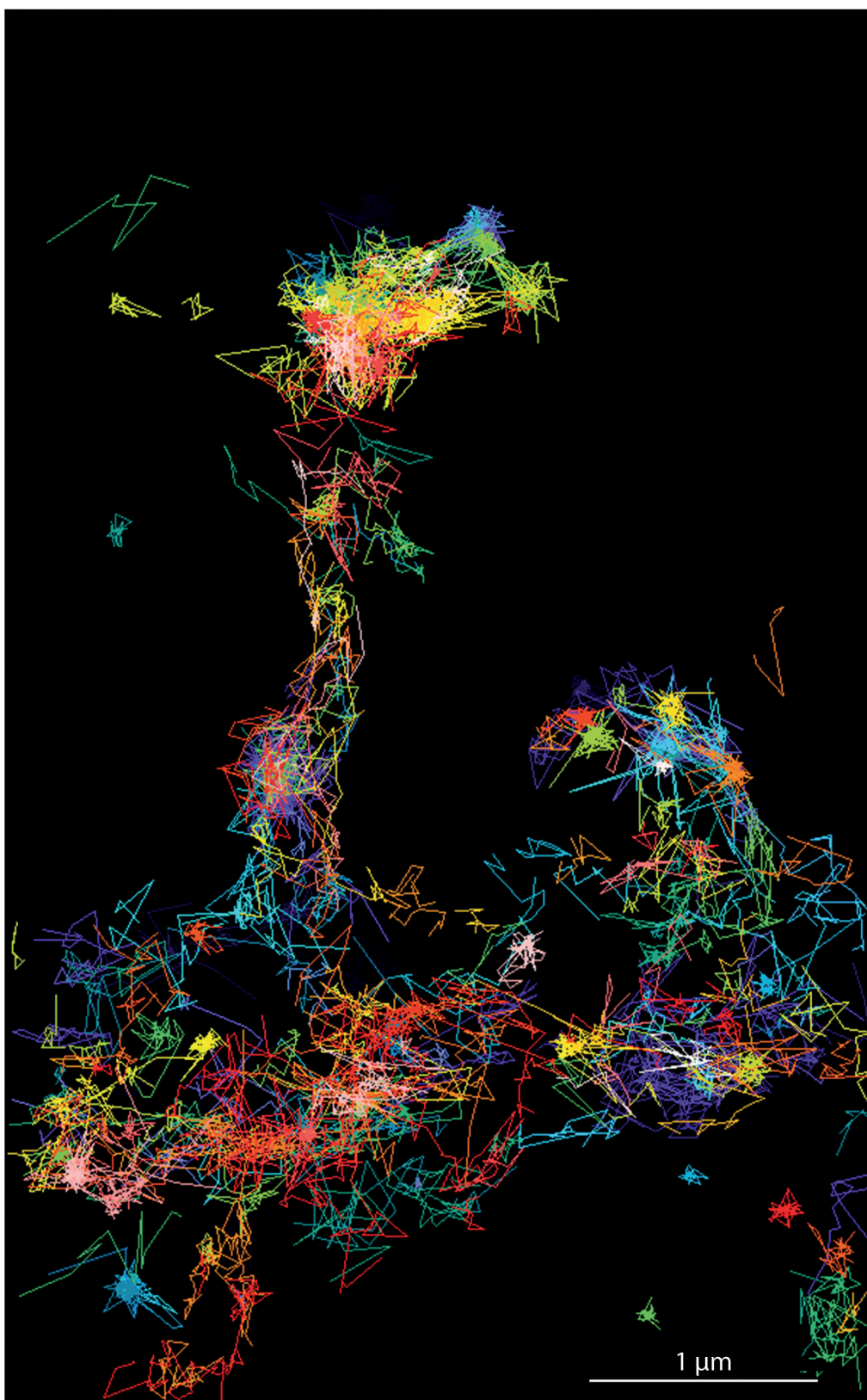


la Lettre

LA LETTRE DES NEUROSCIENCES / PRINTEMPS-ÉTÉ 2013

NUMÉRO

44



■
Éditorial 3

Histoire des Neurosciences 4
Histoire récente des récepteurs
aux neurotransmetteurs

Dossier 8
Le sommeil dans tous ses états

Nouveautés en neurosciences 24
La révolution de l'imagerie nanoscopique
pour la neurobiologie cellulaire

Tribune libre 28
Les neurosciences et le Droit

Vie de la Société 31
Des métiers et des emplois
pour les docteurs
Comptes rendus colloques
Changement de décor
pour le secrétariat de la Société !

NUMÉRO

44

ISSN 2117-5535

La Lettre des Neurosciences
est éditée par la **Société des Neurosciences**
Université Bordeaux Segalen · case 67
146, rue Léo-Saignat
33076 Bordeaux Cedex · France
Tél. : +(0)5 57 57 37 40 | Fax : +(0)5 57 57 36 69
info@societe-neurosciences.fr
www.neurosciences.asso.fr

Directeur de la publication-Rédacteur en Chef:
Yves Tillet | INRA - PRC - CNRS UMR 7 247
Univ. de Tours | IFCE Centre de Recherche de Tours
37380 Nouzilly | Fax : 02 47 42 77 43
yves.tillet@societe-neurosciences.fr

Fabrication :

I. Conjat, J.-M. Israel, J.-F. Renaudon

Concept maquette :

Mazarine communication

Comité de rédaction :

J.-G. Barbara (Paris), D. Blum (Lille),
C. Cleren (Rouen), A. Didier (Lyon),
F. Eustache (Caen), S. Gaillard (Strasbourg),
M. Garret (Bordeaux), J.-L. Gonzalez De Aguilar
(Strasbourg), S. Pinto (Aix-en-Provence),
A. Réaux-Le Goazigo (Paris).

Ont participé à ce numéro :

E. Audinat, B. Buisson, H. Chneiweiss,
D. Choquet, J. Falcon, R. Garcia, I. Ghorayeb,
C. Gronfier, A. Jean, M. Jouvét, P.-H. Luppi,
A. Malan, M. Migaud, G. Rauchs, F. Trovero,
J.-M. Zajac.

**Rappel : dates limites pour nous adresser vos
textes et annonces :** le 31 janvier pour le numéro
de printemps, et le 1^{er} septembre pour le numéro
d'hiver.

Photographie de couverture :

Image en super résolution d'accumulation de
trajectoires de récepteurs AMPA individuels
obtenue par sptPALM sur une épine dendritique
de neurone d'hippocampe vivant en culture
primaire. Image obtenue par Deepak Nair, Eric
Hosy, Jean-Baptiste Sibarita et Daniel Choquet,
Institut Interdisciplinaire de Neurosciences, UMR
5297 CNRS-Université de Bordeaux.

■ Pour être en phase avec le printemps, avec le numéro 44, la Lettre prend des couleurs : bonne nouvelle pour les neuro-imageurs. La possibilité d'améliorer la qualité de nos illustrations (désormais en quadrichromie) et de nos articles devrait augmenter l'attractivité de notre Lettre, non seulement pour les futurs auteurs, mais aussi pour nos lecteurs.



Comme toutes les institutions respectueuses de l'environnement et compte tenu des contraintes financières de notre Société, la version « papier » ne sera plus envoyée par courrier postal. La Lettre en version numérique reste formatée en version imprimable et pourra être téléchargée. Cette évolution pressentie depuis quelques temps est inéluctable comme l'atteste l'amaigrissement continu des rayons de nos bibliothèques.

Nous ne pouvions pas laisser passer la tenue du 11^e Colloque de la Société à Lyon sans nous arrêter un instant sur les neurosciences lyonnaises et notamment sur un des aspects qui a fait leur renommée : les travaux sur le sommeil réalisés par Michel Jouvét et son équipe. Nos amis lyonnais ont bien d'autres sujets d'intérêts, mais je crois qu'ils ne nous en voudront pas de mettre l'accent sur le sommeil. Enigmatique et mal connu, beaucoup d'hypothèses ont été faites sur le rôle du sommeil, sur les mécanismes neurobiologiques qui contrôlent ses différents états (et je ne parle pas des rêves, qui auraient « été créés pour qu'on ne s'ennuie pas pendant le sommeil » selon l'humoriste Pierre Dac), aussi nous avons souhaité faire le point avec les meilleurs spécialistes de Lyon, bien sûr, mais également avec ceux de Caen, Strasbourg et Bordeaux. Je tiens à remercier très sincèrement Michel Jouvét d'avoir accepté de participer à la rédaction de ce dossier et de nous avoir fait part de son regard de physiologiste, qu'il me pardonne d'avoir pratiqué une « gérontologie offensive ». Le sujet est trop vaste pour prétendre être exhaustif, mais nous avons essayé de traiter l'essentiel tout en vous donnant l'envie d'en savoir plus !

J'indiquais plus haut que l'arrivée de la couleur ferait le bonheur des imageurs, parmi ceux-ci les « microscopistes », mais également celui des « nanoscopistes ». Dans les *Nouveautés en Neurosciences*, nous avons souhaité aborder ces nouvelles méthodes de microscopie à fluorescence dont la définition flirte

maintenant avec celle de la microscopie électronique, et promet la découverte de nouveaux horizons. Dans son article, Daniel Choquet nous explique avec pédagogie les possibilités offertes par ces nouvelles techniques pour l'étude des processus neurobiologiques. De l'imagerie, il en est aussi question dans la *Tribune libre* sous la plume d'Hervé Chneiweiss, nouvellement promu à la tête du comité d'éthique de l'Inserm. Dans son article, il nous interpelle sur les tendances actuelles, dans certains domaines de la vie quotidienne, comme la justice, à surinterpréter les images obtenues en IRMf pour étudier l'activité cérébrale, pour « lire » à tout prix dans la pensée des sujets. Vous verrez comment dans certains pays, l'IRM arrive au tribunal.

Côté *Histoire des neurosciences*, je vous invite à découvrir l'histoire récente des récepteurs aux neurotransmetteurs de Jean-Marie Zajac qui nous décrit comment le concept a évolué pour aboutir à la description de la réalité moléculaire des récepteurs. Un domaine dont l'importance a été soulignée avec le dernier prix Nobel de chimie.

Dans ce numéro, vous découvrirez aussi les nouveaux locaux de l'équipe du secrétariat de la Société installée au sein du Neurocentre Magendie. Sous la houlette d'Isabelle Conjat, une équipe compétente œuvre efficacement. Vous pourrez ainsi mettre un visage sur des personnes que vous avez certainement contactées, par courriel ou téléphone.

Dans les brèves enfin, vous trouverez également bien d'autres informations sur la vie de la Société.

Je vous rappelle que cette Lettre est aussi la vôtre ! N'hésitez donc pas à nous faire part de vos commentaires et à nous proposer ce que vous souhaitez voir publier.

En attendant, rendez-vous à Lyon pour le 11^e Colloque pour y découvrir un programme de qualité dans une ville où recevoir n'est pas un vain mot !

Histoire des Neurosciences

Histoire récente des récepteurs aux neurotransmetteurs

| PAR JEAN-MARIE ZAJAC

En quelques décennies, la biologie moléculaire a profondément bouleversé les principes fondamentaux de la neurobiologie, ainsi le concept passe-partout de «récepteur» s'est transformé en une réalité physique aux multiples vertus explicatives. Il s'agit ici de décrire succinctement et à grands traits comment, depuis quarante ans, ce changement s'est opéré.



■

La théorie du neurone formulée par Ramón y Cajal à la fin du XIX^e siècle postule que les cellules nerveuses sont des entités fonctionnelles autonomes contiguës (et non fusionnées) transmettant électriquement l'influx nerveux. Le vingtième siècle va découvrir progressivement la transmission chimique entre neurones et l'idée de récepteur qui l'accompagne. Au début du vingtième siècle, Langley et Ehrlich ont indépendamment conceptualisé la notion de récepteurs. Dès 1878, Langley (1852-1925) étudie l'effet de la pilocarpine sur la sécrétion salivaire (la pilocarpine stimule la sécrétion alors que l'atropine la bloque) et propose que ces drogues agissent au niveau des terminaisons nerveuses sur ce qu'il qualifiera en 1905 de « substances réceptrices » (1). Le rôle de Paul Ehrlich (1854-1915) est bien connu ; déjà en 1897, il postule que sur les cellules, des molécules possèdent des « chaînes latérales » capables de se lier chimiquement aux toxines bactériennes (side chain Theory). En 1900, il remplacera le terme de chaîne latérale par celui de récepteur (2). Il écrit « corpora non agunt nisi fixata » (la drogue n'agit pas si elle n'est pas fixée). Il revient à un étudiant de Langley, A.V. Hill en 1909 d'exposer une vision quantitative du récepteur par l'intermédiaire d'une réaction bimoléculaire suivant la loi d'action de masse d'une manière remarquablement prémonitoire. Dans l'entre-deux-guerres, Alfred Joseph Clark (1885-1941) et John Henry Gaddum (1900-1965) qui avaient été élèves de Langley à Cambridge, développent la théorie de Langley des substances réceptrices. Clark en 1926 étudie les effets des agonistes en présence d'antagonistes et par d'ingénieux calculs, il détermine qu'il suffit de 20 000 molécules fixées par cellule pour produire une action mesurable. Clark a suggéré ce qu'on appelle la théorie de l'occupation des récepteurs : l'intensité

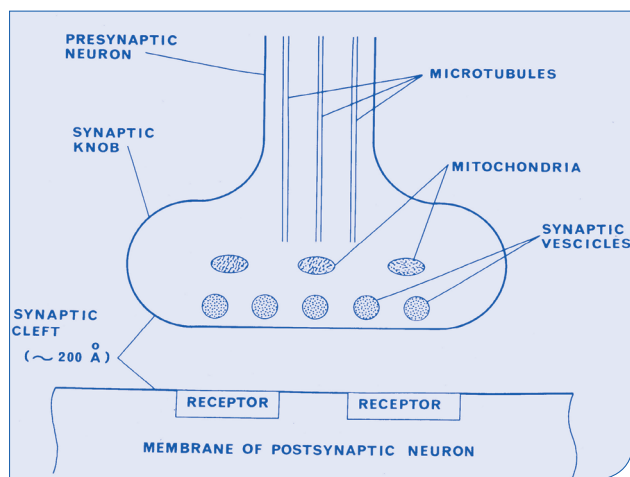
de l'effet pharmacologique d'une substance est directement proportionnelle au nombre de récepteurs occupés par la substance. Malgré cela, le concept de chémorécepteur subit d'importantes critiques de Henry Dale (1875 –1968) et surtout de W. Straub (1874 –1944) qui soutiennent l'idée que les poisons, en fait, déforment les membranes en les traversant.

En 1970, Katz, von Euler et Axelrod obtiennent le Prix Nobel de Physiologie et Médecine pour leurs travaux sur la transmission chimique entre les cellules nerveuses. Le modèle aujourd'hui utilisé s'impose : les cellules nerveuses communiquent *via* un messenger chimique, le neurotransmetteur libéré et inactivé au sein d'une structure spécialisée : la synapse (figure ci-après). Le récepteur devient un élément de la membrane cellulaire post-synaptique, du cytoplasme ou du noyau cellulaire qui lie spécifiquement un ligand, tel un neurotransmetteur ou une hormone, induisant une réponse cellulaire et conduisant à des modifications physiologiques. Tout est maintenant en place pour explorer la réalité physique de ce système de réception.

Les années 70 : les sites de liaison

Les études de la liaison de drogues constituent l'innovation technique majeure des années 70 qui conduira à l'isolement biochimique et au clonage de récepteurs. Le récepteur cholinergique est un des premiers récepteurs pharmacologiques caractérisé grâce à l'utilisation de ligands très spécifiques comme l'alpha-bungarotoxine du venin de serpent (3). Techniquement, il aura suffi d'un ligand radioactif, d'une préparation de récepteur et une simple méthode de séparation du ligand libre des complexes ligand-récepteur pour faire naître la « pharmacologie moléculaire ».

Les années 70 sont, pour les États-Unis, celles de la guerre au Vietnam et la peur d'une épidémie d'usage abusif d'héroïne par les vétérans ; on étudie donc les opiacés qui agissent à très faibles doses, de manière stéréospécifique et qui possèdent probablement des sites de liaison. Un antagoniste tritié avec une très haute activité spécifique : la naloxone, un système de filtration sur filtre de verre pour séparer le ligand lié du libre, un lavage pour minimiser la quantité de liaison non-spécifique et les récepteurs spécifiques des opiacés sont identifiés en 1973, parmi les tout premiers. On les localise dans des aires du cerveau impliquées dans la perception douloureuse, l'euphorie, la dépression respiratoire ; tous les aspects des activités pharmacologiques de la morphine dont on ignorait jusqu'à présent la cible, sont soudain compréhensibles.



La vision de la synapse et de la place d'un récepteur dans la neurotransmission chimique des années soixante-dix (The Principles of Physiology D. Jensen, Appleton-Century-crofts, 1976)

Les sites de liaison des morphiniques caractérisés par plusieurs équipes entre 1971 et 1973 (E. Simon, S. Snyder et L. Terenius), ont permis rapidement l'isolement de substances endogènes analgésiques morphinomimétiques (les enképhalines) en purifiant des extraits de cerveau par chromatographie. L'ère des neuropeptides s'ouvre. De quelques neuropeptides connus en 1970, on passera à plus de cinquante, une décennie plus tard.

La même stratégie a été appliquée à beaucoup d'autres drogues actives sur le système nerveux et a conduit à l'identification de la plupart des récepteurs aux neurotransmetteurs. Nous voilà donc bien vite avec des cibles enfin repérables et localisables. Ces sites de liaison identifient des cibles mais pas encore un mécanisme. Comme toujours, des éléments disparates s'assemblent pour former un schéma général pour ce qu'on va appeler les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG).

Dans les années 60, Sutherland propose l'AMPcyclo comme second messager dans l'action de plusieurs récepteurs ; les protéines kinases AMPc-dépendantes (PKA) découvertes en 1968 complètent le tableau comme effec-

teurs de l'action de l'AMPc. Au début des années 70, Rodbell propose l'existence d'une protéine de couplage GTP-dépendante ou protéine G servant comme traducteur entre les récepteurs au glucagon et l'adénylyl cyclase. Rodbell décrit un modèle explicatif de complexe ternaire ligand, récepteur et protéine G, guidé par les constantes de dissociation à l'équilibre entre chacun des partenaires et un facteur de coopérativité α . Ce modèle suppose un état de haute affinité du récepteur (couplé à la protéine G) et de faible affinité (non couplé) très largement utilisé aujourd'hui, malgré ses limites.

Les années 80 : la caractérisation biochimique des récepteurs, le clonage.

En plus des techniques de liaison, le développement d'autres méthodologies biochimiques a contribué largement à passer du concept de récepteur à sa description biologique : techniques de marquage d'affinité, solubilisation des protéines membranaires par des détergents, chromatographie d'affinité pour la purification et enfin reconstitution des protéines dans des vésicules lipidiques. Il existe très peu de sources enrichies en récepteurs ; plusieurs modèles d'étude s'imposent à cette époque ; le récepteur β_2 adrénergique, le récepteur nicotinique et la rhodopsine ; les deux derniers parce qu'on peut obtenir des préparations presque pures à partir de l'organe électrique de la torpille et de bâtonnets rétiens, respectivement.

La capacité de marquer directement des sites de liaison a aidé grandement à la purification biochimique de récepteurs. Le groupe de Lefkowitz en 1988 (4) purifie l'adrénorécepteur β_2 de hamster ; la séquence partielle d'acides aminés obtenus par clivage au CNBr permet de cloner le gène. Il est composé d'une chaîne polypeptidique unique, plus ou moins glycosylée et phosphorylée, avec une masse de 60 000 daltons. Les β -bloquants se lient à la protéine réceptrice isolée avec la spécificité appropriée et de manière stéréospécifique. Le gène codant pour le récepteur β_2 -adrénergique est sans intron ; plus surprenant, il contient sept segments de résidus hydrophobes similaires aux segments transmembranaires proposés pour la rhodopsine. Cette dernière, séquencée en 1982 par les méthodes biochimiques conventionnelles, possède sept hélices transmembranaires et se lie à une protéine G de manière lumière dépendante.

De 1982 à 1983, Shosaku Numa au Japon, publie trois articles sur l'identification de quatre gènes codant pour les différentes sous-unités du récepteur nicotinique de l'électroplaque de la torpille électrique. Une séquence de 55 acides aminés, précédemment identifiée par Raftery, a été suffisante pour construire une séquence d'oligonucléotides et l'identification de quatre gènes distincts, qui, exprimés dans des ovocytes de xénope confirment l'existence d'un récepteur canal entier fonctionnel. L'utilisation de sondes oligonucléotidiques pour « pêcher » les ADN complémentaires codant pour des récepteurs devient la technique de la décennie.

On étudie les propriétés de liaison de tous ces nouveaux récepteurs pour expliquer la diversité des réponses biologiques ; on révèle des sous-types pour tous ces récepteurs, les processus de régulation négative, les modifications post-

Histoire des Neurosciences

traductionnelles, la phosphorylation ; on développe des traceurs pour la caractérisation des récepteurs *in vivo*.

Les années 90 ; clonage de récepteurs

Entre 1992 et 1993, plusieurs groupes identifient les récepteurs opioïde mu, delta et kappa, un simple gène pour chacun, concluant ainsi des années de discussion sur l'existence de formes multiples d'affinités différentes d'une même protéine pour les enképhalines et les dérivés opiacés. Les récepteurs opioïdes appartiennent à la famille de la rhodopsine ; sept segments hydrophobes, une extrémité N-terminale extracellulaire et une C-terminale intracellulaire. Le nombre de récepteurs clonés s'accroît rapidement comme la production de lignées cellulaires exprimant ces sites de liaison et la grande quantité de sites et de sous-sites révélés incite au catalogage. Les récepteurs membranaires appartiennent à différentes classes de protéines que l'on peut différencier selon leur mode d'action et leur structure moléculaire : récepteurs couplés à des canaux ioniques ; récepteurs comportant une activité enzymatique associée et surtout la plus grande classe, celle des récepteurs activant des protéines-G hétérotrimériques. Les nombreux RCPGs clonés peuvent désormais être répartis en trois grands groupes, en fonction des similarités de séquence primaire qu'ils présentent entre eux.

Mais surtout, les années 90 sont celles du séquençage du génome humain et de la question des grands programmes. La politique, les intérêts commerciaux, de nombreux facteurs interviennent pour converger vers ce qui semble aujourd'hui être une évidence: séquencer le génome humain ; en fait les techniques existent, les moyens à investir sont mobilisables et cela se fera quelle que soit la manière et malgré les réticences.

