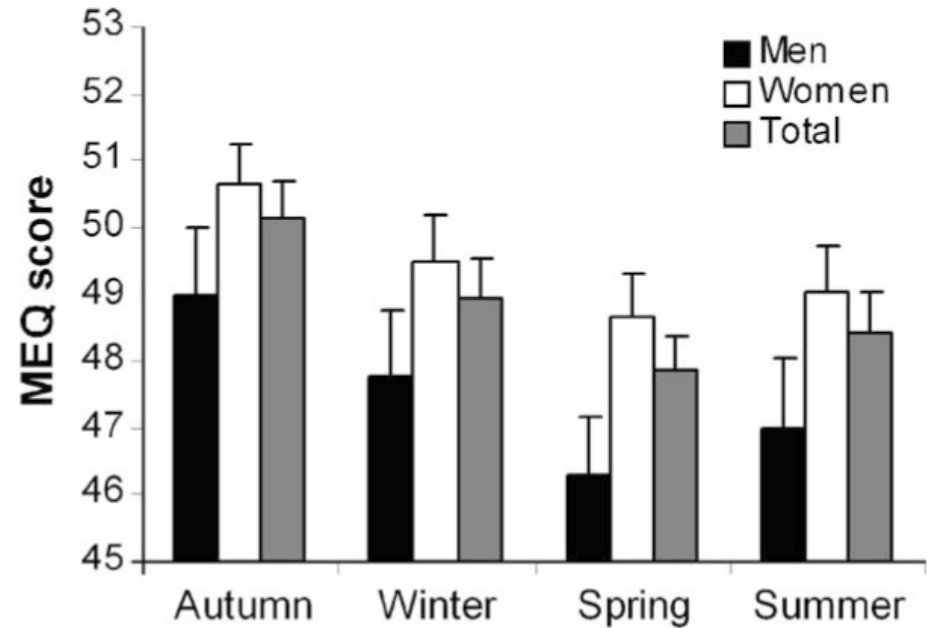
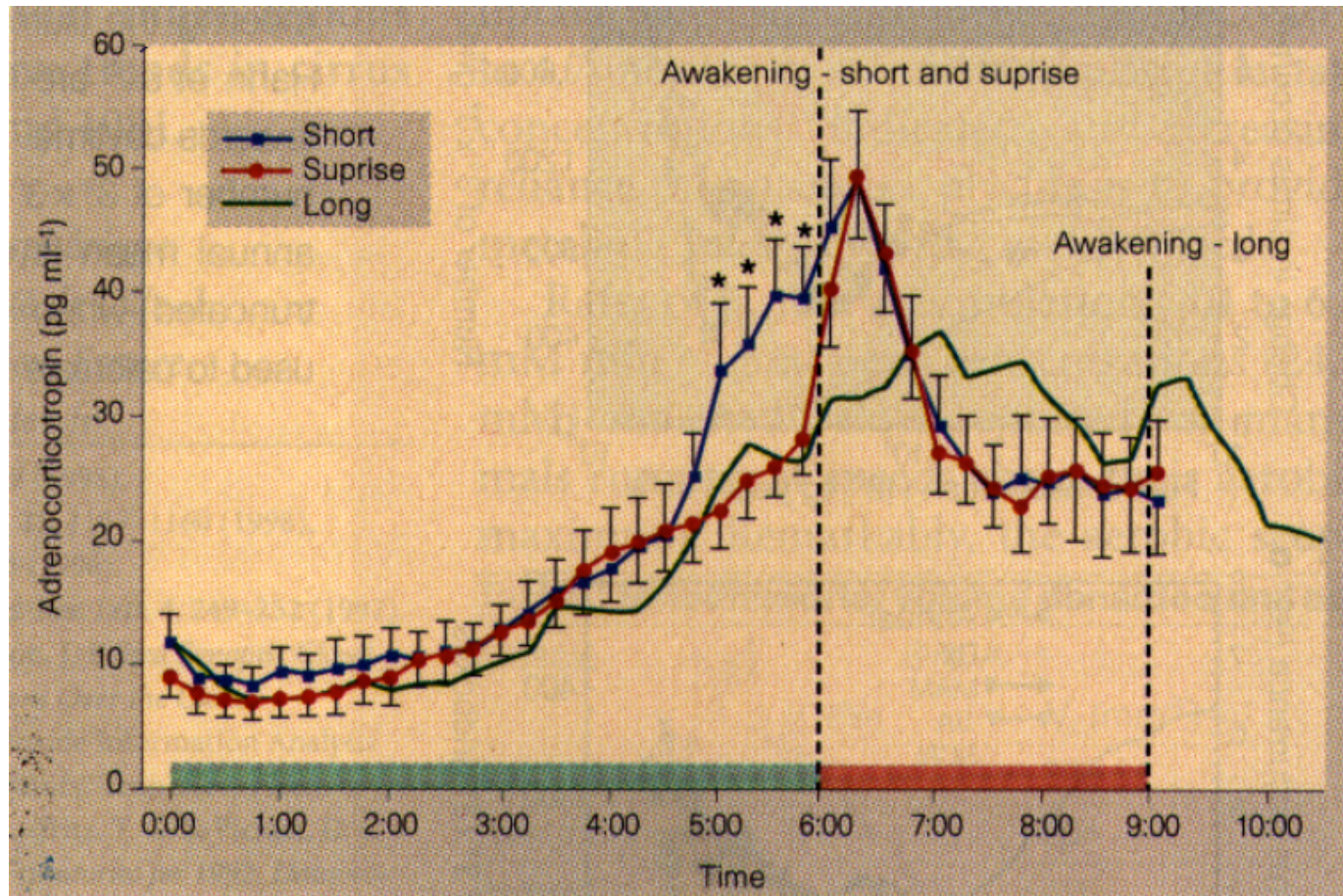


Fig. 1. Averaged (+S.E.M.) scores on the morningness-eveningness questionnaire (MEQ) for subjects born during each of the four seasons.

Natale, Neurosci Lett 1999

Mongrain, Neurosci Lett 2006

Programmation du réveil



Born, Nature 1999

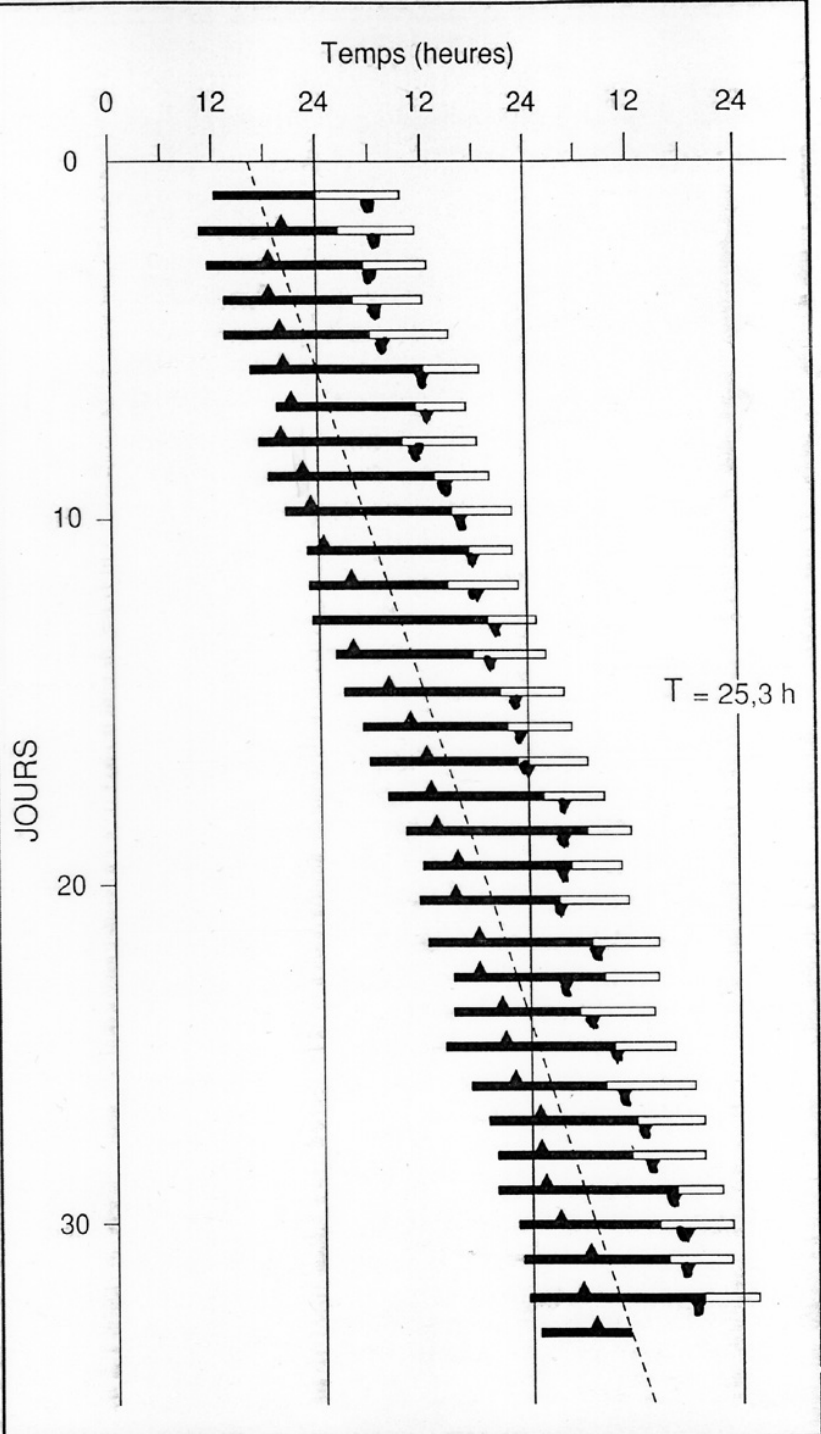
Variations circadiennes du sommeil

Méthodes d'étude des rythmes

Il faut se soustraire à l'alternance jour-nuit et à l'activité physique :

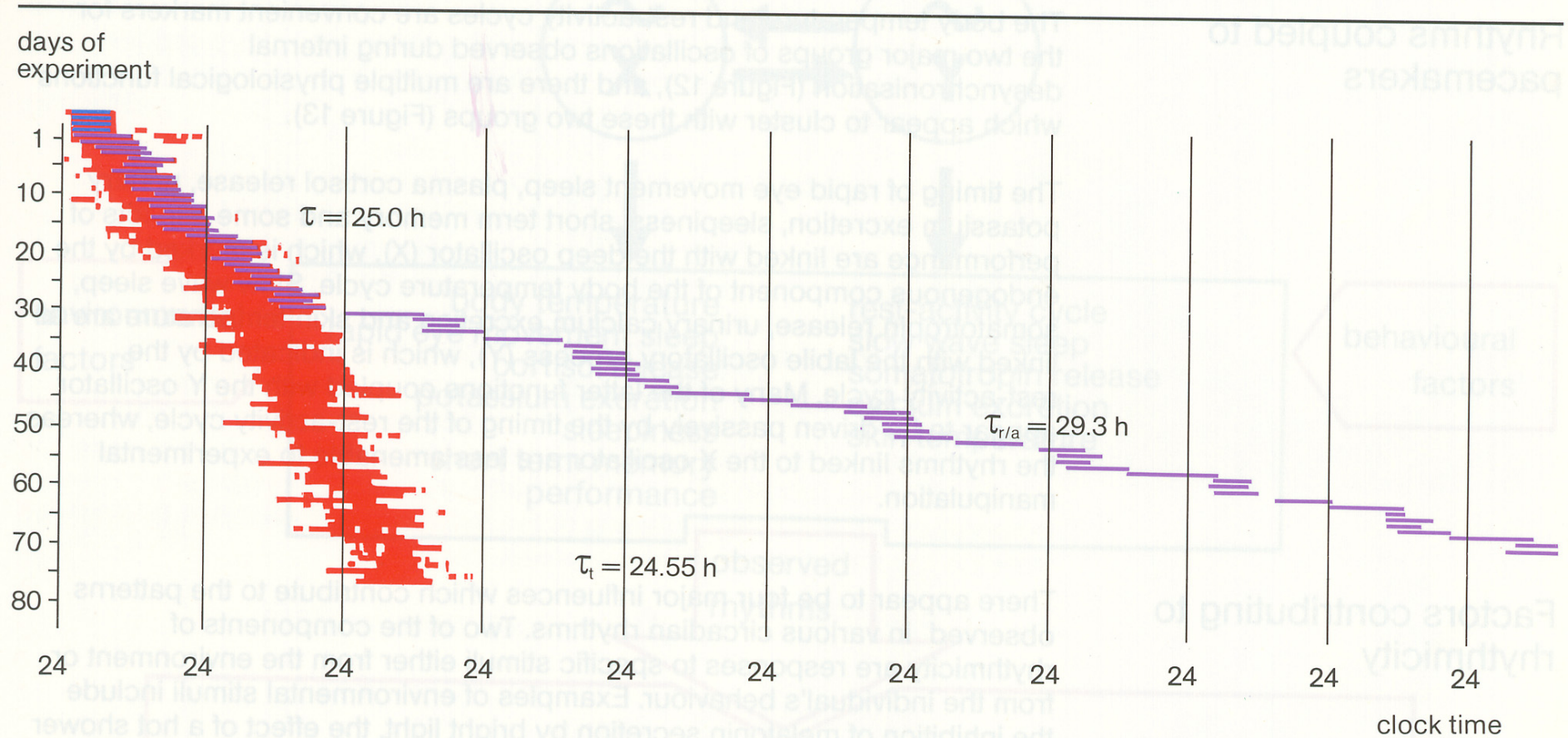
- Isolement temporel : Libre cours (free run) : grotte, bunker
- Routine constante : éveil 24-48 h, repas toutes les heures, lumière ou obscurité continue, chaise longue
- Repos couché : allongé 24h
- Désentraînement : pas de consigne sur le sommeil, inactivité, environnement sans repères horaires
- Montres faussées : journées de 20 min (13/7) à 48h(32/16)

