

DU d'Explorations Neurophysiologiques Cliniques

Neurobiologie des états de vigilance

Dr. Joëlle ADRIEN

Directeur de Recherches à l'INSERM

UMR 677 INSERM/UPMC

Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie - Site Pitié-Salpêtrière

91, Bd de l'Hôpital – 75013 Paris

Evolution des connaissances concernant le sommeil

avant 1955

un seul sommeil

- ondes lentes corticales (1936)
- ralentissement des rythmes cardiaque et respiratoire
- mouvements oculaires lents à l'endormissement

après 1955

Sommeil Lent

- ondes lentes corticales (1936)
- ralentissement des rythmes cardiaque et respiratoire
- mouvements oculaires lents à l'endormissement

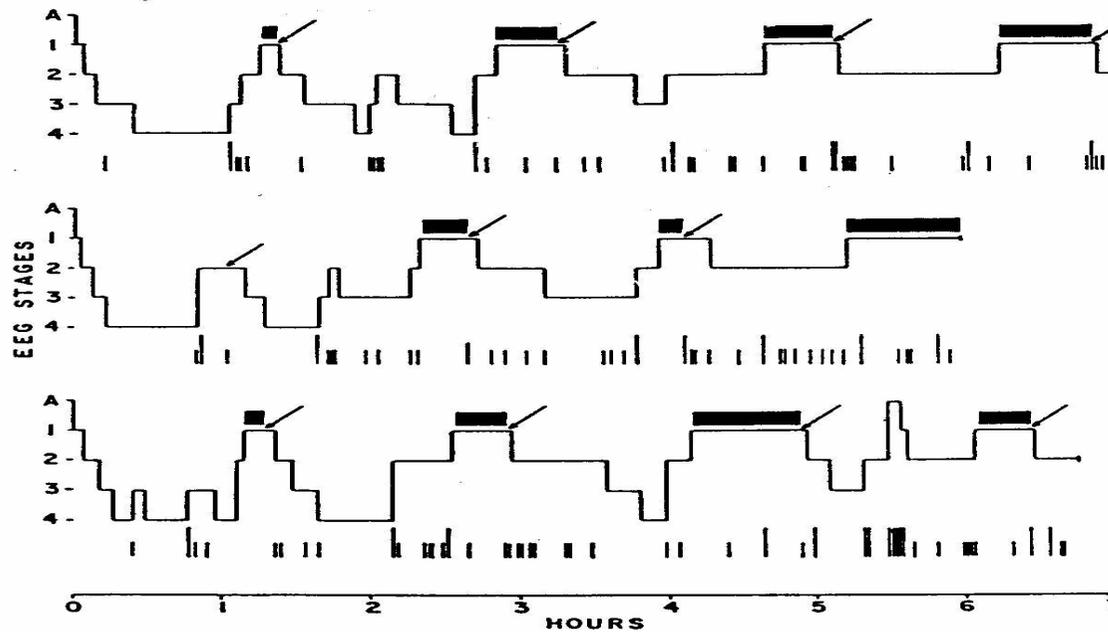
Sommeil Paradoxal

- cortex activé
- accélération (irrégularité) des rythmes cardiaque et respiratoire
- atonie des muscles posturaux
- mouvements oculaires rapides

Découverte du sommeil "REM" (Rapid Eye Movements)

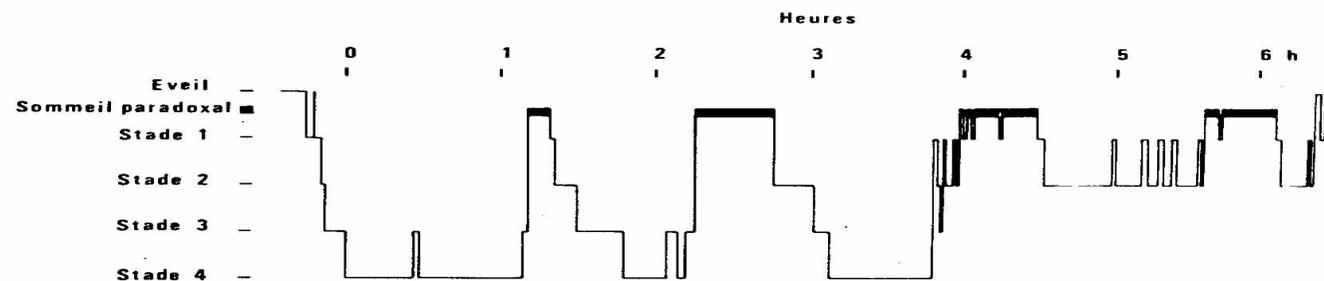
Chez l'humain

Dement & Kleitman, 1957



■ présence de mouvements rapides des yeux

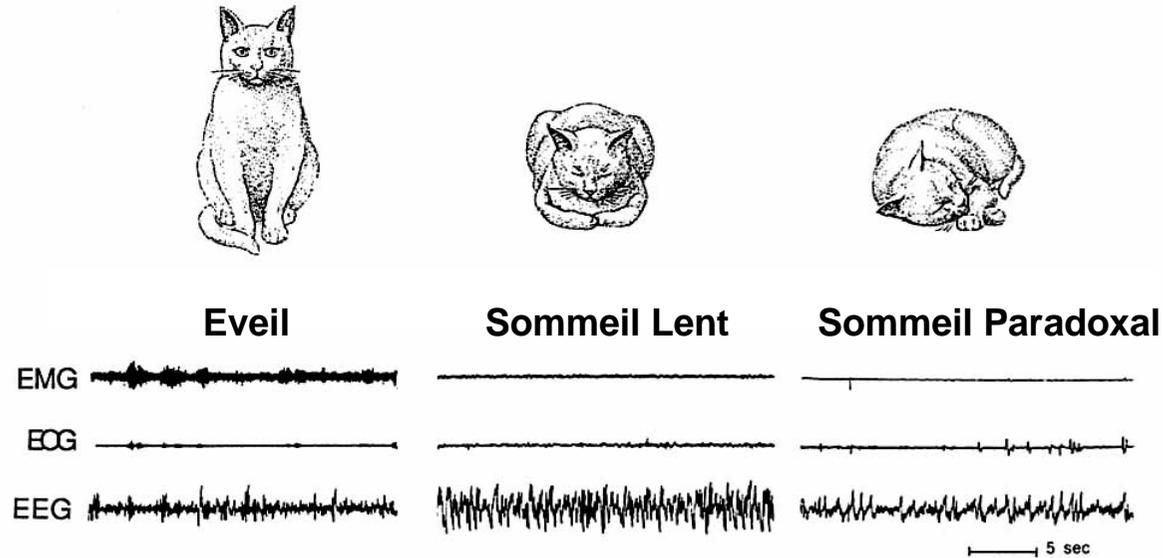
Hypnogramme actuel



Découverte du sommeil paradoxal (SP)

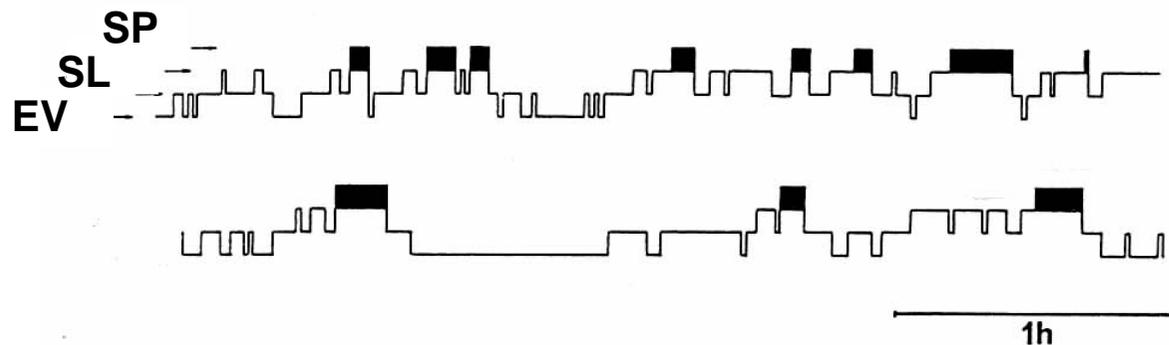
Chez le chat

M. Jouvet



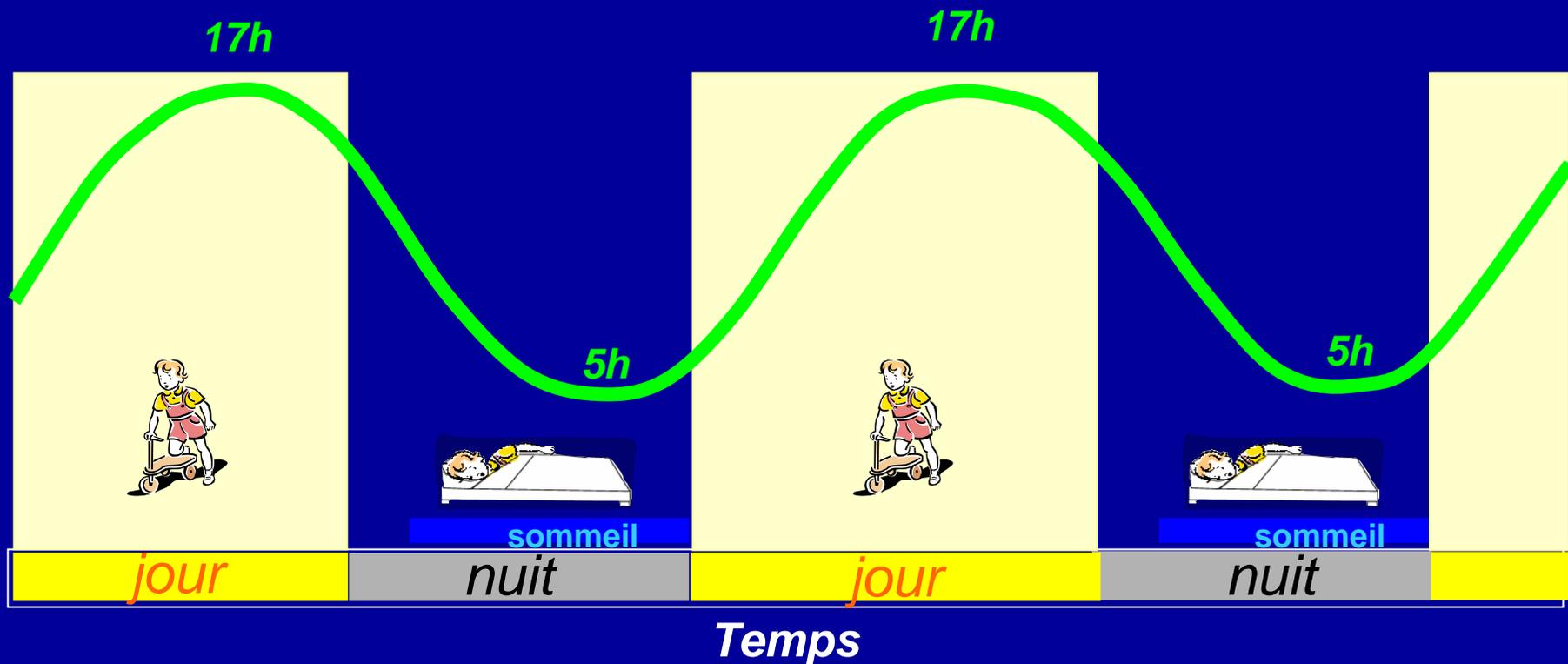
Critères polygraphiques permettant de définir les différents états de vigilance

Exemple d'hypnogramme chez le chat



Horloges biologiques et sommeil

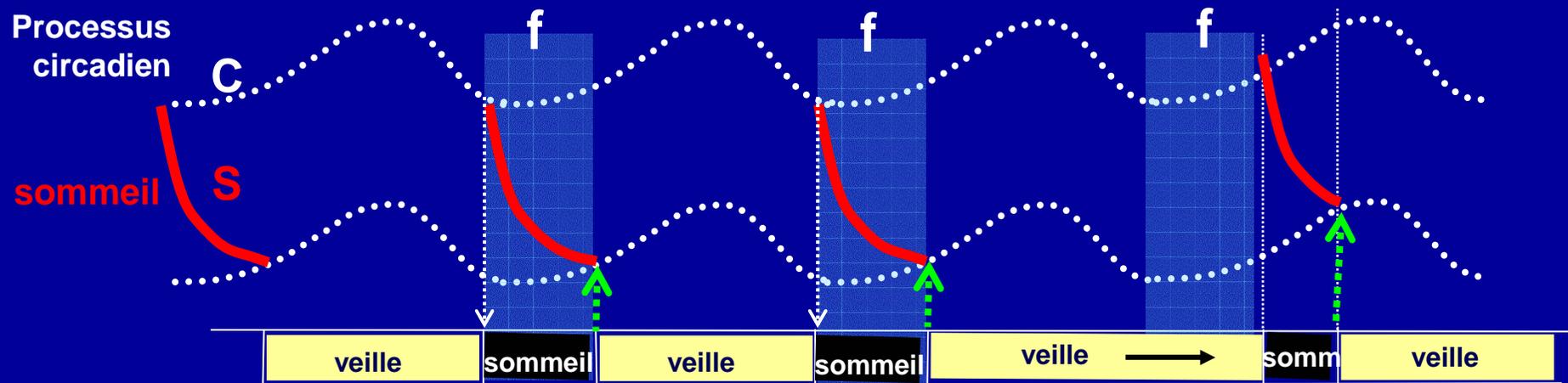
Exemple d'horloge biologique: la température du corps



Sommeil : se situe normalement dans la période du minimum de la température corporelle

La fenêtre de sommeil

La fenêtre de sommeil = sommeil optimal
(autour du minimum de la température corporelle)



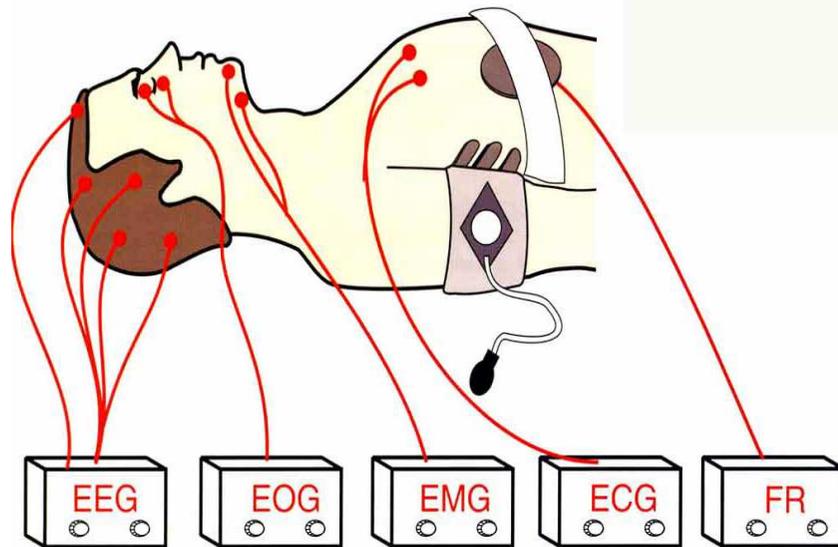
d'après Borbély, 1982.