Le « Projet génome humain » mondial est un projet entrepris en 1990 dont la mission était d'établir le séquençage complet de l'ADN du génome humain. Son achèvement officiel a été annoncé le 14 avril 2003. On établit que le génome humain contient moins de 25000 gènes, Il n'en contient que 720 à 800 codant pour des RCPGs, un nombre très faible au regard des 10^{16} synapses du cerveau. Il faudra donc expliciter la diversité et la complexité du cerveau par un autre moyen que le nombre d'acteurs assurant la transmission. En modifiant la composition en exons, beaucoup de protéines différentes peuvent être synthétisées ; cet épissage alternatif découvert en 1977 peut être estimé : plus de 60 % des gènes produisent au moins une forme alternative d'ARN messager. En combinant avec le grand nombre de protéines diverses avec lesquelles chaque forme peut interagir, on entrevoit la complexité attendue.

Avec la disponibilité de clones pour un nombre rapidement croissant de récepteurs, la communauté scientifique s'est attaché à démêler les caractéristiques structurelles qui déterminent la fonction des RCPGs. De vastes études de mutagenèse, réalisées dans de nombreux laboratoires, ont rapidement établi les grands principes. Les boucles internes des récepteurs -en particulier celles des régions les plus proches de la membrane plasmique- en plus des parties

proximales de la queue C-terminale, lient des protéines G, tandis que la liaison du ligand a été localisée aux résidus dans les régions transmembranaires ou les boucles externes. Le clonage du récepteur β_2 -adrénergique en particulier a contribué à la découverte d'un mécanisme universel qui régit la fonction du récepteur. La phosphorylation *stimulus* dépendante de récepteur suivie par la liaison de l'arrestine entraîne un processus d'inactivation du récepteur ou de désensibilisation.

La déorphanisation, l'identification de ligands activant des récepteurs orphelins connus uniquement par leur gène, voit son heure de gloire dans les années 90 et crée une nouvelle dénomination : la pharmacologie inverse. L'utilisation de RCPG orphelins exprimés en systèmes d'expression recombinants, a apporté à de nouvelles explications ; ainsi l'identification de l'orexine liant un récepteur orphelin a conduit à la découverte d'un gène responsable de la narcolepsie. Ces années ont vu apparaître également le modèle original des souris knock-out (KO), génétiquement modifiées chez lesquelles un gène a été inactivé (la première souris KO a été créée en 1989). La perte d'un gène devrait produire des changements dans le phénotype dont on espère déduire les fonctions physiologiques.

Depuis 1995, des études de P.R. Selvin s'appuyant sur des méthodes biophysiques comme le transfert d'énergie entre molécules fluorescentes ou luminescentes, suggèrent que les récepteurs couplés aux protéines G peuvent exister sous formes de dimère et/ou d'oligomère dans les cellules. En 1999, la stœchiométrie d'assemblage d'une isoforme du récepteur GABA_A est analysée par une approche de ce type, les auteurs déterminent ainsi la composition en sous-unités. Deux années plus tard, l'équipe de Milligan utilise la même stratégie pour démontrer l'homodimérisation du récepteur δ opiacé à la surface cellulaire.

En fait, on cherche des pistes pour rendre compte de la diversité des réponses biologiques avec l'espoir d'atteindre des effets pharmacologiques plus ciblés. Même aujourd'hui, il ne semble pas exister de consensus clair sur cette question ; l'existence d'une telle organisation suggère bien sûr un mode de fonctionnement particulier plus complexe que celui d'un simple récepteur isolé, errant dans la membrane à la recherche de ses partenaires. En particulier, la complexité qu'on peut attendre d'une organisation oligomérique pourrait expliciter les réponses pharmacologiques variées, observées pour une même classe de molécules.

L'activité constitutive des récepteurs découverte en sur-exprimant des hautes densités de sites dans des lignées cellulaires et l'existence d'agonistes inverses, remet en question l'idée qu'on ne peut produire des effets que par un agoniste. Au contraire, tout un jeu d'activités possibles apparaît entre activité intrinsèque et modulation de cette activité basale. Ajoutant à la complexité, le concept de l'agonisme protéiforme suggère qu'un ligand donné peut « choisir » les fonctions qu'il active ou inhibe sans toucher à d'autres, ce qui suggère que des ligands différents agissant sur le même récepteur, peuvent produire des profils d'activité très différents.

Enfin, dès les années 2000, les récepteurs se regroupent sur des radeaux lipidiques de la membrane cellulaire, avec d'autres molécules impliquées dans la transduction du signal, formant des micro-domaines isolés.

Les années 2000 : la structure

La dernière décennie explore la structure. En 1998, est publiée la première structure du site de liaison du récepteur glutamate ionotropique avec le kainate et en 2001, la structure cristalline du site de liaison du récepteur nicotinique. Au début des années 2000, les premières vues de la structure quaternaire des récepteurs du glutamate ont été fournies par images de particules uniques en microscopie électronique. Jusqu'à ce moment, la biologie structurale des RCPGs se limite à la mutagenèse indirecte et aux méthodes de marquage d'affinité et la seule structure cristalline résolue était celle de la rhodopsine bovine. L'arrangement oligomérique de la rhodopsine a été révélé en utilisant la microscopie à force atomique et les rayons X.

Les protéines membranaires restaient difficiles à cristalliser, mais un par un, les goulots d'étranglement ont été contournés. Kobilka, qui avait travaillé sur la cristallisation du récepteur β 2-adrénergique depuis plus de 20 ans, a découvert qu'il pouvait bloquer la boucle intracellulaire IL3, la plus mobile, en la remplaçant par le lysozyme T4 ou en présence d'un anticorps et en cristallisant en présence d'un ligand agoniste inverse partiel dans une phase lipidique cubique contenant 30 % de cholestérol.

En 2007, les groupes de Kobilka et Stevens obtiennent une structure haute résolution du récepteur β 2 adrénergique (5) et en 2011, Kobilka (prix Nobel 2012) décrit la structure d'un RCPG en complexe avec une protéine G.

La recherche d'un haut niveau d'expression protéique, un choix judicieux de détergents et de nouvelles stratégies de stabilisation des récepteurs révèlent les structures d'autres RCPGs; adénosine A2A, CXCR4, dopamine D3, etc. L'établissement des structures porte l'espoir d'une compréhension des mécanismes et l'élaboration de nouveaux médicaments ciblés ; chaque décennie semble reproduire la même espérance.

Car il reste à construire des modèles prédictifs efficaces pour unifier toutes ces connaissances. Le modèle de complexe ternaire possède de nombreuses lacunes, un modèle catalytique dans lequel le récepteur activé par l'agoniste agit à la manière d'un catalyseur sur les protéines G comme une isomérase, induisant des changements conformationnels importants dans le site de fixation des nucléotides, semble plus utile.

Le reste de l'aventure est peut-être là, dans la mise en lumière de nouveaux concepts unificateurs. La notion de récepteur a acquis cette réalité moléculaire à laquelle on aspirait depuis quarante ans. Il nous reste maintenant, pour parfaire nos connaissances, à comprendre les échanges dynamiques (6) et l'organisation structurale des récepteurs dans les structures synaptiques complexes contenant des canaux ioniques, des protéines G, des kinases et de multiples protéines adaptatrices.

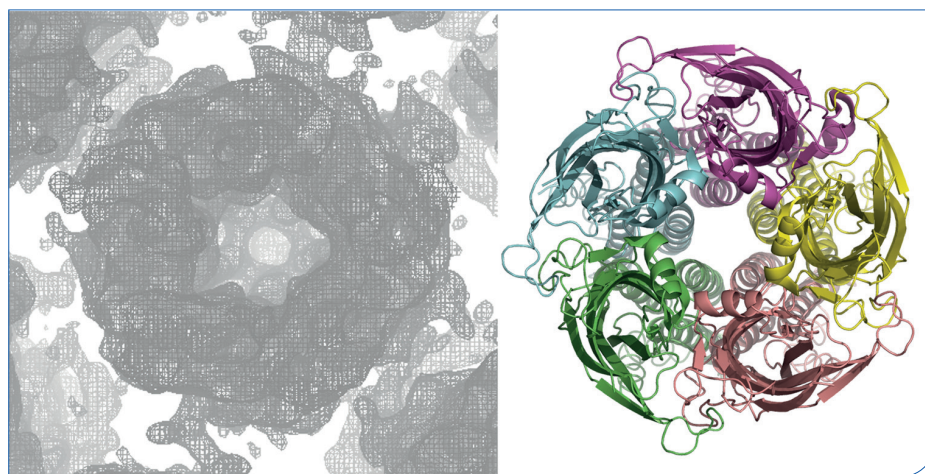
jean-marie-zajac@ipbs.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Langley, J.N. (1905) On the Reaction of Cells and of Nerve-Endings to Certain Poisons, Chiefly as Regards the Reaction of Striated Muscle to Nicotine and to Curari. *Journal of Physiology* 33, pp. 374–413.
- (2) Ehrlich, P. (1907) Experimental Researches on Specific Therapy. In *The Collected Papers of Paul Ehrlich* (vol. 3) (Himmelweit, F., ed.), pp. 106–134, London, Pergamon, 1956–60.
- (3) Changeux JP, Kasai M, Lee CY. Use of a snake venom toxin to characterize the cholinergic receptor protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1970 67(3):1241–1247.
- (4) Lefkowitz, R.J. (2004) Historical review : A brief history and personal retrospective of seven-transmembrane receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 8 :413–422.
- (5) Cherezov V, Rosenbaum DM, Hanson MA, Rasmussen SG, Thian FS, Kobilka TS, Choi HJ, Kuhn P, Weis WI, Kobilka BK, Stevens RC. (2007) High-resolution crystal structure of an engineered human beta2-adrenergic G protein-coupled receptor. *Science.* 318(5854):1258–1265.
- (6) Specht CG, Triller A. The dynamics of synaptic scaffolds. *Bioessays.* 2008 30(11-12):1062–1074.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Costanzi, S, Siegel, J, Tikhonova I. G and Jacobson K. A. (2009) Rhodopsin and the others : a historical perspective on structural studies of G protein-coupled receptors. *Curr Pharm Des.* 15(35): 3994–4002.
- Hill, S.J. (2006) G-protein-coupled receptors: past, present and future. *Br J Pharmacol.* 147:S27–S37.
- Maehle AH, Prüll CR, Halliwell RF. (2002) The emergence of the drug receptor theory. *Nat Rev Drug Discov.* 8:637–641.
- Maehle AH. (2009) À binding question: the evolution of the receptor concept. *Endeavour.* 33(4):135–140.



Structure du récepteur nicotinique vue au dessus de la membrane cellulaire. A gauche carte de densités dérivées d'images de microscopie électronique (d'après Unwin, 2012). A droite, modèle dérivé de la structure cristallographique (d'après A. Taly, 2013).

Le sommeil dans tous ses états

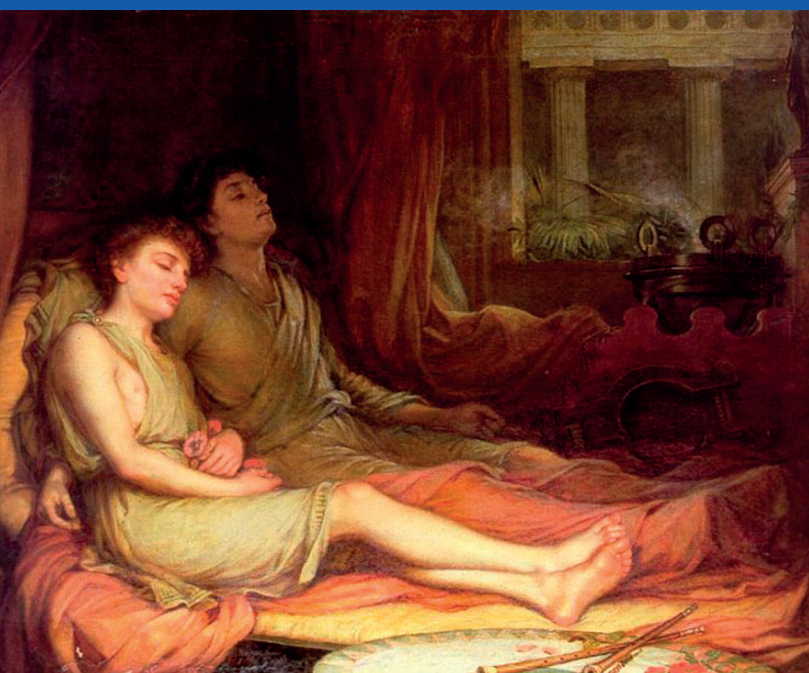
| PAR STÉPHANE GAILLARD, CARINE CLEREN, ANNE DIDIER, MAURICE GARRET,
ANNABELLE RÉAUX-LE GOAZIGO

Les neurosciences lyonnaises, sous la houlette de Michel Jouvet (Fondateur de l'unité Inserm « Onirologie Moléculaire » en 1966), ont largement contribué aux connaissances actuelles des états du sommeil et il était bien naturel de réaliser ce dossier à l'occasion du 11^e Colloque de la Société des Neurosciences à Lyon.



INTRODUCTION

Le sommeil, cet état considéré comme proche de la mort dans l'antiquité (pour les grecs anciens, Hypnos, dieu du sommeil était le frère jumeau de Thanatos, dieu de la mort) a toujours fasciné et intrigué l'homme. Cette fascination a donné matière à d'innombrables réflexions : religieuses, philosophiques, culturelles, artistiques mais il faudra attendre la seconde moitié du XIX^e siècle pour qu'une véritable approche scientifique, basée sur l'expérimentation, permette de proposer de nouvelles théories, remplaçant ainsi la vision aristotélicienne du sommeil : « *Le sommeil [...] provient de l'exhalaison qui accompagne la nutrition. [...] Les phases de sommeil se produisent principalement après absorption de nourriture, car la matière, aussi bien liquide que solide, se porte en masse vers le haut. Ainsi, une fois stabilisée, elle alourdit et provoque l'assoupissement et lorsqu'elle est redescendue et qu'elle a repoussé la chaleur en faisant demi-tour, alors se produit le sommeil et l'animal s'endort* ». (Aristote, Petits Traités d'Histoire Naturelle) (1).



« Le sommeil et son demi-frère, la mort » de John William Waterhouse (3).

Aujourd'hui, dans les sociétés occidentales, le manque de sommeil est un problème de santé publique. Une étude réalisée en 2010 par l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) et publiée en 2012 dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire de l'Institut de Veille Sanitaire nous apprend qu'en France le temps de sommeil moyen des 15 – 85 ans est de 7 h 13 mn par jour et que près de 16 % des individus de cette tranche d'âge déclarent des symptômes qui suggèrent une insomnie chronique (2). Ce phénomène est également observé dès l'adolescence puisqu'une diminution significative du temps de sommeil total est observée entre 11 et 15 ans, la dette de sommeil passant de 16,0 % chez les 11 ans à 40,5% chez les 15 ans (2). Ce sujet étant d'actualité, le comité de rédaction de La Lettre a décidé de l'aborder dans ce Dossier que Michel Jouvet (Fondateur de l'unité Inserm « Onirologie Moléculaire » en 1966) a accepté d'introduire en nous présentant ses réflexions de physiologiste.

C'est, ensuite, Pierre-Hervé Luppi qui fait le point sur nos connaissances de ces réseaux de neurones dont les changements d'activité rythment nos journées (et nos nuits !). Dans l'article suivant, Géraldine Rauchs détaille les mécanismes qui relient sommeil et mémoire. Quel étudiant n'a pas « rêvé » d'apprendre ses cours en dormant... Alors : challenge ou fantasme ?

Dans son article, Claude Gronfier nous éclaire sur les fonctions non-visuelles de la rétine qui permettent de relier lumière, rythmes biologiques et sommeil. André Malan décrit ensuite les mécanismes physiologiques et les profonds changements métaboliques qui caractérisent l'hibernation, cette forme particulière de sommeil d'hiver.

Pour terminer, Imad Ghorayeb dresse le tableau des différents troubles du sommeil, qui représentent un véritable problème de santé publique avec leur forte prévalence mais souvent sous diagnostiqués.

Ce Dossier n'est bien entendu pas exhaustif mais les différentes facettes qu'il aborde et les données les plus récentes qu'il présente promettent une lecture qui ne sera sûrement pas soporifique...

(1) Giacomotto-Charra, V. Camenae n°5-novembre 2008.

(2) <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Derniers-numeros-et-archives/Archives/2012/BEH-n-44-45-2012>

(3) http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Waterhouse-sleep_and_his_half-brother_death-1874.jpg

QUELQUES RÉFLEXIONS D'UN VIEUX PHYSIOLOGISTE

MICHEL JOUVET (membre de l'Institut)

Mon ami Yves Tillet pratique une gérontologie offensive en demandant au presque nonagénaire que je suis (né en 1925) de donner son avis sur l'évolution actuelle de la neurobiologie du rythme éveil, rêve, sommeil.

Qu'il en soit remercié, car la lecture du Dossier de La Lettre de la Société des Neurosciences m'a vivement intéressé et suggéré les réflexions suivantes :

- 1) Il me semble que l'école lyonnaise continue à se situer au tout premier rang de la recherche sur l'exploration des mystères du cycle Éveil-Rêve-Sommeil.
- 2) Les réseaux neuronaux (voir l'article de P.H. Luppi) sont maintenant bien connus (en attendant la découverte de nouveaux transmetteurs) et le physiologiste que je suis se demande pourquoi, au cours de l'évolution, tant de systèmes et de neurotransmetteurs se sont intriqués ? Il est vrai que l'éveil est le comportement vital par excellence. Il existe des animaux ou des malades qui peuvent ne pas dormir pendant des mois (voir plus loin) mais on ne connaît pas d'animaux qui dorment tout le temps.

Bien sûr, la pharmacologie a déjà permis d'agir sur l'activité des systèmes monoaminergiques avec les inhibiteurs des monoamines oxydases et de supprimer ainsi le sommeil paradoxal (SP) sans altérer l'éveil. Les souris sans histamine, de J.S. Lin et son équipe, semblent incapables de rester éveillées dans un nouvel environnement. Cela leur est possible dans un laboratoire, mais les condamnerait à la mort si elles étaient en liberté.

Mais l'exploration de la phylogénèse des réseaux de l'éveil, depuis les mollusques, nématodes, annélides, jusqu'aux poissons, crocodiles, oiseaux et de l'ontogénèse depuis les fœtus de rats ou de chats, permettrait sans doute de comprendre pourquoi l'évolution a inventé un tel réseau.

- 3) *Sommeil et consolidation mnésique* (voir l'article de G. Rauchs de Caen).

Année après année, on voit apparaître des publications pour (soutenues surtout par l'École de Harvard) et contre le rôle génétique du sommeil dans la consolidation mnésique. Les travaux des auteurs de Caen sont originaux et s'appuient sur l'activité hippocampique. J'ai ainsi appris qu'au cours du sommeil mon cerveau serait capable de discriminer des odeurs, des sons et même un prénom. Mais à quelle intensité sonore ?

Sommeil et mémoire, j'aimerais y croire mais je vous invite à lire la thèse du Dr Fisher-Perroudon (1974), qui résume une observation onirique : un malade de 23 ans atteint d'une « agrypnie » (absence totale de sommeil) pendant 4 mois dont le sommeil était enregistré de façon permanente lorsqu'il se couchait avec un appareil EEG. Malgré cette totale absence de sommeil (sommeil léger, stade II, III et IV et SP), ce malade n'a présenté *aucun trouble de l'attention ni de la mémoire* (apprécié par des tests pluri-mensuels).

Si bien que la conclusion de cette étude fut la suivante : A quoi sert le sommeil ?

- 4) Je retiendrai de l'article de mon ami André Malan, l'extraordinaire référence publiée en 2000. La réanimation sans séquelle neurologique d'une hypothermie accidentelle à 13,7°C chez une skieuse après un arrêt circulatoire de plus de 2 heures.

Et pourquoi ne me ferais-je pas hiberner pendant quelques années (sous contrôle par des spécialistes) pour pouvoir assister, dans les années 2025, à la solution possible des mystères du sommeil et du rêve ?

LES RÉSEAUX NEURONAUX DU CYCLE VEILLE-SOMMEIL

PIERRE-HERVÉ LUPPI (Univ. Claude Bernard Lyon 1)

1. Réseau de l'éveil

L'éveil est caractérisé par une activation corticale et une activité motrice tonique et phasique. Les études de lésions

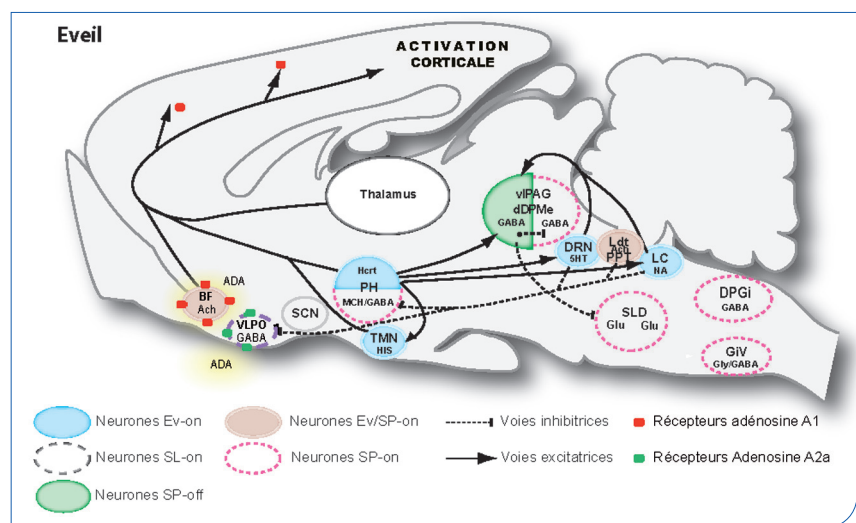


Figure 1 : schéma du réseau de l'éveil

Voir détails dans le texte.

Abréviations : 5HT, sérotonine; Ach, acétylcholine; BF, Télocéphale basale, DPGI, noyau réticulé dorsal paraventriculaire; dDpMe, Noyau profond réticulé mésoencéphalique dorsal; DRN, noyau raphé dorsal; GiV, noyau réticulé ventral gigantocellulaire; Glu, glutamate; Gly, glycine; HcrT, hypocretin- (orexin); His, histamine; LC, locus coeruleus; Ldt, noyau tegmental laterodorsal; LPGI, noyau latéral paraventriculaire; MCH, hormone de mélanocortination; PH, hypothalamus postérieur; PPT, noyau pedunculo-pontin; vlPAG, substance grise périaqueducule ventrolatérale; VLPO, noyau ventrolatéral préoptique; SCN, noyau supra-chiasmatique; SLD, noyau sublatérodorsal.