Sommeil en libre cours



Wever, Sleep 1984

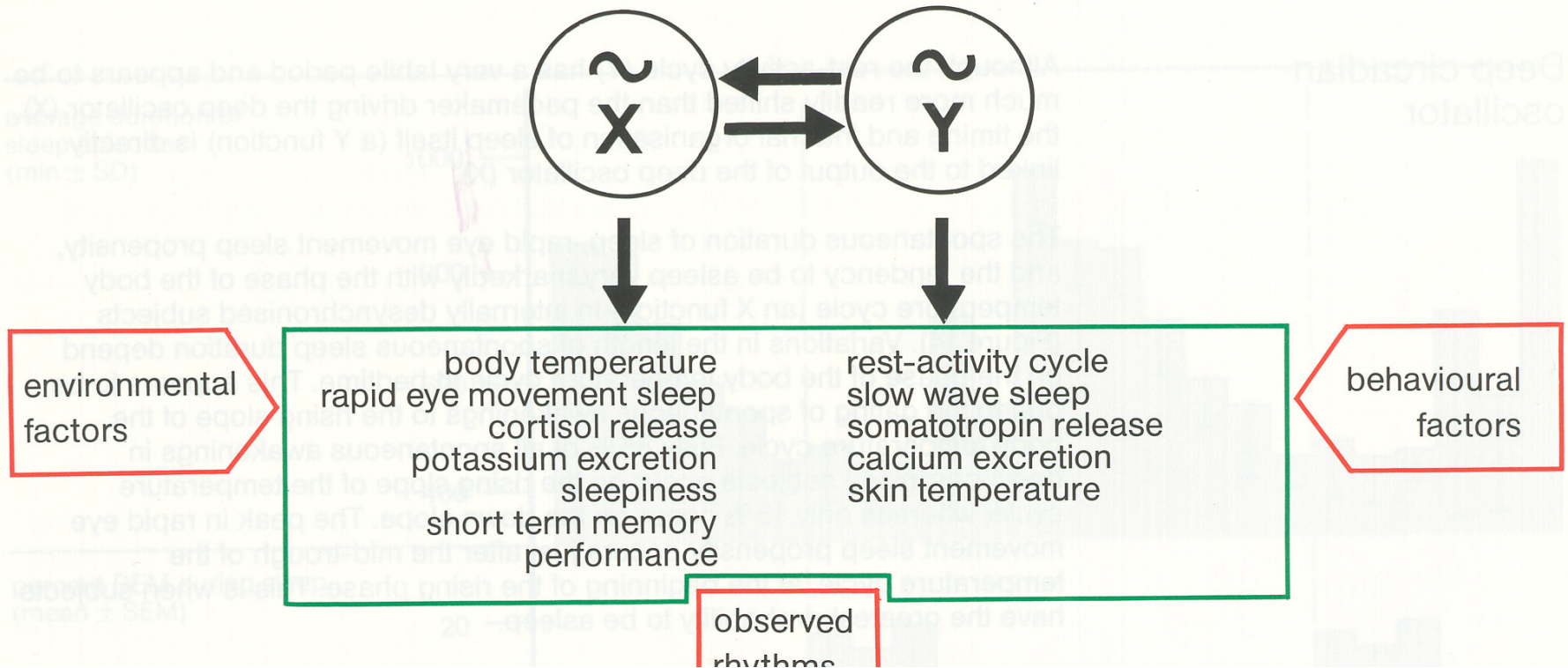
Désynchronisation interne



Czeisler, Sleep 1980

Oscillateurs : modèle de Kronauer

3



Protocole 20 h
Lumière 13,3 h
Nuit 6,7 h

Libre-cours

Protocole 28 h
Lumière 18,7 h
Nuit 9,3 h

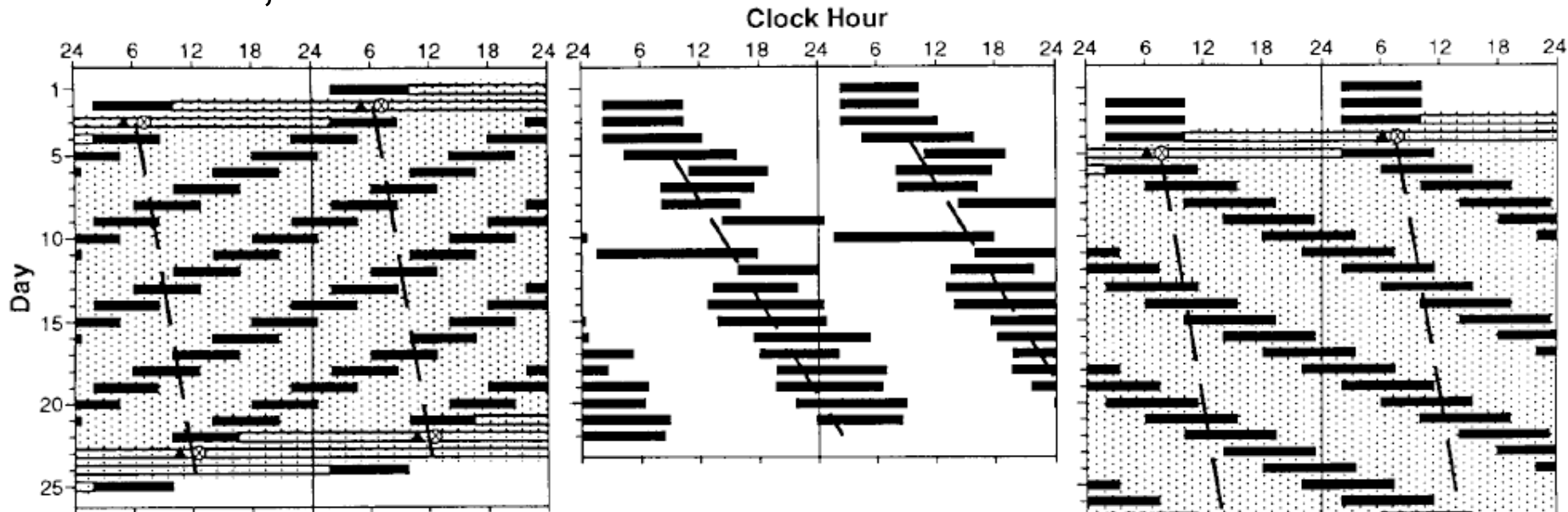


Fig. 1. Experimental results from a 22-year-old man (subject 1111) living in an environment free of time cues on a 20-hour forced desynchrony protocol (left panel), a classical free-running protocol (center panel), and a 28-hour forced desynchrony protocol (right panel). The rest-activity cycle is plotted in a double raster format, with successive days plotted both next to and beneath each other and clock hour indicated on the abscissa. Baseline sleep episodes were scheduled at their habitual

Stability, Precision, and Near-24-Hour Period of the Human Circadian Pacemaker

Charles A. Czeisler,^{*1} Jeanne F. Duffy,¹ Theresa L. Shanahan,¹
Emery N. Brown,² Jude F. Mitchell,¹ David W. Rimmer,¹
Joseph M. Ronda,¹ Edward J. Silva,¹ James S. Allan,¹
Jonathan S. Emens,¹ Derk-Jan Dijk,¹ Richard E. Kronauer³

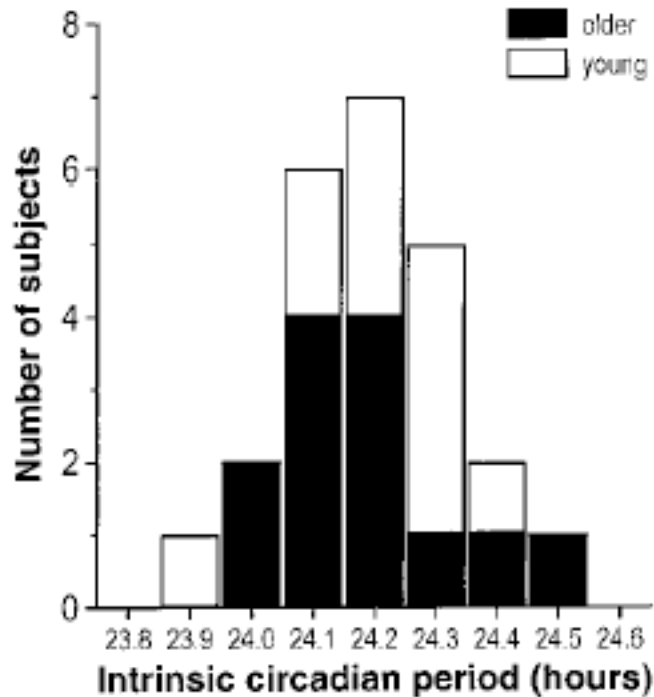


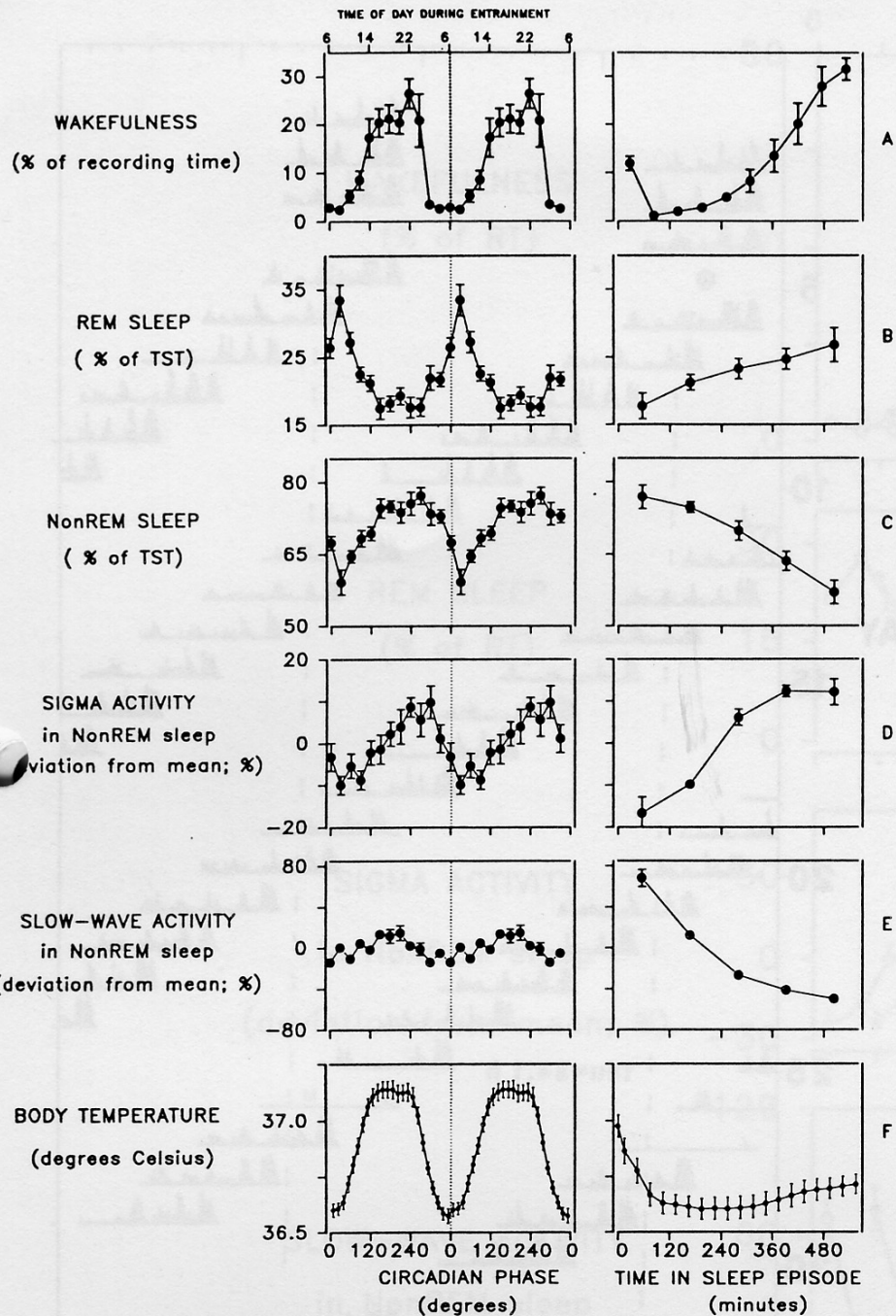
Fig. 2. Histogram of intrinsic circadian period (τ) estimates derived from young and older subjects. Intrinsic circadian period estimates of older subjects are indicated by solid bars, those of young subjects by open bars. Each subject's estimated intrinsic circadian period is reported as the average of the estimated periods from his or her core body temperature, melatonin, and cortisol rhythms (see Table 1).