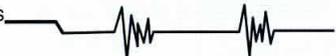
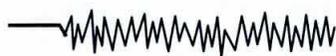
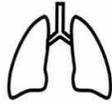
Moment du réveil: seuil bas du processus C

en dehors de cette fenêtre, le sommeil est plus court et de qualité différente

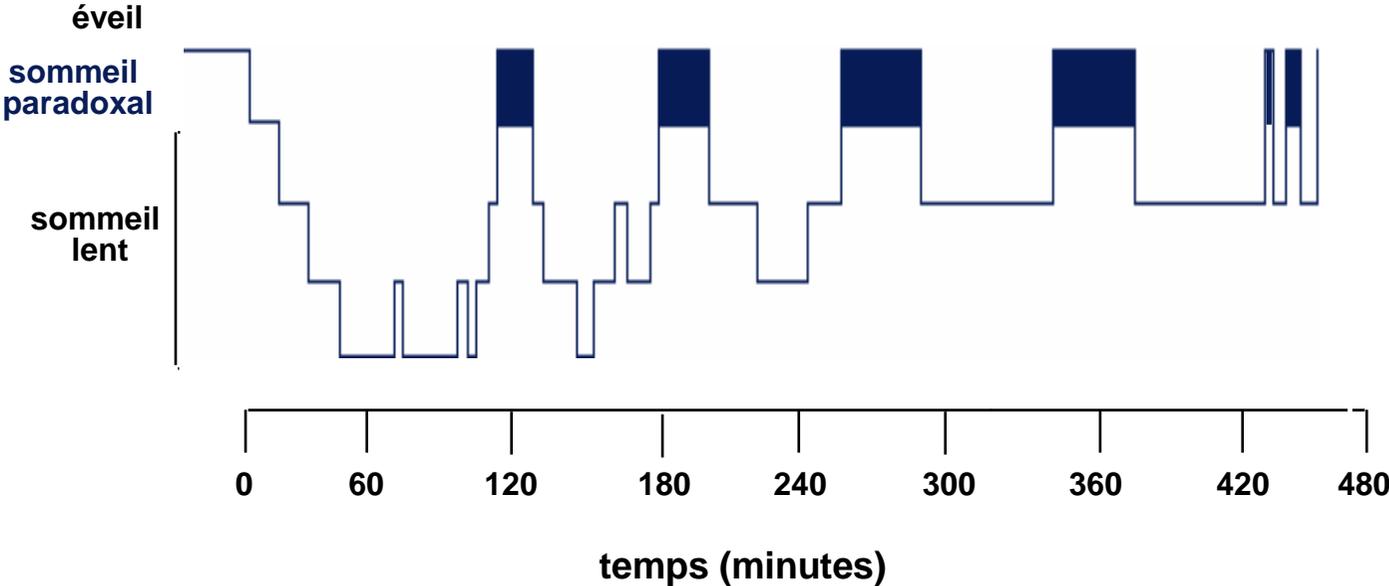
Enregistrement du sommeil chez l'humain

La polygraphie est l'enregistrement simultané de plusieurs paramètres physiologiques



EEG		activité cérébrale	
EOG		mouvements oculaires	
EMG		tonus musculaire	
ECG		rythme cardiaque	
FR		rythme respiratoire	

Organisation du sommeil chez l'humain



Le besoin de sommeil paradoxal

Privation sélective de sommeil paradoxal: méthode de la plateforme



Témoin
(grande plateforme)

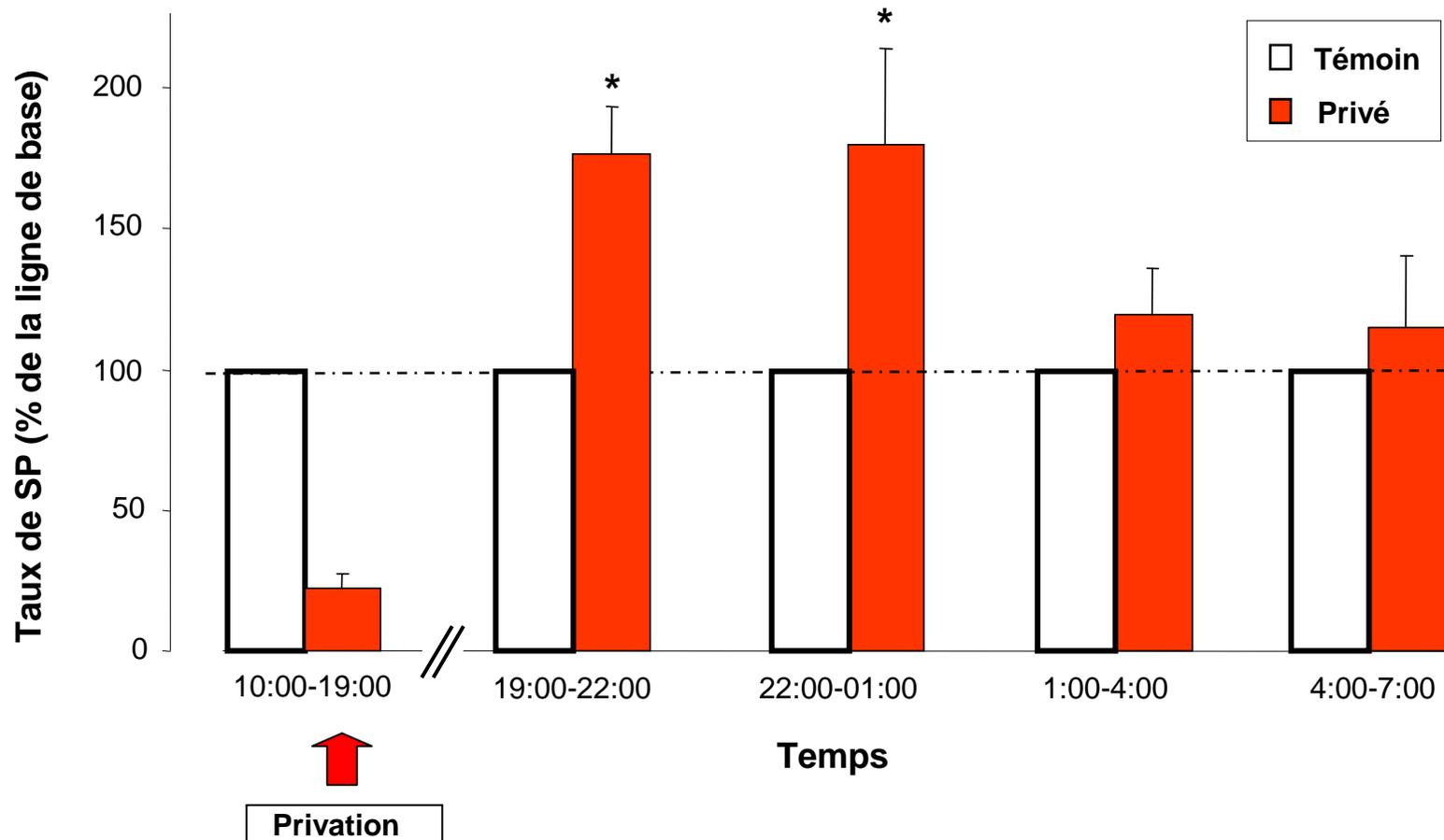


souris (vue du dessus)

Privé
(petite plateforme)

La dette et le rebond de sommeil paradoxal

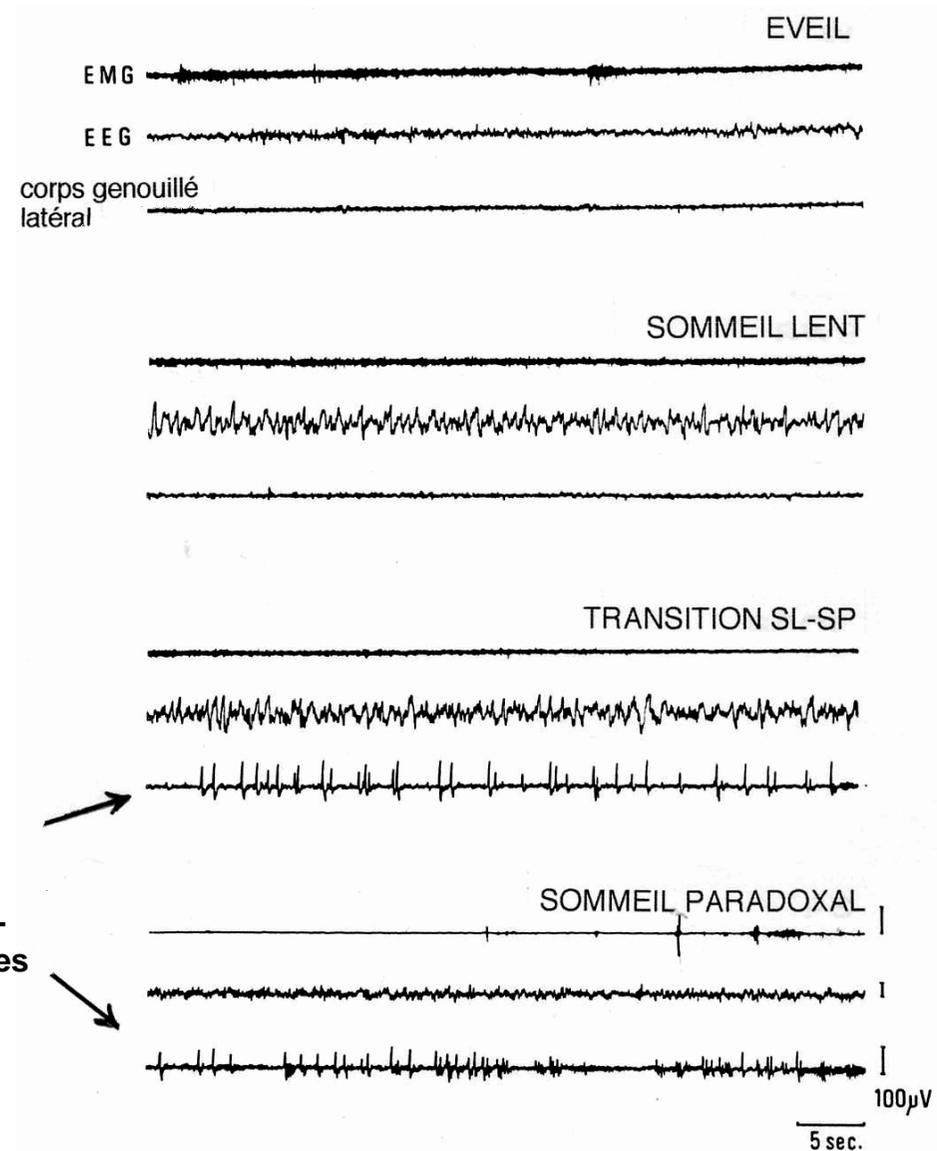
Taux de sommeil paradoxal pendant et après privation



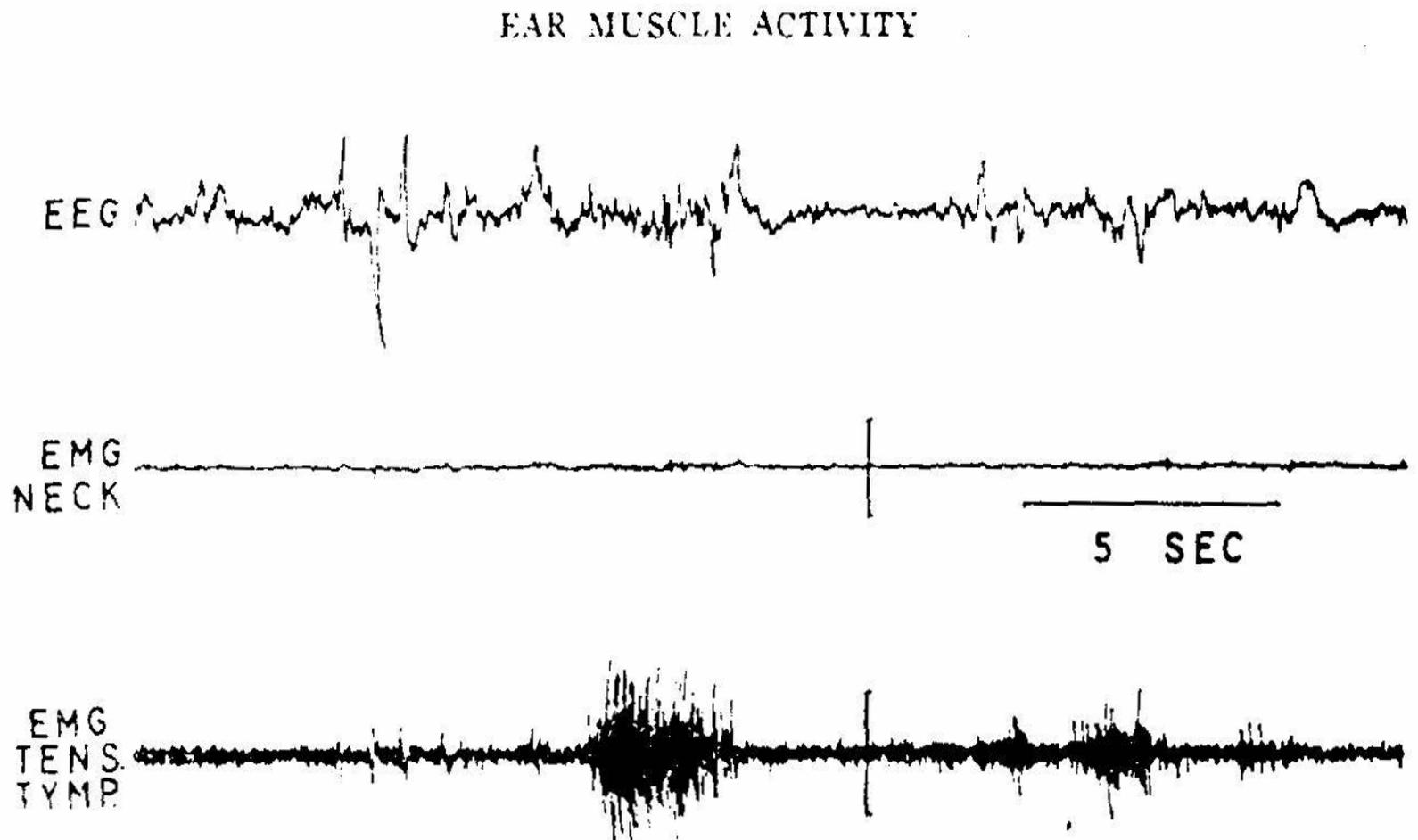
Activité phasique du sommeil paradoxal : Système visuel

- Concomitance des :
- Mouvements rapides des yeux
 - Pointes PGO

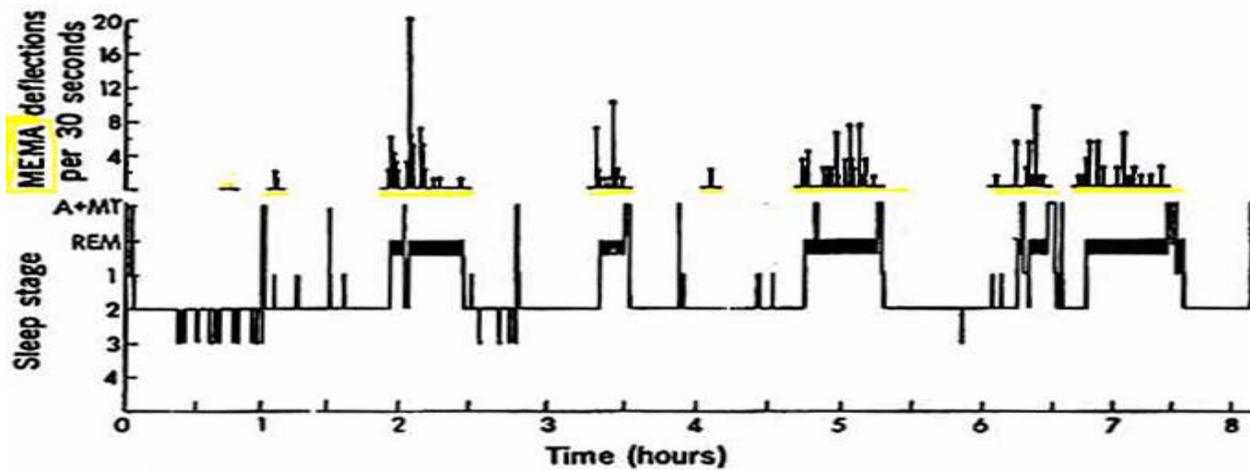
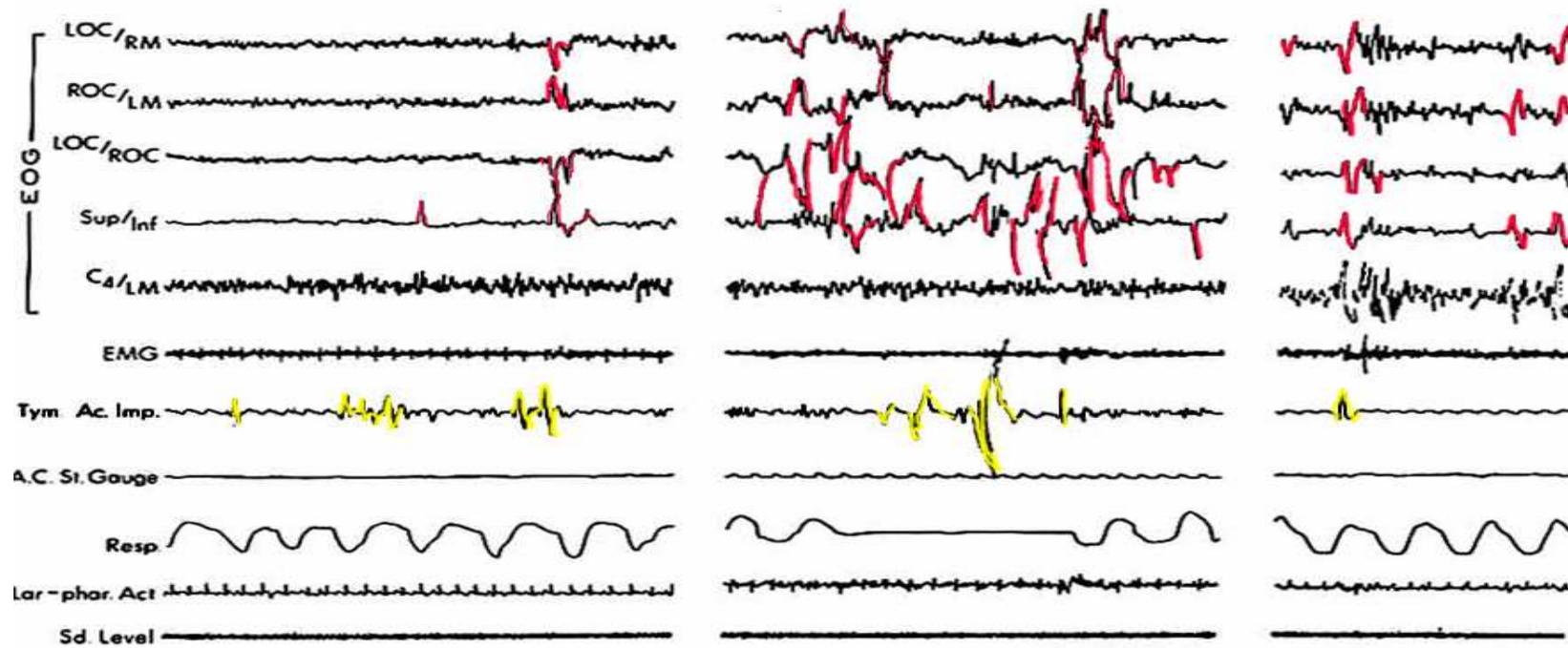
pointes
Ponto-
Géniculo-
Occipitales