électrolytiques, par neurotoxines et plus récemment les stimulations et inhibitions par optogénétique ont montré que l'éveil est dû à l'activation de plusieurs systèmes de neurones localisés du bulbe rachidien au télencéphale basal. Les multiples systèmes d'éveil découverts partagent plusieurs caractéristiques : ils se projettent directement ou indirectement sur le cortex *via* les neurones glutamatergiques des noyaux intralaminaires du thalamus. Ces neurones glutamatergiques se projettent de façon diffuse sur l'ensemble des aires corticales. La plupart des systèmes d'éveil sont interconnectés. Tous les systèmes d'éveil sont actifs exclusivement pendant l'éveil, hormis les neurones cholinergiques actifs à la fois pendant l'éveil et le SP. De plus, dans tous les cas, la pharmacologie de leur neurotransmission a confirmé leur rôle clef dans l'éveil. Les systèmes d'éveil caractérisés à ce jour sont dans l'ordre de leur découverte, les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques, les neurones cholinergiques, les neurones histaminergiques et les neurones à hypocrétines/orexines (Hcrt) (1). Il est néanmoins probable que d'autres systèmes existent mais n'ont pas encore été identifiés. Le dernier système découvert en 1998 est constitué des neurones à hypocrétines/oréxines qui se localisent dans l'hypothalamus latéral et périfornical. Ces neurones présentent la particularité d'être excitateurs non seulement du système thalamo-cortical mais également de la majorité des autres structures de l'éveil. De plus, la lésion neurotoxique ou génétique des neurones Hcrt provoque une pathologie sévère, la narcolepsie caractérisée par une somnolence diurne et des attaques de cataplexie (2).

Les neurones cholinergiques localisés dans le télencéphale basal et deux noyaux pontiques (noyaux latérodorsal tegmental et pedunculo-pontin) joueraient un rôle dans l'activation corticale au cours de l'éveil mais aussi du SP. Ces neurones sont en effet actifs pendant les deux états. Il a été récemment montré qu'en plus des neurones cholinergiques (ACh), des neurones GABAergiques et glutamatergiques du télencéphale basal (BF) envoient également des projections au néocortex et à l'hippocampe et jouent un rôle dans l'activation corticale. Les neurones GABAergiques activeraient le cortex par « désinhibition » en inhibant les interneurons corticaux GABAergiques. Les neurones cholinergiques, GABAergiques et glutamatergiques localisés dans le noyau du septum médian se projettent et activent spécifiquement la formation hippocampique. Ils induisent les ondes thêta hippocampiques à la fois pendant l'éveil attentif et le sommeil paradoxal (3).

Les neurones dopaminergiques localisés dans l'aire tegmentale ventrale et la substance noire joueraient un rôle spécifiquement dans l'éveil comportemental. En effet, la lésion de la substance noire et de l'aire

tegmentale ventrale provoque une akinésie sans modifier l'activation corticale. Le taux de décharge de ces neurones ne varie pas en fonction des états de veille et de sommeil. Cependant, les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale présentent une activité en bouffées pendant le SP. L'amphétamine et le modafinil, les deux substances éveillantes les plus utilisées, augmentent les transmissions dopaminergiques et noradrénergiques (4).

L'ensemble des populations de neurones décrites ci-dessus reçoit des collatérales des afférences sensorielles et végétatives qui participent au maintien de leur activité au cours de l'éveil.

En résumé, le réseau de l'éveil est complexe et met en jeu des structures multiples et redondantes. Aucune des structures décrites, prises isolément, n'est indispensable au maintien de l'activation corticale. Il semble peu probable que le rôle de ces structures soit d'induire de façon aspécifique l'éveil. En effet, les travaux en cours indiquent qu'elles seraient chacune responsables de l'induction de l'éveil lors de comportements différents. Il a été par exemple montré que les neurones noradrénergiques s'activent lors d'un stimulus nouveau et joueraient un rôle d'alerte (5). Les neurones à hypocrétine augmentent leur activité quand le taux de glucose cérébral chute et pourraient jouer un rôle clef dans la recherche d'aliments (6).

2. Réseau du sommeil lent

Les sommeils léger et profond (ou sommeil lent) sont regroupés par les américains sous le terme générique de « non REM sleep ». Chez l'Homme, le sommeil lent léger est caractérisé par la présence de fuseaux et de complexe K, et le sommeil profond par la présence d'ondes lentes ou delta. Cette distinction est possible chez le chat mais pas chez le rat ou la souris.

De nombreux travaux montrent que les fuseaux de sommeil lent (12 à 14 Hz) sont générés par les neurones GABAergiques du noyau réticulaire thalamique. Il a été fait l'hypothèse que les fuseaux sont à l'origine du blocage des affé-

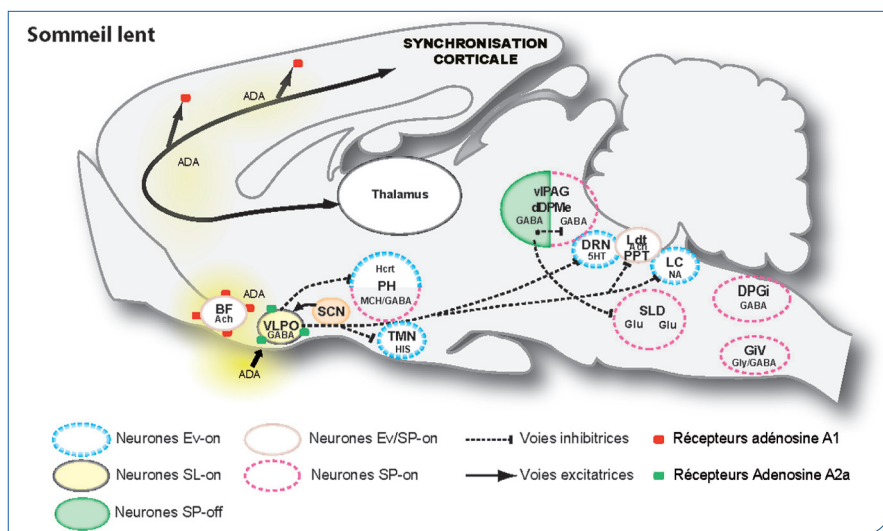


Figure 2 : schéma du réseau du sommeil lent (abréviations, voir figure 1)

rences sensorielles au cours du sommeil lent léger (7). La synchronisation lente de l'activité électrique, enregistrée dans les structures corticales et thalamiques, est produite par le néocortex. En effet, il a été montré que la néodécortication totale supprime cette activité lente. Les ondes lentes de grande amplitude ou delta sont le résultat de la sommation des hyperpolarisations des cellules pyramidales de la couche V. Ces hyperpolarisations de longue durée sont dues à un courant potassique sortant calcium dépendant (8).

La déafférentation du cortex et du thalamus par exemple par une section mésencéphalique induit la présence d'ondes lentes permanentes dans ces deux structures. Sur la base de ces résultats, il a été fait l'hypothèse qu'en absence d'activation par les systèmes d'éveil, le système thalamo-cortical présente une oscillation lente. L'arrêt des systèmes d'éveil serait induit par des neurones GABAergiques localisés dans la région préoptique latérale. Un faisceau d'arguments détaillés ci-dessous indique les mécanismes mis en jeu.

3. Réseau de l'endormissement et du sommeil

La lésion de la région préoptique par l'acide iboténique provoque une insomnie de très longue durée (3 semaines), indiquant son rôle hypnogène. Cette insomnie est abolie par l'injection de muscimol, un agoniste GABA_A, dans l'hypothalamus postérieur qui contient les neurones d'éveil à hypocrétines et à histamine (4).

... « il a été montré que l'aire préoptique contient des neurones spécifiquement actifs pendant le SL »...

Ces résultats suggèrent que les neurones GABAergiques de l'aire préoptique induisent le sommeil via une inhibition des systèmes d'éveil. En accord avec cette hypothèse, il a été montré que l'aire préoptique contient des neurones spécifiquement actifs pendant le SL. Ensuite, il a été montré que la région préoptique latérale et plus particulièrement sa partie ventrale (noyau préoptique ventrolatéral, VLPO) contient la majorité des neurones dit SL-ON GABAergiques responsables de la genèse de ce stade. Ces neurones se projettent sur la quasi-totalité des structures responsables de l'éveil. Réciproquement, ils reçoivent une projection inhibitrice de la plupart des neurones responsables de l'éveil. L'inhibition réciproque entre les neurones de l'éveil et les neurones du VLPO GABAergiques est à la base de l'hypothèse que l'alternance veille-sommeil est due à une délicate balance entre ces deux systèmes neuronaux.

Un certain nombre d'arguments indiquent que l'adénosine (ADA) et le noyau supra-chiasmatique (SCN) joueraient des rôles clés dans le passage de l'éveil au sommeil. La caféine

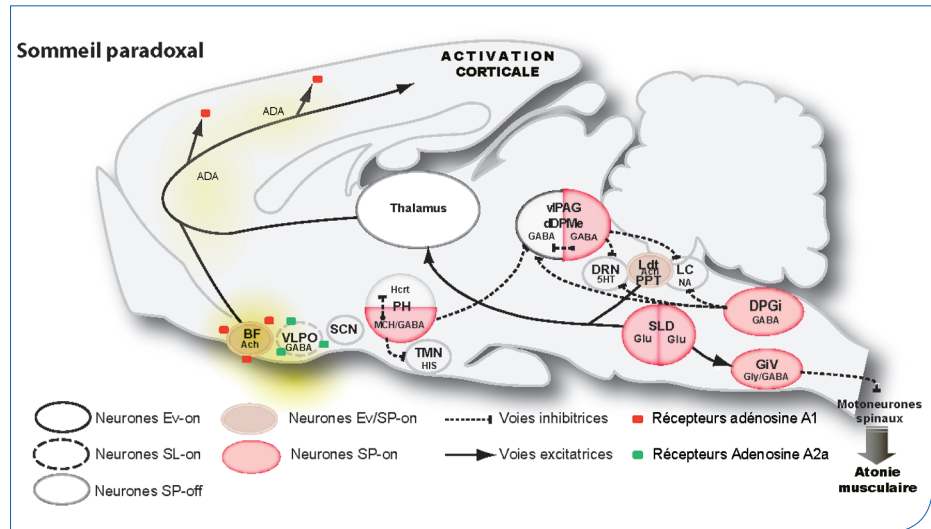


Figure 3 : schéma du réseau du sommeil paradoxal (abréviations, voir figure 1)

présente dans le café et la théophylline présente dans le thé, connues pour leur effet éveillant, sont des antagonistes de l'adénosine. L'adénosine extracellulaire s'accumulerait progressivement au cours de l'éveil dans le cortex et le tégument basal. Elle induirait une diminution progressive d'activité des neurones cholinergiques de cette dernière région via les récepteurs inhibiteurs A1 et une augmentation de l'activité des neurones GABAergiques du VLPO via les récepteurs excitateurs A2a. Ces deux types d'action contribueraient à l'endormissement et au maintien du sommeil (4). Les mécanismes responsables du rôle synchronisateur du SCN avec le cycle jour-nuit des états de vigilance ne sont pas complètement élucidés. Des actions hormonales et synaptiques jouent un rôle conjoint. En effet, la greffe du SCN dans le troisième ventricule rétablit le rythme circadien mais des projections du SCN ont été également mises en évidence sur le VLPO et indirectement sur les structures responsables de l'éveil en particulier les neurones noradrénergiques du locus coeruleus (9).

4. Réseau du sommeil paradoxal

La découverte par Michel Jouvet du sommeil paradoxal chez le chat dont la partie antérieure du cerveau a été enlevée ou en arrière d'une section entre les tubercules quadrijumeaux chez un chat décérébré a permis de démontrer dès les années 60 que les structures nécessaires et suffisantes à la genèse du sommeil paradoxal se localisent dans le tronc cérébral. Chez le chat dit « pontique » qui peut être maintenu en vie pendant plusieurs jours, le sommeil paradoxal (caractérisé par la présence d'atonie musculaire, de mouvements oculaires, et de pointes ponto-géniculo-occipitales) survient très régulièrement et occupe 10 % du nyctémère comme chez le chat intact (10).

À l'aide de lésions électrolytiques bilatérales couvrant la plupart des structures pontiques, il a été ensuite montré que les neurones responsables du déclenchement et du maintien du sommeil paradoxal se localisent dans la partie dorso-médiane de la formation réticulée pontique située ventralement par rapport au locus coeruleus noradrénergique. Nous avons récemment nommé cette région *noyau sublaterodorsal* (SLD). Les lésions extensives du SLD induisent

une disparition du sommeil paradoxal alors que les lésions plus restreintes induisent un état dissocié où l'animal présente tous les signes du sommeil paradoxal excepté l'atonie musculaire (10). L'animal n'étant plus paralysé pendant le sommeil paradoxal, il redresse la tête, se lève et accomplit un certain nombre de comportements caractéristiques de l'espèce. Le sommeil paradoxal sans atonie musculaire existe également chez l'homme dans une pathologie appelée trouble du comportement en sommeil paradoxal. Par la suite, des enregistrements de l'activité unitaire au cours du cycle veille-sommeil ont permis de démontrer la présence dans le SLD de neurones avec une activité tonique spécifiquement pendant le sommeil paradoxal (neurones SP-ON). Ils se diviseraient en deux sous-populations : une population descendante responsable de l'atonie musculaire et l'autre, ascendante responsable de l'activation corticale.

Nous avons très récemment montré que les neurones descendants du SLD sont de nature glutamatergique (11). Ils se projettent sur des neurones contenant deux neurotransmetteurs inhibiteurs, le GABA et la glycine. Ces neurones inhibiteurs se localisent dans la partie ventro-médiane du bulbe rachidien dans deux noyaux appelés noyaux gigantocellulaire ventral et paragigantocellulaire latéral (12). Ces neurones hyperpolarisent les motoneurons crâniens et spinaux pendant le sommeil paradoxal.

Enfin, l'activation corticale pendant le SP dépendrait de deux types de neurones : les neurones cholinergiques du tegmentum pontique et du télencéphale basal, et glutamatergiques du SLD (13).

5. Les neurones inhibiteurs du sommeil paradoxal

Ces neurones inhibent l'apparition du SP pendant l'éveil et le sommeil lent. Ils sont actifs pendant l'éveil, diminuent leur activité pendant le sommeil lent et s'arrêtent juste avant l'entrée en SP (neurones SP-OFF). En s'arrêtant de fonctionner, ils lèvent l'inhibition exercée sur les neurones de type SP-ON qui génèrent le sommeil paradoxal. Plusieurs types de neurones SP-OFF localisés de l'hypothalamus au bulbe rachidien correspondant aux neurones responsables de la genèse de l'éveil décrits ci-dessus ont été successivement mis en évidence : les neurones monoaminergiques (NA, 5-HT, HA) (14) et les neurones orexinergiques. Plus récemment, nous avons mis en évidence une nouvelle population de neurones SP-OFF de nature GABAergique localisée dans la substance grise périaqueducule ventrolatérale (VIPAG) et la région juste ventrale à celle-ci (noyau profond du mésencéphale dorsal, dDPMe) (12).

Ces neurones SP-OFF seraient les plus importants. En effet, ils empêcheraient toute survenue du sommeil paradoxal pendant l'éveil et le sommeil lent via leurs projections inhibitrices directes sur les neurones SP-ON glutamatergiques localisés dans le SLD. Nous avons en effet montré que leur arrêt est nécessaire et suffisant pour la mise en route des neurones SP-ON du SLD.

L'arrêt de l'activité de l'ensemble des neurones SP-OFF au cours du sommeil paradoxal serait induit par l'action de neurones SP-ON de type GABAergique. Ces neurones seraient situés dans l'hypothalamus postérieur (PH), la substance grise périaqueducule ventrolatérale (VIPAG) et la partie dorsomédiane du bulbe rachidien (noyau dorsal paragigantocellulaire, DPGi). Nous avons récemment montré que l'activation des neurones GABAergiques SP-ON du PH constituerait l'élément déclencheur dans la mise en place du SP. Ces neurones inhiberaient pendant le sommeil paradoxal les neurones SP-OFF voisins histaminergiques et à hypocréitines de même que les neurones GABAergiques SP-OFF localisés dans la région VIPAG/dDPMe (15). Approximativement, un tiers de ces neurones contient également un neuropeptide appelé « hormone de mélanocortine » (MCH). L'injection intracérébroventriculaire de ce neuropeptide induit une très forte augmentation des quantités de sommeil paradoxal (15).

Les autres neurones SP-ON GABAergiques localisés dans la VIPAG inhiberaient les neurones GABAergiques SP-OFF localisés dans la VIPAG et les neurones SP-OFF sérotoninergiques. Enfin, les neurones SP-ON GABAergiques localisés dans le DPGi inhiberaient les neurones SP-OFF noradrénergiques du *locus coeruleus*.

Les neurones GABAergiques SP-ON hypothalamiques intégreraient un grand nombre de paramètres physiologiques et possèderaient une horloge endogène leur permettant de calculer les quantités de sommeil paradoxal nécessaires. Ils se mettraient en route uniquement au cours du sommeil lent quand leur inhibition par les neurones SP-OFF serait au plus bas (2).

Conclusion

L'identification des réseaux de neurones responsables du cycle veille-sommeil a connu un développement majeur au cours des dix dernières années. Ces résultats indiquent qu'en plus des neurones monoaminergiques et cholinergiques, de multiples populations de neurones GABAergiques et glutamatergiques localisées de l'hypothalamus au bulbe rachidien contrôlent chacun des états de sommeil.

luppi@sommeil.univ-lyon1.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Lin JS et al., Cellular and molecular life sciences : CMLS 68 (15):2499-512 (2011).
- (2) Luppi PH et al., Sleep Med Rev 15(3):153-63 (2011).
- (3) Jones BE. Trends Pharmacol Sci 26(11):578-86 (2005).
- (4) Fort P et al., Eur J Neurosci 29(9):1741-53 (2009).
- (5) Aston-Jones G & Cohen JD. Annu Rev Neurosci 28:403-50 (2005).
- (6) Burdakov D et al., Neuron 50(5):711-22 (2006).
- (7) McCormick DA et al., Annu Rev Neurosci 20:185-215 (1997).
- (8) Steriade M et al., J Neurophysiol 85(5):1969-85 (2001).
- (9) Aston-Jones G et al., Nat Neurosci 4(7):732-8 (2001).
- (10) Jouvet M. Arch Ital Biol 100:125-206 (1962).
- (11) Clement O et al., Sleep 34(4):419-23 (2011).
- (12) Sapin E et al., PLoS ONE 4(1):e4272 (2009).
- (13) Sakai K et al., Arch Ital Biol 139(1-2):93-107 (2001).
- (14) Hobson JA et al., Science 189(4196):55-8 (1975).
- (15) Clement O et al., J Neurosci 32(47):16763-74 (2012).



UNE NOUVELLE HYPOTHÈSE SUR LA FONCTION DE L'ACTIVITÉ ONIRIQUE

| PAR MICHEL JOUVET

// 1. Le sommeil paradoxal (SP) qui représente la traduction neuronale du rêve, représente l'instant le plus dangereux du *continuum* veille-sommeil car le rêveur est paralysé et souvent soumis à des hallucinations.

L'atonie totale du SP peut survenir pendant l'éveil dans la maladie de Gelineau ou narcolepsie : souvent, la perte de tonus ou catalepsie peut être déclenchée par une émotion entraînant des accidents mortels qui peuvent survenir si le sujet conduit une voiture, traverse la rue ou descend un escalier.

2. C'est « pourquoi » le SP est « protégé » par une heure de sommeil lent (ce qui signifie qu'il n'y a pas de danger extérieur) et que l'atonie d'un rêveur dans son lit n'est pas dangereuse.

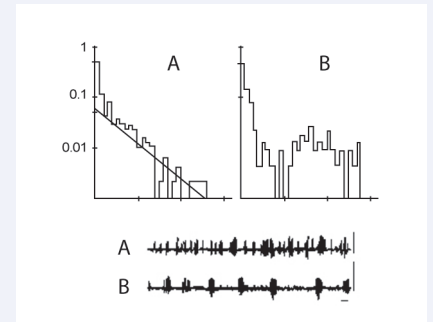
3. Le système de programmation du SP est constitué par les patterns des ondes ponto-géniculococcipitales (PGO). Celles-ci commandent non seulement les mouvements oculaires, mais encore la motricité de très nombreux petits muscles responsables des mouvements des vibrisses, de la langue, de la queue (chez le chat), des doigts (chez l'homme). Ces patterns de PGO peuvent être enregistrés chez des souris anophthalmiques, et ne sont pas modifiés par des variations du milieu extérieur (jeûne, nourriture liquide, etc...). Les patterns des PGO sont génétique-

ment programmés aussi bien chez la souris que chez l'homme (chez qui le pattern des mouvements oculaires est identique chez les jumeaux monozygotes qu'ils soient élevés ensemble ou à part).

4. Le « code secret » des PGO est déclenché à partir du pont mais le codage est sous la dépendance du cortex (surtout frontal). Chez l'animal décortiqué ou décérébré, le pattern des PGO ne représente que l'activité automatique du générateur pontique (Figure 1).

5. Ainsi, chez l'homme pendant 20 à 30 % de la durée du sommeil (soit 90 à 100 minutes), le cerveau reçoit, de façon itérative, une programmation génétique qui renforce son individualisation psychologique, ce qui permet de comprendre pourquoi des jumeaux monozygotes élevés ensemble ou séparés peuvent conserver le même profil psychologique.

6. Enfin, il est possible que chez l'homme la suppression du SP par des inhibiteurs des monoamines oxydases (Marplan – Marsilid) puisse guérir les accès dépressifs par suppression d'une programmation capable d'induire un état dépressif. Il serait donc très important de savoir si les nouveaux médicaments utilisés en psychiatrie sont capables de modifier les patterns des PGO (ou des mouvements oculaires du SP) chez l'homme. //



En haut : intervalles entre ondes PGO chez un chat intact (A) et décortiqué (B) : Ordonnées : fréquence des PGO en échelle logarithmique.

Abscisses : classe par 200 msec.

En bas :

A - Ondes ponto-géniculococcipitales (PGO) enregistrés dans le noyau abducens (VI) pendant une phase de SP chez un chat.

B - Chez le même animal, 8 jours après décortication totale. Le pattern des ondes PGO est totalement différent. Calibration – 1 sec, 50 microvolts



SOMMEIL & MÉMOIRE

GÉRALDINE RAUCHS (Inserm-EPHE-Université de Caen Basse-Normandie, unité de recherche 1077)

Depuis une vingtaine d'années, l'hypothèse selon laquelle le sommeil favorise la consolidation des souvenirs en mémoire à long terme suscite un intérêt croissant. Ainsi, les informations nouvellement acquises sont initialement stockées en mémoire sous une forme labile et fragile et sont, à ce stade, très sensibles aux interférences et à l'oubli. Avec le temps et en l'absence de toute nouvelle exposition au matériel appris, les régions cérébrales sous-tendant la récupération des souvenirs vont être réorganisées afin de les stocker de manière durable. Le sommeil fournirait un environnement neurophysiologique extrêmement favorable à cette réorganisation cérébrale « off-line ». Cependant, le sommeil et la mémoire ne sont pas des phénomènes unitaires. En effet, un cycle de sommeil comporte à la fois du sommeil lent (SL), lui-même décomposé en sommeil lent léger (stades 1 et 2) et en sommeil lent profond (SLP), et du sommeil paradoxal (SP). Chaque stade de sommeil est caractérisé par une

activité électrophysiologique et un environnement neurochimique bien particuliers, leur conférant potentiellement des fonctions différentes dans le processus de consolidation mnésique. De la même manière, la mémoire est subdivisée en différents systèmes en étroite interaction. Deux systèmes ont été principalement étudiés : la mémoire procédurale ou mémoire des habiletés et des savoir-faire (par exemple savoir jouer du piano) et la mémoire épisodique ou mémoire des événements personnellement vécus situés dans le temps et l'espace (par exemple la visite du Colisée lors d'un séjour en Italie l'été dernier).