Moyenne : 24 : 11
Ecart-type : 00 : 08

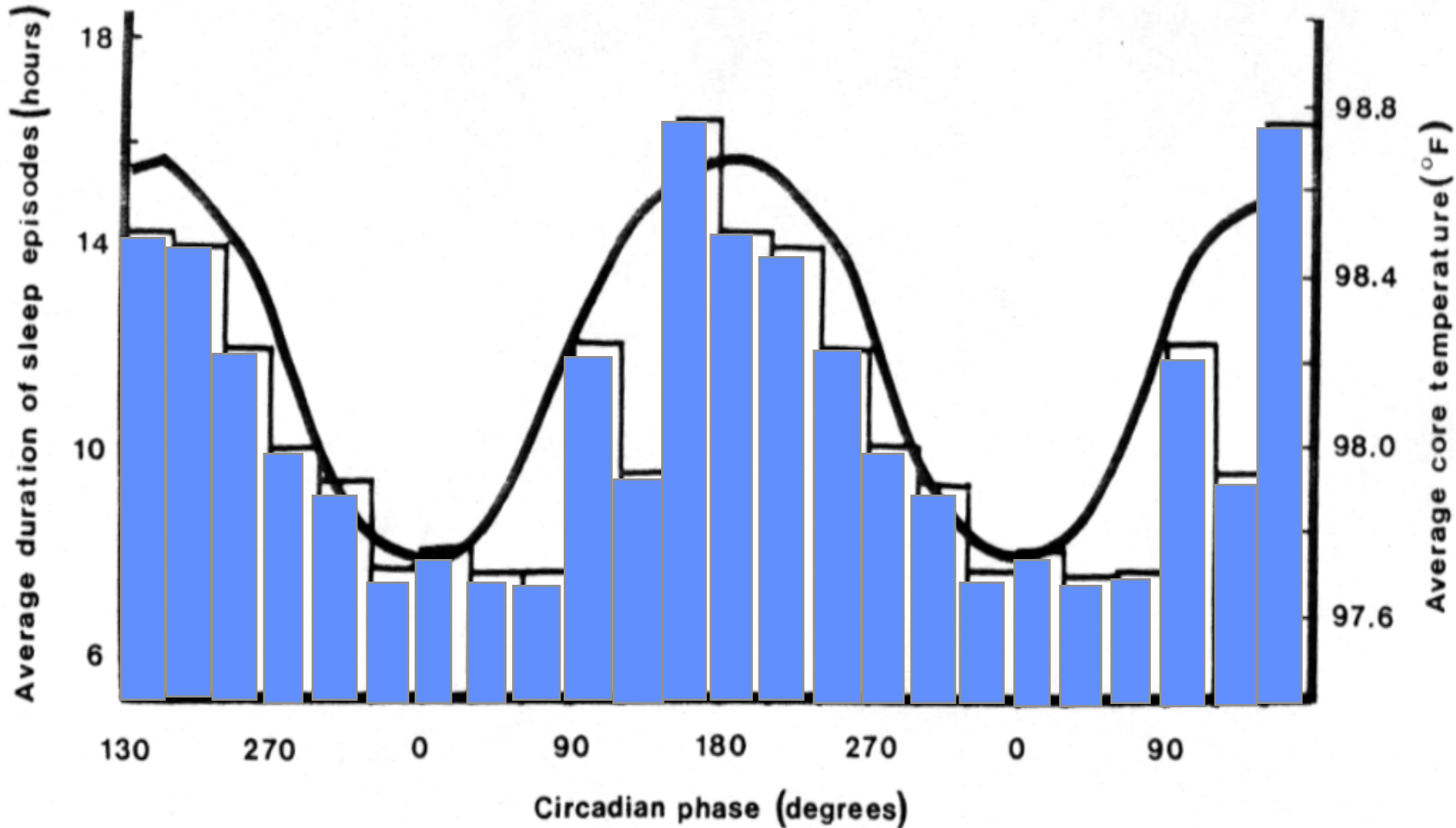
Czeisler, Science 1999

CIRCADIAN

SLEEP-DEPENDENT



Relation entre rythme de la température et durée du sommeil



VARIABLES CIRCA-DÉPENDANTES

- Rapidité à s'endormir
- Durée totale du sommeil
- Durée du sommeil paradoxal
- Latence du sommeil paradoxal

VARIABLES HOMÉOSTATIQUES

- Durée du sommeil lent profond
- Puissance du sommeil lent profond
- Durée du sommeil paradoxal

Application : travail de nuit

- Sommeil du matin :
 - Débute en “zone de maintien d’éveil”
 - Plus court (maximum 6 h) que le sommeil de nuit
 - Sommeil paradoxal : latence courte
 - Plus de réveil, compétition sommeil lent profond/sommeil paradoxal
 - Le synchronisateur social joue à contre-temps
 - Les sujets du matin supportent plus mal le travail de nuit
 - On conseille de faire maximum 3-4 nuits d’affilée

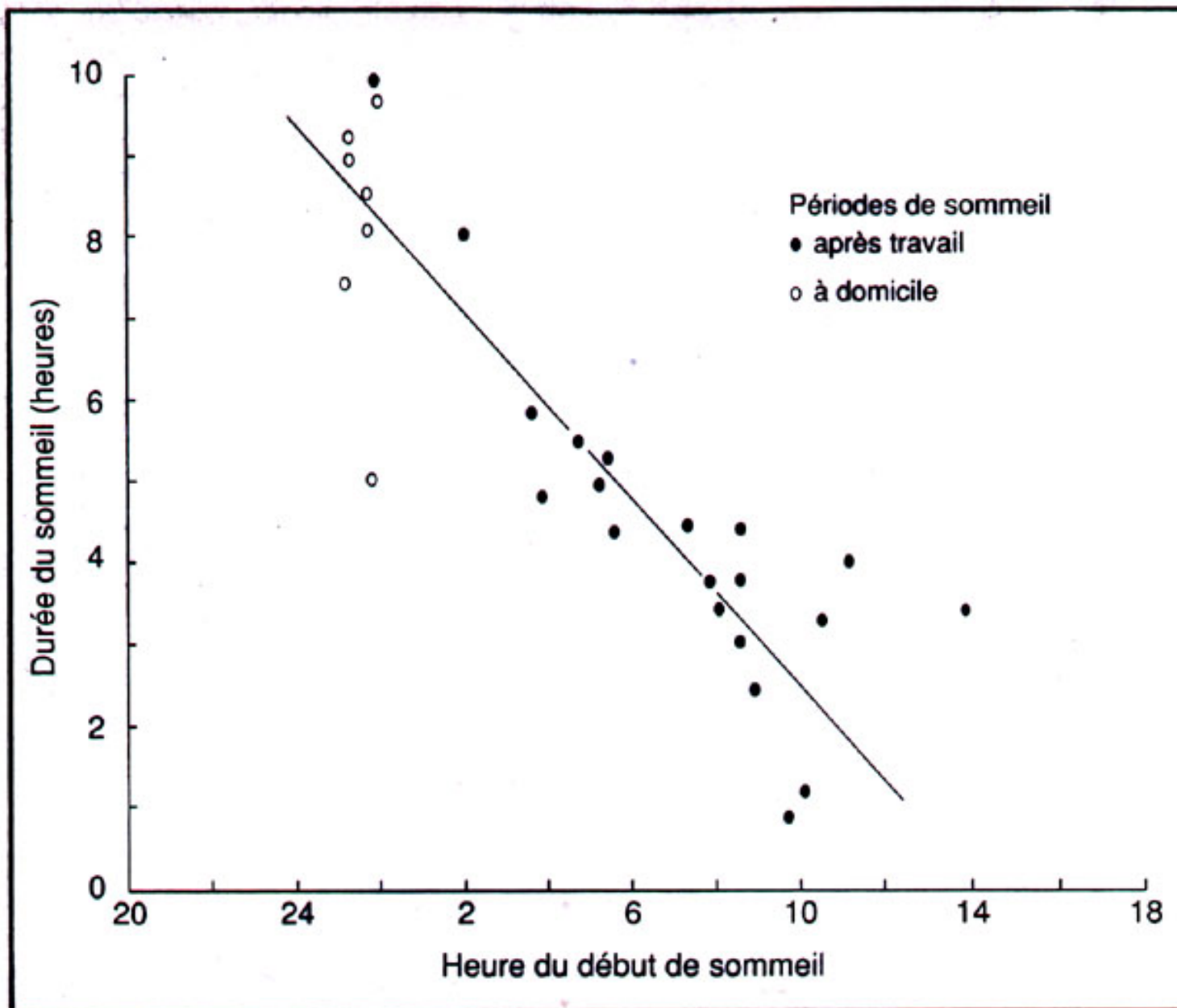
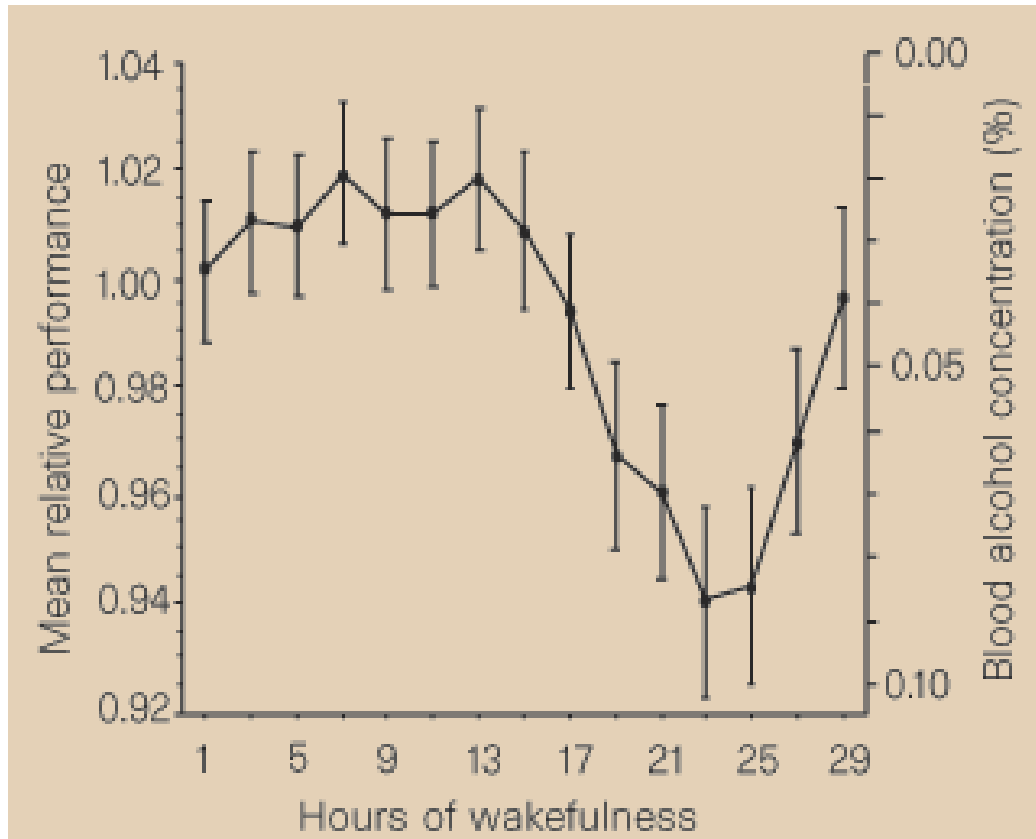


Figure 3 - Durée du sommeil en fonction de l'heure du coucher constatée chez des conducteurs de train dont le travail se termine à des heures variées de la nuit.