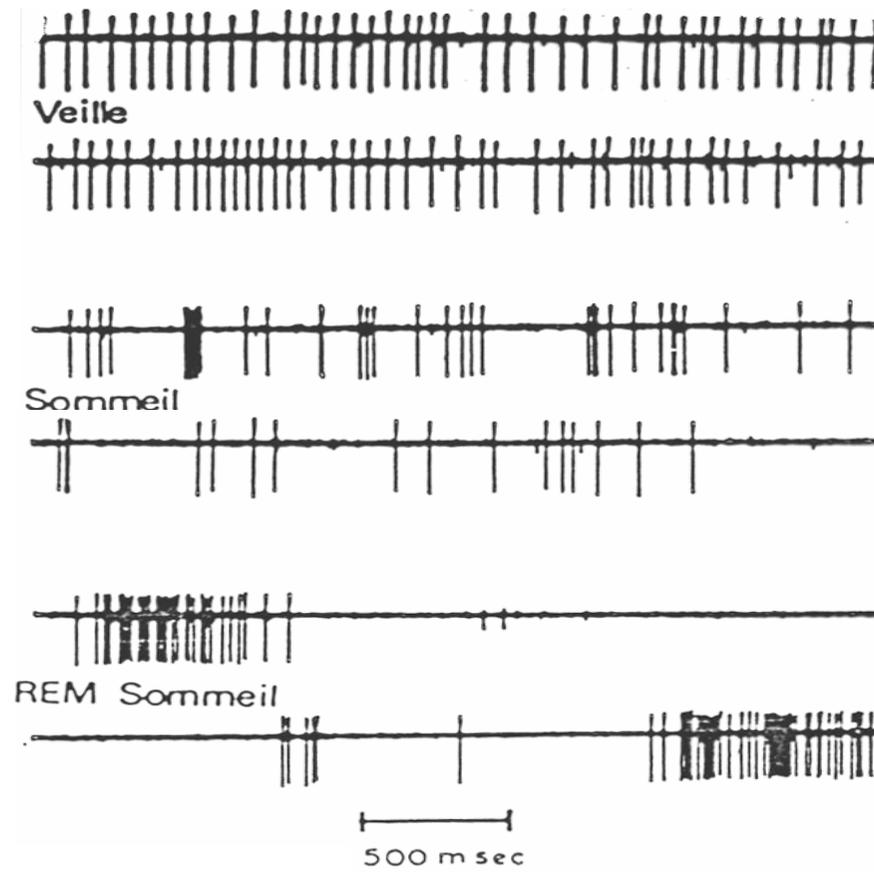
Activité phasique du sommeil paradoxal : Système auditif



Activité phasique visuelle et auditive chez l'homme



Activité neuronale au cours du sommeil



Stratégies de méthodes d'étude de la mise en jeu active de systèmes de sommeil (ou d'éveil)

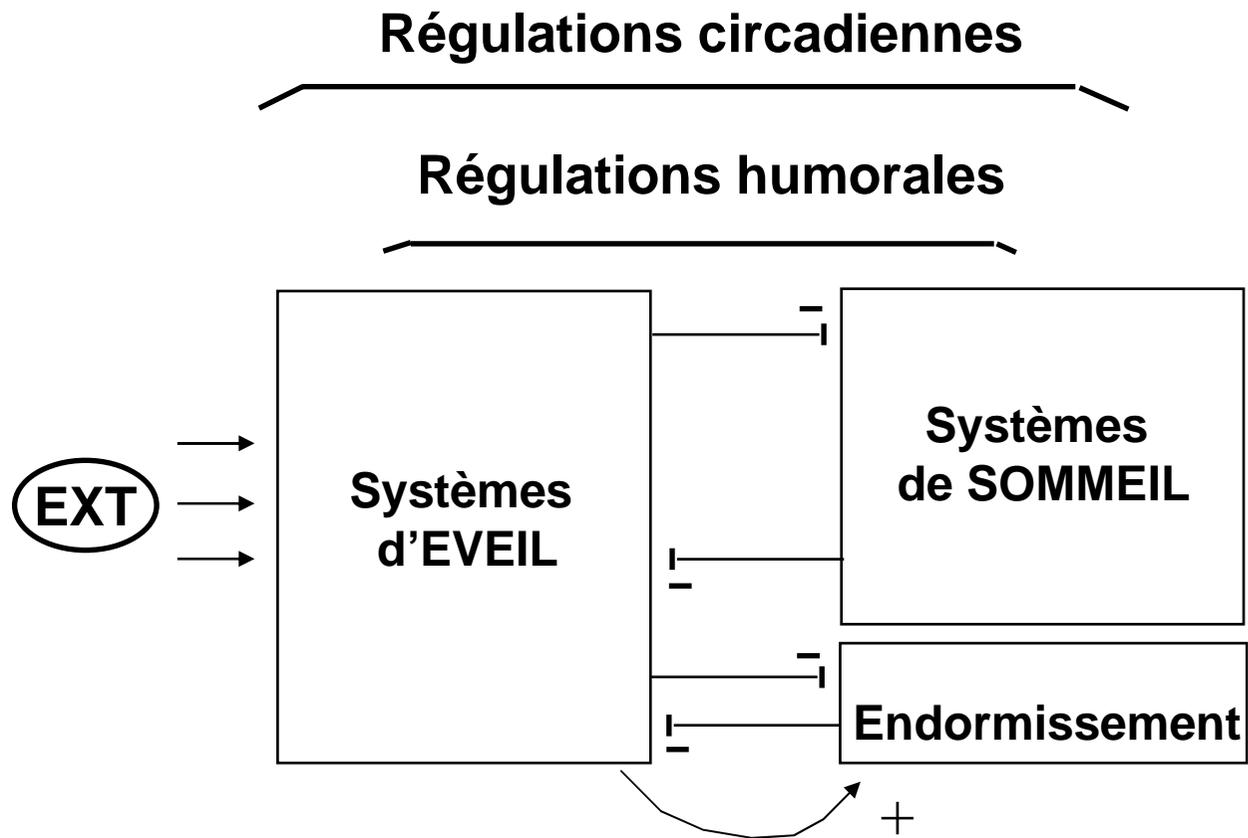
1- Tenter de comprendre les mécanismes de l'insomnie ou de l'hypersomnie

en créant des modèles expérimentaux par:

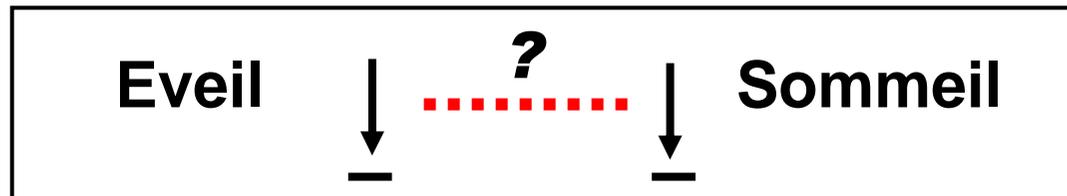
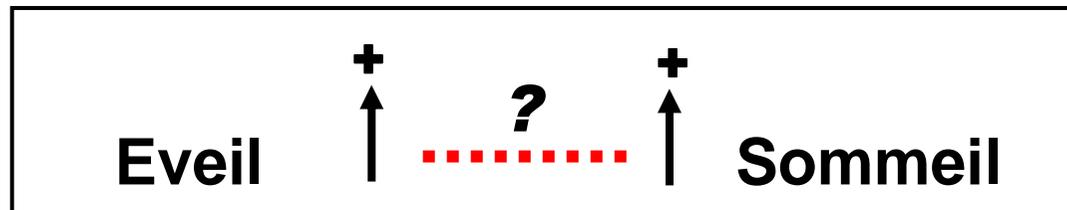
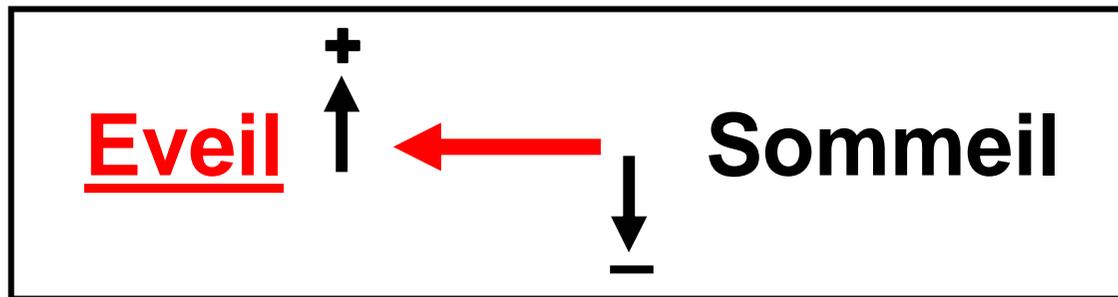
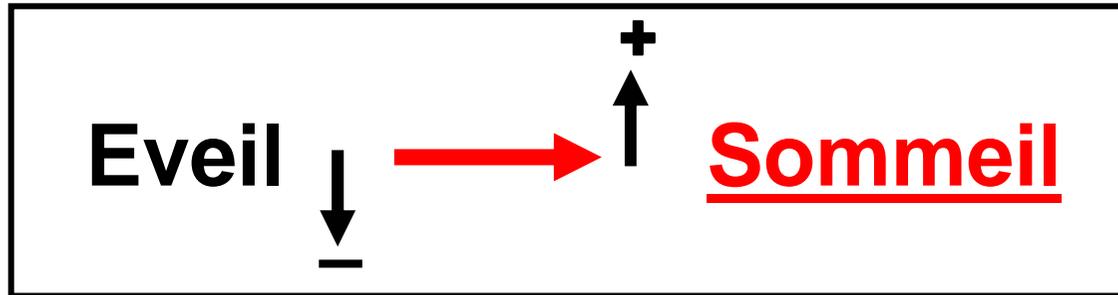
- Sections étagées du Système Nerveux Central
- Lésions: - électrolytiques (corps cellulaires)
 - neurotoxiques (terminaisons)
- Pharmacologie: - médiateur: synthèse
 - libération
 - recaptage
 - récepteur: blocage (antagoniste)
 - activation (agoniste)
- Biologie moléculaire:
 - Invalidation de gènes impliqués dans la neurotransmission: *souris "KO"*

2- Tenter d'isoler et de caractériser des substances facilitant ou déclenchant le sommeil ou l'éveil.