Dans ce contexte, le rôle respectif des différents stades de sommeil dans la consolidation mnésique a été très étudié au moyen de privations partielles de sommeil consistant à priver le sujet du sommeil de début ou de fin de nuit, périodes dominées par du SL et du SP respectivement. Plusieurs études ont ainsi montré un effet bénéfique du SL (SLP et stade 2) pour la consolidation en mémoire épisodique et du SP pour les apprentissages procéduraux. Toutefois, d'autres travaux ont montré des résultats divergents, notamment une implication du SP pour la consolidation de matériel émotionnel ou le rôle conjoint du SLP et du SP pour la consolidation

des apprentissages procéduraux ou pour consolider les différentes facettes d'un souvenir épisodique. L'organisation cyclique des différents stades de sommeil au cours de la nuit serait également importante, reflétant la succession des traitements opérant sur les traces mnésiques. Toutefois, la nature des traitements opérant au sein de chaque stade de sommeil reste à préciser.

Quels sont les mécanismes expliquant l'effet bénéfique du sommeil dans le processus de consolidation mnésique ?

Plusieurs études réalisées à partir d'enregistrements de cellules de lieux du champ CA1 de l'hippocampe ont montré que les cellules qui déchargeaient ensemble lorsqu'un rongeur occupait une position particulière de l'espace déchargent à

... « l'hippocampe activé lors d'une tâche de navigation spatiale est à nouveau activé au cours des épisodes de SLP. »...

nouveau ensemble au cours du sommeil qui suit l'apprentissage, principalement au cours des épisodes de SLP. De telles réactivations ont également été observées chez l'Homme, grâce à l'imagerie fonctionnelle. Ainsi, l'hippocampe activé lors d'une tâche de navigation spatiale est à nouveau activé au cours des épisodes de SLP. De manière intéressante, plus cette région est réactivée au cours de la nuit, plus l'amélioration des performances le lendemain est importante (1). L'activation hippocampique lors de l'encodage serait par ailleurs un signal crucial indiquant au cerveau que le matériel doit être consolidé au cours de la nuit (2). Différentes études ont ensuite tenté de moduler ces phénomènes de réactivation au moyen de stimulations externes. Ainsi, Rasch et collaborateurs (3) ont proposé une épreuve consistant à associer une image et une localisation spatiale et ont vaporisé, lors de la séance d'apprentissage, une odeur de rose. Le fait de présenter à nouveau l'odeur au cours du SLP améliorerait significativement les performances des sujets. Aucune amélioration n'était observée si une odeur différente était vaporisée ou si l'odeur de rose était présentée pendant une phase de SP. De plus, la présentation de l'odeur au cours du SLP induisait une activation de l'hippocampe suggérant que l'odeur constituait un indice permettant de réactiver le souvenir. Très récemment, Antony et collaborateurs (4) ont proposé à des sujets d'apprendre à jouer deux mélodies différentes. Après la phase d'apprentissage, les sujets ont bénéficié d'une sieste au cours de laquelle une seule des

... « La présentation de la mélodie au cours du sommeil a permis de faciliter la consolidation de cet apprentissage »...

deux mélodies était à nouveau présentée. Après la sieste, les performances pour la mélodie indiquée (c'est-à-dire celle représentée pendant le sommeil) étaient significativement meilleures que celles pour la mélodie non indiquée. De plus, l'amélioration des performances avant/après la sieste était positivement corrélée au temps passé en SLP et au nombre

de fuseaux de sommeil, éléments typiques du stade 2. La présentation de la mélodie au cours du sommeil a permis de faciliter la consolidation de cet apprentissage. Ces études indiquent donc que la présentation au cours du sommeil d'un indice lié à la tâche favorise la réactivation du souvenir associé à cet indice et démontrent le rôle causal des phénomènes de réactivations dans la consolidation des souvenirs. Outre les réactivations d'ensembles neuronaux, les ondes lentes de type delta, caractéristiques du SLP, participent activement au processus de consolidation des souvenirs. Ceci a été démontré grâce à la technique de stimulation électrique transcrânienne (5). En effet, si l'on applique, en début de nuit, de faibles stimulations électriques au niveau des aires frontales, à une fréquence mimant celle des ondes lentes endogènes, la rétention de paires de mots est améliorée, par rapport à une condition placebo. Ce type de stimulations frontales à cette fréquence particulière augmente la quantité d'ondes lentes et de fuseaux de sommeil mais n'a aucun effet sur un apprentissage procédural.

Enfin, l'environnement neurochimique est également crucial pour la réorganisation des traces mnésiques au cours du sommeil. En effet, le processus de consolidation en mémoire épisodique ne peut opérer que si les niveaux d'acétylcholine et de cortisol sont faibles en début de nuit.

Les travaux exposés jusqu'ici ont permis d'affiner un modèle proposé dès 1996 sous le terme de *dialogue hippocampo-néocortical* (6) et visant à expliquer la consolidation des souvenirs en mémoire épisodique au cours du sommeil. Ainsi, les traces mnésiques récemment acquises seraient réactivées au sein d'ensembles neuronaux hippocampiques lors des épisodes de SLP puis transférées progressivement vers différentes aires néocorticales, pour un stockage à long terme. Ce transfert opérerait notamment grâce aux ondes lentes et aux fuseaux de sommeil. L'existence d'une telle réorganisation des réseaux cérébraux sous-tendant le rappel des souvenirs a été démontrée, et ce de manière plus importante chez des sujets ayant dormi après l'apprentissage comparés à des sujets privés de sommeil. Il est probable qu'un mécanisme comparable, impliquant toutefois des régions cérébrales différentes, soit mis en jeu pour la consolidation des apprentissages procéduraux. Une approche alternative, appelée théorie de l'*homéostasie synaptique* (7), a également été proposée. Selon cette conception, le sommeil à ondes lentes (i.e., SLP) permettrait un recalibrage de l'activité des synapses potentialisées au cours de la journée, en gardant toutefois une trace des expériences passées, c'est-à-dire en maintenant une différence entre les synapses potentialisées à l'éveil et celles qui ne l'ont pas été. À l'appui de cette hypothèse, on observe une augmentation locale de la densité des ondes lentes dans une région cérébrale impliquée, à l'éveil, dans une tâche d'adaptation motrice. Cette augmentation est par ailleurs corrélée à l'amélioration des performances après la nuit de sommeil.

Conclusion

L'ensemble de ces études montre que le sommeil renforce les apprentissages réalisés au préalable à l'éveil et qu'il est possible d'influer sur le processus de consolidation par le biais de stimulations externes telles que les odeurs, la musique. Les travaux réalisés sur la mémoire épisodique soulignent l'importance du sommeil lent profond, sans exclure toutefois un rôle du sommeil paradoxal pour des dimensions particulières des souvenirs (émotions,...). Certaines données suggèrent que le sommeil paradoxal permettrait la stabilisation des traces mnésiques remodelées au cours du sommeil lent profond en mettant en jeu différents mécanismes impliqués dans la plasticité synaptique (« *upregulation* » de gènes précoces immédiats,...) et qui

... « *Enfin, une étude récente montre que nous sommes également capables d'apprendre au cours du sommeil* »...

ont lieu préférentiellement au cours du sommeil paradoxal. Le sommeil paradoxal pourrait également permettre d'affaiblir les connexions synaptiques inappropriées, permettant ainsi l'oubli des informations non pertinentes. Enfin, une étude récente montre que nous sommes également capables d'apprendre au cours du sommeil (8). Les auteurs ont en effet présenté, au cours du sommeil, des sons associés soit à une odeur plaisante, soit à une odeur déplaisante. Lorsque les mêmes sons étaient présentés le lendemain matin sans les odeurs, le son associé à une odeur plaisante induisait un volume d'inhalation, considéré comme une mesure implicite de l'apprentissage, significativement plus important que celui pour le son associé à une odeur déplaisante. De manière intéressante, ces réponses différentes pouvaient déjà être observées au cours du sommeil. Notre cerveau est donc capable de discriminer des odeurs, des sons et même notre propre prénom au cours du sommeil. Il est également capable d'apprendre des associations qui modifieront notre comportement à l'éveil. Toutefois, la possibilité d'étendre ces résultats à des apprentissages plus complexes, tels que l'apprentissage de nouvelles connaissances, semble illusoire.

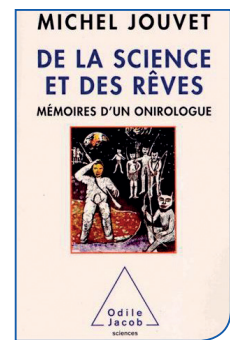
rauchs@cyceron.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Peigneux P et al. *Neuron*, 44(3): 535-45 (2004).
- (2) Rauchs G et al. *J Neurosci*, 31(7): 2563-8 (2011).
- (3) Rasch B et al. *Science*, 315(5817): 1426-9 (2007).
- (4) Antony JW et al. *Nat Neurosci*, 15(8): 1114-6 (2012).
- (5) Marshall L et al. *Nature*, 444(7119): 610-3 (2006).
- (6) Buzsáki G. *Cereb Cortex*, 6(2): 81-92 (1996).
- (7) Tononi G & Cirelli C. *Brain Res Bull*, 62(2): 143-50 (2003).
- (8) Arzi A et al. *Nat Neurosci*, 15(10): 1460-5 (2012).

DE LA SCIENCE ET DES RÊVES Mémoire d'un onirologue

Michel Jouvét
2013 - Éditions Odile Jacob-



RYTHMES BIOLOGIQUES ET SOMMEIL : UNE HISTOIRE DE LUMIÈRE

CLAUDE GRONFIER (Inserm U846, Bron)

Introduction

La mise en évidence en 2002 d'un nouveau photorécepteur rétinien (les cellules ganglionnaires à mélanopsine) impliqué dans la synchronisation de l'horloge biologique circadienne a révolutionné notre compréhension des effets de la lumière sur la régulation des rythmes circadiens. Il est maintenant

... « *Il est maintenant clairement établi que l'œil ne sert pas qu'à voir* »...

clairement établi que l'œil ne sert pas qu'à voir, et qu'il est impliqué dans un ensemble de fonctions non visuelles directement stimulées par la lumière. Les mécanismes impliqués restent largement à explorer mais l'ensemble des réponses biologiques à un stimulus photique font entrevoir des applications cliniques à la lumière dans un ensemble de troubles et de pathologies du sommeil, de la vigilance, de la cognition, de la mémoire et de l'humeur.

Lumière et horloge biologique circadienne

Le lien entre la lumière et l'horloge biologique interne est connu depuis 1980 chez l'Homme. L'horloge circadienne (du latin *circa* « proche de », et *dies* « jour ») est un composant physiologique essentiel à la vie puisqu'elle a été observée chez quasiment tous les organismes vivants (3). Deux propriétés fondamentales caractérisent l'horloge circadienne (3) :

1) *Son activité rythmique est endogène*. L'horloge est localisée dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus chez le mammifère, son activité électrique circadienne est sous-tendue par une dizaine de gènes horloge dont l'activité cyclique est responsable du rythme proche de 24 h de chacun de ses neurones (4).

2) *Son activité doit être synchronisée aux 24 heures*. En effet, sa période endogène est proche mais légèrement différente de 24h. De ce fait, la synchronisation de l'horloge (sa remise à l'heure) doit être effectuée afin de permettre son activité en phase avec la journée solaire. Chez les mammifères, la lumière est le plus puissant synchroniseur de l'horloge, et son effet passe uniquement par l'œil.

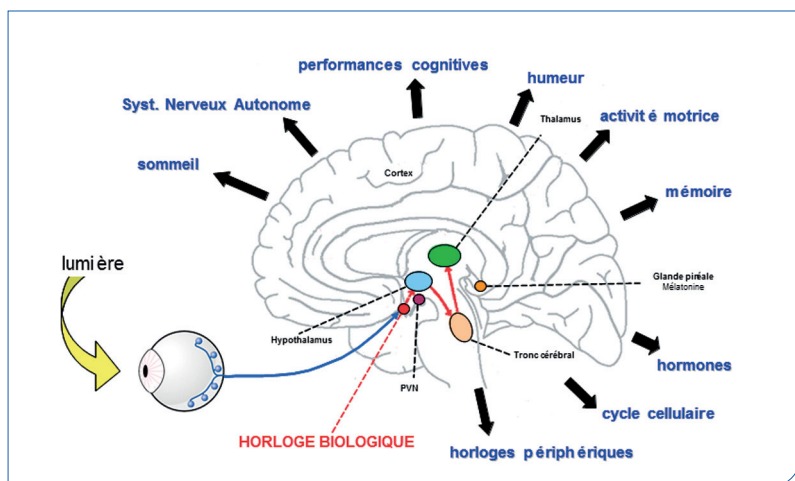


Figure 1 : Représentation schématique des fonctions biologiques contrôlées par l'horloge biologique circadienne (liste non exhaustive). Les structures indiquées en couleurs sont respectivement, en rouge : le noyau supra-chiasmatis, en orange : la glande pinéale, en bleu : l'hypothalamus (contenant le VLPO [aire ventro-laterale pre-optique], dénommé le **sleep switch**), en ocre : le tronc cérébral (contenant la voie corticale activatrice ascendante et le **switch** sommeil à onde lente / sommeil paradoxal), en vert : le thalamus (responsable de l'activation corticale et la synchronisation de l'EEG). [Figure modifiée de Taillard & Gronfier et al. 2012 (2)].

Fonctions contrôlées par l'horloge circadienne

De nombreuses fonctions physiologiques présentent une rythmicité circadienne. La *figure 1* illustre le contrôle circadien sur quelques fonctions chez l'Homme. L'horloge agit comme un chef d'orchestre, en permettant l'expression des activités physiologiques au bon moment. La vigilance, les performances cognitives, la mémoire, la température corporelle, la pression artérielle sont maximales pendant le jour (la veille). À l'opposé, la sécrétion de l'hormone mélatonine, la relaxation musculaire, la pression de sommeil sont maximales pendant la nuit (le sommeil).

De nombreuses autres activités biologiques circadiennes ont été découvertes, aussi bien en périphérie qu'au niveau central. Selon les tissus, c'est entre 8 et 20 % du génome qui est exprimé de manière rythmique via l'horloge endogène. Le système circadien est impliqué dans le contrôle de la division cellulaire, de l'apoptose dans le cancer (5) et dans la réparation de l'ADN. De ce fait, ces résultats permettent d'envisager comment la désynchronisation du système circadien pourrait être responsable de la prévalence accrue de certains cancers dans le travail posté. L'importance du système circadien et de sa synchronisation apparaît donc cruciale pour la santé humaine.

Conséquences de la désynchronisation circadienne.

Chez l'homme, l'importance de la synchronisation est évidente lors des symptômes de « décalage horaire » ou lors du travail de nuit (20% de la population dans les pays industrialisés). Un défaut de synchronisation de l'horloge se traduit généralement par l'altération de nombreuses fonctions physiologiques [sommeil, vigilance, performances cognitives, système cardio-vasculaire, système immunitaire (6, 7)], la dégradation de processus neurocognitifs (performances cognitives, mémoire) et la perturbation du sommeil et de

la vigilance. Ces altérations sont aussi rencontrées, de manière chronique, chez le travailleur de nuit, chez le sujet âgé, chez le sujet aveugle, dans certaines pathologies psychiatriques et dans certaines maladies neurodégénératives centrales [maladies d'Alzheimer et de Parkinson (8)]. Les désordres chronobiologiques associés à ces états normaux ou pathologiques ont des conséquences socio-économiques importantes puisqu'ils peuvent conduire à une réduction de l'état de santé général et une augmentation des risques pathologiques associés. La Société Française de Médecine du Travail a publié en mai 2012 un rapport sous l'égide de la Haute Autorité de Santé sur les conséquences du travail posté, et les recommandations pour les détecter et la surveillance médico-professionnelle des travailleurs postés et/ou de nuit (9). L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire s'intéresse aussi en 2013 à ce sujet au travers d'un Groupe de Travail consacré à l'étude des effets sanitaires du travail en Horaires Atypiques.

Caractéristique endogène de l'horloge circadienne

Dans des conditions lumineuses inadaptées à la synchronisation du système circadien, l'horloge endogène fonctionne à un rythme qui n'est plus celui de la journée de 24 h. Elle exprime alors sa propre rythmicité (période) endogène. Tout comme une horloge mécanique qui ne serait pas remise à l'heure régulièrement, l'horloge circadienne prend du retard ou de l'avance, selon les individus (selon la période de leur horloge) en l'absence de synchronisation par l'environnement. On observe ce phénomène, dit de libre cours, chez le sujet aveugle, chez qui l'absence de lumière ne permet pas à l'horloge biologique de se synchroniser aux 24h, et qui permet d'expliquer qu'environ 75 % des aveugles se plaignent de ne pas avoir un sommeil de bonne qualité et consultent pour un trouble de sommeil récurrent (10).

La période de l'horloge est une caractéristique individuelle très précise. Elle ne varie pas chez l'adulte au cours du vieillissement (11), mais présente une certaine plasticité durant l'enfance et l'adolescence (un allongement de la période à l'adolescence pourrait en partie expliquer la tendance « couche-tard » voire le trouble de type retard de phase observé dans la tranche d'âge 15-25 ans (12)). La période endogène chez l'Homme est non pas proche de 25 h comme on l'a longtemps cru, mais proche de 24 heures (24.2 h en moyenne), et les femmes auraient une horloge sensiblement plus rapide que les hommes (11). L'un des impacts directs de la période endogène dans la vie de tous les jours est le chronotype. Les individus qui possèdent une période courte (une horloge rapide) sont généralement des « couche-tôt » (chronotypes du matin) alors que les « couche-tard » (chronotypes du soir) ont plutôt une période longue (une horloge plus lente).

Synchronisation de l'horloge

Parce que la période endogène est proche, mais n'est pas exactement de 24h, l'horloge circadienne doit être constam-

... « *la lumière est de loin le synchroniseur le plus puissant de l'horloge interne* »...

ment synchronisée aux 24 heures. Chez les mammifères, la lumière est de loin le synchroniseur le plus puissant de l'horloge interne.

Le terme *synchronisation* de l'horloge biologique correspond, tout comme pour une montre, à une remise à l'heure, par avance ou retard, afin de la remettre en phase avec l'environnement. Chez un individu du soir dont la période endogène est de 24h30, l'horloge doit être avancée de 30 minutes tous les jours pour être synchronisée aux 24h, sans quoi elle prendra quotidiennement 30 minutes de retard. Au contraire, chez un individu du matin dont la période serait de 23h30, l'horloge circadienne doit être retardée en moyenne de 30 minutes tous les jours.

D'autres synchroniseurs existent chez les animaux, ils sont moins efficaces chez l'Homme. On les appelle les synchroniseurs « non photiques » car ils n'impliquent pas de lumière. La prise alimentaire et l'exercice physique ont un effet synchroniseur sur l'horloge humaine mais il est faible. Les études réalisées dans les années 1950 ont laissé penser que les synchroniseurs sociaux étaient plus puissants que la lumière chez l'Homme. On sait maintenant que cela est faux. La meilleure preuve que les synchroniseurs non-photiques ont, s'il existe, un effet très limité, provient de l'observation que la grande majorité des aveugles – ne possédant pas de perception lumineuse – sont en état de libre cours, non synchronisé, malgré une vie sociale et une activité calées sur les 24h (travail, coucher/lever, prise des repas, activités physique et intellectuelle ...). Le synchroniseur non photique pour lequel l'effet sur l'horloge circadienne humaine est indiscutable, est la mélatonine (13). Elle doit constituer l'approche de première intention dans le traitement du libre-cours chez l'aveugle.

Photoréception circadienne

Il était admis jusqu'à récemment que les cônes et bâtonnets de la rétine externe étaient les seuls photorécepteurs responsables de la transduction de l'information lumineuse vers l'horloge endogène. Les études réalisées depuis les années 2000 chez l'Homme et chez l'animal montrent que deux systèmes rétinien sont impliqués dans la photoréception circadienne (Figure 2) : 1) les photorécepteurs impliqués dans la vision consciente (cônes et bâtonnets), et 2) les cellules ganglionnaires à mélanopsine, intrinsèquement photosensibles (*intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: ipRGC*) impliquées dans un grand nombre de fonctions non visuelles. En l'absence de ces 2 systèmes, le système circadien est « aveugle » chez le rongeur et fonctionne en

libre-cours, exprimant sa rythmicité endogène. On considère à l'heure actuelle que l'information lumineuse responsable de la synchronisation de l'horloge biologique passe par les cellules ganglionnaires à mélanopsine, soit en stimulant directement ces cellules, soit en les stimulant indirectement par le biais des cônes et des bâtonnets. De ce fait, on consi-

... « *De ce fait, on considère maintenant que l'œil ne sert pas qu'à voir* »...

dère maintenant que l'œil ne sert pas qu'à voir, mais qu'il possède une fonction visuelle et des fonctions non-visuelles (Fig. 2 et 4).

Les deux types de photorécepteurs de la rétine externe et interne sont phylogénétiquement et fonctionnellement différents. Contrairement aux cônes et aux bâtonnets, les cellules ganglionnaires à mélanopsine nécessitent de fortes irradiances et présentent un pic de sensibilité vers 480 nm (chez tous les mammifères étudiés). En outre, ces cellules de type rhabdomérique présentent la propriété de bistabilité, qui les rend virtuellement insensibles au *bleaching* (14).

Ces photorécepteurs sont sujets à de nombreuses recherches à l'heure actuelle afin de pouvoir développer des méthodes de traitement de certains troubles chronobiologiques (dont les troubles des rythmes circadiens du sommeil et les troubles affectifs saisonniers) plus efficaces et plus

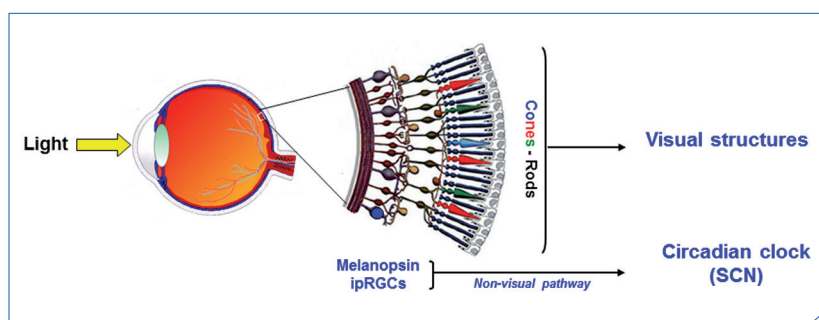


Figure 2 : Schéma de l'œil (en coupe) avec une représentation agrandie de la rétine (au centre). La lumière environnementale est perçue par la rétine. Les cônes et les bâtonnets projettent vers les structures visuelles (vision perceptive). Les cellules ganglionnaires à mélanopsine sont impliquées dans la régulation des rythmes biologiques via leur projection vers le noyau suprachiasmatique [image modifiée de *webvision & Gronfier et al. (1)*].

rapides que les méthodes actuelles utilisant des lumières blanches fluorescentes (14).