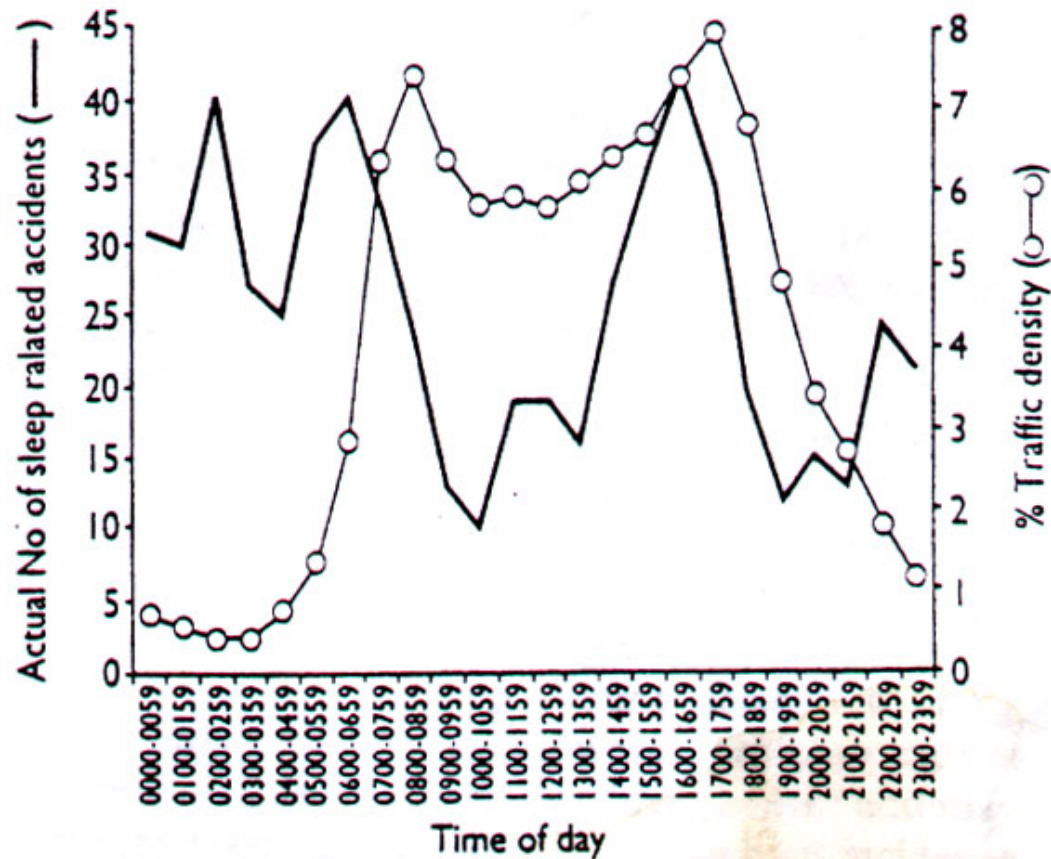
Foret, 1972

Les heures critiques pour la vigilance



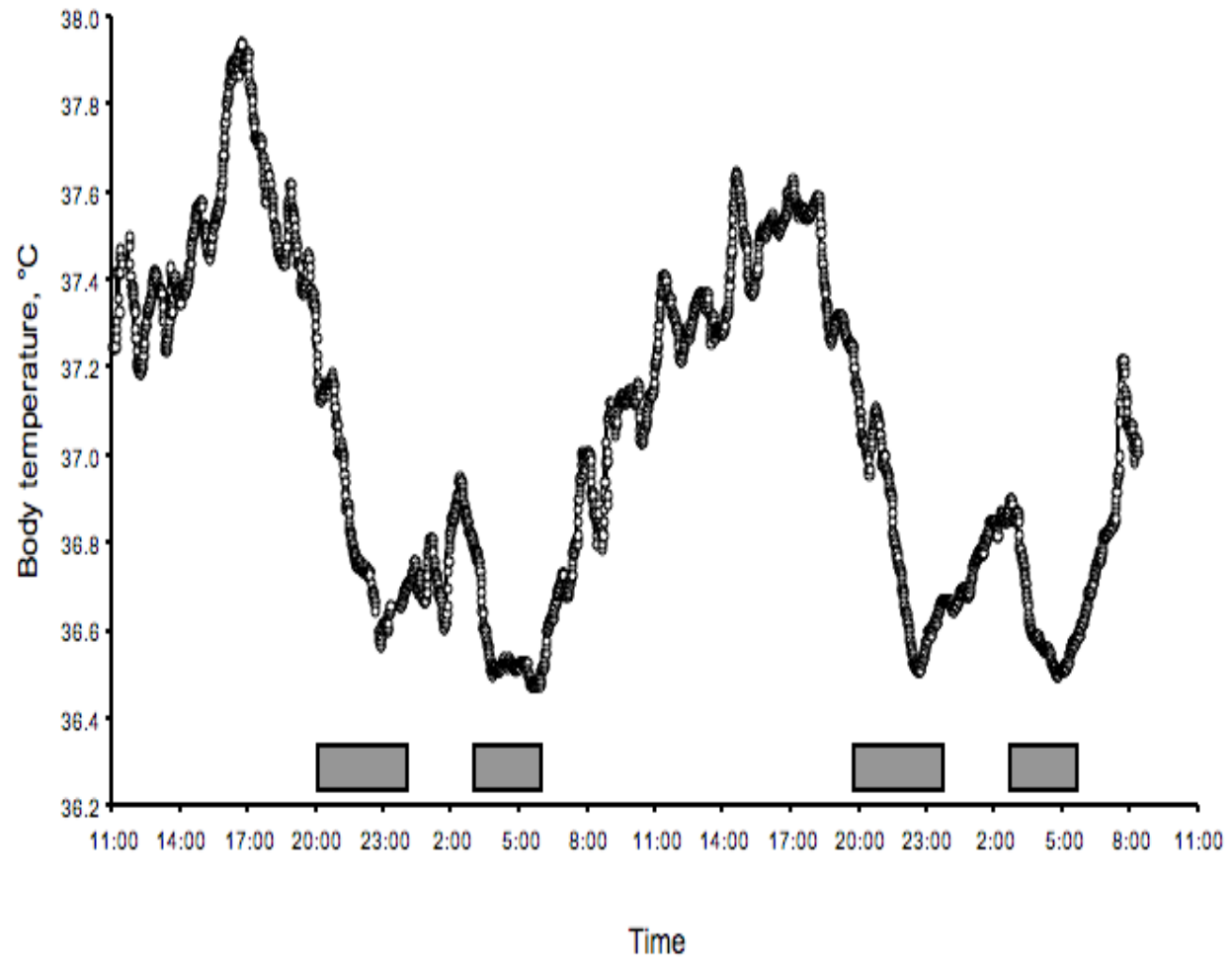
Vitesse excessive, conduite en état d'ivresse, fatigue et inexpérience de la conduite sont les principaux facteurs des accidents des jeunes conducteurs, accidents qui peuvent être encore aggravés par le non-port de la ceinture de sécurité

Dawson, Nature 1997

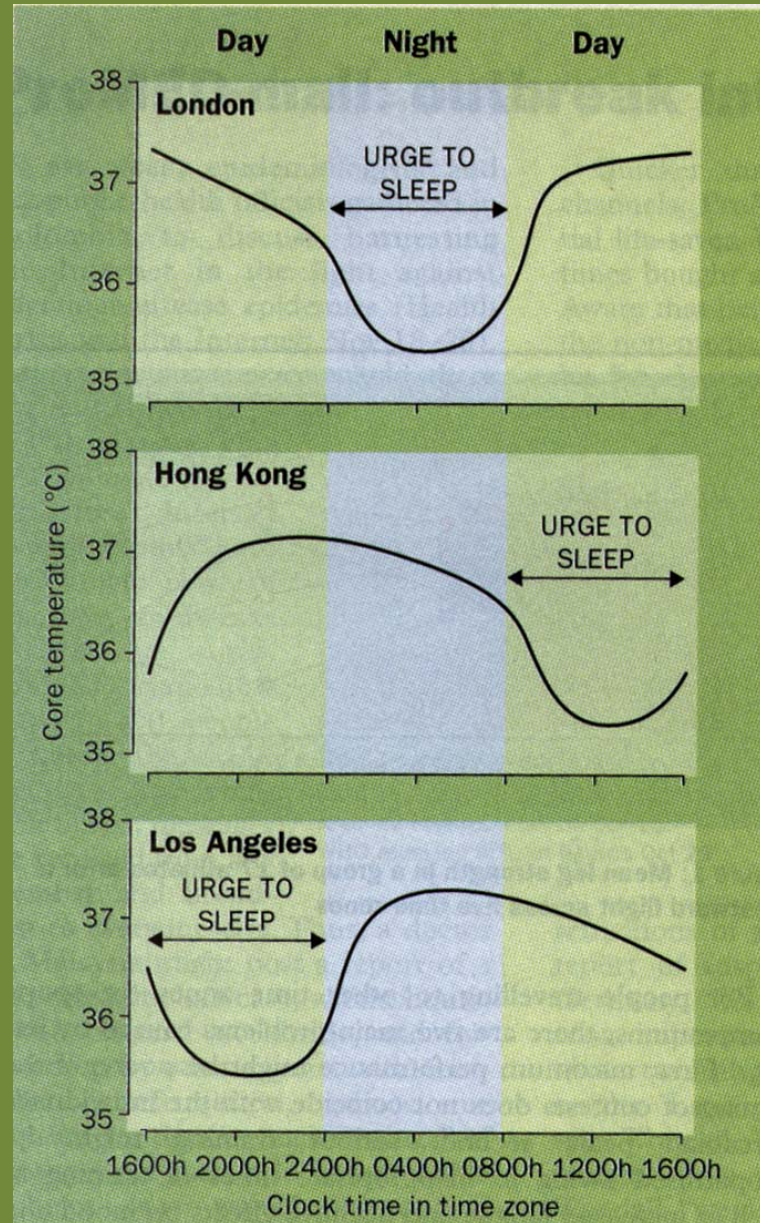


Study one—incidence of sleep related vehicle accidents ($n=606$) by hour of day. Also shown are general hourly traffic flow rates for these roads. Each hour's flow rate is given as percentage of total number of vehicles per 24 hours (for example, about 8.0% of total daily flow occurs between 1700 and 1759). This hourly distribution of traffic flow is typical for the United Kingdom. Horne, BMJ 1995





Application 2 : vols transméridiens



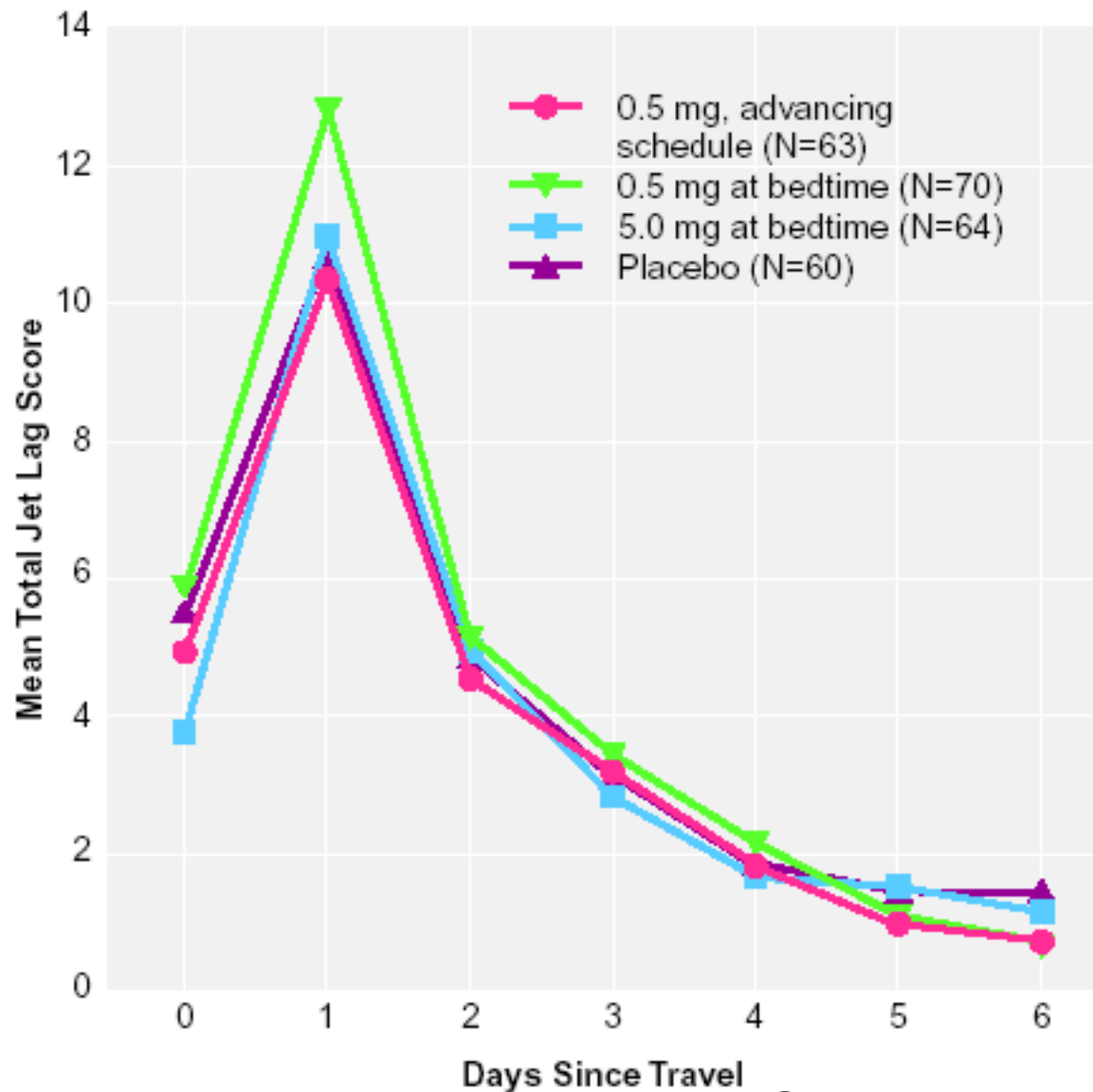
Vols transmériidiens

- Décalage minimum : 5 heures
- Ajustement :
 - Rythme veille-sommeil : 48 h
 - Rythme température : 5-8 jours`
 - Rythme cortisol : 3 semaines
- D'où "jet lag" état de désynchronisation interne :
 - Malaise
 - -impression de n'être ni endormi, ni éveillé au bon moment, de n'avoir pas faim aux heures normales
- Les synchronisateurs externes (lumière, activité, contacts) aident à la resynchronisation

