



HAL
open science

Exploration du sommeil paradoxal par neuroimagerie ultrasonore fonctionnelle

Marta Matei

► **To cite this version:**

Marta Matei. Exploration du sommeil paradoxal par neuroimagerie ultrasonore fonctionnelle. Neurosciences. Université Paris sciences et lettres, 2022. Français. NNT : 2022UPSLS086 . tel-04585304

HAL Id: tel-04585304

<https://pastel.hal.science/tel-04585304>

Submitted on 23 May 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITÉ PSL

Préparée à l'Ecole supérieure de physique et de chimie
industrielles de la ville de Paris – ESPCI UMR-8063 PHYSMED

**Exploration du sommeil paradoxal par neuroimagerie
ultrasonore fonctionnelle**

Soutenue par

Marta MATEI

Le 8 juin 2022

Ecole doctorale n° 474

**Frontières de l'innovation en
recherche et éducation**

Spécialité

Recherche interdisciplinaire

Composition du jury :

Frédéric, CANINI	
Directeur de recherche, IRBA	<i>Président</i>
Christelle, PEYRON	
Directrice de recherche, Université Lyon 1	<i>Rapportrice</i>
Pierre, POUGET	
Directeur de recherche, Institut du Cerveau	<i>Rapporteur</i>
Karim, BENCHENANE	
Directeur de recherche, ESPCI	<i>Examineur</i>
Antoine, BERGEL	
PhD, ESPCI	<i>Co-encadrant de thèse</i>
Sophie, PEZET	
Directrice de recherche, ESPCI	<i>Directrice de thèse</i>
Mickaël, TANTER	
Directeur de recherche, ESPCI	<i>Directeur de thèse</i>

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Christelle Peyron et Pierre Pouget d'avoir eu le courage de lire ce manuscrit et d'en être les rapporteurs. Merci également à Isabelle Arnulf et Karim Benchenane d'avoir fait partie de mon comité de suivi de thèse et d'avoir suivi l'avancement de mes travaux avec un regard bienveillant. Nos échanges scientifiques m'ont marquée. Merci enfin à Frédéric Canini d'avoir accepté d'examiner mon travail de thèse. Il me tarde d'échanger avec vous tous le jour J.

Ces trois années et demie de thèse ont été une expérience phénoménale. Avec des hauts et des bas (mais surtout des hauts quand même). J'en ressors grandie, intellectuellement, professionnellement et personnellement et ça c'est d'abord grâce à mes trois encadrants qui, à l'image de Cerbère le chien à trois têtes veillant sur les enfers, ont veillé sur ma thèse et à son bon déroulement (n'y voyez pas là une analogie entre ma thèse et l'enfer ! J'aime simplement la mythologie et les chiens à trois têtes).

Merci Antoine d'avoir été mon encadrant et d'avoir fait de moi ta successeuse. Tu m'as appris énormément de choses, m'a transmis ton savoir sans retenue et j'ai absorbé tout ce que j'ai pu. Tu as toujours eu le bon déroulement de ma thèse à cœur et je t'en suis reconnaissante. Le résultat est là, j'espère qu'il te procure autant de satisfaction qu'à moi.

Merci, Sophie.

Avec toi j'ai appris que le Dieu de la Recherche pouvait être facétieux, mais j'ai surtout appris à croire en ma valeur scientifique et à me faire plus confiance. Merci d'être celle qui ose dire les choses, surtout quand ça donne lieu à des compliments. C'est toujours extrêmement gratifiant d'en recevoir de ta part. Merci pour tes messages d'encouragement pendant cette rédaction éprouvante. Et merci d'avoir eu ta porte toujours ouverte et d'avoir autant échangé avec moi lors de nos nombreuses conversations. Tu m'as ouvert les yeux sur tant de choses, merci.

Et enfin, un grand MERCI à toi, Mickaël.

Merci de m'avoir fait confiance avec ce projet, et de m'avoir présentée à toutes les personnes qui venaient visiter le labo et surtout la pièce d'expérimentation comme étant « celle qui étudie les rêves ». Tu es un directeur hors du commun, toujours enthousiasmé par les nouveaux projets et incroyablement motivant. Tu as su créer un environnement de travail incroyable dans lequel chacun se sent bien. Pour toi le succès des uns est le succès de tous et c'est cette belle mentalité qui nous porte aujourd'hui. Il me tarde de voir ce que Physmed nous réserve dans les années à venir.

D'ailleurs Physmed ne serait pas ce labo incroyable sans toutes les personnes qui le constituent. Les chercheurs, l'équipe des ingénieurs et l'équipe de gestion font tourner la machine. J'ai eu la chance d'être au milieu de deux générations de doctorants et post-doctorants, certains sont déjà partis et même revenus depuis, et d'autres encore viennent seulement d'arriver. J'aimerais vous remercier tous individuellement (ceci-dit il faudrait un deuxième manuscrit pour ça et un seul me suffit amplement, du coup je ne le ferai pas), mais sachez que je pense à vous en écrivant ces lignes.

La thèse (et surtout la fin de thèse) n'est pas la meilleure période pour entretenir des relations sociales, et pourtant ! J'ai eu l'immense chance d'être entourée de personnes formidables, qui m'ont apporté beaucoup de joie et une distraction parfois nécessaire. Merci les amis, merci les troupes, merci la belle-famille très

étendue et surtout merci à mes parents. Sans vous, je ne serais (littéralement) pas là aujourd'hui, mais surtout, sans les valeurs que vous m'avez transmises je n'aurais pas pu atteindre ces objectifs que je m'étais fixée. Maintenant que cette page de ma vie se tourne, je vais pouvoir sortir de ma grotte et passer plus de temps avec vous tous. J'ai hâte !

Et parce que je garde toujours le meilleur pour la fin, comme un dessert qui arrive après un repas trop copieux mais dont on ne veut pas se priver parce qu'on sait qu'il sera merveilleux, je te remercie pour ces dix années passées à me supporter, dans mes bons comme dans mes pires moments, et on sait que la thèse n'était pas le plus joyeux. Tu as été mon *île* quand je perdais le *cap* ; on s'est effrité comme un *sablé* et on a eu la *moutarde* qui nous est montée au nez plus d'une fois pendant ce *fuc*ing* confinement ; mais aujourd'hui je suis pleine d'*espérance* d'un avenir heureux. Nous deux. Toi et moi. Moi et toi. Je n'ai qu'un mot pour te remercier : Pouet !

Bonne lecture...

TABLE DES MATIERES

RESUME	8
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION A L'ETUDE DU SOMMEIL	12
1.1 Une revue vulgarisée et historique du sommeil	14
1.1.1 La représentation du sommeil au cours de l'Histoire	14
1.1.2 L'étude des rêves	16
1.1.3 Une organisation du sommeil influencée par la lumière	18
1.2 Une revue scientifique et actuelle du sommeil	20
1.2.1 Une définition du sommeil	20
1.2.2 Les différentes phases du sommeil	20
1.2.2.1 Les rythmes du sommeil	21
1.2.2.2 L'architecture du sommeil	22
1.2.2.3 Le sommeil paradoxal, « troisième état du cerveau »	23
1.2.3 Le sommeil chez le rongeur	25
1.3 Les mécanismes physiologiques	27
1.3.1 Les réseaux neuronaux impliqués dans le cycle veille-sommeil	28
1.3.1.1 Eveil	28
1.3.1.2 Endormissement et sommeil lent	30
1.3.1.3 Sommeil paradoxal	31
1.3.2 La chronobiologie du sommeil	32
1.3.2.1 L'horloge biologique	32
1.3.2.2 La régulation homéostatique du sommeil	34
1.3.3 Les phénomènes physiologiques périphériques	36
1.4 Les fonctions connues ...	38
1.4.1 ... du sommeil ...	38
1.4.1.1 Conservation et restauration d'énergie	38
1.4.1.2 Sommeil et mémoire	39
1.4.1.3 Drainage glymphatique et nettoyage du cerveau	40
1.4.2 ... et du sommeil paradoxal	43
1.4.2.1 Développement du cerveau	43
1.4.2.2 Garder la mémoire de l'espèce	44
1.4.2.3 La mémoire aussi pendant le sommeil paradoxal	44
1.4.2.4 Du sommeil paradoxal pour oublier	45
1.4.2.5 La gestion des émotions	46
1.5 Les troubles liés au sommeil paradoxal	48
1.5.1 Trouble comportemental du sommeil paradoxal	48
1.5.2 Narcolepsie ou maladie de Gélineau	49
1.5.3 Les hallucinations liées aux troubles du sommeil paradoxal	50
CHAPITRE 2 : INTRODUCTION AUX TECHNIQUES D'ETUDE DE L'ACTIVITE CEREBRALE	52
2.1 Le fonctionnement du cerveau	54
2.1.1 L'activité neuronale	54
2.1.2 Le couplage neurovasculaire	56
2.2 Les modalités classiques d'étude fonctionnelle du cerveau	61
2.2.1 Mesures directes de l'activité neuronale	61
2.2.1.1 L'électrophysiologie	61
2.2.1.2 L'imagerie calcique	64
2.2.1.3 La magnétoencéphalographie	65
2.2.2 Mesures indirectes de l'activité neuronale	65

2.2.2.1 La tomographie par émission de positons	65
2.2.2.2 L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle	66
2.2.2.3 La spectroscopie proche infrarouge fonctionnelle	67
2.3 Une nouvelle modalité d'imagerie fonctionnelle : la fUS	68
2.3.1 L'Histoire des ultrasons	68
2.3.2 L'échographie ultrarapide	71
2.3.3 Exemples d'utilisation de la fUS	72
2.3.4 Les limites de la fUS	75
2.3.4.1 Imagerie transcrânienne limitée	75
2.3.4.2 Profondeur d'imagerie limitée	75
2.3.4.3 Omission des petits vaisseaux et des faibles vitesses de flux	75
2.3.4.4 Imagerie 3D limitée	75
2.3.4.5 Interactions possibles entre fUS et milieu d'imagerie	76
2.4 L'étude du sommeil paradoxal par imagerie fUS et EEG simultanés	77
2.4.1 Les résultats de Bergel et al., 2018	77
2.4.1.1 Hyperémie généralisée dans certaines régions du cerveau	77
2.4.1.2 Composante tonique et phasique	78
2.4.1.3 Lien avec l'activité gamma dans l'hippocampe	78
2.4.1.4 Conclusions	79
2.4.2 Comparaison avec les études antérieures	80
2.5 Problématique et objectifs de ma thèse	82
CHAPITRE 3 : METHODOLOGIE	84
3.1 Préparation de l'expérimentation pour enregistrements fUS et LFP	86
3.1.1 Préparation technique	86
3.1.1.1 Les électrodes	86
3.1.1.2 Système de porte-sonde	87
3.1.2 Préparation des animaux	88
3.1.2.1 Habituation	88
3.1.2.2 Chirurgie	88
3.1.2.3 Soins post-opératoires	89
3.2 Mise en place de l'expérimentation	91
3.2.1 Setup expérimental	91
3.2.2 Premier projet : étude des variations du volume sanguin cérébral	92
3.2.3 Deuxième projet : effet de l'absorption des ultrasons sur le sommeil paradoxal	93
3.3 Traitement des données	94
3.3.1 Recalage de l'atlas et identification des structures cérébrales	94
3.3.2 Traitement des images fUS	95
3.3.3 Traitement des signaux LFP	96
3.3.4 Sleep scoring	96
3.4 Reproductibilité des résultats de Bergel et al., 2018	98
3.4.1 Hyperémie généralisée	98
3.4.2 Composante tonique et phasique	99
3.4.3 Lien avec l'activité gamma mesurée dans l'hippocampe	99
CHAPITRE 4 : ETUDE ET CARACTERISATION DE L'ACTIVITE VASCULAIRE DANS L'ENSEMBLE DU CERVEAU DU RAT EN SOMMEIL PARADOXAL PAR IMAGERIE ULTRASONORE FONCTIONNELLE	100
4.1 Introduction du projet	102
4.2 Résultats	104
4.2.1 Hyperémie généralisée dans le cerveau	104
4.2.2 Dichotomie dans l'activité vasculaire entre les régions corticales et sous-corticales	106
4.2.3 Couplage différentiel entre l'activité LFP et vasculaire des différentes régions	109
4.2.4 Dynamique des variations de flux sanguin dans les gros vaisseaux du cerveau	110

4.2.4.1 Artères	112
4.2.4.2 Veines	113
4.2.5 Déconnexion du complexe amygdaloïde du reste du cerveau	114
4.3 Conclusion	120
4.4 Discussions	121
4.4.1 Discussion sur l'amplitude d'hyperémie et les corrélations avec le sommeil paradoxal	121
4.4.2 Discussion sur les résultats de la vascularisation	122
4.4.3 Discussion sur la décorrélation des complexes amygdaloïdes	123
4.5 Perspectives	126
CHAPITRE 5 : ETUDE DE L'EFFET DE L'EXPOSITION CEREBRALE AUX ULTRASONS SUR LA STRUCTURE DU SOMMEIL PARADOXAL	128
5.1 Introduction du projet et état de l'art	130
5.1.1 Effet de la privation de sommeil	130
5.1.2 Effet de l'exposition à la lumière	131
5.1.3 Effet de l'âge	132
5.1.4 Effet de la température ambiante	132
5.2 Hypothèse de travail	136
5.2.1 Variation de température ambiante	136
5.2.2 Variation fUS ON/OFF	137
5.3 Résultats	139
5.3.1 Effet du voltage sur la structure du sommeil paradoxal	139
5.3.2 Effet du plan d'imagerie sur la structure du sommeil paradoxal	142
5.4 Conclusion	144
5.5 Discussions	145
5.5.1 Discussion sur l'effet de la température ambiante sur le sommeil paradoxal	145
5.5.2 Discussion sur l'effet du voltage sur le sommeil paradoxal	145
5.5.3 Discussion sur l'effet du choix du plan d'imagerie sur le sommeil paradoxal	147
5.6 Perspectives	149
CONCLUSION GENERALE	150
BIBLIOGRAPHIE	156
INDEX DES ABREVIATIONS	176

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Nuit et Sommeil - Evelyn de Morgan – 1878	14
Figure 2 : Morphée et la belle endormie - Sir William Ernest Reynolds-Stephens - 1894	15
Figure 3 : Dessins des contenus oniriques de sujets atteints de cécité.	17
Figure 4 : Courbe de température au cours de 48h chez un moine.	19
Figure 5 : Exemples de tracés EEG chez l'être humain pendant les différents états de vigilance.	21
Figure 6 : Architecture du sommeil pendant la nuit.	22
Figure 7 : Enregistrements électrophysiologiques des mouvements des yeux pendant le sommeil.	23
Figure 8 : Comparaison de tracés EEG obtenus en éveil et pendant le sommeil paradoxal chez l'humain et chez le rat.	24
Figure 9 : Expérience Jovet et Sastre visant à inhiber l'action du locus coeruleus et voir l'effet sur le SP.	25
Figure 10 : Architecture du sommeil chez la souris.	26
Figure 11 : Le Baron Von Economo et le schéma d'une coupe médiane du tronc cérébral.	27
Figure 12 : Schématisation des voies réticulo-hypothalamo-corticale et réticulo-thalamo-corticale des réseaux exécutifs de l'éveil.	29
Figure 13 : Schématisation des réseaux responsables de l'endormissement et du sommeil lent.	30
Figure 14 : Schématisation des réseaux responsables du sommeil paradoxal.	31
Figure 15 : Evolution des facteurs homéostatiques et de la pression de sommeil au cours de la journée.	35
Figure 16 : Evolution de la température corporelle au cours du cycle jour-nuit chez la souris.	37
Figure 17 : Représentation de la relation entre température ambiante et sommeil chez la souris.	37
Figure 18 : Alternance veille-sommeil dans la théorie d'allocation de l'énergie.	38
Figure 19 : Adaptation du diagramme de Squire, 2004, représentant les différents types de mémoires selon leur catégorie.	39
Figure 20 : La région CA3 de l'hippocampe est responsable de la génération des <i>sharp-wave</i> et la région CA1 de celle des <i>ripples</i> .	40
Figure 21 : Le système glymphatique permet le nettoyage du cerveau pendant le sommeil grâce à la pulsativité des vaisseaux sanguins dans le parenchyme.	41
Figure 22 : Schéma récapitulatif du fonctionnement de système glymphatique.	42
Figure 23 : Comparaison de la fonction glymphatique dans trois états différents.	42
Figure 24 : La suppression du rythme thêta pendant le SP provoque un déficit de consolidation de la mémoire.	45
Figure 25 : Le replay de la mémoire pendant différentes phases des oscillations thêta joue un rôle sur la consolidation de la mémoire à long terme.	46
Figure 26 : Comparaison d'un hypnogramme d'une personne saine et d'une personne narcoleptique.	49
Figure 27 : Représentation des différents types de neurones et description de la structure d'un neurone.	54
Figure 28 : Schéma d'un potentiel d'action et d'un bouton synaptique.	55
Figure 29 : Travaux d'Angelo Mosso, 1880, sur la mesure de la pulsativité cardiaque au niveau du cerveau lors de différentes tâches cognitives.	57
Figure 30 : Marquage des artères cérébrales dans un cerveau de rat.	58
Figure 31 : L'unité neurovasculaire à différents niveaux de l'arbre vasculaire cérébral.	59
Figure 32 : Les mécanismes de « <i>feed back</i> » et « <i>feed forward</i> » entraînent une réponse hémodynamique adaptée aux besoins neuronaux.	60
Figure 33 : Schématisation des différentes configurations possibles pour l'électrophysiologie intracellulaire.	61

Figure 34 : Comparaison des enregistrements LFP obtenus simultanément à la surface et en profondeur du cortex somatosensoriel et d'un enregistrement intracellulaire d'un neurone pyramidal du même cortex.	62
Figure 35 : Schéma montrant l'ensemble de la préparation sur un patient pour un enregistrement polysomnographie avec un exemple de tracé polysomnographique classique.	64
Figure 36 : Positionnement de l'imagerie ultrasonore fonctionnelle par rapport aux autres techniques classiques d'imagerie, en termes de résolution spatiale, temporelle et de portabilité.	68
Figure 37 : Trois figures emblématiques de l'effet piézoélectrique.	69
Figure 38 : Schéma de l'effet piézoélectrique direct et indirect.	69
Figure 39 : Explication de l'échographie B-mode.	70
Figure 40 : Explication de l'échographie Doppler pulsée.	70
Figure 41 : Comparaison entre l'échographie Doppler classique et l'échographie Doppler ultrarapide.	71
Figure 42 : Evolution de l'imagerie ultrasonore fonctionnelle de 2008 à nos jours.	73
Figure 43 : Image de super-résolution 2D obtenue après l'injection de microbulles dans la circulation sanguine, chez un rat.	74
Figure 44 : Hyperémie généralisée dans l'ensemble du cerveau.	77
Figure 45 : Hyperémie composée d'une partie tonique et d'une partie phasique.	78
Figure 46 : Des bouffées d'activité de type gamma dans l'activité LFP précèdent les poussées vasculaires.	79
Figure 47 : L'intensité des bouffées de gamma rapide peut prédire l'amplitude des pics de CBV.	79
Figure 48 : Mesures de la variation de volume sanguin cérébral pendant le sommeil calme et actif chez le nouveau-né.	81
Figure 49 : Fabrication des électrodes et vérification de l'implantation.	87
Figure 50 : Schéma de la fenêtre et du système porte-sonde.	87
Figure 51 : Schéma du setup expérimental montrant les deux systèmes d'acquisition distincts (fUS et EEG).	91
Figure 52 : Schéma représentant le déroulement temporel des sessions d'enregistrement pour mon premier projet après l'habituation, la chirurgie et la période de récupération.	92
Figure 53 : Résumé de l'ensemble des plans imagés avec le nombre d'enregistrements et d'épisodes de sommeil paradoxal par plan coronal et sagittal.	92
Figure 54 : Schéma représentant le déroulement temporel des sessions d'enregistrement pour mon deuxième projet après l'habituation, la chirurgie et la période de récupération.	93
Figure 55 : Exemples de plan avec des marqueurs anatomiques facilement repérables pour la registration.	94
Figure 56 : Identification des vaisseaux dans le plan sagittal médian.	95
Figure 57 : Exemple de filtrage manuel des images composant le film Doppler, montrant le seuil utilisé et les images types retirées grâce à ce filtrage.	96
Figure 58 : Arbre de décision résumant le principe du <i>sleep scoring</i> .	97
Figure 59 : Portion d'un enregistrement indiquant les quatre états de vigilance obtenu après analyse du <i>sleep scoring</i> à partir de nos enregistrements LFP.	97
Figure 60 : Exemples d'images fUS obtenues dans les quatre états de vigilance, montrant une hyperémie spécifique au sommeil paradoxal dans un plan coronal ($\sim \beta -3,5$ mm).	98
Figure 61 : Le signal CBV moyen présente des pics d'amplitude qui correspondent aux poussées vasculaires (en rouge) dans le cortex, l'hippocampe et le thalamus sur le plan coronal $\sim \beta -3,5$ mm.	99
Figure 62 : Les poussées vasculaires sont précédées d'une intensification de l'activité gamma haut, comme décrit dans Bergel et al., 2018.	99
Figure 63 : Mesures des variations du volume sanguin cérébral (CBV) dans différentes régions cérébrales pendant les quatre états de vigilance.	105

Figure 64 : Utilisation des indices de SP tonique et phasique pour mettre en évidence différents types d'activité vasculaire par des analyses de corrélation croisée.	107
Figure 65 : Les régions sous-corticales corrélient plus fortement avec le sommeil paradoxal (tonique ou phasique) que les régions corticales et les noyaux du complexe amygdaloïde.	108
Figure 66 : Analyse exhaustive des corrélations entre l'activité vasculaire de l'ensemble des régions du cerveau et l'activité LFP mesurée dans huit régions spécifiques pendant le sommeil paradoxal.	109
Figure 67 : Diagramme de l'arbre hiérarchique des vaisseaux étudiés au cours de ce projet.	111
Figure 68 : Dynamique vasculaire dans six artères du cerveau pendant le sommeil paradoxal.	112
Figure 69 : Dynamique vasculaire dans trois veines du cerveau pendant le sommeil paradoxal.	113
Figure 70 : Décours temporel de l'enregistrement présentant un épisode de SP particulier.	114
Figure 71 : Analyses de corrélation de l'enregistrement qui présente un SP particulier.	115
Figure 72 : Matrice de connectivité moyenne montrant une dissociation du complexe amygdaloïde.	118
Figure 73 : Analyse dynamique de la corrélation entre les complexes amygdaloïdes et l'ensemble du cerveau.	118
Figure 74 : Matrices de connectivité séparées par les durées des épisodes de sommeil paradoxal.	119
Figure 75 : Une privation sélective de SP entraîne un effet rebond pendant la phase de sommeil suivante.	130
Figure 76 : Diminution du temps passé en SP lorsque l'animal est exposé à une lumière constante au lieu d'une alternance jour-nuit de 12h.	131
Figure 77 : Distribution des différents états de sommeil en fonction de l'âge chez l'humain.	132
Figure 78 : Augmentation du pourcentage de SP avec l'augmentation de la température ambiante vers la valeur haute de la ZTN.	133
Figure 79 : Evolution des proportions de sommeil lent et de sommeil paradoxal en fonction de la température ambiante.	133
Figure 80 : Une augmentation de la température ambiante entraîne une augmentation de la quantité de SP chez des souris WT alors qu'elle reste identique chez des souris MCHR1-KO.	134
Figure 81 : Mesures de la température cérébrale pendant les variations de température ambiante.	135
Figure 82 : Une variation de température ambiante entraîne des modifications du pourcentage de SP.	136
Figure 83 : L'imagerie fUS entraîne des modifications importantes sur le SP.	137
Figure 84 : Mesures calibrées de température sur fantôme de test thermique avec la séquence d'imagerie fonctionnelle.	140
Figure 85 : Une augmentation du voltage entraîne une augmentation du SP.	141
Figure 86 : Un plan d'imagerie au milieu du cerveau (β -3,6 mm) entraîne une augmentation du temps passé en SP.	143
Figure 87 : Représentation 3D du cerveau du rat et des trois plans utilisés ainsi que de la position de l'hypothalamus.	147

Résumé

« Nous passons près d'un tiers de notre vie à dormir ». Qui n'a jamais entendu cette phrase un jour ou l'autre au cours de sa vie ? Nous savons tous qu'il est important de dormir, ne serait-ce que par empirisme : une nuit blanche ou une mauvaise nuit et déjà nous devenons irritables, nous ne sommes plus capables de nous concentrer et finissons souvent par nous assoupir au premier moment propice : dans une salle d'attente, dans le bus, sur les bancs de l'amphithéâtre.

Le sommeil est un état complexe, qui aujourd'hui encore comporte de nombreux mystères, tout comme le phénomène des rêves qui questionne toujours beaucoup les spécialistes. Nous savons néanmoins que le sommeil et les troubles du sommeil sont étroitement liés au développement de maladies chroniques telles que le diabète de type 2, les risques de maladies cardiovasculaires et le développement de maladies neurodégénératives. Une des phases du sommeil a été qualifiée de « paradoxale » par un grand chercheur français du sommeil, Michel Jouvet, puisqu'elle regroupe aussi bien des aspects d'éveil, avec une activité cérébrale similaire à celle de l'éveil, et des aspects du sommeil, avec une paralysie musculaire totale. Ces dernières décennies ont permis de prêter au sommeil paradoxal plusieurs fonctions essentielles comme le développement du cerveau chez les nouveau-nés, l'encodage de la mémoire, la gestion des émotions ou encore l'adaptation sociale. De plus, l'éveil, le sommeil et le sommeil paradoxal disposent chacun de circuits neuronaux distincts qui s'activent et s'inhibent mutuellement au fur et à mesure des cycles de sommeil, pour passer d'un état à l'autre pendant que nous dormons. Les méthodes d'imagerie classiquement utilisées pour l'étude de l'activité cérébrale obligent la plupart du temps à interférer avec le sujet durant son sommeil. Il peut être nécessaire d'immobiliser ce dernier pendant la période d'acquisition, d'avoir recours à des sujets présentant des durées anormalement longues de sommeil paradoxal ou encore d'utiliser des méthodes visant à augmenter artificiellement le temps de sommeil.

Une étude récente chez le rat, combinant des mesures de l'activité électrique du cerveau par des enregistrements électrophysiologiques et de l'activité vasculaire par l'imagerie ultrasonore fonctionnelle, a permis de mettre en évidence la présence d'un afflux sanguin massif spécifique au sommeil paradoxal. L'imagerie ultrasonore fonctionnelle permet d'obtenir des mesures précises dans le temps et dans l'espace sur l'afflux sanguin dans les régions cérébrales, qui, par couplage neurovasculaire, permet de renseigner indirectement sur l'activité neuronale. Cette étude a montré des vagues d'activation vasculaire fortement corrélées à l'activité électrique dans un petit nombre de régions cérébrales. Cette hyperémie massive soulève de nombreuses questions, notamment par le fait qu'un tel phénomène physiologique doit nécessairement être énergivore alors qu'a depuis longtemps été adoptée l'idée que le sommeil servait entre autres de période de conservation, voire de restauration d'énergie.

Il nous est apparu crucial de pousser l'observation de ce phénomène à l'ensemble du cerveau, afin de pouvoir le caractériser unitairement dans chacune des régions. On peut alors chercher des patrons d'activation remarquables dans les régions connues pour jouer un rôle dans le sommeil paradoxal telles que l'hippocampe pour l'encodage de la mémoire, le cortex sensorimoteur pour le développement du cerveau ou encore l'amygdale pour la gestion des émotions. C'est pourquoi, après avoir remis en place le setup expérimental permettant de combiner les enregistrements électrophysiologiques et l'imagerie ultrasonore fonctionnelle, le premier objectif de mes travaux a été d'accroître le nombre de plans d'enregistrements, aussi bien en coronal qu'en sagittal afin de mesurer l'activité vasculaire dans la quasi-totalité du cerveau du rat pendant le sommeil paradoxal. Il nous a ainsi été possible de mesurer l'amplitude de l'hyperémie dans plus de deux cent cinquante régions cérébrales et de caractériser leur activité, confirmant la présence de cette hyperémie dans l'ensemble du cerveau du rat. De plus, nous avons mis en évidence une dichotomie dans les patrons d'activité vasculaire entre les régions corticales et sous-corticales, et nous nous sommes également intéressés à l'afflux sanguin dans les gros vaisseaux. Enfin, l'analyse

détaillée de l'activité cérébrale dans les régions a permis de mettre en avant une dissociation entre l'activité des complexes amygdaloïdes et l'ensemble du cerveau, dépendante de la durée des épisodes de sommeil paradoxal.

Dans un second temps, l'analyse des résultats de ce premier projet nous a amené à étudier les interactions possibles entre l'imagerie ultrasonore fonctionnelle et le fonctionnement du cerveau pendant le sommeil paradoxal. C'est ainsi que mon deuxième projet de thèse s'est articulé autour de l'étude de l'impact de l'absorption des ondes ultrasonores à travers différents paramètres de l'imagerie ultrasonore fonctionnelle sur l'architecture du sommeil paradoxal. Nous avons pu noter que la tension d'émission des ondes ultrasonores et la position de la sonde pouvaient significativement allonger le temps passé en sommeil paradoxal, en augmentant la fréquence des épisodes sans particulièrement impacter leur durée moyenne.

Ces travaux de thèse ont permis une caractérisation bien plus fine des phénomènes vasculaires dans la quasi-totalité du cerveau du rat pendant le sommeil paradoxal, en montrant également un impact de l'absorption des ultrasons sur cet état si particulier du cerveau.

Chapitre 1 :

Introduction à l'étude du sommeil

1.1 UNE REVUE VULGARISEE ET HISTORIQUE DU SOMMEIL

L'état de sommeil a toujours fasciné l'être humain. C'est le moment où nous sommes les plus vulnérables, pendant lequel notre esprit divague et crée des histoires dont nous nous rappelons, ou pas, au réveil, et qui la plupart du temps sont tellement rocambolesques qu'on les pensait prémonitoires (oniromancie).

Il est intéressant de remonter dans l'histoire et étudier comment les civilisations anciennes percevaient le sommeil. Grâce à leurs représentations, nous pouvons déduire leurs connaissances de l'époque.

1.1.1 LA REPRESENTATION DU SOMMEIL AU COURS DE L'HISTOIRE

Au cours de l'Antiquité grecque, il était courant de personnifier des phénomènes naturels en Dieux ; parmi les plus connus, Gaïa était la déesse de la nature, Artémis celle des animaux, Apollon le dieu du Soleil, Héphestos celui du feu. C'est ainsi qu'Hypnos, fils de Nyx déesse de la nuit, était la personnification du sommeil et était souvent représenté avec des fleurs de pavot à la main (Figure 1). Si l'on s'attarde quelques instants sur cette représentation, il est intéressant de noter que les Grecs anciens savaient déjà que le pavot avait un pouvoir somnifère puisqu'il rentre dans la composition de l'opium. Cette substance est connue pour faire rentrer dans un état second, d'inconscience, comme celui du sommeil. De plus, Hypnos vivait au bord du Léthé, le fleuve de l'oubli. Encore une fois, cette information montre que l'état de sommeil était déjà considéré comme un état second pendant lequel nous vivons mais sans se rappeler ce qui s'est passé pendant que nous dormions (à l'exception de quelques rêves).

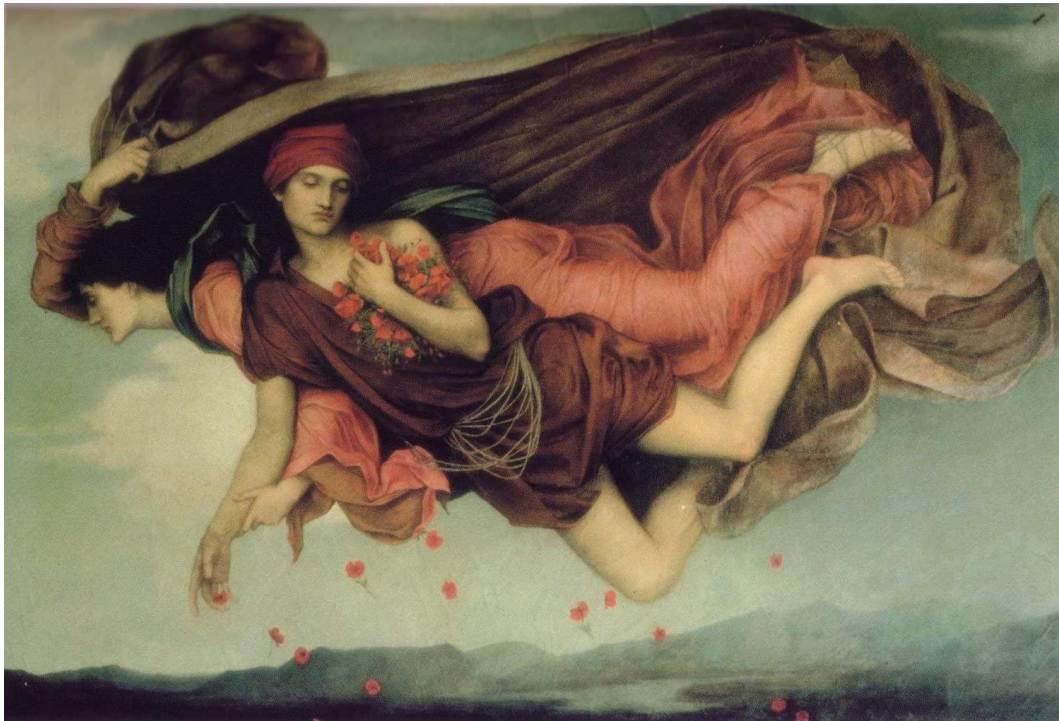


Figure 1 : Nuit et Sommeil - Evelyn de Morgan – 1878

Nyx et Hypnos sont représentés ensemble flottant dans les airs. Hypnos porte un bouquet de pavots.

Autre fait remarquable, Hypnos avait un frère jumeau, Thanatos, dieu de la mort. Indiscernables physiquement, les Grecs anciens ne savaient donc jamais si c'était le sommeil ou la mort qui venait à eux, lorsque Hypnos leur rendait visite la nuit. Cette étroite association entre le sommeil et la mort servait à rendre cette dernière moins angoissante, et à la percevoir plutôt comme « une paisible nuit » (Montaigne)

ou encore « une nuit sans rêve » (Socrate). Il est d'ailleurs intéressant de voir que le mot cimetière vient du grec ancien *κοιμητήριον*, *koimêtêrion* qui signifie « lieu où l'on dort ».

Hypnos engendra ensuite avec Nyx les mille songes, parmi lesquels Morphée, dieu du sommeil et des rêves. Il était également représenté avec des pavots (il prête d'ailleurs son nom à la morphine un dérivé de l'opium) mais plus souvent tenant dans ses bras une personne endormie et penché vers son oreille (Figure 2). Morphée est également le messager des rêves, et c'est à travers lui et les rêves qu'il crée que les Dieux communiquent avec le commun des mortels. A l'époque, les rêves étaient importants et considérés comme prémonitoires, il était important de les déchiffrer. C'étaient des présages, des avertissements ou encore des consignes. Une partie de cette introduction vulgarisée est dédiée aux rêves.



Figure 2 : Morphée et la belle endormie - Sir William Ernest Reynolds-Stephens - 1894

Morphée tient dans ses bras une jeune femme et lui susurre des rêves à l'oreille. Il porte une couronne de pavots sur la tête.

Les avis divergent longtemps sur la nécessité de dormir et ses bienfaits. C'est Galien qui est le premier à dire au II^{ème} siècle que le sommeil est un temps de repos nécessaire au cerveau, et donc à le décrire de façon positive (Florin, 2020). Mais pendant plusieurs siècles encore le sommeil est considéré comme un état inutile : Robert Macnish, médecin et philosophe écossais, écrit en 1834 que « Le sommeil est un état intermédiaire entre la veille et la mort » (Macnish, 1834).

Les religieux sont par ailleurs eux aussi partagés sur les bienfaits du sommeil. Certains, comme Frère Joseph des Vosges, considèrent que c'est la porte ouverte au péché puisque c'est une période pendant laquelle les hommes ne peuvent pas contrôler leurs érections et pertes séminales (cette observation est également faite chez le rat, comme l'a observé Michel Jouvét et son équipe en 1994 (Schmidt et al., 1994)). Les religieux tentent alors de ne plus dormir, ou bien de ne dormir que le strict minimum : les moines bénédictins pratiquent de longues veilles, des offices sont programmés pendant la nuit (les matines) et tôt le matin (prime). Mais encore une fois, cette vision est loin d'être partagée puisque certains moines, comme François de Salle préconisent de passer de bonnes nuits de sommeil car ils le considèrent important.

1.1.2 L'ÉTUDE DES RÊVES

Bien que mes travaux de thèse ne s'articulent pas autour de l'étude des rêves, il n'est pas possible de parler de sommeil, et surtout de sommeil paradoxal, sans évoquer les rêves. Au même titre que le sommeil, les rêves fascinent, c'est pourquoi je consacre une partie de cette introduction vulgarisée à leur étude historique.

Comme nous l'avons déjà vu plus tôt en évoquant Morphée, il était courant de chercher à donner un sens à nos rêves. On pensait ceux-là des messages des Dieux, ou encore des prémonitions. C'est ainsi que l'oniromancie est née. L'interprétation des rêves a commencé à être stigmatisée pendant le Moyen-Âge, et il devenait alors mal vu voire interdit de pratiquer l'oniromancie, qui était parfois perçue comme un art profane et de la sorcellerie. A la fin du 17ème siècle, le philosophe britannique John Locke qualifie les rêves comme « incohérents, frivoles et irrationnels » et de façon générale on les considérait tels des jeux d'esprit sans valeur. C'est Sigmund Freud qui rendra de nouveau populaires les rêves et notamment l'onirocritique, qui cherche à donner un sens à la symbolique des rêves, comme il peut en parler dans son livre *l'Interprétation des rêves* (Freud, 1900).

De récentes études, moins psychanalytiques, ont montré un fort intérêt pour les rêves et leur importance pour la survie de l'espèce. L'idée serait qu'un trait particulier retrouvé aujourd'hui chez tous (ou en tout cas la plupart) des êtres humains a été maintenu à travers l'évolution et doit donc avoir une certaine utilité. C'est notamment la théorie d'un psychologue finlandais, Antti Revonsuo, qui pense que les rêves sont une forme de simulation virtuelle de la menace (plus ou moins probable) qui servent d'entraînement virtuel nocturne (Revonsuo, 2000), et qui sont donc un avantage adaptatif pour l'espèce humaine. C'est comme cela qu'on explique le fait qu'une jeune maman, ou une future maman, se met à avoir plus souvent des rêves de son nouveau-né qui tombe, se fait mal ou se trouve dans une quelconque forme de danger. Elle serait ainsi en mesure de mieux réagir si ces situations arrivaient. Une autre théorie sur l'utilité des rêves serait celle d'agir comme une période pendant laquelle on assimile les comportements que nous avons appris de nos congénères pendant l'éveil. Nous ferions une révision nocturne pendant nos rêves ce qui permettrait de renforcer cet apprentissage et d'accroître la cohésion d'un groupe social. Ainsi, pendant que nous apprenons de nouveaux comportements sociaux la journée, nous les mettons en pratique la nuit, pendant les rêves, dans une forme de simulation de la réalité (Revonsuo et al., 2015).

Une question qui revient souvent dans l'étude des rêves est celle de leur contenu. Wilson et son équipe mettent en évidence en 1994 une réactivation de certains neurones pendant le sommeil identique à l'activation d'éveil (Wilson and McNaughton, 1994). Ils ont réussi à montrer qu'après une période d'apprentissage d'un labyrinthe, les cellules de lieu des animaux (neurones de l'hippocampe qui s'activent spécifiquement lorsque l'individu se trouve dans une zone spatiale donnée de la carte mentale de l'environnement) se réactivaient séquentiellement pendant leur sommeil, de la même façon que pendant l'éveil, montrant ainsi que les neurones jouent un « playback » de leur activité d'éveil pendant le sommeil. C'est ensuite au tour de l'équipe de Stickgold de montrer une forme de continuité entre éveil et rêves et l'effet bénéfique de ces rêves sur la mémoire. Après avoir fait dormir des étudiants qui avaient joué à un jeu de mémoire (un labyrinthe virtuel), les auteurs se sont rendu compte que ceux qui avaient rêvé de près ou de loin du jeu pendant leur sieste, obtenaient de meilleurs résultats à la session suivante que ceux qui n'avaient pas rêvé ou pas dormi (Wamsley et al., 2010).

Qu'en est-il des rêves des personnes qui présentent des handicaps tels la cécité, la surdité, la paraplégie ou l'amputation d'un membre ? Il est légitime de se demander si le contenu de leurs rêves diffère de celui

des personnes qui ne souffrent d'aucun de ces maux, d'autant si l'on part du principe qu'il y a une continuité entre la vie réelle et la vie rêvée. Plusieurs études ont été menées sur ce sujet et il s'avère que le contenu des rêves des personnes sourdes-muettes est indiscernable de celui des sujets sains (Voss, 2011). Les personnes atteintes de cécité ont également des rêves en images et sont même capables de dessiner ces rêves (Figure 3) (Bertolo et al., 2003). Les personnes amputées semblent rêver de leur corps intact, tel qu'il était avant l'amputation (Vetrugno et al., 2009) et les paraplégiques (qu'ils soient acquis ou de naissance) rêvent de marche (Saurat et al., 2011). Ces deux résultats pointent vers deux théories sur la représentation du corps dans les rêves : la première baserait le schéma corporel sur une représentation que nous nous en faisons au cours de l'enfance (et donc avant la plupart des événements qui ont mené à une amputation ou paralysie) ; la deuxième baserait le schéma corporel sur celui que nous voyons dans notre entourage, par l'intermédiaire des neurones miroirs (les mêmes qui entreraient en jeu dans l'assimilation des comportements au sein d'un groupe social) (Arnulf, 2004).

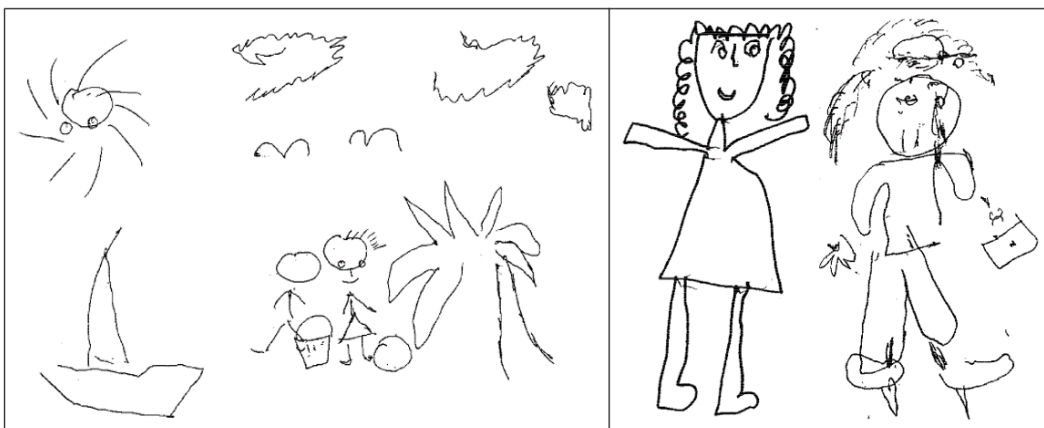


Figure 3 : Dessins des contenus oniriques de sujets atteints de cécité.
Adapté de (Bertolo et al., 2003).

L'onirocritique est un domaine d'étude compliqué puisque les rêves, par définition, sont subjectifs. Il est donc nécessaire d'appliquer les mêmes règles d'analyses qu'on applique au traitement de la douleur par exemple, un autre domaine cognitif subjectif : on doit donc objectiver le contenu des rêves pour rendre leur analyse la plus exacte. Ainsi, le contenu des rêves est décrit selon des critères bien précis, en utilisant un vocabulaire défini. Malheureusement, même en appliquant un tel protocole, il est encore possible d'influencer le sujet. C'est pourquoi pendant de nombreuses années les chercheurs du sommeil pensaient que les rêves n'avaient lieu que pendant le sommeil paradoxal : la méthode alors utilisée pour recueillir les récits de rêves a introduit un biais qui faisait que la grande majorité des récits étaient rapportée après du sommeil paradoxal, et quasiment jamais après du sommeil lent alors qu'en réalité il y en a autant dans un cas comme dans l'autre (Dement and Kleitman, 1957a; Foulkes, 1962; Nielsen, 2000).

La question du contenu des rêves et de leur chronologie a également beaucoup intéressé les chercheurs. Plusieurs études ont été faites et il en ressort qu'il faut avoir passé cinq à sept jours dans un nouvel environnement pour que les éléments de ce nouvel environnement commencent à être intégrés dans la vie rêvée (Nielsen and Powell, 1989). Michel Jovet a poussé l'observation sur des sujets qui se trouvaient dans un environnement exceptionnel pendant de longues périodes. Il a montré que les rêves de ces personnes n'incorporaient pas particulièrement plus les éléments de leur nouvelle vie, au contraire, ils avaient tendance à rester axés sur leur vie habituelle.

Il est intéressant de finir cette partie sur les rêves en évoquant les rêveurs lucides, ces rares personnes qui ont la capacité de prendre le contrôle du déroulement de leurs rêves. Ils présentent en effet un intérêt particulier pour l'étude des rêves puisque, restant conscients pendant leurs rêves, ils sont capables de communiquer avec l'extérieur, le monde de l'éveil, notamment par l'intermédiaire de mimiques faciales. De plus, les rêves lucides sont un bon moyen de se débarrasser de cauchemars récurrents, puisqu'en changeant volontairement la fin d'un cauchemar, ce dernier ne serait plus aussi émotionnellement chargé et il serait alors possible de ne plus le faire. Il est également intéressant de voir qu'une grande proportion de personnes narcoleptiques sont aussi des rêveurs lucides, jusqu'à 77% contre 49% dans la population contrôlée (Dodet et al., 2015).

1.1.3 UNE ORGANISATION DU SOMMEIL INFLUENCEE PAR LA LUMIERE

Contrairement à ce que nous pourrions croire, le sommeil de l'homme n'a pas toujours été tel que nous le connaissons aujourd'hui. Malheureusement, assez peu de références documentent l'état du sommeil avant le XXe siècle. Cependant, les travaux de Roger Ekirch, historien professeur à l'Université de Virginia Tech en Virginie, permettent d'avoir une vision historique globale de l'Antiquité aux temps modernes, dans son livre *At Day's Close : A History of Nighttime* (Ekirch, 2013). C'est ainsi que nous apprenons qu'avant la révolution industrielle et l'avènement de l'éclairage électrique et public, le sommeil était souvent biphasique, donc entrecoupé au milieu de la nuit par une phase d'éveil (Claustrat, 2014). L'expression qui veut qu'on se demande si « le jeu en vaut la chandelle » donne une partie d'explication à ce phénomène. A l'époque où l'on s'éclairait encore à la bougie, ces dernières étant chères, en consumer une était un luxe. C'est pourquoi avant de relancer une partie de jeu, comme un jeu de cartes, on se demandait au préalable s'il valait vraiment le coût de brûler une bougie.

Ainsi, à la nuit tombée, on préférait aller se coucher tôt, se lever environ quatre heures plus tard et s'éclairer à la lumière de la lune (d'autant plus lorsqu'elle était pleine) pour continuer un ouvrage, marcher, aller vérifier que tout était en ordre dans la maison comme aux étables, ou encore prier, méditer sur la journée à venir et faire des enfants dans l'intimité de la nuit (on pensait alors que les enfants conçus pendant cette veille étaient en meilleure santé que les autres) (Garnier, 2019). Après cette veille nocturne, on allait ensuite se recoucher au petit matin jusqu'à l'aube. D'ailleurs, cette veille se nommait « *watch* » en anglais, ce qui a très probablement donné lieu à l'expression « *to keep watch* » : monter la garde, pendant la nuit.

Cette répartition du sommeil dans la nuit était dépendante des saisons, puisque l'hiver les nuits sont bien plus longues que l'été. On le voit chez les moines Bénédictins qui en hiver se levaient pour prier aux matines (qui ont lieu huit heures après le début de la nuit) et allaient ensuite se recoucher jusqu'au lever du jour. En été en revanche, les nuits étant plus courtes, le sommeil ne se faisait qu'en une fois la nuit et était complété par un repos qui suivait la prière de sexte (à la sixième heure de la journée, vers midi), qui a d'ailleurs donné son nom à la sieste de l'après-midi. Cette répartition biphasique du repos est encore en pratique chez certains moines et l'équipe d'Isabelle Arnulf a ainsi pu étudier leur sommeil, notamment au moyen des mesures de leur température interne (Arnulf et al., 2011). En effet, la température corporelle change au cours de la journée : elle est la plus basse pendant les périodes de sommeil, et plus élevées pendant celles d'éveil, en suivant un rythme cyclique. Cette alternance des températures se fait en anticipation de chaque changement d'état (éveillé ou endormi) et est donc prédictive du cycle veille-sommeil (Harding et al., 2019). C'est en se basant sur ces connaissances que l'équipe d'Isabelle Arnulf a pu observer, à l'aide de capteurs de température ingérés par les moines, que leur température corporelle suivait la répartition biphasique de leurs périodes de sommeil. Alors qu'elle descend pendant le sommeil,

on voit sur la courbe (Figure 4) qu'il y a un plateau qui se met en place une heure et demie avant le réveil du moine pour les matines. Selon les auteurs, le corps s'est adapté à leur rythme de vie, préparant la température corporelle à suivre cette courbe particulière. Nous aborderons plus en détails les changements de température au cours du cycle de sommeil au chapitre 1.3.3 Les phénomènes physiologiques périphériques.

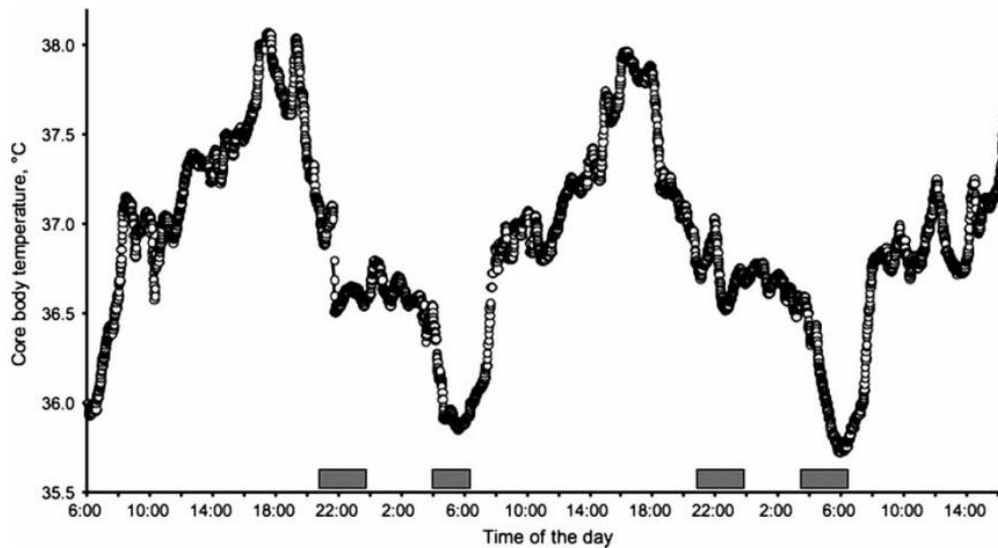


Figure 4 : Courbe de température au cours de 48h chez un moine.