La réponse du système circadien à la lumière dépend des caractéristiques photiques

L'effet de la lumière sur l'horloge dépend de l'intensité lumineuse et de sa durée. Plus le stimulus lumineux est intense, et/ou plus sa durée est longue, plus l'effet sera important. Par exemple, une exposition lumineuse nocturne d'une durée de 6.5 heures conduit à un retard du rythme de mélatonine de plus de 2 h avec une lumière blanche intense (10000 lux). Un stimulus donné à la même heure pour une même durée d'exposition, une intensité lumineuse de 100 lux, soit 10 % de l'intensité maximale testée, produit un retard d'environ 1

heure, soit 50 % de l'effet maximal observé. Les études récentes montrent que l'horloge circadienne est en réalité particulièrement sensible aux intensités lumineuses faibles, et que l'exposition à un écran d'ordinateur à LED (entre 40 et 100 lux) pendant 2h inhibe partiellement la sécrétions de mélatonine, active la vigilance, retarde l'horloge biologique, et retarde l'endormissement. L'effet de la lumière dépend de son spectre. Comme l'illustre la figure 3, le système circadien est maximalelement sensible à une lumière de couleur comprise entre 460-480 nm (15). Une lumière monochromatique bleue (longueur d'onde de 480 nm) peut être aussi efficace sur le système circadien qu'une lumière fluorescente blanche 100 fois plus intense (comportant 100 fois plus de photons). Cette propriété repose sur la sensibilité des cellules ganglionnaires à mélanopsine.

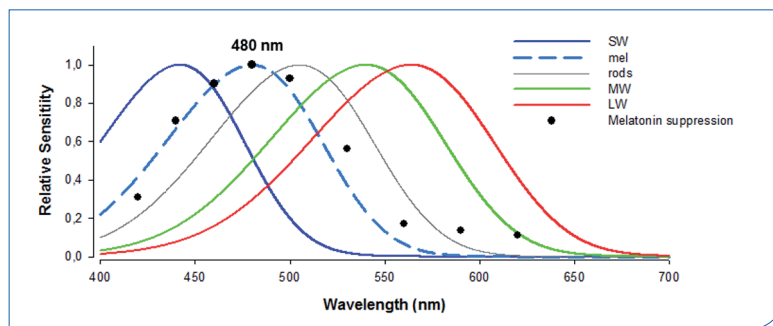


Figure 3 : sensibilité spectrale des photorécepteurs classiques (cônes SW, MW, LW et bâtonnets: rods) et de la mélanopsine (mel) chez l'Homme. La sensibilité du système circadien chez l'homme (estimée par la suppression de la mélatonine – points noirs) est optimale à ~480 nm, correspondant au pic de sensibilité de la mélanopsine. Les cônes et les bâtonnets sont impliqués dans la photoréception circadienne mais leur contribution relative n'est pas connue [figure modifiée de Taillard & Gronfier et al. 2012 (2)].

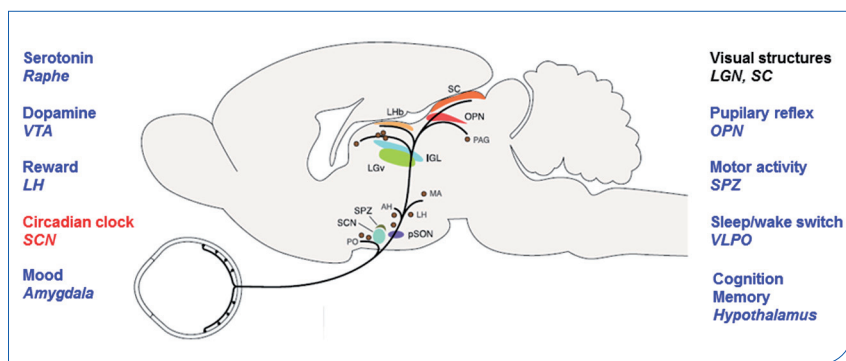


Figure 4 : les cellules ganglionnaires à mélanopsine de la rétine projettent vers un ensemble de structures impliquées dans la régulation du système circadien (SCN), du réflexe pupillaire (PTA), de l'activité motrice (vSPZ, IGL), du sommeil (VLPO) et de la vigilance (LC). Ces voies de projection constituent les voies non-visuelles de la lumière (non visual ou non-image forming en anglais) [figure modifiée de Taillard & Gronfier et al. 2012 (2)]

Enfin, l'effet de la lumière dépend de l'heure à laquelle elle est perçue. La courbe de réponse de phase montre que la lumière à laquelle nous sommes exposés le soir et en début de nuit (en moyenne entre 17 h et 5 h du matin) a pour effet de retarder l'horloge, alors que la lumière reçue en fin de nuit et le matin (en moyenne entre 5 h du matin et 17 h) a l'effet inverse d'avancer l'horloge. C'est cette sensibilité temporelle spécifique qui explique la synchronisation quotidienne de l'horloge dans des conditions normales, et sa non-synchronisation dans le jet-lag et le travail de nuit.

Lumière et fonctions non visuelles

Depuis la découverte des cellules ganglionnaires à mélanopsine dans la rétine il y a 10 ans, plusieurs fonctions non-visuelles, sensibles à la lumière, ont été décrites. Ces fonctions impliquent des voies anatomiques et des structures cérébrales différentes de celles impliquées dans la vision, et ne conduisent pas à la formation d'image (Figure 4). Les études chez l'animal montrent des projections des cellules ganglionnaires à mélanopsine vers des structures impliquées dans la régulation des rythmes biologiques, la

régulation des états de veille et de sommeil, la régulation de l'activité locomotrice, le réflexe pupillaire, etc. Chez l'Homme, les études montrent que les cellules ganglionnaires à mélanopsine, via les voies non-visuelles, sont impliquées dans l'effet de la lumière sur le décalage de phase de la mélatonine, l'augmentation de la vigilance, de la température et de la fréquence cardiaque, l'expression du gène PER2, le décalage de phase du rythme du gène PER3, l'augmentation des performances psychomotrices et de l'activité EEG, la structure du sommeil et l'activation de structures cérébrales impliquées dans la mémoire et la régulation de l'humeur. La lumière, via des projections rétiniennes non visuelles, stimule directement ou indirectement des structures cérébrales impliquées dans le contrôle de la vigilance, du sommeil, de l'humeur et des performances cognitives et psychomotrices.

Conclusions

Compte tenu de l'importance de la synchronisation du système circadien et de la nature des fonctions non visuelles, la lumière apparaît comme un besoin biologique indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. En outre, il

apparaît vraisemblable que la lumière sera utilisée dans le futur dans le traitement de nombreuses conditions normales ou pathologiques, dans lesquelles un dysfonctionnement physiologique pourra être corrigé via l'activation de fonctions non-visuelles de l'œil.

claude.gronfier@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Gronfier, C. Arch. Mal. Prof. Environ. 70, 253-261 (2009).
- (2) Taillard, J. & Gronfier, in Sleep Disorders (Les troubles du Sommeil), Da (eds), Elsevier, 2012. (ed. Elsevier) 25-43 (2012).
- (3) Dunlap, J.C., et al., P.J. Chronobiology: Biological Timekeeping, (Sinauer, 2004).
- (4) Reppert, S.M. & Weaver, D.R. Nature 418, 935-941 (2002).
- (5) Granda, T.G., et al., Faseb J 19, 304-306 (2005).
- (6) Dunlap, Loros & DeCoursey (eds.). Chronobiology, Biological Timekeeping, 405 (Sinauer Associates, Inc. Publishers, Sunderland, Massachusetts, USA, 2004).
- (7) Brandenberger, et al., The Lancet 356, 1408-1408 (2000).
- (8) Vezoli, J., et al., PLoS ONE 6, e23952 (2011).
- (9) Surveillance médico-professionnelle des travailleurs postés et/ou de nuit. Recommandation de Bonne Pratique (Label HAS). (2012).
- (10) Leger, D., et al., The Lancet 348, 830 (1996).
- (11) Duffy, J.F., et al., Proc Natl Acad Sci U S A 108 Suppl 3, 15602-15608 (2011).
- (12) Roenneberg, T., et al., Curr Biol 14, R1038-1039 (2004).
- (13) Arendt, J. & Rajaratnam, Br J Psychiatry 193, 267-269 (2008).
- (14) Mure, L.S., et al., PLoS One 4, e5991 (2009).
- (15) Brainard, G.C., et al., J Neurosci 21(16), 6405 (2001).

L'HIBERNATION : UN TRÈS PROFOND SOMMEIL ?

ANDRÉ MALAN (Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, CNRS et Université de Strasbourg)

L'hibernation des mammifères a longtemps été considérée comme une adaptation au froid. On sait maintenant qu'elle est avant tout un moyen de survivre une période de disette, car elle existe chez de nombreuses espèces de l'hémisphère Sud en l'absence d'exposition au froid. Après une période estivale où l'animal a accumulé des réserves, généralement

... « On distingue l'hibernation de la torpeur quotidienne »...

adipeuses, il s'agit de les faire durer jusqu'au retour des beaux jours (parfois 6 à 8 mois). On distingue l'hibernation de la torpeur quotidienne, qui survient notamment en réponse au jeûne. Torpeur quotidienne et hibernation ont en commun, d'une part un abaissement contrôlé et réversible de la température centrale (hypothermie, ou mieux hétérothermie) qui réduit les besoins énergétiques par un effet thermodynamique décrit par la loi de Van 't Hoff-Arrhenius (Q_{10}) ; d'autre part une dépression métabolique, c'est-à-dire une inhibition non thermo-dépendante de processus métaboliques multiples, ayant pour effet de réduire fortement les besoins énergétiques de l'organisme. La torpeur quotidienne (qui n'est pas un sommeil, cf ci-dessous) est limitée à la période de repos, et l'horloge circadienne y met fin quand celle-ci se termine. Dans l'hibernation au contraire, les épisodes de torpeur durent plusieurs jours à plusieurs semaines, au cours desquels la température centrale s'abaisse jusqu'au voisinage de la température ambiante (sauf chez les ours), pour revenir enfin à une phase d'eutherme (37°C environ) ou « réveil », qui dure généralement moins de 24 heures. Ce cycle se répète pendant toute la saison d'hiver.

Un réchauffement coûteux

Dans la torpeur comme dans l'hibernation, les réchauffements spontanés périodiques demandent une grosse dépense d'énergie (souvent plus de 80 % de la dépense totale de l'hiver) et leur durée croît très vite avec la masse corporelle. C'est pourquoi l'hibernation, qui est présente depuis les Monotrèmes jusqu'aux Primates, n'existe sous sa forme classique que chez des espèces de taille petite ou moyenne. Chez les ours, l'abaissement de température se limite à quelques degrés, la réduction de la dépense étant assurée essentiellement par la dépression métabolique.

Comment économiser ?

La dépression métabolique met en jeu un ensemble de mécanismes : phosphorylation ou sumoylation des protéines, silençage de gènes, acétylation des histones..., au niveau des organes périphériques comme du cerveau (1). Les mécanismes mis en œuvre concernent à la fois l'inhibition des

processus consommateurs d'énergie et la conservation des protéines dont le renouvellement cesse d'être assuré pendant la torpeur. La synthèse protéique est en effet largement arrêtée, au niveau de l'expression des gènes comme de la traduction. Pour le neurobiologiste, il reste encore à corrélérer biochimie, organisation régionale et fonction, en liaison avec l'alternance torpeur-réveil. Les expérimentations pharmacologiques commencent enfin à aboutir : ainsi, l'adénosine interviendrait au cours de l'induction de la torpeur (2) et le récepteur NMDA dans le déclenchement du « réveil » (3), tandis que la β -endorphine contribuerait au maintien de la torpeur (4). L'important effort du réchauffement périodique, avec à la fois le risque d'hypoxie régionale et une production intense de radicaux libres, offre un modèle intéressant pour les études sur la neuroprotection (5).

Sur le plan fonctionnel, on sait depuis longtemps que les principales régulations végétatives sont conservées dans la torpeur, avec des valeurs différentes mais souvent avec la même précision que dans l'eutherme estivale : c'est le cas notamment des fréquences respiratoire et cardiaque, de la température centrale, des variables acido-basiques du sang et des liquides intracellulaires.

La torpeur est-elle un sommeil ?

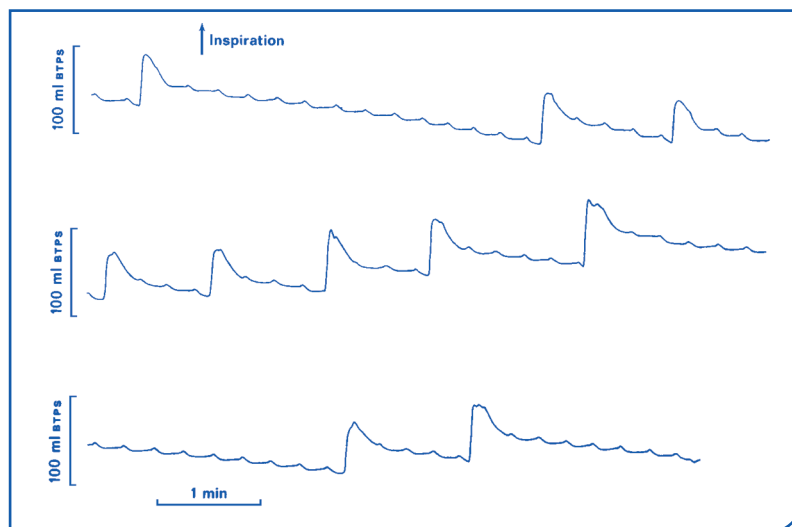
Pour la torpeur de l'hibernation, le problème n'est encore que partiellement résolu. Chez le spermophile, on savait que l'entrée en hibernation se faisait à partir du sommeil à ondes lentes, la fréquence des ondes diminuant progressivement avec la température centrale jusqu'à leur disparition complète

... « On en avait conclu que la torpeur était une extrapolation du sommeil lent. »...

en dessous de 8°C (avec toutefois un maintien des potentiels évoqués auditifs). On en avait conclu que la torpeur était une extrapolation du sommeil lent. Mais, pendant la phase de « réveil » entre deux épisodes de torpeur, l'animal est la plupart du temps en sommeil lent. Se réchauffe-t-il pour récupérer d'une privation de sommeil ? Effectivement, si l'on raccourcit la durée de la torpeur par une stimulation, l'animal dort moins longtemps pendant la période d'eutherme suivante. Toutefois, ce sommeil n'est pas un sommeil de récupération normal car l'injection de caféine n'entraîne pas de rebond (6). Dans le cas de la torpeur circadienne, on a également décrit une absence de sommeil, avec un rebond après la torpeur (7).

Les « réveils » auraient-ils une autre fonction que cette récupération ? À chaque épisode de torpeur, les neurones des aires CA1 à CA4 de l'hippocampe sont envahis par la forme phosphorylée de la protéine tau, caractéristique de la maladie d'Alzheimer. Mais cette accumulation est complètement réversible et disparaît progressivement au cours de la phase d'eutherme suivante (8). En dehors de son rôle toxique dans la maladie d'Alzheimer, la phosphorylation de la protéine tau pourrait aussi, selon les sites de phosphorylation, avoir un rôle neuroprotecteur (9). Parallèlement, le cycle torpeur-réveil s'accompagne de changements

Tracés successifs de la ventilation d'une marmotte en hibernation (température centrale 7,5°C pour une température ambiante de 5,0°C), enregistrée par pléthysmographie corporelle totale. Les volumes sont mesurés dans les conditions BTPS (id est à la pression barométrique ambiante, à la température corporelle de l'animal et dans des conditions saturantes de vapeur d'eau à cette température). La respiration est irrégulière, avec des apnées pouvant atteindre plusieurs minutes. Les petites déflexions sont provoquées par les battements cardiaques (environ 4 par minute). (Malan, 1973).



au niveau des synapses, dans l'hippocampe comme dans bien d'autres régions.

À chaque épisode de torpeur, l'arbre dendritique se rétracte et le nombre de synapses diminue de 50-65 % pour se reconstituer au cours du « réveil » suivant (10).

En dépit de ces cycles, la conservation des traces mnésiques acquises avant la saison d'hibernation est assurée à 100 % pour la reconnaissance olfactive des congénères chez le spermophile, pour un conditionnement opérant chez la marmotte et pour la localisation spatiale de nourriture chez la chauve-souris.

Le rythme saisonnier

Le cerveau intervient également dans la commande temporelle de l'hibernation, au niveau saisonnier comme au niveau de l'alternance torpeur-réveil. L'existence d'une horloge circannuelle endogène a été magistralement confirmée chez un « chipmunk » (*Tamias sibiricus*). L'alternance saisonnière des périodes d'hibernation et d'activité estivale a été suivie pendant dix années consécutives sur des animaux maintenus constamment à l'obscurité et à 5°C. Elle est associée au cycle annuel de la concentration dans le liquide céphalorachidien du complexe protéique HP20c, avec un maximum hivernal. L'injection intracérébroventriculaire d'un anticorps contre HP20c inhibe l'hibernation de façon dose-dépendante (11). On retrouve une des protéines de ce complexe, HP-25, dans une espèce voisine non-hibernante ; mais là le gène correspondant est inactivé par une délétion. Le fait que la présence d'hibernation soit associée au caractère intact du gène, et non l'inverse, renforce l'hypothèse du caractère primitif, ancestral de l'hibernation.

L'horloge circadienne (Ô temps, suspends ton vol !) : Qu'en est-il enfin de l'horloge circadienne ?

Un rythme de température centrale, de faible amplitude, se maintient chez certaines espèces si la température ambiante est supérieure à un seuil (8°C par exemple). À 6°C, chez le hamster d'Europe, l'expression rythmique des gènes de l'horloge principale, située dans les noyaux suprachiasmatiques, disparaît (12). Mais une autre horloge circadienne s'y substitue pour contrôler la durée des épisodes de torpeur. Cette horloge de l'hibernation présente une particularité unique dans les horloges circadiennes, la perte de la compensation en température ; de ce fait, sa période se ralentit

avec l'abaissement de la température corporelle, suivant la loi de Van 't Hoff-Arrhenius : à 5°C la période passe de

... « Pour hiberner, l'animal ralentit son temps subjectif »...

24 h à 12 jours environ. Pour hiberner, l'animal ralentit son temps subjectif (13). Étant donné la variété des phénomènes contrôlés par l'horloge, c'est sans doute là un des mécanismes fondamentaux du contrôle du cycle torpeur-réveil de l'hibernation.

Pourra-t-on faire hiberner un homme ?

Les hypothermies artificielles sont utilisées depuis de nombreuses années chez l'homme pour réduire les besoins du cerveau le temps d'une intervention. Mais elles sont généralement limitées à environ 30°C. La resuscitation quasiment sans séquelles neurologiques d'une skieuse après un arrêt circulatoire de plus de deux heures, avec une température centrale de 13,7°C (14), montre que l'homme a gardé des possibilités ancestrales de dépression métabolique et de survie à basse température, à l'exception peut-être de la capacité de réchauffement spontané. Les progrès récents dans les voies de commande cérébrale de l'hibernation devraient tôt ou tard déboucher sur une véritable hibernation physiologique contrôlée par le clinicien.

malan@inci-cnrs.unistra.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Storey K.B. & Storey J., Adv. Clin. Chem. 52, 77-108 (2010).
- (2) Jinka T.R. et al., J. Neurosci. 31, 10752-10758 (2011).
- (3) Jinka T.R. et al., J. Neurochem. 122, 934-940 (2012).
- (4) Tamura Y. et al., Brain Res. 1448, 63-70 (2012).
- (5) Dave K.R. et al., Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol. 162, 1-9 (2012).
- (6) Heller H.C. et al., Annu. Rev. Physiol. 66, 275-289 (2004).
- (7) Palchykova S. et al., J. Sleep Res. 11, 313-319 (2002).
- (8) Stieler J.T. et al., J. Neural Transm. 116, 345-350 (2009).
- (9) Avila J. et al., Int. J. Alzheimers Dis. 2012, 578373 (2012).
- (10) Von der Ohe C.G. et al., J. Neurosci. 27, 84-92 (2007).
- (11) Kondo N. et al., Cell 125, 161-72 (2006).
- (12) Revel F.G. et al., P.N.A.S. 104, 13816-13820 (2007).
- (13) Malan A. J. Biol. Rhythms 25, 166-175 (2010).
- (14) Gilbert M et al., The Lancet 355, 375-376 (2000).

LES TROUBLES DU SOMMEIL

IMAD GHORAYEB (Institut des Maladies Neurodégénératives, Université Bordeaux Segalen, CNRS UMR 5293)

Le sommeil est une fonction physiologique qui occupe environ le tiers de notre existence. Fonction fondamentale, vitale, rythmique et adaptative, le sommeil est indispensable à l'organisme tant au plan physique que cognitif. Sa perturbation n'est donc pas sans conséquences sur le fonctionnement et l'homéostasie de notre organisme.

Les troubles du sommeil

Plusieurs facteurs peuvent intervenir pour perturber de manière aiguë ou chronique l'installation, le déroulement, la continuité ou la durée du sommeil.

La Classification Internationale des Troubles du Sommeil propose ainsi 6 grandes catégories de troubles du sommeil (1) :

1. Les insomnies
2. Les troubles respiratoires au cours du sommeil
3. Les hypersomnies d'origine centrale
4. Les troubles du rythme circadien
5. Les parasomnies,
6. Les troubles du mouvement au cours du sommeil

1. Les insomnies

L'insomnie est définie comme une plainte subjective d'un sommeil ressenti comme difficile à obtenir, insuffisant ou non récupérateur. Elle peut se traduire par une difficulté à initier le sommeil (insomnie d'endormissement), par des

... « *le patient insomniac se plaint d'un temps de sommeil insuffisant* » ...

éveils nocturnes fréquents ou de longue durée et/ou par un réveil définitif trop précoce. Dans tous les cas, le patient insomniac se plaint d'un temps de sommeil insuffisant, ou d'un sommeil de mauvaise qualité ou jugé comme non réparateur. Il est nécessaire que cette plainte d'insomnie soit associée à un retentissement sur le fonctionnement et les performances de la journée : somnolence, troubles cognitifs, troubles du comportement ou de l'humeur (2).