Mélatonine et décalage horaire

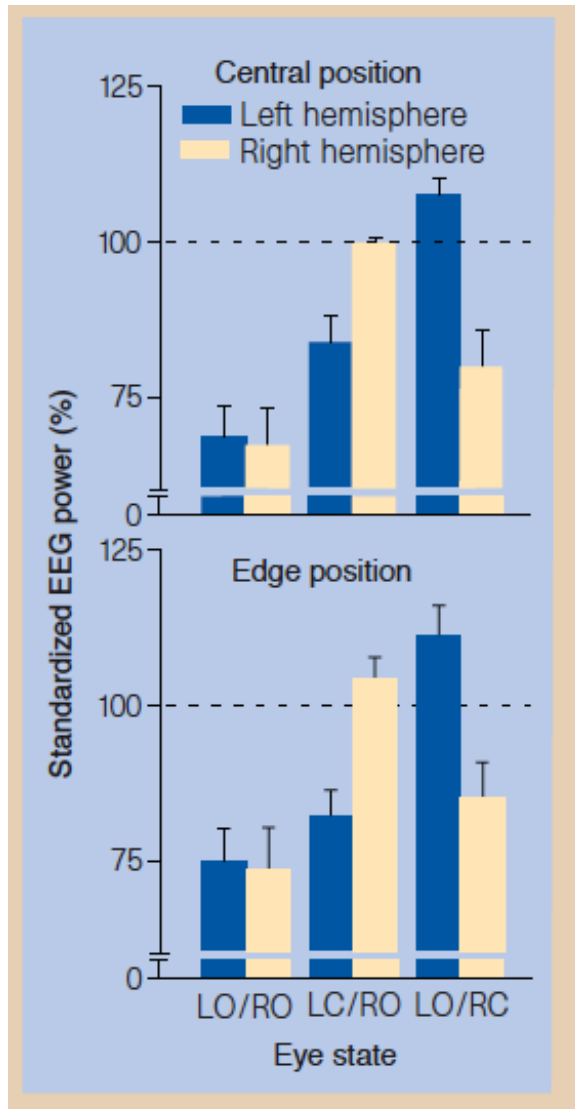
Référence	Type d'étude	Dose	Effet
<i>Arendt, Lancet 1998</i>	Non contrôlée	5 mg	50%+
<i>Spizer, J Biol Rhythms 1997</i>	Contrôlée	0,5/5 mg	aucun
<i>Suhner, Chronobiol Int 1997</i>	Contrôlée	0,5/5 mg	+
<i>Petrie, Biol Psych 1993</i>	Contrôlée	5 mg	+
<i>Claustrat, Biol Psych 1992</i>	Contrôlée	8 mg	+
<i>Samuel, J Biol Rhythm 1991</i>	Contrôlée	5 mg	+/-
<i>Petrie, BMJ 1989</i>	Contrôlée	5 mg	+

FIGURE 1. Jet Lag Ratings for the Baseline Day of Travel (Day 0), 5 Posttravel Treatment Days (Days 1–5), and the Final Day of Assessment (Day 6)^a



Comment les animaux et les hommes se
sont adaptés pour maintenir la vigilance
nécessaire sur 24 h

Ne dormir que d'un oeil



Rattenborn, Nature 1999



Sommeil hémisphérique du dauphin

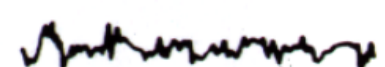
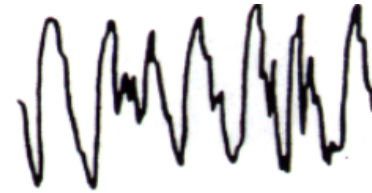
Éveil

Sommeil léger

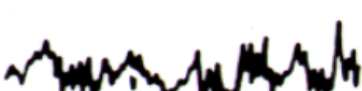
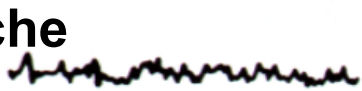
Sommeil profond

EEG

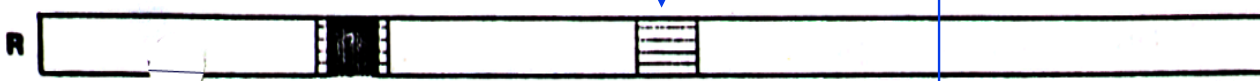
Droit



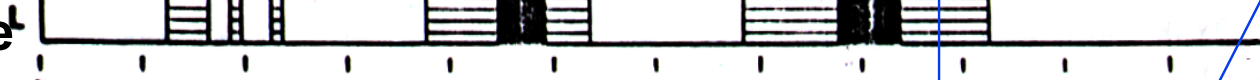
Gauche



Droit R



Gauche L

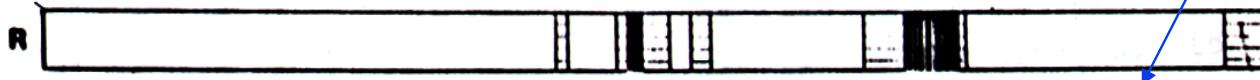


0

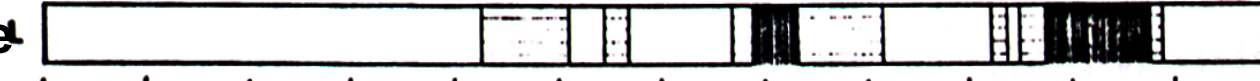
8

Nuit

Droit R



Gauche L



Jour

16

24

Heures

Temps/nuits de travail et erreurs médicales en réanimation

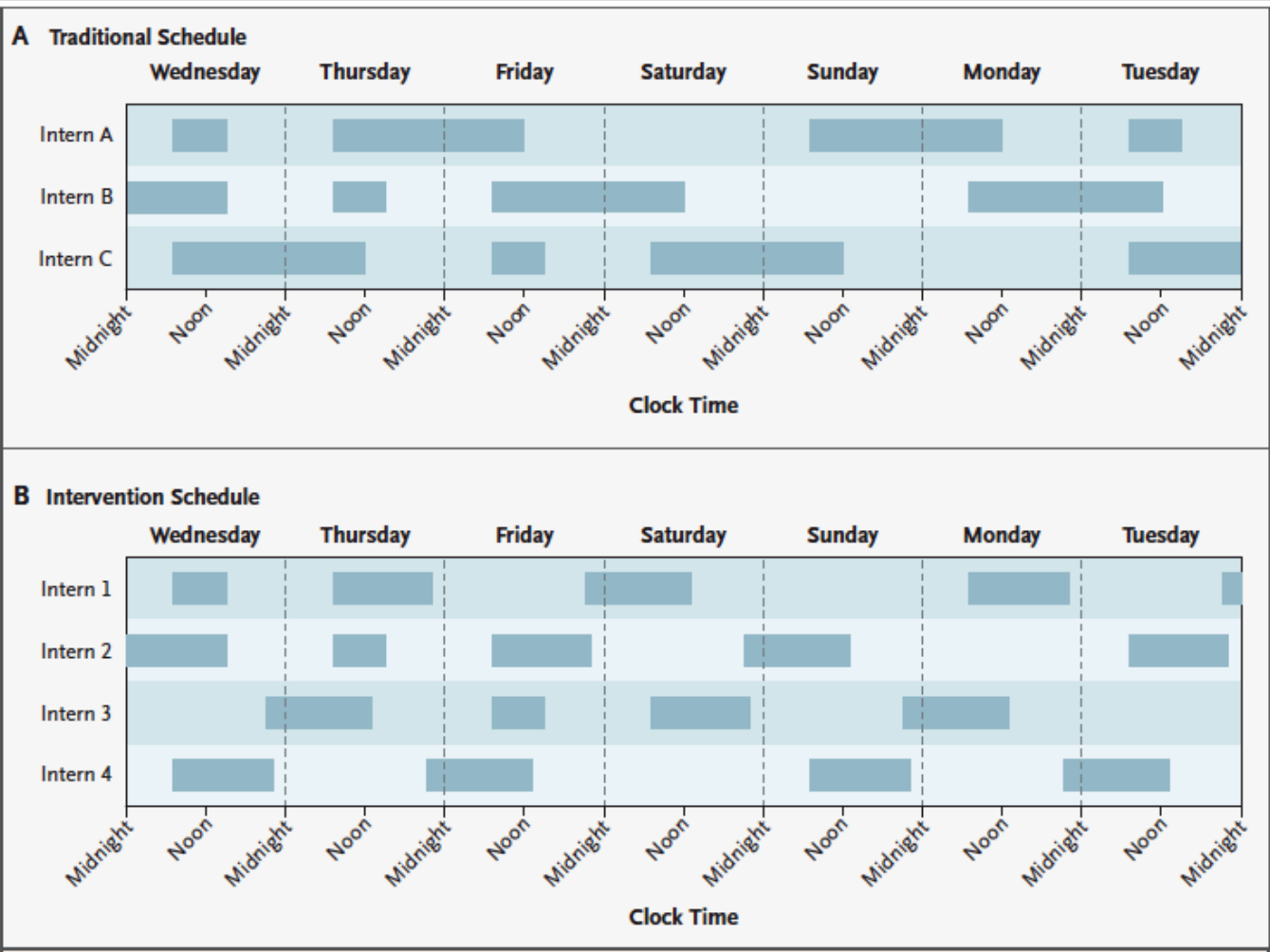


Table 3. Incidence of Serious Medical Errors.

Variable	Traditional Schedule	Intervention Schedule	P Value
	<i>no. of errors (rate/1000 patient-days)</i>		
Serious medical errors made by interns			
Serious medical errors	176 (136.0)	91 (100.1)	<0.001
Preventable adverse events	27 (20.9)	15 (16.5)	0.21
Intercepted serious errors	91 (70.3)	50 (55.0)	0.02
Nonintercepted serious errors	58 (44.8)	26 (28.6)	<0.001
Types of serious medical errors made by interns			
Medication	129 (99.7)	75 (82.5)	0.03
Procedural	11 (8.5)	6 (6.6)	0.34
Diagnostic	24 (18.6)	3 (3.3)	<0.001
Other	12 (9.3)	7 (7.7)	0.47
All serious medical errors, unit-wide			
Serious medical errors	250 (193.2)	144 (158.4)	<0.001
Preventable adverse events	50 (38.6)	35 (38.5)	0.91
Intercepted serious errors	123 (95.1)	63 (69.3)	<0.001
Nonintercepted serious errors	77 (59.5)	46 (50.6)	0.14
Types of serious medical errors, unit-wide			
Medication	175 (135.2)	105 (115.5)	0.03
Procedural	18 (13.9)	11 (12.1)	0.48
Diagnostic	28 (21.6)	10 (11.0)	<0.001
Other	29 (22.4)	18 (19.8)	0.45

Landrigan,
NEJM 2004

Exemple d'erreurs faites par les CCA en privation de sommeil

Erreurs de procédure

- Se prépare à ponctionner le thorax gauche quand l'épanchement est à droite
- Essaye de poser une voie centrale sur la sous-clavière qui contient déjà une sonde de stimulation cardiaque

Erreurs de diagnostic

- Erreur de calcul entrée-sortie de fluides sur OAP (2000 ml excès/normal)=> IDE trouve patient essoufflé, demande de recalculer => furosémide
- Bloc complet cardiaque : oublie d'inspecter le dos (large rash>Lyme)
- consigne de transfuser si hématicrite<30%. L'interne ne contrôle pas pendant 36 h=>26%=>Tachycardie