En gris les périodes de sommeil. Un plateau apparaît une heure et demie avant les matines, période d'éveil nocturne du moine. Adapté de (Arnulf et al., 2011).

Avec la révolution industrielle et l'apparition de l'éclairage public et de l'électricité, les rythmes de sommeil ont évolué (Navara and Nelson, 2007; Ekirch, 2013; Claustrat, 2014). Les soirées se sont rallongées et les nuits condensées. Ainsi, plutôt que dormir deux fois quatre heures, il devenait courant d'enchaîner huit heures de sommeil d'une traite. Nous arrivons également dans une époque où l'amélioration des systèmes industriels bat son plein et de plus en plus de machines tournent 24h sur 24h, ce qui fait se généraliser le travail de nuit.

De nos jours, la lumière artificielle est omniprésente et il est maintenant de connaissance générale que la lumière des écrans qui nous entourent perturbe notre sommeil et entraîne une augmentation de l'envie de dormir au cours de la journée (Green et al., 2017; Aulsebrook et al., 2018). De nombreuses études montrent qu'en occident notre temps de sommeil a diminué d'une vingtaine de minutes par nuit sur les trente à quarante dernières années (étude comparative faite en Finlande entre 1972 et 2005 : Kronholm et al., 2008; étude faite aux USA entre 1975 et 2006 : Knutson et al., 2010). Les sujets de ce type d'études longitudinales notent également que la qualité de leur sommeil est de moins en moins bonne (étude comparative faite en Suède entre 1968 et 2005 : Rowshan Ravan et al., 2010).

Or, de nombreux liens ont été faits entre perturbations du sommeil et le développement de problèmes de santé divers tels que les problèmes cardiovasculaires (Wolk et al., 2005; Cappuccio et al., 2011; Kwok et al., 2018), l'obésité chez l'adulte et l'enfant (Cappuccio et al., 2008; Young, 2008; Miller et al., 2018), la résistance à l'insuline (Van Cauter, 2011) et le diabète (Cappuccio et al., 2009; Chattu et al., 2019). L'influence des perturbations du sommeil sur le développement de troubles neurodégénératifs (maladies progressives qui affectent le cerveau et les capacités mentales) est également bien documentée (Spira et al., 2014; Musiek and Holtzman, 2016; Wennberg et al., 2017; Owen and Veasey, 2020). Cette interconnexion entre troubles du sommeil et problèmes de santé fait de l'étude du sommeil un enjeu sociétal important aujourd'hui.

1.2 UNE REVUE SCIENTIFIQUE ET ACTUELLE DU SOMMEIL

1.2.1 UNE DEFINITION DU SOMMEIL

Le sommeil est un état propre à chaque espèce qui se caractérise par une perte de conscience qui survient régulièrement au cours de la vie. Chaque espèce animale le vit différemment. Alors que nous sommes des animaux diurnes (c'est-à-dire que nous vivons le jour et dormons la nuit), d'autres sont nocturnes (vivent la nuit et dorment le jour), d'autres encore sont crépusculaires (vivent au crépuscule et dorment le reste du temps) et enfin, certains ne sont ni l'un ni l'autre mais profitent de chaque instant de sécurité pour se reposer. Les animaux chassés (herbivores) ont le sommeil moins long que les animaux chasseurs (carnivores).

Malgré ces différences spécifiques (au sens « propre aux espèces »), un consensus global a été adopté, regroupant les informations obtenues notamment par les travaux de Flanigan et Tobler (voir [Siegel, 2008](#)) pour une revue sur le sujet), sur différentes espèces animales. C'est ainsi que le sommeil est aujourd'hui défini par quatre caractéristiques :

- Un état d'immobilité réversible ; excepté dans des cas pathologiques que nous évoquerons au chapitre 1.5 Les troubles liés au sommeil paradoxal, le dormeur ne bouge pas, mais finit toujours par sortir de cet état et redevient conscient et mobile.
- Un seuil d'excitabilité élevé ; le dormeur perçoit moins les stimuli extérieurs qu'en éveil. Ainsi, chuchoter à côté de quelqu'un qui dort ne suffit pas à le réveiller, il faut parler plus fort, voir crier dans certains cas.
- Une régulation homéostatique ; une privation de sommeil entraîne un besoin accru de dormir et surtout, pendant le prochain sommeil, une forme de « rebond de sommeil » aura lieu et une compensation du manque précédent sera mise en place.
- Une posture propre à chaque espèce ; les Hommes dorment allongés, souvent dans des lits ou structures similaires, mais les chauves-souris dorment la tête en bas, les chevaux passent une partie de leur sommeil debout (mais s'allongent en sommeil paradoxal), et les requins dorment en nageant sinon ils meurent noyés. De plus, étroitement lié à la posture, l'aspect social du sommeil met en évidence que certaines espèces, comme les rats, ont tendance à dormir en groupes, les uns sur les autres.

Ces critères permettent de distinguer le sommeil du coma et de l'hibernation qui sont respectivement un état de perte de conscience dont on ne peut être tiré même avec des stimuli extérieurs et un état d'hypothermie régulée pendant lequel le métabolisme est diminué pour conserver l'énergie au cours de l'hiver où la nourriture est plus rare.

1.2.2 LES DIFFERENTES PHASES DU SOMMEIL

Dans cette partie, nous allons voir en détails les caractéristiques électrophysiologiques de ces différents stades de sommeil chez l'humain et voir comment ils s'ordonnent pendant une nuit « classique ». Nous allons ensuite nous intéresser de plus près au sommeil paradoxal, puisque c'est une notion importante de ce manuscrit, en revenant sur les études princeps qui ont permis de le décrire et comprendre pourquoi il est particulier. Enfin, nous verrons le parallèle de ces observations chez le rat, puisqu'il s'agit du modèle animal utilisé au cours des expérimentations décrites plus tard ici.

1.2.2.1 LES RYTHMES DU SOMMEIL

Le sommeil est constitué d'une alternance de sommeil lent et de sommeil paradoxal qui se distinguent par un ensemble de paramètres physiologiques différents (fréquence respiratoire, rythme cardiaque, température corporelle ...), mais aussi et surtout par l'activité électrique du cerveau.

L'activité cérébrale a été étudiée pour la première fois en utilisant l'électroencéphalographie qui permet de mesurer les variations électriques dans le cerveau qui sont le résultat de l'activité neuronale (voir le chapitre 2.2.1.1 L'électrophysiologie). Ces variations ont été catégorisées chez l'être humain en différentes ondes qui servent à distinguer les différents états du cerveau (Figure 5).

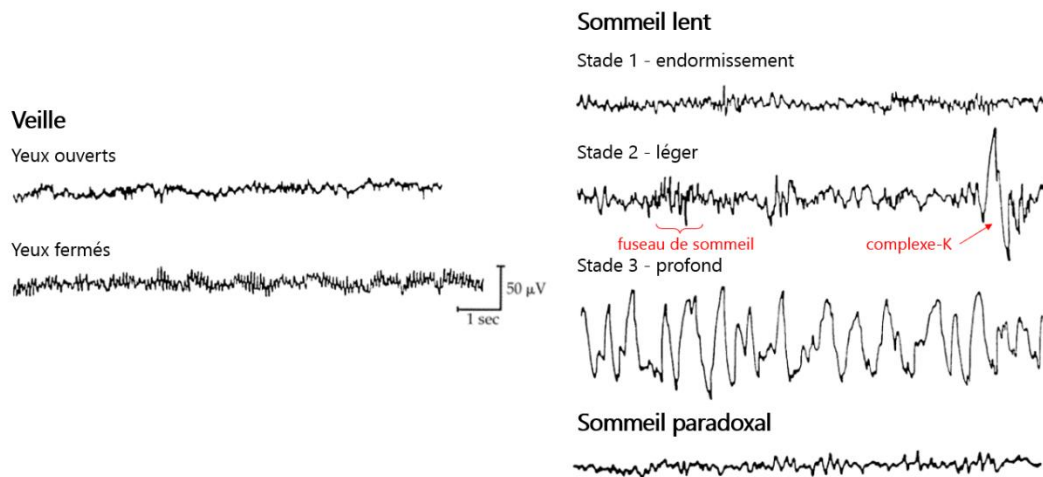


Figure 5 : Exemples de tracés EEG chez l'être humain pendant les différents états de vigilance.

L'éveil est caractérisé par un tracé globalement désynchronisé, avec cependant deux oscillations qui ressortent : les ondes bêta (13 à 30 Hz) lorsque les yeux sont ouverts et les ondes alpha (8 à 12 Hz) lorsqu'ils sont fermés. Le sommeil lent est sous-divisé en trois stades, présentant chacun leurs particularités. Le stade 1 d'endormissement est un stade de transition entre l'éveil et le sommeil, et se compose d'un mélange d'ondes bêta et alpha. Le stade 2, de sommeil lent léger, voit les complexes K apparaître, qui sont des oscillations uniques de grande amplitude, et surtout des fuseaux de sommeil, qui correspondent à des trains d'ondes à plus haute fréquence (8 à 14 Hz). Le stade 3, de sommeil lent profond, est celui dans lequel les oscillations sont les plus lentes, on n'y retrouve plus que des ondes delta (0,5 à 4 Hz) dans le cortex. Le sommeil paradoxal est caractérisé par un tracé électroencéphalographique proche de celui d'éveil.

Le sommeil lent présente différentes périodes pendant lesquelles les oscillations ne sont pas les mêmes, ce qui lui a valu d'être sous divisé en différents stades :

- Le stade 1, de transition en sommeil, est notamment caractérisé par les ondes bêta (13 à 30 Hz), caractéristiques de l'éveil, et le ralentissement des ondes alpha (8 à 12 Hz), qui s'activent lorsque nous fermons les yeux.
- Le stade 2, de sommeil lent léger, est marqué par l'apparition d'ondes plus lentes mais avec une plus grande amplitude, et notamment les complexes K qui sont des oscillations delta (de 0,5 à 4 Hz) qui ne durent qu'une seconde. Ce stade est aussi caractérisé par l'apparition des fuseaux de sommeil, qui sont des périodes pendant lesquelles l'activité électrique présente des trains d'ondes à plus haute fréquence (8 à 14 Hz) et d'amplitude moyenne qui durent généralement d'une à deux secondes. Ces fuseaux sont produits par des interactions entre les neurones thalamiques et les neurones corticaux (De Gennaro and Ferrara, 2003).

- Le stade 3, de sommeil profond, anciennement divisé en stade 3 et 4, se caractérise par les ondes delta (0,5 à 4 Hz), les complexes K se font plus rares, et l'imagerie fonctionnelle (IRMf) montre une consommation en oxygène bien plus faible, ce qui implique une activité neuronale globalement plus faible. Outre l'activité électrique des neurones, il y a d'autres marqueurs physiologiques spécifiques à ce stade du sommeil comme le tonus musculaire réduit et la fréquence respiratoire et cardiaque qui diminuent sous l'influence du système parasympathique. On distingue parfois les stades 3 et 4 sur la base de la régularité de l'activité delta.

Le sommeil paradoxal, quant à lui, est celui dont il est le plus difficile de se réveiller, et est caractérisé par un tracé électroencéphalographique proche de celui d'éveil (Figure 5). Comme nous le verrons dans la suite du chapitre cet état particulier du cerveau n'est pas un stade de sommeil lent, mais bien un état à part entière.

1.2.2.2 L'ARCHITECTURE DU SOMMEIL

Comme nous l'avons vu précédemment, le sommeil comprend du sommeil lent divisé en plusieurs stades chez l'humain et du sommeil paradoxal qui vont alterner cycliquement au cours de la nuit. Nos nuits sont constituées en moyennes de trois à six cycles d'environ une heure et demie chacun, dont la composition varie au cours de la nuit (Figure 6), mais qui se terminent invariablement par du sommeil paradoxal.

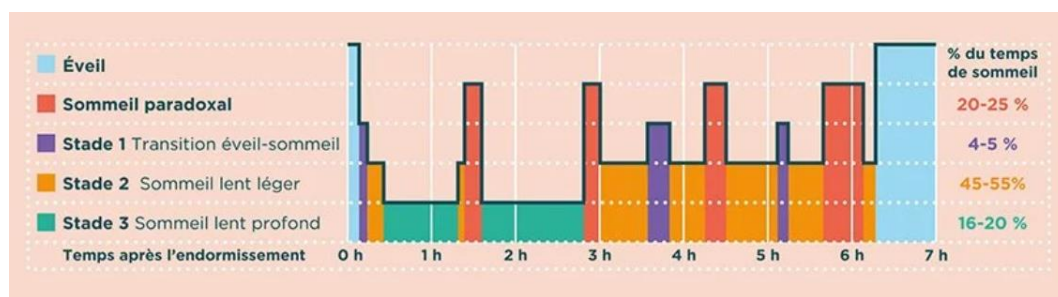


Figure 6 : Architecture du sommeil pendant la nuit.
Adapté de Inserm/Pinci, Alexandra.

En début de nuit, le sommeil sera plus profond, composé en grande partie de stade 3. La réponse aux stimuli est fortement diminuée et si on arrive à réveiller un dormeur au stade 3, ses facultés mentales seront impactées parfois jusqu'à trente minutes après le réveil (Wertz et al., 2006), à cause de l'inertie du sommeil (Hilditch and McHill, 2019; Tassi and Muzet, 2000) bien plus importante après ce stade. C'est pendant ce stade que la plupart des épisodes de somnambulisme et de terreurs nocturnes apparaissent (Zadra and Pilon, 2011), mais c'est aussi le sommeil le plus récupérateur, où le corps (re)construit les tissus et les os et renforce le système immunitaire (Gamaldo et al., 2012).

En fin de nuit, le sommeil est composé à 50% de sommeil lent léger (stade 2), et 50% de sommeil paradoxal. Cette répartition est également dépendante de la dette de sommeil, ce qui veut dire que si une nuit a été particulièrement mauvaise, le sommeil sera plus profond la suivante.

Le sommeil change aussi pendant la vie : le sommeil lent est plus profond pendant la croissance puis devient plus léger en vieillissant. Cela pourrait expliquer que les troubles du sommeil apparaissent aussi à partir de l'âge adulte, puisque la proportion de sommeil lent profond (stade 3) est de moins en moins importante, alors qu'il est le stade le plus important pour la récupération et le renforcement du système immunitaire notamment (Gamaldo et al., 2012). Le sommeil paradoxal évolue également en vieillissant puisqu'il est plus long dans les premières années de vie et diminue ensuite avec l'âge.

1.2.2.3 LE SOMMEIL PARADOXAL, « TROISIEME ETAT DU CERVEAU »

Le sommeil paradoxal est la phase de sommeil pendant laquelle nous sommes le moins attentif aux stimuli extérieurs et par conséquent plus difficiles à réveiller. Il apparaît en fin de cycle de sommeil, et plus nous avançons dans la nuit, plus la durée de sommeil paradoxal augmente au détriment des autres phases de sommeil, aussi bien qu'au petit matin, nos cycles de sommeil sont compris à moitié de sommeil lent léger (stade 2) et à moitié de sommeil paradoxal (SP). Le SP est aussi caractérisé par des fluctuations de la fréquence respiratoire et cardiaque, des petits mouvements (appelés « *twitches* » en anglais) au niveau des extrémités et de la face et des membres, une érection des organes pelviens et une perte de la thermorégulation. C'est aussi la période pendant laquelle nous faisons les rêves les plus intenses d'un point de vue sensationnel et émotionnel, et ceux dont nous nous rappelons le mieux ; le SP étant suivi d'une phase d'éveil qui permet potentiellement d'ancrer le souvenir du rêve et ainsi permettre les rappels de rêve.

Le sommeil paradoxal est différent des autres stades de sommeil d'un point de vue physiologique puisqu'il n'est pas caractérisé par des ondes électriques lentes mais, au contraire, par des rythmes neuronaux très proches de ceux mesurés pendant l'éveil, par l'apparition de mouvements oculaires rapides et l'absence de tonus musculaire. Michel Jouvet a qualifié le sommeil paradoxal de troisième état du cerveau puisque d'après lui, ses caractéristiques physiologiques mélangeant éveil et sommeil le détachaient trop du sommeil lent pour en faire un stade au même titre que le sommeil lent léger ou profond.

1.2.2.3.1 MOUVEMENTS OCULAIRES RAPIDES

Nathaniel Kleitman et son étudiant Eugene Aserinsky ont découvert au cours d'une étude sur les premiers enregistrements électroencéphalographiques (EEG) de volontaires endormis, des périodes durant lesquelles les yeux des volontaires bougeaient en saccades (Aserinsky and Kleitman, 1953) (Figure 7). Une étude plus approfondie de ce phénomène avec William Charles Dement, un autre étudiant de Kleitman, a permis de mettre en évidence une corrélation entre l'apparition de ces saccades oculaires et une augmentation de l'amplitude des signaux EEG mesurés simultanément (Dement and Kleitman, 1957b). La présence de ces mouvements oculaires spécifiques a valu à cette phase de sommeil d'être connue comme la phase de sommeil aux mouvements oculaires rapides (MOR ou Rapid-Eye-Movement sleep – REM en anglais).

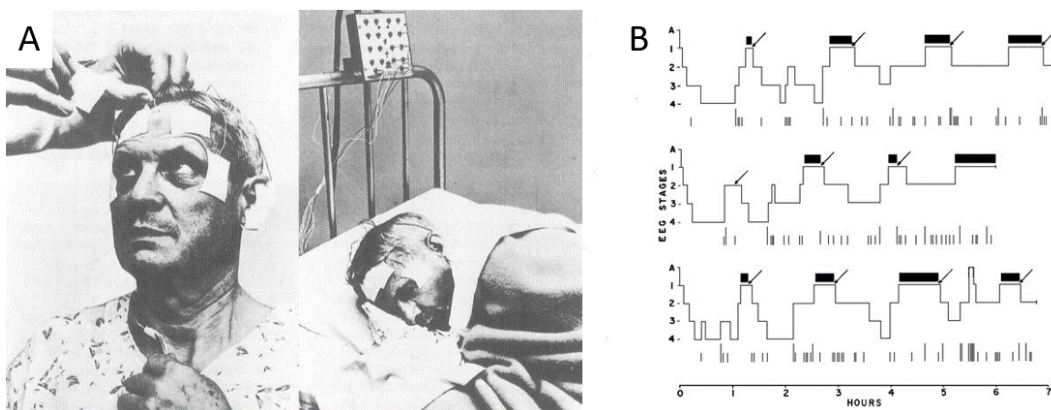


Figure 7 : Enregistrements électrophysiologiques des mouvements des yeux pendant le sommeil. (A) Exemple de setup expérimental utilisé par Aserinsky et Kleitman. (B) Exemple d'hypnogrammes obtenus chez des sujets normaux. Les bandes noires représentent les périodes d'activité oculaire, ce qui n'est pas sans rappeler la représentation du sommeil paradoxal dans les hypnogrammes aujourd'hui. Adapté de (Dement and Kleitman, 1957b).

Ils ont ensuite fait le lien entre ces MOR et les rêves. Une étude a montré que la direction des MOR est définie par le rêve : des personnes assistant à un match de tennis en rêve ont des MOR principalement horizontaux de droite à gauche, mais des personnes rêvant de monter un escalier vont avoir des MOR principalement verticaux (Dement and Kleitman, 1957b).

1.2.2.3.2 RYTHMES EEG SIMILAIRES A L'ÉVEIL

Le sommeil paradoxal présente également une activité électrique cérébrale, mesurée par électroencéphalographie, très proche de l'activité d'éveil, à tel point que parfois, et en fonction des espèces, il est très difficile de les discerner à l'œil nu (Figure 8). Chez le rat, le modèle animal utilisé au cours de ma thèse c'est le rythme thêta qui est prédominant pendant le sommeil paradoxal comme pendant les périodes où l'animal court et explore son environnement (voir chapitre 1.2.3 Le sommeil chez le rongeur).

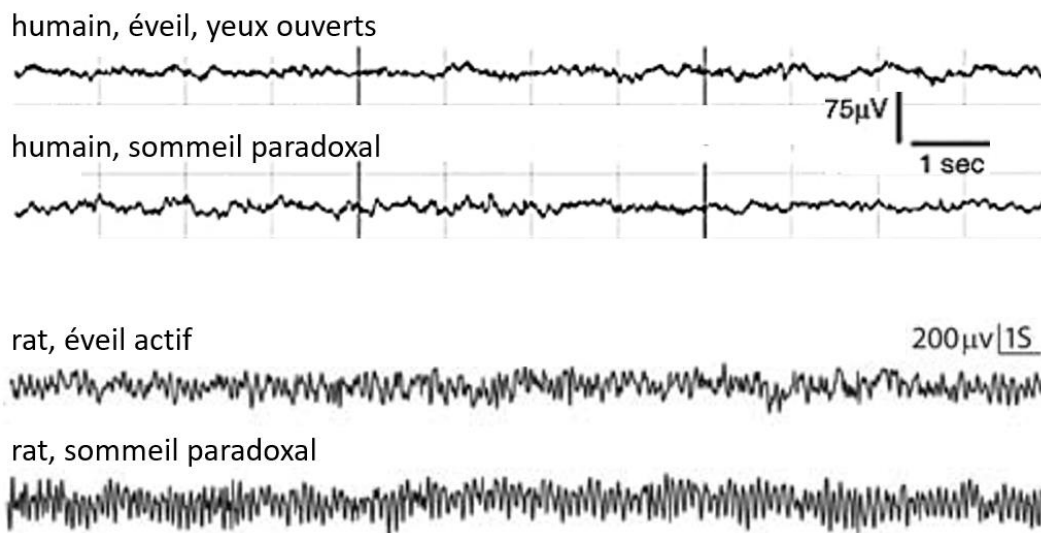


Figure 8 : Comparaison de tracés EEG obtenus en éveil et pendant le sommeil paradoxal chez l'humain et chez le rat.

On observe que les tracés d'éveil et de sommeil paradoxal sont très similaires au sein de chaque espèce. Adapté de (Nir et al., 2013; Fang et al., 2010).

1.2.2.3.3 ATONIE MUSCULAIRE

C'est en regardant des chats dormir, et passer de la position du sphinx à une position couchée sur le côté, que Michel Jouvet s'est intéressé à ce qu'on appelle aujourd'hui le sommeil paradoxal. En étudiant simplement l'activité neuronale et musculaire de ces chats pendant qu'ils dormaient, il a pu mettre en évidence une période durant laquelle l'activité cérébrale était très similaire à celle d'éveil, accompagnée en plus des MOR décrits par Kleitman et Aserinsky, mais dont le tonus musculaire était nul, on parle d'atonie musculaire. C'est cette association inattendue de caractéristiques d'éveil et de sommeil qui a mené Michel Jouvet à appeler cette phase de sommeil le « sommeil paradoxal », en opposition au « sommeil orthodoxe » qu'est le sommeil lent.

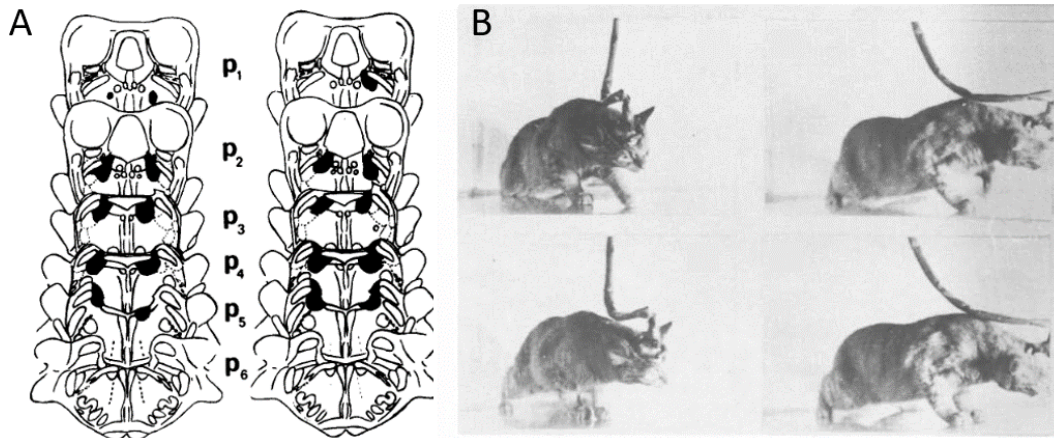


Figure 9 : Expérience Jovet et Sastre visant à inhiber l'action du locus coeruleus et voir l'effet sur le SP.

(A) Ablation (en noir) de la zone du locus coeruleus. (B) Photographies d'un chat sans locus coeruleus. L'atonie musculaire du SP est annulée et le chat présente des comportements oniriques stéréotypés : ici on le voit explorer son environnement ventre au sol. Adapté de (Sastre and Jovet, 1979).

La première expérience de Jovet pour localiser l'origine du SP a consisté en des études lésionnelles et notamment de l'ablation d'une grande partie du cerveau, à l'exception du tronc cérébral, du bulbe olfactif, de l'hypophyse et de la partie ventrale de l'hypothalamus. Ce type de préparation, qu'on appelle « chat pontique », peut survivre plusieurs semaines si elle est bien soignée. Il a alors remarqué que les chats pontiques continuaient à présenter du sommeil paradoxal. C'est notamment après avoir rêvé de la bouteille de whisky « Dimple », dont la forme en fossettes rappelle celle des locus coeruleus dans le cerveau, qu'il a su définir que c'était le locus coeruleus qui était responsable de cette atonie musculaire, ce qu'il qualifiait lui-même de découverte par sérendipité (Jovet, 2013). Il a donc ensuite mené des expériences qui visaient au contraire à inactiver le locus coeruleus, par une technique de coagulation localisée, pour étudier son effet sur le SP (Figure 9). Jovet a alors pu observer des chats faire leur toilette, chasser et sauter tout en étant en SP comme l'attestaient les mesures prises en EEG, et il a qualifié ces observations de « comportements oniriques ». Une étude contrôle a été menée pour confirmer la spécificité du locus coeruleus dans son action sur l'atonie musculaire (Sastre and Jovet, 1979), et des lésions contrôles réalisées autour des locus coeruleus n'ont présenté aucun effet (Jovet and Delorme, 1964).

1.2.3 LE SOMMEIL CHEZ LE RONGEUR

L'être humain et le rongeur comme le rat, le modèle animal que j'ai utilisé pendant ma thèse, sont deux animaux avec des rythmes de vie différents. Alors que nous sommes des animaux diurnes, les rongeurs eux sont des animaux nocturnes, qui de plus, ont un sommeil beaucoup plus morcelé que celui de l'être humain, probablement du fait d'être des proies dans la nature (Figure 10).

Leur sommeil est donc réparti au cours des 24h, avec les périodes de jour où ils dormiront plus fréquemment et profondément (animaux nocturnes). Dans les animaleries des centres de recherche, les rongeurs sont hébergés dans des pièces dont la lumière est fixée sur des cycles de 12h, avec 12h d'illumination reproduisant la période de jour, et 12h où les lumières sont éteintes reproduisant la période de nuit. De plus, les cycles de sommeil des rongeurs sont légèrement différents de ceux des humains dans le sens où leur sommeil lent n'est pas sous-divisé en différents stades. Ainsi, les rongeurs vont alterner entre sommeil lent et sommeil paradoxal pendant les périodes de jour et moins fréquemment pendant les périodes de nuit où ils sont plus actifs (Figure 10).

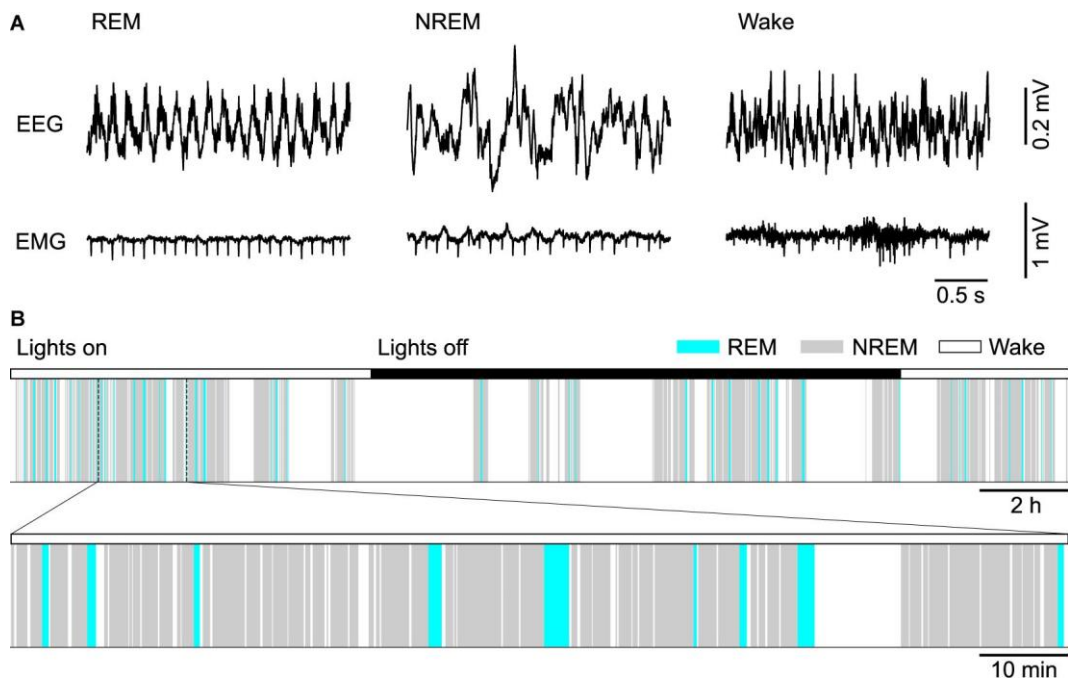


Figure 10 : Architecture du sommeil chez la souris.

Nous considérons ici la structure chez la souris similaire à celle chez le rat. (A) Le sommeil paradoxal et l'éveil sont caractérisés par une prédominance d'ondes thêta (5 à 10 Hz). (B) De plus, le sommeil est morcelé au cours de la journée, avec plus de sommeil pendant la période de jour, mais quand même de nombreux épisodes de sommeil pendant la nuit. L'alternance sommeil lent / sommeil paradoxal reste identique, à savoir que l'animal doit passer par une phase de sommeil lent avant de faire du SP. D'après (Park and Weber, 2020).

En plus de cette architecture différente, les rythmes cérébraux ne sont pas tout à fait identiques à ceux de l'humain. Alors que l'éveil est caractérisé chez l'humain par la présence d'ondes bêta et parfois d'ondes alpha lorsque nous fermons les yeux, chez le rongeur il y a une prédominance des ondes thêta (5 à 10 Hz) ou LIA (pour « *Large Irregular Activity* » en anglais). Comme dit précédemment, le sommeil lent n'est pas sous-divisé en différents stades mais on retrouve les fuseaux de sommeil ainsi que les complexes K caractéristiques du sommeil lent profond. En sommeil paradoxal, l'activité cérébrale se synchronise et les ondes thêta sont très facilement mesurables sur l'ensemble du cerveau. C'est d'ailleurs le ratio des ondes thêta/delta qui est un des paramètres utilisés pour effectuer le « *sleep scoring* », c'est-à-dire pour définir les états de vigilance dans lequel l'animal se trouve (voir chapitre 3.3.4 Sleep scoring pour la méthode).

1.3 LES MECANISMES PHYSIOLOGIQUES

Historiquement, ce sont les travaux de Von Economo qui initient les études sur les mécanismes du sommeil. Alors qu'une épidémie d'encéphalite léthargique touchait l'Europe au début du XXème siècle, ce neuropsychiatre viennois s'est intéressé à ces patients qui présentaient un état de somnolence persistante avec les mêmes caractéristiques que le sommeil physiologique, et qui pouvait soit disparaître de lui-même, soit durer plusieurs semaines, soit encore rapidement entraîner la mort. Des études par autopsie de patients décédés de cette maladie ont mis en évidence des lésions au niveau de la partie postérieure de l'hypothalamus (Von Economo, 1917). Une part des patients atteints d'encéphalite souffraient au contraire d'insomnie, et dans leurs cas les lésions se situaient plus antérieurement, au niveau de la partie antérieure de l'hypothalamus, au niveau du noyau préoptique, considéré à l'époque comme étant le centre du sommeil (Von Economo, 1930) (Figure 11).

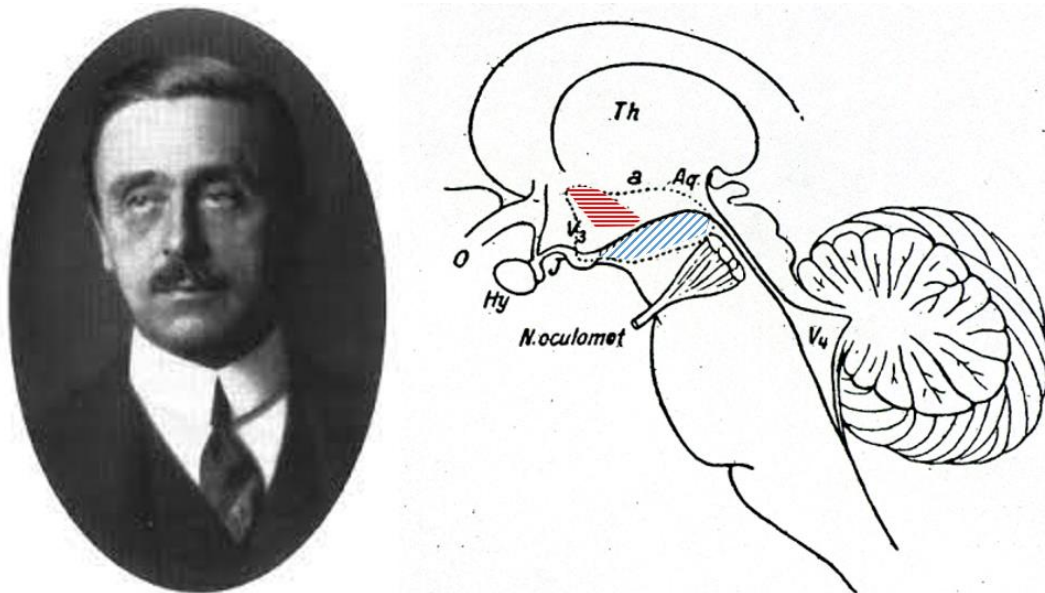


Figure 11 : Le Baron Von Economo et le schéma d'une coupe médiane du tronc cérébral.

La partie hachurée horizontalement en rouge est la région où les lésions étaient liées à une insomnie. La partie hachurée diagonalement en bleu est la région où les lésions étaient liées à une hypersomnolence. D'après (Von Economo, 1930).

Un siècle plus tôt, James Parkinson avait décrit pour la première fois la maladie associée à des tremblements non contrôlés, qu'on appelle aujourd'hui Maladie de Parkinson. Il est intéressant de noter que les travaux de Von Economo ont également permis de mettre en évidence que chez les patients qui se remettaient de l'encéphalite, des séquelles chroniques engendraient des symptômes proches d'un Parkinson, et que des études *post mortem* ont révélé des lésions au niveau de la substance noire, région au cœur de cette maladie.

Aujourd'hui, grâce à ces travaux historiques et aux nombreuses études plus récentes, nous savons qu'il existe plusieurs mécanismes responsables de l'alternance veille – sommeil lent – sommeil paradoxal. Nous verrons d'abord que ces mécanismes sont gérés par des ensembles neuronaux différents et qu'ils sont soumis à une chronobiologie spécifique. Enfin nous aborderons les différents aspects physiologiques qui accompagnent le sommeil.

1.3.1 LES RESEAUX NEURONAUX IMPLIQUES DANS LE CYCLE VEILLE-SOMMEIL

Nous allons d'abord passer en revue les principales structures neuronales qui agissent sur les différentes étapes du cycle veille-sommeil.

Les publications suivantes ont été utilisées pour élaborer cette partie : [Bear et al., 2020](#); [Peever and Fuller, 2017](#); [Saper and Fuller, 2017](#); [Scammell et al., 2017](#); [Djouadi and Léger, 2018](#); [Eban-Rothschild et al., 2018](#). D'autres références ont ponctuellement été ajoutées pour compléter les informations.

1.3.1.1 EVEIL

Un « réseau exécutif de l'éveil » a été mis en évidence suite aux travaux de nombreuses équipes. Il est constitué de deux voies (Figure 12) :

- Une voie ventrale « réticulo-hypothalamo-corticale »
Elle regroupe les neurones du locus coeruleus, du raphé, du noyau tubéro mamillaire (TMN - hypothalamus postérieur) et du télencéphale basal (noyau de Meynert, constitué de neurones synthétisant de l'acétylcholine et/ou du GABA) et permet de traiter l'information sensori-motrice et cognitive.
- Une voie dorsale « réticulo-thalamo-corticale »
Les neurones thalamiques intralaminaires ont des projections excitatrices à aspartate et glutamate vers le cortex.

L'état d'éveil requiert que ces deux voies soient actives en même temps. Des lésions limitées au thalamus (donc impactant la voie dorsale) entraînent un état végétatif, donc d'éveil, mais sans réponse aux stimuli extérieurs ([Posner and Fan, 2008](#)) alors que des lésions de la voie ventrale entraînent des difficultés à rester éveillé et des périodes de sommeil plus longues ([Ranson, 1939](#); [Fuller et al., 2011](#)).

Ces deux voies sont activées par des réseaux neuronaux provenant de différents niveaux du tronc cérébral (Figure 12) :

- Les noyaux mésopontins cholinergiques. L'acétylcholine produite par ces neurones a une double action : elle diminue l'activité du noyau réticulaire thalamique appartenant au système du sommeil, par hyperpolarisation et elle active les neurones thalamo-corticaux et corticaux impliqués dans l'éveil par dépolarisation ;
- La formation réticulée mésencéphalique (FRM) dont les neurones à aspartate et glutamate projettent sur les noyaux thalamiques, qui vont ensuite influencer tout le cortex. Son rôle est désynchronisateur du cortex au sens large, favorisant l'éveil prolongé mais aussi le sommeil paradoxal ;
- Le noyau réticulé bulbaire magnocellulaire, dont les neurones cholinergiques ou à aspartate/glutamate projettent sur la voie ventrale donc sur la FRM, les noyaux mésopontins cholinergiques ainsi que sur le télencéphale basal et l'hypothalamus postérieur ;
- Les noyaux du locus coeruleus, situés dans la partie dorsale du pont, dont les projections noradrénergiques vont vers l'hypothalamus, l'hippocampe et le cortex. L'activité du locus coeruleus est maximale pendant l'éveil actif, réduite pendant l'éveil calme et le sommeil lent, et complètement abolie en sommeil paradoxal ;
- Le raphé dorsal sérotoninergique qui projette vers l'hypothalamus et le cortex. Ces neurones actifs pendant l'éveil sont impliqués dans sa régulation homéostatique : un éveil prolongé entraîne une

activité des neurones sérotoninergiques plus importante, et donc le sommeil suivant sera plus long et profond. Une lésion de ces neurones provoque une insomnie prolongée de plusieurs jours. Ces noyaux jouent donc un rôle à la fois de maintien de l'éveil (rôle direct) mais aussi de préparation au sommeil en projetant vers l'hypothalamus et le noyau suprachiasmatique (rôle différé – voir ci-dessous).

A cela se rajoute l'action du système histaminergique du noyau tubéromamillaire (NTM – hypothalamus postérieur) sur l'ensemble du réseau exécutif de l'éveil et sur les structures de l'endormissement dans l'hypothalamus antérieur. Les neurones du NTM projettent également vers l'aire préoptique et le cortex (Figure 12). Les antihistaminiques (médicaments contre les allergies) provoquent d'ailleurs une certaine somnolence en diminuant l'activité de l'histamine.

Les neurones hypothalamiques sécrétant de l'hypocrétine (orexine) projettent dans l'ensemble du cerveau et excitent fortement les cellules des systèmes modulateurs cholinergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques, dopaminergiques et histaminergiques. L'hypocrétine favorise l'éveil, inhibe le sommeil paradoxal, promeut l'activité neuronale associée à certains types de comportements moteurs, et est impliquée dans la régulation des systèmes neuroendocrinien et autonome. La perte d'hypocrétine (orexine) entraîne un trouble du sommeil appelé narcolepsie (voir chapitre 1.5.2 Narcolepsie ou maladie de Gélineau).

Les noyaux à hypocrétine jouent un rôle stabilisateur de l'alternance d'activation / inhibition du noyau ventrolatéral préoptique de l'hypothalamus antérieur (VLPO) à travers une inhibition indirecte du VLPO (Gompf and Anaclet, 2020). Ils vont également maintenir l'éveil en stimulant les neurones du locus coeruleus (Fuller et al., 2007).

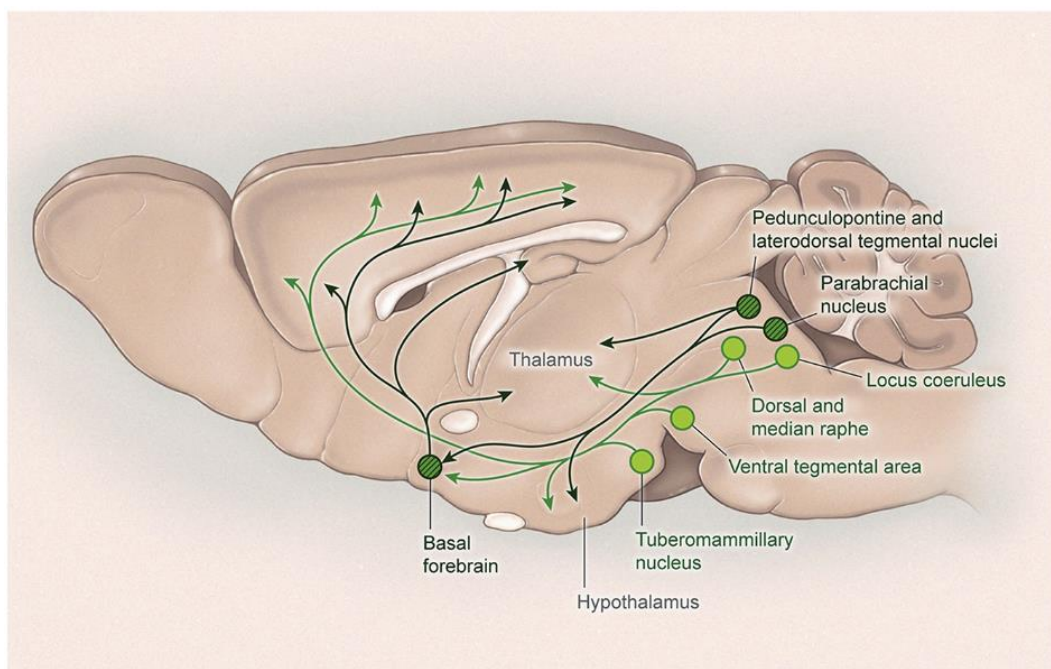


Figure 12 : Schématisation des voies réticulo-hypothalamo-corticales et réticulo-thalamo-corticales des réseaux exécutifs de l'éveil.

Ces ensembles de neurones cholinergiques et aminergiques provenant de différents niveaux du tronc cérébral projettent notamment au niveau de l'hypothalamus, du thalamus et du cortex. L'éveil apparaît lorsque ces deux voies sont actives. Adapté de (Scammell et al., 2017).

L'effet global des activations redondantes des différents systèmes neurochimiques ainsi que des structures du tronc cérébral qui reçoivent des collatérales des afférences sensorielles et végétatives résulte dans une dépolarisation des neurones, une augmentation de leur excitabilité et une suppression de la synchronicité des rythmes des neurones et donc participe au maintien de l'éveil.

1.3.1.2 ENDORMISSEMENT ET SOMMEIL LENT

Comme nous le verrons ci-dessous, la survenue du sommeil est facilitée par deux processus physiologiques : l'existence d'une horloge biologique interne et des processus homéostatiques (Borbély et al., 2016). Mais plusieurs structures sont impliquées dans les mécanismes neuronaux d'endormissement et de maintien du sommeil.

C'est le cas notamment du VLPO qui joue un rôle majeur dans l'induction du sommeil. Pendant l'éveil, le VLPO est inhibé par les systèmes d'éveil. En revanche, la nuit, la sérotonine qui a été libérée par les neurones du raphé au cours de l'éveil va activer le VLPO et les régions proches du télencéphale basal. Les neurones gabaergiques de VLPO inhibent à leur tour le réseau exécutif de l'éveil et favorisent l'endormissement et le maintien du sommeil (Figure 13). Des lésions du VLPO chez le rat et le chat entraînant des insomnies ont permis de confirmer l'importance du noyau préoptique dans l'induction du sommeil (McGinty and Sterman, 1968). Des enregistrements électrophysiologiques de cette structure ont montré une activation spécifique pendant le sommeil lent et le sommeil paradoxal (Szymusiak and McGinty, 1986).

Les fuseaux de sommeil et probablement les ondes deltas caractéristiques du sommeil lent sont générés par une activité thalamique.

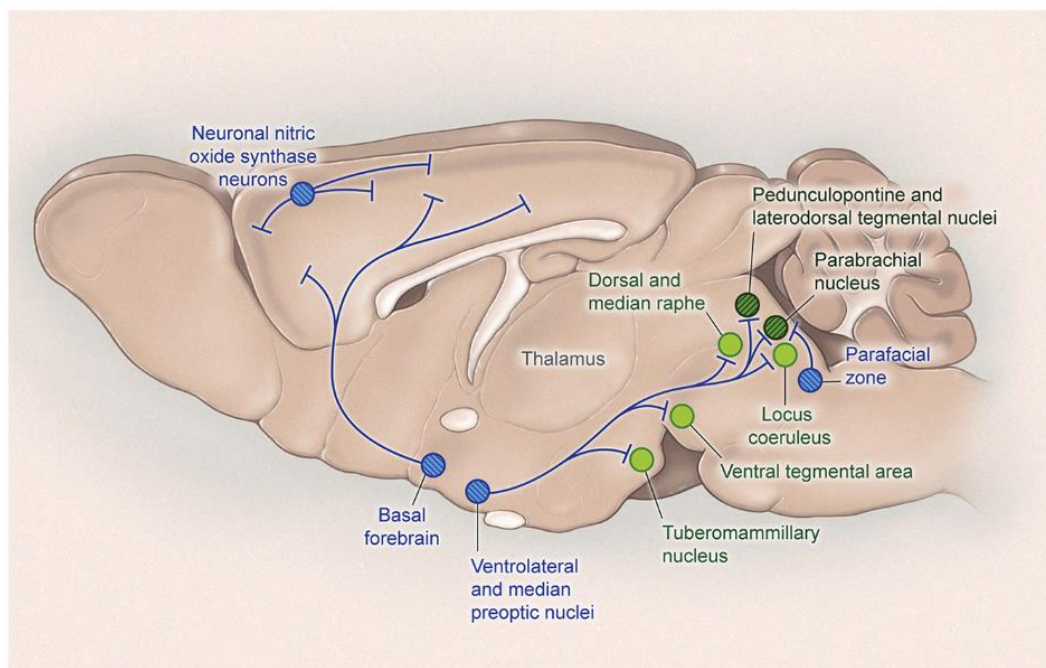


Figure 13 : Schématisation des réseaux responsables de l'endormissement et du sommeil lent. Des ensembles de neurones gabaergiques vont inhiber l'activité des réseaux exécutifs de l'éveil, promouvant ainsi l'entrée et le maintien en sommeil. Adapté de (Scammell et al., 2017).

1.3.1.3 SOMMEIL PARADOXAL

Bien que de nombreuses régions corticales présentent une forte activation pendant le SP, comme le cortex moteur par exemple, l'activation corticale n'est pas nécessaire au déclenchement du SP.

Comme nous l'avons évoqué précédemment (voir chapitre 1.2.2.3.3 Atonie musculaire), Michel Jouvet a montré que les noyaux du locus coeruleus sont responsables de l'atonie musculaire caractéristique du SP (Jouvet and Delorme, 1964). Des études subséquentes ont permis d'affiner cette observation et de pointer plus précisément le rôle de la partie ventrale du noyau sublâtérodorsal (SLD pour « *sublaterodorsal nucleus* » en anglais). Les neurones glutamatergiques du SLD augmentent leur activité en SP et activent les interneurons inhibiteurs dans la médulla ventrale de la moelle épinière pour produire cette atonie musculaire (Figure 14). De plus, les neurones du SLD, conjointement avec les neurones du tegmentum latérodorsal (LDT pour « *laterodorsal tegmentum* » en anglais) peuvent être stimulés artificiellement pour produire du SP (Figure 14). On qualifie ces neurones de « neurones REM-ON » puisqu'ils sont très actifs pendant le SP et promeuvent le SP (« *Rapid-Eye-Movement sleep* » en anglais).

Ces deux ensembles de neurones constituent en fait deux ensembles fonctionnels de neurones qui pour les uns jouent un rôle dans la production de l'atonie musculaire et pour les autres promeuvent l'activation cortico-hippocampique visible en SP et régulent la quantité de SP.