Ainsi définie, l'insomnie peut évoluer de manière indépendante ou être secondaire à des causes médicales ou à des affections organiques (comme la douleur par exemple) ou psychiatriques (comme la dépression). Elle peut aussi évoluer de manière aiguë, récurrente ou chronique.

L'insomnie chronique reste le motif de consultation le plus fréquent. Environ 25 % des adultes sont insatisfaits de leur sommeil, 10 à 15 % rapportent des symptômes d'insomnie avec des conséquences diurnes et 6 à 10 % présentent les critères de l'insomnie chronique (3).

La prise en charge non médicamenteuse de l'insomnie chronique est essentiellement basée sur la thérapie cognitivo-comportementale. Le sevrage médicamenteux (hypnotiques) est souvent un pré-requis indispensable pour le succès de la prise en charge.

2. Les troubles respiratoires au cours du sommeil

Le syndrome d'apnées du sommeil touche 5 à 10 % de la population générale et plus particulièrement le sexe masculin. Provoquée par l'affaissement des voies aériennes supérieures au cours du sommeil chez les personnes prédisposées, l'apnée obstructive et la désaturation qui l'accompagne se terminent par un micro-éveil qui permet la contraction réflexe des muscles du pharynx et la libération des voies respiratoires. La succession au cours de la nuit de ces apnées obstructives, des désaturations et des micro-éveils, va fragmenter le sommeil qui perd ainsi sa fonction restauratrice. Le patient n'est pas conscient de ce phénomène et consulte le plus souvent pour un sommeil considéré comme non réparateur et une somnolence diurne excessive. Le syndrome d'apnées du sommeil, en raison des conséquences métaboliques néfastes qu'il entraîne, est considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire (4). Le traitement est essentiellement basé sur la ventilation mécanique à pression positive continue visant à rétablir la perméabilité des voies respiratoires supérieures.

3. Les hypersomnies d'origine centrale

Les hypersomnies d'origine centrale regroupent 2 principales entités (1) :

3.1. L'hypersomnie idiopathique

Au sein de cette entité, on distingue l'hypersomnie idiopathique à temps de sommeil long qui se caractérise par une somnolence diurne excessive, un sommeil nocturne prolongé (>10h) et un réveil laborieux, et l'hypersomnie idiopathique sans temps de sommeil long qui elle se définit par une somnolence diurne isolée. La prévalence de l'hypersomnie idiopathique reste mal connue mais une prédisposition génétique semble acquise. Un examen polysomnographique nocturne suivi le lendemain par la réalisation de siestes itératives est nécessaire pour confirmer la tendance majeure à la somnolence et justifier le traitement basé sur des médicaments stimulants de la vigilance.

3.2. La narcolepsie

La narcolepsie touche 0,02 à 0,05 % de la population générale et débute le plus souvent à l'adolescence. Elle se caractérise par une somnolence diurne excessive et par des accès d'endormissements irrésistibles de courte durée mais très rafraîchissants et récupérateurs. D'autres symptômes sont nécessaires pour porter le diagnostic, parmi lesquelles les attaques de cataplexie qui se traduisent par un relâchement musculaire brutal et transitoire en rapport avec une perte du tonus musculaire souvent déclenché par une émotion forte. Toutefois, il existe aussi des formes de narcolepsie sans cataplexie. Les hallucinations peuvent compléter le tableau clinique. On les qualifie d'hypnagogiques lorsqu'elles surviennent à l'endormissement (transition veille-sommeil) et d'hypnopompiques lorsqu'elles surviennent au réveil (transition sommeil-veille). Ces hallucinations correspondent à des intrusions des épisodes de rêves alors que le sujet est partiellement éveillé. La physiopathologie de la narcolepsie

est de mieux en mieux connue. Dans environ 90% des narcolepsies avec cataplexie, on retrouve un effondrement des taux d'hypocrétine (ou orexine) dans le liquide céphalo-rachidien, témoignant d'une perte des neurones hypothalamiques à hypocrétine par un mécanisme encore inconnu. Comme pour l'hypersomnie idiopathique, un examen polysomnographique nocturne suivi le lendemain par la réalisation de siestes itératives est nécessaire pour confirmer le diagnostic et justifier la mise en route de médicaments stimulant la vigilance.

4. Les troubles du rythme circadien

Les troubles du rythme circadien sont caractérisés par une désynchronisation des horaires de veille et de sommeil par rapport aux heures conventionnelles de veille et de sommeil. Ils correspondent à un échappement pathologique du rythme veille/sommeil à l'influence des synchroniseurs de l'environnement. Le syndrome de retard et d'avance de phase du sommeil sont une illustration parfaite de ces troubles. Le syndrome de retard de phase se caractérise ainsi par des horaires d'endormissement et de réveil décalés de plusieurs heures dans le sens des aiguilles d'une montre, avec pour conséquences des symptômes d'insomnie d'endormissement et de difficulté majeure à se réveiller le matin. La physiopathologie de ce syndrome reste mal connue, elle semble être déterminée par une interaction de facteurs génétiques, physiologiques et comportementaux. Les options thérapeutiques associent la chronothérapie, la lumbinothérapie et la prise de mélatonine (5).

5. Les parasomnies

Les parasomnies correspondent à des comportements anormaux survenant au cours du sommeil. La plupart surviennent presque exclusivement dans l'enfance en raison de l'importance du sommeil lent profond et de l'immaturation des transitions d'un état de vigilance à un autre dans cette tranche d'âge. En général, les parasomnies ne sont pas considérées comme pathologiques du fait de l'absence de retentissement sur la qualité du sommeil (6).

Ces parasomnies sont classées en fonction du stade de sommeil au cours duquel elles se manifestent :

5.1. Au cours du sommeil lent profond

Les principales parasomnies du sommeil lent profond sont les terreurs nocturnes et le somnambulisme. Sur le plan physiopathologique, ces parasomnies correspondent à un éveil dissocié survenant en sommeil lent profond chez des enfants prédisposés. Cet éveil dissocié s'associe à une activation motrice (somniaambulisme) et/ou neurovégétative (terreurs nocturnes) alors que le cortex reste probablement en sommeil lent profond.

Un traitement médicamenteux n'est souvent pas nécessaire. Il est important, en revanche, de rassurer les parents et l'enfant.

5.2. Au cours du sommeil paradoxal

Le trouble du comportement en sommeil paradoxal est l'une des principales parasomnies qui survient au cours du som-

meil paradoxal. On en ignore l'exacte prévalence, mais il s'agit d'un trouble qui affecte préférentiellement les adultes. Au cours de cette parasomnie, on note une disparition de l'atonie musculaire, condition physiologique nécessaire visant à nous empêcher d'agir ou de mettre en action nos rêves. Sur le plan clinique, cette parasomnie se manifeste donc par un comportement essentiellement moteur, parfois violent, représentant le vécu du rêve. Ce comportement peut être auto-agressif (le sujet pouvant par exemple quitter son lit et tomber) et hétéro-agressif (le sujet pouvant frapper son conjoint). De manière intéressante, il a été démontré que le trouble du comportement en sommeil paradoxal pouvait précéder de quelques années l'installation de maladies neurodégénératives de type alpha-synucléinopathie et ainsi en être une des premières manifestations cliniques (7).

6. Les troubles du mouvement au cours du sommeil

La maladie de Willis-Ekbom (anciennement Syndrome des Jambes Sans Repos) est le trouble moteur du sommeil le plus étudié. Il s'agit d'une affection d'évolution chronique qui affecte entre 7,2 et 11,5 % de la population générale des pays occidentaux. Cette prévalence augmente avec l'âge et les femmes sont deux fois plus touchées que les hommes. Les symptômes sensori-moteurs touchent préférentiellement les membres inférieurs et quatre critères cliniques sont essentiels pour poser le diagnostic (voir tableau).

1. Un besoin impérieux de bouger les membres inférieurs, habituellement accompagné ou causé par des sensations inconfortables et désagréables dans les jambes
2. Le besoin impérieux de bouger les jambes ou les sensations désagréables apparaît ou s'aggrave lors des périodes de repos ou d'inactivité, particulièrement dans la position allongée ou assise.
3. Le besoin impérieux de bouger les jambes ou les sensations désagréables est partiellement ou totalement soulagé par les mouvements, tels que la marche ou l'étirement, au moins aussi longtemps que dure l'activité.
4. Le besoin impérieux de bouger les jambes ou les sensations désagréables est plus marqué le soir ou la nuit que pendant la journée où ne surviennent qu'en soirée ou la nuit.

Tableau : critères cliniques de la maladie de Willis-Ekbom

Bien que la majorité des cas de la maladie de Willis-Ekbom soient idiopathiques, certaines pathologies peuvent provoquer une symptomatologie évocatrice de cette maladie. De façon générale, ces formes symptomatiques, ou secondaires, présentent les mêmes caractéristiques cliniques que les formes primaires, suggérant un processus physiopathologique commun où le métabolisme du fer pourrait jouer un rôle primordial (voir encadré). Ainsi, les carences martiales avec ou sans anémie, l'insuffisance rénale terminale et la grossesse sont les causes de maladie de Willis-Ekbom secondaire les plus connues et les mieux décrites.

Dans la grande majorité des cas, les patients affectés présentent également au cours de la nuit des mouvements involontaires et stéréotypés des membres inférieurs appelés mouvements périodiques du sommeil. Ces mouvements répétitifs peuvent être éveillants et leur diagnostic, quantification et retentissement sur la qualité du sommeil nécessitent la réalisation d'un examen polysomnographique.

La physiopathologie du syndrome des jambes sans repos reste mal connue (8) (*voir encadré*).

Conclusion

Même si la médecine du sommeil a beaucoup évolué au cours de ces dernières années, il n'en reste pas moins que le cadre nosologique d'un certain nombre de pathologies du sommeil reste encore flou. L'apport conjoint de la génétique médicale, de la science fondamentale, de l'épidémiologie et

de la recherche clinique contribuera dans le futur à améliorer nos connaissances de ces pathologies pour une meilleure prise en charge des patients.

imad.ghorayeb@u-bordeaux2.fr

RÉFÉRENCES

- (1) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine (2005).
- (2) Ohayon MM et al., *Sleep Med.* 10:952-60 (2009).
- (3) Morin CM et al., *Lancet* 379 (9821): 1129-1141 (2012); Erratum: *Lancet* 379 (9825): 1488 (2012).
- (4) Kasai T et al., *Circulation.* 126(12):1495-510 (2012).
- (5) Barion A, *Dis. Mon.* 57(8):423-37 (2011).
- (6) Mason TB, *Sleep* 30(2):141-51 (2007).
- (7) Schenck CH et al., *Neurology* 46(6):1787 (1996).
- (8) Barrière G et al., *Prog Neurobiol.* 77(3):139-65 (2005).



PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS OU MALADIE DE WILLIS EKBOM

| IMAD GHORAYEB (Institut des Maladies Neurodégénératives, Université Bordeaux Segalen, CNRS UMR 5293)

// Le ou les mécanismes physiopathologiques de la maladie de Willis-Ekbom (MWE) sont à ce jour non élucidés. Le rôle d'un dysfonctionnement de la transmission dopaminergique reste toutefois probable. En effet, le traitement de la MWE repose essentiellement sur les agonistes dopaminergiques et, même si aucune perte neuronale n'a été démontrée dans la substance noire (SN) des patients affectés par la MWE, la région hypothalamique A11, supposée dopaminergique, pourrait être impliquée dans la physiopathologie de la MWE. Chez le rongeur, cette structure apparaît comme la source majeure d'innervation dopaminergique médullaire et exerce une action modulatrice plutôt inhibitrice sur les réflexes médullaires essentiellement par l'intermédiaire des récepteurs dopaminergiques de type D2 et D3. Chez le primate non humain, nous avons démontré que les neurones de la région A11 ne possèdent pas les caractéristiques moléculaires des neurones des autres systèmes dopaminergiques puisqu'elles ne possèdent pas de transporteur à la dopamine ni l'équipement enzymatique permettant de transformer la lévodopa en dopamine. De ce

fait, la grande majorité des neurones de la région A11 sont des neurones à « lévodopa ». De plus, nous avons montré que les récepteurs dopaminergiques les plus exprimés au niveau médullaire étaient les récepteurs de type D2 et D3 particulièrement présents au niveau des cornes dorsales de la moelle épinière. Par ailleurs, et contrairement à ce qui a été rapporté chez le rongeur, les récepteurs dopaminergiques de type D1 n'étaient pas présents au niveau de la moelle épinière du primate non humain. Ces résultats permettent de rendre compte de l'efficacité reconnue des agonistes des récepteurs dopaminergiques de type D2 et D3 dans le traitement de la MWE. Surtout, ils suggèrent que chez le primate non humain (et probablement aussi chez l'homme) la moelle épinière est uniquement soumise à un effet modulateur dopaminergique de type inhibiteur. La perte de ce tonus inhibiteur pourrait ainsi rendre compte de l'hyperexcitabilité médullaire retrouvée chez les patients affectés par la MWE.

Le fer occupe également une place centrale dans la physiopathologie de la MWE. Basé sur la démonstration d'une

carence en fer chez certains patients affectés par la MWE et sur l'amélioration notable qu'éprouvent certains de ces patients après supplémentation en fer, il apparaît probable que le métabolisme du fer intervienne dans la physiopathologie de la MWE. Chez les patients porteurs de cette affection, l'imagerie cérébrale montre une réduction de la concentration de fer dans la SN. Conformément à ces données d'imagerie, les études anatomopathologiques montrent un marquage en fer diminué des neurones dopaminergiques de la SN, et concluent à un défaut de la capture du fer par ces mêmes neurones ce qui pourrait en altérer le fonctionnement et conduire en bout de chaîne aux symptômes de la MWE. Chez le rongeur, un régime alimentaire appauvri en fer affecte de nombreux aspects de la transmission dopaminergique. Malgré ces données expérimentales le lien physiologique et physiopathologique entre métabolisme du fer et transmission dopaminergique reste imparfaitement établi. //

La révolution de l'imagerie nanoscopique pour la neurobiologie cellulaire

| PAR DANIEL CHOQUET

L'élucidation du fonctionnement intime du système nerveux et de sa plasticité requiert une bonne compréhension de l'organisation et de la dynamique des molécules et compartiments des cellules qui le compose. L'imagerie photonique est idéalement adaptée à l'étude de la dynamique cellulaire. Toutefois, bon nombre de spécialisations structurelles neuronales telles que les synapses sont impossibles à résoudre par microscopie optique conventionnelle en raison de la limite de résolution imposée par la diffraction.



Introduction : de la nécessité d'une imagerie nanoscopique en Biologie/Neuroscience

Le développement récent de plusieurs méthodes d'imagerie nanoscopique - ou super résolution - qui ont une résolution 2 à 10 fois supérieure à la microscopie conventionnelle ouvre de nouvelles portes pour l'analyse de la dynamique de l'architecture moléculaire des neurones. L'avènement il y a plus de 30 ans de la microscopie par imagerie de fluorescence a été une révolution qui a donné accès non seulement à la localisation multi couleurs spécifique de composants cellulaires mais également à l'imagerie dynamique de ces éléments sur cellules vivantes. Cependant, l'imagerie de fluorescence a, jusque là, été limitée pour l'identification de l'organisation cellulaire sub-microscopique. En effet, une propriété fondamentale de la lumière, la diffraction, constitue un obstacle majeur pour résoudre les objets qui se trouvent à moins d'une demi-longueur d'onde

... « un microscope optique conventionnel ne permet pas de distinguer deux objets séparés de moins de 200-250 nm. » ...

lumineuse les uns des autres. Ainsi, un microscope optique conventionnel ne permet pas de distinguer deux objets séparés de moins de 200-250 nm. Cette limite est trop faible pour résoudre la morphologie détaillée d'objets de niveaux moléculaires à subcellulaires. L'étude de l'architecture et de l'organisation moléculaire d'éléments subcellulaires micrométriques fondamentaux tels que les synapses a donc reposé principalement sur l'utilisation de la microscopie électronique (ME) de part l'excellente résolution (de l'ordre du nm) et le contraste sur la structure des organites, y compris leurs aspects membranaires, qu'elle apporte. Cependant, la ME ne permet pas de visualiser la dynamique interne de cellules

vivantes et est plus limitée dans sa capacité de marquages multiples que la microscopie de fluorescence.

L'invention récente des techniques de microscopie super résolution (ou nanoscopies) permet de dépasser la limite de résolution de la microscopie optique conventionnelle en conservant les avantages de l'imagerie de fluorescence, et notamment la compatibilité avec l'imagerie du vivant. Ces nouvelles méthodes possèdent un énorme potentiel d'applications en neurosciences (1-3). Elles peuvent être globalement séparées en deux grandes catégories. D'une part les méthodes qui utilisent un faisceau lumineux mis en forme pour déterminer précisément la localisation des fluorophores capables d'émettre des photons dans l'échantillon (l'illumination structurée SIM, l'émission stimulée STED et sa forme généralisée RESOLFT4). D'autre part les méthodes basées sur la localisation de molécules individuelles dont la fluorescence est activée de manière stochastique (STORM, dSTORM, GSDIM, PALM, FPALM et U-PAINT, voir tableau 1 la liste des principaux acronymes). Ces méthodes ont permis d'obtenir des images d'échantillons biologiques en trois dimensions avec des résolutions tridimensionnelles (3D) de l'ordre de 20 nm.

Microscopie par déplétion de fluorescence par émission stimulée (STED)

La microscopie STED est une technique basée sur la mise en forme de l'émission lumineuse (4). Le STED supprime l'émission de fluorescence à la périphérie de la tache de diffraction d'un faisceau laser d'excitation gaussien focalisé par un processus appelé émission stimulée. Dans ce but, un second faisceau laser en forme d'anneau (doughnut) de haute intensité avec un centre à zéro est aligné avec le faisceau d'excitation. Le premier faisceau laser excite le

NOM DE LA TECHNOLOGIE	ACRONYME	RÉSOLUTION (nm)
TECHNIQUES DE MISE EN FORME DE LA LUMIÈRE		
Stimulated Emission Depletion Microscopy	STED	~40 (x, y, z)
Reversible Saturable Optical Fluorescence Transition	RESOLFT	~50-100 (x, y)
Structured Illumination Microscopy	SIM	~100 (x, y)
3D- Structured Illumination Microscopy	3D-SIM	~100 (x, y)~300 (z)
TECHNIQUES DE LOCALISATION DE MOLÉCULES INDIVIDUELLES		
Photoactivated Localization Microscopy	PALM	~2-25 (x, y)
Fluorescence Photoactivated Localization Microscopy	F-PALM	~2-25 (x, y)
Interferometric Photoactivated Localization Microscopy	iPALM	<20 (x,y,z)
Universal Point Accumulation In Nanoscale Topography	uPAINT	~ 20-30 (x, y)
Single Particle Tracking PALM	sptPALM	<25 (x,y)
Stochastic Optical Reconstruction Microscopy	STORM	~20 (x, y)
Direct Stochastic Optical Reconstruction Microscopy	dSTORM	~21 (x, y)
Ground State Depletion Microscopy with Individual Molecule Return	GSDIM	~18-40 (x, y)
3D-Stochastic Optical Reconstruction Microscopy	3D-STORM	~20-30 (x, y) 50-60 (z)

Tableau 1: liste non exhaustive des principales techniques d'imagerie super résolution, de leurs acronymes et résolution. Pour une liste plus complète voir la référence 3.

fluorophore près de son excitation maximale. Le deuxième faisceau STED stimule la relaxation d'énergie des fluorophores depuis les états vibrationnels les plus élevés vers le premier état excité. Les deux faisceaux superposés balayent l'échantillon comme en microscopie confocale. La résolution (30 –50 nm) est donnée par la taille du spot central ou les fluorophores restent excités. Le STED est compatible avec une large gamme de sondes fluorescentes incluant des fluorophores organiques et des protéines fluorescentes telles que la GFP ou la YFP.

La double nécessité d'une puissance importante pour la déplétion et de l'alignement précis des deux faisceaux a fait craindre un temps que le STED soit confiné à l'imagerie d'échantillons fixés et de faible épaisseur. En fait, différentes améliorations techniques et le fait que le faisceau de déplétion soit dans l'infra-rouge - une longueur d'onde peu absorbée par les tissus cérébraux - a permis d'appli-

... « le STED a été largement utilisé en neuroscience, par exemple pour l'imagerie des vésicules synaptiques » ...

quer le STED sur des échantillons très variés, y compris des tranches vivantes de cerveau, pour visualiser les épines ou l'actine dans les épines jusqu'à plusieurs dizaines de microns de profondeur, en conservant une résolution de l'ordre de 60 nm (1, 6). Plus généralement, le STED a été largement utilisé en neuroscience, par exemple pour l'imagerie des vésicules synaptiques ou l'élucidation de la structure des synapses de drosophile et même *in vivo*.

Pour l'imagerie en 3 dimensions, la forme classique en anneau de la PSF (Point Spread Function) du STED n'offre pas de résolution augmentée dans l'axe z, conduisant à une forte hétérogénéité entre la résolution xy (environ 50 nm) et la résolution z (environ 600 nm). Toutefois, une amélioration en z peut être obtenue par la mise en forme du faisceau STED qui impose un effet STED au-dessus et au-dessous du plan focal. D'autres processus que l'émission stimulée permettent également d'éteindre la fluorescence en périphérie de la tache de fluorescence et donc atteindre la super résolution. Un concept plus général appelé RESOLFT affirme que pratiquement n'importe quel type de photo conversion permet la microscopie super-résolution.

Microscopie par illumination structurée

En microscopie à lumière structurée (SIM), une image avec deux fois la résolution spatiale normale est calculée à partir de multiples images brutes *plein champs* contenant des franges d'interférence (appelées motifs moirés) résultant de l'éclairage de l'échantillon avec de la lumière structurée, appliquées sur plusieurs orientations. Les images recueillies dans les différentes phases et orientations peuvent être traitées mathématiquement pour extraire l'information spatiale sous-tendant les franges de moiré et ainsi fournir une image haute résolution de la structure sous-jacente et une amélioration de la résolution d'un facteur 2 (x,y 100 nm) dans le plan focal.

Il est également possible d'améliorer la résolution axiale. En recueillant des images SIM de plans focaux multiples (3D-SIM) on maintient une résolution latérale d'environ 100 nm et diminue la résolution axiale à environ 300 nm, soit deux fois mieux qu'en imagerie confocale. Pour reconstruire un seul plan, au moins 15 images avec des patrons d'éclairage différents sont requises, résultant en un temps d'acquisition de plusieurs secondes à quelques minutes pour une pile d'images 3D. Les principaux attraits du SIM, pour les applications en biologie cellulaire, sont que les fluorophores et protocoles standards de marquage peuvent être utilisés, et

... « le SIM reste une technique lente, gourmande en calcul et peu adaptée à l'imagerie du vivant. » ...

que l'imagerie 3D multicolore est possible avec une amélioration isotrope de la résolution. Cependant, le SIM reste une technique lente, gourmande en calcul et peu adaptée à l'imagerie du vivant. En neuroscience, cette technique a par exemple été utilisée pour suggérer que le réseau présynaptique d'ankyrine relie les protéines membranaires au cytosquelette de microtubules pour organiser et stabiliser les terminaisons synaptiques (3).