Erreur de traitement

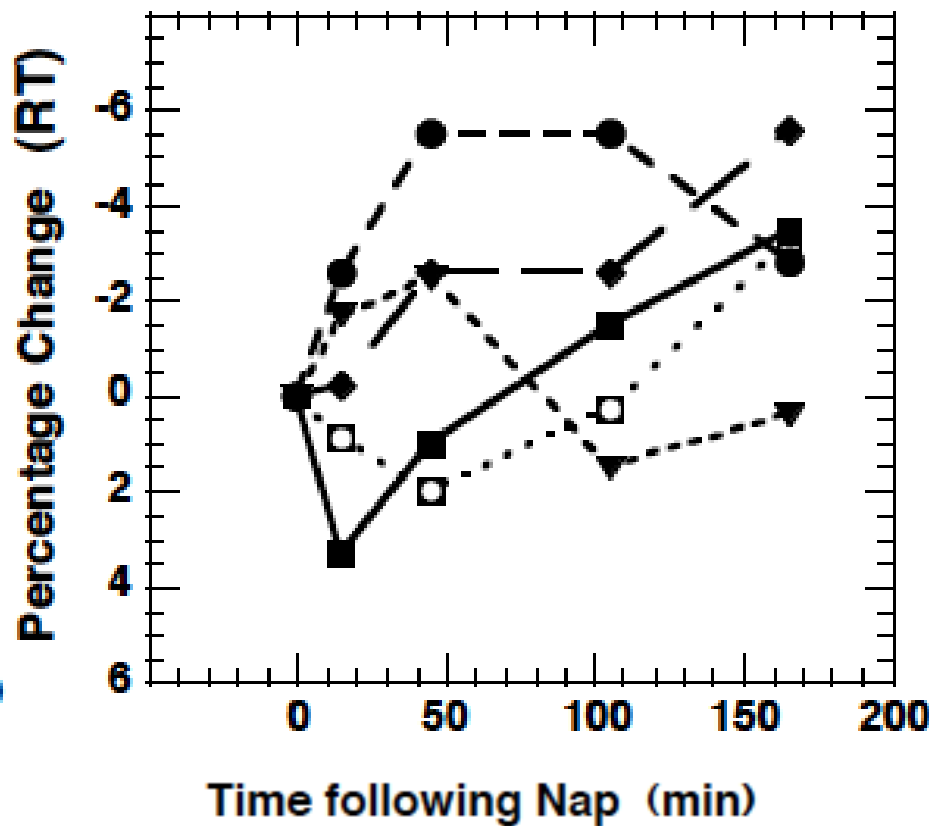
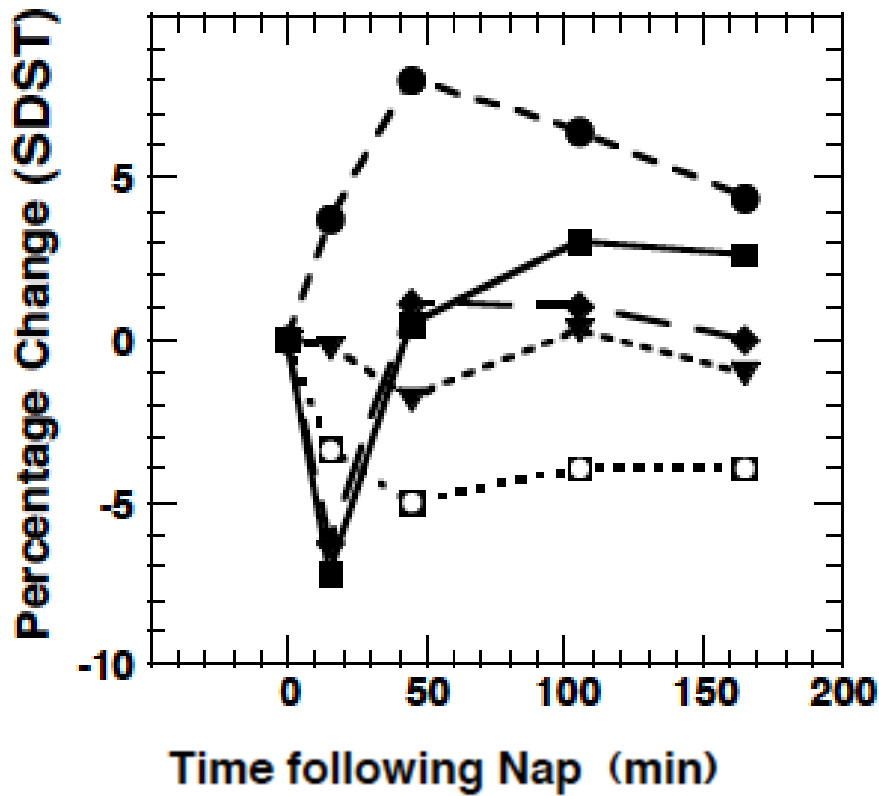
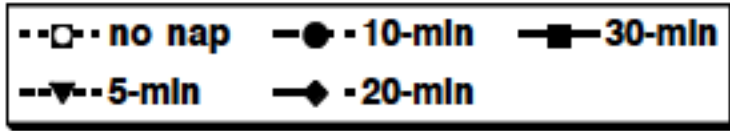
- Erreur prescription vasopressine 0.2U/min au lieu de 0.02U/min. IDE rectifie
- Prescription d'un ATB auquel le patient est allergique

La sieste

La sieste

- Mécanisme homéostatique
- Survient avant la remontée circadienne de la vigilance qui survient vers 16-17h (T°C)
- 10 minutes sont aussi efficaces que 30 minutes (Tietzel, 2001)
- Plus longues : inertie du sommeil

Quelle durée de sieste est idéale ?



Au volant : café et sieste

Suppression of sleepiness

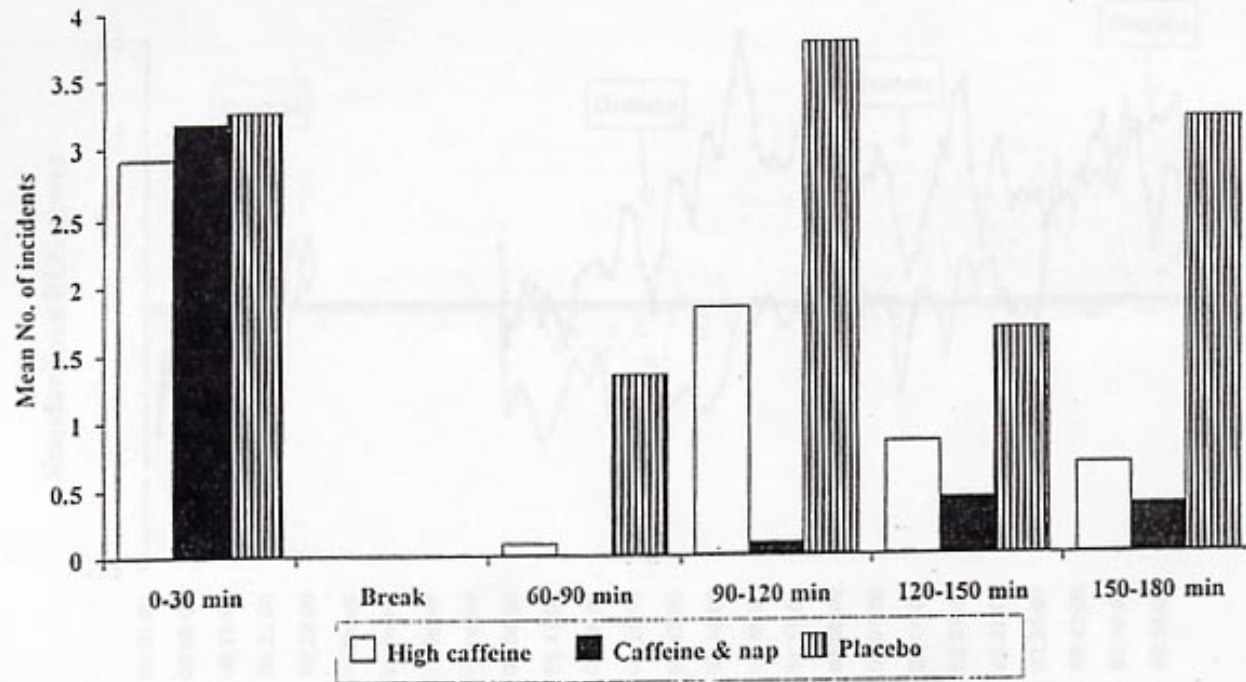


Figure 1. Mean number of sleep-related incidents for caffeine (200 mg), caffeine-and-nap, and placebo, shown in 30-min blocks.

Pathologies du rythme veille-sommeil

Troubles circadiens du sommeil

- Avance de phase
- Retard de phase
- Rythme hypernyctéméral
- Perte de tout rythme circadien

Trouble circadien : Avance et retard de phase

- Les heures préférées de coucher et de lever du sujet différent de 3 heures (en moins : avance; en plus : retard) par rapport aux normes de la société dans laquelle vit le sujet

1. Avance de phase

- Clinique : sommeil vers 20-21 heures-réveil très matinal
- Peu fréquent (sous-signalé ?)
- Mécanisme
 - Période 23h30 (Jones, Nat Med 1999)
 - Rares mutations génétiques autosomiques dominantes (Gène Per2 : Toh, Science 2001)
 - Tendance naturelle avec âge : plutôt personnes âgées
 - Et pourtant le rythme de l'horloge ne change pas (Czeisler), mais il est moins ample, et moins 'relancé' par le sommeil

1. Avance de phase

- Diagnostic positif : interrogatoire, agenda de sommeil ou actimétrie
- Diagnostic différentiel : dépression, insomnie de maintenance
- Traitement : photothérapie vers 20 h, mélatonine en 2^o partie de nuit

Photothérapie





Inversion jour-nuit

- Forme extrême d'avance de phase
- Exemple : syndrome de Smith-Magenis
 - 50 nouveaux cas/an ; microdélétion Chr 17
 - Retard mental, langage, autoagressif, hyperactif
 - Lever 4-6 h h du matin, siestes++, diner : s'endort
 - Pic mélatonine : midi (contrôles : minuit)

Traitement du trouble du rythme

De Leersnyder H, J Med Genet 2003

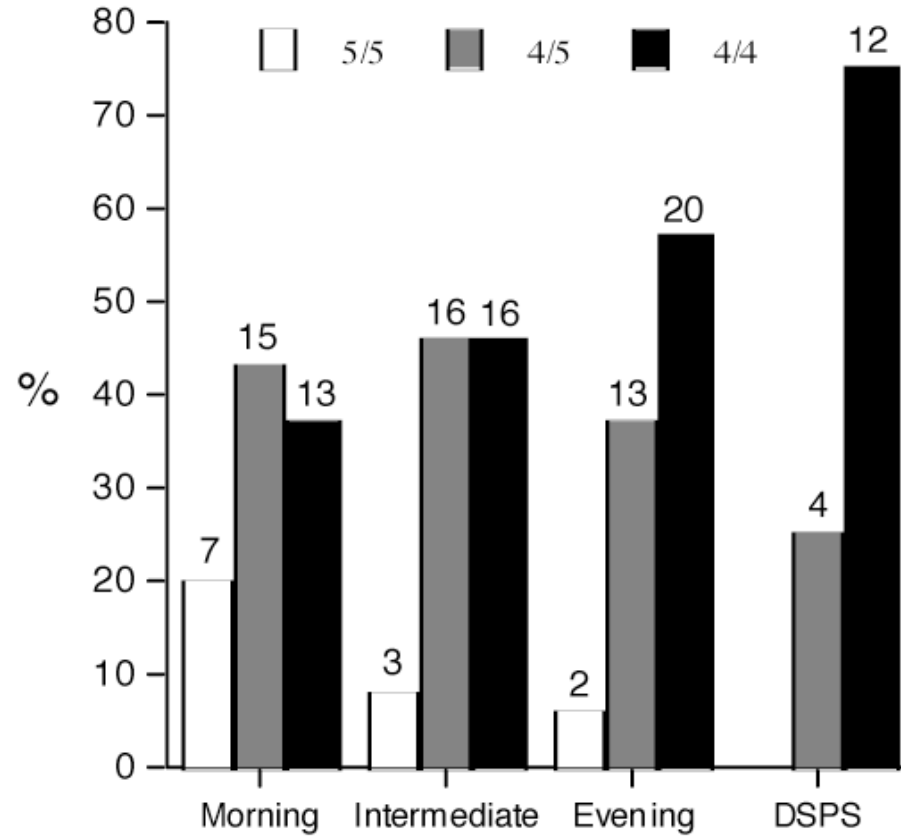
- Béta-bloquant matin (Acebutolol 10 mg/kg
 - inhibe sécrétion mélatonine diurne
 - plus d'attaques de sommeil diurne, moins de « colères »
- Ajout mélatonine retard (Circadin, 3 mg) le soir
 - Réveil matinal + 60 min

2-Retard de phase

- 7% des insomnies
- Clinique : difficulté d'endormissement avant 2-3 heures du matin-sommeil, sommeil normal ensuite, lever tardif
- Mécanismes :
 - périodicité plus longue que 24 h (25.38 h, Campbell, Sleep 2007).
 - Polymorphisme des gènes Per de l'horloge (Archer, Sleep 2003) : Héritage plus complexe que l'avance de phase
 - Tendance vers l'adolescence, majorée ++ par l'exposition à des écrans le soir

5/5 : allèle Per 3 long => plus sur soir
4/4 allèle Per 3 court => plus du matin

a



b

2-Retard de phase

- Diagnostic positif : entretien, agenda de sommeil ou actimétrie
- Diagnostic différentiel : insomnie d'endormissement (psycho-physiologique, syndrome anxieux)

Age : 35 ans

Sexe : féminin masculin

Précisez la rotation :

Depuis combien de temps :

Travaillez-vous en horaires :
réguliers irréguliers

Mois : **NOVEMBRE**

Jour*	T	R	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Lundi																		↓	█	█	█	█	█	█	█	█	↑
Mardi																		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Mercredi																		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Jeudi																		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Vendredi																		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Samedi																		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Dimanche																		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Lundi																		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Mardi																		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Mercredi																		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Jeudi																		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Vendredi																		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Samedi																		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Dimanche																		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Lundi																		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Signes à utiliser pour remplir l'agenda :