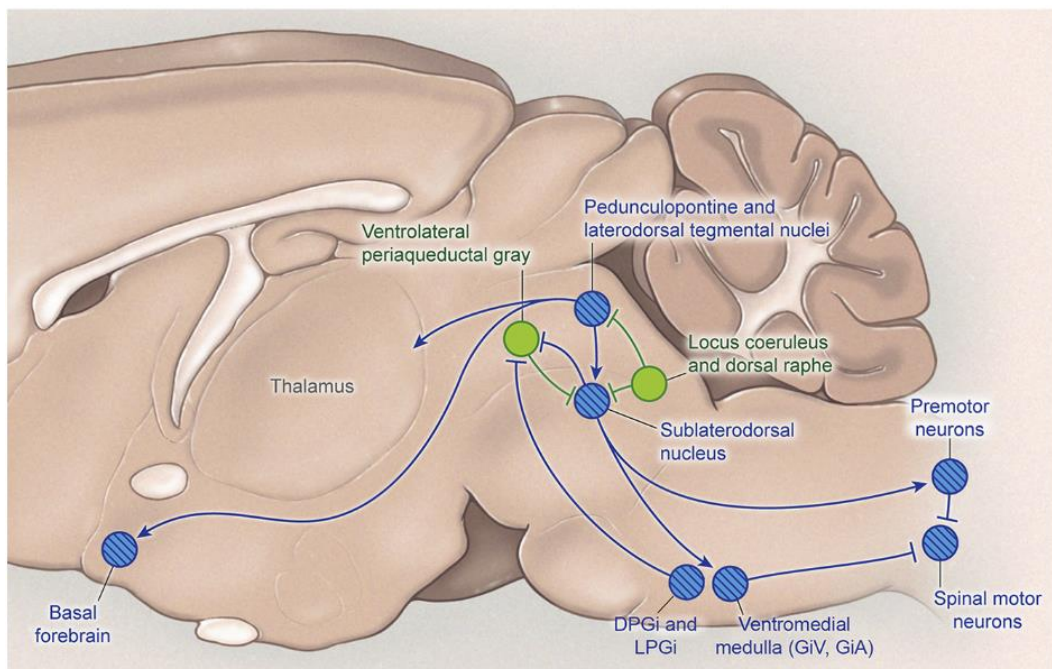


Figure 14 : Schématisation des réseaux responsables du sommeil paradoxal.

Deux ensembles de neurones s'inhibent mutuellement pour entraîner la transition du sommeil lent au sommeil paradoxal ou du sommeil paradoxal à l'éveil. Adapté de (Scammell et al., 2017).

Ces neurones du SLD reçoivent des afférences variées, mais les plus importantes sont les projections gabaérgiques de la zone périaqueducale grise ventrolatérale (vlPAG) et du tegmentum pontique latéral (LPT, ou noyaux mésencéphaliques profonds) dont l'inactivation entraîne un excès de SP (Figure 14). Les neurones gabaérgiques du vlPAG/LPT auraient une activité inhibitrice sur les neurones REM-ON du SLD, ce qui permettrait notamment d'éviter l'activation de l'atonie musculaire en dehors des périodes de SP. On qualifie alors les neurones vlPAG/LPT de « neurones REM-OFF » puisqu'ils favorisent l'inhibition du SP (Weber et al., 2018).

Cette hypothèse d'une association de neurones qui pour les uns promeuvent le SP (REM-ON) et l'inversent pour les autres (REM-OFF) a été développée à la fin du vingtième siècle ([Hobson et McCarly, 1975](#); [Sakai et al., 1975](#)). Ces deux systèmes s'inhibent alors mutuellement en fonction du besoin, ce qui expliquerait les transitions nettes en sommeil lent et SP et SP et éveil.

Il a également été montré que l'hormone de mélan-concentration (MCH « melanin concentrating hormone » en anglais) synthétisée par l'hypothalamus joue elle aussi un rôle dans la promotion du SP, probablement à travers un mécanisme d'inhibition des neurones REM-OFF dans le vIPAG/LPT ([Verret et al., 2003](#); [Clement et al., 2012](#); [Jego et al., 2013](#); [Vetrivelan et al., 2016](#)).

1.3.2 LA CHRONOBIOLOGIE DU SOMMEIL

La vie sur Terre dans son ensemble est rythmée par des variations périodiques du fonctionnement biologique, plus ou moins rapides. L'étude de ces rythmes biologiques s'appelle la chronobiologie et a notamment permis de comprendre pourquoi certains médicaments étaient plus efficaces lorsqu'ils étaient pris à des moments précis de la journée (pharmaco-chronologie). Ces variations périodiques se regroupent en trois catégories :

- Les rythmes ultradiens : sur une période de moins de 24h, comme l'alternance des stades de sommeil par exemple ;
- Les rythmes circadiens : sur une période d'environ 24h, comme l'alternance veille-sommeil ou la température corporelle interne (du latin *circa dies* qui signifie « environ une journée ») ;
- Les rythmes infradiens : sur une période de plus de 24h, comme par exemple les menstruations.

C'est le rythme circadien qui nous intéresse ici, puisque c'est selon cette périodicité de 24h que l'alternance veille-sommeil se met en place. Dans l'organisme, le rythme circadien est influencé par deux éléments :

- Une horloge biologique qui est réglée par un ensemble de facteurs externes et de systèmes endogènes ;
- Une pression homéostatique.

Ensemble, ces éléments favorisent la venue du sommeil.

1.3.2.1 L'HORLOGE BIOLOGIQUE

L'horloge biologique est constituée d'un système endogène qui se resynchronise régulièrement avec l'influence de facteurs externes.

1.3.2.1.1 L'INFLUENCE DES FACTEURS EXTERNES

Pour la plupart des espèces végétales et animales, l'alternance jour-nuit est le principal synchroniseur des rythmes biologiques. Chez l'animal, les signaux lumineux perçus par la rétine sont interprétés par les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus. Les neurones du NSC reçoivent les projections de 20% des cellules ganglionnaires à mélanopsine de la rétine ce qui fait du système rétinio-suprachiasmatique un système « photique », c'est-à-dire sensible aux variations d'intensité lumineuse ([Dibner et al., 2010](#)). Ces cellules ganglionnaires réagissent à la lumière perçue par les yeux et vont stimuler le NSC qui à son tour va synchroniser les autres horloges internes ([Schwartz and Klerman, 2019](#)) via le système nerveux autonome

et les sécrétions journalières de mélatonine et de cortisol (l'heure des repas et la privation de sommeil peuvent désynchroniser cette horloge endogène) (Buijs et al., 2016).

La mélatonine est produite par la glande pinéale (ou épiphyse) située à l'arrière de l'hypothalamus. Sa sécrétion est inhibée par le NSC lorsque la rétine reçoit une stimulation photique, mais dès lors que cette stimulation cesse (dès le début de la nuit) la glande pinéale va se mettre à produire de la mélatonine et va alors favoriser le déclenchement du sommeil (Perreau-Lenz et al., 2003). Elle permet notamment de fixer notre rythme circadien sur le cycle jour/nuit naturel (Gillette and Tischkau, 1999). L'usage tardif d'écrans ou de lumière LED, riches en lumière bleue, stimule le système rétino-suprachiasmatique, retarde la sécrétion de mélatonine et perturbe le sommeil.

D'autres signaux périodiques de l'environnement peuvent intervenir comme synchroniseurs secondaires comme l'alternance bruit-silence dans les grandes villes, l'alternance chaud-froid de la température extérieure, l'alternance activité-repos des autres individus de l'espèce et en plus, chez l'homme, les impératifs horaires de la vie sociale (travail, école...).

Des expériences en isolement temporel ont permis de mettre en évidence la présence d'une horloge biologique interne qui permettait de maintenir un fonctionnement cyclique, selon une périodicité proche de 24h. C'est le cas notamment de Michel Siffre, qui a lui seul effectué cette expérience au cours de trois périodes différentes dans sa vie (dont une qui a duré 205 jours) (Colin et al., 1968; Chauvet et al., 1974). Ces expériences visaient à s'isoler dans un environnement sans alternance jour/nuit, sans bruit et à température constante (grotte, glacier souterrain) et mesurer l'influence de l'absence de repères temporels sur leurs rythmes biologiques.

Ces études ont montré qu'en l'absence de synchroniseur externe, le rythme veille-sommeil était progressivement décalé suivant un cycle légèrement supérieur à 24h, plus proche de 24,2 à 25,5h suivant les études (Czeisler et al., 1980). Ainsi, au bout de quelques semaines d'isolement temporel, ce léger décalage du cycle circadien peut entraîner le sujet à dormir naturellement pendant la journée et être actif pendant la nuit. Le retour aux conditions naturelles s'accompagne d'une renormalisation du cycle veille-sommeil.

1.3.2.1.2 L'INFLUENCE DES SYSTEMES ENDOGENES

Comme nous venons de le voir, les facteurs externes jouent un rôle synchronisateur sur l'alternance jour-nuit naturelle mais ne sont pas indispensables à l'alternance veille-sommeil. Les noyaux suprachiasmatiques (NSC) bien qu'ayant besoin d'une resynchronisation régulière par l'alternance jour-nuit, constituent l'horloge endogène de l'organisme. Il a d'ailleurs été prouvé expérimentalement que la destruction des noyaux suprachiasmatiques chez l'animal permettait de maintenir l'alternance entre veille et sommeil, mais selon un rythme désorganisé et saccadé au cours de la journée. En revanche, si l'on prélève les NSC d'un fœtus pour les greffer à l'animal lésé, on rétablit le rythme de l'alternance veille-sommeil (Ralph et al., 1990). Cela nous indique que le mécanisme de notre horloge biologique est non seulement endogène, mais également le fruit de l'activité cyclique de certains gènes.

Les cellules ganglionnaires à mélanopsine de la rétine réagissent à la lumière perçue par les yeux et vont stimuler les gènes horloges du NSC (CLOCK, BMAL, Per, Cry, Reverb (Partch et al., 2014)). Le fonctionnement des gènes horloges s'appuie sur des boucles de rétroaction négatives où des protéines reviennent dans le noyau inhiber leur propre production. Ainsi, chez les mammifères, les gènes Per et Cry sont activés par les facteurs CLOCK et BMAL1. Une fois traduits en protéines dans le cytoplasme, des complexes PER / CRY et

PER / PER rentrent dans le noyau et inhibent la transcription régulée par CLOCK-BMAL1, et donc, leur propre expression (Hardin et al., 1990). Ces boucles de rétroaction négatives subissent l'influence de la lumière extérieure. Une stimulation lumineuse induit une augmentation de la production de PER dans le NSC, ce qui entraîne des changements dans la progression de la boucle (Young, 1998).

Sur la base des neuropeptides produits par les différents neurones des NSC ainsi que sur l'organisation fonctionnelle des afférences et des efférences de cette structure, on peut distinguer deux sous structures dans le NSC : le NSC ventral et le NSC dorsal. Le NSC ventral reçoit les afférences des cellules ganglionnaires à mélanopsine de la rétine alors que le NSC dorsal constitue véritablement l'horloge endogène et autonome du cerveau (Noguchi et al., 2004; Albus et al., 2005).

Les NSC projettent indirectement vers la glande pinéale (aussi appelée épiphyse). Ils ont une action inhibitrice sur les neurones du noyau paraventriculaire, qui à leur tour projettent jusqu'aux neurones sympathiques préganglionnaires de la corne latérale de la moelle épinière. Ce sont ces derniers qui modulent l'excitabilité des neurones des ganglions cervicaux supérieurs dont les axones projettent vers la glande pinéale (Moore, 1995). Ainsi, pendant une stimulation lumineuse, les neurones du NSC vont inhiber les neurones du noyau paraventriculaire et donc empêcher l'activité de la glande pinéale. A l'inverse, à la tombée de la nuit, cette action inhibitrice s'arrête ce qui permet aux connexions excitatrices de commencer la sécrétion de mélatonine dans la glande pinéale.

La glande pinéale est elle-même photosensible chez les oiseaux, les reptiles et les poissons et synchronise donc l'horloge biologique, alors que chez les mammifères elle est dépendante des signaux envoyés par le NSC pour réguler son cycle de production de la mélatonine (Arendt, 1994, 1998).

La mélatonine, appelée « hormone du sommeil », est sécrétée dans le sang et quand le niveau sanguin de l'hormone s'élève, la température corporelle baisse légèrement et le besoin de dormir se fait de plus en plus sentir (Dawson and Encel, 1993). Ce niveau reste élevé toute la nuit, puis redescend au lever du jour quand la lumière inhibe l'activité de la glande pinéale.

1.3.2.2 LA REGULATION HOMEOSTASIQUE DU SOMMEIL

Au début du XX^{ème} siècle, le scientifique français Henri Piéron émet l'hypothèse que la veille prolongée entraîne l'accumulation d'une "toxine du sommeil" qui est ensuite dégradée lors du sommeil. Pour tester son hypothèse, il promenait des chiens la nuit dans Paris pour les empêcher de dormir, puis injectait leur LCR dans le cerveau d'autres chiens qui dormaient plus profondément et plus longtemps que d'habitude (Morrison, 2014). On sait aujourd'hui que l'accumulation de substances « hypnogènes » pendant la phase d'éveil, couplée à l'horloge biologique, permet de déclencher le sommeil.

Une de ces substances hypnogènes est la sérotonine, produite par les neurones du raphé, qui s'accumule dans certaines régions du cerveau et favorise la sécrétion de la mélatonine qui, comme nous l'avons vu précédemment, joue un rôle dans le cycle veille-sommeil. La sérotonine joue également un rôle dans l'humeur, ce qui peut expliquer la comorbidité fréquente de troubles de l'humeur (comme la dépression ou l'anxiété) et de troubles du sommeil (Staner, 2003).

Une autre substance hypnogène très étudiée est l'adénosine, qui agit comme neuromodulateur au niveau de très nombreuses synapses du cerveau. D'ailleurs, la caféine ou la théophylline du thé, qui sont deux antagonistes naturels des récepteurs de l'adénosine et empêchent l'adénosine de se fixer sur certains neurones du cerveau, sont bien connues pour leur effet stimulant (Radulovacki et al., 1984; Fredholm, 1985). Pendant l'éveil, l'activité cérébrale augmente le taux d'adénosine, puisqu'elle est un produit de la

dégradation de l'ATP, la molécule énergétique utilisée dans nos différentes fonctions cellulaires. La forte activité des neurones et des cellules gliales durant l'éveil entraîne une forte consommation d'ATP et par conséquent l'accumulation d'adénosine. De plus, l'adénosine a un effet inhibiteur sur un grand nombre de neurones parmi lesquels on retrouve ceux des systèmes à noradrénaline, à acétylcholine et à sérotonine. Des expériences ont pu montrer que lorsqu'on augmente le taux d'adénosine dans le télencéphale basal, il produit moins d'acétylcholine. Cela entraîne par conséquent un ralentissement de l'activité cortical et la somnolence (Porkka-Heiskanen et al., 1997; Porkka-Heiskanen, 1999; Basheer et al., 2004). En cas de déficit de sommeil, les niveaux d'adénosine sont plus importants, entraînant ainsi un rebond de sommeil lent la nuit suivante, et les ondes lentes caractéristiques du stade 3 deviennent plus intenses.

Une autre de ces substances hypnogènes est l'oxyde nitrique (NO), produite indirectement par les neurones cholinergiques du tronc cérébral. Les taux de NO dans le cerveau sont les plus élevés pendant l'éveil et ils augmentent rapidement avec la privation de sommeil. La NO facilite le sommeil car elle favorise la sécrétion d'adénosine.

Les cytokines également sont impliquées dans la régulation du sommeil en plus de leur implication dans le système immunitaire (Krueger et al., 2011). L'interleukine-1 (une cytokine) est produite par les cellules de la glie et par les macrophages. Comme les autres substances hypnogènes, les taux d'interleukine-1 augmentent pendant l'éveil et atteignent un pic juste avant la survenue du sommeil. L'injection d'interleukine-1 induit un état de fatigue et l'endormissement.

La pression croissante des hypnogènes pendant l'éveil favorise progressivement la survenue du sommeil, puis, une fois en sommeil, elles sont éliminées progressivement jusqu'au déclenchement de l'activité des systèmes d'éveil, provoquant le réveil et le recommencement du cycle (Figure 15).

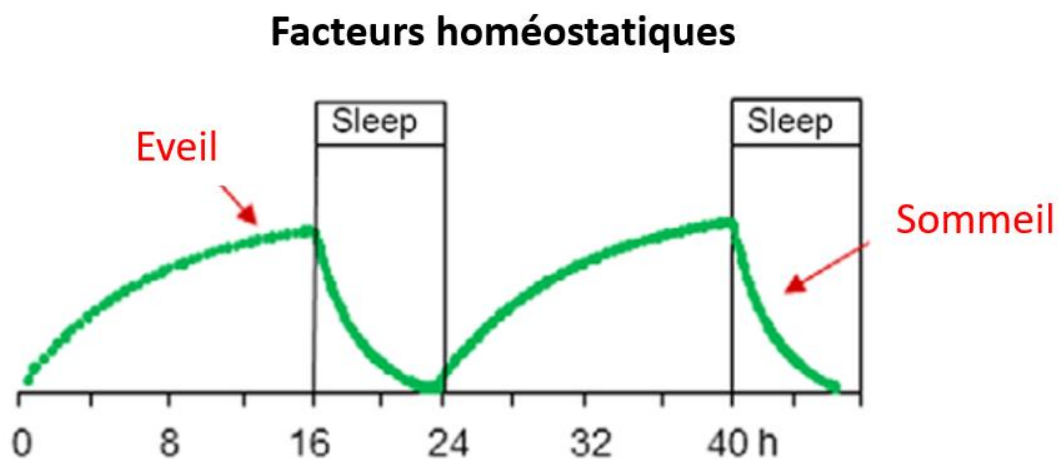


Figure 15 : Evolution des facteurs homéostatiques et de la pression de sommeil au cours de la journée.

Pendant l'éveil, les substances hypnogènes sont sécrétées dans l'organisme et s'accumulent jusqu'à déclencher l'endormissement. Ensuite, lorsque l'individu dort, ces substances sont progressivement éliminées jusqu'à déclencher la réactivation des systèmes d'éveil et le réveil. Adapté de (Borbély et al., 2016).

1.3.3 LES PHENOMENES PHYSIOLOGIQUES PERIPHERIQUES

Le système nerveux autonome permet de réguler l'activité des organes du corps sans action consciente comme la respiration, les battements cardiaques ou encore les mouvements péristaltiques des intestins. Il est divisible en deux branches :

- Le système sympathique, utilisant principalement l'adrénaline et la noradrénaline comme neurotransmetteurs, qui gère la mise en état d'alerte de l'organisme et génère une réponse combat-fuite ;
- Le système parasympathique, utilisant principalement l'acétylcholine, qui gère la recherche de nourriture et de reproduction ainsi que la recherche de sommeil.

Pendant la transition de l'éveil au sommeil lent, le système sympathique diminue son activité alors que celle du système parasympathique augmente, ce qui entraîne une régularisation et une diminution de la fréquence respiratoire. On observe également une réduction de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine (Miglis, 2017). En revanche pendant le SP, le système sympathique va présenter des augmentations significatives mais transitoires d'activité, concomitantes avec les périodes phasiques du SP, entraînant une dérégulation du rythme cardiaque (Miglis, 2017).

Comportementalement, au moment de dormir, les animaux endothermes vont chercher des espaces où la température ambiante est proche de leur zone de thermoneutralité (ZTN). La ZTN correspond à la fourchette de températures dans laquelle il n'y a pas besoin d'avoir recourt à des mécanismes de thermorégulation comme la piloérection, les frissonnements ou la transpiration pour maintenir la température corporelle à une valeur optimale pour le métabolisme (Kingma et al., 2012). Les animaux endothermes vont donc fabriquer des nids et adopter une posture spécifique dans l'objectif global de conserver leur énergie en créant un environnement où la température ambiante locale est proche de leur température corporelle. Mais quel lien existe-t-il exactement entre chaleur et promotion du sommeil ? Plusieurs mécanismes ont été mis à jour ces dernières années.

La peau peut détecter des augmentations de température ambiante grâce aux canaux de la famille des TRPV (pour « *transient receptor potential vanilloide* » en anglais) présents sur les neurones sensoriels. L'information sensorielle est ensuite envoyée au tronc cérébral et transmise aux noyaux médian et médial de l'aire préoptique (MnPO et MPO dans la partie antérieure de l'hypothalamus) qui jouent alors un rôle de « thermostat ». Leurs neurones glutamatergiques projettent vers l'hypothalamus dorsal et le raphé et entraînent une réponse thermique dépendante de l'espèce animale (vasodilatation, transpiration, halètement, une diminution du tissu adipeux brun) (Harding et al., 2020).

Mettre des souris dans un environnement à leur ZTN active les neurones nitrergiques et glutamatergiques (GLU/NOS1) des noyaux MnPO et MPO de l'hypothalamus, probablement via l'activation des récepteurs TRP de la peau. Ces neurones GLU/NOS1 peuvent induire simultanément une hypothermie et du sommeil lent (Harding et al., 2020) :

- Ils produisent une hypothermie en activant la cascade de réponse à la chaleur décrite ci-dessus ;
- Ils pourraient induire le sommeil lent en activant des neurones gabaergiques au niveau de l'hypothalamus (probablement vers le VLPO) qui à leur tour vont désactiver le réseau exécutif de l'éveil.

De ce mécanisme résulte une baisse globale de la température corporelle et cérébrale juste avant l'endormissement et pendant le sommeil lent (Figure 16).

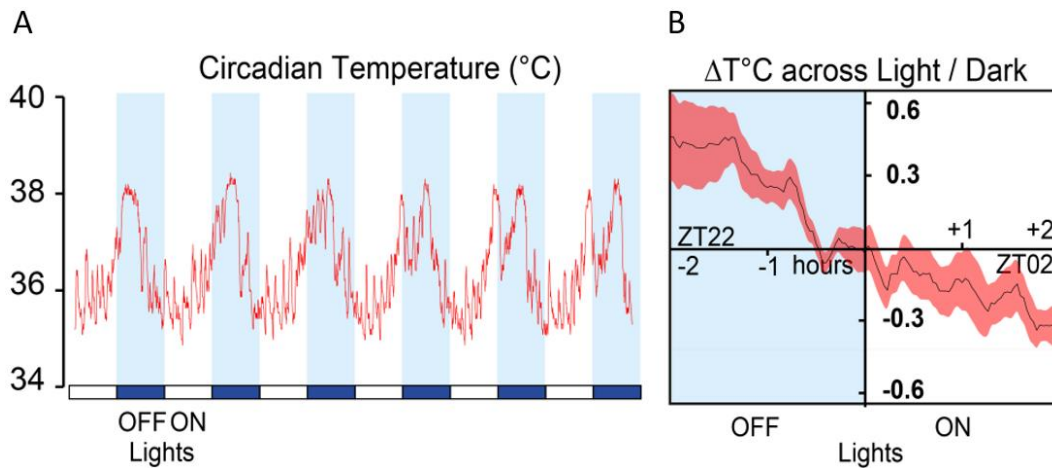


Figure 16 : Evolution de la température corporelle au cours du cycle jour-nuit chez la souris.
 (A) Exemple de l'évolution de la température corporelle au cours du cycle jour-nuit chez une souris sur 12 alternances. (B) Valeur moyenne de la température corporelle obtenue sur 16 alternances consécutives, montrée sur une plage horaire de 4h autour du changement de lumière, donc autour du passage de la période d'activité à la période de sommeil. Adapté de (Harding et al., 2019).

En revanche, pendant le SP il n'y a plus de thermorégulation et on constate une légère hausse de la température cérébrale. Il existe d'ailleurs un lien étroit entre quantité de SP et température ambiante qui montre que la quantité de SP est maximum dans une fenêtre étroite de la ZTN (Szymusiak and Satinoff, 1981; Cerri et al., 2017) (Figure 17). Les neurones hypothalamiques à MCH sont impliqués dans cette influence de la température ambiante sur le SP (Komagata et al., 2019, nous évoquerons cette étude plus en détails dans le chapitre 5.1.4 Effet de la température ambiante). Il est alors possible que les mécanismes de perception de la température ambiante évoqués plus haut activent les neurones hypothalamiques à MCH qui à leur tour vont favoriser la survenue du SP à travers l'inhibition des neurones REM-OFF de la vIPAG.

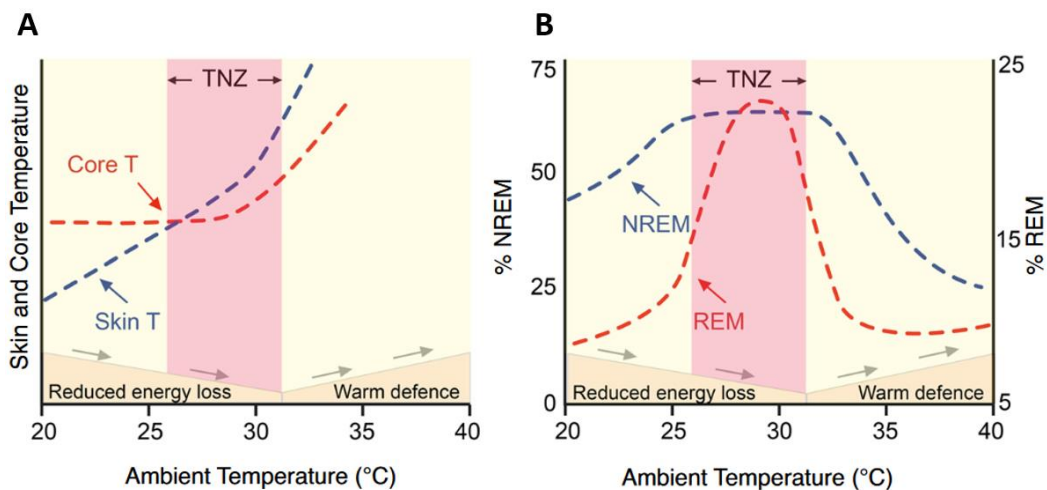


Figure 17 : Représentation de la relation entre température ambiante et sommeil chez la souris.
 (A) Evolution des courbes de la température corporelle interne (rouge) et externe (bleue) en fonction de la température ambiante. (B) Evolution du pourcentage de sommeil lent (bleue) et du sommeil paradoxal (rouge) en fonction de la température ambiante. On observe que les deux types de sommeil sont favorisés lorsque la température ambiante est dans la ZTN avec un effet plus marqué encore pour le sommeil paradoxal. Adapté de (Harding et al., 2020).

1.4 LES FONCTIONS CONNUES ...

1.4.1 ... DU SOMMEIL ...

Pendant de nombreux siècles, le sommeil était considéré comme un simple état d'inconscience, très souvent assimilé à la mort pendant laquelle notre âme nous quittait et revenait au petit matin. Peu reconnaissaient son utilité. Aujourd'hui, grâce aux travaux de nombreuses équipes à travers le monde, nous savons que le sommeil est nécessaire au bon déroulement de différentes fonctions dont certaines sont décrites ci-après.

1.4.1.1 CONSERVATION ET RESTAURATION D'ÉNERGIE

La première fonction qui vient à l'esprit lorsqu'on parle de sommeil est celle d'une conservation d'énergie. En effet, le sommeil est un bon moyen d'économiser son énergie corporelle globale : nous ne bougeons pas et lorsque nous dormons nous n'avons pas faim, le système digestif est au ralenti (Vaughn et al., 2014). Au même titre que l'hibernation qui permet aux larges mammifères pour qui la nourriture se fait plus rare en hiver d'économiser leur énergie sur une plus longue période.

Depuis de nombreuses années le sommeil est considéré comme un état qui permet la conservation d'énergie par une diminution des dépenses énergétiques globales du corps avec une réduction du métabolisme de 10%, via notamment une baisse de la température corporelle (Berger, 1984; Heller, 1988; Berger and Philips, 1993). L'état de sommeil est alors perçu comme un processus passif, rappelant l'état de torpeur ou d'hibernation, qui aurait évolué pour conserver l'énergie corporelle par une absence de comportement et des fonctions biologiques (Siegel, 2008).

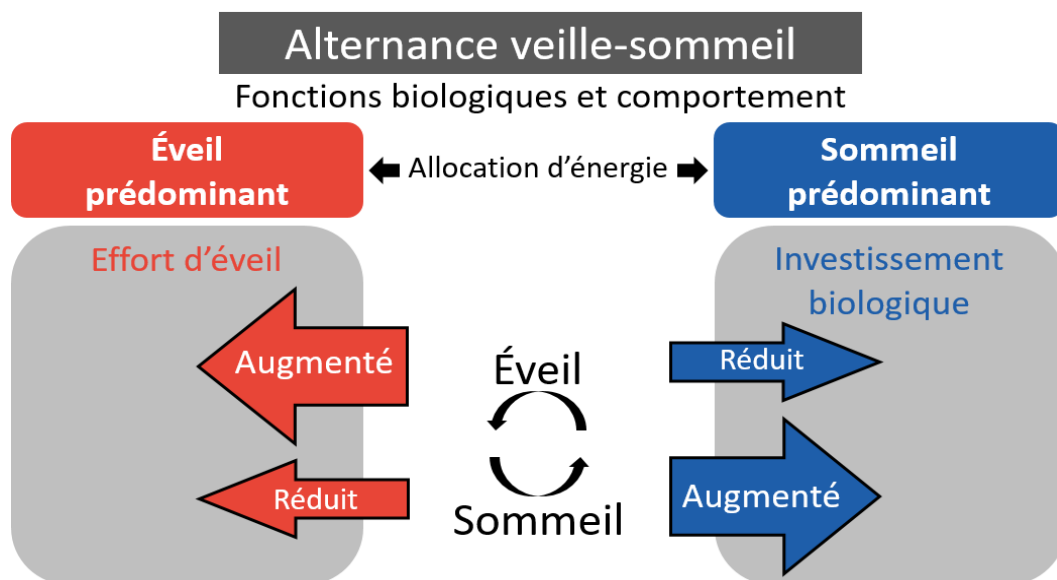


Figure 18 : Alternance veille-sommeil dans la théorie d'allocation de l'énergie.

Pendant l'éveil, l'énergie est principalement allouée aux fonctions liées à un effort d'éveil (vigilance, recherche de nourriture, reproduction), alors que pendant le sommeil ce sont les fonctions liées à un investissement biologique qui prédominent (immunité, réparation cellulaire). Adapté de (Schmidt, 2014).

Une autre hypothèse veut que le sommeil serve non plus à conserver l'énergie mais cette fois à la restaurer pour qu'elle soit ensuite utilisée pendant l'éveil (Adam, 1980) ou à opérer des processus de réparation et de synthèse des tissus (Oswald, 1980).

Une théorie permettant de rassembler toutes ces hypothèses a été développée il y a quelques années sur une allocation contrôlée de l'énergie au cours de la journée et de la vie de l'animal, pour maximiser l'énergie allouée à la reproduction (Schmidt, 2014). L'alternance veille sommeil permet de réduire certains processus biologiques pendant l'éveil pour en augmenter d'autres pendant le sommeil, réduisant ainsi globalement la consommation d'énergie au cours de la journée (Figure 18). Cette théorie inclut également les états de torpeur (pendant lesquels les animaux sont dans un état d'inactivité mentale et physique), qui est l'état qui consomme le moins d'énergie mais qui compromet certaines fonctions biologiques, et l'état d'éveil continu, qui est idéal pour la fonction de reproduction mais qui consomme le plus d'énergie.

1.4.1.2 SOMMEIL ET MEMOIRE

La mémoire est un terme générique qui regroupe en réalité différents types de mémoires, les mémoires à court terme et les mémoires à long terme. Un exemple de mémoire à court terme est celle de travail, utilisée pendant une tâche (retenir ce que le professeur dit avant d'en prendre note) et qui fait le tampon avant d'éliminer l'information ou de la stocker dans les mémoires à long terme (Figure 19). Cette deuxième catégorie est divisée sous deux appellations : les mémoires explicites et les mémoires implicites. Les mémoires explicites regroupent la mémoire épisodique, liée à des moments personnellement vécus (ce qu'il y avait à diner hier soir) et la mémoire sémantique, qui correspond à une mémoire du langage et des connaissances sur le monde et sur soi (Paris est la capitale de la France). Les mémoires implicites regroupent la mémoire procédurale, qui est la mémoire des automatismes (comment faire ses lacets) et la mémoire perceptive qui est liée aux différentes modalités sensorielles, souvent à l'insu de l'individu (comme Proust et sa madeleine). Chacun des cinq types de mémoire fait appel à des mécanismes physiologiques différents.

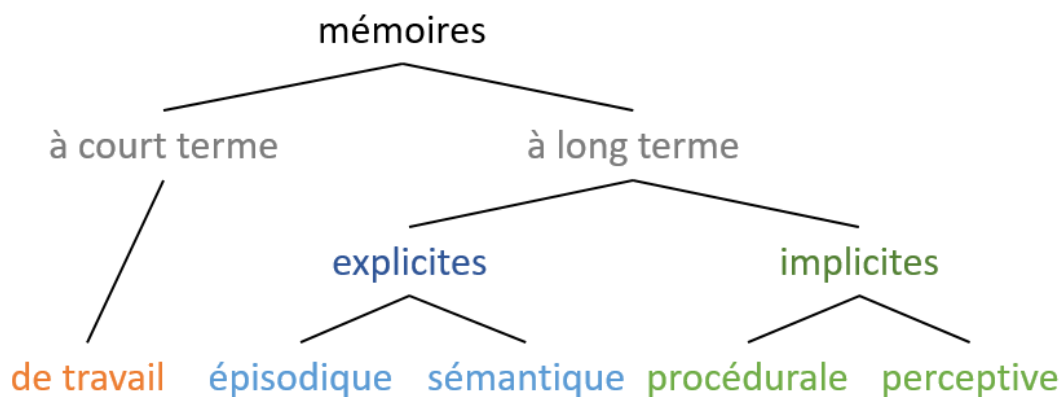


Figure 19 : Adaptation du diagramme de Squire, 2004, représentant les différents types de mémoires selon leur catégorie.

Le processus mnésique comprend trois étapes (Rasch and Born, 2013) : l'encodage de la mémoire, qui est la création initiale de la mémoire ; la consolidation, qui renforce l'ancrage de la mémoire sur de la mémoire à long terme ; la récupération, qui consiste en un rappel et l'utilisation de la mémoire. De nombreuses études ont montré l'importance du sommeil lent dans la consolidation de la mémoire.

Les travaux de Wilson et McNaughton ont permis de mettre en évidence un système de réactivation des activations neuronales dans l'hippocampe pendant le sommeil qui permettrait de renforcer la mémoire associée à un parcours spatial dans un labyrinthe (Wilson and McNaughton, 1994). Ces réactivations sont

accompagnées de signaux électriques spécifiques appelés « *sharp-wave ripples* » mesurée par EEG dans l'hippocampe (Lee and Wilson, 2002) et coderait spatialement et temporellement la consolidation de la mémoire.

Les *ripples* sont des oscillations de haute fréquence (150 à 200 Hz) générées par l'hippocampe, qui s'ajoutent aux rythmes caractéristiques du sommeil présentés dans une partie précédente. Les *ripples* sont souvent intégrées dans des oscillations de plus faible fréquence mais plus grande amplitude appelées « *sharp-wave* » qui ont une forme en dent de scie. Les *sharp-waves* sont générées par la région CA3 de l'hippocampe alors que les *ripples* le sont par la région CA1 (Buzsáki, 2015) (Figure 20).

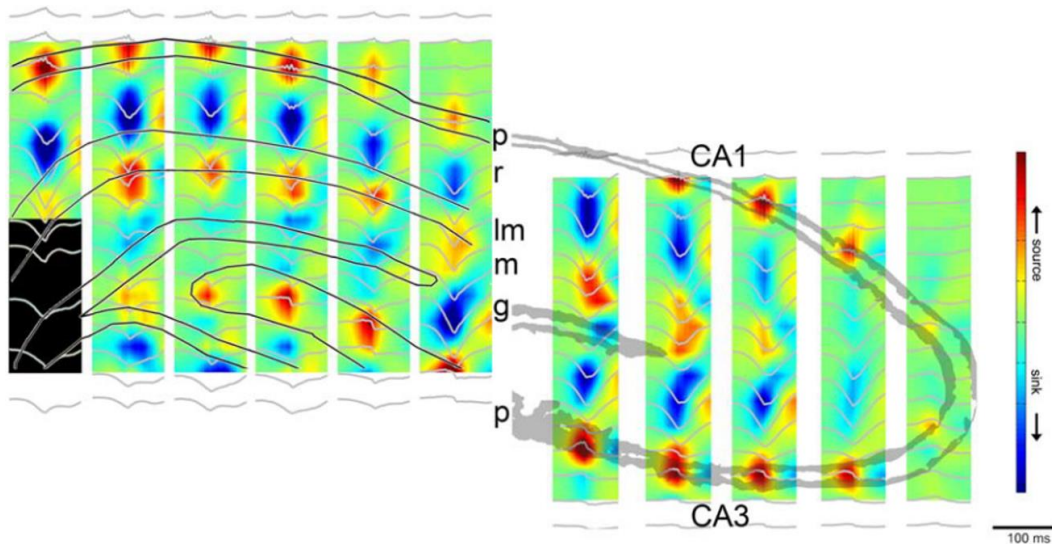


Figure 20 : La région CA3 de l'hippocampe est responsable de la génération des *sharp-wave* et la région CA1 de celle des *ripples*.

Représentation de la distribution des *sharp-wave ripples* dans l'hippocampe. Les sources (en rouge) des différents types d'oscillation (tracés en gris) montrent où les *sharp-wave* et les *ripples* sont générés. Adapté de (Buzsáki, 2015).

Les *ripples* seraient le mécanisme permettant de transférer une mémoire de l'hippocampe où elle est stockée temporairement vers le cortex où elle sera stockée pour le long terme. Des *ripples* ont été mesurées au niveau du cortex associatif, présentant les mêmes caractéristiques que les *ripples* mesurées dans l'hippocampe, présageant d'une communication entre ces deux régions pendant le sommeil lent (Khodagholy et al., 2017). Plusieurs études ont montré qu'en interrompant les *sharp-wave ripples* il était possible de nuire à la consolidation de la mémoire liée à une tâche spatiale (Girardeau et al., 2009; Ego-Stengel and Wilson, 2010) confirmant l'idée d'une communication entre hippocampe et cortex à travers les *sharp-wave ripples* pour consolider la mémoire pendant le sommeil lent.

1.4.1.3 DRAINAGE GLYMPHATIQUE ET NETTOYAGE DU CERVEAU

Une autre possible fonction du sommeil, découverte récemment par l'équipe de Maiken Nedergaard, serait le nettoyage du cerveau, par un système de type « chasse d'eau » qui éliminerait les toxines accumulées dans le système nerveux central (Jessen et al., 2015) et notamment la protéine β -amyloïde, dont l'agrégation est responsable du développement de la maladie d'Alzheimer (Plog and Nedergaard, 2018). Cette « chasse d'eau » serait assurée par le système lymphatique du cerveau, nommé système glio-lymphatique ou glymphatique, et aurait lieu pendant le sommeil (Xie et al., 2013) et serait même contrôlée par le rythme circadien (Hablitz et al., 2020).

Ce nettoyage est assuré par le liquide céphalorachidien (LCR) qui circule dans l'espace subarachnoïde et dans les espaces de Virchow-Robin, autrement appelés espaces péri-vasculaires (péri-artériels et péri-veineux) (Rennels et al., 1990). Le LCR est produit par les plexus choroïdes. Il pénètre dans le parenchyme via l'espace péri-artériel qui pénètre dans le parenchyme le long des artéioles pénétrantes. C'est la pulsativité des vaisseaux (Figure 21) qui entraîne le déplacement du LCR dans cet espace péri-artériel (Iliff et al., 2013). Au niveau des capillaires, cet espace disparaît et ce sont les aquaporines-4 (AQP4), canaux de transport de l'eau, qui vont permettre au LCR de diffuser dans le parenchyme où il va se mélanger au liquide interstitiel (LI). Le LCR et le LI vont ensuite être drainés au niveau de l'espace péri-veineux, avec les différents solutés captés pendant leur diffusion (Iliff et al., 2012), puis être éliminés du cerveau le long des espaces cervicaux et méningés, ainsi que le long des nerfs crâniens et spinaux, pour enfin être traités par le système lymphatique (Plog and Nedergaard, 2018; Mestre et al., 2020) (Figure 22).

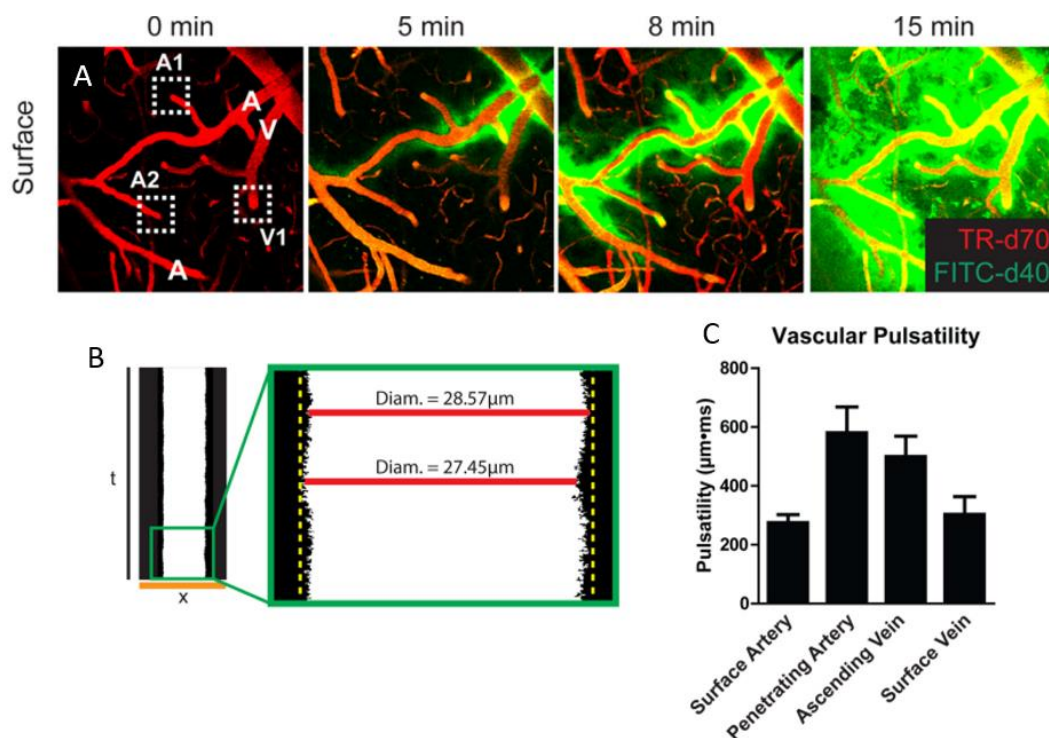


Figure 21 : Le système glymphatique permet le nettoyage du cerveau pendant le sommeil grâce à la pulsativité des vaisseaux sanguins dans le parenchyme.

(A) Les deux marquages utilisés permettent d'identifier les vaisseaux (rouge) et le LCR (vert). On observe 15 minutes après injection du tracer dans la cisterna magna que le marquage du LCR s'est diffusé dans le parenchyme. (B & C) C'est la pulsativité des vaisseaux qui permettrait la diffusion de LCR dans le parenchyme. (B) Amplitudes de variation du diamètre d'un vaisseau sanguin au cours du temps et mesures moyennées de la pulsativité dans différents types de vaisseaux (C). Adapté de (Iliff et al., 2013).

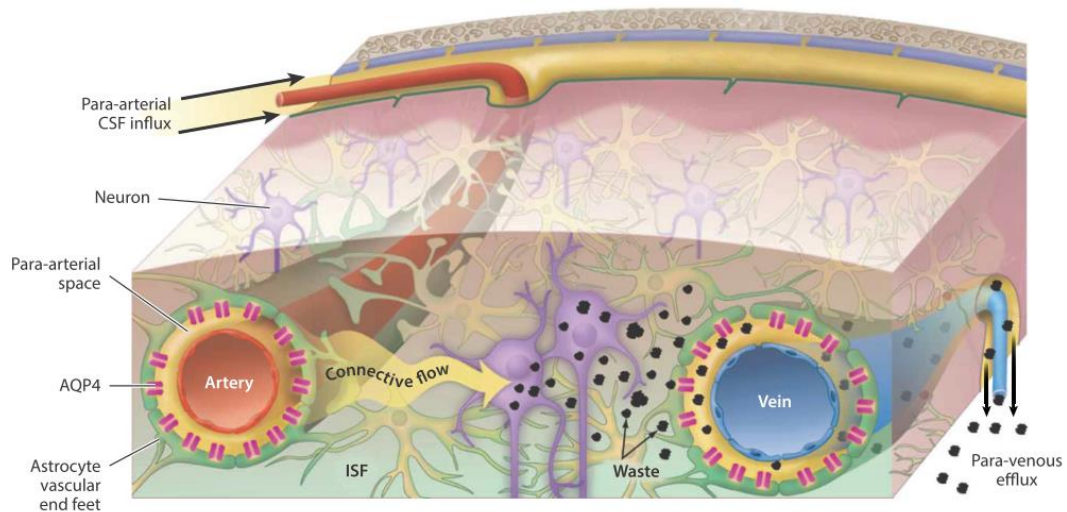


Figure 22 : Schéma récapitulatif du fonctionnement de système glymphatique.

Le LCR va circuler le long des espaces pari-artériels, diffuser dans le parenchyme à l'aide des AQP4 où il va se mélanger au LI et transporter les solutés hors du parenchyme le long des espaces péri-veineux. Adapté de (Plog and Nedergaard, 2018).

La maladie d'Alzheimer est associée notamment à la présence de dépôts amyloïdes, qui correspondent à des protéines β -amyloïdes entourées d'astrocytes, de microglie et de neurones dystrophiques (Cummins and Cole, 2002). Les protéines β -amyloïdes s'accumulent anormalement au cours des années et forment ces dépôts qui engendrent une toxicité pour les cellules nerveuses qui vont alors former des dégénérescences neurofibrillaires. Ce serait un déclin de la pulsatilité des artéioles pénétrantes et donc une réduction de l'afflux de LCR dans le cerveau qui serait à l'origine d'une diminution de l'élimination des protéines β -amyloïdes (Kress et al., 2014) et donc, au moins en partie, responsable du développement de la maladie d'Alzheimer (Figure 23).

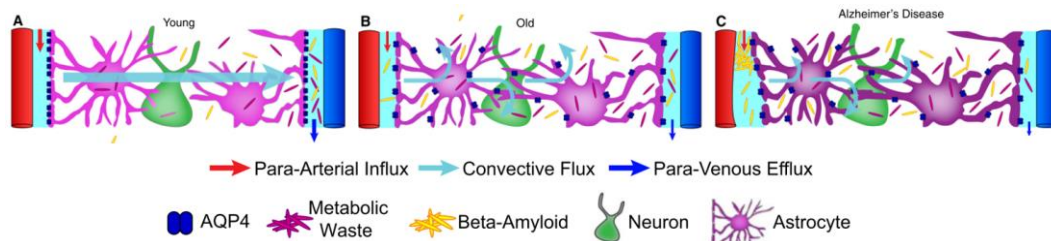


Figure 23 : Comparaison de la fonction glymphatique dans trois états différents.

(A) Chez le sujet jeune le système glymphatique fonctionne normalement. (B) Chez un sujet âgé la fonction du système glymphatique commence à diminuer et des résidus de plaques bêta-amyloïdes et de déchets métaboliques subsistent. (C) Chez le sujet Alzheimer les agrégats de plaques bêta-amyloïdes montrent que le système glymphatique fonctionne peu ou mal. Adapté de (Jessen et al., 2015).

Malheureusement, leurs travaux ne distinguent pas la phase de sommeil pendant laquelle ce phénomène aurait lieu. De plus, la difficulté notamment liée à l'étude des espaces péri-vasculaires rend ces travaux difficiles à reproduire, et sont donc controversés (Mestre et al., 2020).

1.4.2 ... ET DU SOMMEIL PARADOXAL

Le sommeil paradoxal est l'état du cerveau le plus dangereux pour l'individu : le corps est paralysé, parfois même alors que l'individu ne dort pas dans certains cas pathologiques, et le dormeur est le moins attentif aux stimuli extérieurs. D'après Michel Jouvet, c'est à cause de ces caractéristiques que le SP apparaît seulement en fin de cycle de sommeil, ainsi il est protégé par une heure de sommeil lent, après lequel, s'il ne s'est rien passé qui justifie de le réveiller, le dormeur peut passer en SP (Jouvet, 2013).

Les scientifiques ont longtemps pensé que le SP était dédié uniquement à la création des rêves (Dement and Kleitman, 1957a) mais des études plus récentes sur le sujet ont montré, comme évoqué dans la partie sur l'étude des rêves, que bien que les rêves en SP soient plus intenses et qu'on s'en rappelle mieux, il existe tout autant de rêves en sommeil lent (Nielsen, 2000). Aujourd'hui, de nombreuses études ont montré que le SP était lié à différentes fonctions. Dans cette partie, je vais exposer certaines de ces fonctions attribuées au SP.

1.4.2.1 DEVELOPPEMENT DU CERVEAU

Les nouveau-nés et nourrissons passent une majorité de leur vie dans un état proche de celui du sommeil paradoxal, on parle chez eux de sommeil actif (Parmelee et al., 2008). Ce sommeil actif se caractérise par de petits mouvements des membres et de la face, des mouvements oculaires, une respiration et une fréquence cardiaque irrégulières et l'absence d'activité musculaire au niveau du menton et une activité EEG continue de faible amplitude. Le sommeil actif est considéré comme étant une forme de SP immature (Blumberg et al., 2005). Le temps passé en SP ou équivalent (sommeil actif chez les nouveau-nés) diminue avec l'âge, ce qui laisse penser que cet état de sommeil joue un rôle dans le développement du cerveau (Roffwarg et al., 1966; Jouvet-Mounier et al., 1969). De plus, il existe une corrélation entre le degré d'immaturité d'un cerveau et le temps passé en SP : les animaux altriciaux, à savoir ceux qui ont besoin de leurs parents à la naissance pour les nourrir, passent plus de temps en SP que les animaux précociaux, qui sont capables de se nourrir seuls dès la naissance (Marks et al., 1995).

Le développement moteur étant particulièrement peu développé à la naissance chez les animaux altriciaux, l'atonie musculaire serait la raison pour laquelle le SP est primordial pour le développement sensorimoteur du cerveau. Il offre au cerveau un moment propice pour tester différentes activations successives des régions motrices, afin de définir quelles synapses doivent être renforcées sans se mettre en danger par des mouvements brusques. Les accès myocloniques observables parfois pendant le SP seraient un indice supplémentaire allant dans ce sens, ils ne seraient que la face visible de l'iceberg, laissant présager d'une très forte activité motrice potentielle (Blumberg et al., 2013, 2020). De plus, le retour sensoriel qui accompagne ces accès myocloniques modifie l'activité neurale de la moelle épinière jusqu'au cortex et à l'hippocampe, produisant des activations considérables au niveau du cortex sensori-moteur (Blumberg and Seelke, 2010).

En effet, pendant les *twitches*, de nombreuses régions cérébrales seraient activées, alors même qu'elles ne sont pas activées en éveil par l'activité motrice. Dans ces régions, nous retrouvons l'hippocampe, le cortex du cervelet, et le noyau rouge (Rio-Bermudez et al., 2015) ce qui confirmerait l'idée que le SP est nécessaire au développement sensorimoteur.