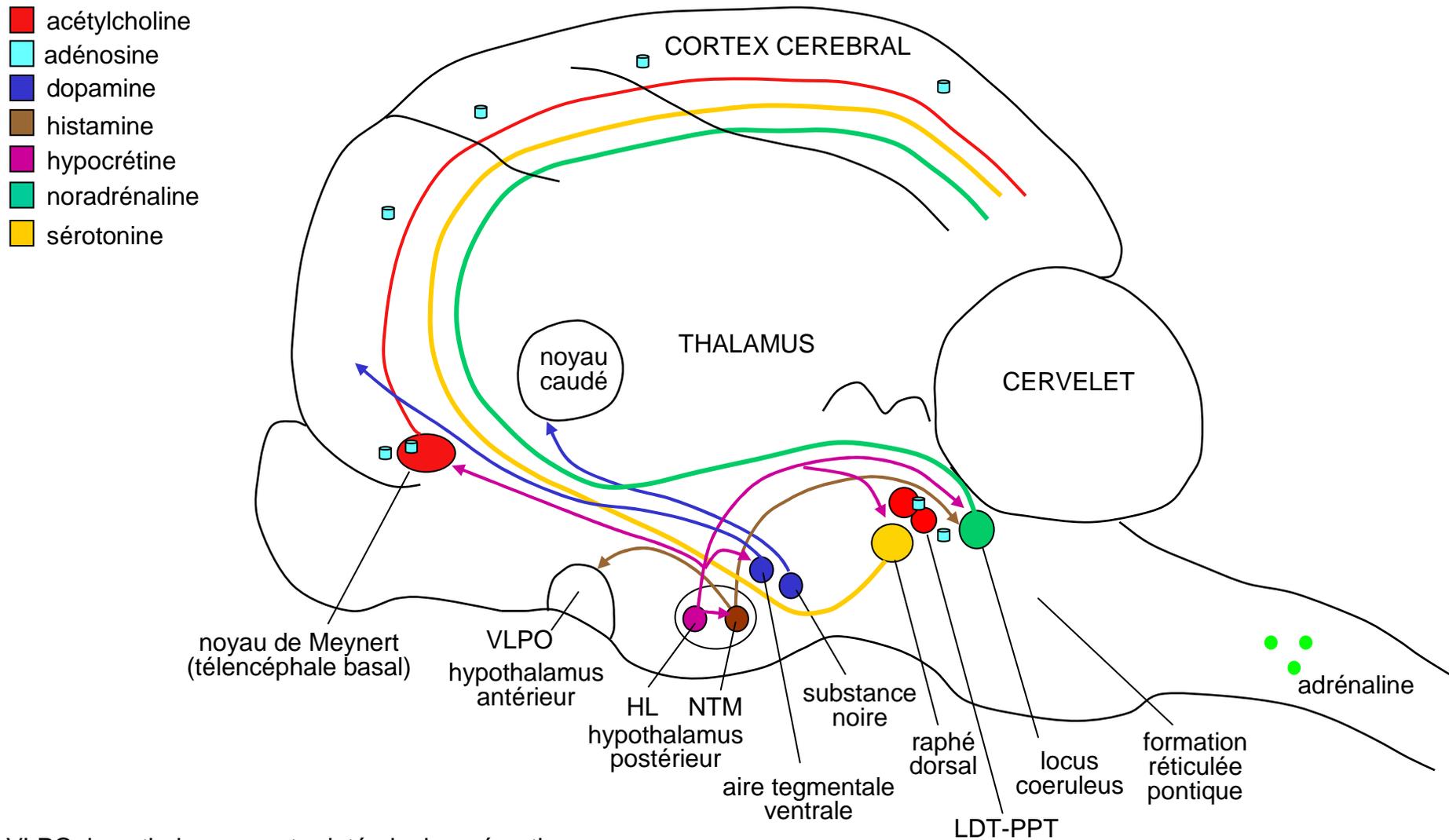
Régulations Veille - Sommeil



Interactions Eveil - Sommeil



Régulation des états de vigilance



VLPO: hypothalamus ventro-latéral, aire pré-optique

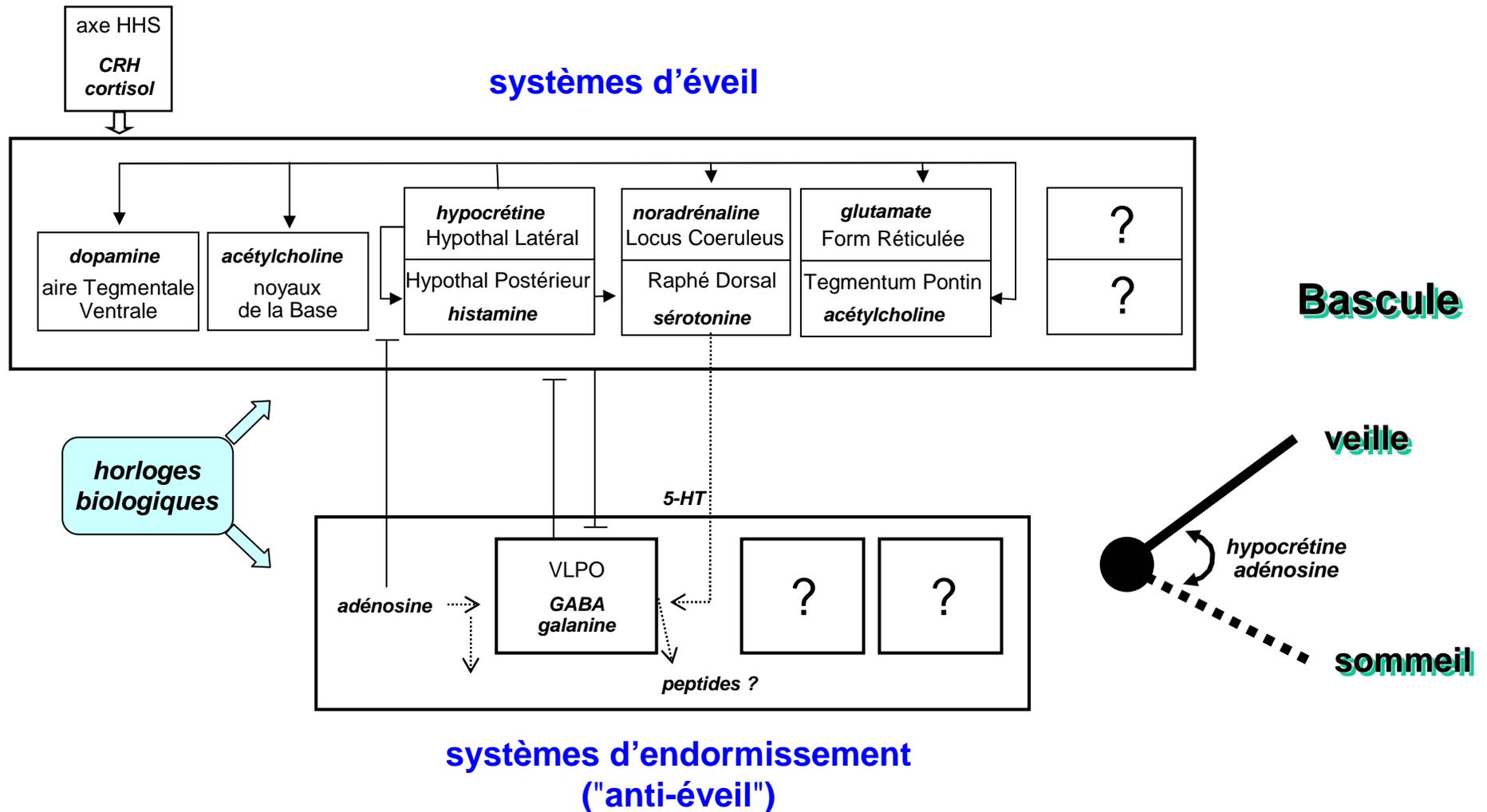
HL: hypothalamus latéral

NTM: noyau tubéro-mammillaire

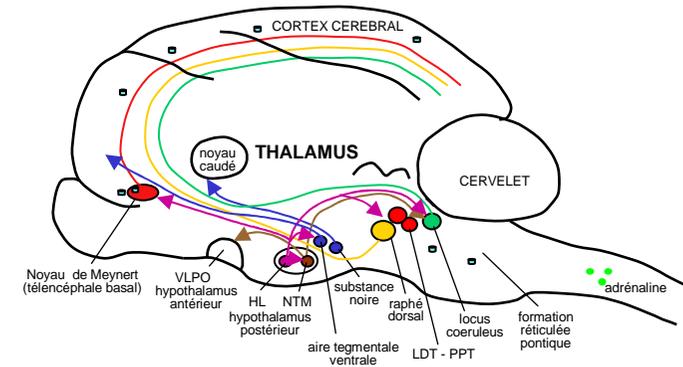
LDT: noyau latero-dorsal du tegmentum

PPT: noyau pédonculo-pontin du tegmentum

Systemes de régulation Eveil - Sommeil



Les principaux systèmes d'éveil



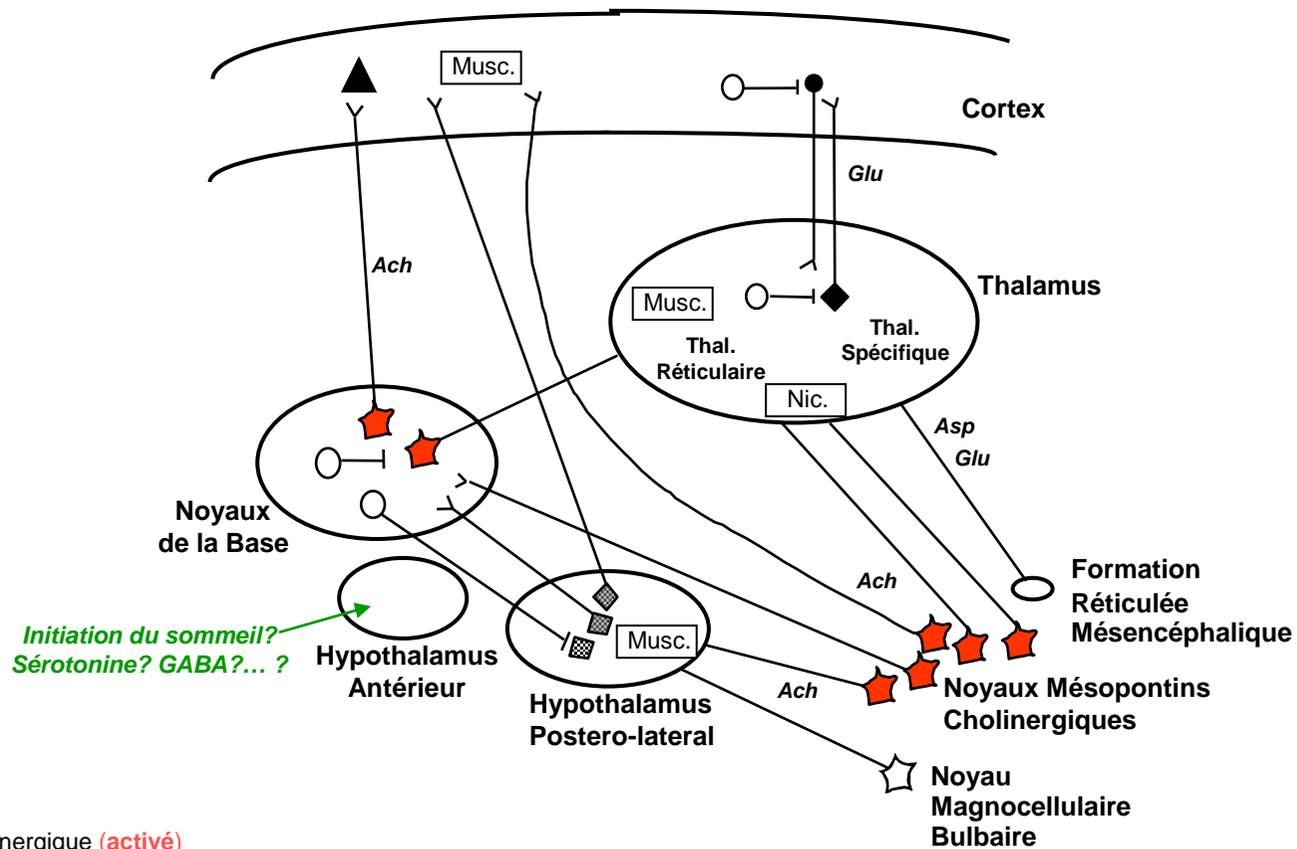
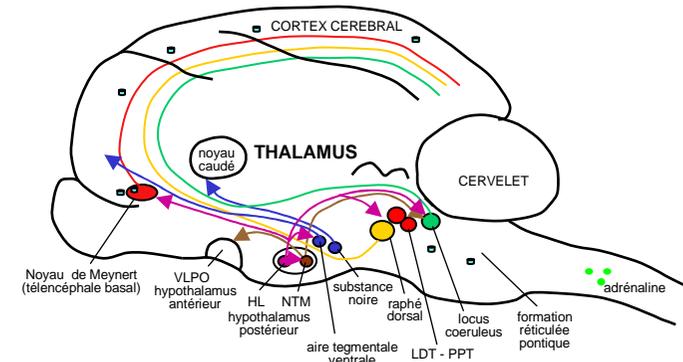
- Les systèmes **cholinergiques** (formation réticulée et noyaux de la base)
Relais par d'autres neuromédiateurs (*GABA*, *glutamate*) éveil cortical
 - Le système **noradrénergique** (Locus Coeruleus): éveil cortical.
Stimulation globale de la vigilance.
 - Le système **dopaminergique** (substance noire, aire tegmentale ventrale):
éveil comportemental, processus cognitifs et attention.
 - Le système **histaminergique** (hypothalamus postérieur):
projette sur les autres systèmes d'éveil
sur les structures d'endormissement (hypothalamus antérieur).
- Le système à **hypocrétine** ou **orexine** (hypothalamus latéral):
active tous les systèmes d'éveil.
régulations métaboliques (consommation alimentaire, régulation pondérale)
et neurovégétatives.
- L'**adénosine**: rôle différé: s'accumule pendant l'éveil (augmente la somnolence)
induit secondairement l'apparition du sommeil.
 - Le système **sérotoninergique** (noyaux du Raphé):
rôle direct (en maintenant l'éveil) et différé (en préparant le sommeil).

Eveil

Système cholinergique

Eveil cortical

(désynchronisation de l'EEG)



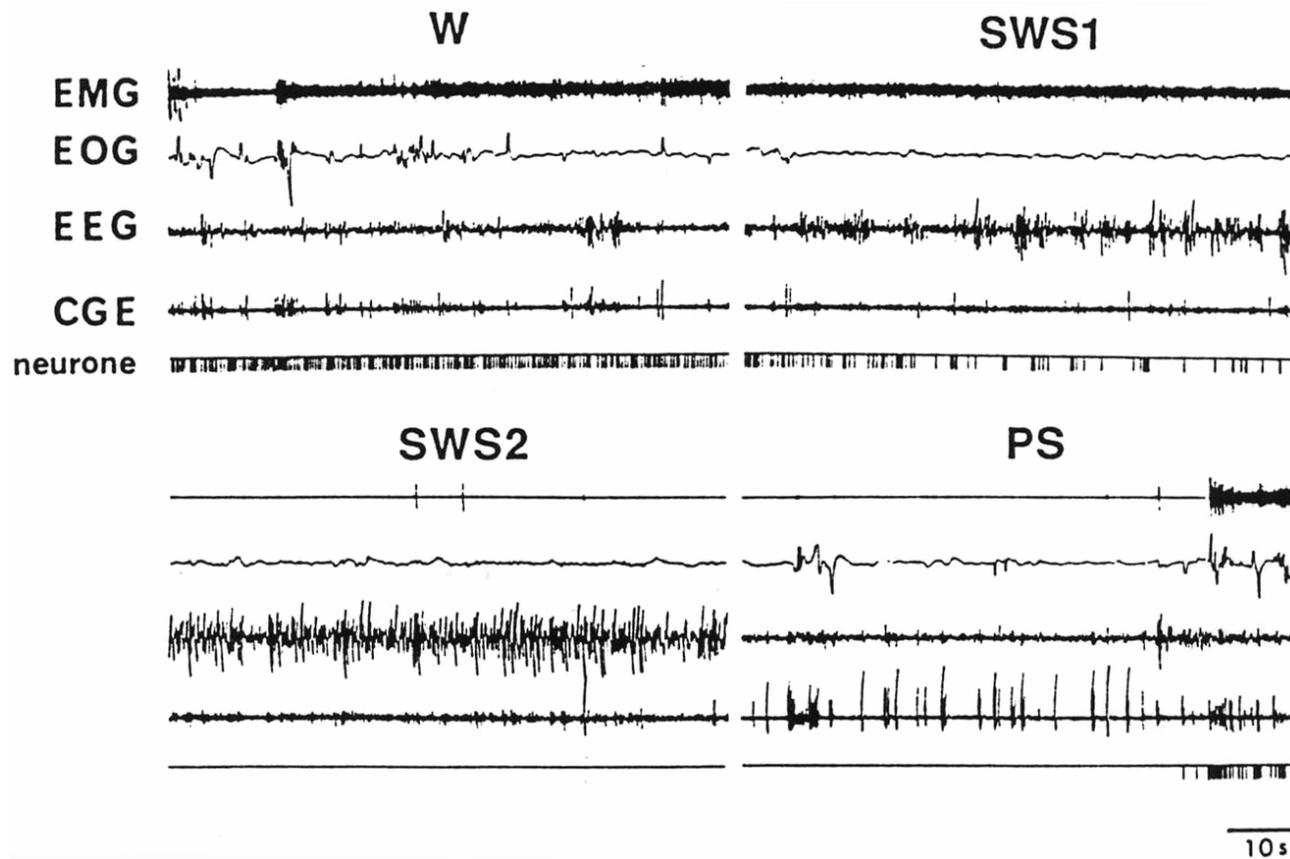
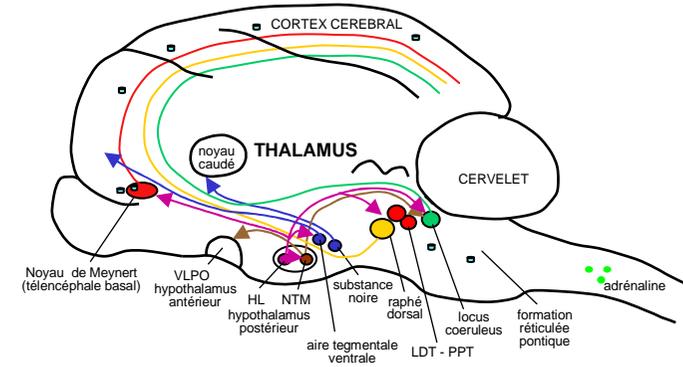
-  Cholinergique (activé)
-  GABAergique
-  Récepteurs Ach

éveil prolongé: adénosine 

Eveil

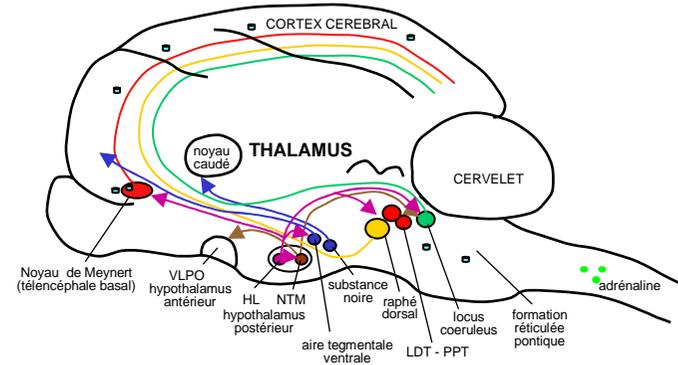
Hypothalamus postérieur

neurone histaminergique?