Les techniques basées sur la détection à haute densité de molécules individuelles

Toute une famille d'approches super résolution se retrouvent sous le vocable générique d'approches pointillistes, ou encore de détection stochastique de molécules individuelles. Le principe de ces approches pour dépasser la limite de

diffraction est d'utiliser des conditions d'observation telles qu'à un instant donné des fluorophores individuels allumés aléatoirement peuvent être détectés et localisés avec une précision meilleure que la limite de diffraction. Puis le processus est répété itérativement un grand nombre de fois pour reconstruire une image globale de l'échantillon - d'où le terme de pointillisme.

Ces approches s'avèrent extrêmement puissantes et efficaces pour analyser l'architecture moléculaire des structures subcellulaires dans des échantillons de tissus. Elles com-

binent en effet une excellente résolution tridimensionnelle (pouvant atteindre environ 10 nm en XY et environ 50 nm en Z), une très bonne compatibilité avec le vivant pour certaines et une grande aisance à effectuer de l'imagerie multi couleur. Dans la plupart des approches de microscopie conventionnelle, les fluorophores sont trop denses pour être résolus individuellement. En microscopie de localisation, un petit sous-ensemble de molécules fluorescentes sont successivement activées et visualisées à l'aide d'une caméra sensible. Si la fraction de fluorophores activés est maintenue suffisamment basse telle que la distance inter-fluorophores est grande par rapport à la résolution conventionnelle du microscope, la localisation spatiale de chaque fluorophore individuel allumé peut être calculée avec une grande précision à partir du centre de masse de la tache de fluorescence, qui est une figure de diffraction. La précision de pointé de cette localisation est en première approximation proportionnelle à la racine carrée du nombre de photons détectés. L'image finale est construite d'une manière cumulative en additionnant toutes les localisations des molécules (revues dans 1-4).

Il existe une grande variété d'approches pointilliste. Pour permettre l'activation stochastique des molécules fluorescentes individuelles, le PALM et le STORM font respectivement usage de protéines fluorescentes photo-activables ou de paires de colorants cyanine photoconvertibles qui sont imagées séquentiellement pendant leur alternance entre les états brillants et noirs. Il existe plusieurs variantes de ces méthodes. Le GSDIM ou dSTORM sont des variantes du STORM utilisant des fluorophores organiques dont l'état fondamental est déplété en faveur d'un état triplet par une illumination intense en absence d'oxygène de manière à éviter leur photo-blanchiment. Le retour stochastique à l'état fondamental

... « *Le PALM est particulièrement adapté aux mesures sur cellules vivantes* »...

permet la détection aléatoire de molécules individuelles. Le PALM est particulièrement adapté aux mesures sur cellules vivantes car les protéines fluorescentes utilisées nécessitent une faible intensité lumineuse pour leur photoconversion. Le PALM étant basé sur la détection d'une fusion génétique d'une protéine photoconvertible à une protéine d'intérêt, il présente également l'avantage de révéler l'ensemble des cibles. L'utilisation des variantes du STORM est par contre généralement limitée aux cellules fixées du fait d'une part, de la nécessité d'enlever l'oxygène et d'autre part, d'illuminer fortement l'échantillon (bien que l'utilisation du dSTORM en cellule vivante ait été rapportée). Le STORM et les techniques associées reposent par ailleurs sur un marquage exogène - généralement par immunohistochimie - avec les limitations d'accessibilité des antigènes et de spécificité associées à ces approches.

Ces techniques permettent d'atteindre facilement de très bonnes résolutions latérales (environ 10-30 nm), mais l'obtention d'une amélioration de la résolution axiale exige des adaptations. Par exemple, le 3D-STORM utilise une lentille

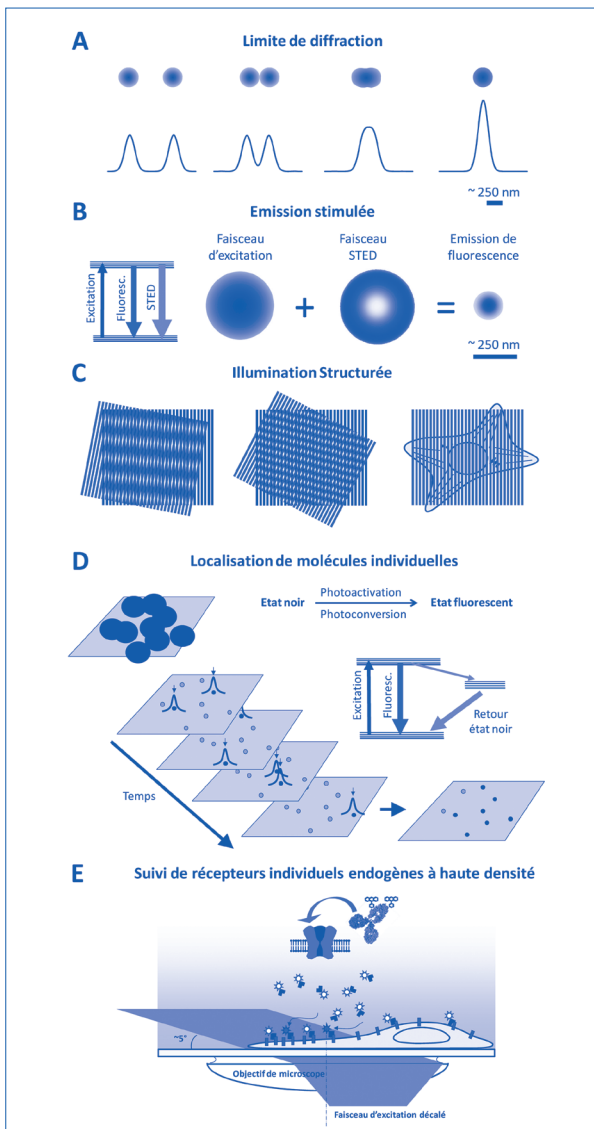


Figure 1 : schémas descriptifs des principales techniques d'imagerie super résolution

A : principe de la limite de diffraction. L'image d'un point source est une tache de diffraction appelée disque d'Airy et de diamètre approximativement égal à la longueur d'onde. Deux points sources ne peuvent être distingués que s'ils sont séparés d'une distance supérieure à la moitié de la longueur d'onde (critère de Raleigh). **B :** principe de l'émission stimulée, à la base de la microscopie STED. **C :** principe de l'illumination structurée. **D :** principe de l'obtention d'images super résolues par accumulation de localisation de molécules individuelles, à la base des approches PALM et STORM. **E :** principe de la technique de U-PALM. Voir texte pour les détails.

Figure 2 : images en super résolution de trajectoires et localisations de récepteurs AMPA individuels, obtenues par sptPALM.

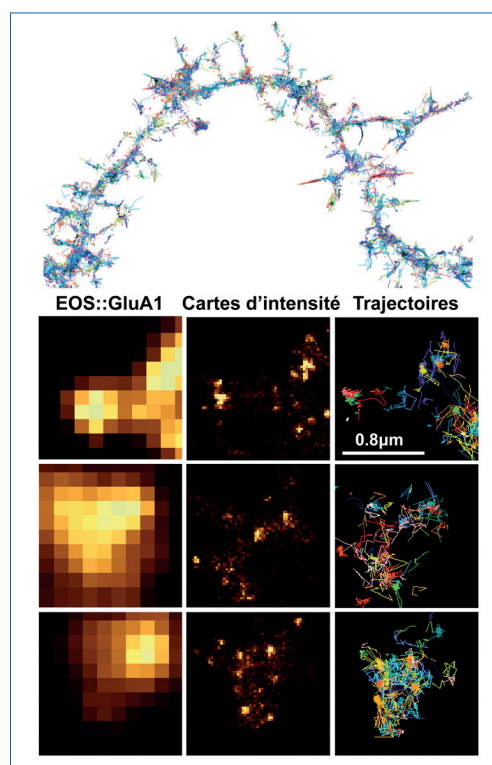
Haut : accumulation sur un dendrite épineux de trajectoires de milliers de récepteurs AMPA individuels, obtenues par imagerie sptPALM de la sous unité GluA1 étiquetée avec la protéine photo-convertible EOS exprimée dans un neurone d'hippocampe vivant en culture primaire.

Bas - colonne de gauche : exemples d'images basse résolution en fluorescence plein champ de trois épines dendritiques.

Colonne du milieu : images super résolues des mêmes épines obtenues par accumulation de localisation de molécules individuelles.

Colonne de droite : superposition des trajectoires des récepteurs individuels sur ces épines.

Images obtenues par D. Nair, E. Hosity, J.-B. Sibarita et D. Choquet, Institut Interdisciplinaire de Neurosciences, UMR 5297 CNRS-Université de Bordeaux.



cylindrique pour déformer la PSF de la fluorescence d'une molécule dans les directions latérales selon sa position dans le plan focal. Le PALM interférométrique (iPALM) utilise 2 objectifs juxtaposés pour recombinaison l'émission de chaque molécule et utiliser les interférences ainsi créées en fonction de leur position par rapport au plan focal pour déterminer leur position axiale.

Nous avons développé une variante de ces approches qui utilise la diffusion de ligands fluorescents dans le milieu extracellulaire de cellules en culture et leur liaison aléatoire à leurs cibles à la surface des cellules illuminées par un faisceau oblique pour les faire basculer entre un état noir et un

... « *En neuroscience, le PALM a été utilisé pour analyser la distribution et la dynamique de l'actine dans les épines* »...

état brillant quand elles diffusent dans le pinceau lumineux (uPAINT) (5). Cette technique présente l'avantage de pouvoir être utilisée sur cellule vivante pour marquer les protéines endogènes exprimées à la surface cellulaire. Le PALM et le uPAINT permettent également d'obtenir la carte des mouvements des molécules à haute densité en combinant localisation et suivi de particule (sptPALM). En neuroscience, le PALM a été utilisé pour analyser la distribution et la dynamique de l'actine dans les épines. Nous avons utilisé cette approche pour identifier la distribution de récepteurs du glutamate et leur mobilité sur les neurones d'hippocampe, mettant en évidence une organisation en agrégats sub-micrométrique des récepteurs AMPA7. Le STORM 3 couleurs 3D a été utilisé pour cartographier l'organisation de protéines synaptiques (8), indiquant les relations spatiales de 10 protéines pré et post synaptiques.

Le concept de base et la mise en œuvre des techniques pointillistes sont assez simples, mais une lourde analyse est nécessaire pour produire des images super résolues puisque plusieurs dizaines de milliers d'images contenant chacune plusieurs centaines de molécules doivent être analysées. Alors que la résolution temporelle de ces techniques était au départ assez faible, les progrès des fluorophores et des algorithmes de traitement d'image ont réduit notablement le temps d'acquisition et de traitement des images à quelques secondes (9), améliorant ainsi les performances pour l'imagerie dynamiques des événements cellulaires.

Quelques perspectives

La microscopie STED est longtemps restée une technologie chère et complexe à mettre en œuvre. Les développements récents devraient permettre une plus grande pénétration de cette technologie dans nos laboratoires pour l'imagerie en profondeur dans les tissus. Parce qu'elles sont basées sur une illumination plein champ, les techniques de molécules unique PALM et STORM ont été jusqu'à présent principalement utilisées pour l'imagerie de cellules en culture monocouche. Cependant une pénétration en profondeur raisonnable, par exemple l'imagerie de quelques couches de cellules au-dessous de la surface d'une tranche de cerveau, devrait en théorie être possible. La dynamique des récepteurs à l'échelle nanométrique semble jouer un rôle fondamental dans la plasticité synaptique à court terme (10). Il apparaît que nous sommes à l'aube de l'utilisation de ces approches et l'on peut, prédire, sans risque, que l'avenir des technologies de super résolution est lumineux pour les neurosciences et la compréhension de la nano-physiologie synaptique.

daniel.choquet@u-bordeaux2.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Sigrist, S.J. & Sabatini, B.L. Optical super-resolution microscopy in neurobiology. *Curr Opin Neurobiol* 22, 86-93 (2012).
- (2) Dani, A. & Huang, B. New resolving power for light microscopy: applications to neurobiology. *Curr Opin Neurobiol* 20, 648-652 (2010).
- (3) Patterson, G.H. Fluorescence microscopy below the diffraction limit. *Semin Cell Dev Biol* 20, 886-893 (2009).
- (4) Hell, S.W. Far-field optical nanoscopy. *Science* 316, 1153-1158 (2007).
- (5) Giannone, G., et al. Dynamic superresolution imaging of endogenous proteins on living cells at ultra-high density. *Biophysical journal* 99, 1303-1310 (2010).
- (6) Urban, N.T., Willig, K.I., Hell, S.W. & Nagerl, U.V. STED nanoscopy of actin dynamics in synapses deep inside living brain slices. *Biophysical journal* 101, 1277-1284 (2011).
- (7) Hoze, N., et al. Heterogeneity of AMPA receptor trafficking and molecular interactions revealed by superresolution analysis of live cell imaging. *PNAS* 109, 17052-17057 (2012).
- (8) Dani, A., Huang, B., Bergan, J., Dulac, C. & Zhuang, X. Superresolution imaging of chemical synapses in the brain. *Neuron* 68, 843-856 (2010).
- (9) Izeddin, I., et al. Wavelet analysis for single molecule localization microscopy. *Opt Express* 20, 2081-2095 (2012).
- (10) Heine, M., et al. Surface mobility of postsynaptic AMPARs tunes synaptic transmission. *Science* 320, 201-205 (2008).

Les neurosciences et le Droit : un dialogue difficile mais nécessaire ou comment identifier des causalités sans sombrer dans le déterminisme

| PAR HERVÉ CHNEIWEISS⁽¹⁾

Le Droit souhaite faire appel aux neurosciences pour déterminer la preuve d'un crime et confondre son auteur, déterminer la dangerosité d'un individu et en ajuster la peine, développer des méthodes « thérapeutiques » pour « rééduquer » un délinquant. Certains résultats de l'imagerie cérébrale sont au centre d'un dialogue difficile mais nécessaire.



Les Neurosciences ont fait une entrée récente mais remarquée dans le champ du politique par plusieurs tentatives d'instrumentalisation de nos travaux aux fins de répondre à des attentes sociétales sécuritaires. Ce fut d'abord le très regrettable rapport d'expertise collective de l'Inserm portant sur « Les troubles des conduites chez le jeune enfant », suivie par la recherche de marqueurs, génétiques, biologiques ou d'imagerie cérébrale pour les délinquants sexuels, puis vint la discussion de l'imagerie cérébrale fonctionnelle comme instrument de preuve de la dangerosité d'un individu et se termina par la rédaction, à mon avis très maladroitement calquée sur l'article concernant la protection des données génétiques personnelles, du nouvel article 16-14 de la loi du 7 juillet 2011, ajoutant l'expertise judiciaire au domaine d'application potentielle de l'imagerie fonctionnelle cérébrale (2). Dans le même temps pourtant plusieurs avis éclairés étaient venus mettre en garde contre la confusion inacceptable entre recherche scientifique et application dans le domaine légal de résultats encore très partiels et non validés à l'échelle d'un individu hors du laboratoire. Ainsi l'avis 116 du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) était venu utilement compléter le travail du Conseil d'Analyse Stratégique (3) et

une série d'auditions et de rapports parlementaires encadrant la révision des lois de bioéthique (4). J'avais eu en ces occasions la possibilité de rappeler que l'histoire de l'exploration du cerveau est inhérente à l'histoire de l'humanité et donc également aux lois que les hommes se sont données.

... « les progrès de la neuroimagerie ouvraient des perspectives nouvelles qui dépassaient le cadre scientifique et médical »...

Toutefois ces auditions et rapports avaient également mis en évidence que les progrès de la neuroimagerie ouvraient des perspectives nouvelles qui dépassaient le cadre scientifique et médical et concernaient la société tout entière, ses pratiques et usages mais aussi l'image de l'individu et le concept même de liberté de pensée. Cette dimension sociétale, et en particulier le renouvellement du questionnement sur la responsabilité individuelle, a été soulignée.

La question centrale qui se pose à nous aujourd'hui est celle de la signification individuelle des données recueillies quelle que soit la méthode scientifique utilisée. Une importante

(1) *Président du comité d'éthique de l'Inserm (ERMES). Membre du conseil scientifique de l'OPECST.*

(2) *Loi de bioéthique du 7 juillet 2011. Art.16-14 : « Les techniques d'imagerie cérébrale ne peuvent être employées qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique, ou dans le cadre d'expertises judiciaires. Le consentement exprès de la personne doit être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen, après qu'elle a été dûment informée de sa nature et de sa finalité. Le consentement mentionne la finalité de l'examen. Il est révoquant sans forme et à tout moment ».*

(3) *Les notes et rapport d'analyse Le cerveau et la loi par Olivier Oullier et Sarah Sauneron sur www.strategie.gouv.fr > Les publications > Les notes d'analyse*

(4) *Citons par exemple les auditions de l'OPECST organisées par les députés Alain Claeys et Jean-Sebastien Vialatte du 26 mars 2008. Exploration du cerveau, neurosciences : avancées scientifiques, enjeux éthiques. http://www.assemblee-nationale.fr/13/cr-oecst/CR_Neurosciences.pdf; puis les 29 juin et 30 novembre 2011 sur le thème Exploration et traitement du cerveau : enjeux éthiques et juridiques suivi du rapport à l'OPECST sur l'Impact et les enjeux des nouvelles technologies d'exploration et de thérapie du cerveau du 13 mars 2012 <http://www.assemblee-nationale.fr/13/pdf/rap-off/i4469-ti>.*

partie politique et économique de notre société voudrait y trouver les bases d'un déterminisme individuel des comportements. Je saluerai donc d'emblée l'une des phrases de

... « *ce n'est pas parce qu'un comportement est associé à une image que l'image indique un comportement.* »...

conclusion de l'avis 116 du CCNE qui, reprenant la fameuse formulation de Hume « ce n'est pas parce que les choses sont telles que nous les voyons quelles n'auraient pu être autres. » l'adapte à la neuroimagerie en « ce n'est pas parce qu'un comportement est associé à une image que l'image indique (commentons : prédit) un comportement. », que je me permettrai ici de reformuler encore en « ce n'est pas parce qu'une image illustre l'activité cérébrale d'un individu lors d'un comportement réel ou simulé à un instant de sa vie que cet individu n'avait d'autre possibilité que d'avoir ce comportement et de fait, un autre comportement aurait été associé à une autre image cérébrale ». C'est l'erreur sans cesse renouvelée de confondre la compréhension d'un code et l'existence d'un programme déterminé. Cette confusion a déjà été faite en génétique en confondant l'ADN de nos chromosomes avec le « grand livre de la vie » qui révélerait le destin de chacun d'entre-nous. À cette « génomancie » succède aujourd'hui une « IRMancie » qui voudrait lire dans notre fonctionnement cérébral notre destin. Oui notre ambition est bien de décrypter le code neural, mais ceci ne nous permettra ni de lire dans les pensées ni, et même encore moins, de deviner quelles seront les pensées futures d'un individu. Connaître une langue et savoir lire permet d'accéder à tous les livres d'une bibliothèque, mais non de les connaître avant de les avoir lus, ni de prédire le contenu de ceux qui rejoindront demain les nouveaux rayonnages. L'image cérébrale dit l'activité de l'individu au moment où il agit et ne dit rien de l'histoire qui l'a constituée en tant qu'individu, ni des activités cérébrales ayant préluées au choix du comportement observé. Encore moins ce que sera son comportement dans quelques mois ou années dans un environnement inconnu de l'expérimentateur.

La justice cherche toujours à établir des faits, et l'IRM, structurale ou fonctionnelle, permettrait d'aller au plus profond de l'âme de l'accusé comme de celle des principaux témoins, voici pour des naïfs l'ultime moyen d'obtenir des faits garantis vrais. Ceci reposerait sur l'idée qu'il existe une vérité neurophysiologique absolue inscrite au sein des circuits cérébraux. Prenons deux exemples concrets tirés de faits réels. Commençons par un point positif : aux USA, l'immaturation cérébrale, plaidée sur la base d'IRM en imagerie de tenseur montrant une progression de la myélinisation jusque vers 20 ans, a été un support majeur pour repousser l'âge minimal auquel la peine de mort pourrait être appliquée. Heureusement pour notre pays, François Mitterrand et Robert Badinter n'ont pas eu besoin d'attendre les progrès de l'imagerie cérébrale pour supprimer la peine de mort dès 1981. Plus récemment et en Inde une jeune femme accusée du meurtre de son mari a été reconnue coupable parce qu'en IRMf elle ne « répondait » pas au mot arsenic, suggérant une habitu-

tion à ce mot bien connu et donc qu'elle l'avait utilisé. On voit ici, comme naguère pour le « détecteur de mensonges », comment les *a priori* guident l'interprétation d'un examen. Hier, trop d'émotion signifiait culpabilité, aujourd'hui c'est une absence de réponse en IRMf. Mais comment traiter l'adhésion qu'un sujet, témoin d'une scène violente par exemple, peut avoir vis-à-vis d'un souvenir erroné ? L'image cérébrale, si elle s'avère possible, montrera que le sujet ne se ment pas et ne ment pas au tribunal, mais en aucun cas ne montrera qu'il dit « la » vérité, seulement « sa » vérité.

Cette vérité serait-elle meilleure si la mémoire était soutenue ? C'est ici la question de la neuropharmacologie et d'éventuelles techniques permettant d'améliorer la mémoire qui est posée. Une grande partie de la justice étant basée sur le témoignage, ne serait-il pas heureux en effet de pouvoir bénéficier d'une remémoration plus riche, permettant au témoins ou à l'accusé de relater avec plus de détails le déroulement des faits. Le procédé n'est pas nouveau. L'usage de psychothérapie voir de l'hypnose pour permettre le témoignage sur des faits traumatisants a déjà été utilisé. « La victime et la justice seraient les premières bénéficiaires de la levée d'un blocage au témoignage concernant par exemple les abus sexuels ou les faits ayant pour témoins des enfants jeunes », il s'agit là d'arguments avancés par ceux qui ne verraient que peu d'inconvénients au recours à ces méthodes pour obtenir des informations. Le sous-entendu de cette acceptation est que ces informations, obtenues en levant la barrière de la volonté de l'individu, volonté consciente ou inconsciente, seraient plus exactes et permettraient une justice plus efficace. Et c'est ici que le problème reste entier. La levée d'une inhibition à la remémoration, ou la facilitation de la venue à la conscience d'une image de mémoire ne garantie en rien la validité du témoignage. Le questionnement qui fait régulièrement la une de l'actualité sur le crédit à apporter à tel ou tel témoignage, par exemple celui des enfants, ne sera pas levé par le fait que le récit aura été obtenu sous l'effet d'une drogue ou après stimulation directe de certaines aires corticales. Il attestera seulement que ce récit n'est pas le fruit d'une construction volontaire

... « *Mais il n'existe pas d'image neurale du vrai* »...

consciente au moment du témoignage. Le cerveau est une puissante machine à émettre des hypothèses sur le vrai et le faux et à confronter sa perception du réel à celles-ci. Mais il n'existe pas d'image neurale du vrai.