1.4.2.2 GARDER LA MEMOIRE DE L'ESPECE

Il est également courant de voir les nouveau-nés humains émettre des expressions faciales durant leur SP (sourire, froncer les sourcils, paraître étonné, ...) alors que leur vision n'est pas encore suffisamment développée pour avoir vu tout ce panel d'expressions chez leurs parents. Pour certains scientifiques, comme Michel Jouvét, ces mouvements ne sont pas de simples *twitches*, mais bien l'expression d'une programmation génétique, propre à chaque espèce. Ainsi, chez des chats d'appartement qui n'ont jamais chassé de souris de leur vie, il est possible d'observer des comportements de chasse ainsi que d'autres comportements stéréotypés, comme l'a montré Jouvét chez des chats libérés de l'atonie musculaire ([Sastre and Jouvét, 1979](#)).

Selon Michel Jouvét ([Jouvét, 1991](#)), le sommeil paradoxal servirait à conserver la personnalité d'un individu ou à la modifier selon les différentes expériences vécues, pour mieux s'adapter à son cercle social et à son environnement, à travers un développement épigénétique, assuré par le système nerveux central. L'atonie musculaire permettrait la stimulation endogène intense de différents circuits pour compléter la synaptogénèse, ainsi, le développement de notre patrimoine génétique n'aurait pas besoin d'être codé par des gènes. Ce phénomène serait nécessaire à la communication élémentaire intra-espèce et au développement de l'individuation psychologique. C'est pourquoi, toujours d'après Jouvét, des jumeaux monozygotes élevés séparément dès la naissance présenteraient quand même des personnalités et des goûts très similaires, puisqu'ils ont pu conserver le même profil psychologique grâce au SP ([Jouvét, 2013](#)).

1.4.2.3 LA MEMOIRE AUSSI PENDANT LE SOMMEIL PARADOXAL

Pendant longtemps il était admis que la mémoire encodée pendant l'éveil était renforcée seulement pendant le sommeil lent. Cependant, de plus en plus d'études ont montré un lien entre suppression du SP et détérioration de certains types de mémoires, comme la mémoire spatiale ([Boyce et al., 2017](#)) et la mémoire émotionnelle ([Hutchison and Rathore, 2015](#)). En revanche, ces expériences visant à montrer l'effet du SP sur la mémoire, les auteurs ont souvent eu recours à la suppression du SP pour comparer les situations, or la suppression de SP est un procédé complexe et traumatisant pour l'animal. La forme la plus connue de montage expérimental vise à placer l'animal sur une petite plateforme en équilibre au-dessus d'une piscine d'eau et à le laisser s'endormir dessus. À son entrée en SP, l'atonie musculaire le fera tomber de sa plateforme et le réveillera, ne laissant à l'animal que la possibilité de faire du sommeil lent. Cependant, cette technique a aussi tendance à stresser l'animal et donc impacter le reste du sommeil, ne serait-ce que par les réveils brusques intempestifs ([Grahnedt and Ursin, 1985](#)). C'est pourquoi de nombreux chercheurs restaient sceptiques quant à l'implication du SP dans l'encodage de la mémoire.

C'est notamment grâce aux travaux de Boyce et al. ([Boyce et al., 2016](#)), que nous savons aujourd'hui que le rythme thêta omniprésent pendant le SP paradoxal joue un rôle important dans la consolidation de la mémoire et ce sans avoir à porter atteinte à la structure du sommeil dans sa globalité. Les auteurs ont réussi à supprimer les oscillations thêta générées par les neurones GABAergiques du septum médian par optogénétique, sans réveiller l'animal. Ainsi, la structure du sommeil lent est restée intacte, mais la caractéristique principale du SP, à savoir les oscillations thêta qui traversent l'ensemble du cerveau, était supprimée.

Ils ont présenté à une souris dans une boîte deux objets à deux positions définies le premier jour. Le second jour, un des deux objets a été déplacé à une nouvelle position (Figure 24 C), ce qui aurait dû intriguer la souris et la faire s'intéresser plus longtemps à cet objet déplacé. Or, la souris a passé autant de temps sur

chacun des deux objets, montrant ainsi que l'animal en question ne faisait plus la distinction entre un objet déjà vu la veille à une position précise, et un autre objet aussi vu la veille à une nouvelle position (Figure 24 D). En supprimant ces oscillations thêta en dehors du SP ils n'ont obtenu aucun effet sur la mémoire, prouvant ainsi que les oscillations thêta pendant le SP sont nécessaires à la consolidation de la mémoire contextuelle.

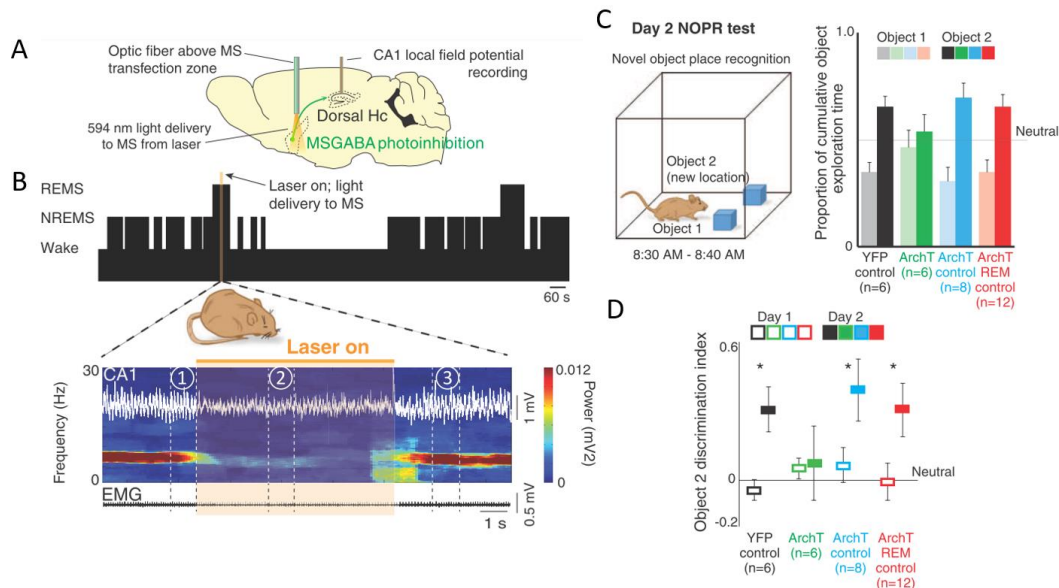


Figure 24 : La suppression du rythme thêta pendant le SP provoque un déficit de consolidation de la mémoire.

L'inhibition des neurones GABAergiques dans le septum médian par optogénétique (A) provoque une suppression du rythme thêta, spécifique du SP, sans modifier la structure globale du sommeil (B). (C-D) L'animal n'est plus capable de reconnaître un objet déjà vu la veille mais qui a été changé de place. En gris : les souris contrôles, en vert : les souris avec suppression du thêta pendant le SP, en bleu : les souris avec la modification génétique sans stimulation, en rouge : les souris avec stimulation optogénétique en dehors du SP. Adapté de (Boyce et al., 2016).

Nous avons évoqué dans le chapitre 1.4.1.2 Sommeil et mémoire les réactivations d'évènements neuronaux pendant le sommeil lent, avec une réactivation séquentielle de neurones dans l'hippocampe. Une telle réactivation a également été mesurée en SP, avec la différence que ces réactivations étaient synchronisées avec l'activité thêta hippocampique (Louie and Wilson, 2001).

1.4.2.4 DU SOMMEIL PARADOXAL POUR OUBLIER

Les premiers à émettre l'hypothèse d'un désapprentissage actif sont Crick et Mitchison qui suggèrent en 1983 que les rêves permettent de faire le tri dans les informations reçues au cours de la journée et d'éliminer les informations considérées inutiles pour éviter une surcharge d'informations qui serait nuisible au cerveau à la longue (Crick and Mitchison, 1983). Ils précisent leur hypothèse comme étant un mécanisme d'apprentissage inversé (« *reverse-learning mechanism* »).

Ce mécanisme fonctionnerait avec un système de verrouillage sur la phase de l'oscillation thêta. Lorsque la réactivation de la mémoire se fait pendant les pics des oscillations thêta, la force de la synapse associée à cette mémoire est renforcée, il s'agit d'une potentialisation à long terme (LTP pour « *long term potentiation* » en anglais) (Figure 25). En revanche, si la réactivation se fait pendant le creux de l'oscillation thêta, alors on observe un affaiblissement de la connexion synaptique associée et donc une dépotentialisation à long terme (LTD pour « *long term depotentiation* » en anglais) (Huerta and Lisman,

1996; Poe et al., 2000; Hasselmo et al., 2002) ce qui entraîne un affaiblissement de cette mémoire et à terme un oubli (Figure 25).

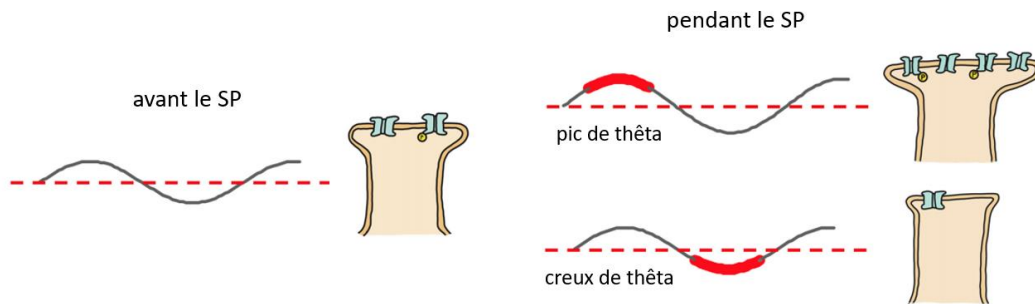


Figure 25 : Le replay de la mémoire pendant différentes phases des oscillations thêta joue un rôle sur la consolidation de la mémoire à long terme.

En gris, oscillation thêta, en rouge période pendant laquelle la mémoire est rejouée. Les synapses post-synaptiques représentent la force de la synapse (par leur taille et le nombre de récepteurs) associée à l'encodage d'une mémoire. Une réactivation pendant le pic de thêta entraîne une potentialisation de la mémoire et donc un renforcement de la force de la connexion synaptique associée alors qu'une réactivation pendant le creux de thêta entraîne sa dépotentialisation et donc l'affaiblissement de la connexion synaptique associée. Adapté de (Langille, 2019).

En plus des réactivations pendant des phases précises des oscillations thêta, il semblerait que les neurones MCH jouent également un rôle dans la consolidation et la dégradation de la mémoire (Izawa et al., 2019). En effet, après avoir inhibé le fonctionnement de ces neurones, les auteurs ont noté une amélioration des performances mnésiques des souris, alors qu'une sur-activation des mêmes neurones entraînait une dégradation de ces performances.

Enfin, il a été montré récemment que le SP pendant le développement et l'apprentissage moteur, jouait un rôle sur le maintien ou la suppression des épines dendritiques nouvellement formées à travers des mécanismes dépendants du calcium, supposément pour faciliter la formation des épines dendritiques définitives (Li et al., 2017).

1.4.2.5 LA GESTION DES EMOTIONS

C'est Sigmund Freud qui a démocratisé le premier l'idée que les rêves étaient des représentations de nos émotions (refoulées) (Freud, 1900). Depuis, de nombreuses études se sont intéressées à un lien entre le SP et les émotions, et il a été montré, entre autres, que le SP était nécessaire à la gestion des émotions (Baglioni et al., 2010; Hutchison and Rathore, 2015; Krause et al., 2017) ou encore que le SP avait un effet bénéfique sur les émotions négatives (et *a contrario* de l'absence d'un tel effet bénéfique en cas d'altération du SP) (Vandekerckhove and Wang, 2017).

Un nouveau modèle de gestion des émotions a été proposé il y a quelques années par Walker et son équipe : le « *sleep to forget, sleep to remember* » (SFSR) qui signifie littéralement « dormir pour oublier, dormir pour se souvenir » (Walker and van der Helm, 2009). Ce modèle divise la mémoire d'un événement émotionnellement chargé en deux composantes : la composante factuelle liée au contenu de l'évènement, et la composante émotionnelle liée au ressenti de cet évènement. La partie factuelle serait renforcée pendant le SP, alors que l'intensité de la composante émotionnelle serait réduite, notamment dans le cas d'évènements aversifs, constituant ainsi comme une « thérapie nocturne » qui permettrait de se rappeler d'évènements aversifs, mais avec un estompement de la partie émotive qui était associée à cet évènement

négatif. Ce mécanisme physiologique est très important car il serait défectueux dans les troubles psychiatriques impliquant des émotions comme la dépression ou le syndrome de stress post-traumatique. De plus, ces troubles sont souvent liés à des troubles du SP ([Spoormaker, 2018](#)).

Le mécanisme biologique lié à ce modèle implique un réseau amygdale-hippocampe-cortex préfrontal, dont les communications sont favorisées par les oscillations thêta et les PGO (oscillations ponto-geniculo-occipital) ainsi que des niveaux élevés d'acétylcholine et de cortisol pendant le SP ([van der Helm et al., 2011](#); [Hutchison and Rathore, 2015](#)). Une communication renforcée entre l'hippocampe et l'amygdale va consolider l'encodage de la partie factuelle d'un épisode mnésique associé à une émotion, tout en réduisant l'intensité émotionnelle qui lui est liée, et cela à travers plusieurs épisodes de SP. Ainsi, lorsque le souvenir de cette mémoire aversive est rappelé, l'hippocampe va stimuler le cortex préfrontal pour inhiber l'amygdale et permettre de réduire la réponse émotionnelle au souvenir aversif. De plus, les PGO, qui favorisent les communications amygdale-hippocampe-cortex préfrontal, ont déjà été associées à la consolidation de la mémoire et une augmentation de la plasticité synaptique dans l'amygdale et l'hippocampe dorsal ([Datta et al., 2008](#)). Cela renforce l'hypothèse d'un effet de cette communication tricéphale sur l'encodage de la composante factuelle de la mémoire au niveau de l'hippocampe et du rééquilibrage de la composante émotionnelle dans l'amygdale.

1.5 LES TROUBLES LIÉS AU SOMMEIL PARADOXAL

Plusieurs pathologies sont liées à des dysfonctionnements de certains mécanismes du SP mais leurs mécanismes propres ne sont pas toujours parfaitement connus.

1.5.1 TROUBLE COMPORTEMENTAL DU SOMMEIL PARADOXAL

Le trouble comportemental du sommeil paradoxal (TCSP ou « *REM behavior disorder* » RBD en anglais) est une pathologie rare qui touche les personnes de plus de 50 ans, et se caractérise par une démonstration physique d'un comportement onirique (Schenck and Mahowald, 2002). Normalement, les noyaux du locus coeruleus empêchent le dormeur d'activer ses muscles pendant qu'il rêve par exemple de sauter d'un plongeur de piscine ou de se battre contre un dragon, mais dans cette pathologie ce mécanisme est défectueux. Il est alors fascinant d'observer des personnes parfaitement endormies se redresser soudain dans leurs lits pour manger un sandwich fictif, fumer une cigarette à une table de bistrot, ou attraper l'équipement proche de leur lit pour s'en servir comme des épées et combattre un dragon invisible. Ce genre d'images est recueilli par les laboratoires de sommeil, comme celui d'Isabelle Arnulf et de son équipe à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris (Arnulf, 2012). Bien que cocasses à voir au premier abord, on se rend rapidement compte du danger que ces personnes peuvent vivre toutes les nuits et notamment leurs partenaires (qui se trouvent parfois rués de coups au beau milieu de la nuit). Il semblerait que plusieurs des patients présentant ces troubles du comportement, auraient en parallèle des lésions au niveau du tronc cérébral dans le locus coeruleus, ce qui expliquerait l'absence d'atonie musculaire, mais également à d'autres niveaux du cerveau, comme les hémisphères corticaux, le thalamus et le tronc-cérébral (Ferini-Strambi and Zucconi, 2000).

Fait remarquable concernant le TCSP : il est étroitement lié au développement de maladie neurodégénérative six à quinze ans après le diagnostic de TCSP, au point qu'il devient un prédicteur de l'apparition d'un certain type de ces maladies, les synucléinopathies. 80 à 90% des patients atteints de TCSP développent ces maladies qui sont caractérisées par l'agrégation anormale dans le cerveau de la protéine alpha-synucléine, et qui incluent la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et l'atrophie multi-systématisée (St Louis et al., 2017). L'hypothèse globalement acceptée actuellement veut que le TCSP soit lui-même une synucléinopathie. Des études sur les mécanismes de cette maladie ont permis de mettre en évidence une transmission de cellule en cellule d'une malformation de l'alpha-synucléine, dans le système nerveux central, ce qui cause un dysfonctionnement neuronal et la mort (Luk et al., 2012).

Il ne faudrait pas confondre le trouble comportemental du sommeil paradoxal avec le somnambulisme. Cette deuxième pathologie n'est pas liée au SP, mais au sommeil lent profond (stade 3) et est plus fréquemment observable chez l'enfant et l'adolescent (Masand et al., 1995). Il semblerait que ces épisodes de somnambulisme correspondent à un état dissocié où le corps se réveille, mais pas le cerveau, et serait provoqué, par exemple, par l'envie d'uriner au milieu de la nuit, ou un bruit fort. Encore une fois, cette parasomnie (maladies qui se caractérisent par des comportements anormaux pendant le sommeil) est problématique puisque le dormeur se déplace dans un environnement dont il n'a pas tout à fait conscience et agit sans contrôle pendant les crises de somnambulisme (Schenck and Mahowald, 1994).

1.5.2 NARCOLEPSIE OU MALADIE DE GELINEAU

La narcolepsie, ou maladie de Gelineau, est une hypersomnie chronique rare qui touche en moyenne 1 personne sur 4000, et qui apparaît notamment entre 10 et 30 ans. Elle se caractérise par un sommeil nocturne de durée normale mais de qualité moyenne, accompagné d'épisodes d'hyper somnolence pendant la journée. Parmi les personnes qui en souffrent, 70% ont également des attaques de cataplexie, qui se définissent par une crise soudaine d'atonie musculaire sans perte de conscience. Ces attaques de cataplexie sont souvent déclenchées par une émotion forte, sont partielles (seulement quelques parties du corps) ou totales (corps entier) et durent en général moins d'une minute. De plus, lors de ces épisodes de narcolepsie, ces personnes passent directement d'un état d'éveil au sommeil paradoxal, sans passer par le sommeil lent. Certaines études ont montré un lien entre la narcolepsie et une baisse du nombre de neurones hypothalamiques à hypocréтины (ou orexines) (Nishino et al., 2000; Peyron et al., 2000) et il semblerait que les mêmes circuits impliqués dans l'atonie musculaire lors du SP s'activent pendant les attaques de cataplexie (Pintwala and Peever, 2017). Certaines études vont même jusqu'à montrer un lien entre ces structures et celles qui gèrent les émotions dont l'amygdale (Gulyani et al., 2002). Il est courant de voir la narcolepsie comme une intrusion du sommeil paradoxal dans la vie éveillée des personnes en souffrant (Figure 26).

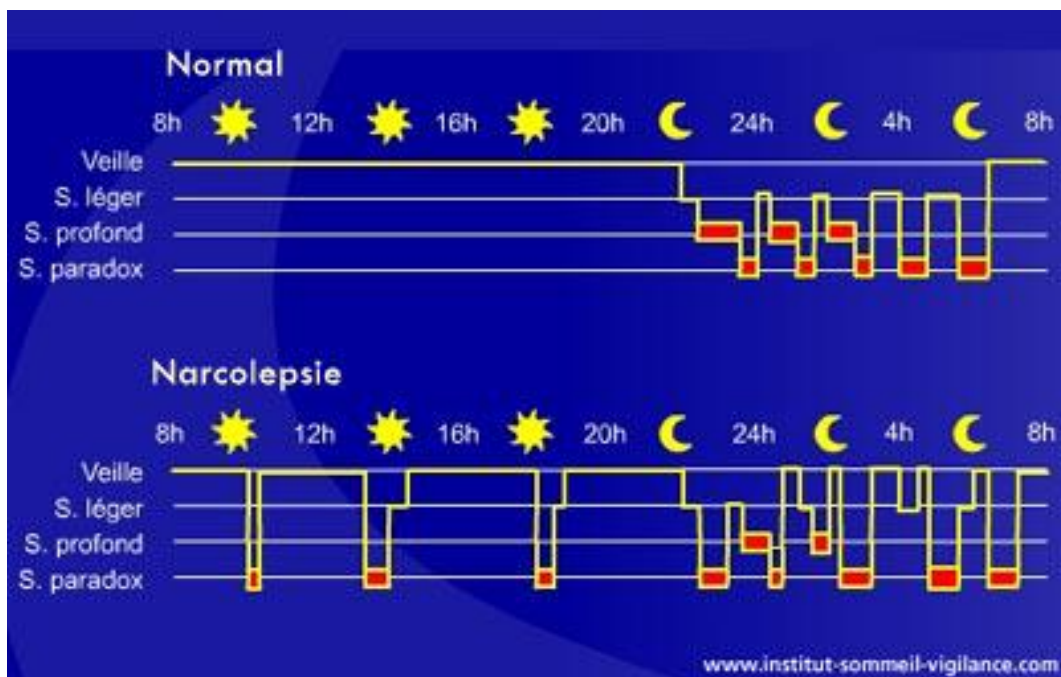


Figure 26 : Comparaison d'un hypnogramme d'une personne saine et d'une personne narcoleptique.

On remarque que la structure du sommeil la nuit semble similaire, mais des intrusions de SP dans la journée caractérisent cette maladie. Depuis www.institut-sommeil-vigilance.com.

Au même titre que le TCSP, la narcolepsie est dangereuse pour la personne en souffrant puisque, outre une qualité de vie fortement diminuée et des répercussions sur les capacités de concentration et d'apprentissage, si une attaque de cataplexie survenait pendant que cette personne était au volant, elle pourrait mettre en danger la vie de plusieurs personnes. Il est donc très important d'étudier ces maladies pour comprendre leur fonctionnement et tenter de soigner leurs symptômes.

1.5.3 LES HALLUCINATIONS LIEES AUX TROUBLES DU SOMMEIL PARADOXAL

Parfois, ces troubles liés au centre qui gère l'atonie musculaire (comme la TCSP et la narcolepsie) engendrent des hallucinations lorsque le sujet est paralysé mais éveillé. C'est le cas également avec la maladie de Guillain Barré où les patients sont peu à peu paralysés par une réaction inflammatoire auto-immune qui détruit les terminaisons nerveuses mais restent conscients. On parle d'hallucinations hypnagogiques. Elles sont considérées comme des intrusions des rêves dans la vie éveillée de ces patients, comme un état dissociatif où conscience et rêves coexistent ([Arnulf, 2013](#)).

Chapitre 2 :

Introduction aux techniques d'étude de l'activité cérébrale

2.1 LE FONCTIONNEMENT DU CERVEAU

Le système nerveux est divisé en deux parties, le système nerveux central (SNC), composé du cerveau et de la moelle épinière, capable d'intégrer les informations, de contrôler la motricité et d'assurer les fonctions cognitives, et le système nerveux périphérique (SNP), qui envoie les informations motrices du SNC vers les muscles et qui récupère les informations des stimuli externes pour les transmettre au SNC.

Le cerveau est composé de 100 milliards de cellules nerveuses, les neurones, qui sont connectés les uns aux autres pour former un réseau capable de créer et transmettre l'information nerveuse. Le cerveau est également composé d'autant de cellules gliales, correspondant aux oligodendrocytes, astrocytes et à la microglie, qui permettent notamment de protéger les neurones, de nettoyer les débris cellulaires et de veiller à leur bon fonctionnement en assurant un apport énergétique adapté.

Le cerveau contient 2 hémisphères (droit et gauche) réunis par le corps calleux, et plusieurs cavités où circule le liquide céphalorachidien (LCR) appelées ventricules.

2.1.1 L'ACTIVITE NEURONALE

Il existe différents types de neurones, dont la forme dépend de leur rôle et de leur emplacement dans le cerveau, mais tous les neurones sont constitués d'un corps cellulaire, le soma, qui gère l'information reçue et en produit de nouvelles, et de prolongements appelés dendrites et axones qui respectivement reçoivent et transmettent l'information vers d'autres neurones, par l'intermédiaire des synapses (Bear et al., 2020) (Figure 27). Cette information est un signal électrique appelé potentiel d'action (PA), dont la propagation le long de l'axone peut être accélérée si celui-ci est entouré d'une gaine de myéline fabriquée par les oligodendrocytes dans le SNC ou par les cellules de Schwann dans le SNP. Les corps cellulaires des neurones constituent la substance grise du cerveau ; alors que leurs axones, recouverts de myéline, constituent la substance blanche.

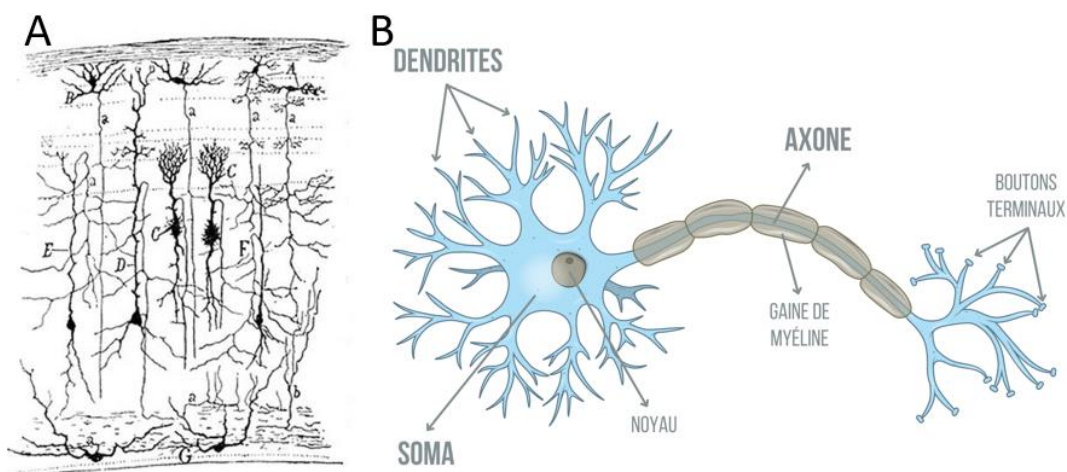


Figure 27 : Représentation des différents types de neurones et description de la structure d'un neurone.

(A) Dessin de Ramon y Cajal représentant les différents types de neurones observables à différentes couches du cortex. (B) Schéma descriptif d'un neurone constitué d'un corps cellulaire, le soma, de dendrites et d'un axone recouvert de myéline qui se termine en boutons synaptiques.

Les neurones ont une polarité : les ions présents dans le milieu intra et extra cellulaire ne sont pas répartis de façon homogène de part et d'autre de la membrane ce qui génère une polarisation des neurones. Un

neurone au repos présente un potentiel de membrane de -40 à -90 mV (en fonction du type de neurone) principalement dû à l'ouverture de certains canaux ioniques voltage-dépendants et à l'action de certaines pompes comme la pompe sodium-potassium-ATP-ase qui consomme une molécule d'adénosine triphosphate (ATP, molécule énergétique du métabolisme) pour faire entrer deux ions potassium (K^+) dans la cellule et sortir trois ions sodium (Na^+) (Bear et al., 2020). La combinaison des effets actifs et passifs de ces transports d'ions permet de maintenir le potentiel membranaire au repos des neurones.

Un stimulus (une information) reçu au niveau des dendrites d'un neurone peut entraîner une dépolarisation de la membrane (entrée d'ions sodium positifs) dont l'intensité dépend du stimulus (fréquence et nombre de dendrites stimulées simultanément). Si, et seulement si, la dépolarisation est suffisamment importante pour atteindre le seuil d'excitabilité des neurones, alors un PA est généré et envoyé le long de l'axone du neurone.

Le passage du PA entraîne une dépolarisation locale et transitoire de la membrane qui se décompose en trois phases (Figure 28 A) :

- Dépolarisation : les canaux sodium s'ouvrent, les ions Na^+ entrent dans la cellule,
- Repolarisation : les canaux sodium se ferment et les canaux potassium s'ouvrent, ce qui entraîne une sortie des ions K^+ hors de la cellule,
- Hyperpolarisation : les canaux sodium sont fermés et les canaux potassium toujours ouverts. Pendant cette phase réfractaire il ne peut pas y avoir de nouvelle dépolarisation et donc pas de nouveau PA déclenché.

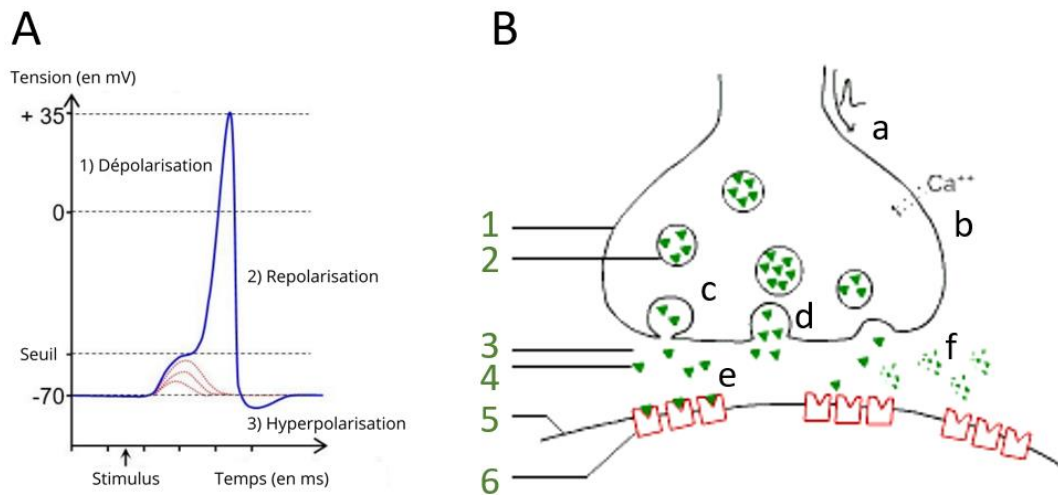


Figure 28 : Schéma d'un potentiel d'action et d'un bouton synaptique.

(A) L'application de stimuli répétés (en rouge) au niveau d'un neurone peut entraîner le déclenchement d'un potentiel d'action (PA). Le PA est composé de trois phases : 1) la dépolarisation pendant laquelle les canaux sodiques sont ouverts et l'entrée d'ions calciques entraîne une augmentation de la valeur du potentiel de membrane, 2) la repolarisation pendant laquelle les canaux sodiques se ferment et les canaux potassiques ouvrent pour permettre la sortie des ions potassiques ce qui entraîne la baisse de la valeur du potentiel de membrane, 3) l'hyperpolarisation pendant laquelle les canaux sodiques restent fermés et les canaux potassiques sont encore ouverts. Cette dernière phase est réfractaire et empêche la génération immédiate d'un nouveau PA. (B) Lorsque le PA (a) arrive au niveau de la partie pré-synaptique (1) du bouton synaptique, il entraîne l'ouverture des canaux calciques (b). L'augmentation de la concentration de calcium dans la terminaison axonale entraîne l'attachement des vésicules (2) remplies de neurotransmetteurs (4) sur la membrane (c) et leur libération (d) dans la fente synaptique (3). Les neurotransmetteurs diffusent ensuite jusqu'à atteindre la membrane post synaptique (5) et s'attacher à leurs récepteurs spécifiques (6 - e). L'excédent de neurotransmetteurs est ensuite dégradé (f) et recyclé par les cellules gliales.

Le PA se propage rapidement par une conduction saltatoire, de nœuds de Ranvier en nœuds de Ranvier (zone où la myéline est absente autour de l'axone et où les échanges ioniques sont possibles) jusqu'à atteindre la terminaison axonale : la synapse (Meriney and Fanselow, 2019). Cette dernière est composée d'une membrane présynaptique, appartenant à la terminaison axonale du neurone exciteur, d'une fente synaptique remplie de milieu extracellulaire et d'une membrane post-synaptique, appartenant à une dendrite ou au corps cellulaire du neurone récepteur.

Dans la terminaison présynaptique, la dépolarisation du PA va engendrer une cascade d'activation (Figure 28 B) qui commence par l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants. L'augmentation de la concentration en Ca^{2+} dans la terminaison axonale entraîne l'exocytose de neurotransmetteurs (ou neuromédiateurs) contenus dans des vésicules qui vont se fixer à la membrane présynaptique de la synapse (Neher and Sakaba, 2008). Plus la fréquence des PA qui arrivent à la terminaison synaptique est importante, plus le neurone libère de neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

Ces neurotransmetteurs diffusent dans la fente synaptique et se lient à des récepteurs spécifiques sur la membrane post-synaptique (Figure 28 B) qui peut appartenir à un autre neurone mais peut parfois être aussi une cellule musculaire ou glandulaire. Les neurotransmetteurs peuvent être excitateurs comme le glutamate ou inhibiteurs comme le GABA et un même neurone peut libérer différents neurotransmetteurs.

Si l'excitation du neurone est suffisante, alors la cellule cible peut déclencher une réponse telle que le déclenchement d'un PA, la contraction d'un muscle, l'activation d'une activité enzymatique ou l'inhibition de la libération de neurotransmetteur.

En plus des synapses chimiques dont le fonctionnement a été décrit ci-dessus, on peut trouver dans le SNC des synapses électriques, qui laissent passer le signal électrique directement d'un neurone à l'autre, à travers des jonctions communicantes (Bear et al., 2020). Dans le cas des synapses électriques, la transmission d'information peut se faire dans un sens comme dans l'autre, alors que les synapses chimiques sont strictement unidirectionnelles.

2.1.2 LE COUPLAGE NEUROVASCULAIRE

Alors que le cerveau chez l'humain ne représente que 2% de la masse du corps, il reçoit jusqu'à 15% du volume sanguin éjecté par le cœur, et consomme jusqu'à 20% de l'oxygène disponible (Jain et al., 2010). Or, le cerveau lui-même ne constitue pas de stocks d'énergie et doit donc se baser sur les apports apportés à chaque instant par le sang pour fonctionner. Comment s'adapte alors cet apport lorsque l'activité neuronale est plus intense et que la demande en énergie augmente elle-aussi ? Ce phénomène est étudié depuis plus d'un siècle et s'appelle le « couplage neurovasculaire » et décrit un lien entre l'afflux sanguin dans une zone du cerveau et son activité neuronale.

La présence d'une connexion entre l'irrigation du cerveau et une tâche cognitive a été prouvée pour la première fois grâce aux travaux d'Angelo Mosso à la fin du XIX^e siècle, sur la mesure de la pulsation cardiaque au niveau du cerveau et de l'avant-bras (Mosso, 1880). En utilisant un pléthysmographe sur des patients qui présentaient des trous dans leur crâne (trépan, accident etc...) il a pu convertir les pulsations en ondes pléthysmographiques, et ainsi quantifier l'amplitude des changements volumiques dans le cerveau lors de différentes tâches cognitives (Figure 29). Ce phénomène a été décrit plus tard par Roy et Sherrington en 1890 chez les animaux (Roy and Sherrington, 1890).

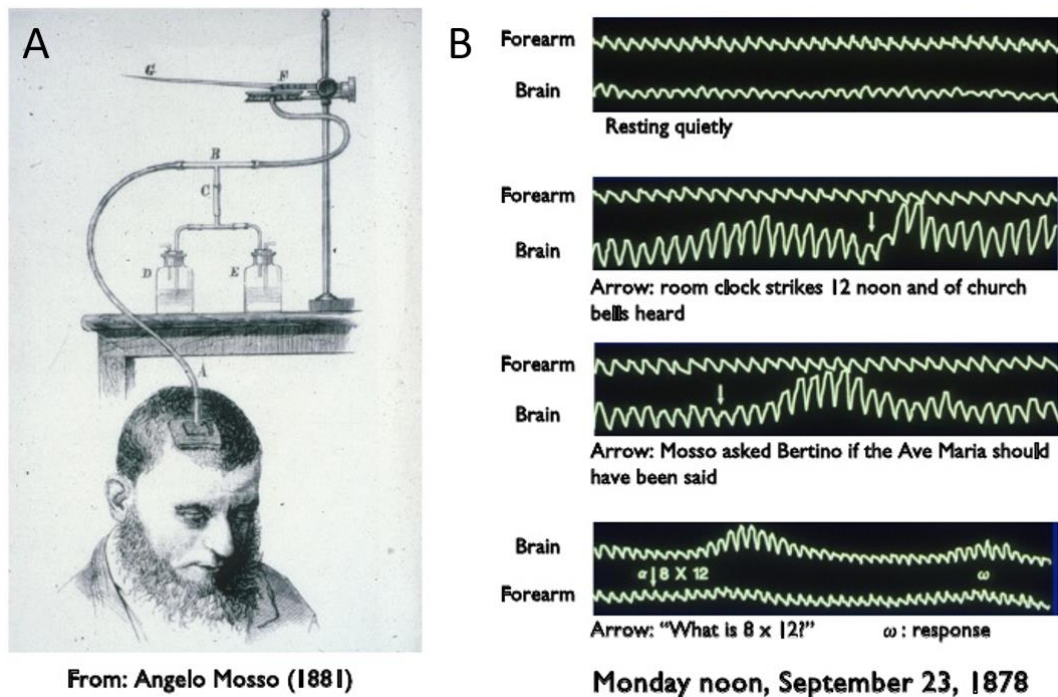


Figure 29 : Travaux d'Angelo Mosso, 1880, sur la mesure de la pulsativité cardiaque au niveau du cerveau lors de différentes tâches cognitives.

(A) Le montage de pléthysmographie permettant de mesurer des variations de pulsativité sanguine au niveau d'un trépan sur le crâne d'un patient. (B) Les courbes de la pulsativité sanguine au niveau du trépan et de l'avant-bras pour comparaison, pendant différentes tâches cognitives. Ces résultats montrent que la pulsativité sanguine dans le cerveau varie en fonction de l'activité neuronale.

Au milieu du XX^{ème} siècle, la théorie voulait que les régions cérébrales dont la consommation énergétique est accrue profitent d'une densité vasculaire plus importante, pour assurer les apports en nutriments (Craigie, 1945) ; puis les premières mesures quantitatives des variations de flux sanguin dans l'ensemble du cerveau ont pu mettre en évidence une perfusion accrue du cerveau dans les cas d'hyperactivité cérébrale (anxiété, hyperthyroïdisme...) et à l'inverse réduites dans les cas où l'activité cérébrale est nulle (comas) (Kety, 1950).

Plus récemment, Constantino Iadecola a formalisé le concept d'unité neurovasculaire (Iadecola, 2004), dans laquelle les vaisseaux sanguins et les cellules cérébrales (neurones et glie) interagissent étroitement pour assurer un apport nécessaire et suffisant aux neurones en fonction de leurs besoins (donc de leur activité) (Figure 31). Cette formalisation résume les travaux de dizaines d'équipes, à la fois sur l'architecture de l'arbre vasculaire dans le cerveau que sur les variations de flux sanguin cérébral.

L'arbre vasculaire cérébral est constitué de vaisseaux de diamètres et structures différents (Figure 30). L'irrigation du cerveau est d'abord assurée par l'artère carotide interne, qui arrive du cou et entre dans le crâne par la base de celui-ci. Elle forme ensuite le cercle de Willis, qui est une structure vasculaire en forme de cercle, à la base du cerveau et qui va ensuite desservir le flux sanguin à travers les différentes artères des différentes parties du cerveau ; on retrouve après les artères cérébrales (artère cérébrale antérieure, artère cérébrale médiane, artère choroïdale antérieure, artère cérébrale postérieure) qui se divisent ensuite en artères piales qui se trouvent à la surface du cerveau, puis pénètrent dans le cerveau pour devenir les artérioles pénétrantes, qui donneront à leur tour les capillaires puis l'équivalent veineux, des veinules aux veines jugulaires (Iadecola, 2004; Scremin, 2015).

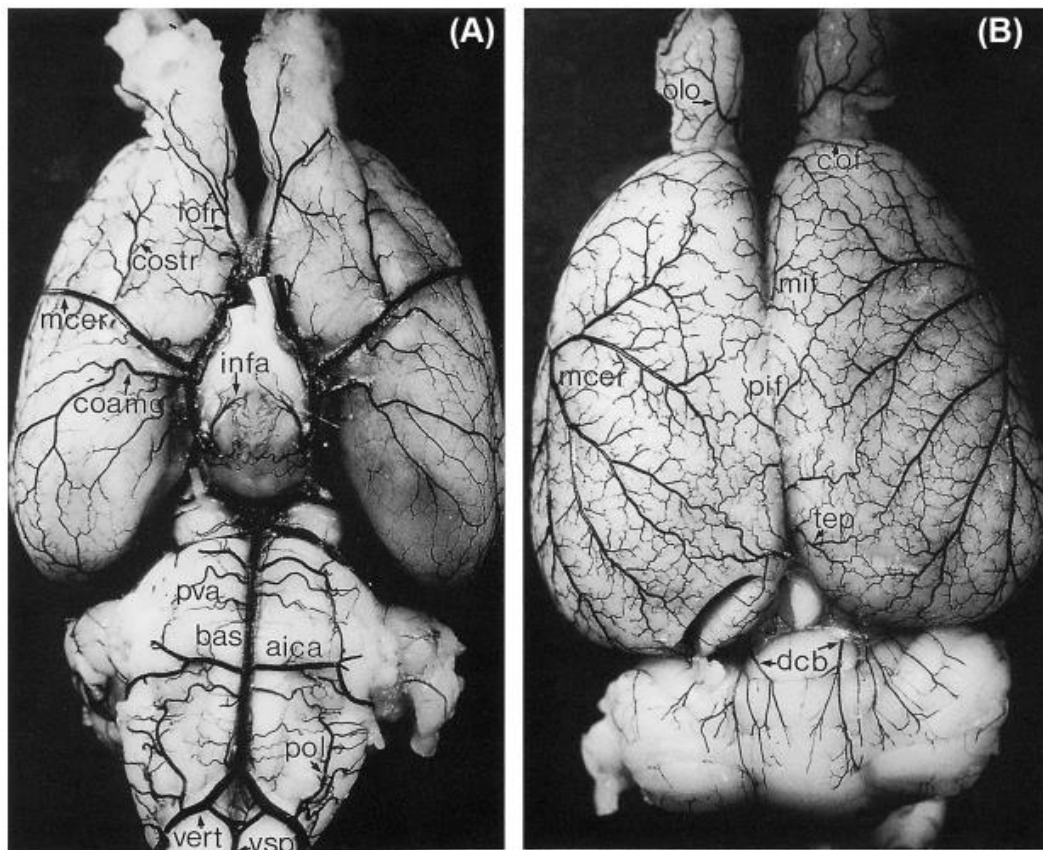


Figure 30 : Marquage des artères cérébrales dans un cerveau de rat.

(A) Vue ventrale, le cercle de Willis se trouve au milieu de l'image. (B) Vue dorsale, on peut voir les artères piales qui se ramifient et pénètrent dans le cerveau. Adapté de (Scremin, 2015).

L'unité neuro-vasculaire décrite par Iadecola (Iadecola, 2017) se décline selon la partie de l'arbre vasculaire dans lequel nous nous trouvons. Elle sera toujours composée d'un neurone intrinsèque, d'une cellule gliale ou plus particulièrement d'un pied astrocytaire et d'une cellule contractile qui entoure la paroi endothéliale. En revanche, si l'on se situe au niveau des artères piales, la cellule endothéliale est entourée de plusieurs couches de cellules musculaires lisses ; si l'on est au niveau des artérioles pénétrantes la cellule endothéliale ne sera entourée que d'une couche de cellules musculaires lisses ; enfin, au niveau des capillaires, la cellule contractile devient un péricyte unique qui entoure la cellule endothéliale (Figure 31).

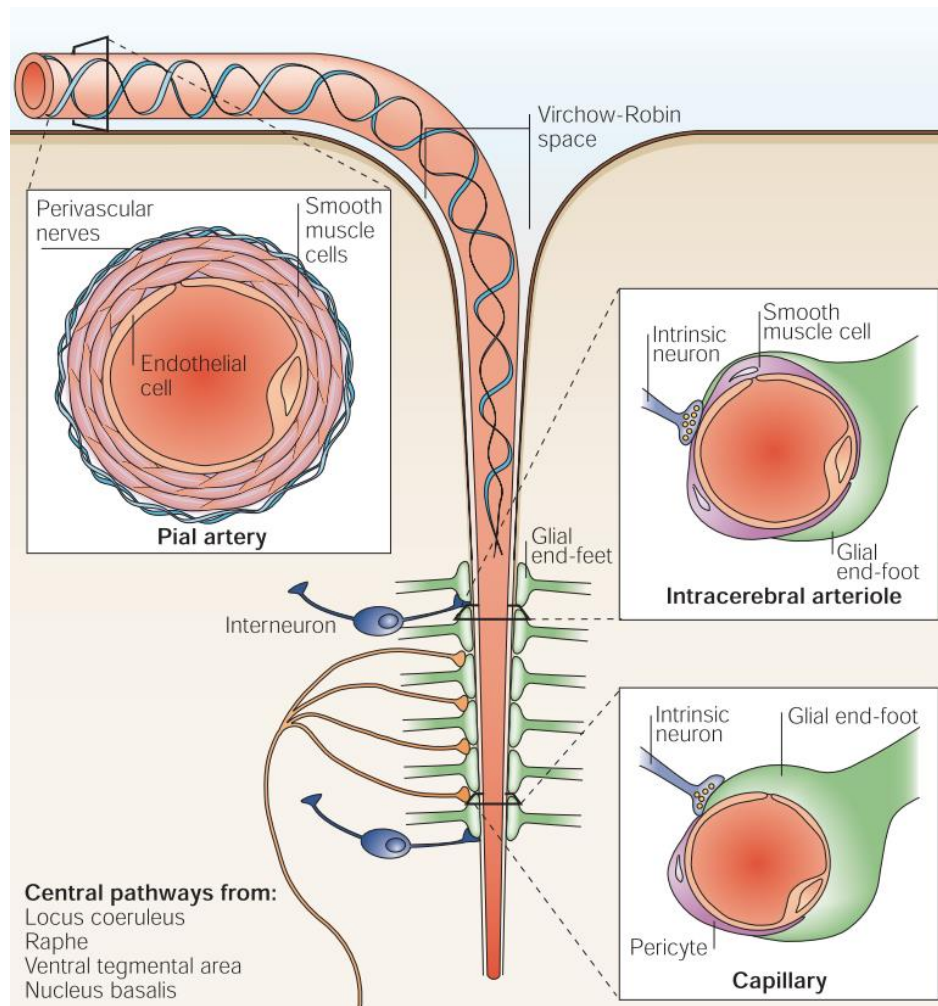


Figure 31 : L'unité neurovasculaire à différents niveaux de l'arbre vasculaire cérébral.

Au niveau de l'artère piale, le vaisseau est entouré de plusieurs couches cellulaires musculaires lisses innervées. Au niveau de l'artériole pénétrante le vaisseau est entouré d'une seule couche de cellules musculaires lisses et d'un pied de cellule gliale. Au niveau du capillaire le vaisseau est entouré d'un péricyte et du pied de la cellule gliale. Adapté de (Iadecola, 2017).

Deux hypothèses principales permettraient de relier l'activité neuronale et métabolique aux variations de flux sanguin mesurées, bien qu'elles soient encore débattues.

Une augmentation de l'activité métabolique neuronale entraîne une réduction passagère de l'oxygène mesurée juste avant l'augmentation locale de flux sanguin (Freeman and Li, 2016) et produit également des résidus métaboliques tels que l'adénosine, le CO₂ ou le lactate (Figure 32). Ces métabolites pourraient entraîner des modifications de l'apport sanguin par une action vasodilatatrice pour générer une augmentation locale de flux sanguin, permettant leur élimination des tissus (Ko et al., 1990; Freeman and Li, 2016). Ce mécanisme de « *feed back* » veut donc que l'apport sanguin soit contrôlé par une activité métabolique neuronale.

Une autre hypothèse veut que l'augmentation locale de volume sanguin soit contrôlée par les neurotransmetteurs émis au moment de la transmission synaptique (Attwell and Iadecola, 2002) et soit ainsi appelée en amont de l'activité neuronale et en excès pour subvenir aux besoins fluctuants des neurones (Raichle and Mintun, 2006) (Figure 32). L'excrétion de glutamate au niveau de la synapse va déclencher une cascade d'activations au niveau des astrocytes qui vont le recycler (Pellerin and Magistretti, 2004) et produire des molécules vasoactives pendant l'activité neuronale, telles que le potassium, l'oxyde d'azote, et les

prostaglandines (Attwell and Iadecola, 2002; Drake and Iadecola, 2007; Attwell et al., 2010). Ce mécanisme de « *feed forward* », veut donc que l'apport sanguin soit contrôlé par les mécanismes de transmission neuronale et les astrocytes, plutôt que l'activité métabolique.

Il est également possible que l'innervation directe des cellules musculaires lisses contrôle l'apport sanguin pendant l'activité neuronale (Hamel, 2004; Iadecola, 2004).

Enfin, il est plus probable que le couplage neurovasculaire résulte d'une combinaison des mécanismes de « *feed forward* » et « *feed back* » (Figure 32) permettant ainsi de gérer les apports sur deux échelles de temps en se succédant pour entraîner une réponse hémodynamique adaptée (Iadecola, 2017).

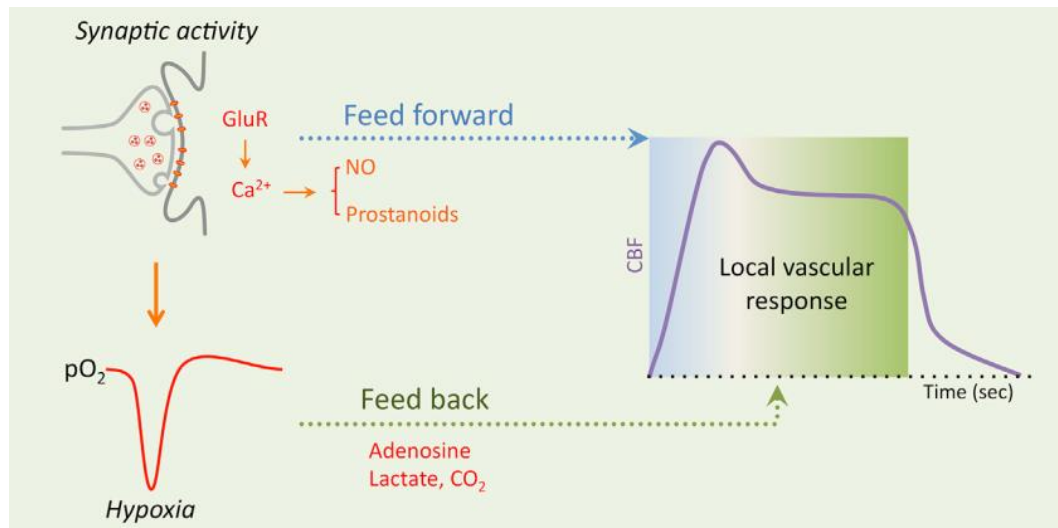


Figure 32 : Les mécanismes de « *feed back* » et « *feed forward* » entraînent une réponse hémodynamique adaptée aux besoins neuronaux.