Heure du coucher : ↓

Heure du lever : ↑

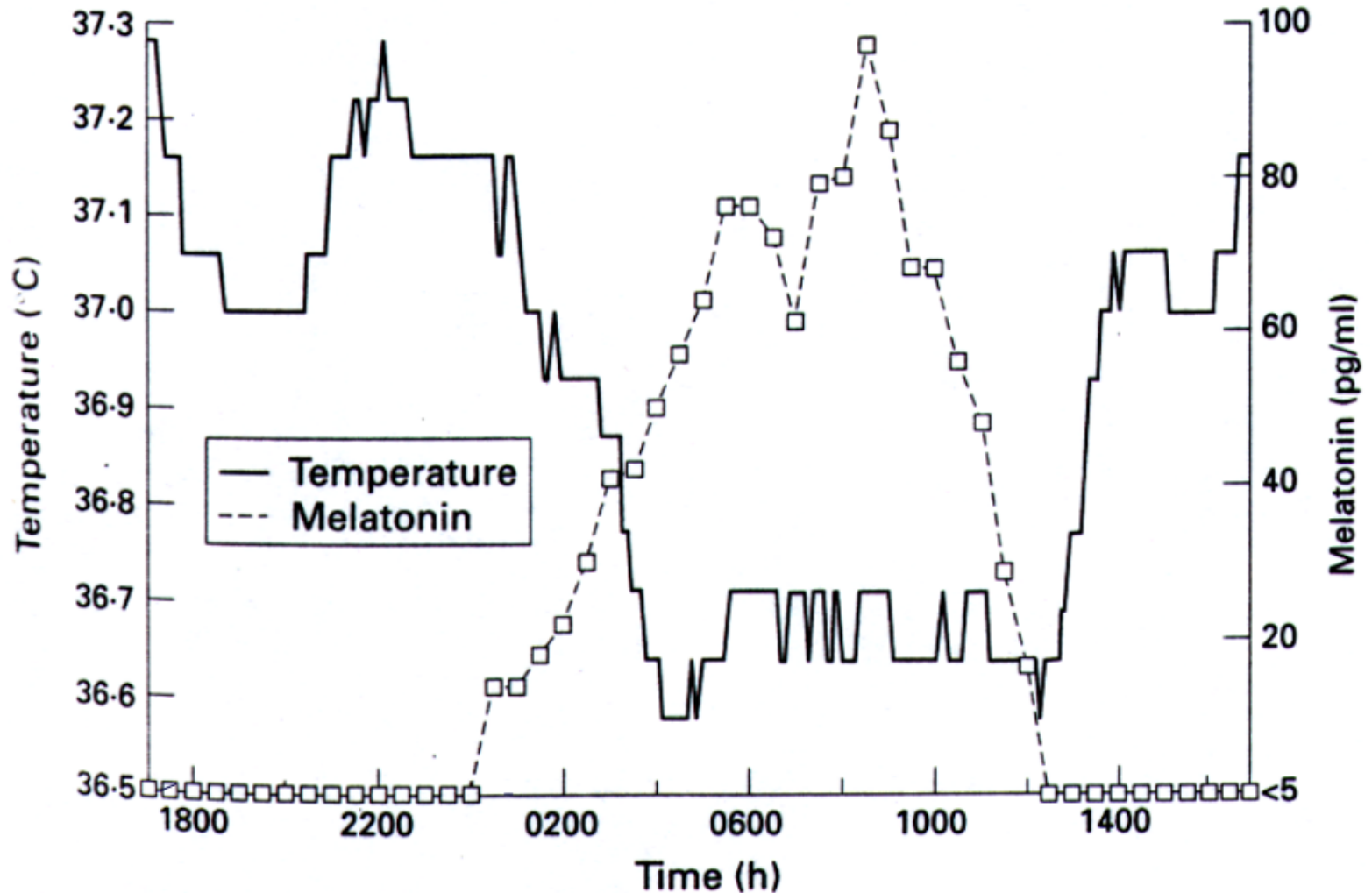
Durée du sommeil : / / / /

Envie de dormir : 0

* Jour de travail : T. Jour de repos : R.

Cochez chaque jour la case qui convient.

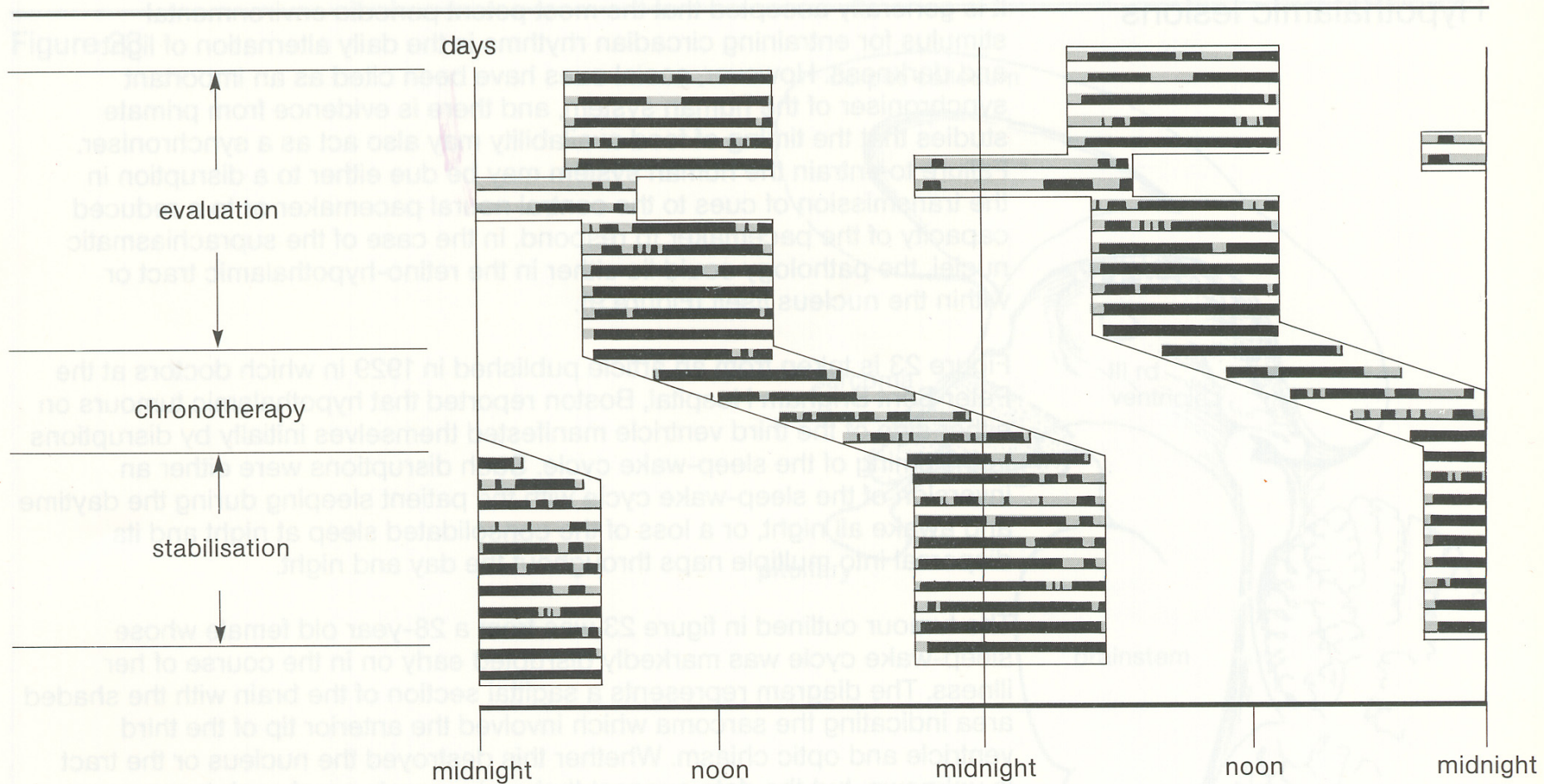
Rythme de la mélatonine en retard de phase



Retard de phase

- Traitement :
 - Somnifères peu efficaces
 - Chronothérapie
 - Photothérapie matinale
 - Mélatonine 5 h avant le coucher
 - Aspirine ou Doliprane proches du coucher
- Prévention chez adolescent et adulte jeune : attention à Internet et aux jeux sur écran après 23 h

Chronothérapie



Delayed sleep phase syndrome response to melatonin

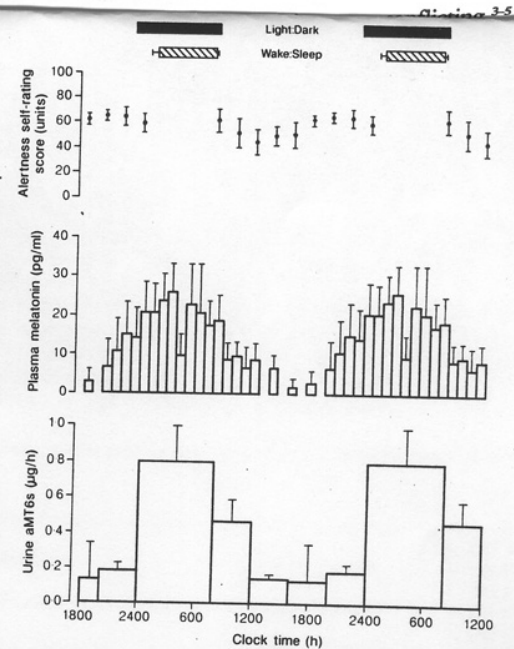
M. DAHLITZ B. ALVAREZ J. VIGNAU J. ENGLISH J. ARENDT
J. D. PARKES

self-rating scores during wakefulness, motor activity, and melatonin cyclicity were documented in a stable light/dark environment with fixed bedtime (2300 h) and waking time (0800 h) over 5 days (figure).

Plasma melatonin and urinary 6-sulphatoxymelatonin (aMT6s) profiles, pulse duration, and peak concentrations were within the normal range for men aged 20-60 years living under normal light-dark environmental conditions (acrophase data for plasma melatonin in normal subjects, summer: mean 0315 [SD 1.00]).¹⁵

The trial was randomised, double blind, and placebo controlled. All subjects took melatonin 5 mg by mouth, mixed with lactose in a gelatin capsule (Sigma), or a matched placebo, each for 4 weeks with a 1-week washout between the treatments. Each capsule was taken at 2200 h — 5 h before estimated mean sleep-onset time as determined by pretrial sleep log; 5 h was selected on the basis of animal data showing a narrow time window for entrainment of rest-activity cycles by melatonin.⁷ Subjects kept a sleep-log and alertness rating scale throughout the study period. Alertness was determined by self-rating scale (drowsy-alert, 0-100 mm) completed every 2 h when awake.¹⁶ Supine blood pressure, radial pulse, full blood count, and automated serum biochemistry (SMA12) were monitored throughout the trial.

Polysomnography was done in all subjects twice—first before the trial on no treatment and then during open treatment with melatonin 5 mg by mouth at 2000 h (after the trial) with determination of sleep latency from fixed bedtime (2300 h) to onset of non-rapid eye movement (NREM) and rapid eye movement (REM) sleep by standard criteria with visual scoring¹⁷ (fixed wake-time 0800 h).



Mean sleep-wake times, alertness rating scores, plasma melatonin, and urinary aMT6s in subjects with delayed sleep

TABLE II—EFFECTS OF MELATONIN AND PLACEBO

	Mean (SEM) 4 wk record		
	Before trial	Placebo	Melatonin
Bedtime (h)	01.16 (0.75)	01.57 (1.33)	01.07 (1.17)
Sleep-onset time (h)	02.48 (0.62)	03.49 (1.09)	02.12 (1.00)*
Wake time (h)	11.64 (0.87)	12.27 (1.17)	10.32 (1.00)*
Total sleep time	09.16 (0.83)	08.78 (0.60)	08.20 (0.52)
Alertness ratings			
Peak (score units)	75 (6)	66 (8)	65 (7)
Nadir (score units)	49 (13)	43 (10)	40 (13)
Acrophase (h)	18.83 (2.72)	18.86 (1.42)	18.72 (1.80)
Polysomnographic data			
Latency stage NREM (min)	89 (13)	..	20 (6)*
Latency stage REM (min)	116 (26)	..	114 (23)
Plasma melatonin (acrophase clock time)	04.43 (0.67)
Urinary aMT6s (acrophase clock time)	05.90 (0.40)



France : 0,5 à 5 mg ; mis en gélules par pharmaciens

Circadin 2 mg : AMM et officine 2008 : insomnie après 50 ans
Mélatonine à libération prolongée



Effet dans le retard de phase : pas encore validé, moins
logique que la mélatonine normale ?

Phase-Shifting Effects of Bright Morning Light as Treatment for Delayed Sleep Phase Syndrome

Norman E. Rosenthal, Jean R. Joseph-Vanderpool, Alytia A. Levendosky,
Scott H. Johnston, *Richard Allen, Karen A. Kelly, Eric Souetre,
Patricia M. Schultz, and †Kenneth E. Starz

*Clinical Psychobiology Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland;
*Johns Hopkins University Sleep Disorders Center, Baltimore, Maryland; and
†The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, U.S.A.*

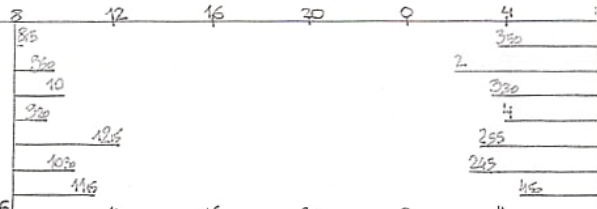
Summary: Bright light has recently been shown to have phase-shifting effects on human circadian rhythms. In this study we applied this effect to 20 patients with delayed sleep phase syndrome (DSPS) who were unable to fall asleep at conventional clock times and had a problem staying alert in the morning. In a controlled treatment study, we found that 2 h of bright light exposure in the morning together with light restriction in the evening successfully phase advanced circadian rhythms of core body temperature and multiple sleep latencies in these patients. This finding corroborates the importance of light for entraining human circadian rhythms. **Key Words:** Circadian rhythms—Light—Temperature—Sleep latencies.