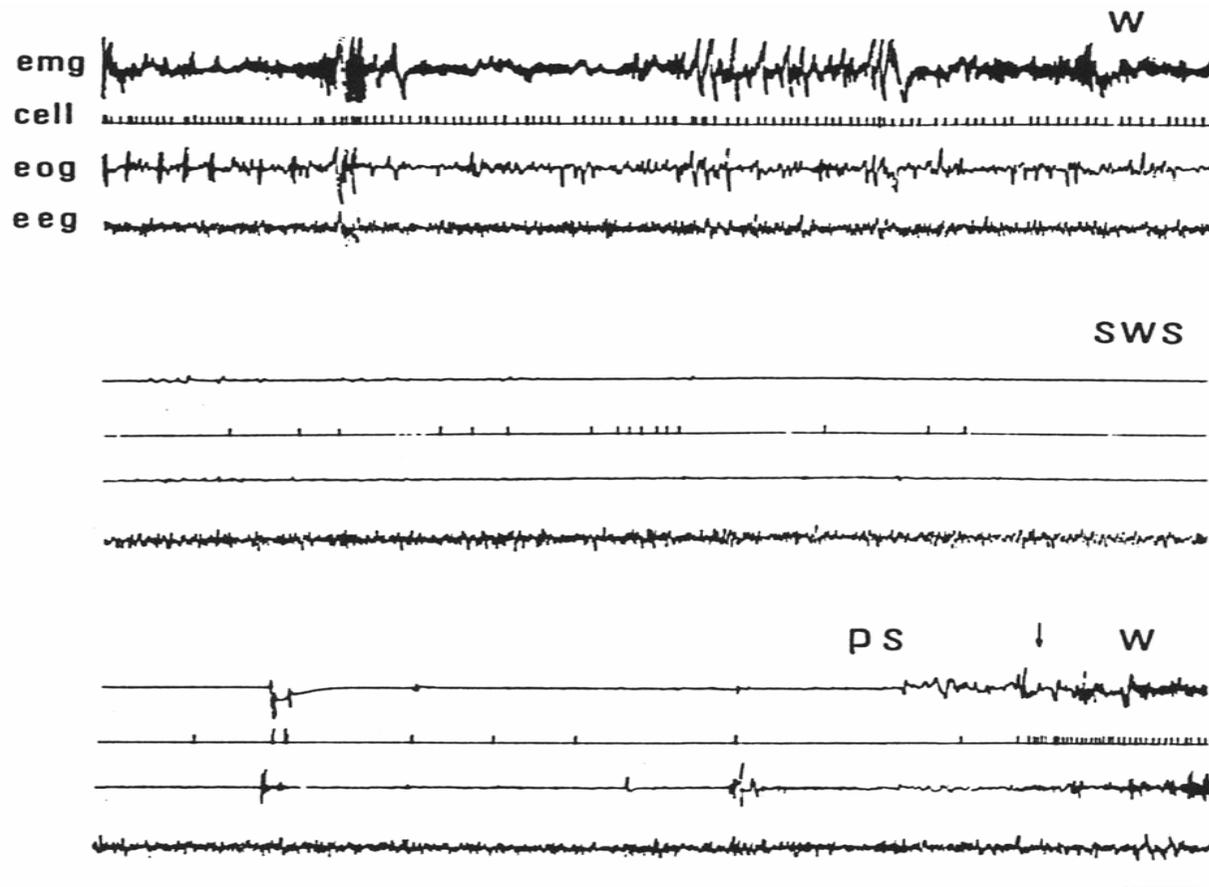


Eveil

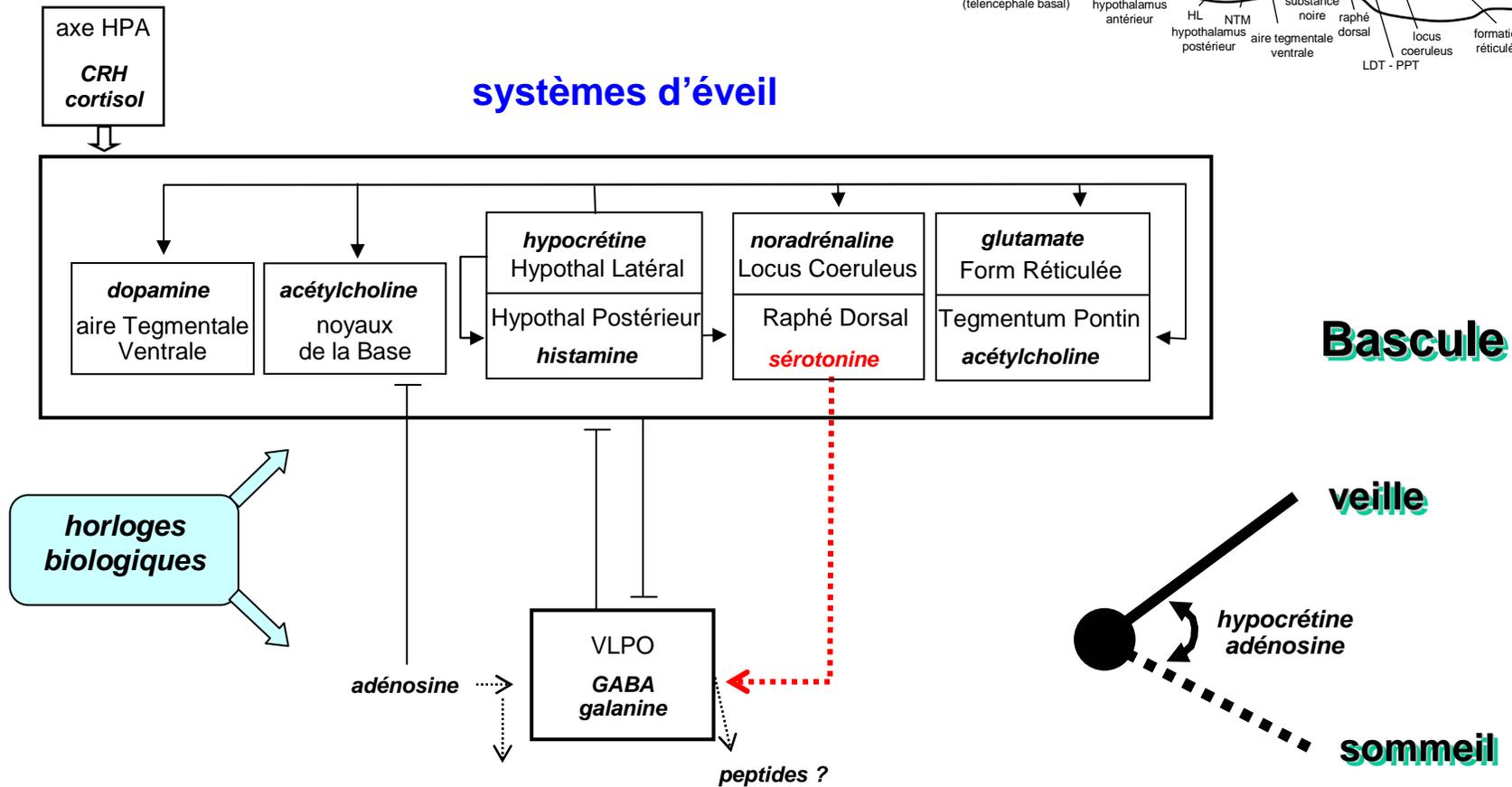
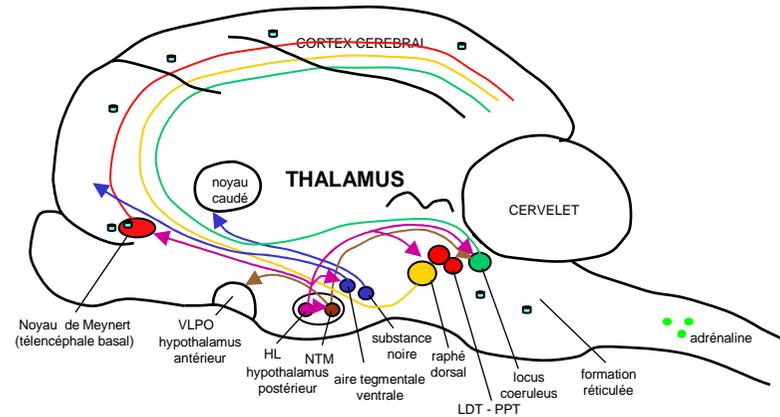
Sérotonine



Rôle diachronique (différé) dans la régulation du sommeil



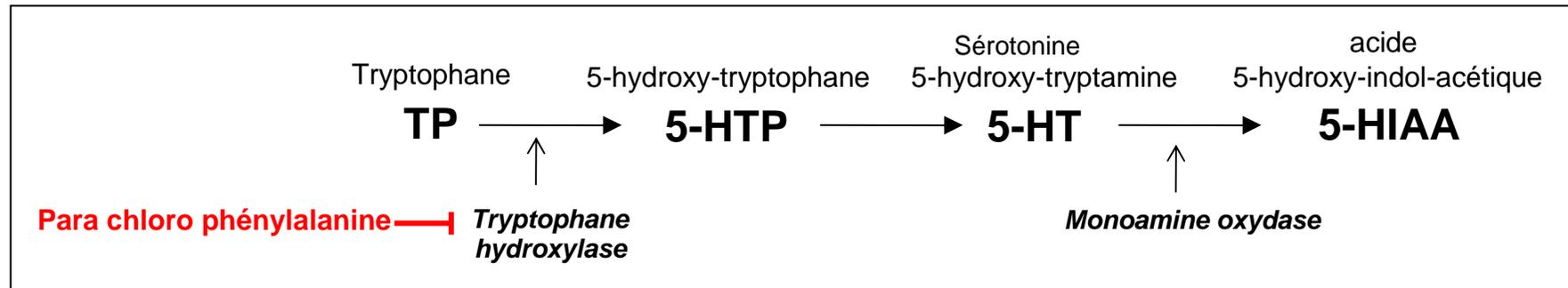
Eveil - Sommeil



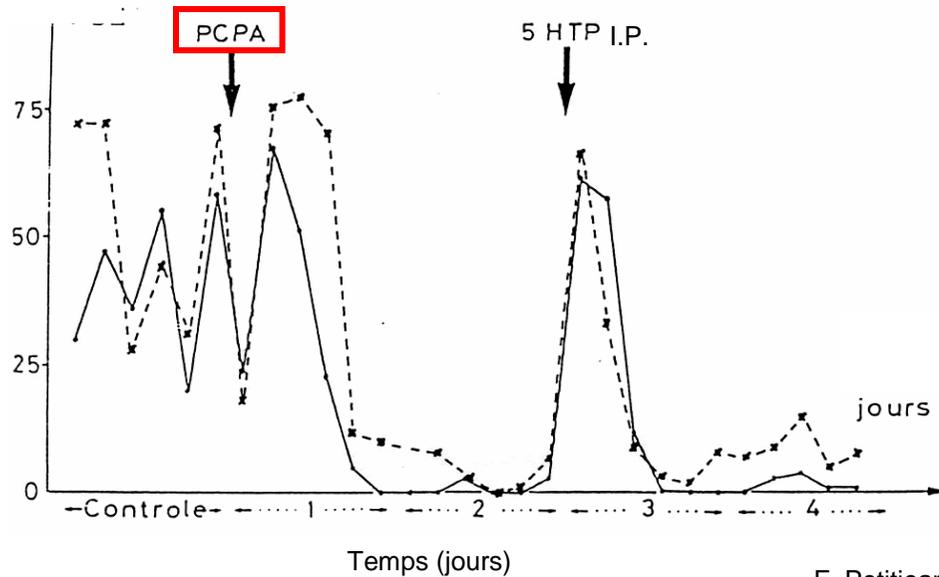
systèmes d'endormissement
("anti-éveil")

Endormissement

le modèle pCPA / 5-HTP

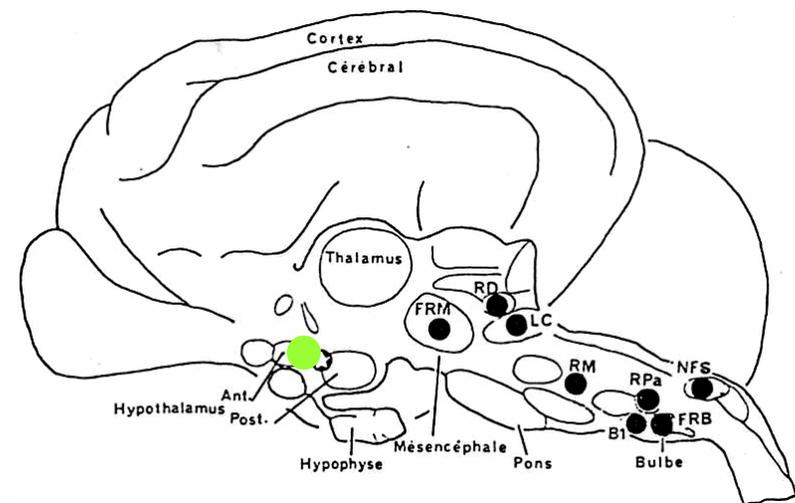


Temps de sommeil
(% du temps total)



F. Petitjean

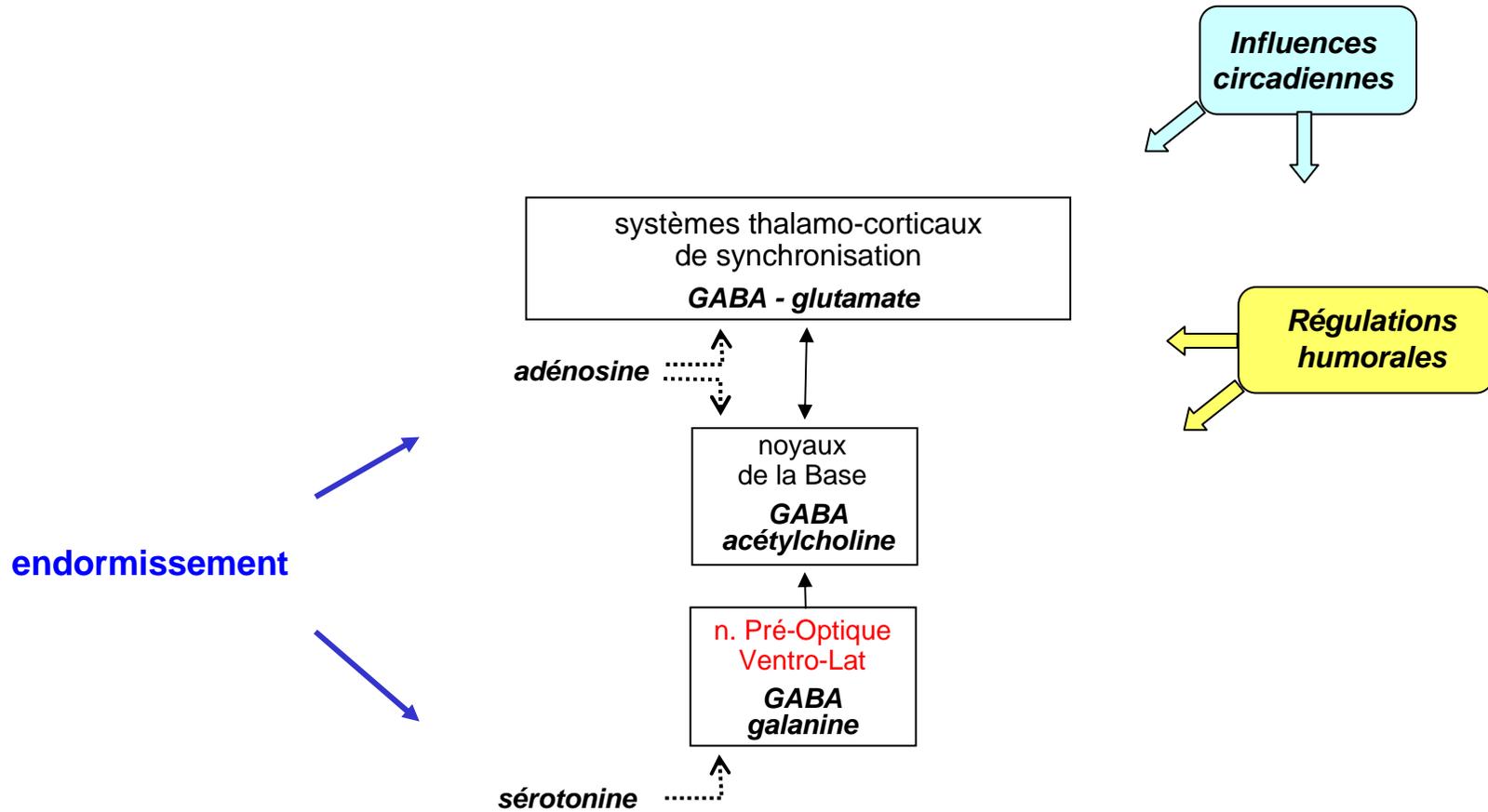
5-HTP injecté dans l'hypothalamus antérieur préoptique



Sallanon et al.