Le mécanisme de « *feed forward* » veut que l'apport sanguin soit contrôlé par les mécanismes de transmission neuronale et le rôle des astrocytes dans le recyclage du glutamate en anticipant les besoins neuronaux. Le mécanisme de « *feed back* » veut que l'apport sanguin soit contrôlé par l'activité métabolique neuronale qui engendre un besoin en apports. La combinaison des deux mécanismes permettrait une réponse hémodynamique adaptée aux besoins instantanés du cerveau. Adapté de (Iadecola, 2017).

L'augmentation de flux sanguin qui suit une activation neuronale suit une courbe qu'on appelle la fonction de réponse hémodynamique (HRF pour « *haemodynamic response function* » en anglais). Sa forme dépend de nombreux facteurs comme les neurones impliqués, la tâche demandée ou la stimulation effectuée ou encore l'intensité de l'activation neuronale (Figure 32) (Claron et al., 2021; Rungta et al., 2021).

2.2 LES MODALITES CLASSIQUES D'ETUDE FONCTIONNELLE DU CERVEAU

L'étude fonctionnelle du cerveau est l'étude de la relation entre l'activité cérébrale dans une région spécifique du cerveau et une fonction mentale.

2.2.1 MESURES DIRECTES DE L'ACTIVITE NEURONALE

Comme nous l'avons vu précédemment, les neurones utilisent les échanges ioniques entre la matrice extracellulaire et l'intérieur des neurones pour générer l'information et la transmission d'information dans le cerveau. Il est possible d'utiliser les propriétés électriques des ions pour obtenir une mesure directe de l'activité neuronale.

2.2.1.1 L'ELECTROPHYSIOLOGIE

L'électrophysiologie correspond à l'étude des propriétés électriques des cellules, par des mesures de voltage (différence de potentiels) ou de courant électrique (déplacement de charges). Dans le cerveau, ce sont les neurones qui sont à l'origine des voltages et courants électriques et les mesures électrophysiologiques sont obtenues par l'insertion d'électrodes dans le tissu nerveux. Ces mesures peuvent se faire aussi bien au niveau intracellulaire ou extracellulaire, et le nombre de neurones dont l'activité est mesurée simultanément est relatif à la taille des électrodes.

L'électrophysiologie intracellulaire va mesurer un voltage ou un courant ionique au niveau de la membrane cellulaire d'un neurone unique. On utilise pour cela une électrode à la pointe très fine ($\sim 1 \mu\text{m}$) qui est constituée d'une micropipette en verre remplie d'un liquide dont la composition est similaire à celle du fluide intracellulaire, et d'un fil d'argent à l'intérieur qui permet les mesures de variation électrique.

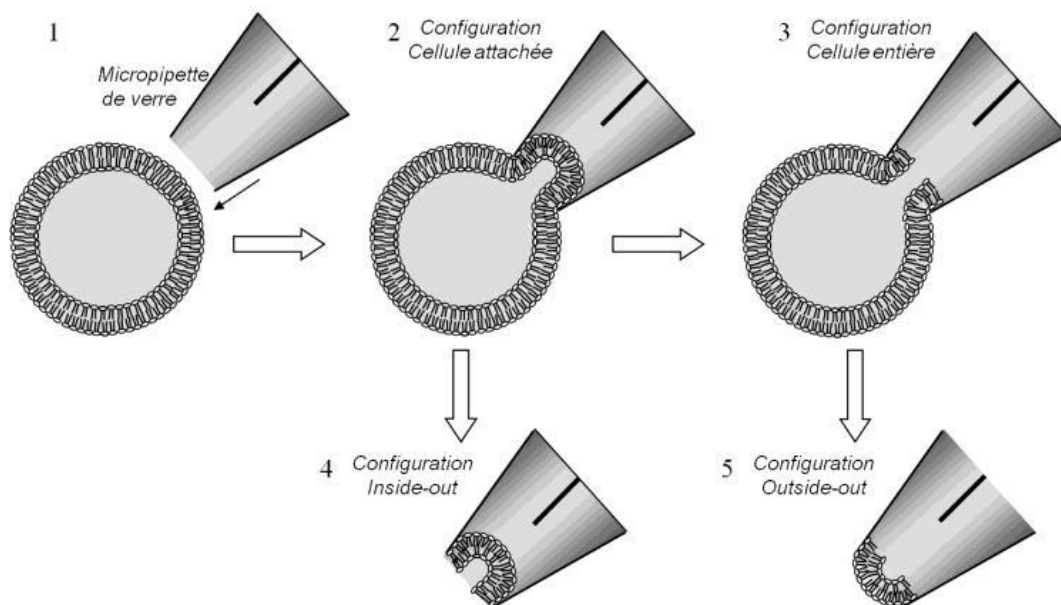


Figure 33 : Schématisation des différentes configurations possibles pour l'électrophysiologie intracellulaire.

Pour procéder aux enregistrements, il est nécessaire de procéder à un « clamp » c'est-à-dire à l'accolement de l'électrode sur la membrane du neurone par une légère succion (« cellule attachée ») (Figure 33). On peut ensuite décider de faire des mesures au niveau du neurone entier en créant par succion une continuité

entre l'intérieur du neurone et de la pipette (« cellule entière »), ou au niveau d'un canal ionique, en détachant une partie de la membrane du neurone qui reste alors sur la pipette (« inside-out » ou « outside-out »).

Les différentes configurations d'électrophysiologie intracellulaire demandent une grande précision d'implantation et l'absence totale de mouvement, ce qui est souvent incompatible avec les mesures chez l'animal vigile.

L'électrophysiologie extracellulaire peut se faire au niveau d'un neurone unique ou d'un ensemble plus ou moins grand de neurones, relativement à la taille de l'électrode utilisée, néanmoins, toutes les mesures sont prises au niveau de la matrice extracellulaire.

Les enregistrements « *single-unit* » sont possibles lorsque l'électrode est suffisamment fine (microélectrode < 1 μm) pour pouvoir mesurer l'activité d'un neurone unique. Les mesures sont alors très similaires à celles obtenues en intracellulaire mais avec une amplitude plus faible.

On parle d'enregistrement « *multi-unit* » lorsque l'électrode est légèrement plus grande et permet l'enregistrement de l'activité de quelques neurones simultanément. En positionnant plusieurs de ces électrodes à des distances connues les unes des autres, il est possible de réaliser un « *spike-sorting* », c'est-à-dire d'isoler les différents potentiels d'action mesurés dans le signal brut et de les attribuer à des neurones spécifiques.

Il est possible d'enregistrer un potentiel de champ local, ou « *local field potentials* » (LFP) en anglais, en utilisant une plus grande électrode, qui permet de mesurer l'activité d'un nombre bien plus important de neurones (de quelques centaines à quelques milliers) (Figure 34). La mesure est rendue possible par la sommation et le synchronisme de l'activité des neurones adjacents qui créent des mouvements d'ions à grande échelle au niveau de la matrice extracellulaire. C'est ce type d'enregistrements que nous utilisons pendant les expérimentations décrites dans ce manuscrit.

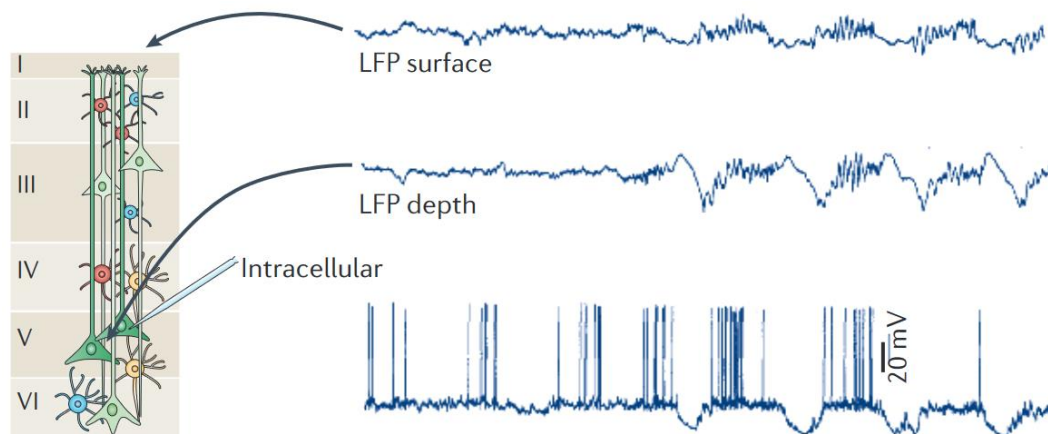


Figure 34 : Comparaison des enregistrements LFP obtenus simultanément à la surface et en profondeur du cortex somatosensoriel et d'un enregistrement intracellulaire d'un neurone pyramidal du même cortex.

On observe ici que les oscillations lentes observables dans le neurone pyramidal se retrouvent également dans les mesures LFP, notamment dans les LFP en profondeur, dont la mesure est prise à proximité du neurone pyramidal. Adapté de (Buzsáki et al., 2012).

A plus grande échelle encore, il est possible de mesurer l'activité électrique cérébrale de façon non-invasive chez l'Homme, en réalisant des mesures d'électroencéphalographie. Pour réaliser ces mesures, les

électrodes sont placées directement sur le scalp, souvent avec un gel conducteur qui permet de conduire l'information électrique entre la peau et les électrodes. Le signal mesuré à travers le scalp est alors surtout issu du synchronisme de l'activité de plusieurs milliers (au moins) de neurones dans les couches les plus externes du cerveau, à savoir les cortex. La résolution spatiale de la mesure électroencéphalographique est très faible, ce qui est en fait son principal inconvénient.

Par abus de langage, il est courant d'utiliser l'abréviation EEG pour parler des mesures de l'activité électrique du cerveau quelle que soit la technique utilisée.

L'électrophysiologie peut également être appliquée à l'étude des mouvements musculaires avec l'électromyographie (EMG). Une application spécifique de l'EMG est la cardiologie, pour mesurer l'activité des muscles cardiaques ou encore l'étude des mouvements oculaires. On parle alors respectivement d'électrocardiographie (ECG) et d'électrooculographie (EOG).

L'inconvénient de l'électrophysiologie est qu'il est difficile d'allier bonne résolution spatiale et information sur l'ensemble du cerveau. En effet, alors que, d'une part, l'électroencéphalographie permet une mesure sur la globalité du cerveau (mais pas dans sa profondeur) sa résolution spatiale est très faible, et d'autre part, l'implantation d'électrodes permet une résolution spatiale exceptionnellement fine (résolution de l'ordre du neurone si enregistrement sur neurone unique) mais il faudrait alors implanter des électrodes dans l'ensemble du cerveau pour obtenir une mesure globale.

2.2.1.1.1 UN CAS PARTICULIER D'UTILISATION DE L'ELECTROENCEPHALOGRAPHIE : LA POLYSOMNOGRAPHIE

La polysomnographie est l'examen de référence dans l'étude du sommeil chez l'humain et permet d'utiliser différentes mesures électrophysiologiques pour définir dans quelle phase de sommeil le dormeur se trouve, mais également à des fins diagnostiques (trouble comportemental du sommeil paradoxal, apnée du sommeil, insomnies ...) (Figure 35). Elle permet de mesurer précisément à tout instant :

- L'activité EEG électrique globale du cerveau à l'aide d'un électroencéphalogramme, dont les électrodes sont positionnées à plusieurs endroits sur la tête du dormeur (on utilise en général au moins huit électrodes, dont deux de référence, placées au niveau des cortex frontal, pariétal et occipital) ;
- L'activité EOG motrice des yeux, grâce à un électrooculogramme dont les électrodes sont placées autour des yeux ;
- L'activité EMG musculaire par un électromyogramme au niveau du menton ;
- L'activité ECG cardiaque grâce à un électrocardiogramme ;
- La respiration est étudiée en relevant la fréquence respiratoire, l'oxymétrie du sang, la mesure du débit aérien oronasal et la mesure du CO₂ expiré (notamment dans les cas de diagnostic de problèmes respiratoires pendant le sommeil, comme l'apnée du sommeil). C'est ce qu'on appelle un examen de polygraphie respiratoire.
- La température corporelle.

Toutes ces mesures permettent d'obtenir un hypnogramme, comme celui montré à la Figure 6, qui indique l'alternance des phases de sommeil au cours de la nuit.

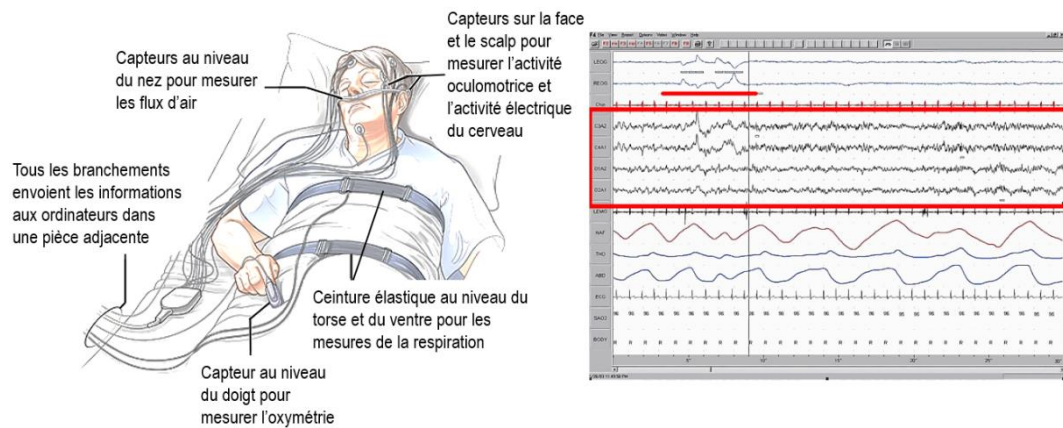


Figure 35 : Schéma montrant l'ensemble de la préparation sur un patient pour un enregistrement polysomnographique avec un exemple de tracé polysomnographique classique.
L'encadré rouge montre les tracés ici des enregistrements EEG. La ligne rouge indique la présence de mouvements oculaire rapides.

En parallèle de ces mesures de polysomnographie, il est possible d'ajouter d'autres modalités d'étude du sommeil, notamment dans les cas de parasomnie suspectée. Il est possible d'étudier son sommeil chez soi en tenant un agenda du sommeil pour vérifier le rythme du sommeil ou à l'aide d'un bracelet d'actimétrie pour enregistrer les mouvements du corps pendant la nuit, bien que les résultats soient moins précis que ceux obtenus en laboratoire. Il est également possible de réaliser des TILE (tests itératifs de latence d'endormissement) pour diagnostiquer une possible narcolepsie en analysant le temps nécessaire pour s'endormir, ou des TME (tests de maintien d'éveil) pour analyser la somnolence diurne et la prédisposition au sommeil.

2.2.1.2 L'IMAGERIE CALCIQUE

Comme nous l'avons vu dans le fonctionnement des neurones, une entrée de calcium précède la libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique (Neher and Sakaba, 2008). Dans le neurone post-synaptique, l'entrée de calcium associée à une fréquence de PA élevée peut induire un changement de la force de la connexion entre les deux neurones, on parle de potentialisation à court ou long terme (Pigeat et al., 2015; Leresche and Lambert, 2017). Mesurer les concentrations en ions calciques intracellulaires serait donc un autre moyen de mesurer directement l'activité neuronale.

Il est aujourd'hui possible d'utiliser des méthodes optiques pour observer la fluorescence émise par des senseurs du calcium (des molécules qui se fixent sur les ions calciques en émettant de la fluorescence). Il existe deux types de senseurs : les senseurs chimiques et les senseurs génétiquement encodés (GECI pour « *Genetically Encoded Calcium Indicators* » en anglais) qui vont émettre de la fluorescence dans les cellules où ils se trouvent, mesurable par microscopie de fluorescence. La microscopie confocale ou bi-photon permet de sectionner le milieu imagé pour mesurer la fluorescence à différentes profondeurs de couches. Les valeurs d'activité neuronale sont reliées à l'intensité de la fluorescence émise par les senseurs calciques.

La résolution spatiale de cette technique est excellente, puisqu'elle permet même d'observer la fluorescence au niveau des dendrites des neurones (de l'ordre du nanomètre) (Nguyen et al., 2016) et permet d'obtenir un volume 3D en combinant l'imagerie sur différentes couches, mais sa profondeur d'imagerie est limitée par l'absorption de la lumière par les tissus (quelques millimètres). Sa résolution temporelle quant à elle dépend de la fréquence d'acquisition de la technique utilisée pour observer la fluorescence et est en général de l'ordre quelques à quelques dizaines de Hertz.

Il est également possible de procéder à ces mesures sur animal en tête fixée avec l'imagerie biphotonique et l'aide de miniscopes (microscopes miniaturisés).

2.2.1.3 LA MAGNETOENCEPHALOGRAPHIE

La magnétoencéphalographie (MEG) a été développée à la fin des années 1960 (Cohen, 1972) et permet de mesurer les champs magnétiques générés par l'activation neuronale de plusieurs milliers de neurones synchronisés (Lopes da Silva, 2013), de façon non invasive. Pour cela, elle utilise des magnétomètres ultrasensibles appelés SQUID (*superconducting quantum interference devices*) qui peuvent mesurer les variations dans le champ magnétique créées par les mouvements d'ions responsables de la transmission synaptique au niveau des dendrites.

L'orientation des neurones est importante dans la création d'un champ magnétique suffisamment important pour être détecté, c'est pourquoi les mesures faites sont principalement dues à l'activité des neurones pyramidaux dans le cortex. Le champ magnétique produit alors restant très faible, il est nécessaire de reproduire les mesures sur de nombreux essais pour ensuite pouvoir traiter et filtrer le signal ainsi obtenu. De plus, les mesures étant très faibles (10 à 10^3 femtotesla - fT) par rapport au bruit électromagnétique ambiant dans un environnement classique (10^8 fT à $0,1$ μ T), il est nécessaire de placer l'appareil dans une chambre spéciale protégée par une cage de Faraday.

Comme cette technique permet une mesure directe de l'activité, sa résolution temporelle est proche de celle des mesures électrophysiologiques (de l'ordre de la milliseconde). En revanche, sa résolution spatiale est bien plus faible, et avoisine les quelques millimètres à un centimètre. Son principal avantage est donc le fait qu'elle soit totalement non-invasive, ce qui en fait une technique très utilisée chez l'humain.

2.2.2 MESURES INDIRECTES DE L'ACTIVITE NEURONALE

Comme nous avons pu le voir précédemment, l'activité neuronale consomme de l'énergie qui doit être amenée vers les neurones par le sang, c'est le couplage neurovasculaire. En mesurant cette fois, non plus les fluctuations du potentiel électrique des neurones, mais le flux sanguin et la consommation en glucose ou oxygène des neurones, il est possible d'obtenir une mesure indirecte de l'activité neuronale.

2.2.2.1 LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

La tomographie par émission de positon (TEP ou PET en anglais) est une technique d'imagerie de médecine nucléaire par scintigraphie permettant d'obtenir une image de l'activité métabolique d'un organe en trois dimensions. Pour cela, on injecte un traceur radioactif dont l'utilisation par l'organisme va générer l'émission de deux photons qui seront captés par une caméra à scintillation qui permet ensuite de retrouver l'origine d'émission de ces photons.

Les traceurs utilisés sont marqués par des atomes radioactifs dont la demi-vie est courte (quelques heures seulement) comme le fluor 18, l'oxygène 15, le carbone 11, ou l'azote 13. Lorsque le traceur va être absorbé par l'organisme, l'atome radioactif va se désintégrer et émettre un positon qui va entrer en contact avec un électron dans le milieu et s'annihiler en émettant deux photons gamma qui vont partir dans une même direction mais des sens opposés. Ces deux photons sont ensuite captés par un scanner circulaire qui entoure l'organe imagé et qui permet de définir leur point d'émission, donc l'endroit où le traceur a été utilisé et donc où il y a eu activité métabolique. La résolution spatiale de cette technique est de l'ordre de

quelques millimètres (4-7 mm) en imagerie clinique et autour du millimètre (1 mm) en imagerie pré-clinique. La résolution temporelle quant à elle est très faible puisqu'elle nécessite une à plusieurs minutes pour obtenir une image unique.

En imagerie fonctionnelle cérébrale, cette technique s'appuie sur la réponse hémodynamique puisque c'est l'accumulation de glucose et d'oxygène qui seront ensuite consommés par les neurones que l'on observe. Il est également possible d'utiliser des traceurs radioactifs spécifiques de certains neurorécepteurs pour étudier l'activité synaptique, comme c'est le cas par exemple avec le raclopride, marqué au carbone 11, pour mesurer l'activité du récepteur D2 de la dopamine (Niccolini et al., 2014). Il est également possible de marquer les plaques bêta-amyloïdes qui se forment dans la maladie d'Alzheimer, à des fins diagnostiques ou pour suivre son évolution au cours du temps (Nordberg et al., 2010). Il est également possible de quantifier les changements dans la consommation du glucose, qui peuvent diagnostiquer le développement de démences associées aux régions touchées par cette réduction du métabolisme glucidique.

2.2.2.2 L'IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE FONCTIONNELLE

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) se base sur le phénomène de couplage neurovasculaire pour effectuer des mesures indirectes de l'activité neuronale. En effet, l'augmentation locale de débit sanguin pendant une activation neuronale lors d'une tâche spécifique apporte l'oxygène nécessaire au bon fonctionnement des neurones en activité grâce à l'hémoglobine oxygénée (oxyhémoglobine). Une partie de cet oxygène va être utilisée par les neurones et donc une partie équivalente d'oxyhémoglobine va perdre sa molécule d'oxygène et devenir de la désoxyhémoglobine. Mais l'augmentation du débit sanguin cérébral est proportionnellement plus importante que la consommation d'oxygène ce qui entraîne une modification du rapport entre les taux d'oxyhémoglobine et de désoxyhémoglobine avec une diminution relative de la désoxyhémoglobine qui est à l'origine de l'effet BOLD (« *Blood Oxygenated Level Dependent* » en anglais), la mesure faite pour déterminer l'activité neuronale d'une région (Ogawa et al., 1990; Kim and Ogawa, 2012).

Ces deux molécules ont des propriétés magnétiques différentes qui sont détectables par IRM. Cette technique utilise un champ magnétique pour venir exciter les atomes d'hydrogène présents dans le milieu et les orienter selon la direction du champ appliqué. Des champs magnétiques oscillants plus faibles, dits « radiofréquence », sont alors appliqués de façon à légèrement modifier cet alignement puis retirés et les molécules retournent à leur état initial et ce faisant, libèrent de l'énergie qui est mesurée. L'origine d'émission de cette énergie peut ensuite être retracée.

L'IRMf permet d'acquérir des volumes 3D de l'ensemble du cerveau avec une résolution spatiale de l'ordre de quelques millimètres et une résolution temporelle de quelques secondes. Il est possible d'améliorer la résolution spatiale et temporelle en augmentant l'intensité du champ magnétique en passant de 1,5 Tesla (imagerie clinique classique) à 7, 8 ou encore 11,7 Tesla (imagerie préclinique seulement).

En revanche, cette technique nécessite une installation particulière, puisqu'aucun élément métallique ne doit entrer dans son champ magnétique. Elle est également très chère et nécessite une immobilité parfaite pendant toute la durée de l'acquisition. De plus, cette machine d'imagerie est bruyante ce qui peut compliquer les études sur le sommeil. Enfin, le signal BOLD est critiquable puisqu'il repose sur un rapport entre les taux de présence de deux molécules dans le sang, et que les variations de ce rapport induites par l'activité neuronale sont très faibles (de l'ordre de 1%), et nécessitent des méthodes statistiques puissantes pour être mises en évidence.

2.2.2.3 LA SPECTROSCOPIE PROCHE INFRAROUGE FONCTIONNELLE

La spectroscopie proche infrarouge (SPIRf ou fNIRS pour « *functional Near Infra-Red Spectroscopy* » en anglais) est une technique d'imagerie cérébrale non-invasive qui mesure l'oxygénation du sang dans une zone spécifique du cerveau pour en déduire son activité.

La lumière proche infra-rouge (entre 700 et 900 nm) peut traverser les différentes couches de tissus sur plusieurs centimètres, puisque la peau, les os et les tissus sont principalement transparents à cette longueur d'onde, et aller illuminer les molécules d'hémoglobine qui se trouvent dans le sang. Ces molécules vont absorber une partie de la lumière reçue et réfléchir le reste, et la longueur d'onde alors perçue est différente selon qu'elle transporte une molécule de dioxygène (oxyhémoglobine) ou non (désoxyhémoglobine). Comme dans le signal BOLD, on regarde le rapport des quantités d'oxyhémoglobine et de désoxyhémoglobine pour déterminer si la zone cérébrale observée est active ou non.

L'avantage de cette technique est qu'elle est facilement transportable puisqu'elle consiste en un casque qui se porte sur la tête et qui est relié à un petit ordinateur pour l'acquisition des données. En revanche, la profondeur d'imagerie est très limitée (1,5 cm), puisque chez l'humain il n'est possible d'observer que l'activité corticale du cerveau (Quaresima and Ferrari, 2019). De plus la résolution spatiale est également faible, puisqu'elle se situe autour du centimètre. La résolution temporelle quant à elle est élevée puisque la fréquence d'échantillonnage des images SPIRf se situe entre 1 et 10Hz.

2.3 UNE NOUVELLE MODALITE D'IMAGERIE FONCTIONNELLE : LA FUS

Comme nous l'avons vu ensemble, la plupart des techniques d'imagerie classiques utilisées pour obtenir des informations fonctionnelles sur le cerveau sont trop invasives, présentent une résolution spatio-temporelle faible, sont très chères et difficiles d'utilisation voire peu compatibles avec l'étude du sommeil. C'est pourquoi il apparaît nécessaire aujourd'hui d'utiliser de nouvelles méthodes d'imagerie pour étudier le sommeil et plus particulièrement le sommeil paradoxal, avec une bonne résolution spatio-temporelle et compatibles avec l'étude comportementale d'un animal vigile non restreint.

L'imagerie ultrasonore fonctionnelle (fUS) mesure les variations de volume sanguin et permet de combiner à la fois la bonne résolution spatiale de l'IRM fonctionnelle, car elle permet d'obtenir une résolution de quelques dizaines de micromètres tout en ayant un champ de vue suffisamment large pour observer l'ensemble du cerveau ; et une bonne résolution temporelle, puisqu'en imageant à forte cadence on peut mesurer des variations aussi rapides que la centaine de millisecondes (Figure 36). Un très gros avantage de l'imagerie fUS est sa capacité à réaliser une imagerie chez l'animal vigile, s'affranchissant ainsi des biais liés à l'anesthésie. La miniaturisation des sondes d'imagerie permet même une imagerie en mouvement pendant des tâches comportementales (Sieu et al., 2015; Bergel et al., 2020). Ces différents avantages ont valu à cette technique de connaître un fort essor cette dernière décennie.

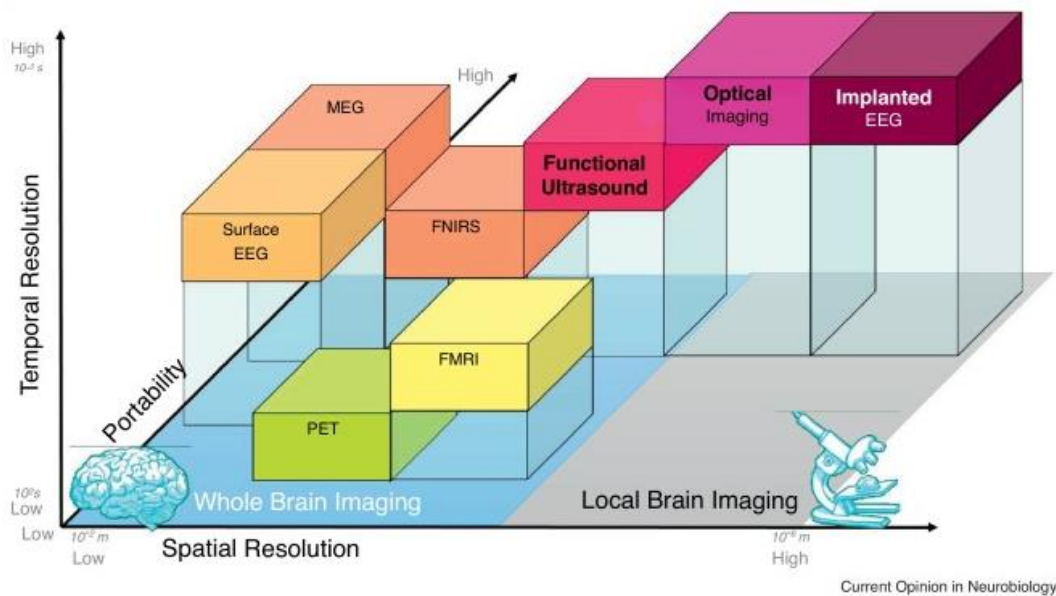


Figure 36 : Positionnement de l'imagerie ultrasonore fonctionnelle par rapport aux autres techniques classiques d'imagerie, en termes de résolution spatiale, temporelle et de portabilité.

2.3.1 L'HISTOIRE DES ULTRASONS

La fUS utilise, comme son nom l'indique, des ultrasons (ondes sonores avec une fréquence au-delà du spectre audible de l'humain : supérieur à 20kHz) qui se propagent dans un milieu et sont renvoyées par des éléments échogènes, c'est-à-dire des éléments dont l'impédance acoustique est différente de celle du milieu, ce qui crée un écho récupéré par la sonde ultrasonore et qui, *in fine*, permet la création d'une image. Ce phénomène se base sur l'effet piézoélectrique qui a été découvert par les études combinées de Pierre et Jacques Curie, 1880, et de Gabriel Lippmann en 1881 (Figure 37), en étudiant certains cristaux présentant ces propriétés piézoélectriques.

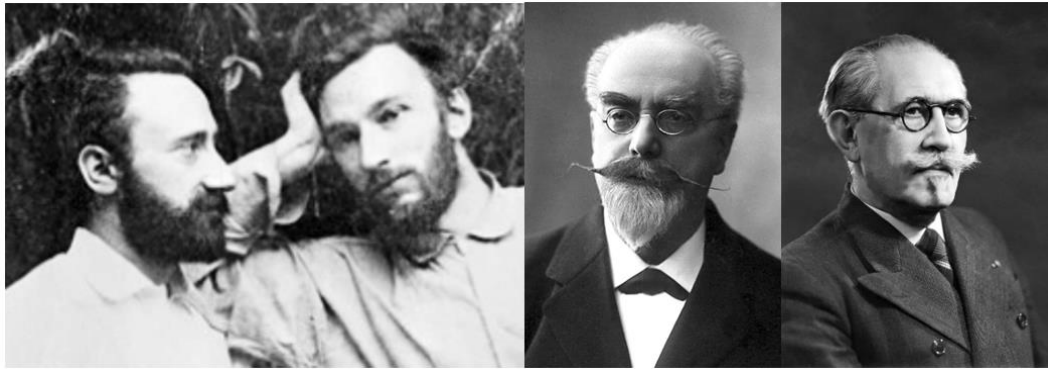


Figure 37 : Trois figures emblématiques de l'effet piézoélectrique.
De gauche à droite, Pierre et Jacques Curie, Gabriel Lippmann et Paul Langevin.

L'effet piézoélectrique correspond à la propriété d'un matériau à se polariser électriquement lorsque soumis à une contrainte mécanique (effet direct), et *vice versa*, à se déformer sous l'effet d'un champ électrique (effet indirect) (Figure 38). Le nom « piézoélectrique » vient du grec *πιέζειν*, *piézein*, qui veut dire presser, appuyer.

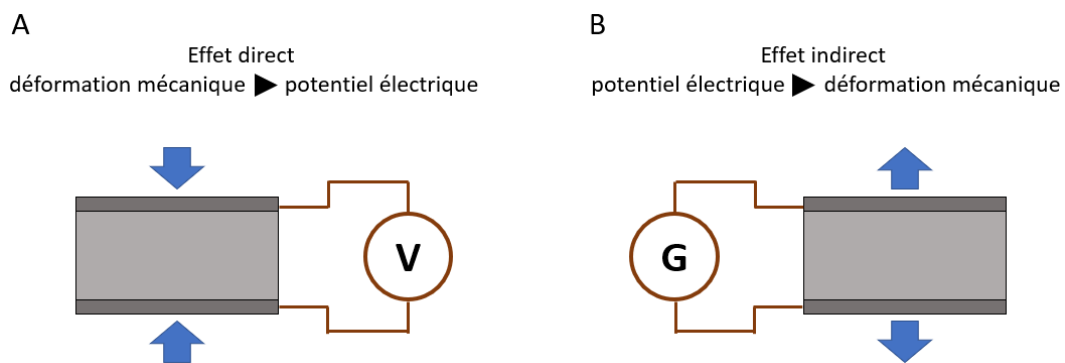


Figure 38 : Schéma de l'effet piézoélectrique direct et indirect.
(A) L'effet direct correspond à la capacité du matériau à produire un potentiel électrique lorsque soumis à une déformation mécanique. V = mesure de tension. (B) L'effet indirect, à l'inverse, consiste en la capacité de ce même matériau à se déformer sous l'effet d'un potentiel électrique. G = générateur de tension.

Pour la première fois l'effet piézoélectrique a été mis à contribution dans un système expérimental fabriqué par Reginald Fessenden en 1912. Ce système était capable de sonder les fonds sous-marins, de détecter des icebergs sous la surface de l'eau et de communiquer en code Morse. L'histoire raconte que cette découverte a été stimulée par le tragique accident du Titanic et la volonté de les éviter dans le futur.

C'est au cours de la Première Guerre Mondiale que le physicien français Paul Langevin (Figure 37) utilisa les propriétés piézoélectriques du quartz et du sel de Rochelle pour fabriquer des sonars, utilisés par les sous-marins pour sonder les profondeurs des océans et détecter la présence de navires ennemis.

A partir des années 1940 les ultrasons sont utilisés dans un but médical par l'échographie, en « B-mode ». Ce mode d'imagerie permet de scanner le plan d'imagerie ligne par ligne avec la sonde ultrasonore et de créer une image 2-D à partir des échos renvoyés par les particules échogènes dans l'ensemble des lignes formant l'image. Ce mode permet d'étudier les tissus mous comme les organes internes, et notamment, dans leur utilisation la plus connue aujourd'hui à savoir en obstétrique, de monitorer le développement du fœtus au cours de la grossesse (Figure 39).

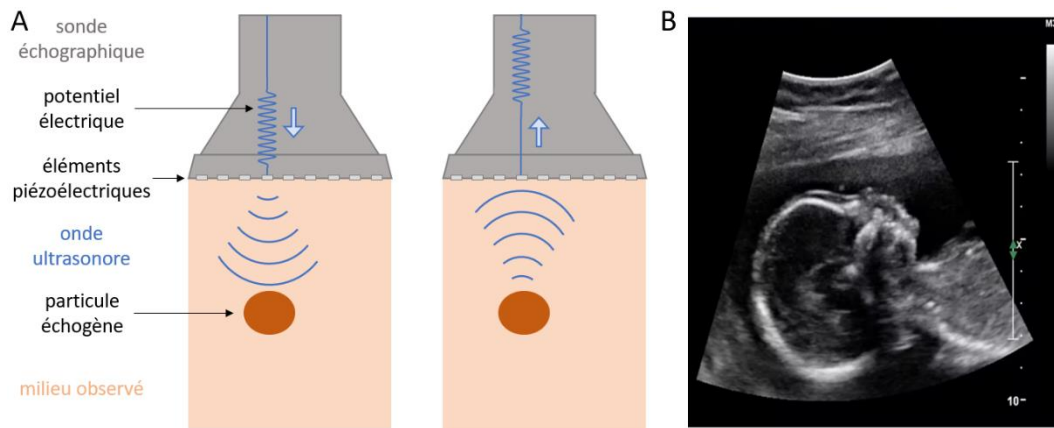


Figure 39 : Explication de l'échographie B-mode.

(A) Emission, par une sonde échographique, d'une impulsion ultrasonore qui se propage à l'intérieur des organes. Cette onde est partiellement réfléchiée au contact des réflecteurs échogènes ; l'onde rétrodiffusée par la particule échogène est ensuite enregistrée par la sonde ultrasonore qui transforme le signal ultrasonore reçu en signal électrique. (B) Exemple d'une image B-mode obtenue par échographie obstétricale pour la surveillance d'une grossesse.

Léandre Pourcelot, docteur-ingénieur et médecin français a développé au début des années 60 le premier appareil ultrasonore utilisant l'effet Doppler pour étudier la vitesse de la circulation artérielle. Cet effet utilise la variation de fréquence de l'onde ultrasonore retournée vers la sonde par les particules échogènes pour définir une direction et une vitesse de déplacement de ces particules (Figure 40). Ainsi, si la fréquence retournée par la particule échogène est plus élevée que celle émise, alors la particule se déplace vers la sonde, et au contraire, elle s'en éloigne si la fréquence retournée est plus basse.

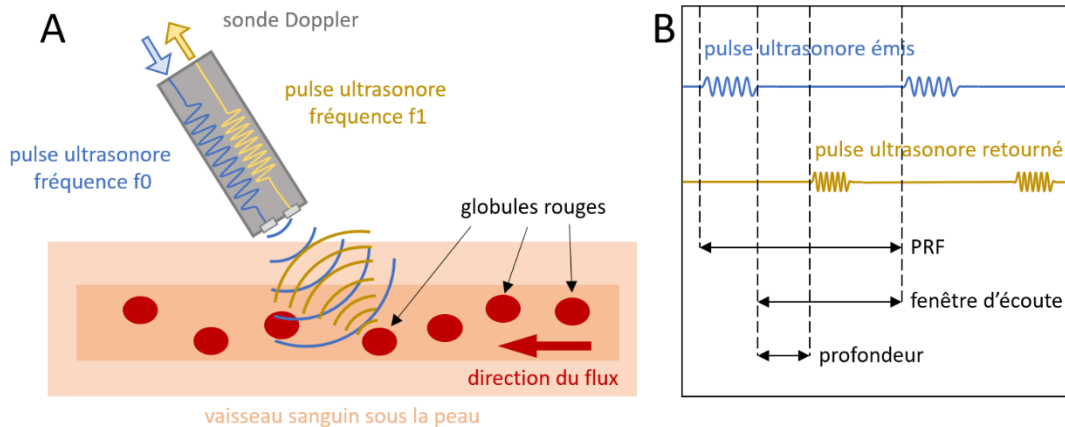


Figure 40 : Explication de l'échographie Doppler pulsée.

(A) Principe du Doppler pulsé : une sonde ultrasonore envoie un pulse d'ondes ultrasonores à une fréquence f_0 qui sera renvoyé par les globules rouges à une fréquence f_1 , dépendante de la direction et de la vitesse de déplacement des globules rouges. La différence entre f_0 et f_1 s'appelle la fréquence Doppler. (B) Détail de la temporalité des émissions et réceptions des ultrasons en Doppler pulsé. Le temps entre deux émissions de pulses ultrasonores, correspond à la PRF (« *Pulse Repetition Frequency* ») et elle dépend de la profondeur maximale à laquelle on veut obtenir des informations. Le temps entre la fin d'une émission de pulse ultrasonore et le début de la suivante correspond à la fenêtre d'écoute pendant laquelle la sonde ultrasonore va potentiellement recevoir à des moments précis les signaux ultrasonores renvoyés par les particules échogènes, en fonction de leur profondeur.

Dans le cas du Doppler continu, seule la vitesse de déplacement des globules rouges peut être obtenue, mais dans le cas du Doppler pulsé, on peut également définir la profondeur à laquelle se trouve la particule

échogène. Ainsi, non seulement la différence de fréquence entre pulse ultrasonore émis et reçus est prise en compte, mais également le temps nécessaire pour ce pulse reçu pour revenir vers la sonde ultrasonore.

Ils ont été utilisés pour la première fois en médecine au milieu des années 60, par Donald Eugene Strandness, pour mesurer le flux sanguin dans de gros vaisseaux, comme l'artère carotide ou l'artère ombilicale, mais la sensibilité aux flux plus petits était alors très faible.

De nos jours, les ultrasons sont en passe de supplanter la radiographie X classique et de devenir la modalité d'imagerie clinique la plus utilisée en nombre d'examen avec des applications cliniques très variées allant du diagnostic du cancer du sein, du foie et de la thyroïde jusqu'à l'imagerie diagnostique des pathologies cardiaques ou les pathologies du système vasculaire en passant par le suivi de la santé du fœtus pendant la grossesse.

2.3.2 L'ECHOGRAPHIE ULTRARAPIDE

L'imagerie fonctionnelle ultrasonore ultrarapide (« *functional ultrasound imaging* » en anglais, fUS) se base sur le principe d'imagerie échographique « ultrarapide » qui est un concept développé à partir de la fin des années 1990 par Mickael Tanter et Mathias Fink (Sandrin et al., 1999; Tanter et al., 2002; Tanter and Fink, 2014).

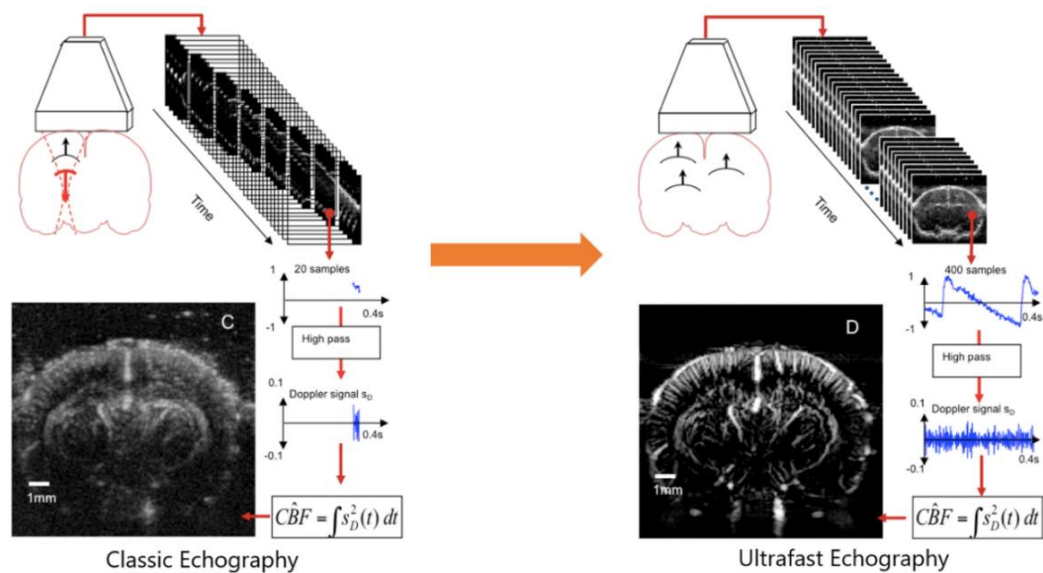


Figure 41 : Comparaison entre l'échographie Doppler classique et l'échographie Doppler ultrarapide.

L'utilisation d'ondes planes permet d'échantillonner l'ensemble de l'image à une cadence bien plus élevée et d'améliorer la résolution spatiale, temporelle et la sensibilité.

L'échographie ultrarapide permet d'échantillonner le milieu observé à plusieurs milliers d'images par seconde, augmentant ainsi considérablement la résolution temporelle de l'image. C'est la combinaison de l'amélioration des capacités de calcul des processeurs et de l'utilisation d'ondes planes, qui échantillonnent le milieu entier à chaque pulse, plutôt que par un scan séquentiel, qui ont permis d'améliorer la cadence d'imagerie de 50 à 20 000 images par secondes. L'émission de plusieurs ondes planes successives de différentes inclinaisons (Tanter et al., 2002) et la recombinaison synthétique cohérente de leurs échos rétrodiffusés, connue sous le nom de *coherent compounding* en anglais (Montaldo et al., 2009) permet d'améliorer fortement le contraste de l'image ultrasonore ultrarapide. Enfin, l'accumulation d'un grand

nombre d'images *coherent compound* successives obtenues en un temps très court (400 images en 200 ms) permet d'améliorer fortement la sensibilité de la détection de mouvement et de rendre ainsi visible de petits vaisseaux sanguins (Figure 41). De plus, grâce à la résolution spatiale et temporelle fine, il est possible de s'affranchir des artefacts liés au mouvement des tissus (respiration, pulsation cardiaque) et de filtrer le signal mesuré à l'aide de filtres spatiotemporels adaptés (Demené et al., 2015) pour n'obtenir que le mouvement lié aux globules rouges dans le sang.

Ces mouvements de globules rouges peuvent être quantifiés de différentes façons. Un « Doppler couleur » permet de voir la vitesse du sang, en fonction de la fréquence ultrasonore récupérée au sein des vaisseaux. Si cette fréquence est positive, le vecteur vitesse du sang est orienté vers la sonde, mais si elle est négative, il s'oriente dans le sens contraire de la sonde (Mace et al., 2013; Demene et al., 2014). En revanche, si les vaisseaux se trouvent perpendiculaires à la sonde, ce qui est le cas notamment dans les zones corticales les plus latérales (cortex auditif, rhinal et insulaire principalement), il n'est pas possible d'y étudier la vitesse de déplacement du sang. De plus, cette méthode ne permet pas non plus d'obtenir les vitesses au sein des capillaires puisqu'ils sont plus petits qu'un pixel de l'image. Par conséquent, un pixel représente les déplacements du sang dans plusieurs capillaires, et son signal peut être noyé dans le bruit de l'image.

Le Doppler de puissance, permet quant à lui d'étudier le volume sanguin cérébral présent à chaque instant dans un pixel, à travers la mesure de l'intensité du signal ultrasonore. Cette intensité est directement proportionnelle au nombre de particules échogènes (globules rouges) présentes à un instant donné, et donc proportionnelle au volume de sang dans ce pixel. Au niveau des capillaires, le signal obtenu dans un pixel est la valeur moyenne du signal dans l'ensemble des capillaires présents dans ce pixel. Une mesure dans le temps permet de regarder les variations du volume sanguin cérébral, que nous appelons communément CBV (pour « *Cerebral Blood Volume* »).

Comme nous l'avons vu précédemment, l'afflux sanguin dans les régions du cerveau est lié à l'activité neuronale sous-jacente. C'est ce phénomène physiologique qui permet d'utiliser la fUS comme technique d'étude de l'activité neuronale.

2.3.3 EXEMPLES D'UTILISATION DE LA FUS

C'est au cours de cette dernière décennie que la fUS a connu un véritable essor (Figure 42). La première preuve de concept a été réalisée en 2011 (Macé et al., 2011), chez le rat anesthésié, avec stimulation des vibrisses. En collaboration avec l'UPMC, les auteurs ont ainsi pu mettre en évidence, que la région corticale associée aux moustaches de l'animal (le « *barrel field* » du cortex somatosensoriel) s'activait à chaque stimulation des vibrisses.

Quelques années plus tard, avec l'équipe de plasticité du cerveau à l'ESPCI, il a été montré qu'il était possible d'obtenir des cartes de connectivité sur un grand ensemble de régions cérébrales (Osmanski et al., 2014). En effet, puisque le champ de vue de l'imagerie fUS est important, et que la résolution spatio-temporelle est fine, il est possible d'isoler les activations spécifiques de nombreuses régions cérébrales et d'étudier leur cohérence au cours du temps, donnant ainsi accès à des matrices de connectivité fonctionnelle du cerveau illustrant l'interaction entre les différentes régions cérébrales.

En 2020, il a été montré en étudiant cette connectivité fonctionnelle chez la souris, que cette dernière, tout comme chez l'homme, possédait un réseau particulier, le *Default Mode Network*, activé à l'état de quiescence (état appelé « *resting state* » en anglais) et désactivé dès que l'animal basculait dans la réalisation d'une tâche (Ferrier et al., 2020). Il est également possible d'utiliser cette modalité d'imagerie chez l'animal

éveillé et non restreint, comme cela a été prouvé en 2015, combiné également à des enregistrements de l'activité neuronale électrique (Sieu et al., 2015).

Cette méthode d'imagerie de l'activité fonctionnelle cérébrale peut être transcrânienne et donc totalement non-invasive chez la souris, qui constitue le principal modèle animal utilisé (80%) en neurosciences. Lorsque la paroi crânienne devient assez épaisse, c'est grâce à une chirurgie minimalement invasive que cette technique d'imagerie est rendue possible pour les neurosciences notamment chez le rat (Osmanski et al., 2014), le furet (Bimbard et al., 2018) ou encore le primate non-humain (Dizeux et al., 2019). Dans ces derniers modèles il faudra souvent soit amincir le crâne soit procéder à une craniotomie, avec ou sans remplacement de l'os, pour obtenir une image de l'ensemble du cerveau sans avoir recours à des agents de contraste.

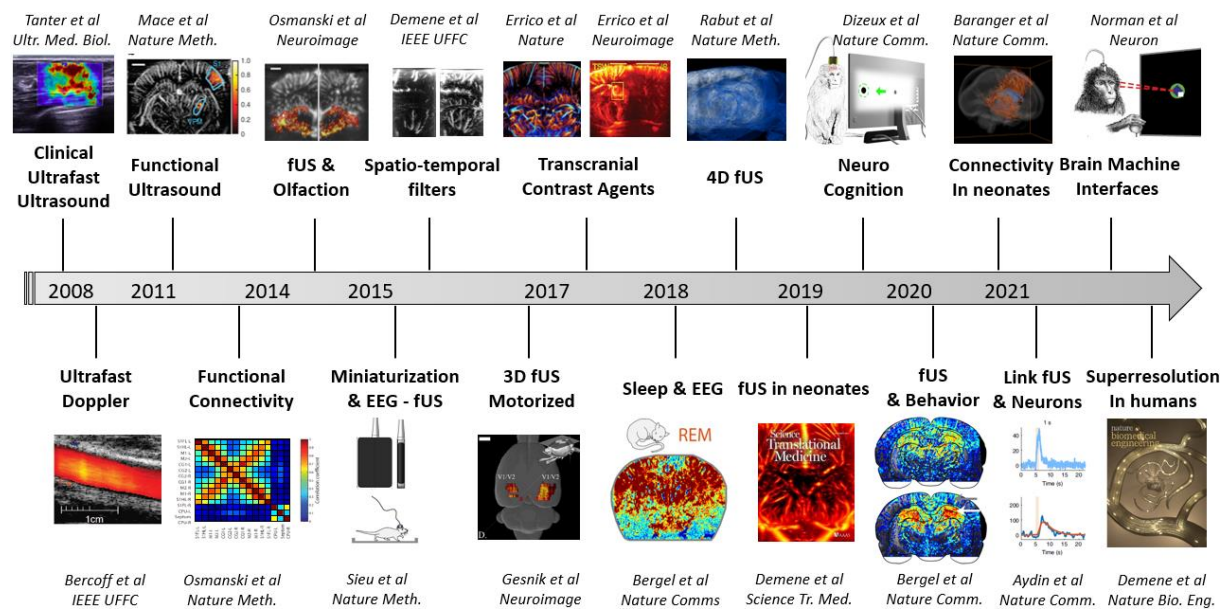


Figure 42 : Evolution de l'imagerie ultrasonore fonctionnelle de 2008 à nos jours.