3-Rythme hypernyctéméral

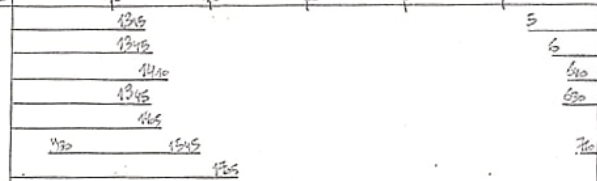
- Période de # 25 heures au lieu de 24 heures
- Patients : 10 % des aveugles (sans yeux), désinsertion
- Traitement :
 - renforcement des synchronisateurs sociaux,
 - mélatonine 10 mg/0,5mg (Sack, NEJM 2000)

2007-03

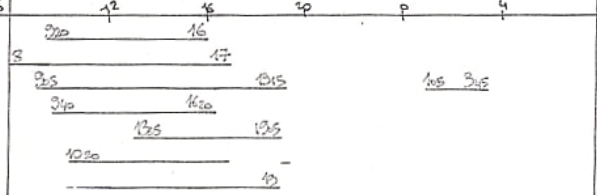
D E 9
E m 10
h 11
j 12
r 13
s 14
d 15



e 16
n 17
h 18
j 19
v 20
p 21
d 22

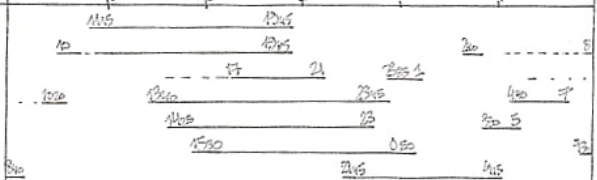


e 23
m 24
n 25
j 26
u 27
s 28
d 29

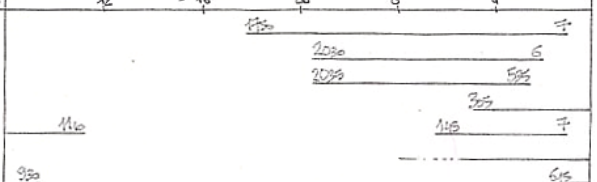


Z
A
J

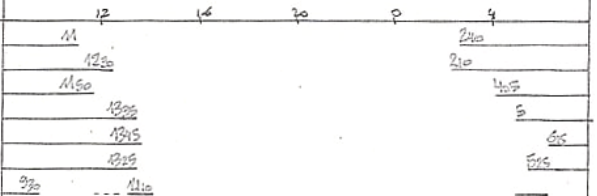
e 30
m 31
h 1
j 2
v 3
o 4
d 5



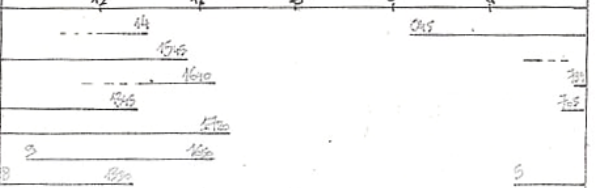
e 6
m 7
n 8
j 9
v 10
s 11
d 12



p 13
m 14
n 15
s 16
r 17
o 18
d 19

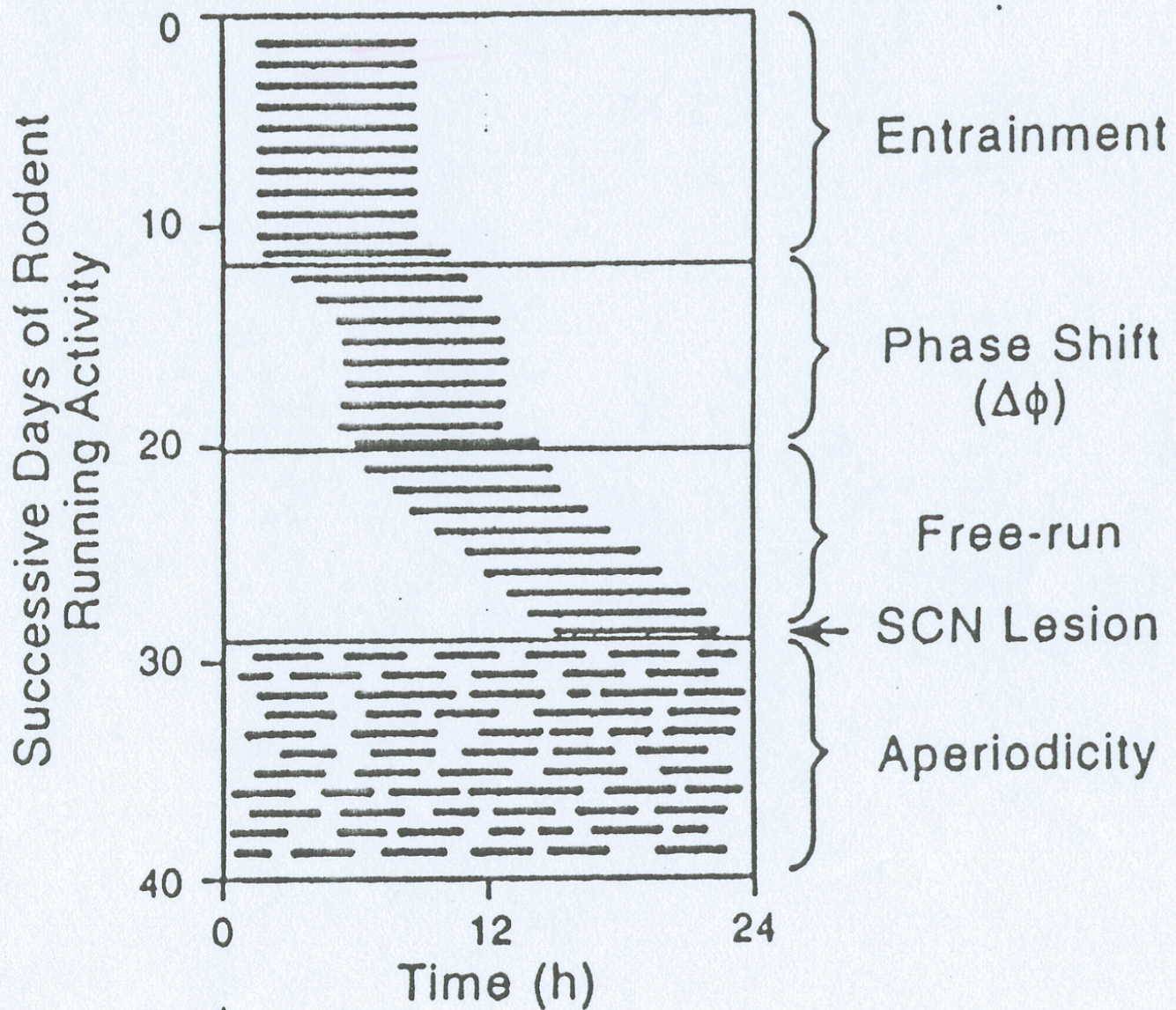


e 20
m 21
n 22
j 23
u 24
p 25
d 26



24

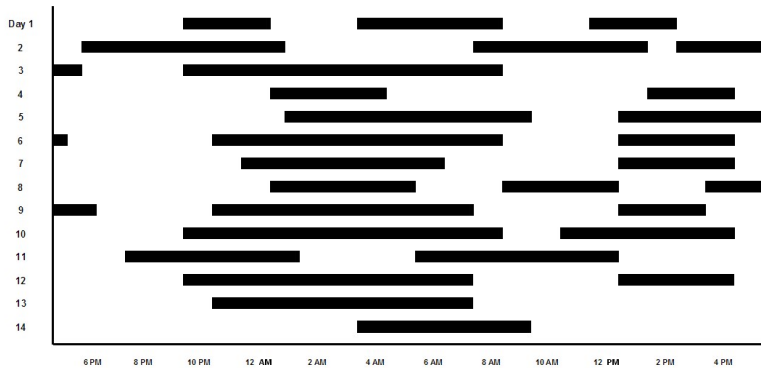
Fundamentals of Circadian Rhythms



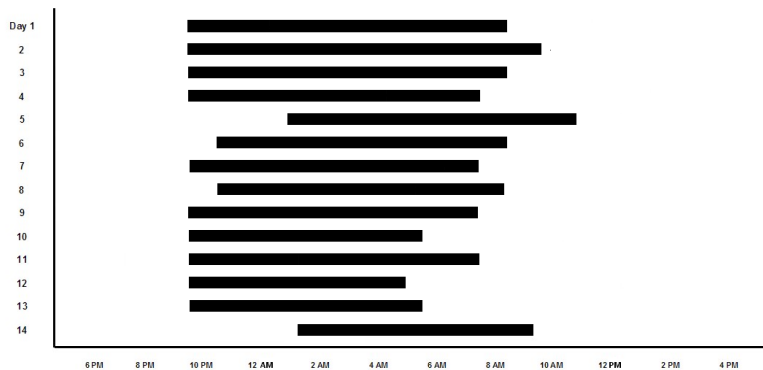
4- Perte de tout rythme circadien

- Clinique : passage en rythme ultradien /4- 6 h
- Patients : comateux, réanimation, déprimés, repos au lit, show-biz
- Navigateurs solitaires
- Traitement : renforcement des synchronisateurs environnementaux (lumière, bruit, interactions)

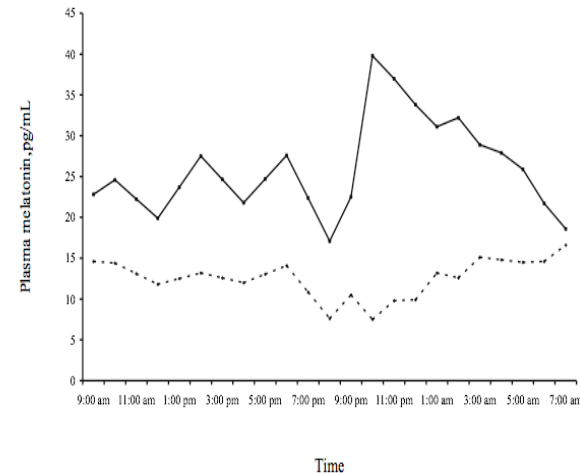
Ex : Déficit génétique en septaptérine réductase (baisse dopa et sérotonine)



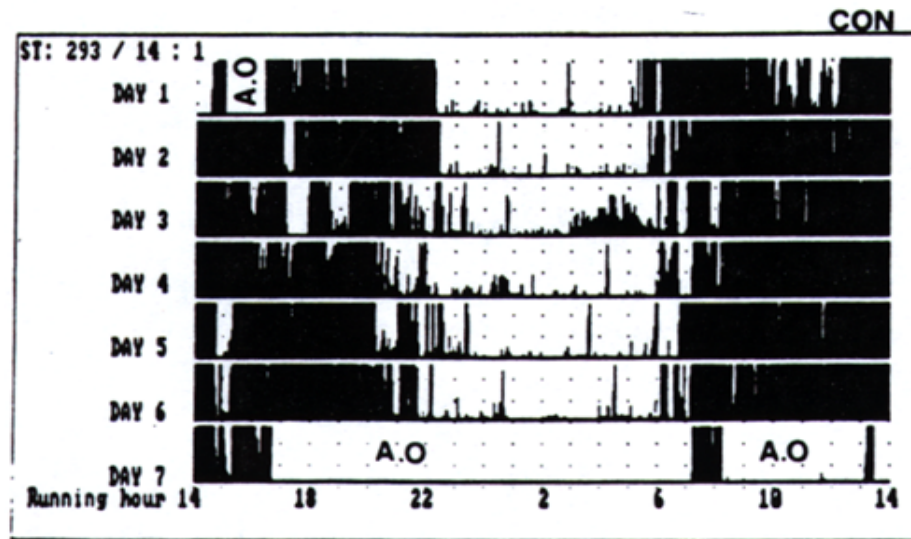
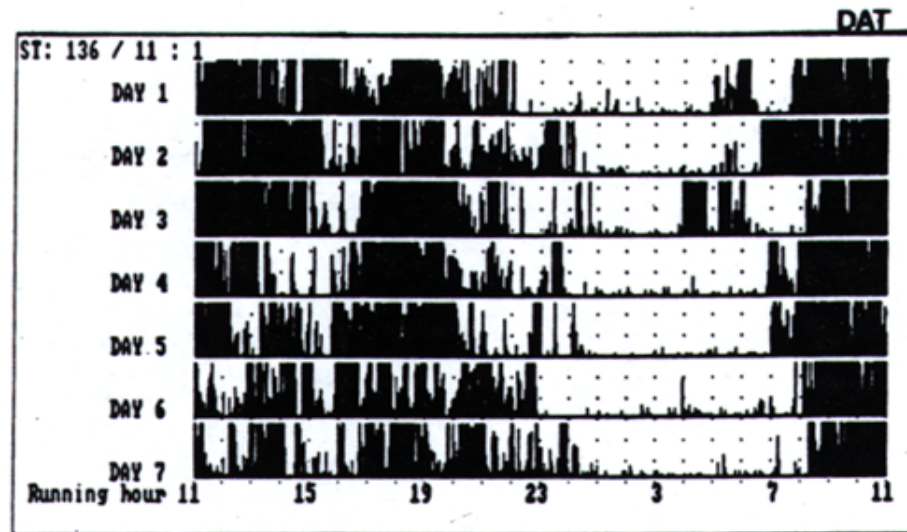
Avant supplémentation par 5HTP : $\tau = 11.8$ h



Après supplémentation par 5HTP : $\tau = 24$ h



Trouble du rythme dans les démences



Contrôle du sommeil

- Mixte : circadien et homéostatique
- Variabilité interindividuelle, susceptibilité génétique
- Motivation