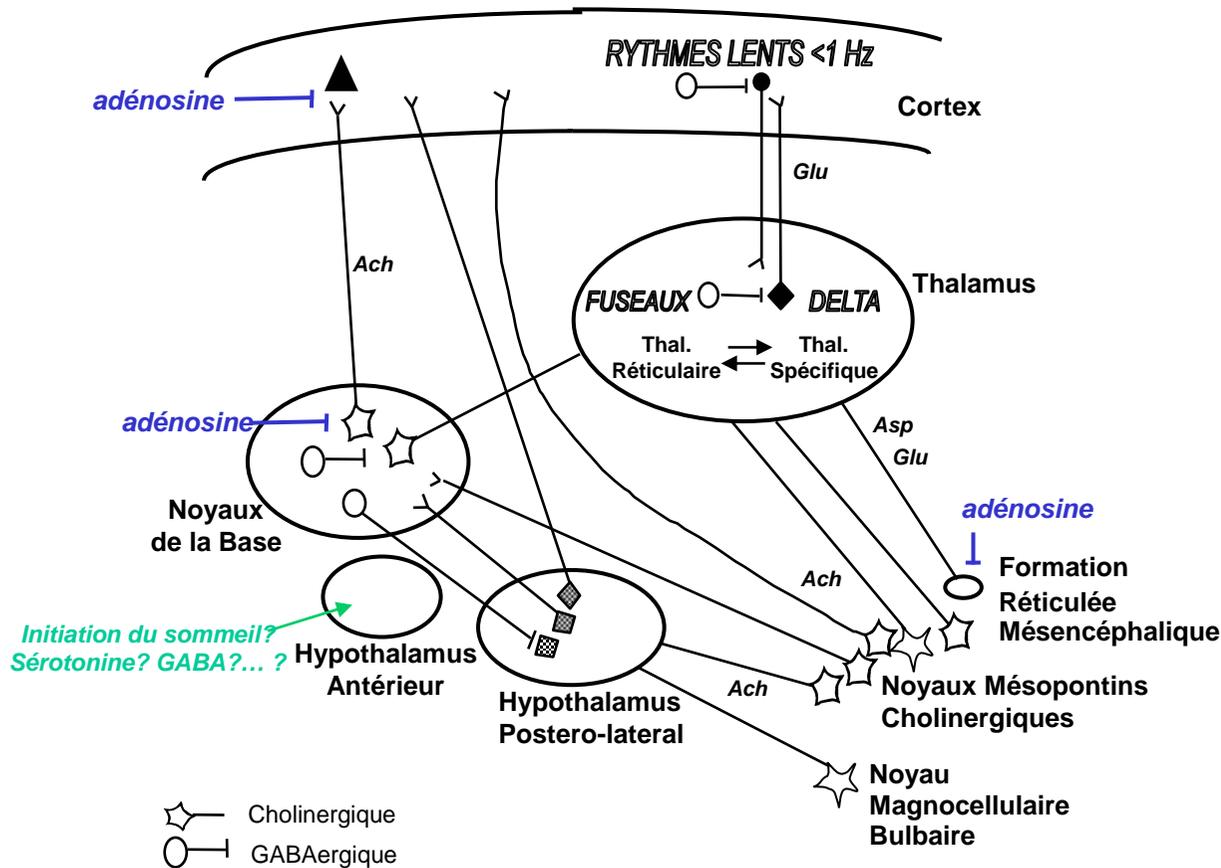
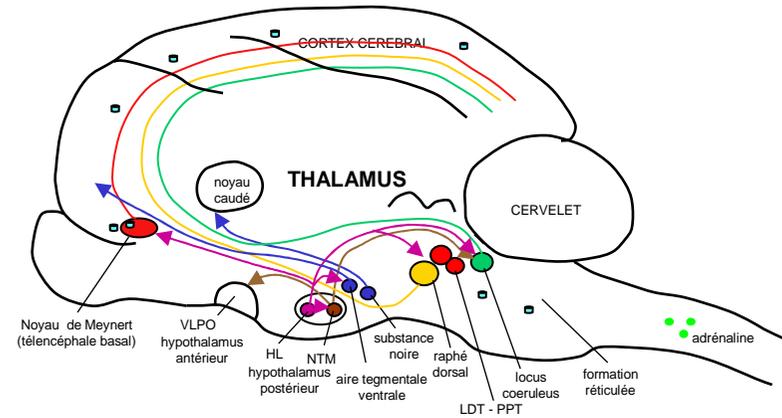
Sommeil Lent

Déclenchement à partir du VLPO



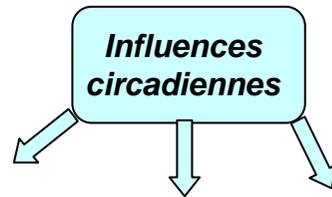
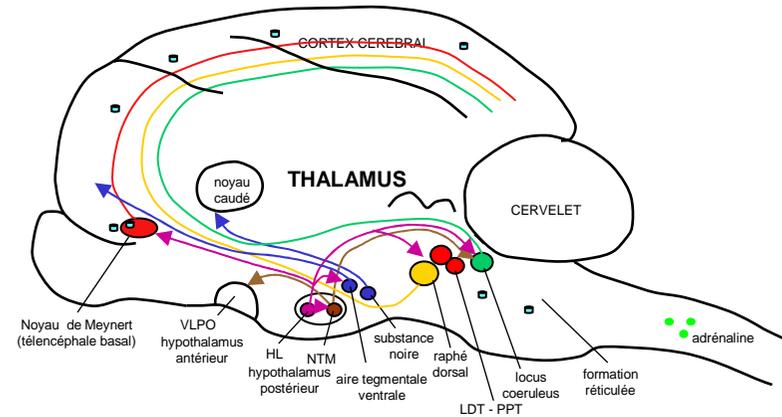
Sommeil Lent

La synchronisation corticale

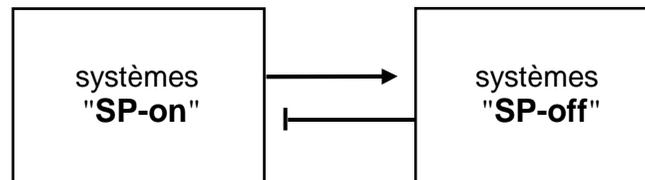
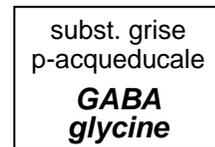
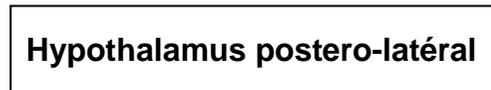
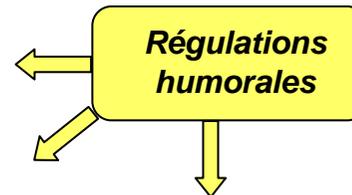


Sommeil Paradoxal

Régulation



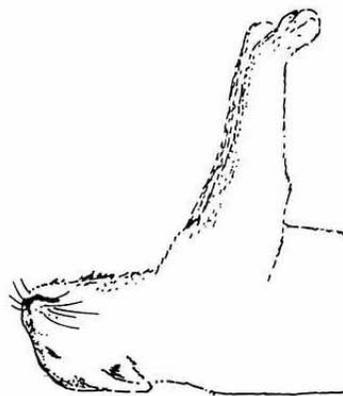
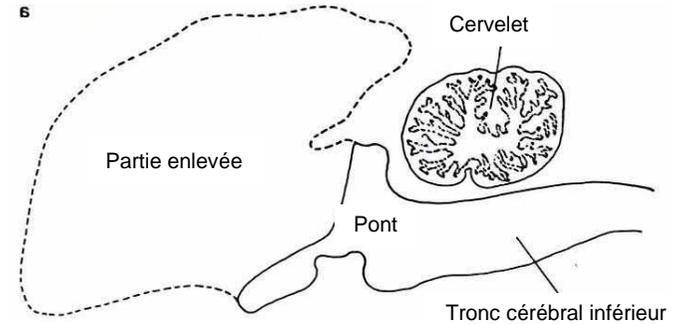
Hypothalamus antérieur



**TRONC CEREBRAL
et
Structures
Ponto-bulbaires**

Sommeil Paradoxal

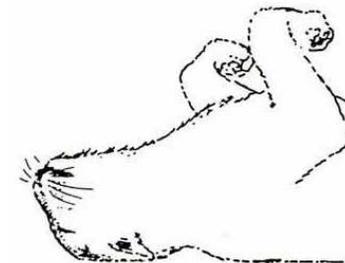
Les structures de commande du sommeil paradoxal se situent dans le tronc cérébral



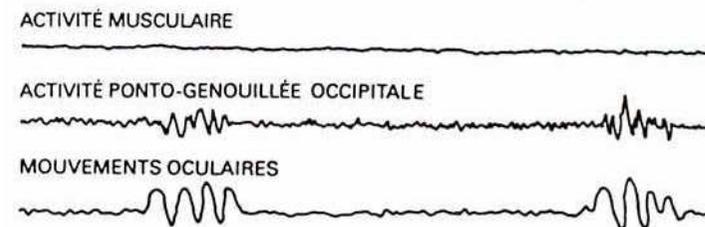
Rigidité de décérébration



EVEIL



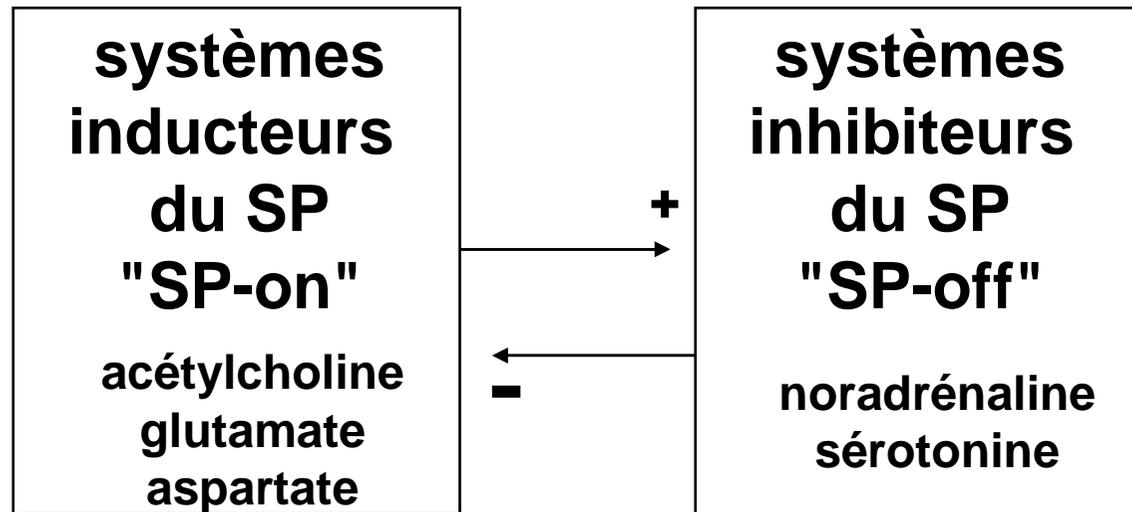
Atonie posturale



SOMMEIL PARADOXAL - Atonie posturale
- Mouvements rapides des yeux

Sommeil Paradoxal

Régulation au niveau du tronc cérébral

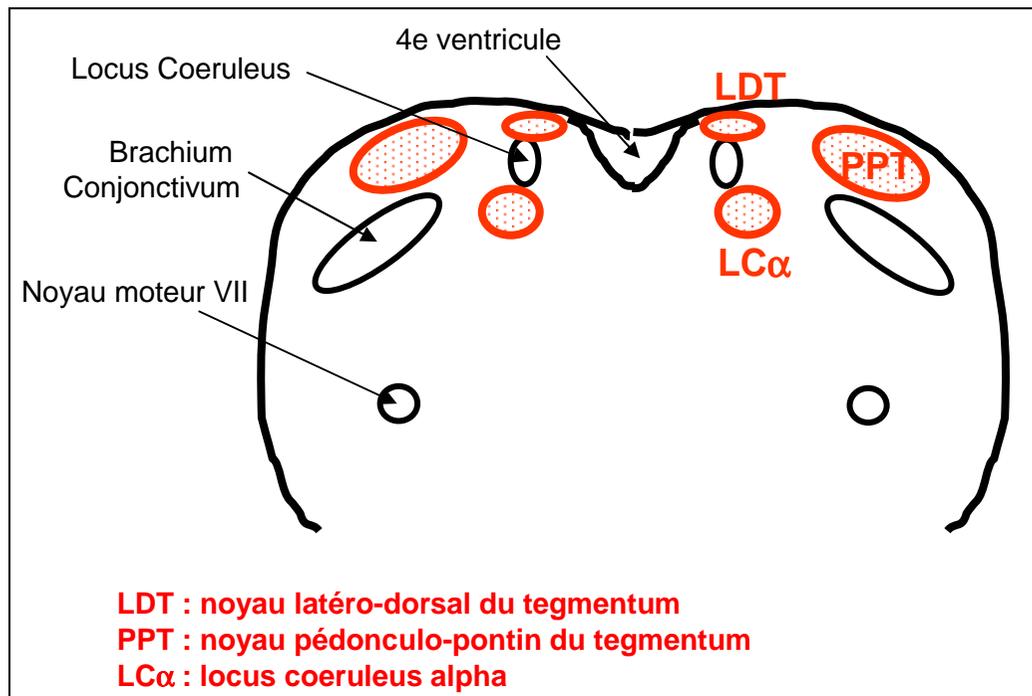


Ces systèmes fonctionnent en opposition de phase

Sommeil Paradoxal

Régulation au niveau du tronc cérébral:

1- les systèmes "SP-on" (1)



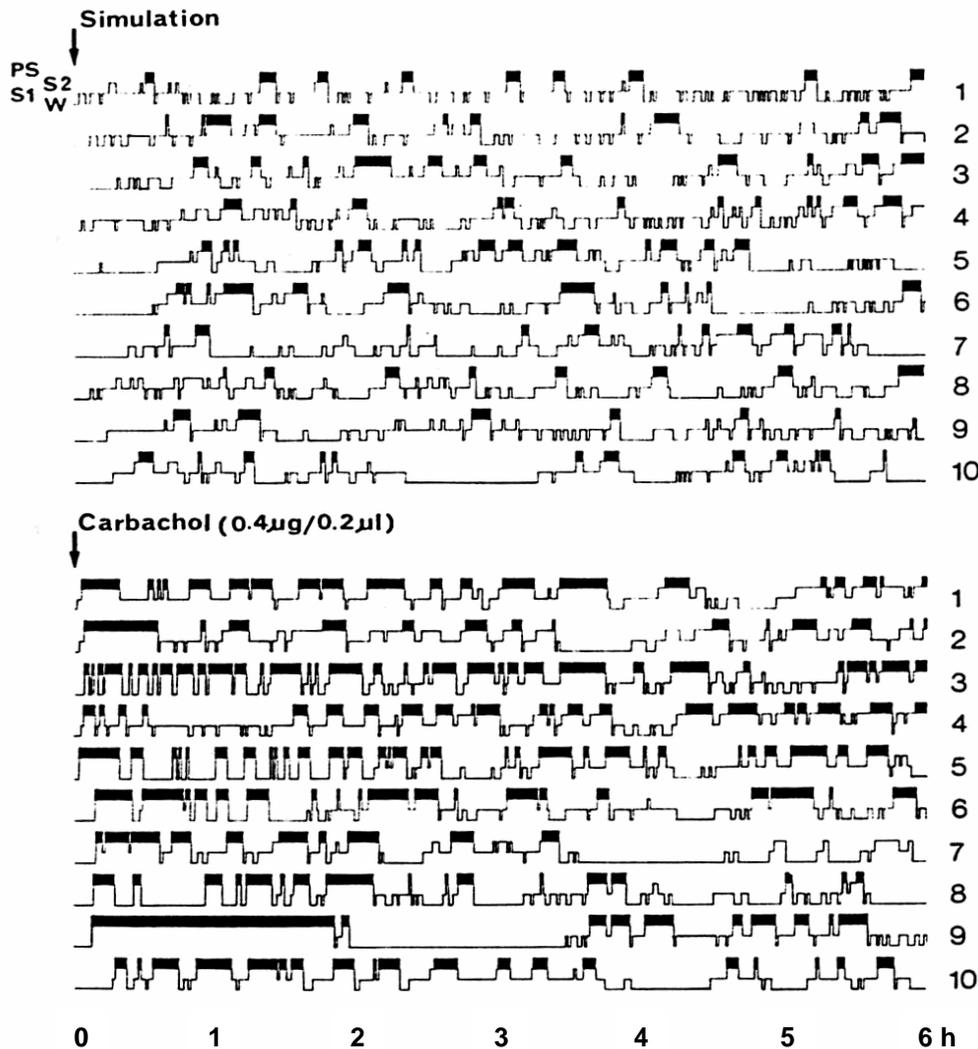
Tegmentum pontique dorsal

- Sa lésion bilatérale supprime le sommeil paradoxal
- Sa stimulation déclenche le sommeil paradoxal (*cholinomimétique dans le Lcα*)
- Ses neurones sont actifs sélectivement pendant le SP