L'imagerie fUS a connu un véritable essor cette dernière décennie et est aujourd'hui utilisée à la fois en pré-clinique chez l'animal anesthésié ou vigile, et en clinique chez le nouveau-né et même chez l'homme en per-opératoire.

La fUS peut également être utilisée dans le cadre d'études pharmacologiques, comme il a récemment été montré dans une étude de l'effet de la scopolamine sur la connectivité cérébrale, de façon très peu invasive chez la souris éveillée (Rabut et al., 2019). Il est également possible d'utiliser cette méthode à des fins diagnostiques et pronostiques dans le cas d'accidents vasculaires cérébraux, puisqu'il est important d'évaluer le plus rapidement possible si un patient est éligible à un traitement de reperfusion ou pas (étude chez la souris (Hingot et al., 2020)). En effet, l'imagerie fUS est plus abordable et transportable pour effectuer des diagnostics d'urgence et le suivi sur le long terme, comparé à l'IRM qui est aujourd'hui la modalité d'imagerie principalement utilisée dans ces cas-là. Enfin, la fUS peut également servir dans le cadre des interfaces cerveau-ordinateur (ou BMI pour « *Brain Machine Interface* » en anglais), pour détecter et prédire efficacement les intentions de mouvements d'un primate non-humain à partir d'enregistrements uniques (Norman et al., 2020).

La modalité fUS est aussi particulièrement adaptée en clinique lorsque la paroi osseuse n'est plus un obstacle, comme en 2017 où elle a été utilisée pour la première fois chez l'Homme, plus précisément chez l'adulte lors d'opérations de chirurgie cérébrale (Imbault et al., 2017). Elle a ensuite été appliquée de manière totalement non invasive chez le nouveau-né, chez lequel il est possible d'imager l'activité cérébrale à travers

la fontanelle qui n'est pas encore ossifiée et qui permet donc le passage libre des ultrasons (Demene et al., 2017). Ils ont également pu l'utiliser pour étudier l'activation vasculaire chez des nouveau-nés présentant des déformations congénitales au niveau du développement cortical.

L'imagerie ultrasonore fonctionnelle peut être combinée à l'utilisation de microbulles pour améliorer sa résolution spatiale (Errico et al., 2015) et sa sensibilité (Errico et al., 2016), obtenant ainsi des images résolues à la dizaine de micromètres seulement. Les microbulles sont des particules très échogènes, qui, injectées dans le sang par voie intraveineuse sont détectables individuellement ce qui permet d'augmenter la sensibilité de la fUS aux petits vaisseaux (environ 10 μm) et d'y mesurer la vitesse du sang. Au-delà d'augmenter la sensibilité pour l'imagerie fUS, il est possible de mettre en place des algorithmes de localisation des bulles et d'obtenir des images d'une résolution de l'ordre de 10 μm (Errico et al., 2015) (Figure 43).

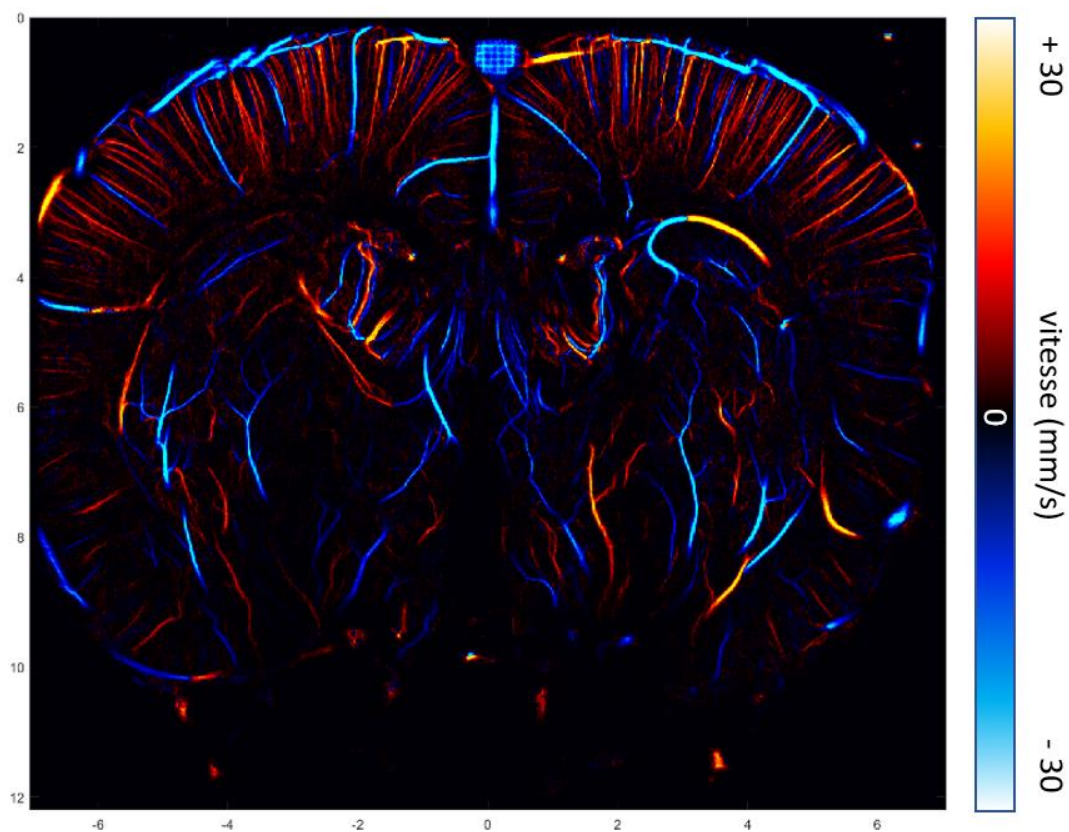


Figure 43 : Image de super-résolution 2D obtenue après l'injection de microbulles dans la circulation sanguine, chez un rat.

Les couleurs définissent la direction du sang dans les vaisseaux par rapport à la sonde (rouge vers la sonde, bleu à l'opposé). Plus la couleur s'approche du blanc, plus la vitesse du sang est grande quelle que soit sa direction. On observe que dans les régions corticales très latérales, le signal est moins marqué. Cela est dû à la position des vaisseaux qui sont perpendiculaires par rapport à la sonde ultrasonore, il n'est donc pas possible de définir si le sang s'y déplace dans une direction ou une autre. J'ai utilisé cette technique de super-résolution notamment pour l'identification des vaisseaux sanguins au cours de mon travail, voir Chapitre 3.3.1 : Recalage de l'atlas et identification des structures cérébrales.

2.3.4 LES LIMITES DE LA FUS

Bien que la fUS présente de nombreux avantages qui ont rendu son utilisation particulièrement adaptée dans de nombreuses études aux objectifs parfois très différents, celle-ci comporte encore quelques limites.

2.3.4.1 IMAGERIE TRANSCRANIENNE LIMITEE

L'os qui protège le cerveau est aujourd'hui encore un inconvénient pour certaines modalités de neuro-imagerie, et notamment pour l'utilisation des ultrasons, puisque le crâne absorbe et bloque les ultrasons (notamment chez le rat adulte). Nous avons actuellement plusieurs techniques de chirurgie pour contourner ce problème : il est possible d'avoir recours à la chirurgie en amincissant le crâne de l'animal, ce qui est très peu invasif ; de le retirer totalement (craniotomie), pour de l'imagerie aiguë ; de le remplacer par un matériau transparent aux ultrasons comme le TPX, pour de l'imagerie chronique (Sieu et al., 2015). Il est également possible d'imager le cerveau du nouveau-né à travers la fontanelle qui est encore ouverte. Une nouvelle méthode est en train de se développer et elle consiste à utiliser un agent de contraste injecté dans le sang, qui sont des microbulles très échogènes qui permettent de fortement augmenter la sensibilité de l'image, même à travers le crâne. Cette utilisation d'agents de contraste pour l'imagerie fonctionnelle transcrânienne a été récemment démontrée chez le rat (Errico et al., 2016). Chez l'homme, elle serait totalement envisageable en particulier suite à la récente preuve de concept d'une microscopie de localisation ultrasonore transcrânienne chez l'homme adulte (Demené et al., 2021) donnant accès au réseau vasculaire cérébral avec une résolution très importante, inférieure à 100 μm .

2.3.4.2 PROFONDEUR D'IMAGERIE LIMITEE

Bien que la profondeur d'imagerie de la fUS soit bien meilleure que dans les techniques optiques (autour de la dizaine de millimètres de profondeur pour la fUS), il n'en reste pas moins qu'elle est limitée à la longueur d'onde des ultrasons envoyés. Plus la longueur d'onde est grande, plus il est possible d'aller en profondeur, mais en contrepartie l'onde sera absorbée par les tissus et la résolution d'image en sera plus faible. Il y a donc un compromis à trouver entre qualité et profondeur d'image.

2.3.4.3 OMISSION DES PETITS VAISSEAUX ET DES FAIBLES VITESSES DE FLUX

L'imagerie fUS des flux sanguins se base notamment sur un filtrage spatiotemporel qui permet de distinguer les mouvements lents des mouvements rapides. Les mouvements rapides sont considérés comme étant dus aux mouvements du sang alors que les mouvements lents sont attribués aux mouvements du tissu, induits par la pulsativité cardiaque, la respiration ou les mouvements de l'animal. Or, dans les capillaires, la vitesse du flux sanguin est estimée à 0.5 mm/s ce qui est suffisamment faible pour être filtré comme étant un mouvement lent, donc ne pas apparaître à l'imagerie Doppler de puissance. De plus, dans les vaisseaux perpendiculaires à la sonde il n'est pas possible de détecter la vitesse du sang puisqu'il ne se déplace pas suivant la direction de la sonde et donc ces vaisseaux n'apparaîtront pas à l'imagerie Doppler couleur.

2.3.4.4 IMAGERIE 3D LIMITEE

Il existe aujourd'hui la possibilité de faire de l'imagerie 3D en utilisant des moteurs qui permettent de réaliser des scans 2D successifs sur l'ensemble du volume voulu (Gesnik et al., 2017; Rau et al., 2018) ou en utilisant des sondes 3D matricielles (Rabut et al., 2019) et des sondes RCA (« row-column arrays » en anglais) (Sauvage et al., 2020). La première technique permet de garder la résolution spatiale de l'imagerie fUS 2D

mais les données n'étant pas obtenues simultanément dans l'ensemble du volume imagé, il est alors très difficile de lier temporellement les activations de deux régions cérébrales provenant de deux plans différents. La deuxième méthode permet quant à elle d'obtenir des données simultanément sur l'intégralité du volume. En revanche, du fait des limites techniques de ces sondes, la résolution spatiale et la sensibilité s'en trouvent dégradées.

2.3.4.5 INTERACTIONS POSSIBLES ENTRE FUS ET MILIEU D'IMAGERIE

Comme nous le verrons dans le Chapitre 5 : Etude de l'effet de l'exposition cérébrale aux ultrasons sur la structure du sommeil paradoxal portant sur mon deuxième projet de thèse, l'imagerie fUS peut avoir un impact sur le fonctionnement du cerveau, ici en augmentant le temps passé en SP, effet probablement dû à un échauffement du cerveau par absorption des ultrasons. Nous évoquerons cette question plus en détails dans la discussion et les perspectives du Chapitre 5 : Etude de l'effet de l'exposition cérébrale aux ultrasons sur la structure du sommeil paradoxal.

2.4 L'ETUDE DU SOMMEIL PARADOXAL PAR IMAGERIE FUS ET EEG SIMULTANES

2.4.1 LES RESULTATS DE BERGEL ET AL., 2018

En combinant à la fois enregistrements de l'activité LFP des neurones et imagerie ultrasonore fonctionnelle chez le rat vigile non restreint, une récente collaboration entre notre laboratoire et l'UPMC a permis de mettre en évidence la présence d'une hyperémie spécifique du SP, dépassant les niveaux d'éveil et de sommeil lent, dans certaines régions cérébrales (Bergel et al., 2018). C'est le sujet du travail de thèse d'Antoine Bergel avec lequel j'ai collaboré au cours de ma thèse.

Cette hyperémie massive dans l'hippocampe, le thalamus et le cortex se produisait de façon phasique, suivant un schéma séquentiel thalamus-hippocampe-cortex et étaient précédée par des oscillations gamma rapides dans la région CA1 de l'hippocampe.

2.4.1.1 HYPEREMIE GENERALISEE DANS CERTAINES REGIONS DU CERVEAU

Après avoir fait courir les rats sur une piste linéaire dans le cadre d'une étude connexe sur la locomotion, les auteurs ont enregistré le sommeil apparaissant spontanément après cette tâche. Grâce à l'imagerie ultrasonore fonctionnelle, ils ont pu mesurer des variations de volume sanguin dans le cerveau et par l'analyse du signal LFP au niveau de l'hippocampe dorsal, ils ont su déterminer dans quel état de vigilance l'animal se trouvait (Figure 44). C'est ainsi qu'ils ont observé que le SP était caractérisé par une augmentation de grande amplitude du volume sanguin cérébral, et en prime, que cette augmentation dépassait les niveaux mesurables en éveil calme ou actif et en sommeil lent.

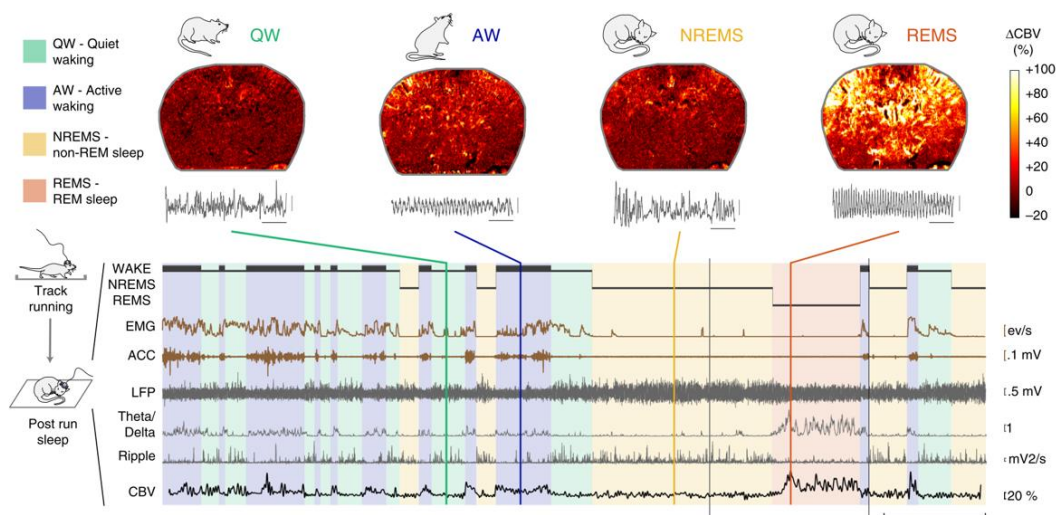


Figure 44 : Hyperémie généralisée dans l'ensemble du cerveau.

(Haut) Images fUS et traces LFP pendant les quatre états de vigilance, éveil calme (QW), éveil actif (AW), sommeil lent (NREMS) et sommeil paradoxal (REMS). L'imagerie fUS est mesurée en pourcentage d'augmentation du volume sanguin cérébral (CBV), par rapport à un niveau de base, pris pendant l'éveil calme. (Bas) Exemple d'une session d'enregistrement incluant les quatre états de vigilance montrés précédemment, constituée, de haut en bas, de l'hypnogramme, l'électromyogramme (EMG), l'accéléromètre (ACC), l'enregistrement LFP (LFP), le ratio des bandes de fréquence thêta/delta des LFP (Theta/Delta), la bande fréquence correspondant aux ripples (Ripple), et la trace moyenne du signal CBV sur l'ensemble de l'image fUS. Barre d'échelle = 5 minutes. Adaptée de (Bergel et al., 2018).

2.4.1.2 COMPOSANTE TONIQUE ET PHASIQUE

Cette hyperémie se compose en réalité d'une composante tonique, qui correspond à une élévation de la *baseline* du signal CBV comparé à une référence prise dans l'éveil calme (+20% environ), et d'une composante phasique, qui correspond à des pics d'amplitude durant quelques secondes et visibles dans toutes les régions observées (Figure 45). Ces pics phasiques d'amplitudes ont été définis comme étant les périodes où 50% des pixels de l'image deviennent « actifs », un pixel étant considéré actif quand sa valeur est supérieure à un écart-type au-dessus des niveaux d'éveil calme. Cette composante phasique a été appelée poussée vasculaire.

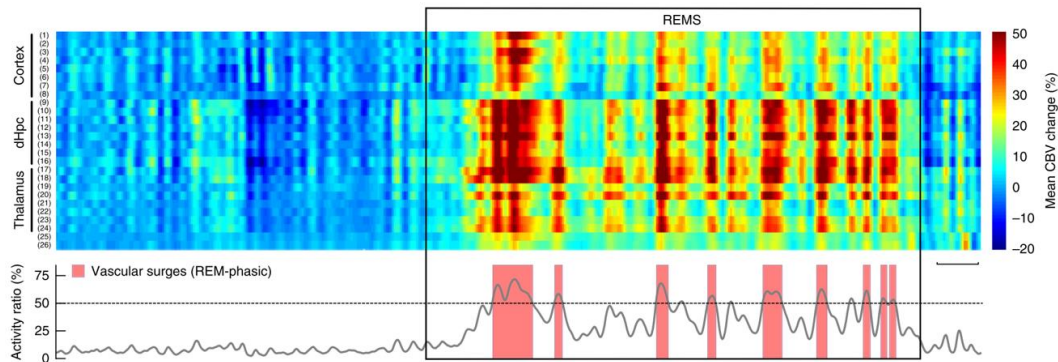


Figure 45 : Hyperémie composée d'une partie tonique et d'une partie phasique.

(Haut) Représentation de l'activité vasculaire moyenne de différentes régions du cerveau lors de la transition entre sommeil lent et sommeil paradoxal. (Bas) Ratio de l'activité de tous les pixels de l'image fUS pendant la même période. Cette représentation montre que l'activité vasculaire en sommeil paradoxal est sous-divisible en deux composantes : une composante tonique qui correspond à l'augmentation globale du CBV par rapport au signal de référence obtenu en éveil calme, et d'une composante phasique surlignée en rouge qui correspond aux périodes où plus de 50% des pixels de l'image sont actifs. Barre d'échelle = 20 secondes. Adaptée de (Bergel et al., 2018).

2.4.1.3 LIEN AVEC L'ACTIVITE GAMMA DANS L'HIPPOCAMPE

Ces poussées vasculaires sont dans la grande majorité des cas précédées de pics d'activité gamma mesurée grâce à l'électrode implantée dans l'hippocampe (Figure 46). Les auteurs rapportent un score de corrélation de $r = 0.71$ entre l'intensité de l'activité gamma-rapide (100-150 Hz) et l'intensité des poussées vasculaires (Figure 47). Les pics d'activité gamma-rapide précèdent les poussées vasculaires de 1,5 à 2s, en fonction de la région observée.

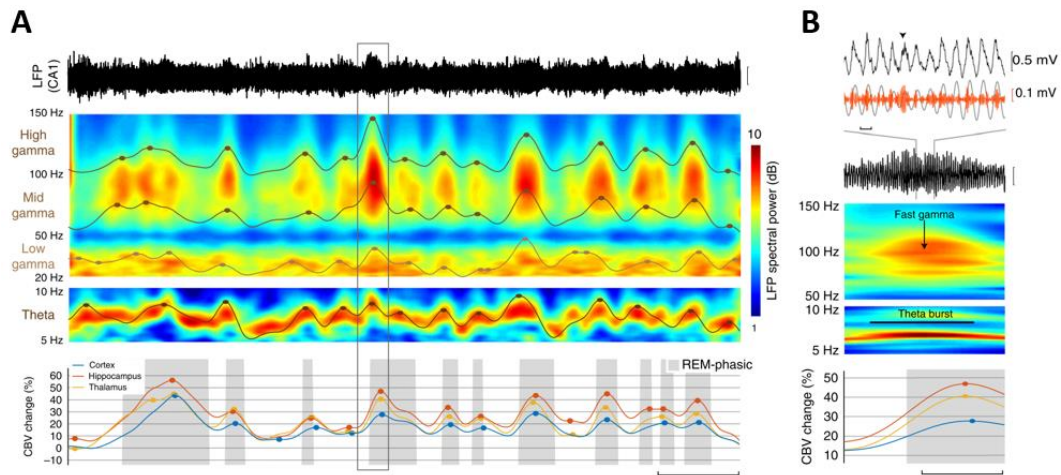


Figure 46 : Des bouffées d'activité de type gamma dans l'activité LFP précèdent les poussées vasculaires.

(A - Haut) Trace LFP mesurée dans la région CA1. (Milieu) Spectrogrammes temps-fréquence pour le gamma rapide, moyen, lent et la bande thêta. Les points montrent les pics d'activité pour chaque bande de fréquence. (A - Bas) Dynamique de l'activité CBV régionale dans le cortex, l'hippocampe et le thalamus. Les rectangles gris surlignent les poussées vasculaires. Les points affichent les pics d'activité CBV. (B) Zoom sur une bouffée d'activité gamma qui montre que l'activité gamma rapide, qui arrive sur la pente descendante des bouffées thêta, précède les poussées vasculaires. Barre d'échelle en A = 30 secondes. Barre d'échelle en B LFP = 100 millisecondes. Barre d'échelle en B CBV = 5 secondes. Adaptée de (Bergel et al., 2018).

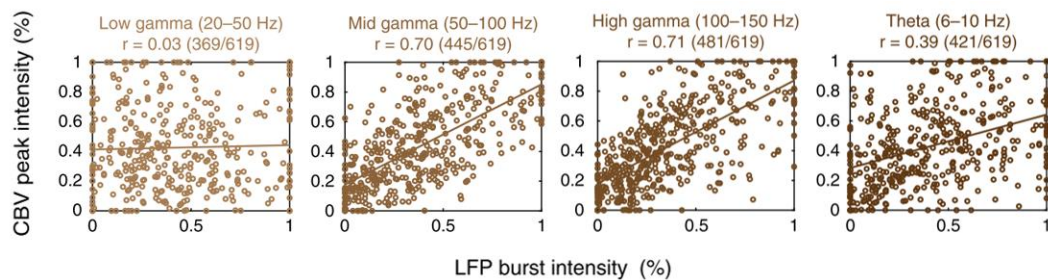


Figure 47 : L'intensité des bouffées de gamma rapide peut prédire l'amplitude des pics de CBV.

Mise en évidence de la forte corrélation entre l'intensité des bouffées de gamma rapide et moyen, et l'amplitude des pics mesurée ensuite dans le signal CBV moyen de l'image ($r = 0.70$ pour le gamma moyen, et $r = 0.71$ pour le gamma rapide). Adaptée de (Bergel et al., 2018).

2.4.1.4 CONCLUSIONS

Ces travaux récents par imagerie fUS apportent un nouveau regard sur le sommeil paradoxal : bien que l'hyperémie ait été décrite précédemment (Revich et al., 1968), sa dynamique et surtout son lien avec l'activité électrique gamma sont des éléments nouveaux. Cette hyperémie est caractérisée notamment par ce que nous avons appelé de poussées vasculaires qui sont fortement corrélées à l'activité électrique de l'hippocampe puisqu'en effet l'amplitude de ces poussées vasculaires corrèle fortement avec l'intensité de l'activité gamma-rapide mesurée au niveau de la région CA1 de l'hippocampe.

Cette observation a été rendue possible grâce à l'imagerie ultrasonore fonctionnelle qui permet de mesurer les variations de volume sanguin cérébral dans l'ensemble du cerveau, notamment dans les régions profondes, chez l'animal non-anesthésié et avec une procédure chirurgicale minimalement invasive.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2.2 Les modalités classiques d'étude fonctionnelle du cerveau, toutes les techniques d'imagerie ne sont pas compatibles avec l'étude du sommeil paradoxal, et surtout de son étude en condition naturelle, à savoir sans avoir recours à des drogues telle l'uréthane qui permet une induction chimique du sommeil et des alternances entre sommeil désactivé (lent) et sommeil activé (paradoxal) (Clement et al., 2008).

D'après les auteurs, il existerait un lien entre l'activité que l'animal a eue avant de dormir et les activations vasculaires observables pendant le SP. Tout d'abord, les mesures LFP pendant le SP et la course de l'animal sur une piste linéaire étaient très ressemblants, à savoir que l'activité thêta et gamma présentait les mêmes caractéristiques de durée et d'amplitude. Ensuite, l'activation vasculaire séquentielle (thalamus dorsal, hippocampe dorsale et cortex) correspondait aussi à ce qui se mesure quand l'animal court (Sieu et al., 2015). Et enfin, l'activité gamma rapide qui a été mesurée et corrélée à l'activité vasculaire phasique a également été relevée comme étant un corrélât neuronal des rêves chez l'humain (Siclari et al., 2017).

L'existence d'un flux sanguin aussi important pendant le sommeil paradoxal interroge sur son utilité. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, une des fonctions attribuées au sommeil est celle de la conservation et restauration d'énergie, or, un afflux sanguin massif demande nécessairement une consommation énergie accrue. Si cette consommation accrue a été maintenue au fil de l'évolution pour être observable encore aujourd'hui chez le rat, et le nouveau-né comme nous le verrons dans la partie suivante, cela implique qu'elle doit avoir une fonction précise qui justifie un tel coût.

Les auteurs proposent deux hypothèses pour expliquer l'afflux sanguin, non mutuellement exclusives :

- Une première explication voudrait que cet afflux sanguin ne soit que le reflet d'une activité neuronale intense et massive pendant le SP, puisque les poussées vasculaires mesurées dans le papier étaient fortement corrélées à l'activité gamma rapide et au thêta dans l'hippocampe.
- Une deuxième explication, au contraire, voudrait que cet afflux sanguin ne soit pas lié à l'activité neuronale mais qu'il joue un rôle physiologique primordial pour le cerveau : par exemple le nettoyage des toxines (Plog and Nedergaard, 2018), l'immunité ou encore la régulation de la température (puisque la thermorégulation n'est plus assurée pendant le SP).

2.4.2 COMPARAISON AVEC LES ETUDES ANTERIEURES

Il est établi depuis de nombreuses années que le SP est caractérisé par une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle ainsi que par une fréquence respiratoire irrégulière (Richardson et al., 1964; Snyder et al., 1964). Quelques années plus tard, Sei et Morita ont montré que l'augmentation de la pression artérielle était précédée d'une augmentation de la fréquence de l'activité thêta pendant le SP chez le rat (Sei and Morita, 1996). A la même époque, Maquet a montré chez l'Homme en imagerie TEP (tomographie par émission de positrons) que l'activité vasculaire de certaines régions du cerveau corrèle positivement avec le SP et d'autres négativement. Celles corrélant positivement sont le tegmentum du pont, le thalamus gauche, les complexes amygdaloïdes, le cortex cingulaire antérieur et l'opercule pariétale droite (Maquet et al., 1996). Chaque participant a relevé des souvenirs de rêves à leur réveil, ce qui est intéressant puisque l'amygdale est la région du cerveau fortement associée à la gestion des émotions, montrant ainsi ici un lien entre l'activation de cette région et un possible rôle dans le rêve.

Plus récemment, Turner et al., ont utilisé l'imagerie optique intrinsèque avec la microscopie bi-photon pour mesurer les variations de flux sanguin cérébral pendant les différentes phases de sommeil sur souris éveillée tête fixée (Turner et al., 2020). Ils ont ainsi montré que le volume sanguin cérébral augmentait fortement

pendant le sommeil lent et le SP dans le cortex somatosensoriel, en comparaison avec l'éveil actif, et que cette augmentation était corrélée à une dilatation importante des artères. De plus, ils montrent que la corrélation entre l'activité neuronale et cette hyperémie était plus forte pendant le sommeil lent que pendant le SP. Dans une autre étude, il a été montré que la dilatation des artères peut être entraînée par induction optogénétique du gamma dans les neurones corticaux chez la souris éveillée et donc que cette activité gamma était responsable du signal BOLD mesuré en IRMf (Mateo et al., 2017).

De façon intéressante, il a également été montré que pendant le sommeil actif chez le nouveau-né, l'activité vasculaire était plus intense (Demene et al., 2017), présentant des variations de volume sanguin cérébral plus importantes pendant le sommeil actif dans le cortex (Figure 48). Le sommeil actif du nouveau-né est considéré comme un prélude au sommeil paradoxal de l'adulte. Ces mesures ont été possibles grâce à l'imagerie fUS à travers la fontanelle.

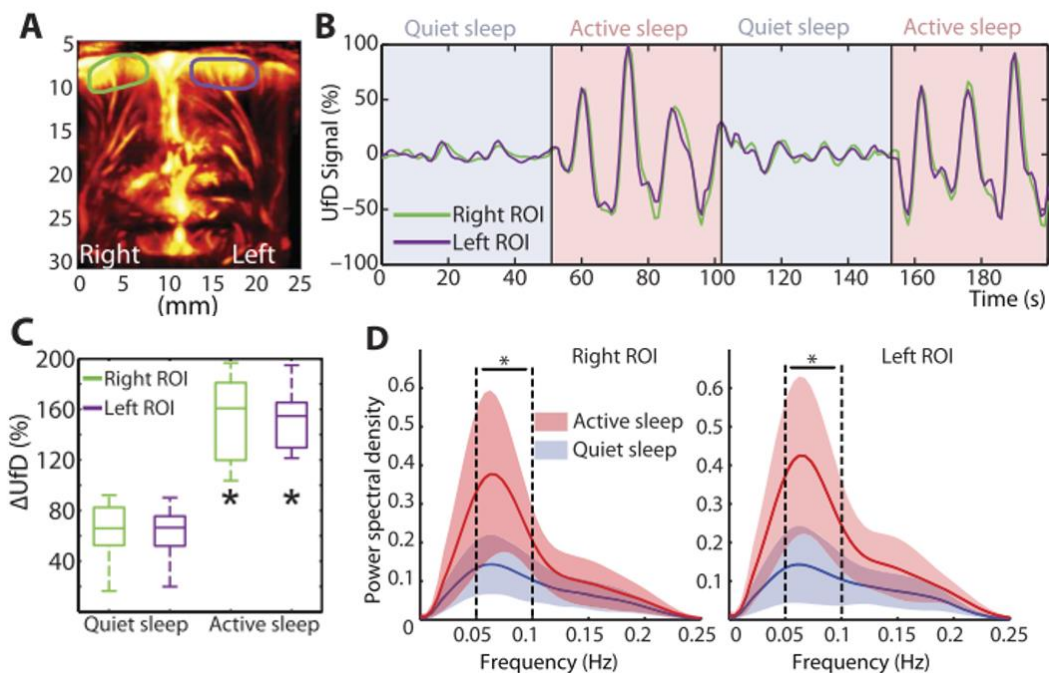


Figure 48 : Mesures de la variation de volume sanguin cérébral pendant le sommeil calme et actif chez le nouveau-né.

(A) Image représentative de fUS, avec les deux régions d'intérêt utilisées par la suite. (B) Courbe moyenne du signal fUS mesuré dans les deux régions d'intérêt pendant l'alternance de sommeil calme et actif. (C) Box plot représentant les variations pic à pic du signal en (B) pendant les deux états de sommeil. (D) Analyse en densité spectrale du signal en (B). Adapté de (Demene et al., 2017).

2.5 PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE MA THESE

L'étude de Bergel et al. ayant été menée sur un seul plan d'imagerie, nous n'avons par conséquent d'informations sur cette hyperémie spécifique au SP que dans un nombre limité de régions cérébrales.

Il est crucial de pousser ces observations à un plus grand nombre de régions, et si possible à l'ensemble du cerveau, afin de définir à quel point ce phénomène est universel. De plus, une caractérisation de ce phénomène à l'échelle du cerveau entier serait d'un grand intérêt pour l'étude du SP puisque cela permettrait d'étudier l'activité vasculaire des différentes régions impliquées dans le SP et définir lesquelles sont les plus impliquées et s'il existe des différences notables d'activité vasculaire. Ainsi nous serions en mesure d'observer si certaines régions présentent des patrons d'activations remarquables pendant le SP. La chronologie de cette activité vasculaire cérébrale lors du SP pourrait également ainsi être étudiée.

C'est pourquoi le premier objectif de mes travaux consistait à remettre en place ce setup expérimental et vérifier la reproductibilité de ces résultats puis, dans un second temps, en tant que premier projet de ma thèse, d'accroître le nombre de plans d'enregistrements, aussi bien en coronal qu'en sagittal, pour mesurer l'activité vasculaire dans la quasi-totalité du cerveau pendant le SP.

Enfin, certaines observations faites lors de ce premier projet de thèse nous ont amené à étudier les interactions possibles entre l'imagerie fUS et le fonctionnement du cerveau pendant le SP, notamment l'effet de l'absorption des ondes ultrasonores sur l'architecture du SP.

C'est ainsi que mon deuxième projet de thèse s'est articulé autour de l'étude de l'impact de différents paramètres d'imagerie fUS sur le SP.

Chapitre 3 : Méthodologie

3.1 PREPARATION DE L'EXPERIMENTATION POUR ENREGISTREMENTS FUS ET LFP

Les résultats de Bergel et al. ont permis d'obtenir de précieuses informations sur l'hyperémie du sommeil paradoxal et son lien avec l'activité gamma, tout en laissant encore de nombreuses inconnues quant à l'étendu de cette hyperémie ou encore un possible rôle.

Le premier objectif de mon travail de thèse, débuté en stage, était donc de remettre en place le setup expérimental utilisé pour l'étude de Bergel et al. et d'en reproduire les résultats principaux. Ainsi nous avons effectué ces expériences sur des rats non-anesthésiés et libres de leurs mouvements (« *freely-moving* ») pendant un sommeil paradoxal naturel, comme dans l'étude précédente.

Ensuite, au cours de ma thèse en étudiant les phénomènes physiologiques décrits par Bergel et al., j'ai été amenée à développer deux projets distincts : le premier visait à scanner l'ensemble du cerveau du rat pour mesurer les variations de flux sanguin cérébral pendant le sommeil paradoxal dans autant de régions que possible pour étudier l'étendue de ce phénomène ; le deuxième visait à mesurer l'effet de la température et de l'imagerie fUS sur le sommeil paradoxal. Leurs buts étant différents, les designs expérimentaux l'étaient également, cependant, une partie du setup expérimental restait identique.

Afin de pouvoir combiner à la fois l'imagerie ultrasonore fonctionnelle, pour mesurer les variations de flux sanguin cérébral et les enregistrements LFP, pour mesurer l'activité électrique, il est nécessaire, d'effectuer respectivement une craniotomie, d'implanter des électrodes, puis de recouvrir afin d'obtenir une préparation 'chronique'. L'os du crâne n'étant pas perméable aux ultrasons, il va en absorber une grande partie et fortement réduire la qualité d'image s'il n'est pas enlevé. De plus, nous voulons obtenir des informations vasculaires sur l'ensemble du cerveau, donc avoir une profondeur de champ maximale. Ces deux raisons font que la craniotomie est préférable à un crâne aminci. Ensuite, une fois l'électrode implantée, la fenêtre peut être refermée par un matériau transparent aux ultrasons, rendant ainsi la boîte crânienne imperméable, et disponible pour de l'imagerie chronique pendant plusieurs semaines. Par-dessus la fenêtre, un petit dispositif appelé « porte-sonde » permet de maintenir la sonde en place pendant les séances d'imagerie.

3.1.1 PREPARATION TECHNIQUE

3.1.1.1 LES ELECTRODES

Nous fabriquons nous-mêmes l'électrode utilisée pour mesurer l'activité LFP (*Local Field Potential* – Potentiel de champ local) dans le cerveau pour que celle-ci soit compatible avec l'imagerie fUS. Afin de pouvoir placer la sonde d'imagerie directement au-dessus de l'électrode pour enregistrer l'activité vasculaire de la plus grande partie du cerveau nous imposons à l'électrode un coude à 90°, sans détériorer l'isolation électrique, puisque chaque fil est entouré d'une gaine isolante souple. Elle est constituée de huit fils de tungstène coupés à des longueurs différentes selon la Figure 49 pour enregistrer l'activité LFP dans des régions différentes. Les fils sont ensuite collés ensemble, pour pouvoir contrôler la direction d'implantation des fils ensemble, et nous ajoutons deux fils de cuivre qui sont implantés entre les muscles de la nuque pour obtenir une mesure d'électromyogramme (EMG).

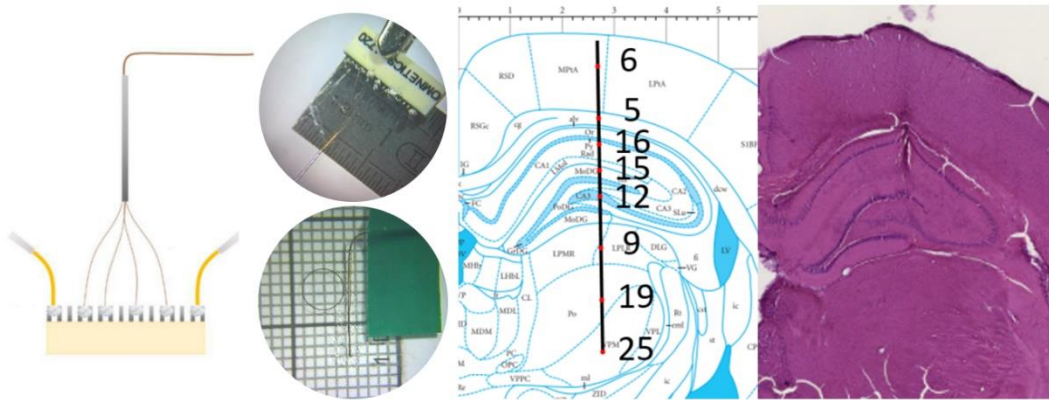


Figure 49 : Fabrication des électrodes et vérification de l'implantation.

Les électrodes sont composées de huit fils de tungstène collés ensemble, courbés à 90° et coupés à des longueurs différentes. Les électrodes sont implantées à Bregma -4 mm. Pour confirmer de quelles régions viennent les enregistrements LFP il est nécessaire de vérifier l'exactitude de l'implantation en réalisant des coupes coronales de 50µm, colorées ensuite à l'hématoxyline-éosine. L'électrode laisse une trace sur le passage de son implantation. La mesure précise des espaces entre les points d'enregistrement permet de retrouver leur position sur la trace laissée en histologie.

De façon à identifier la localisation précise du site d'implantation de l'électrode dans le cerveau du rat, le rat est perfusé par voie intracardiaque avec du paraformaldéhyde et le cerveau est coupé puis coloré (coloration à l'hématoxyline-éosine). L'observation microscopique montre la trace laissée par l'électrode au cours de son passage. La reconnaissance des structures cérébrales nous permet de localiser précisément les coordonnées d'implantation, d'après l'atlas de Paxinos et Watson (Paxinos and Watson, 2017) et ainsi d'avoir une information précise sur les sites d'enregistrement des signaux LFP.

3.1.1.2 SYSTEME DE PORTE-SONDE

Afin de rendre l'imagerie ultrasonore fonctionnelle compatible avec les études comportementales chez un animal vigile et libre de ses mouvements, la sonde ultrasonore doit être maintenue en place pendant les sessions d'enregistrements. Au cours de mon travail, j'ai participé à la mise au point un porte sonde qui permette de répondre à ces contraintes.

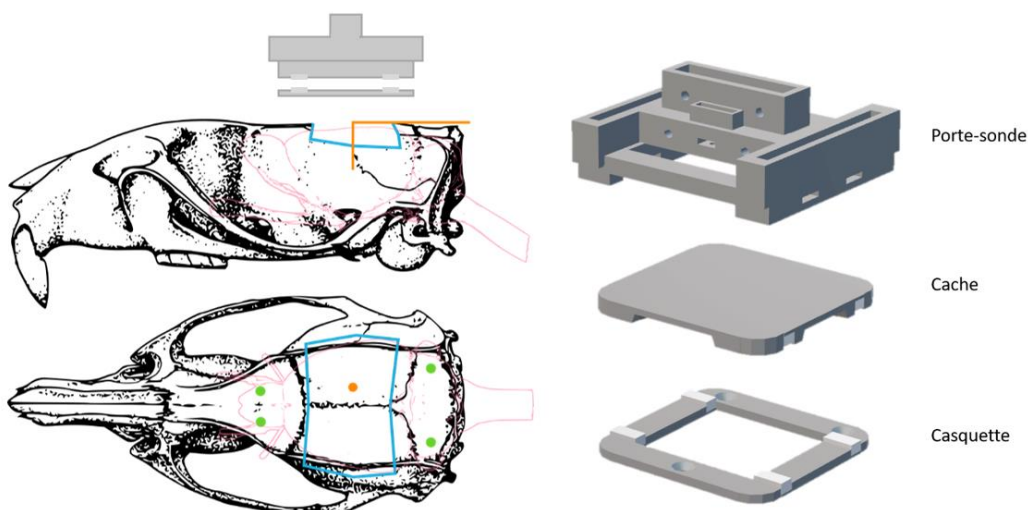


Figure 50 : Schéma de la fenêtre et du système porte-sonde.

Ce porte-sonde (Figure 50) est basé sur un modèle dessiné par Adrien Bertolo, alors en stage au laboratoire. Il est constitué de trois ensembles :

- Une casquette à aimants, qui est elle-même fixée via trois vis aux trois écrous pris dans le ciment dentaire sur la tête de l'animal.
- Un cache à aimants qui protège la fenêtre lorsque l'animal est dans sa cage d'hébergement avec ses congénères.
- Un porte-sonde en trois parties qui permet la translation dans deux axes différents : l'axe antéro-postérieur et l'axe médio-latéral.

En plus de garder la sonde ultrasonore fixe par rapport au crâne de l'animal pendant ses mouvements, le porte sonde permet de choisir les plans d'imagerie aisément, en translatant les différentes parties du porte-sonde, et de les conserver d'une session d'enregistrements à une autre, rendant ainsi les enregistrements plus reproductibles.

3.1.2 PREPARATION DES ANIMAUX

3.1.2.1 HABITUATION

A l'arrivée des animaux dans les locaux, nous les hébergeons par petits groupes de deux ou trois, et commençons l'habituation avec l'expérimentateur, à savoir moi-même. Cette étape est primordiale dans toute étude comportementale, puisqu'elle permet à l'animal de se familiariser avec la personne qui va les manipuler régulièrement, et cela fera une source de stress en moins pour l'animal lorsque les expériences commenceront. J'ai donc manipulé les animaux tous les jours pendant une semaine depuis leur arrivée pendant une dizaine de minutes à chaque fois, profitant de ces moments pour commencer leur suivi de bien-être avec la mesure de leur poids et d'un score utilisé pour définir le niveau de souffrance de l'animal pendant la période post-opératoire ([Sotocinal et al., 2011](#)).

3.1.2.2 CHIRURGIE

Lors de ma thèse, nous avons amélioré la procédure mise au point par Bergel et al., notamment grâce aux conseils de Delphine Bouard, vétérinaire consultante auprès de Vetsalius. Les différentes améliorations portaient notamment sur les soins per-opératoires (antalgie et antibiotiques), et le maintien de l'asepsie pendant la chirurgie, deux notions primordiales dans le cadre de l'expérimentation animale et surtout lors d'expériences chroniques puisque les résultats et leur reproductibilité en sont directement impactés. La partie plus technique de la chirurgie est restée inchangée.

Nous commençons la préparation de l'animal par une induction à l'isoflurane pour l'anesthésier (isoflurane 5%, pendant environ 2 minutes ou jusqu'à ce que la fréquence respiratoire atteigne 60 RPM) puis une injection sous-cutanée d'un mélange d'anti-inflammatoire non-stéroïdiens, de morphinique et d'antibiotique (respectivement : Metacam, 0.2 mg/kg, Buprénorphine à 0.05mg/kg, Borgal 24% 0.4ml/kg). Ce mélange a pour but de fournir une analgésie forte car la chirurgie est douloureuse à cause de l'ouverture de la peau et de l'os (le périoste est un tissu très innervé), et en même temps de contribuer à combattre les infections, qui peuvent potentiellement être fulgurantes. Les poils du crâne sont tondus puis la peau de la zone de chirurgie est désinfectée à la Bétadine scrub 4% puis à la Bétadine pure. L'animal est ensuite placé sur le cadre stéréotaxique où il reçoit à travers le masque, un mélange d'air et d'oxygène

portant l'isoflurane pour le maintien de l'anesthésie (isoflurane 2%, 0,15 L/min d'air et 0,35 L/min d'O₂). Du gel de lidocaïne dans les oreilles permet d'avoir une action antalgique locale car l'animal est maintenu en place par les barres d'oreilles qui peuvent appuyer sur le crâne mais dont la forme spéciale prévient le perçage des tympans. Nous lui protégeons également les yeux à la fois de la déshydratation avec un gel oculaire (Vitamine A DULCIS) et de la lumière car la chirurgie dure plusieurs heures et la lumière pourrait l'aveugler, et nous le recouvrons d'un film plastique, protégeant ainsi le champ opératoire de toute contamination par le pelage de l'animal. Nous réalisons ensuite une dernière injection sous-cutanée de lidocaïne (Xylovet 4mg/kg) sur la ligne de coupe du scalpel pour pourvoir un complément d'antalgie local. Pendant l'ensemble de la chirurgie, l'animal reçoit une injection continue sous-cutanée de NaCl (1mL/100gr/h) pour assurer son hydratation, et sa température corporelle est maintenue à 38°C par un tapis chauffant régulé par une sonde rectale. Les fréquences cardiaques et respiratoires sont également monitorées.

La chirurgie à proprement parler commence ensuite avec l'incision de la peau à l'aide d'un scalpel. Les muscles sont ensuite détachés de l'os et écartés sur les bords à l'aide d'une spatule. Nous réalisons ensuite quatre trous dans l'os du crâne au-dessus du bulbe olfactif et du cervelet (points verts sur la Figure 50) pour y visser quatre vis qui serviront de points d'ancrage pour maintenir fixement l'ensemble TPX-ciment dentaire et ainsi éviter que l'ensemble ne se détache au cours du temps. Nous utilisons ensuite une fraiseuse électrique manuelle pour venir ouvrir notre fenêtre, en bleu sur le schéma ci-dessus (Figure 50). La taille de la fenêtre peut être augmentée à l'avant, en traçant une ligne droite entre les deux extrémités des soudures du crâne. L'os est ensuite séparé du crâne à l'aide d'une pince et d'une petite spatule courbée, pour venir délicatement détacher les méninges, en faisant particulièrement attention au sinus sagittal supérieur juste sous la soudure osseuse qui va de Bregma à Lambda. Une fois l'os retiré, nous pouvons implanter notre électrode, au niveau de l'hippocampe dorsal (axe antéro-postérieur : Bregma -4.00 mm, latéralité : ± 2.5 mm, profondeur dépendante de la taille de l'électrode).

Une fois l'électrode fixée sur les bords du crâne, nous recouvrons l'ouverture avec un morceau de TPX qui a préalablement été thermoformé pour épouser la forme du crâne. Le TPX est coincé sous les quatre vis et maintenu en place à l'aide de ciment dentaire. La fenêtre est ensuite remplie de sérum physiologique stérile tout en chassant l'air qui s'y trouve puis elle est fermée hermétiquement.

On utilise également le ciment dentaire pour remplir les cavités sur les bords du crâne et venir former une plateforme sur l'avant et l'arrière de la fenêtre, sur laquelle la pièce que nous appelons « casquette » pourra être fixée à l'aide de trois écrous. Cette casquette est un carré creux et aimanté sur les bords qui permet de venir y fixer soit un cache, pour protéger la fenêtre, soit le porte-sonde au moment des sessions d'enregistrement (Figure 50).

3.1.2.3 SOINS POST-OPERATOIRES

Après la chirurgie, l'animal est placé dans une cage propre avec un tapis chauffant et de la nourriture spéciale pour l'aider à se remettre de l'anesthésie. Il reçoit des soins post-opératoires pendant toute la durée de l'expérimentation en commençant 24h après la chirurgie avec une injection sous-cutanée d'un mélange d'anti-inflammatoire non-stéroïdiens, de morphinique et d'antibiotique (respectivement : Metacam, 0.2 mg/kg, Buprénorphine à 0.05mg/kg, Borgal 24% 0.4ml/kg). Ensuite, l'animal reçoit un mélange quotidien d'anti-inflammatoire et d'antibiotique pendant les deux ou trois jours qui suivent (respectivement : Metacam, 0.2 mg/kg, Borgal 24% 0.4ml/kg). Enfin l'animal reçoit une dose quotidienne d'antibiotique (Borgal 24% 0.4ml/kg) pour toute la durée de l'expérimentation. Comme la barrière cutanée

ne sera jamais refermée dû à la présence de la fenêtre, le risque d'infection est constamment présent, d'où la nécessité de supplémenter l'animal en antibiotique quotidiennement.

Le suivi du bien-être animal est effectué quotidiennement en le pesant et en notant un score sur une échelle prenant en compte différents critères visuels sur l'animal ([Sotocinal et al., 2011](#)). Au bout d'une semaine en moyenne les animaux sont remis de la chirurgie et il est alors possible de les intégrer aux expériences.

3.2 MISE EN PLACE DE L'EXPERIMENTATION

Les deux projets menés au cours de ma thèse avaient une partie commune de setup expérimental, que je vais décrire dans un premier temps ici. Les questions posées étant ensuite différentes, les designs expérimentaux changent et je vais donc les présenter ici spécifiquement pour chaque projet.