Cependant, certains juristes se prennent déjà à rêver d'un monde idéal où l'imagerie cérébrale éliminera tous les biais possibles. Ici, les travaux actuels indiquant une réaction particulière du cerveau lors de tests de reconnaissance de visages, ou de la race de l'individu, conduisent certains à imaginer demain un test de même nature pour déterminer le mode de réaction de membres du jury ou de témoins, et utiliser ces informations à l'appui de la défense ou de l'accu-

sation. Utilisera-t-on demain des IRM pour débattre au tribunal de discrimination raciale ou sexiste ? Mais qui passera le test : l'accusé, les membres du jury, le juge, les témoins, les policiers ayant mené l'enquête, le juge d'instruction ? Au-delà de ces extensions, qui soulignent la question du coût et de la disponibilité des machines, le problème central reste celui de la fiabilité de la technique. Quelle confiance, aujourd'hui comme demain, faire aux résultats obtenus. C'est encore ici la distance entre l'acquisition d'un fait, une image cérébrale, et son interprétation, qu'il faut analyser.

Imaginons un accusé bien repoussant pour la plupart de nos concitoyens, par exemple un punk, une « gothique » hérissée de perçings, un « Hell's angel ». Une analyse IRMf de membres potentiels du jury va révéler une réaction cérébrale, probablement superposable à des images obtenues avec une idée, une chose ou une personne repoussante. Devant ce « dégoût » produit par l'accusé, l'attitude raisonnable sera de récuser presque tous les candidats ... et être conduit à composer le jury de punks, de gothiques ou de Hell's angels, qui n'auraient pas cette réaction de rejet. Mais cette réaction cérébrale face à une apparence perçue comme menaçante, préjuge-t-elle vraiment d'une partialité du jury à l'encontre de l'accusé ? Observer que le cerveau détecte une différence et que des aires cérébrales associées à l'émotion sont activées, est-il équivalent à une pré-reconnaissance de la culpabilité de l'accusé ? Existe-t-il une quelconque impartialité possible au regard d'une IRMf, et ne devrait-on pas finalement s'inquiéter plus encore d'un juré qui resterait totalement indifférent devant l'accusé d'un crime, quelle que soit son apparence ?

Un des grands dangers de cette demande sécuritaire inscrite en Droit est de voir s'installer une défiance pour nos recherches, puisque nous sommes sans cesse appelés à souligner les limites de nos résultats, et en conséquence de nous priver du soutien moral et des financements dont nous avons absolument besoin. En effet, le premier enjeu pour le scientifique et le médecin reste de pouvoir explorer ce cerveau humain si bien protégé dans sa boîte crânienne et valider de nouveaux biomarqueurs permettant de mieux comprendre et peut-être de mieux soigner les maladies du cerveau, qui représentent 30 % de nos dépenses de santé et constituent la première cause de nombreux handicaps. Nos moyens d'investigations restent notoirement insuffisants lorsque l'on considère le délai moyen d'attente pour un examen et le potentiel de médecine personnalisée que représentent les nouvelles techniques d'imagerie du cerveau pour l'exploration des accidents vasculaires cérébraux (AVC) transitoires, et la prévention des AVC constitués, le suivi des patients atteints de sclérose en plaques ou de tumeurs cérébrales, demain peut-être la rééducation fonctionnelle assistée par la stimulation magnétique transcrânienne. Même si la connaissance vaut pour elle-même, on ne soulignera jamais assez l'immense besoin de prise en charge thérapeutique dans le domaine des maladies du système nerveux. Une récente étude européenne (5) évalue le coût des maladies du cerveau pour les 514 millions d'habitants

de l'Union Européenne à 798 milliards d'euros (md€) en 2010. Ce coût suit une croissance rapide puisqu'il a doublé depuis l'évaluation de 2004. Il est composé pour 37 % de dépenses médicales directes, pour 23 % de dépenses non médicales liées au handicap ou à la maladie et enfin pour 40 % des pertes d'activité du patient ou de son entourage. Les troubles de l'humeur (113,4 md €) devançant les démences (105,2md €), suivis par les troubles psychotiques (93,9md €), les addictions (65,7md €) et les troubles anxieux (74,4md €). Le soin aux malades, la prise en compte du poids moral pour les familles, le coût économique, ou inversement la richesse potentiel que générerait la découverte de nouveaux traitements, sont également des dimensions éthiques à prendre en considération et nécessite d'encourager les neurosciences en général et le développement des recherches scientifiques en neuroimagerie en particulier.

Les difficultés du dialogue entre neurosciences et droit illustrent bien la tension éthique majeure ouverte par les avancées des neurosciences, tension entre le nécessaire développement des analyses du fonctionnement du cerveau humain et la difficulté que nous avons à faire comprendre et admettre que la connaissance scientifique se nourrit de la probabilité que nos hypothèses soient vérifiables sur un groupe d'individus tout en restant inapplicables à un individu particulier si la demande est celle de la preuve considérée en tant que vérité irréfutable comme dans le domaine de la justice.

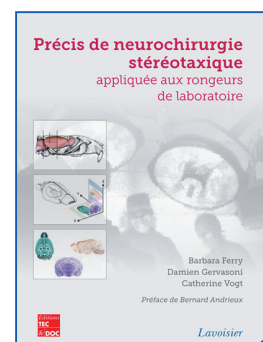
herve.chneiweiss@inserm.fr

(5) Gustavsson A, et al., *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011 Oct;21(10):718-79

PRÉCIS DE NEUROCHIRURGIE STÉRÉOTAXIQUE appliquée aux rongeurs de laboratoire

Barbara Ferry
Damien Gervasoni
Catherine Vogt

2012 - Éditions TEC & DOC



Vie de la Société



Un forum sur les métiers des Neurosciences aura lieu le mercredi 22 mai à partir de 13h30 lors du 11e Colloque de la Société à Lyon du 21 au 24 mai 2013. L'objectif de ce forum est d'informer de manière concrète les doctorants sur la diversité des carrières professionnelles et les métiers possibles après l'obtention d'une thèse en neurosciences. Cette manifestation sera avant tout un moment d'échange et de partage d'expérience sur des parcours professionnels parfois singuliers, souvent passionnants.

Le débat sera également l'occasion de discuter des interactions entre le monde de la recherche académique et le secteur industriel.

Des exemples de parcours....

Lors de cette session, une première partie sera consacrée aux témoignages de jeunes docteurs en neurosciences travaillant actuellement dans le secteur industriel. Ces témoignages donneront des exemples concrets de parcours professionnels ayant souvent mélangé successivement recherche en milieu académique, puis recherche en milieu industriel. Ces témoignages apporteront aussi des éclairages sur les conditions actuelles de l'emploi dans l'industrie, qui sont prometteuses !

Des réflexions, de l'information, des conseils...

Dans un second temps, une discussion avec les participants permettra de rebondir sur des points clefs de ces témoignages en essayant de répondre à des questions plus générales :

- Quels métiers sont possibles après la thèse et/ou un stage post-doctoral, en dehors de la recherche académique ?

Des métiers et des emplois pour les docteurs

| FABRICE TROVERO & BRUNO BUISSON

- Les formations doctorales sont-elles (ou doivent-elles être) adaptées aux carrières dans l'industrie ?
- Comment sensibiliser les jeunes chercheurs au monde de la recherche industrielle, à ses contraintes, ses spécificités ?
- Quels sont les critères d'intérêt des industriels pour les projets de recherche académique ?

Les participants à cette table ronde seront des représentants de différents métiers de l'industrie pharmaceutique, des biotechnologies, des sociétés de service, des créateurs d'entreprises, des jeunes docteurs faisant carrière dans l'industrie, des responsables de valorisation et partenariats entre recherche académique et recherche privée, des responsables d'association de doctorants, des représentants des écoles doctorales. Bien entendu il est primordial que de futurs ou de jeunes docteurs en neurosciences viennent participer et enrichir ces discussions !

Des échanges...

De plus, un espace rencontre sera accessible pendant toute la durée du Colloque pour permettre aux jeunes étudiants et postdocs de rencontrer des représentants des secteurs privés et académiques.

Jeunes doctorants ou jeunes chercheurs, vous pourrez, lors de ce premier forum, recueillir de nombreux conseils concernant les carrières possibles en dehors de la recherche académique et de manière plus générale, discuter des perspectives de carrières dans le secteur industriel.

À la suite du colloque, vous pourrez transmettre des questions ou demandes de renseignement via le site internet de la Société des Neurosciences. Il sera également demandé aux participants de donner leur avis afin d'améliorer l'organisation d'évé-

nements similaires lors de prochains colloques de la Société des Neurosciences. Nous nous appuyons sur tous ces retours pour tenter tout au long de l'année de poursuivre et favoriser les échanges d'information, qui ne man-

queront pas à terme d'enrichir les relations entre les secteurs public et industriel et qui surtout, permettront à de jeunes docteurs en neurosciences de trouver des débouchés pour des carrières passionnantes.

Dans le contexte actuel d'incertitude sur l'emploi, venez découvrir au cours de ce forum de nouveaux horizons où les docteurs en Neurosciences trouvent toute leur place.

fabrice.trovero@key-obs.com
bruno.buisson@neuroservice.com

38^e Colloque de la Société de Neuroendocrinologie (SNE), Banyuls, 19-21 septembre 2012

| PAR JACK FALCON

Le 38^e Colloque de la SNE s'est tenu au laboratoire Arago de Banyuls sur Mer du 19 au 21 septembre 2012 avec le soutien de la Société des Neurosciences (SN). Discipline à part entière de la SN, la neuroendocrinologie française se réunit tous les ans pour faire le point sur les avancées dans le domaine tout en promouvant les jeunes chercheurs de la discipline. Les 3 journées de travail ont été précédées par deux conférences plénières. La première, destinée au grand public, était présentée par P. Lebaron, directeur du Laboratoire Arago ; elle portait sur les molécules extraites de la mer et présentant un intérêt pour la recherche fondamentale, biomédicale ou industrielle. La seconde, était destinée aux congressistes ; cette conférence, dites « Conférence Jacques Benoît » est un hommage à l'un des fondateurs de la neuroendocrinologie française et illustre un axe phare de la recherche

Vie de la Société

dans ce domaine. Cette année, la conférence donnée par P. Mollard s'intitulait « Vers l'endocrinologie adaptative »; elle portait sur les réseaux organisationnels hypophysaires et leur contribution au contrôle des sécrétions pituitaires. La réunion elle-même s'est articulée autour de 4 symposiums, de 2 sessions de communications orales et de 2 séances de présentations affichées. Les 4 symposiums furent alimentés chacun par 4 conférences plénières; ils ont porté sur l'évolution

Les lauréats, sélectionnés sur dossier par un comité d'expert, ont présenté les résultats de leurs travaux au cours de la séance de clôture du colloque. À cette occasion 4 « prix posters » ont également été remis. Ceci m'amène à remercier tout particulièrement celles et ceux qui, en apportant leur soutien, ont rendu les choses possibles. Il y a, bien évidemment, les membres du bureau de la SNE et son président J.-L. Nahon dont les efforts ont permis, entre autres, le soutien par la Fondation Obélisque de 15 bourses de voyage pour les jeunes chercheurs. Nous remercions aussi chaleureusement la Société des Neurosciences pour son soutien ainsi que ses membres des disciplines concernées pour leur participation active. Nous remercions également la Direction du Laboratoire Arago, l'INSERM et le CNRS, la Région Languedoc-Roussillon ainsi que les laboratoires Pierre Fabre, SARSTEDT et GATC.

falcon@obs-banyuls.fr



Lors du congrès à Banyuls, de gauche à droite : Carole Rovère, Laura Gabriela Nisembaum, Vincent Prévot, Sandrine Chometton, Isabelle Franceschini-Laurent, Eglantine Balland, Jean-Louis Nahon, Emilie Caron et Jack Falcón

des systèmes neuroendocriniens, le contrôle de la reproduction, l'impact de l'environnement sur les régulations neuroendocrines et sur les nouveautés dans le domaine. Un accent a donc été mis sur les aspects évolutifs, environnementaux et adaptatifs de grandes fonctions neuroendocrines. L'apport de la neuroendocrinologie comparée à la discipline et l'impact des facteurs environnementaux externes (biotiques et abiotiques) et internes sur les régulations neuroendocrines, ont été soulignés. Au total, 75 communications, orales ou affichées, ont été présentées. Le colloque a réuni 111 participants dont un quart d'étudiantes et étudiants, presque 10 % d'étrangers et une bonne représentation de membres de la SN. Comme toujours, la Société de Neuroendocrinologie a marqué son soutien fort envers les jeunes. Ainsi, le président, J.-L. Nahon, a remis deux prix sponsorisés par la SNE ainsi qu'un prix sponsorisé par le laboratoire Servier.

43^e Congrès de la Société Francophone de Chronobiologie, Loches, 26-28/09/2012

| PAR MARTINE MIGAUD

Le congrès de la Société Francophone de Chronobiologie (SFC), événement organisé conjointement par l'Unité Physiologie de la Reproduction et des Comportements (PRC) de l'INRA de Nouzilly et l'Unité Psychologie des Âges de Vie (PAV), de l'Université François Rabelais de Tours, s'est tenu dans la Cité Royale de Loches du 26 au 28 septembre 2012.

La compréhension des mécanismes neurobiologiques mis en jeu dans la genèse et l'expression des rythmes biologiques ainsi que l'analyse des causes et des conséquences de leur altération constituent une composante essentielle de la recherche en neurosciences.

Ces rythmes sont en effet à la base de l'adaptation des organismes aux variations journalières et saisonnières de leur environnement. Une altération de ces rythmes biologiques peut entraîner chez l'homme en particulier, de graves troubles neurologiques, physiologiques et psychologiques. La recherche française dans ce domaine est très active et reconnue internationalement.

Ce congrès a permis d'explorer les recherches fondamentales et finalisées réalisées à la croisée de différentes disciplines. Plusieurs conférenciers invités ont présenté certains des nouveaux enjeux scientifiques, notamment en matière de rythmes veille/sommeil dans certaines pathologies et au cours du vieillissement. D'autres thématiques de recherches ont été abordées comme la photoréception en lien avec le fonctionnement de l'horloge rétinienne, les récepteurs à la mélatonine, le contrôle central des rythmes saisonniers ou bien encore les mécanismes moléculaires et les fonctions de l'horloge centrale. La SFC, qui souhaitait encourager la participation des jeunes scientifiques, étudiants et post-doctorants, a sponsorisé un prix jeune chercheur ainsi que six bourses de voyage. Les participants ont apprécié le programme proposé ainsi que la qualité des conférences pluridisciplinaires de ce congrès. Le succès de cette manifestation scientifique tient aussi aux soutiens nombreux des partenaires. Les organisateurs remercient la région Centre, la Société des Neurosciences, la fondation Planiol, le département PHASE de



Participants au congrès de la SFC

l'INRA, le centre INRA Val de Loire, le CNRS, l'Université François Rabelais de Tours, les directions des unités PRC et PAV, les laboratoires Servier, la mairie de Loches ainsi que le support logistique et administratif de la MGEN et de l'INRA.

martine.migaud@tours.inra.fr

Un nouveau club affilié à la Société !

Le Club Mouvement des yeux

| PAR SULIANN BEN HAMED

L'objectif du *Club Mouvement des yeux* est de créer un espace d'échanges et de rencontres scientifiques autour de la problématique des mouvements des yeux, à la fois comme questionnement scientifique propre et comme modèle d'étude des fonctions cognitives majeures. Nous nous intéresserons aux bases neurales des mouvements oculaires, au lien entre mouvement des yeux et processus cognitifs en amont (perception, attention spatiale, contrôle de l'action...), à la modélisation de ces processus, à leurs dysfonctions et à l'utilisation des mouvements des yeux comme marqueurs pathologiques et de remédiation. Une diversité de méthodologies sera représentée : électrophysiologie, neuropharmacologie, psychophysique, neuroimagerie, neurosciences computationnelles, modèles animaux, sujets sains et patients. Nous souhaitons que ce *Club Mouvement des yeux* favorise les échanges entre ces différentes recherches et suscite des interactions et des collaborations scientifiques de façon à rapprocher les méthodes ainsi que la recherche fondamentale de la recherche clinique. Des informations concernant la première réunion du Club vous seront communiquées ultérieurement, mais vous pouvez dorénavant et déjà nous contacter à l'adresse ci-dessous pour faire partie de la mailing liste du Club !

benhamed@isc.cnrs.fr

ABC des psychotraumas

Approches Biologiques & Cliniques

| PAR RENÉ GARCIA & CARINE CLEREN

On estime à près de 70 % le pourcentage d'individus confrontés au moins une fois dans leur vie à un événement traumatogène (guerre, catastrophe naturelle, accident, agression...), qui entraîne la mise en place d'une mémoire traumatique remettant en question le sentiment de sécurité ou l'image de soi. C'est la traumatisation, dont les symptômes (entre autres reviviscence, hypersensibilité à l'environnement, anxiété, conduites d'évitement, sentiment d'incapacité) peuvent être durables, constituant ainsi un état de stress post-traumatique (ESPT).

Durant les deux dernières décennies d'importants progrès ont été faits en recherche fondamentale (modèles animaux) et clinique (patients ESPT), dans la compréhension des bases physiopathologiques de l'ESPT. Ces recherches ont permis d'améliorer la politique d'intervention précoce auprès des personnes venant de vivre un événement grave. Cependant, il est important de poursuivre ces recherches pour comprendre les bases biologiques et neuropsychologiques (i) du développement chronique de l'ESPT et (ii) de la rechute psychotraumatique. C'est à ces objectifs que les chercheurs du Réseau national «ABC des Psychotraumas» (www.abcpsychotraumas.fr) consacrent leurs travaux depuis 2007. Le Réseau rassemble des cliniciens, des psychologues et des neurobiologistes, de divers CHU et unités de recherche (actuellement dans 9 régions), travaillant dans le domaine de la psychotraumatologie.

rene.garcia@unice.fr

carine.cleren@univ-rouen.fr

Hommage

| PAR JEAN-PAUL ROUSSEAU & ANDRÉ JEAN

Le Professeur Michel Dussardier vient de nous quitter. Dr vétérinaire, il s'était initié à la Neurophysiologie, à l'Institut Marey, sous l'égide d'Alfred Fessard et Denise Albe-Fessard. Titulaire, en 1960, de la chaire de Physiologie animale à la Faculté des Sciences de Marseille, c'est avec compétence, rigueur et une exigence toujours renouvelée qu'il a assuré d'importantes responsabilités dans les filières universitaires et la recherche. Michel Dussardier a été l'un des pères fondateurs des Neurosciences marseillaises. Ses enseignements en Physiologie animale et Neurophysiologie ont servi à la structuration du domaine et à la formation de nombreux responsables. À l'Institut de Neurophysiologie et de Psychophysiologie du CNRS, puis à l'Université, il a su créer un champ de recherche caractéristique, celui des Régulations neurovégétatives. Continuer dans les voies qu'il a ouvertes constitue le meilleur hommage que l'on puisse lui rendre.

andre.jean@univ-amu.fr

Conseil d'administration de la Société

Depuis son élection au mois de mai 2011, le Conseil s'est réuni cinq fois pour discuter de la vie de la Société. Voici les scores d'assiduité de ses membres.

5/5 : E. Audinat, A. Benazzouz, I. Dusart, N. Guérineau, C. Mulle, P. Vernier

4/5 : V. Crépel, S. Laroche, C. Le Moine, G. Masson, F. Tronche.

3/5 : M. Désarménien, N. Ravel, M. Savasta, S. Thorpe, A. Trembleau.

2/5 : V. Castellani

0/5 : J.F. Demonet, P. Hantraye

Changement de décor pour le secrétariat de la Société !

| PAR ETIENNE AUDINAT

Hébergé au sein du Neurocentre Magendie de l'Université Bordeaux Segalen depuis sa création, en 1988, le secrétariat de la Société des Neurosciences vient d'intégrer de nouveaux bureaux dans l'extension récente du Neurocentre. À cette occasion et afin d'officialiser cet hébergement, une convention a été signée entre la Société des Neurosciences et le Directeur du Neurocentre Magendie, le Dr. Pier Vincenzo Piazza. Nous tenons à le remercier très chaleureusement de continuer à accueillir gracieusement le secrétariat de la Société dans le Neurocentre et de permettre ainsi à la Société de poursuivre ses activités dans d'excellentes conditions. Bien sûr, le secrétariat fonctionne de façon indépendante du Neurocentre Magendie et il n'est peut-être pas inutile de rappeler ici son rôle.



Institut François Magendie, Bordeaux

Le secrétariat

Une équipe expérimentée au service de la Société. La vie de la Société est rythmée par le renouvellement tous les deux ans de la moitié de son Conseil d'Administration et de son Président. Dans ce contexte, le secrétariat joue un rôle primordial pour assurer une continuité dans le fonctionnement et les actions de la Société. Le secrétariat est constitué d'une équipe de trois salariés à temps plein,

Clémence Fouquet (à gauche) et Isabelle Conjat (à droite)



Francis Renaudon

expérimentés et dévoués à la réussite de la Société : Isabelle Conjat, recrutée en 1990 est la responsable administrative; Clémence Fouquet, recrutée en 2001, assure l'assistance administrative ; Francis Renaudon, recruté en 1999, est le responsable informatique. Le secrétariat reçoit ponctuellement conseils, aide technique et scientifique du Directeur scientifique Daniel Voisin et également d'autres chercheurs comme Jean-Marc Israel impliqué notamment dans la Lettre des Neurosciences.

Des tâches variées et définies

Le secrétariat est indispensable au fonctionnement quotidien de la Société, ce qui représente environ 35 % de son temps de travail :

- gestion des cotisations,
- comptabilité-administration,
- suivi informatique, sauvegardes et maintenance des serveurs.

Il coordonne également toutes les activités de la Société pour environ 65 % de son temps de travail :

- colloque biennal,
- semaine du Cerveau,
- Journée Alfred Fessard,
- relations avec des partenaires nationaux (ITMO, sociétés sœurs), des partenaires internationaux (FENS, IBRO,...)
- clubs de la Société des Neurosciences,
- Lettre des Neurosciences,
- actions de soutien aux jeunes chercheurs,
- soutien de manifestations scientifiques en rapport avec les Neurosciences,
- événements culturels et sociaux en relation avec les Neurosciences.

etienne.audinat@parisdescartes.fr