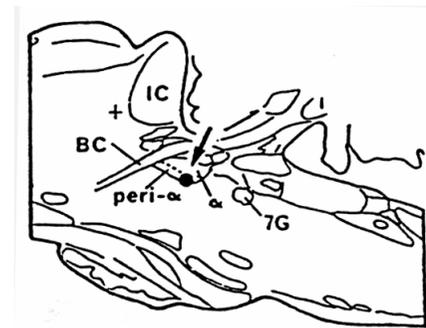
Sommeil Paradoxal

Régulation au niveau du tronc cérébral:

1- les systèmes "SP-on" (2)



K. Sakai

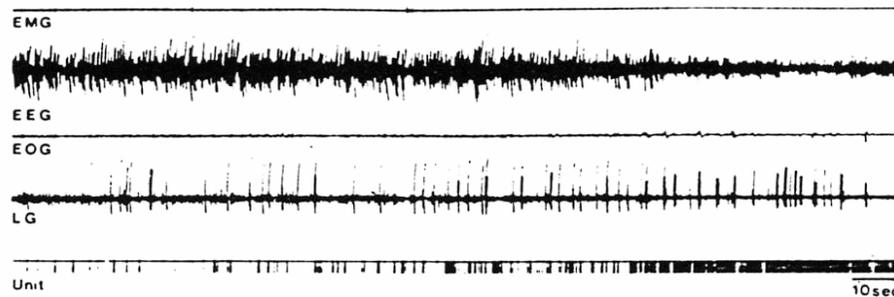


Tegmentum pontique dorsal (2)

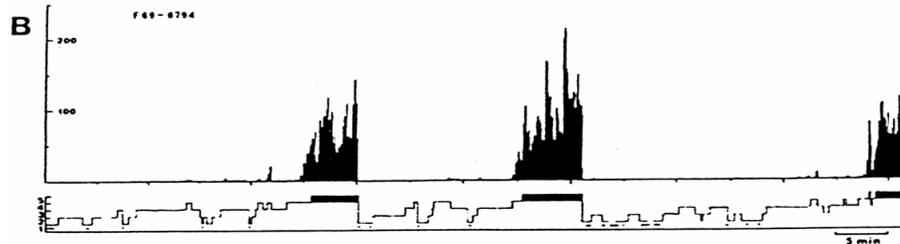
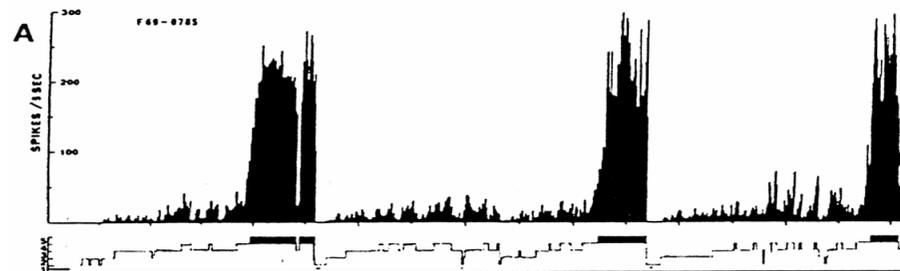
- Sa stimulation déclenche le sommeil paradoxal (*cholinomimétique dans le Lc α*)

Sommeil Paradoxal

Régulation au niveau du tronc cérébral:



1- les systèmes
"SP-on" (3)

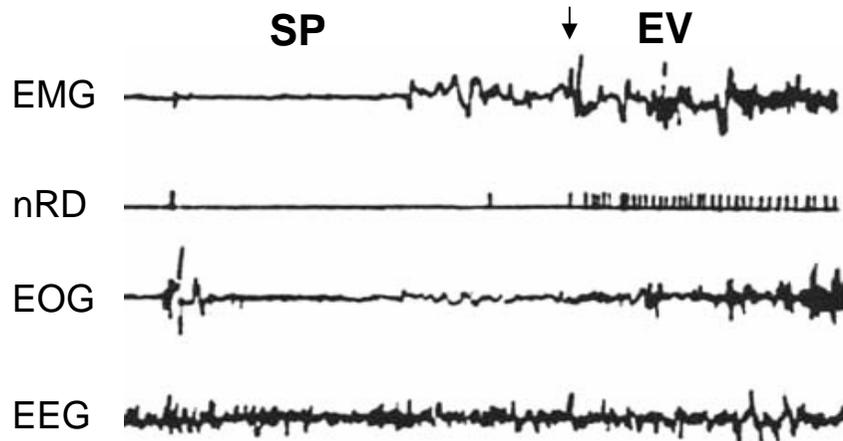
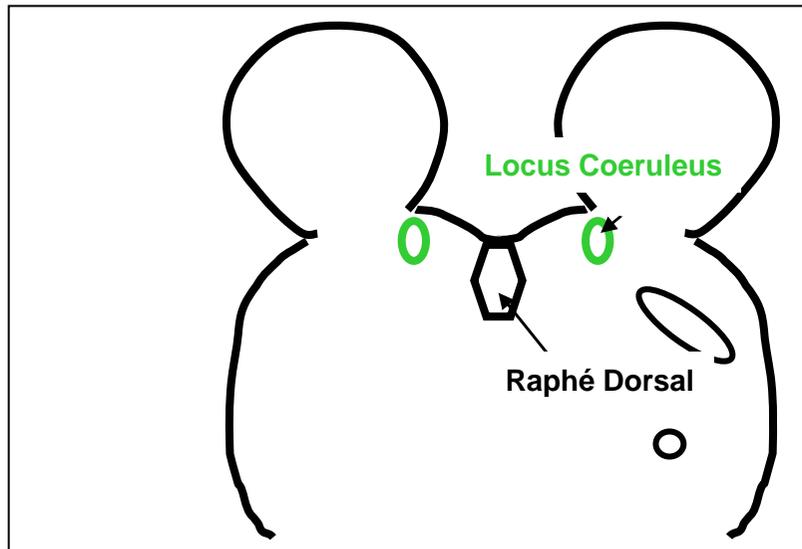


Tegmentum pontique dorsal (3)

- Ses neurones sont actifs
sélectivement pendant le SP

Sommeil Paradoxal

Régulation au niveau du tronc cérébral:



2- les systèmes "SP-off"

**Neurones monoaminergiques
(sérotonine – noradrénaline)
Raphé Dorsal – Locus coeruleus**

- Les neurones sont inactifs pendant le SP

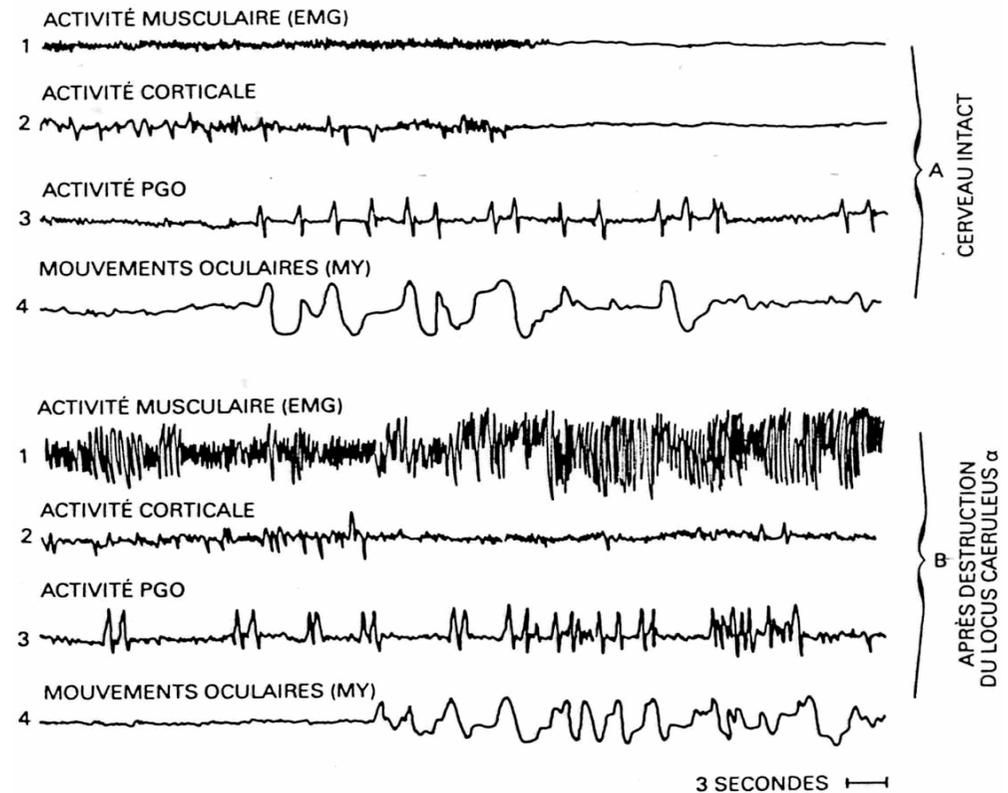
- L'activation de ces systèmes (par blocage de la recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline) inhibent le SP

Sommeil Paradoxal

Activité tonique: exemple du tonus postural



Lésion bilatérale du **Locus Coeruleus alpha**



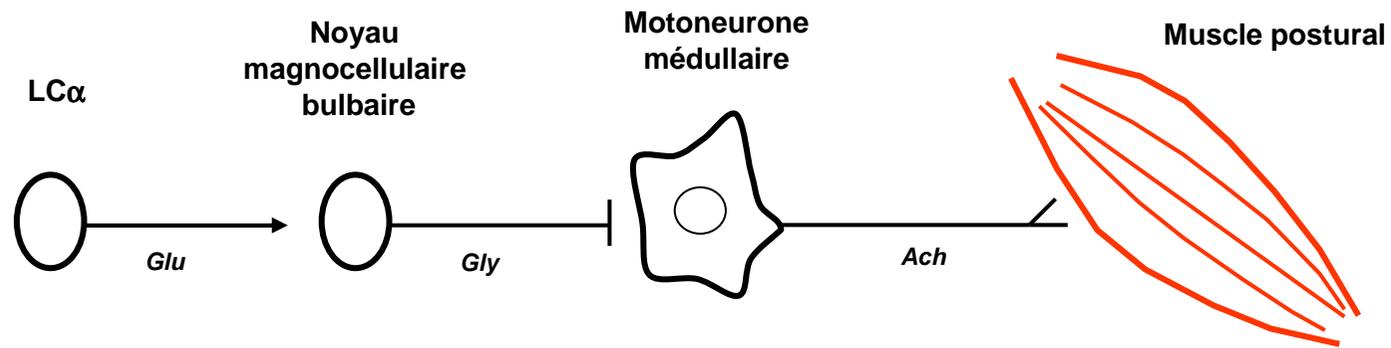
Comportement "pseudo-hallucinoire" (chat)

J.P. Sastre

Troubles du comportement en sommeil paradoxal (homme)
REM behaviour disorder (RBD)

Sommeil Paradoxal

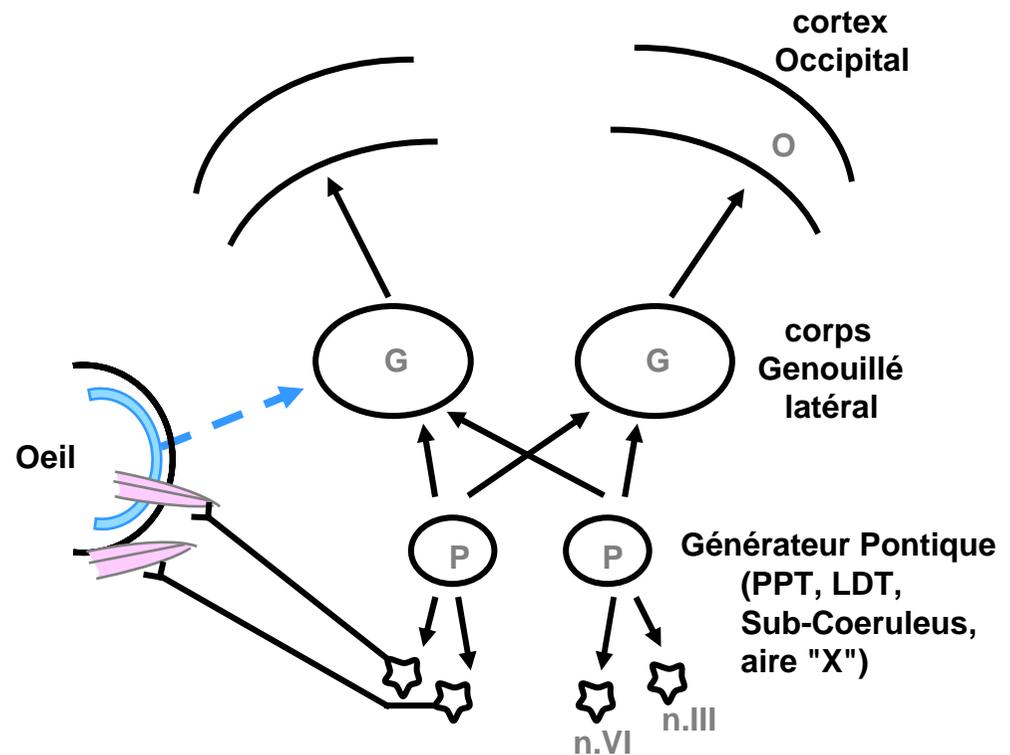
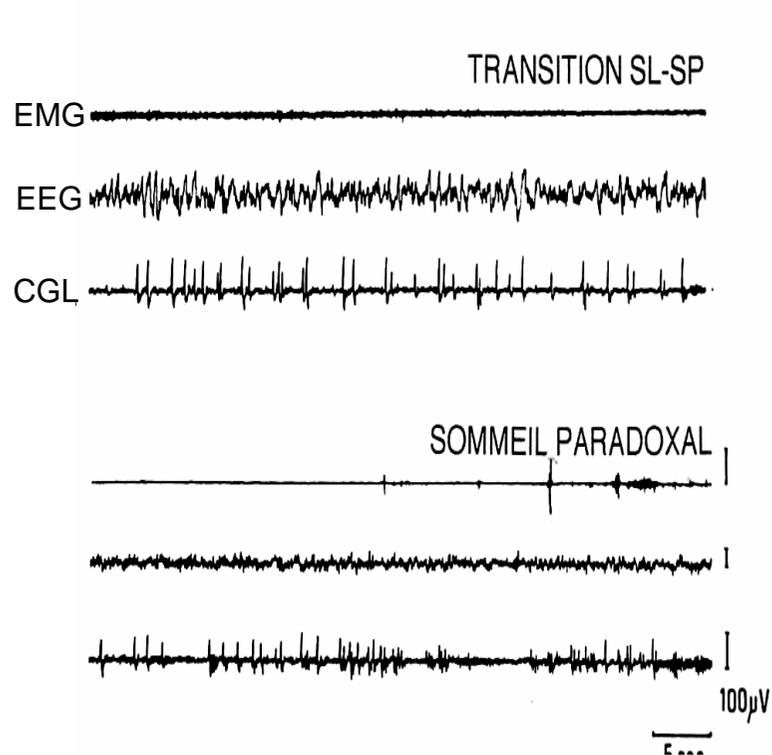
Organisation de l'atonie posturale



L'inhibition du tonus musculaire au cours du Sommeil Paradoxal est initiée au niveau du Locus Coeruleus α

Sommeil Paradoxal

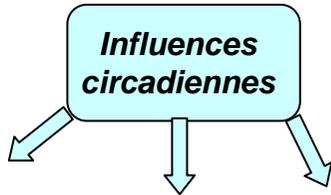
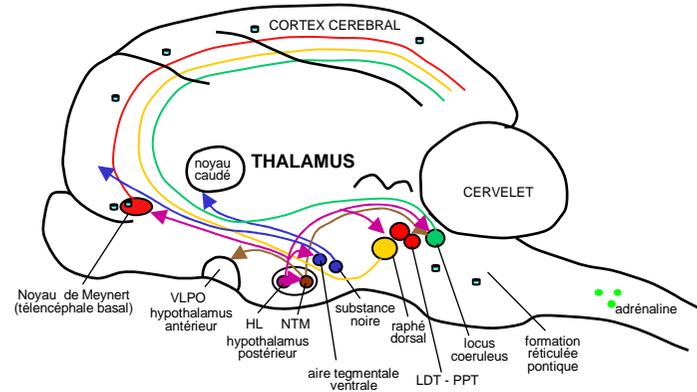
Activité phasique: Pointes Ponto-Géniculo-Occipitales