3.2.1 SETUP EXPERIMENTAL

Une fois la période de récupération passée, l'animal était enregistré pendant une durée maximale de trois semaines. Toutes les sessions d'enregistrement ont été réalisées dans une pièce de comportement réservée aux rats (pour ne pas mélanger les odeurs avec les souris). Les rats étaient branchés aux deux systèmes d'acquisition fUS et EEG (Figure 51) puis placés dans une boîte aux murs hauts, pour que l'animal ne puisse pas en sortir, et suffisamment étroite (environ 30x70cm) pour qu'ils s'y sentent en sécurité et n'aient pas le sentiment d'être à découvert (les rongeurs préfèrent raser les murs plutôt que courir en plein milieu d'une pièce). Une caméra infrarouge les filme depuis le dessus de la boîte, permettant d'avoir un visuel sur le comportement de l'animal pendant toute la durée de l'expérimentation. La lumière de la pièce est restée allumée comme dans la pièce de stabulations. Les enregistrements ont eu lieu le jour (qui est la période pendant laquelle les rongeurs dorment le plus), et j'ai effectué la surveillance des animaux à distance, pour éviter de les perturber.

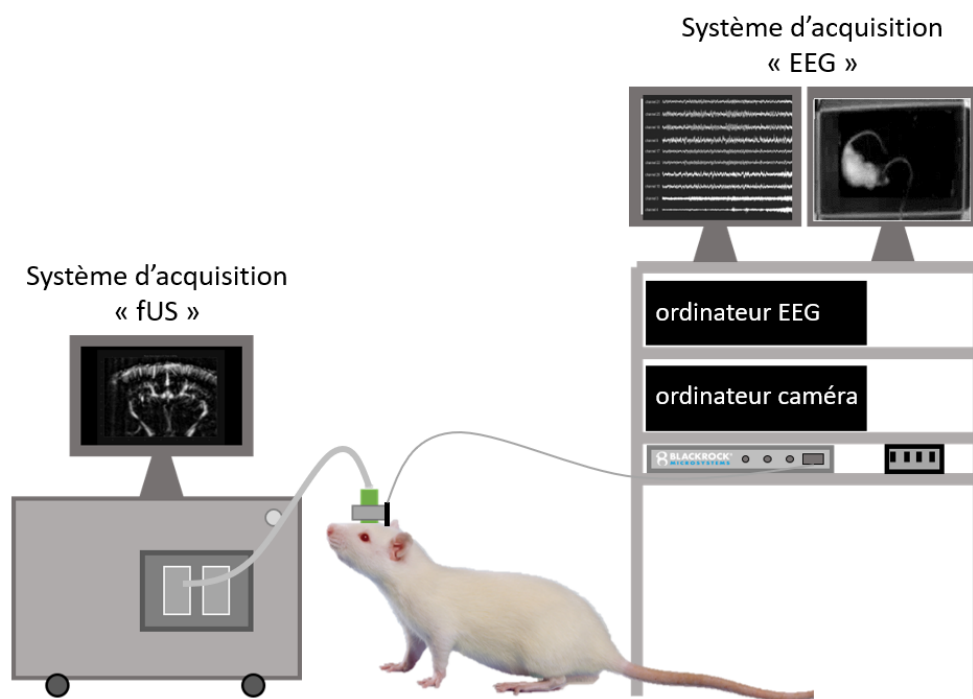


Figure 51 : Schéma du setup expérimental montrant les deux systèmes d'acquisition distincts (fUS et EEG).

Le système d'acquisition EEG comprend également une caméra infra-rouge et permet de synchroniser tous les signaux entre eux.

3.2.2 PREMIER PROJET : ETUDE DES VARIATIONS DU VOLUME SANGUIN CEREBRAL

L'objectif de ce premier projet de thèse était de scanner l'ensemble du cerveau du rat pour mesurer les variations de volume sanguin cérébral pendant le sommeil paradoxal dans le plus grand nombre de régions possibles.

Pour ce faire, j'ai imagé chaque animal pendant deux semaines après la période de récupération, en faisant trois à quatre plans par jour (Figure 52). Chaque session d'enregistrement dure trente minutes et est répétée trois fois pour chaque plan. Une pause d'une vingtaine de minutes entre les plans est ensuite nécessaire afin de transférer les données de la machine vers un disque dur, puisque chaque enregistrement de trente minutes représente 90Gb de données.

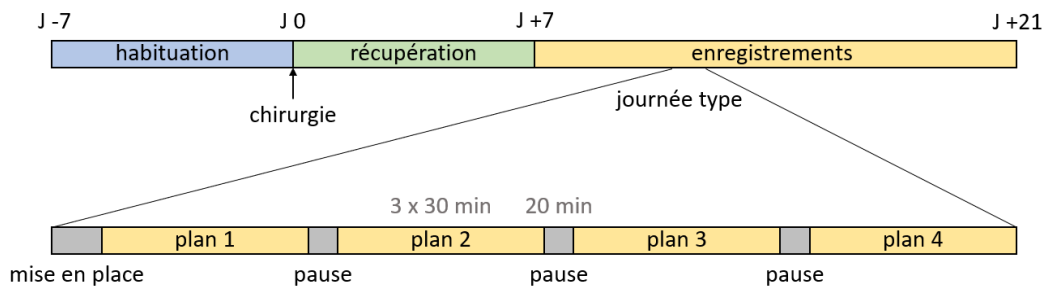


Figure 52 : Schéma représentant le déroulé temporel des sessions d'enregistrement pour mon premier projet après l'habituations, la chirurgie et la période de récupération.

Les enregistrements ont ensuite été sélectionnés selon trois critères listés ci-dessous :

- Sonde stable,
- Sans artefact d'image visible en dehors des quelques artefacts liés aux mouvements de la tête,
- Avec au moins 50% du temps passé en sommeil.

Après sélection, cette méthode a permis d'acquérir plus de 45h d'enregistrements totalisant 617 épisodes de SP sur huit animaux différents dont deux ont servi à acquérir les plans sagittaux (Figure 53). Nous avons ainsi des données sur les variations de volume sanguin cérébral dans 259 régions du cerveau.

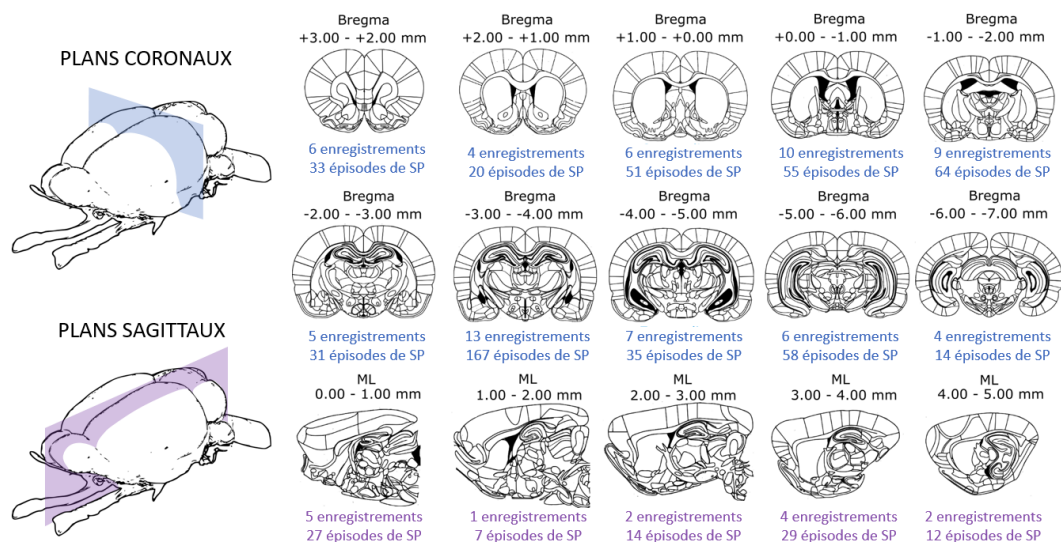


Figure 53 : Résumé de l'ensemble des plans imagés avec le nombre d'enregistrements et d'épisodes de sommeil paradoxal par plan coronal et sagittal.

Cinq des animaux utilisés ici (ce qui correspond à douze enregistrements) sont partagés avec le deuxième projet. Leurs données étant compatibles avec ce projet, je les ai ajoutées pour augmenter le nombre d'enregistrements sur lequel baser nos observations.

3.2.3 DEUXIEME PROJET : EFFET DE L'ABSORPTION DES ULTRASONS SUR LE SOMMEIL PARADOXAL

L'objectif de ce deuxième projet était d'étudier les effets de l'absorption d'ondes ultrasonores par le cerveau sur le sommeil paradoxal.

Pour les tests préliminaires, qui visaient à étudier l'effet de la température ambiante, j'ai d'abord fait varier la température de la pièce comportementale à l'aide d'un climatiseur et d'un radiateur. La température avait été fixée entre 19-20°C (froid), 22°C (contrôle) et 26-31°C (chaud). Ces données ont été recueillies sur quatre animaux. Ces tests préliminaires ont été réalisés sur un seul animal.

Comme cela sera détaillé dans le Chapitre 5 : Etude de l'effet de l'exposition cérébrale aux ultrasons sur la structure du sommeil paradoxal, les données recueillies sur le rat avec variation de température ambiante n'ont pas permis d'obtenir les pourcentages élevés de SP que nous relevons dans nos données. Nous avons donc émis l'hypothèse que ce qui pouvait induire ces forts pourcentages était lié à notre setup expérimental et surtout à notre technique d'imagerie. Puisqu'il existe bien un lien entre SP et variations de températures (Komagata et al., 2019), nous supputons que l'absorption d'ondes ultrasonores par le cerveau entraîne une chauffe localisée des régions sous-jacentes. C'est pourquoi, la suite du projet visait à mesurer l'effet de l'imagerie fUS sur le sommeil paradoxal, en faisant varier les paramètres d'acquisition suivants :

- Le voltage (8 V, 15 V ou 25 V), car l'échauffement est plus ou moins important suivant le voltage utilisé en émission (à 8V pas d'effet attendu mais à 25V effet important) ;
- Le plan d'imagerie (Bregma 0 mm, -3.6 mm ou -5 mm), dans le cas où l'effet de chauffe serait focalisé et aurait des effets différents sur le SP en fonctions des régions sous-jacentes exposées.

Le principal objectif était de comparer une condition : sessions d'enregistrement avec imageur allumé (ON) avec les sessions où l'imageur serait éteint (OFF) (qui correspond à la condition contrôle, Figure 54).

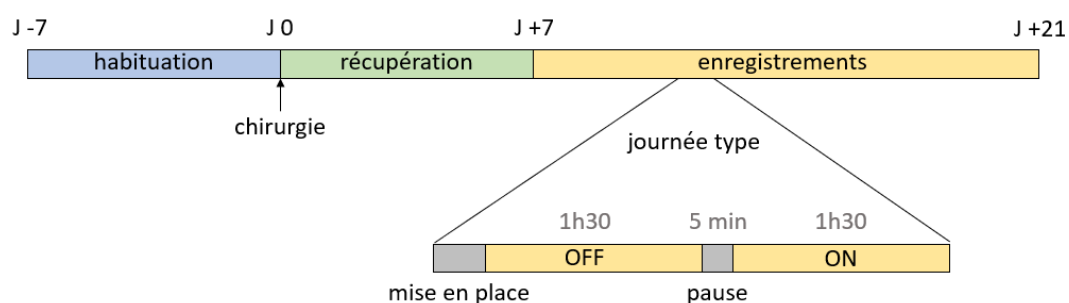


Figure 54 : Schéma représentant le déroulé temporel des sessions d'enregistrement pour mon deuxième projet après l'habitude, la chirurgie et la période de récupération.

J'ai ainsi pu acquérir un dataset de 65 enregistrements sur N=8 rats.

3.3 TRAITEMENT DES DONNEES

Les données obtenues sont de trois natures différentes :

- L'activité électrique du cerveau, mesurée à l'aide des électrodes implantées, et qui correspond à la mesure de potentiel de champ local (LFP) ;
- L'imagerie Doppler grâce aux ultrasons ultrarapides, qui mesure les variations de flux sanguin dans le cerveau ;
- La vidéo, avec la caméra infrarouge, qui permet d'avoir une information comportementale sur l'animal, synchronisée avec les deux autres mesures.

3.3.1 RECALAGE DE L'ATLAS ET IDENTIFICATION DES STRUCTURES CEREBRALES

Afin d'attribuer les signaux obtenus avec l'imagerie fUS aux régions cérébrales, nous devons passer par une phase de recalage qui consiste en une superposition d'un atlas anatomique dans lequel les régions ont déjà été identifiées, sur nos images.

Lors de mes travaux, j'ai exclusivement utilisé l'atlas de Paxinos et Watson, 6^{ème} édition (Paxinos and Watson, 2017), réalisé à partir de coupes de 40 μm d'épaisseur prélevées sur les cerveaux de trois rats (un pour chaque plan anatomique). Les coupes sont réalisées dans les trois plans anatomiques, à savoir coronal (perpendiculaire à l'axe antéro-postérieur), sagittal (parallèle à l'axe antéro-postérieur) et horizontal (parallèle au sol). Les coordonnées stéréotaxiques sont données d'après des références anatomiques : dans les plans coronal et horizontal on utilise la distance à Bregma pour définir la coupe et dans le plan sagittal on utilise la distance par rapport à la ligne médiane qui coupe le cerveau entre les deux hémisphères.

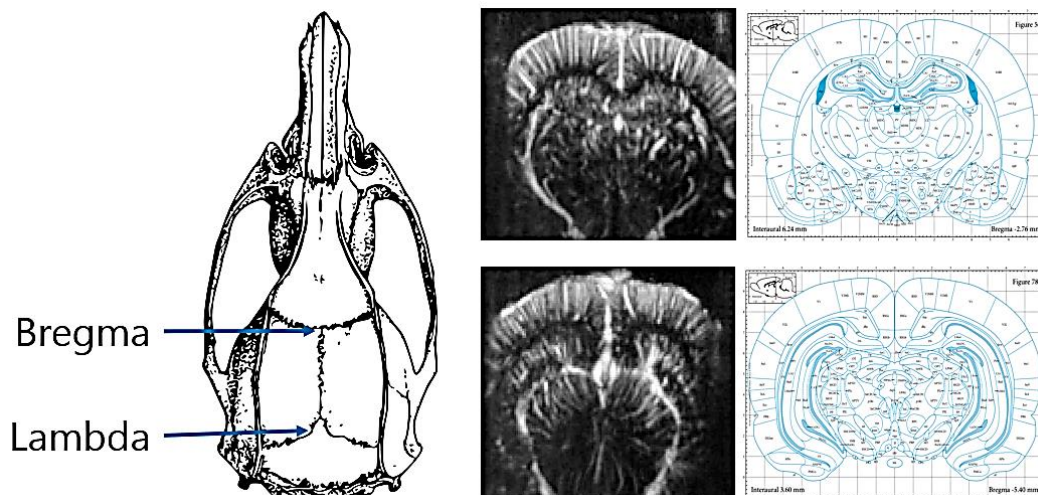


Figure 55 : Exemples de plan avec des marqueurs anatomiques facilement repérables pour la registration.

Schéma du crâne et images d'atlas adaptés de (Paxinos and Watson, 2017).

En se servant de nombreux repères anatomiques, comme le cortex, l'hippocampe ou la forme globale du cerveau, nous avons pu identifier de nombreux plans d'imagerie (Figure 55). Cependant, dans certains cas, nous avons dû utiliser l'imagerie ultrasonore par super-résolution pour correctement identifier certaines structures cérébrales imagées, ainsi que séparer certains vaisseaux. C'est le cas notamment de deux vaisseaux proches, visibles dans le plan sagittal médian (la veine azygos cérébrale interne ou azicv et la veine hippocampique longitudinale ou lhiv). Avec la super-résolution, il est possible de définir un ordre de

grandeur des vitesses et les directions du flux sanguin (flux qui s'approche ou s'éloigne de la sonde), et ainsi de faire une première distinction entre artères et veines, mais surtout d'avoir une vision plus précise de la forme des vaisseaux. Ainsi, avec l'aide d'atlas vasculaires déjà établis par d'autres équipes (Scremin, 2015; Xiong et al., 2017), il est possible de les identifier correctement (Figure 56).

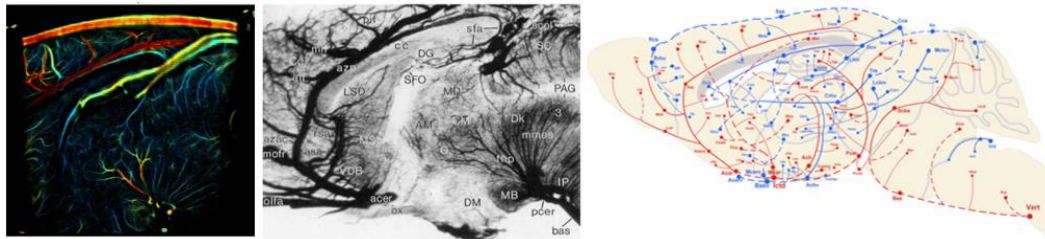


Figure 56 : Identification des vaisseaux dans le plan sagittal médian.

Les travaux de Scremin, 2015 (milieu) et Xiong et al., 2017 (droite) ont été nécessaires pour identifier les vaisseaux ainsi qu'une prise d'image en super-résolution (gauche). Dans la première étude, les structures vasculaires des cerveaux de rats ont été fixées à l'aide d'une résine, puis les observations ont été faites sur cerveau entier ou sur des coupes. Dans la deuxième étude les auteurs ont combiné l'utilisation de coupes histologiques avec fixation des vaisseaux à l'aide d'une résine et techniques d'imagerie pour identifier les structures vasculaires chez la souris.

Notre équipe a récemment développé, chez la souris, une technique permettant un recalage automatique de l'atlas anatomique du Allen Brain Institute sur la structure vasculaire 3D obtenue en scannant le cerveau de l'animal avec l'imagerie Doppler (Nouhoum et al., 2021). Cette technique est également en cours de développement pour être utilisée chez le rat et elle permet d'obtenir une précision de recalage de l'ordre du pixel, s'affranchissant ainsi des erreurs de recalage dues à l'opérateur.

3.3.2 TRAITEMENT DES IMAGES FUS

Les images ont été acquises avec un scanner ultrasonore Verasonics (Kirkland, USA), de façon continue à 2,5 Hz pendant trente minutes à une heure et demie, donnant ainsi 4500 images ou 13500 images par enregistrement. Les séquences utilisées permettaient l'acquisition d'une image Doppler toutes les 400 ms et combinaient soit l'utilisation d'ondes planes avec onze angles différents (ce qui correspond à une séquence classique) soit avec quatre angles mais en Multi Plane Wave (4MPW) qui quadruple artificiellement le nombre d'ondes planes envoyées ce qui permet aux calculs de s'effectuer plus rapidement et donc à la machine d'imager pendant une période plus longue pour chaque session. Ainsi, les enregistrements du premier projet ont été faits sur trente minutes avec la séquence classique alors que les enregistrements du deuxième projet ont été menés sur une heure et demie avec la séquence 4MPW.

Pour différencier le signal issu du mouvement du sang de celui des tissus dans le film Doppler ainsi obtenu, il est nécessaire d'opérer un premier filtrage appelé SVD pour *Singular Value Decomposition*, ou décomposition en valeur singulière. Ce filtrage permet de catégoriser le signal provenant du tissu (mouvements lents) ou du sang (mouvement rapide) ce qui permet ensuite de faire abstraction du signal provenant du tissu pour ne récupérer que le mouvement des globules rouges dans le sang.

Ensuite, nous effectuons un deuxième filtrage, image par image, basé sur un seuillage manuel de la valeur moyenne du signal doppler pour chaque image (Figure 57). Ainsi, nous enlevons les images qui contiennent trop d'artefacts de mouvement qui sont principalement dus à des mouvements de gel échographique quand l'animal secoue sa tête donc qui n'altèrent *a priori* pas les périodes de sommeil paradoxal.

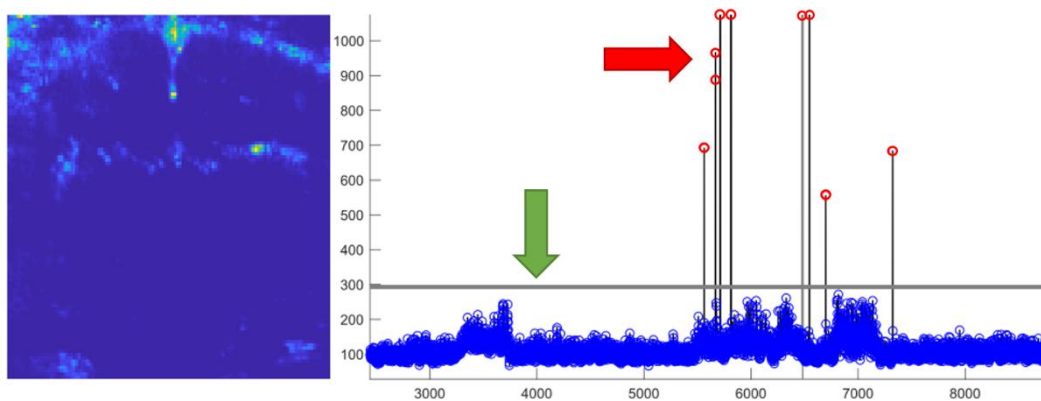


Figure 57 : Exemple de filtrage manuel des images composant le film Doppler, montrant le seuil utilisé et les images types retirées grâce à ce filtrage.

Le signal bleu indique la valeur moyenne du signal Doppler pour chaque image du film. La flèche verte indique le seuil utilisé pour le filtrage. La flèche rouge indique les images Doppler qui ont été retirées (marquage rond rouge) ; on remarque que leur signal moyen est bien au-dessus du signal moyen obtenu sur l'ensemble du film Doppler. L'image Doppler (gauche) est représentative des images filtrées.

Enfin, le film doppler ainsi obtenu est normalisé, pixel par pixel, afin d'observer des pourcentages de variations par rapport à des valeurs de base (% Δ CBV) en soustrayant leur moyenne puis en divisant par ladite moyenne. Les valeurs de base étaient définies comme étant soit la moyenne de l'ensemble du signal, soit des périodes prises spécifiquement pendant l'éveil calme ou le sommeil lent et après normalisation ces périodes se retrouvent avec une valeur moyenne centrée autour de zéro. Finalement, lorsque nous regardons le signal CBV dans une région donnée, il s'agit *in fine* de la variation du signal CBV exprimée en pourcentage par rapport à une valeur de base, moyennée en plus sur l'ensemble des pixels composant cette région.

3.3.3 TRAITEMENT DES SIGNAUX LFP

Le système d'acquisition Blackrock procède à une digitalisation et une amplification du signal directement au niveau de l'équipement fixé sur la tête de l'animal, ce qui permet d'obtenir un signal de qualité sans artefacts liés au câble pendant les mouvements de l'animal. Au cours des enregistrements, le signal est également filtré une première fois directement au niveau de la carte d'acquisition, pour ne garder que les fréquences inférieures à 250 Hz.

Le signal LFP a ensuite été filtré dans des bandes passantes spécifiques en fonction des oscillations recherchées, notamment dans la bande delta (1 à 4 Hz) et thêta (5 à 10 Hz). Ensuite, les enveloppes de ces oscillations LFP, prises comme le carré du signal brut intégré par un noyau gaussien glissant de 500 ms, a été utilisée pour confirmer les résultats de Bergel et al., et pour effectuer le *sleep scoring* (voir partie suivante 3.3.4).

3.3.4 SLEEP SCORING

Les enregistrements LFP et EMG permis par l'électrode sont couplés à une mesure d'accéléromètre prise au niveau du « *headstage* » pour réaliser ensuite le « *sleep scoring* », c'est-à-dire une classification temporelle en quatre états de vigilance : l'éveil actif (*active wake, AW*), l'éveil calme (*quiet wake, QW*), le sommeil paradoxal (*REM sleep, REM*) et le sommeil non-paradoxal (*non-REM sleep, NREM*). Le signal LFP est traité pour faire ressortir la valeur thêta/delta, qui représente un ratio entre deux bandes de fréquence :

la fréquence thêta (5-10Hz) et la fréquence delta (~ 4Hz). Définir manuellement un seuil sur ce paramètre, ainsi que sur la mesure d'EMG et celle de l'accéléromètre nous permet de définir dans quel état de vigilance l'animal se trouve à tout instant (Figure 58).

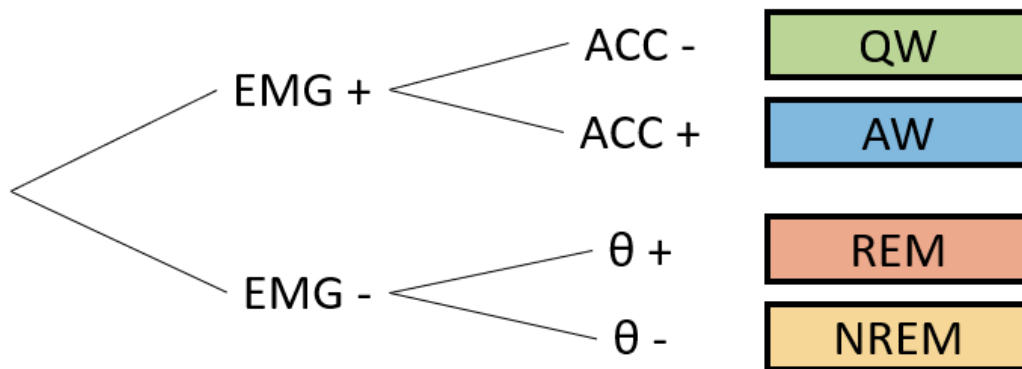


Figure 58 : Arbre de décision résumant le principe du sleep scoring.

QW : EMG au-dessus du seuil, accéléromètre en dessous. AW : accéléromètre et EMG au-dessus du seuil. REM : EMG en dessous du seuil, thêta/delta au-dessus. NREM : EMG et thêta/delta en dessous du seuil.

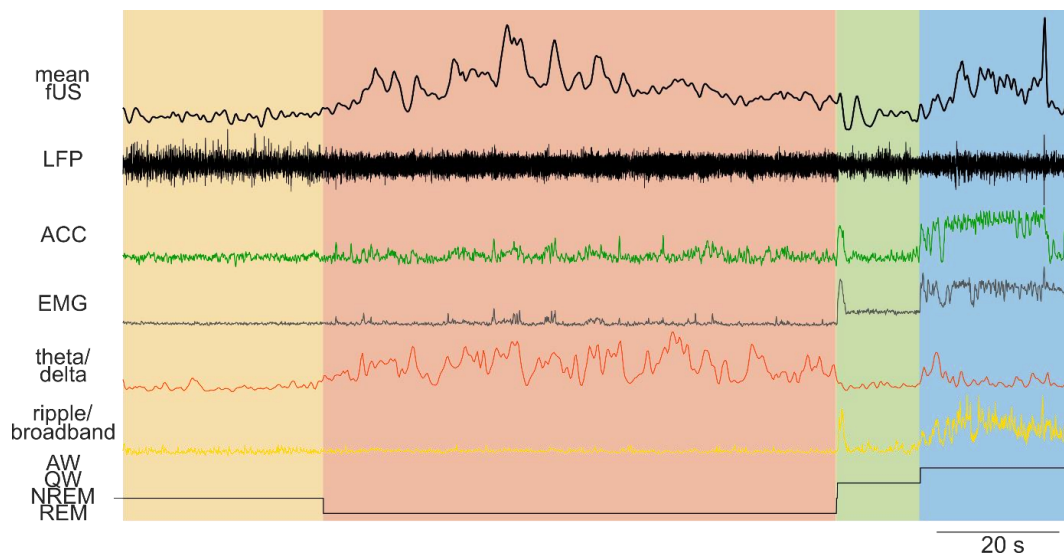


Figure 59 : Portion d'un enregistrement indiquant les quatre états de vigilance obtenus après analyse du sleep scoring à partir de nos enregistrements LFP.

De haut en bas, la trace moyenne du signal CBV sur l'ensemble de l'image fUS (mean fUS), l'enregistrement LFP (LFP), l'accéléromètre (ACC), l'électromyogramme (EMG), le ratio des bandes de fréquence thêta/delta des LFP (theta/delta), la bande fréquence correspondant aux ripples (ripple/broadband), et l'hypnogramme. Les aplats de couleur correspondent aux différents états de vigilance : jaune = sommeil lent, rouge = SP, vert = éveil calme, bleu = éveil actif.

Une fois le *sleep scoring* effectué (Figure 59), nous créons ensuite ce que nous appelons des index, qui sont des courbes binaires qui indiquent si l'animal se trouve dans un état de vigilance spécifique (valeur égale à 1) ou pas (valeur égale à 0). Il y a un index par état de vigilance, et ils sont utilisés en tant que *seed* dans nos calculs de corrélation ce qui permet notamment d'étudier la force de corrélation entre le signal CBV dans une région cérébrale et le SP, par exemple.

3.4 REPRODUCTIBILITE DES RESULTATS DE BERGEL ET AL., 2018

Les résultats de l'étude de Bergel et al. (Bergel et al., 2018) étant encore très récents lorsque j'ai commencé mes travaux de thèse, il était important de commencer par vérifier leur reproductibilité dans un autre laboratoire. En effet, il s'agissait des premiers travaux montrant un phénomène aussi massif, bien que d'autres publications aient fait état d'une hyperémie dans certaines régions cérébrales pendant le sommeil paradoxal (Revich et al., 1968; Maquet et al., 1996; Demene et al., 2017), rien d'aussi phénoménal n'avait été reporté.

De plus, le phénomène observé étant d'une forte amplitude et impliquant plusieurs régions cérébrales, nous supposons qu'il joue un rôle primordial puisqu'il doit consommer une grande quantité d'énergie. Il est alors important de s'assurer que ces observations sont visibles chez d'autres individus, dans un autre environnement.

Ici, je vais vous montrer comment j'ai pu reproduire les résultats de Bergel et al., à partir de mes propres données, acquises au cours de mes travaux.

3.4.1 HYPEREMIE GENERALISEE

Dans leur publication, les auteurs ont fait état d'une hyperémie massive, spécifique au sommeil paradoxal, dans le thalamus, l'hippocampe dorsale et le cortex dans les quelques plans imagés. J'ai pu confirmer cette observation sur plus de 2000 épisodes de SP que j'ai pu obtenir au cours de mes deux projets de thèse (de toutes les durées), bien qu'elle soit moins prononcée dans certaines régions cérébrales (telles que les complexes amygdaloïdes et l'hypothalamus) (Figure 60) et pendant les épisodes particulièrement courts (inférieurs à 20 secondes environ).

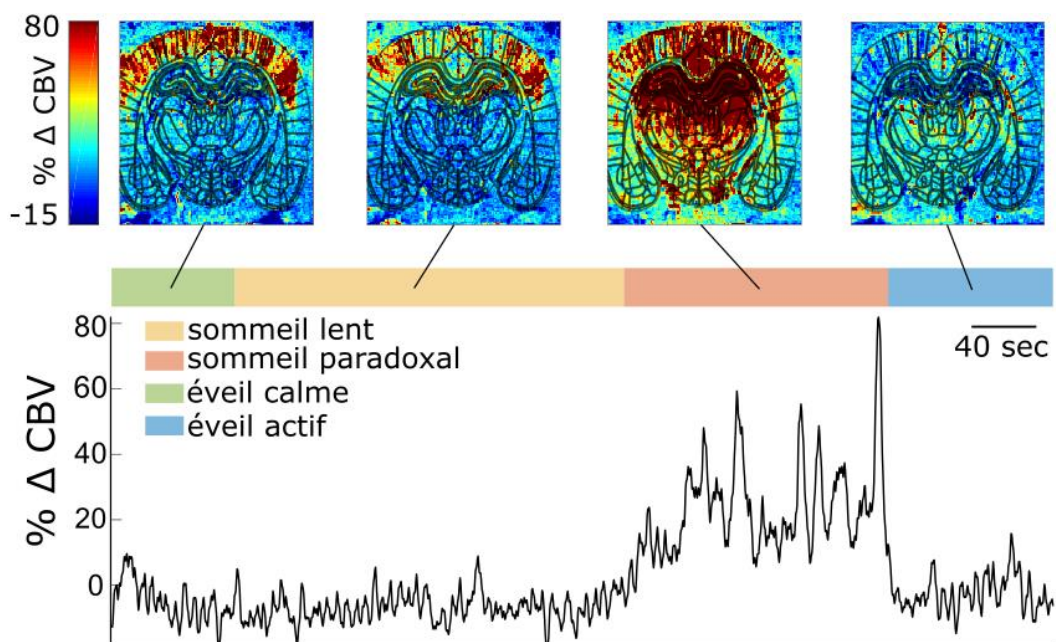


Figure 60 : Exemples d'images fUS obtenues dans les quatre états de vigilance, montrant une hyperémie spécifique au sommeil paradoxal dans un plan coronal ($\sim\beta -3,5$ mm).

La courbe noire montre le signal CBV moyen mesuré dans l'ensemble du cerveau ($\sim\beta -3,5$ mm). Les images montrent quatre instants du film Doppler représentatifs des quatre états de vigilance, avec superposition de l'atlas. On remarque que le signal est très fortement augmenté pendant le SP dans l'ensemble des régions cérébrales, sauf au niveau des complexes amygdaloïdes et de l'hypothalamus.

3.4.2 COMPOSANTE TONIQUE ET PHASIQUE

Cette hyperémie était également composée de périodes plus intenses, correspondant aux poussées vasculaires décrites par les auteurs, définissant ainsi les composantes toniques et phasiques de cette hyperémie spécifique au SP (Figure 61).

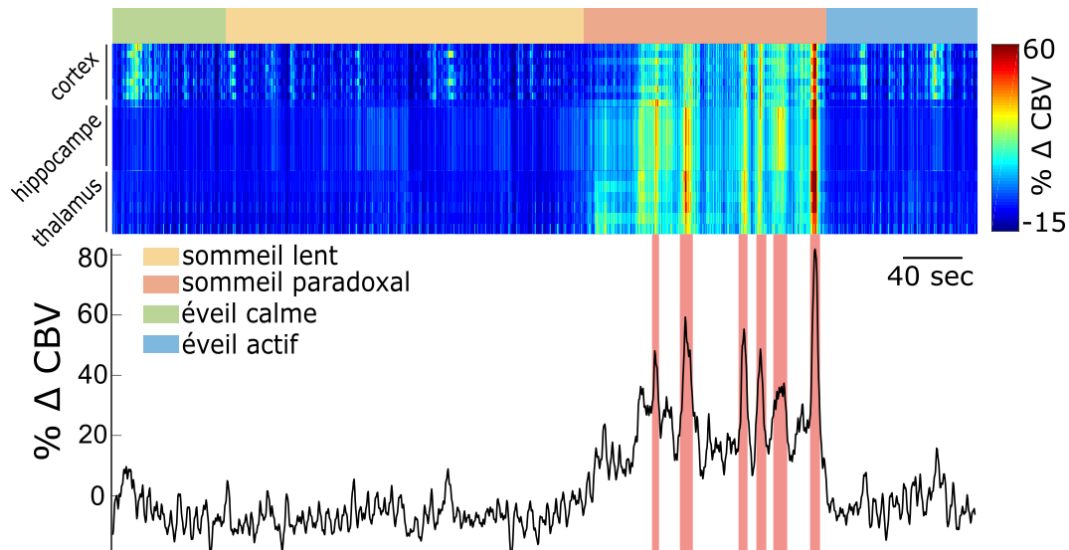


Figure 61 : Le signal CBV moyen présente des pics d'amplitude qui correspondent aux poussées vasculaires (en rouge) dans le cortex, l'hippocampe et le thalamus sur le plan coronal $\sim \beta -3,5$ mm. Le haut de la figure représente la variation de volume sanguin cérébral dans des régions différentes (dans le cortex, l'hippocampe et le thalamus) au cours du temps. La courbe noire représente la valeur moyenne du signal CBV sur l'ensemble du cerveau comme dans la Figure 60. Les rectangles rouges indiquent les poussées vasculaires, c'est-à-dire la composante phasique de l'activité vasculaire du SP. L'enregistrement présenté ici est le même qu'à la Figure 60.

3.4.3 LIEN AVEC L'ACTIVITE GAMMA MESUREE DANS L'HIPPOCAMPE

J'ai pu noter dans mes données aussi une intensification de l'activité gamma rapide qui précédait chaque poussée vasculaire comme on peut le voir dans la Figure 62 sur la ligne du haut.

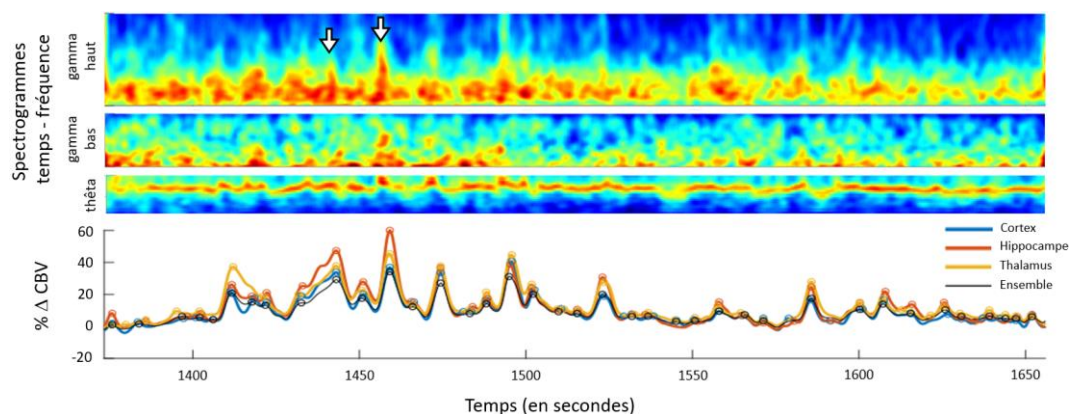


Figure 62 : Les poussées vasculaires sont précédées d'une intensification de l'activité gamma haut, comme décrit dans Bergel et al., 2018.

Les lignes du haut sont des spectrogrammes temps-fréquence qui montre les bandes thêta (5-10 Hz), gamma bas (20-50 Hz) et gamma haut (100-150 Hz). Les courbes du bas montrent le signal CBV moyen des quatre ensembles suivants : le cortex, l'hippocampe, le thalamus et l'ensemble du cerveau. Les flèches blanches montrent les pics d'activité gamma-haut qui précèdent les pics de signal CBV. L'enregistrement présenté ici est différent des Figure 60 et Figure 61.

Chapitre 4 :
Etude et caractérisation de l'activité
vasculaire dans l'ensemble du cerveau
du rat en sommeil paradoxal par
imagerie ultrasonore fonctionnelle

4.1 INTRODUCTION DU PROJET

Aux alentours des années 70 Michel Jouvet a mis en évidence, par des lésions ciblées, l'implication d'un circuit cérébral complexe jouant un rôle dans le sommeil paradoxal (Sastre and Jouvet, 1979). Deux ensembles de neurones glutaminergiques (les neurones appelés « REM-ON ») situés dans l'aire tegmentale latéro-dorsale (LDT) et dans le noyau tegmental sous-latéro-dorsal (SLD) ont été décrits : le premier projette vers le prosencéphale et est responsable de la genèse des oscillations thêta hippocampiques et de la désynchronisation de l'activité électrique corticale ; le second projette au niveau du tronc cérébral et est responsable de l'atonie musculaire (Peever and Fuller, 2017).

De même, les différentes fonctions attribuées au sommeil paradoxal impliquent différentes régions cérébrales. Le rythme thêta spécifique au SP, généré par les neurones du septum médial, joue également un rôle dans la consolidation de la mémoire (Boyce et al., 2016) ; de nombreuses régions s'activent pendant les *twitches* alors même qu'elles ne s'activent pas pendant l'activité motrice d'éveil (Rio-Bermudez et al., 2015) ; la régulation des émotions est régie par un réseau neuronal impliquant l'hippocampe, les complexes amygdaloïdes, et le cortex préfrontal ainsi que la production d'acétylcholine et de cortisol (Hutchison and Rathore, 2015; van der Helm et al., 2011). Un nombre significatif de publications évoque des activations particulières de différentes régions cérébrales pendant le SP telles le colliculus supérieur (Zhang et al., 2019), la substance noire (Lima et al., 2007) ou encore le lien entre le colliculus supérieur et le pretectum (Miller et al., 1998).

Le sommeil et plus particulièrement le sommeil paradoxal est donc un phénomène qui implique de nombreuses régions cérébrales et qui est étudié depuis plusieurs décennies. Récemment, notre laboratoire et ses collaborateurs ont montré un nouvel aspect du sommeil paradoxal jusqu'alors méconnu (Bergel et al., 2018). Bien que déjà évoqué dans des publications connexes (Demene et al., 2017; Revich et al., 1968; Turner et al., 2020), l'ampleur de l'hyperémie associée au sommeil paradoxal n'avait jamais été décrite de cette façon. Cette étude a décrit ce phénomène dans un petit nombre de régions cérébrales (sur deux plans de cerveau uniques), mais ces résultats suffisent à se questionner sur la fonction d'un tel afflux sanguin pendant le sommeil, souvent décrit comme une période durant laquelle nous sommes censé refaire nos stocks d'énergie, ou du moins les économiser (Cirelli and Tononi, 2008; Schmidt, 2014; Siegel, 2005). Un tel afflux sanguin doit être énergivore ; son maintien au cours de l'évolution suggère une (ou des) fonction(s) primordiale(s). Les auteurs de l'étude Bergel et al. (2018) pensaient possible que cette activation vasculaire soit liée à une forme de replay de l'activité d'éveil, puisqu'ils retrouvaient les mêmes caractéristiques de l'afflux sanguin entre les périodes de course du rat sur une piste linéaire et le sommeil paradoxal, avec une activation successive des mêmes régions cérébrales.

Cependant ces observations ont soulevé de nombreuses questions et il est important de pousser l'étude de l'activité vasculaire à l'ensemble du cerveau afin de définir dans un premier temps si l'hyperémie décrite précédemment est effectivement observable dans toutes les régions cérébrales. Il serait ainsi possible d'analyser les réseaux neuronaux évoqués ci-dessus et voir s'ils présentent une activité vasculaire particulière. De plus, nous ne savons pas encore s'il est effectivement possible d'affirmer que cette activation vasculaire reflète l'activité des neurones sous-jacents, ainsi peut-être que l'observation à plus grande échelle permettrait d'apporter de nouveaux éléments de réponse en mettant en évidence des patterns particuliers rappelant l'activité neuronale décrite dans la littérature. Enfin, nous ne savons pas non plus pourquoi cette hyperémie n'est observable que pendant le SP et si elle joue un rôle précis.

Le but de ce projet est donc d'obtenir pour la première fois une caractérisation exhaustive de l'activité vasculaire cérébrale pendant le sommeil paradoxal à l'échelle du cerveau entier, permettant ainsi d'élargir les observations aux différentes régions impliquées dans le sommeil paradoxal ainsi qu'au réseau vasculaire global. Adaptant la méthode de succession d'enregistrements planaires de l'activité vasculaire (Sieu et al., 2015) dont les modifications sont décrites dans le chapitre 3.2.2 Premier projet : étude des variations du volume sanguin cérébral, nous avons pu obtenir des informations sur plus de deux cent cinquante régions cérébrales, sur des plans à la fois coronaux et sagittaux dans le but de fournir une caractérisation la plus exhaustive possible de l'activité vasculaire pendant le sommeil paradoxal dans l'ensemble du cerveau, espérant ainsi répondre à certaines des questions évoquées ci-dessus.

4.2 RESULTATS

Dans ce projet, nous avons acquis des données sur 8 rats, totalisant un ensemble de 84 enregistrements de 30 minutes chacun qui contiennent au total 617 épisodes de sommeil paradoxal, toutes durées confondues. La sérialisation des enregistrements fUS réalisée à la fois dans des plans coronaux et sagittaux a permis d'acquérir des informations sur 259 régions cérébrales, que nous avons pu comparer entre elles, ainsi qu'à l'activité électrique du cerveau au moyen de nos enregistrements LFP simultanés.

Nous avons ainsi pu confirmer la présence d'une hyperémie généralisée dans l'ensemble du cerveau pendant le sommeil paradoxal par rapport aux états plus quiescents comme l'éveil calme ou le sommeil lent (Résultat 1). Nous avons également observé des corrélations hétérogènes dans les différentes régions du cerveau avec les composantes tonique et phasique de l'hyperémie du sommeil paradoxal, c'est-à-dire que l'activité vasculaire de certaines régions était plus fortement corrélée avec l'activité vasculaire tonique du SP et d'autres plus corrélées avec l'activité vasculaire phasique (Résultat 2). De plus, nos analyses avec les données LFP confirment la présence d'un lien entre l'activité électrique du cerveau et l'activité vasculaire (Résultat 3). Nous avons également pu étudier plus en détail l'activité vasculaire des gros groupes de vaisseaux (artères et veines) pour comprendre d'où vient l'afflux sanguin massif caractéristique du SP (Résultat 4). Enfin, nos analyses détaillées des régions cérébrales nous ont permis de mettre en évidence une dissociation dans l'activité des complexes amygdaloïdes avec le reste du cerveau, avec une décorrélation de l'activité vasculaire de l'ensemble des noyaux amygdaloïdes avec les autres régions (Résultat 5).

4.2.1 HYPEREMIE GENERALISEE DANS LE CERVEAU

Confirmant les résultats de Bergel et al. (Bergel et al., 2018), nous avons observé dans trois rats, avec un total de soixante-douze enregistrements, un afflux massif de sang pendant le SP, supérieur aux niveaux d'éveil calme et parfois actif, dans de nombreuses régions cérébrales (Figure 63).

Nous avons moyenné le signal CBV de deux façons : spatialement, à savoir au sein de chacune des cinquante-cinq régions du cerveau, et temporellement, dans chaque état de vigilance : éveil calme (QW), éveil actif (AW), sommeil lent (NREM) et sommeil paradoxal (REM). Nous avons ensuite comparé les signaux moyens du CBV (Figure 63). Les niveaux d'afflux sanguin pendant l'éveil calme et le sommeil lent sont similairement faibles dans l'ensemble du cerveau (Figure 63 A), mais l'éveil actif est associé à une augmentation du volume sanguin cérébral, notamment dans les aires corticales. Quant au SP, les niveaux de CBV sont supérieurs dans toutes les régions cérébrales par rapport aux niveaux d'éveil calme et de sommeil lent, et aussi bien plus élevés qu'en éveil actif dans la majorité des régions : c'est le cas notamment des régions corticales, hippocampiques, limbiques et thalamiques.

Afin de quantifier précisément l'hyperémie associée au SP, nous avons normalisé les données en utilisant une période de référence (une à trois minutes) prise pendant l'éveil calme (pour comparer les niveaux avec l'éveil calme) ou bien pendant l'éveil actif (pour comparer avec les niveaux d'éveil actif) (Figure 63 B). Cette analyse permet d'exprimer l'augmentation de flux sanguin comme un pourcentage d'élévation par rapport à un état de référence (l'éveil calme ou l'éveil actif). Nous montrons ainsi que certaines régions cérébrales présentent une forte augmentation du pourcentage d'afflux sanguin en SP par rapport à l'éveil calme et actif, comme le colliculus supérieur (SC), les cortex retrosplénial et cingulaire (RsCx et CCx), la formation hippocampique (CA1/2/3 et DG) et la zone périaqueducatale (PAG) (Figure 63 B). *A contrario* certaines régions ont systématiquement des pourcentages d'élévation très faibles, comme les cortex latéraux (auditif,

rhinal, entorhinal, insulaire et piriforme), les noyaux hypothalamiques et ceux du complexe amygdaloïde (Figure 63 B).

Notons également le cas de trois régions qui ont un comportement à part : les cortex auditif, rhinal et insulaire qui présentent des pourcentages d'élévation de l'afflux sanguin par rapport à l'éveil actif négatifs, ce qui veut dire que ces régions sont moins actives pendant le SP que pendant l'éveil actif. Si nous regardons leurs amplitudes pendant l'éveil actif, nous notons que leurs niveaux sont très élevés. Il s'agirait selon nous d'artefacts liés à la proximité de ces régions avec les bords de la fenêtre crânienne. Ces régions se trouvent juste en dessous des limites osseuses, ce qui peut perturber le signal ultrasonore renvoyé par ces zones. Ainsi, alors que les frames bruitées dans leur globalité par les mouvements de l'animal ont été filtrées, il reste un grand nombre de frames où le signal est satisfaisant à l'exception de ces quelques régions frontalières, où même de petits mouvements peuvent entraîner la production d'artefacts locaux.

Ces résultats montrent que l'élévation de volume sanguin pendant le sommeil paradoxal est effectivement importante par rapport aux états de quiescence comme l'éveil calme ou le sommeil lent. Cependant, la comparaison précise de l'hyperémie par rapport à l'éveil actif, révèle des hétérogénéités et suggère une hyperémie moins marquée ou différenciée dans certaines régions corticales notamment.

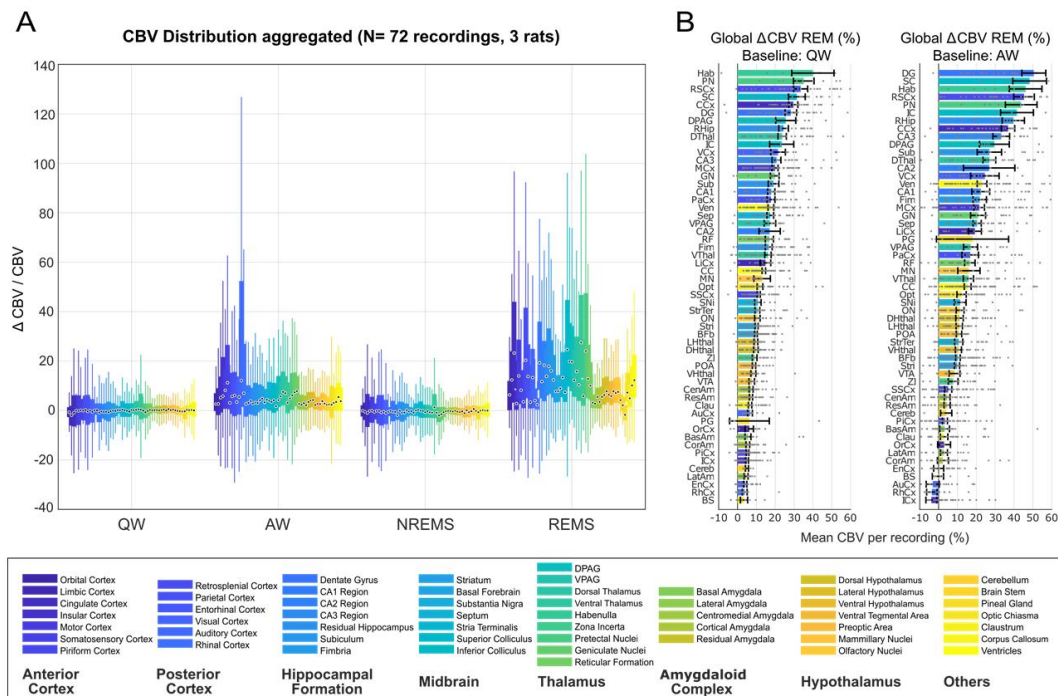


Figure 63 : Mesures des variations du volume sanguin cérébral (CBV) dans différentes régions cérébrales pendant les quatre états de vigilance.