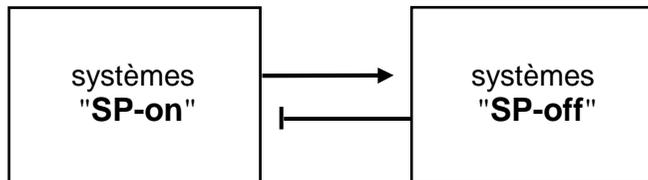
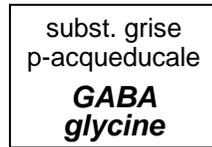
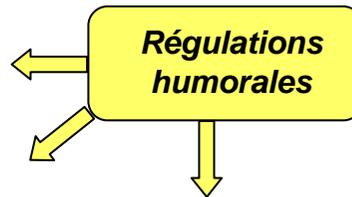
L'activité phasique du Sommeil Paradoxal est initiée au niveau du Tronc cérébral – ou Pont de Varole (PPT, LDT, Sub-Coeruleus, aire "X")

Sommeil Paradoxal

Régulation



Hypothalamus antérieur



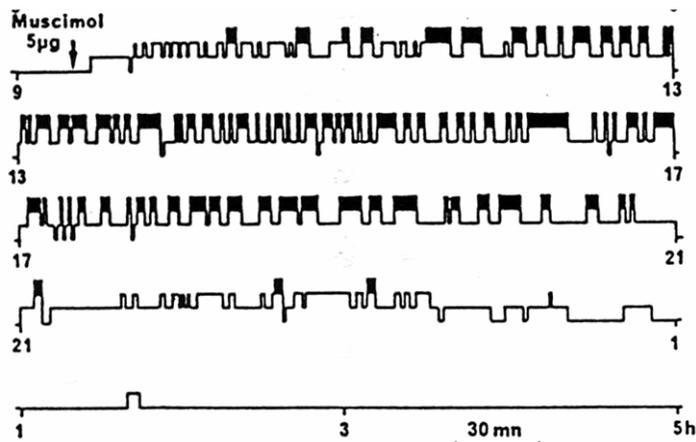
**TRONC CEREBRAL
et
Structures
Ponto-bulbaires**

Sommeil Paradoxal

Régulation au niveau de l'hypothalamus postero-latéral

Les systèmes à histamine et à hypocrotine inhibent le SP:

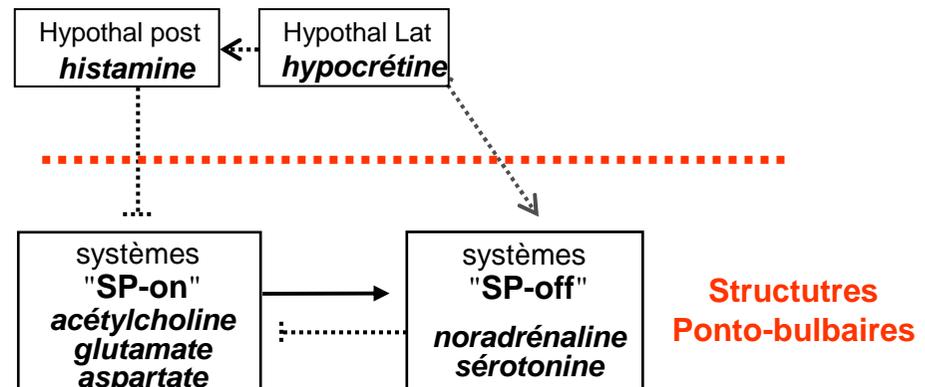
**par inhibition des réseaux "SP-on"
(histamine)**



Sallanon et al.

**par excitation des réseaux "SP-off"
(hypocrotine)**

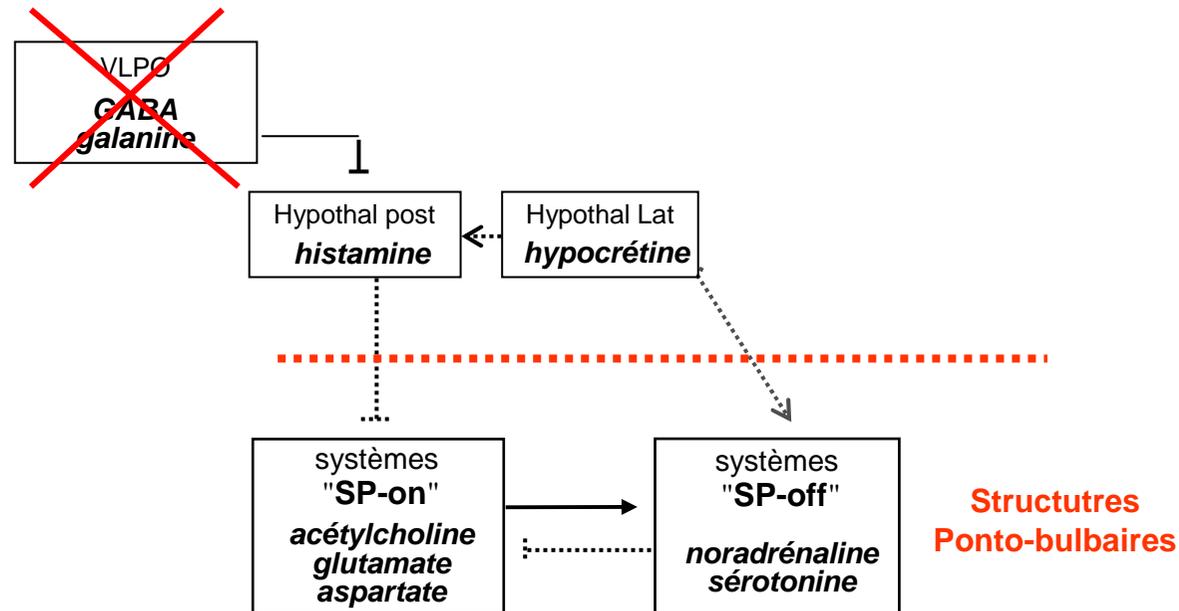
- L'injection d'hypocrotine dans le Locus Coeruleus entraîne une diminution du SP et une augmentation de l'éveil (Bourgin et al.)
- L'absence d'hypocrotine entraîne une hypersomnie en sommeil paradoxal (narcolepsie)



Sommeil Paradoxal

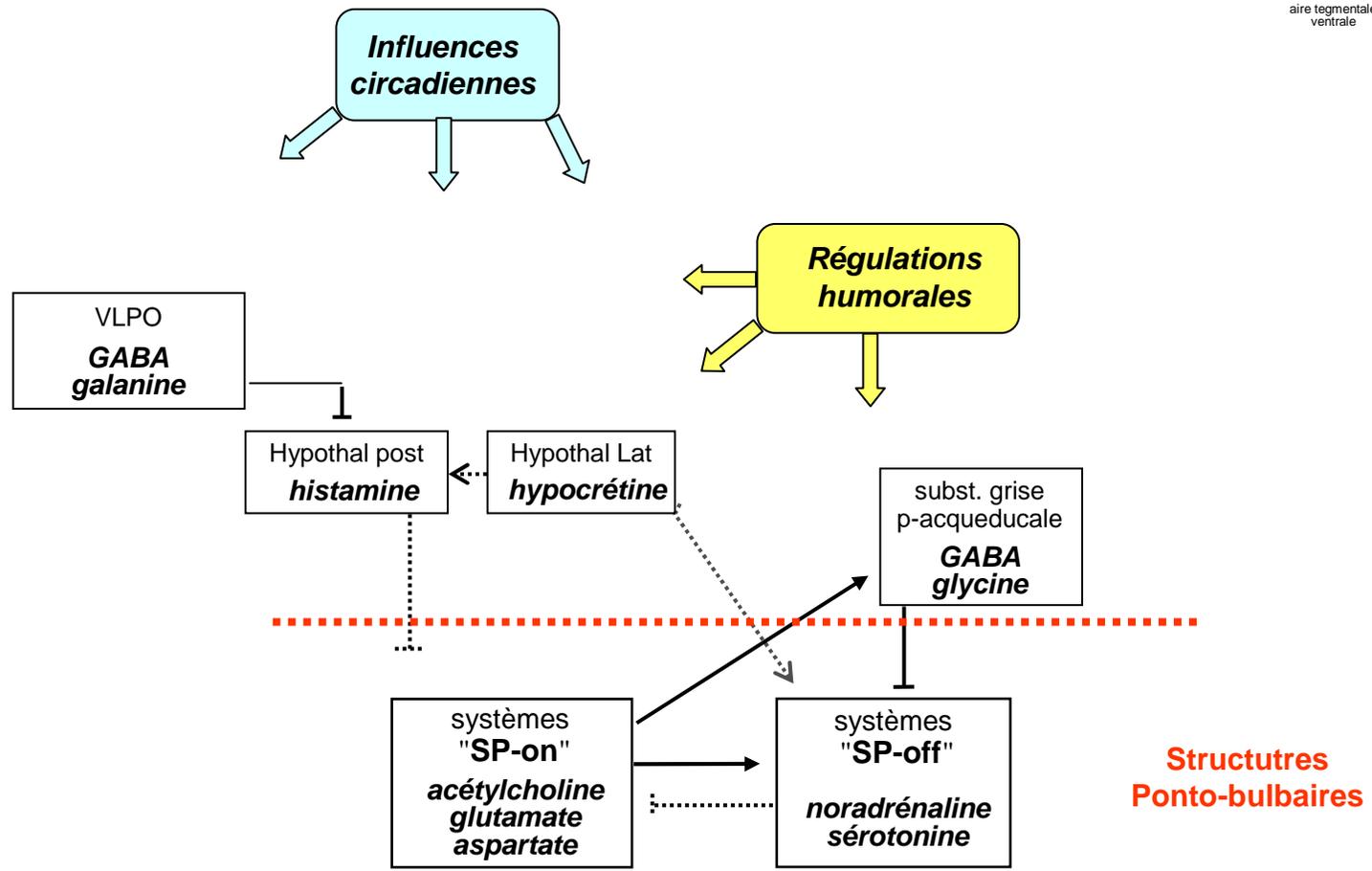
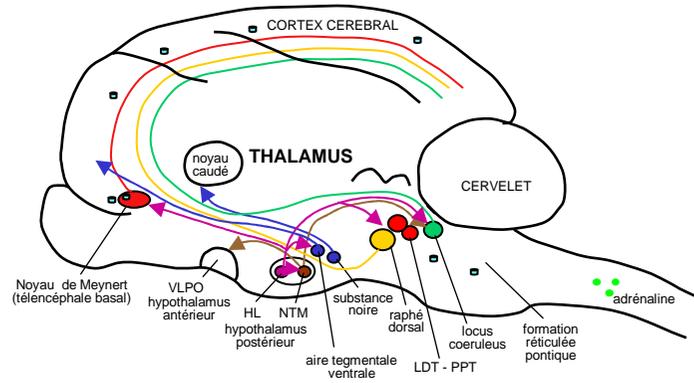
Régulation au niveau de l'hypothalamus antérieur

La lésion de l'hypothalamus antérieur entraîne une insomnie durable en Sommeil Paradoxal



Sommeil Paradoxal

Régulation



Régulations humorales du sommeil

A la recherche de substances endogènes inductrices ou facilitatrices du sommeil

Factor "S": caractérisé à partir de LCR de chèvres privées de sommeil
muramyl tetrapeptide proche du muramyl dipeptide MDP
induit du SL et de la fièvre
→ théorie immunologique de la régulation du sommeil

Sleep Promoting Factor: obtenu à partir du cerveau de rat privé de sommeil
non-identifié (uridine?)
induit du SL et du SP

Extraits hypothalamo-hypophysaires: obtenus à partir de rats privés de SP
non identifié
induit du SP

Delta Sleep Inducing Peptide (DSIP): obtenu à partir du sang de lapin en SL
nonapeptide
effets controversés (équilibre le sommeil? Utilisé contre l'insomnie?)

Régulations humorales du sommeil

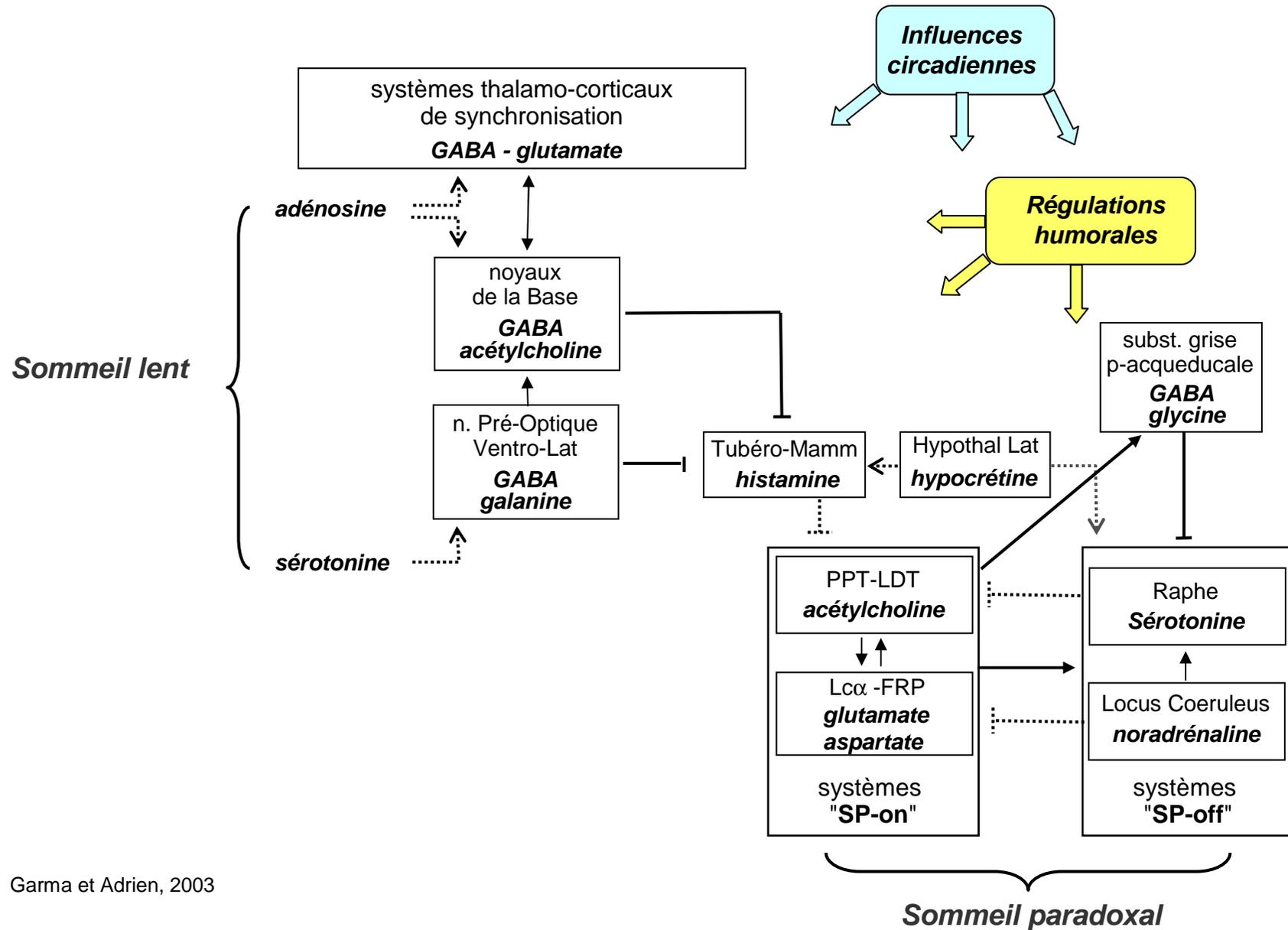
Peptides

Hormones

Systeme immunitaire

...

Neurobiologie du sommeil - synthèse



Fonction(s) du / des sommeil(s)

Sommeil Lent

- restauration métabolique
- repos du cortex cérébral
- conservation énergétique
- processus mnésiques
- ...

Sommeil Paradoxal

- stimulation du développement
- contrôle de la plasticité cérébrale
- consolidation de la mémoire
- individuation
-