(QW : éveil calme ; AW : éveil actif ; NREM : sommeil lent ; REM : sommeil paradoxal). Données récoltées sur trois rats et soixante-douze enregistrements. Les cinquante-neuf régions du cerveau sont regroupées en huit structures : le cortex antérieur, postérieur, la formation hippocampique, le mésencéphale, le thalamus, les complexes amygdaloïdes, l'hypothalamus, et autres. (A) Whisker plot représentant les valeurs moyennes des amplitudes de variations de flux sanguin cérébral dans les cinquante-neuf régions du cerveau pour les quatre états de vigilance (éveil calme : QW, éveil actif : AW, sommeil lent : NREMS, sommeil paradoxal : REMS). Les valeurs sont exprimées en pourcentage de variation par rapport à la moyenne du signal de chaque enregistrement. Les cercles représentent les moyennes. (B) Classification par ordre décroissant des valeurs d'afflux sanguin exprimées en pourcentage de variation par rapport à une référence de 1-3 minutes prise en éveil calme (gauche) ou en éveil actif (droite). Les barres d'erreurs représentent les erreurs standards de la moyenne.

4.2.2 DICHOTOMIE DANS L'ACTIVITE VASCULAIRE ENTRE LES REGIONS CORTICALES ET SOUS-CORTICALES

Nous avons observé que tous les pixels des films Doppler n'avaient pas tous les mêmes profils d'activité vasculaire au cours du SP :

- Certains pixels présentaient un signal CBV soutenu sur toute la durée du SP, ce qui correspond à une activité tonique (pixel 1 bleu Figure 64 A) ;
- D'autres pixels présentaient un signal CBV ponctué d'élévations transitoires de son l'amplitude, ce qui correspond à une activité phasique et aux poussées vasculaires décrites dans [Bergel et al., 2018](#) (pixel 2 rouge Figure 64 A) ;
- Enfin, nous avons observé des pixels dont le signal CBV devenait négatif pendant le SP (i.e. dont l'activité est anti corrélée à l'occurrence des épisodes de SP), localisés principalement dans les grosses structures vasculaires à la base du cerveau ou les ventricules. Nous discuterons de ce type d'activité fUS dans le chapitre 4.2.4 Dynamique des variations de flux sanguin dans les gros vaisseaux du cerveau, en particulier sur la dynamique vasculaire dans les veines.

Afin de classifier ces pixels et de les différencier selon leur activité vasculaire, nous avons décidé d'introduire une analyse en corrélation croisée « *seed-based* » entre d'une part le signal CBV au cours du temps de chaque pixel et une variable binaire correspondant à l'occurrence d'un épisode de SP. Nous avons appelé cette variable indice de SP ou de SP phasique.

Pour définir ces indices, nous avons utilisé le résultat du *sleep scoring*, ainsi, l'indice de SP affiche la valeur 1 lorsqu'il y a du SP, et reste à 0 pendant tous les autres états de vigilance. Pour l'indice de SP phasique, nous avons seuillé le signal CBV moyen de l'ensemble du cerveau pour faire ressortir les poussées vasculaires. Un pic d'augmentation du CBV pendant le SP composé de plus de 50% de pixels actifs (dont le niveau est supérieur à une déviation standard de la *baseline*) est défini comme une poussée vasculaire. Ainsi, l'indice de SP phasique est égal à 2 pendant les poussées vasculaires (composante phasique du SP), à 1 pendant le reste du SP et à 0 pendant tous les autres états de vigilance (Figure 64 A haut).

Les analyses de corrélation croisée « *seed-based* » permettent de définir comment une variable évolue au cours du temps en comparaison avec une variable de référence (la *seed*) en cherchant le maximum de corrélation par l'introduction un délai temporel. Cette analyse permet d'obtenir une fonction de corrélation croisée, qui correspond à l'évolution de la valeur de la corrélation en fonction du délai entre la variable et la *seed* permettant ainsi de définir deux valeurs descriptives : la valeur maximale de corrélation R_{max} et le décalage temporel auquel on atteint cette valeur maximale T_{max} (Figure 64 B).

Cette analyse effectuée au niveau du pixel tonique (pixel 1 bleu Figure 64 A) et du pixel phasique (pixel 2 rouge Figure 64 A) met en évidence une différence notable dans les fonctions de corrélation. En effet on obtient un R_{max} plus important pour le pixel tonique avec la *seed* tonique et inversement, un R_{max} plus important pour le pixel phasique avec la *seed* phasique (Figure 64 B). Ce résultat confirme l'existence de deux types d'activité vasculaires au niveau des pixels : une activité tonique soutenue ou une activité phasique ponctuée de poussées vasculaires.

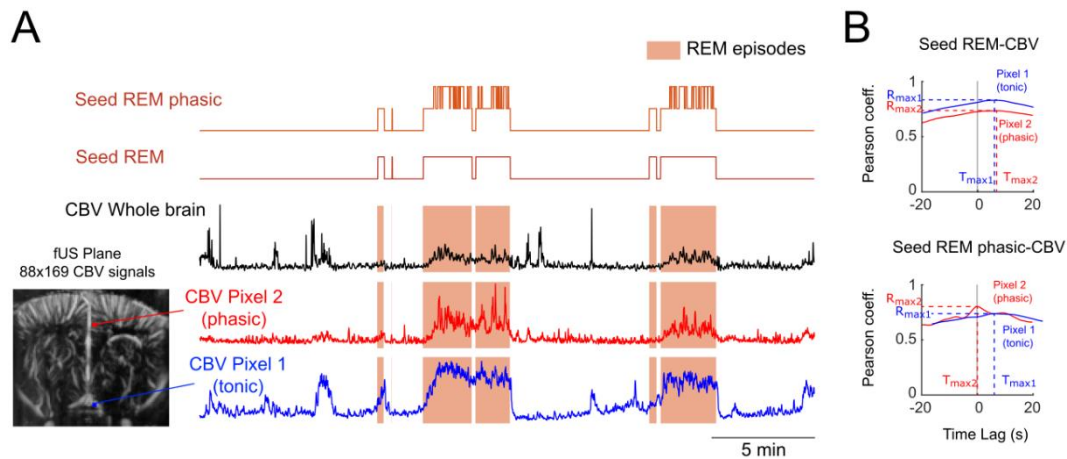


Figure 64 : Utilisation des indices de SP tonique et phasique pour mettre en évidence différents types d'activité vasculaire par des analyses de corrélation croisée.

(A) (Haut) Les deux indices obtenus à partir du *sleep scoring* et de l'identification des poussées vasculaires. L'indice de SP est égal à 1 pendant le SP et 0 le reste du temps. L'indice de SP phasique est égal à 1 pendant le SP et à 2 pendant les poussées vasculaires. Ces deux indices servent de seed dans les analyses de corrélation croisée. (Bas) Image fUS typique prise dans un enregistrement avec l'activité fUS de l'ensemble du cerveau au cours de l'enregistrement (noir) et celle de deux pixels présentant deux types d'activation différents : le pixel 1 bleu (dans l'artère cérébrale antérieure) présente une activité tonique, soutenue au cours du SP ; le pixel 2 rouge (dans le cortex cingulaire) présente une activité phasique, avec des poussées vasculaires qui se superposent avec l'activité tonique. Les rectangles rouges définissent les périodes de SP. (B) Fonctions de corrélation croisée entre les deux indices (SP tonique et SP phasique) pour les deux traces fUS (pixel 1 et pixel 2). La valeur R_{max} correspond au pic de corrélation et La valeur T_{max} à l'abscisse de ce pic.

En effectuant cette analyse sur l'ensemble des pixels des images Doppler au cours du temps et en affichant la valeur R_{max} de chaque pixel sur une carte de corrélation (Figure 65 A), on révèle une dichotomie entre les régions corticales et les régions sous-corticales. En effet, les régions sous-corticales corréleront plus fortement avec l'indice de SP (SP ou SP phasique) que les régions corticales. De plus, alors que les scores de corrélation avec l'indice de SP phasique augmentent dans toutes les régions (Figure 65 A droite), la différence de corrélation entre SP et SP phasique est plus prononcée au niveau des régions corticales (flèches noires). La dichotomie entre les régions corticales et sous-corticales est mise en avant lorsque nous moyennons les fonctions de corrélation par régions dans l'ensemble des enregistrements obtenus (Figure 65 B). Nous montrons également que les noyaux du complexe amygdaloïde corréleront moins fortement que les autres régions cérébrales avec le SP (tonique ou phasique) et que les corrélations avec le SP tonique sont plus étalées dans le temps avec un T_{max} positif décalé de façon hétérogène à travers l'ensemble du cerveau. Cela implique que toutes les régions n'atteignent pas leur pic d'activité vasculaire au même instant pendant le SP, donc potentiellement que leur irrigation sanguine n'est pas synchronisée. De plus, les corrélations avec le SP phasique sont quant à elles, moins étalées dans le temps et avec un T_{max} centré sur zéro, indiquant que l'élévation du volume sanguin pendant les poussées vasculaires est fortement synchronisé dans l'ensemble du cerveau.

La zone périaqueducule grise (PAG) (R_{max} phasique = 0.8111 ± 0.0277 , R_{max} = 0.7408 ± 0.0228), le colliculus supérieur (SC) (R_{max} phasique = 0.7706 ± 0.0313 , R_{max} = 0.6967 ± 0.0340), la substance noire (SNi) (R_{max} phasique = 0.7702 ± 0.0204 , R_{max} = 0.7115 ± 0.0173) et le noyau prétectal (PN) (R_{max} phasique = 0.7834 ± 0.0398 , R_{max} = 0.6667 ± 0.0384) présentent les scores de corrélation les plus élevés indépendamment du T_{max} et quel que soit l'indice utilisé pour l'analyse, alors que les cortex auditif et rhinal

montrent des valeurs très faibles proches de zéro, ce qui est probablement dû à un signal bruité comme expliqué précédemment.

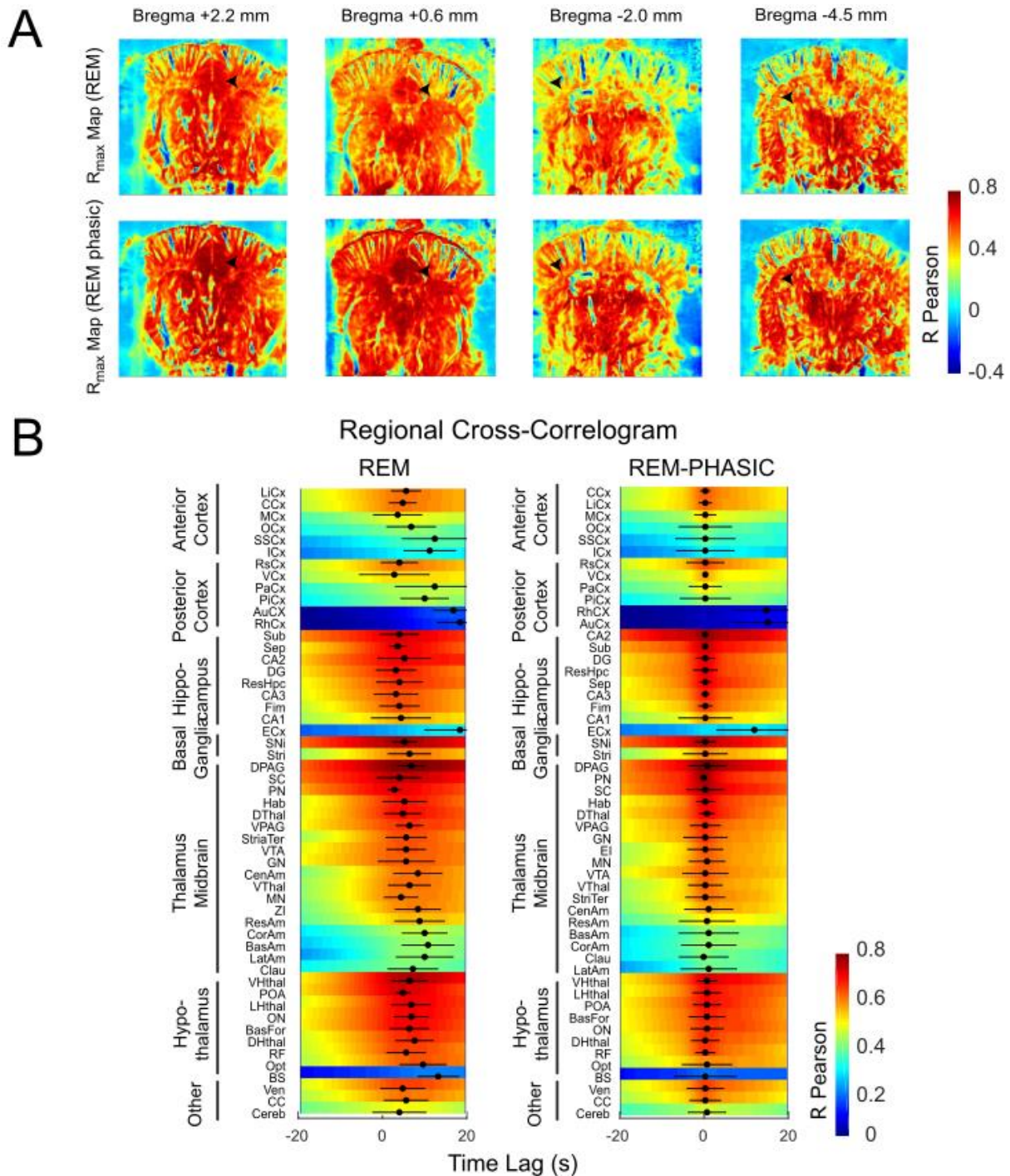


Figure 65 : Les régions sous-corticales corrélient plus fortement avec le sommeil paradoxal (tonique ou phasique) que les régions corticales et les noyaux du complexe amygdaloïde.

Données obtenues sur trois rats et soixante-douze enregistrements. (A) Cartes de corrélation dans quatre plans distincts (Bregma +2.2 mm, +0.6 mm, -2.0 mm et -4.5 mm), montrant la valeur R_{max} de chaque pixel pour une corrélation croisée avec l'indice de SP tonique (gauche) et phasique (droite). Les flèches noires montrent les zones dont la corrélation avec l'indice de SP phasique augmente fortement par rapport à celle avec l'indice de SP tonique. (B) Valeurs moyennes des corrélations par régions avec l'indice de SP tonique (gauche) et phasique (droite). Les points noirs montrent les moyennes et les barres horizontales représentent les erreurs standards de la moyenne.

4.2.3 COUPLAGE DIFFERENTIEL ENTRE L'ACTIVITE LFP ET VASCULAIRE DES DIFFERENTES REGIONS

L'un des résultats principaux de l'étude menée par Bergel et al. est le lien étroit entre l'activité vasculaire et l'activité LFP : l'intensité de l'activité gamma rapide (50-150 Hz) corrèle fortement avec l'amplitude des poussées vasculaires. Nous avons donc voulu pousser cette analyse plus dans le détail et avons analysé les corrélations croisées entre toutes les régions cérébrales et plusieurs bandes de fréquences mesurées au niveau de nos électrodes sur soixante-douze enregistrements sur trois rats.

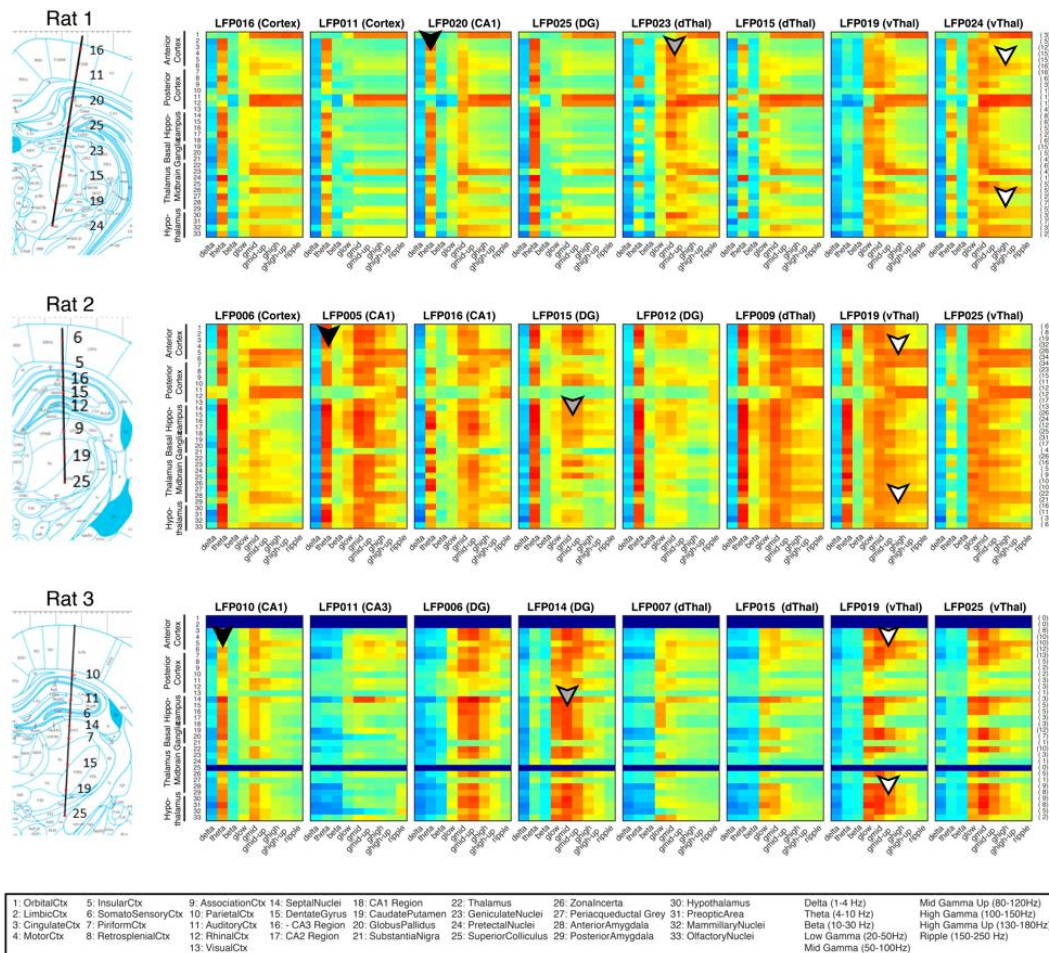


Figure 66 : Analyse exhaustive des corrélations entre l'activité vasculaire de l'ensemble des régions du cerveau et l'activité LFP mesurée dans huit régions spécifiques pendant le sommeil paradoxal. Chaque cadre représente les maxima de corrélation entre les régions et les bandes de fréquences mesurées à un point d'enregistrement sur l'électrode de chaque animal. Les bandes de fréquences utilisées sont : delta (1 à 4 Hz), thêta (4 à 10 Hz), bêta (10 à 20 Hz), gamma lent (20 à 50 Hz), gamma moyen (50 à 100 Hz), gamma moyen-haut (80 à 120 Hz), gamma rapide (100 à 150 Hz), gamma rapide-haut (130 à 180 Hz) et les ripples (150 à 250 Hz). Chaque pixel dans un cadre représente le score de corrélation entre une région (ligne) et une bande de fréquence (colonne).

Nos huit points d'enregistrement sur nos électrodes se trouvaient répartis entre le cortex, la formation hippocampique (CA1/3 et DG) et le thalamus (ventral vThal et dorsal dThal). Les bandes de fréquences utilisées sont la bande delta (1 à 4 Hz), thêta (4 à 10 Hz), bêta (10 à 20 Hz), gamma lent (20 à 50 Hz), gamma moyen (50 à 100 Hz), gamma moyen-haut (80 à 120 Hz), gamma rapide (100 à 150 Hz), gamma rapide-haut (130 à 180 Hz) et les ripples (150 à 250 Hz) (Figure 66). L'implantation n'était pas toujours exactement la

même, chaque animal présente des mesures LFP dans des régions légèrement différentes. Chaque cadre de la Figure 66 montre pour chaque point d'enregistrement (précisé en haut de chaque cadre) le score de corrélation R_{max} dans les différentes bandes de fréquences énumérées ci-avant avec l'ensemble des régions cérébrales enregistrées en fUS.

Nous mettons ainsi en évidence (Figure 66) une forte corrélation entre l'activité vasculaire dans l'ensemble des régions cérébrales et l'activité thêta mesurée au niveau de la formation hippocampique et des régions corticales avoisinantes (flèches noires). Il en est de même pour l'ensemble des régions cérébrales et le gamma moyen hippocampique et thalamique (flèches grises). Enfin, certaines régions du cortex et les noyaux hypothalamiques vont fortement corrélérer avec l'activité gamma (de lent à rapide-haut) et les ripples (flèches blanches).

4.2.4 DYNAMIQUE DES VARIATIONS DE FLUX SANGUIN DANS LES GROS VAISSEAUX DU CERVEAU

Au cours de nos observations, nous avons remarqué une activité vasculaire particulièrement soutenue dans les pixels des certains gros vaisseaux sanguins et à l'inverse une activité vasculaire négative (ou une désactivation vasculaire) dans d'autres gros vaisseaux. En prenant avantage du large champ de vue qu'offre l'imagerie fUS et à la grande quantité de données obtenues sur plusieurs plans, nous avons voulu mieux comprendre d'où vient l'afflux sanguin massif caractéristique du sommeil paradoxal et essayer de reconstruire la dynamique temporelle sous-jacente. Pour ce faire, nous avons dans un premier temps dû identifier quelles structures vasculaires nous voyions sur nos images fUS, nous aidant ainsi des travaux détaillés de Scremin chez le rat (Scremin, 2015) et de Xiong chez la souris (Xiong et al., 2017). La méthodologie est expliquée dans le chapitre 3.3.1 Recalage de l'atlas et identification des structures cérébrales.

Nous avons ainsi pu catégoriser deux types de vaisseaux d'une part : les artères (Figure 67 A-B) et les veines (Figure 67 C-D). D'autre part, nous avons pu identifier différentes branches artérielles, ainsi que leurs sous-branches : Les artères sont elles-mêmes sous-divisées en deux branches : les artères de même niveau hiérarchique, toutes issues du cercle de Willis (artère cérébrale antérieure – acer, artère choroïdale antérieure – ach, artère cérébrale médiale – mcer, artère cérébrale postérieure – pcer), et une série d'artères prises le long d'une même branche (artère cérébrale antérieure – acer, artère azygos cérébrale antérieure – azac, artère azygos péri-calleuse – azp) (Figure 67 A). Les veines étudiées sont le sinus sagittal supérieur (sss), la veine azygos cérébrale interne (azicv) et la veine hippocampique longitudinale (lhiv) (Figure 67 C). Nous avons ensuite défini des régions d'intérêt (ROI) dans les vaisseaux observés (Figure 67 B, D).

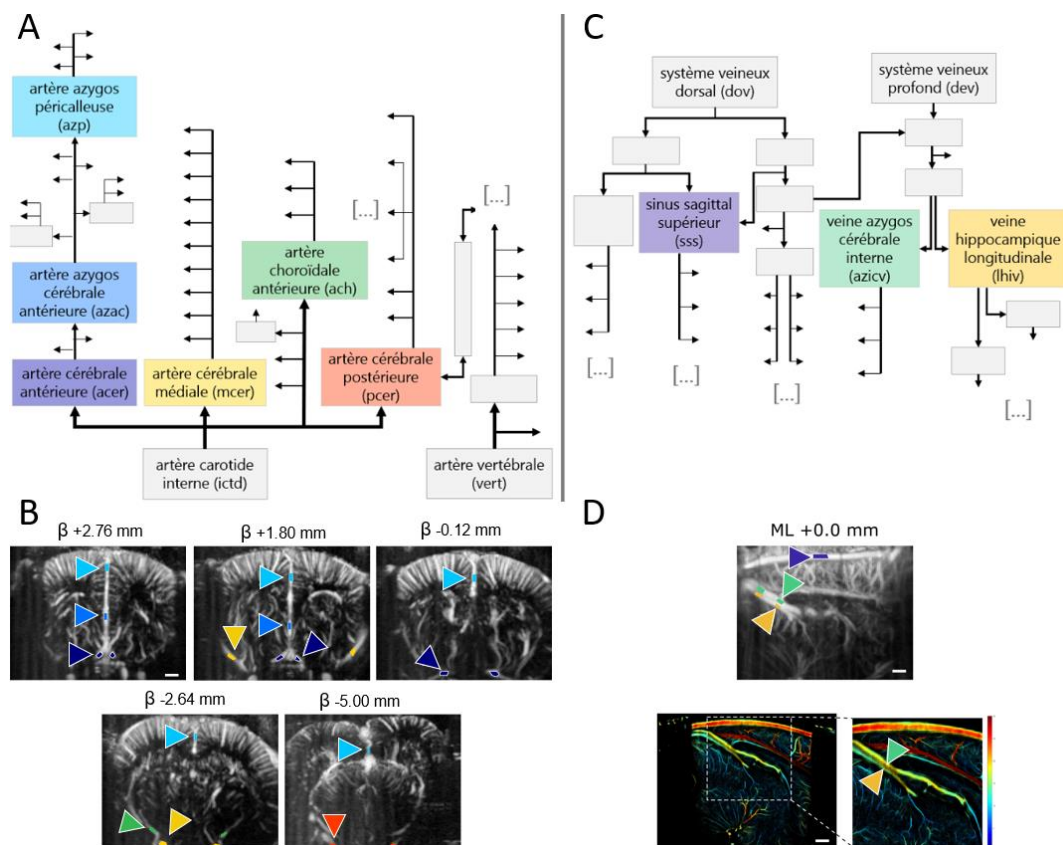


Figure 67 : Diagramme de l'arbre hiérarchique des vaisseaux étudiés au cours de ce projet.

(A) Vaisseaux du système artériel. Quatre artères sont de même niveau hiérarchique (parallèle) : l'artère cérébrale antérieure (acer), l'artère choroïdale antérieure (ach), l'artère cérébrale médiale (mcer) et l'artère cérébrale postérieure (pcer). Trois artères sont sur la même branche en série : l'artère cérébrale antérieure (acer), l'artère azygos cérébrale antérieure (azac) et l'artère azygos péri-calleuse (azp). (B) Identification des artères et des ROIs correspondantes utilisées sur des plans représentatifs. (A & B) Seuls les vaisseaux étudiés et les principaux vaisseaux ont été représentés ici, avec des flèches montrant les différentes afférences et les [...] indiquant la présence de structures non décrites ici. (C) Vaisseaux du système veineux. Les trois veines étudiées sont : le sinus sagittal supérieur (sss), la veine azygos cérébrale interne (azicv) et la veine hippocampique longitudinale (lhiv). (D) Identification des veines et des ROIs correspondantes utilisées sur le plan sagittal médian, et image obtenue en super-résolution pour différencier les deux veines (azicv et lhiv) accolées. Les couleurs correspondent à celles utilisées également dans les figures ci-dessous. Barre d'échelle dans B et D = 1 mm. Diagramme inspiré de (Xiong et al., 2017).

Nous montrons d'abord la dynamique vasculaire dans chaque vaisseau en les réalignant soit au début soit à la fin de l'épisode de SP (seulement pour les épisodes dont la durée est supérieure à une minute) (Figure 68 A, C et Figure 69 B). Nous avons ensuite moyenné l'ensemble des profils dynamiques à la fois autour du début et de la fin de l'épisode de SP (Figure 68 B, D et Figure 69 B), afin de déterminer le profil moyen d'augmentation du CBV dans chaque vaisseau et potentiellement en ressortir une chronologie. Tous les épisodes ont été normalisés sur une *baseline* choisie dans les 20 secondes précédant le début de chaque épisode de SP (donc en sommeil lent) ce qui permet de mettre tous les débuts de SP au même niveau, à savoir autour de zéro, et de comparer leurs amplitudes de CBV. Je détaille les observations faites ci-dessous.

4.2.4.1 ARTERES

Dans la représentation de l'amplitude du CBV au cours du temps, alignée sur les débuts de SP (A&C ligne du haut), on observe un temps de latence d'environ 30 secondes de l'augmentation de CBV après le début du SP, particulièrement visible dans l'ach et l'azp, avec une latence parfois encore plus importante dans les épisodes les plus courts dans l'azp. On remarque globalement que plus l'épisode de SP est long, plus l'amplitude de signal a de chance d'être très élevée comme dans l'acer et l'ach.

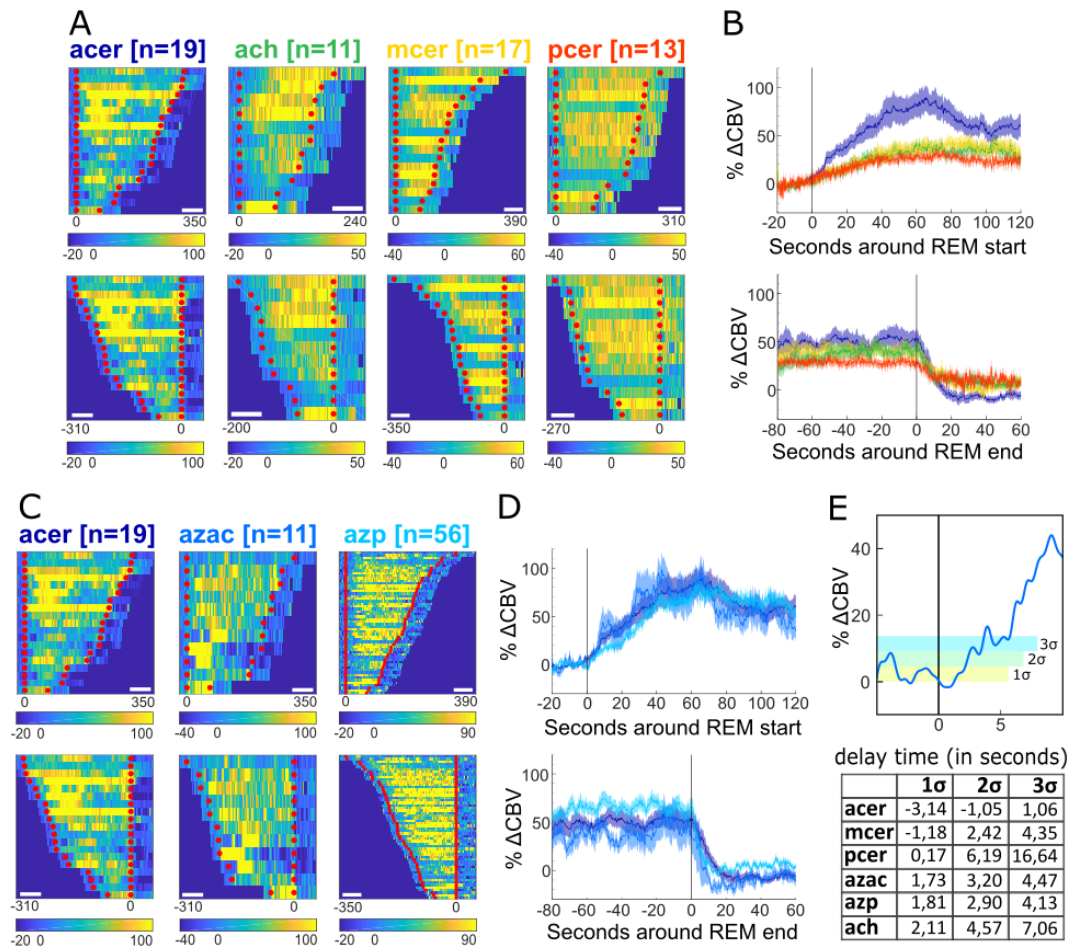


Figure 68 : Dynamique vasculaire dans six artères du cerveau pendant le sommeil paradoxal.
Acer : artère cérébrale antérieure, ach : artère choroïdale antérieure, mcer : artère cérébrale médiale, pcer : artère cérébrale postérieure, azac : artère azygos cérébrale antérieure, azp : artère azygos péri-calleuse. (A & C) Représentation du pourcentage de variation de l'afflux sanguin pour chaque vaisseau identifié en A dans tous les épisodes de SP, alignés soit au début des épisodes (haut) soit à la fin (bas). Les limites des épisodes de SP sont définies par les points rouges. (B & D) Moyennes obtenues à partir des épisodes de A & C alignés au début (haut) ou à la fin des épisodes (bas). Les courbes représentent les moyennes des signaux CBV au cours du temps, autour du début ou de la fin des épisodes de SP. (E) Exemple de la moyenne obtenues pour l'azac avec trois paliers définis à partir des valeurs de déviation standard. La table donne les valeurs de temps auxquelles chacun de ces seuils est dépassé pour chaque vaisseau. Barre d'échelle dans A & C = 60 secondes.

Lorsque l'on observe les représentations de l'amplitude du CBV au cours du temps, alignées sur les fins de SP (A&C ligne du bas), on remarque une diminution abrupte de l'amplitude de CBV dès la fin des épisodes, et ce dans toutes les artères à l'exception de la pcer. Cette observation est par ailleurs confirmée dans la représentation des courbes moyennes alignée sur la fin des épisodes (B&D ligne du bas).

En comparant les amplitudes moyennes des artères en série (acer – azac – azp) et des artères en parallèle (acer – ach – mcer – pcer), en utilisant l’acer comme repère commun pour cette comparaison, on remarque que l’amplitude maximale du CBV dans les artères en série est deux fois plus importante que celle des artères en parallèle. Cela présage d’un afflux sanguin plus important au niveau des zones cérébrales irriguées par ces artères en série comparé à celles irriguées par les artères en parallèle.

Rappelons ici qu’afin de moyenner et comparer tous les épisodes de SP issus d’enregistrements différents, nous les avons normalisés en utilisant une *baseline* définie comme étant les 20 secondes précédant le début de chaque épisode de SP, permettant ainsi de mettre tous les débuts de SP au même niveau.

Enfin, pour déterminer l’ordre dans lequel les artères sont recrutées pendant le SP, nous avons regardé les temps auxquels la valeur moyenne de l’élévation de l’afflux sanguin dépassait une, deux ou trois déviations standards par rapport à la période de référence prise juste avant le SP (Figure 68 E). Nous avons ainsi pu définir que l’acer et la mcer sont les premières recrutées (même légèrement avant le début du SP), puis pcer et enfin ach. Enfin, le long de la même branche, nous avons noté un délai de propagation moyen allant de l’acer à l’azac puis l’azp ($t \pm \text{sem}$; acer : $t_1 = -3.14 \pm 3.26s$, azac : $t_1 = 1.73 \pm 6.50s$, azp : $t_1 = 1.81 \pm 3.03s$).

4.2.4.2 VEINES

Etonnamment, toutes les veines ne présentent pas les mêmes profils d’amplitude de CBV. Alors que la sss et la lhiv présentent des amplitudes et des délais similaires entre elles et à ce qui a été observé au niveau des artères, l’azicv présente une activité opposée à ces deux veines.

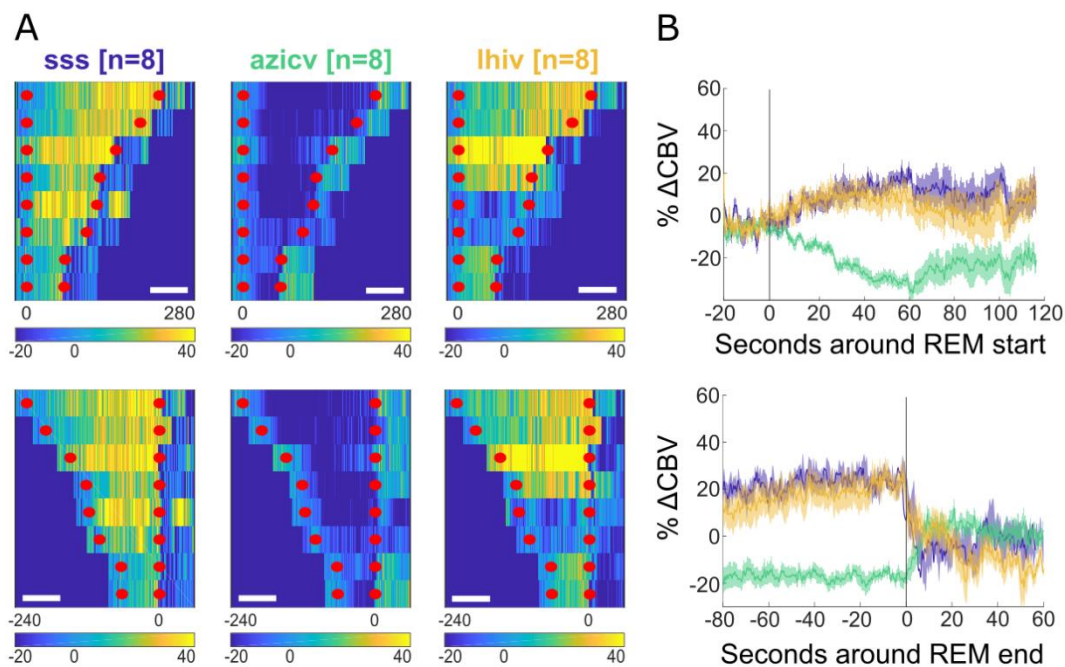


Figure 69 : Dynamique vasculaire dans trois veines du cerveau pendant le sommeil paradoxal.

(A) Représentation du pourcentage de variation de l’afflux sanguin pour chaque vaisseau identifié en A dans tous les épisodes de SP, alignés soit au début des épisodes (haut) soit à la fin (bas). Les limites des épisodes de SP sont définies par les points rouges. (B) Moyennes obtenues à partir des épisodes de B alignées au début (haut) ou à la fin des épisodes (bas). Les courbes représentent les moyennes des signaux CBV au cours du temps, autour du début ou de la fin des épisodes de SP. Barre d’échelle dans A = 1 mm. Barre d’échelle dans B = 60 secondes.

En effet, lorsque l'on observe les représentations de l'amplitude du CBV au cours du temps (alignées sur début ou la fin des épisodes) on remarque une diminution de l'amplitude de CBV dans l'azicv (Figure 69 A). En parallèle de cette observation, on note encore une fois la diminution abrupte de l'amplitude du CBV à la fin des épisodes de SP.

Les représentations des amplitudes moyennes alignées au début ou à la fin des épisodes (Figure 69 B) confirment cette activité antagoniste dans l'azicv en comparaison avec la lhiv. En effet, alors que la lhiv montre une augmentation de l'afflux sanguin dès le début de l'épisode de SP, l'azicv montre une réduction du volume sanguin cérébral, présentant finalement des valeurs négatives par rapport à la *baseline*. Rappelons ici que la *baseline* servant à la normalisation des épisodes est prise sur les 20 secondes précédant le début de chaque épisode de SP.

Enfin, après la fin du SP, les amplitudes de CBV chutent dans le sss et la lhiv et réaugmentent dans l'azicv, dépassant même les niveaux moyens des deux autres veines.

4.2.5 DECONNEXION DU COMPLEXE AMYGDALOÏDE DU RESTE DU CERVEAU

Lors de mes analyses des films Doppler obtenus dans cette étude, j'ai remarqué une activation vasculaire particulière au niveau du complexe amygdaloïde dans un de nos enregistrements. Cet enregistrement présente un long épisode de sommeil paradoxal (6 minutes) avec une dynamique assez particulière (Figure 70). Alors qu'il s'agit d'un seul et même épisode de SP, l'activité vasculaire est différente dans les deux moitiés de cet épisode. La première moitié est composée à la fois de la composante tonique et de la composante phasique, alors que la deuxième moitié de cet épisode (qui commence au niveau de la flèche noire) « perd » sa composante phasique et c'est pendant cette moitié-ci que j'ai remarqué que le complexe amygdaloïde était particulièrement actif alors que le reste du cerveau était dans un état presque quiescent, sans poussée vasculaire visible.

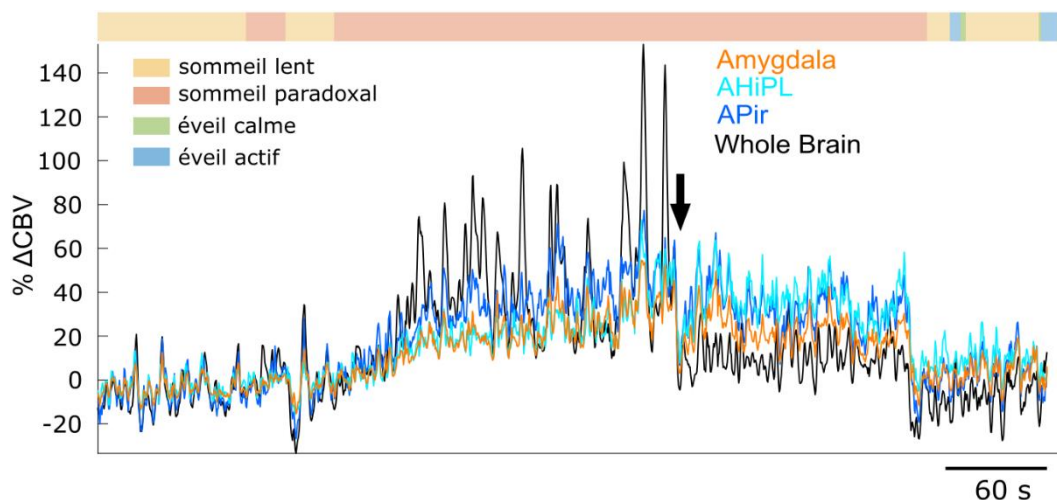


Figure 70 : Déroulement temporel de l'enregistrement présentant un épisode de SP particulier.

Chaque courbe représente le signal fUS moyen pour quatre régions : les complexes amygdaloïdes rassemblés (orange), deux noyaux du complexe amygdaloïde (bleus) et l'ensemble du cerveau (noir). Cet épisode présente une structure particulière, en deux parties, avec la première comprenant à la fois la composante tonique et phasique du SP, et la deuxième ne montrant que la composante tonique. La flèche noire montre la limite entre ces deux parties.

On voit d'ailleurs que la courbe noire qui représente la valeur moyenne de l'activité vasculaire dans l'ensemble du cerveau est plus basse dans la deuxième partie du SP que l'amygdale (en orange) où deux

de ses sous-noyaux (en bleus). De plus, cette courbe noire ne présente plus de « *spikes* » qui correspondent justement aux poussées vasculaires.

Une analyse plus poussée de cet enregistrement nous a permis de mettre en évidence que cette activation particulière était accompagnée d'une décorrélation du complexe amygdaloïde avec le reste du cerveau (Figure 71 A). La matrice de connectivité reflète le score de corrélation entre les signaux CBV de deux couples de régions, ce qui veut dire que la couleur de chaque pixel représente la corrélation maximale (R_{max}) entre les deux régions qui le compose. La matrice que nous présentons en Figure 71 A montre que les complexes amygdaloïdes corrént fortement entre eux mais très peu avec l'ensemble des régions du cerveau. Ce résultat est surprenant puisque nos travaux précédents présentaient le SP comme un état « hyper-synchrone » avec une matrice de connectivité moyenne montrant une très forte corrélation entre toutes les régions imagées (Bergel et al., 2018).

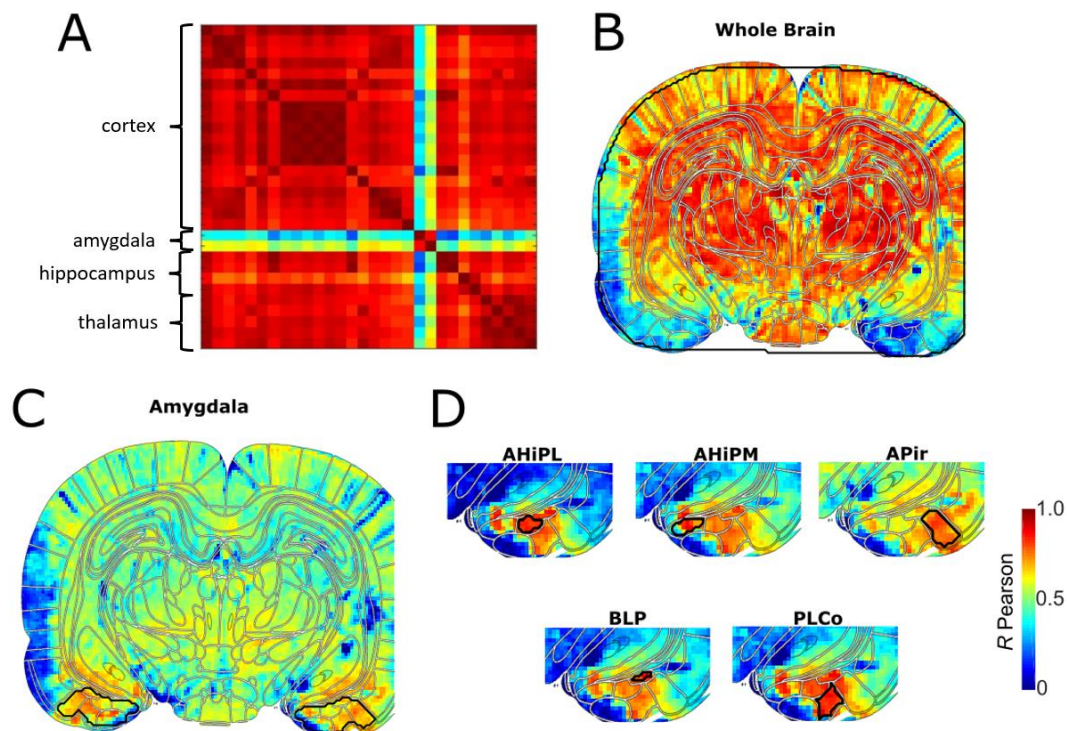


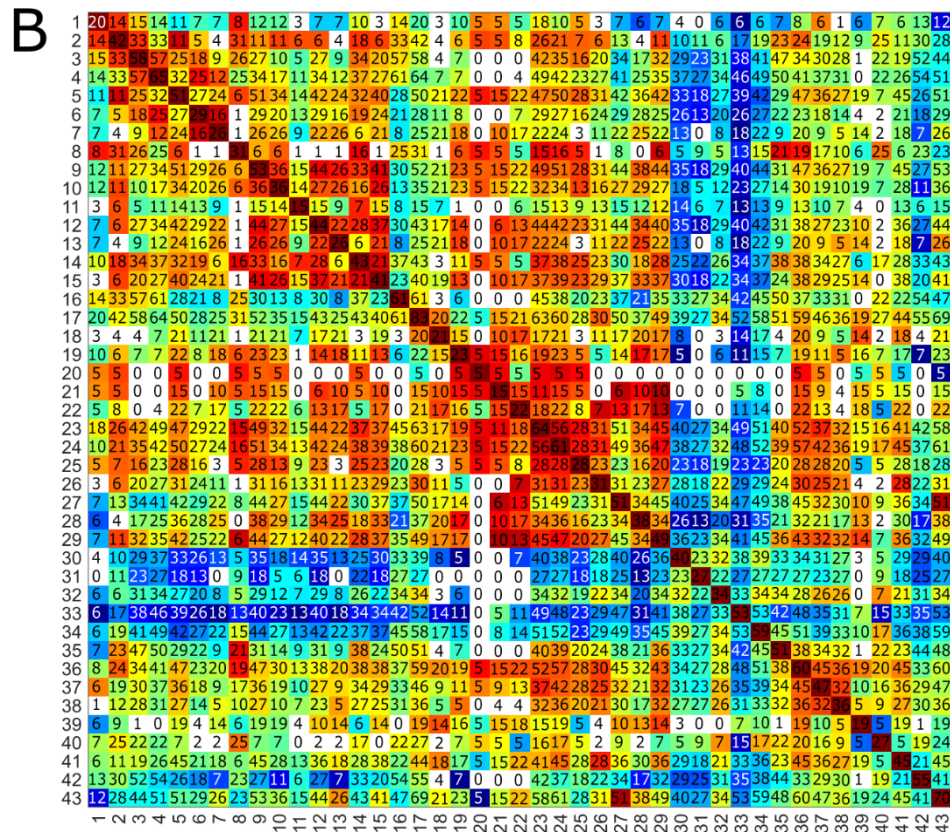
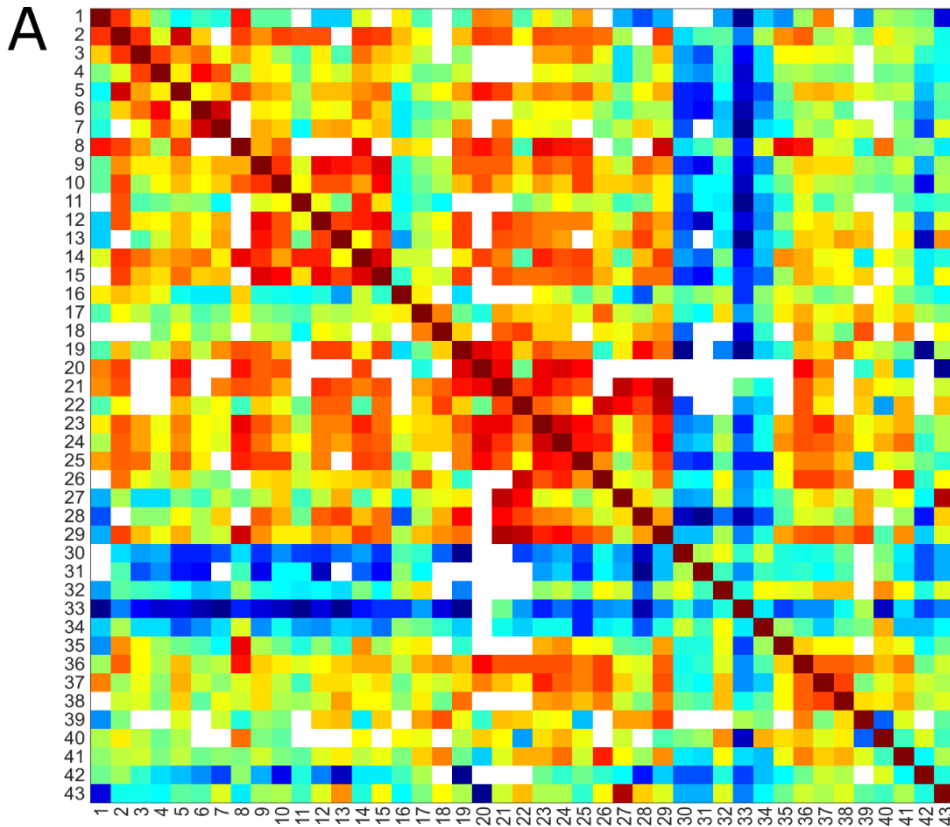
Figure 71 : Analyses de corrélation de l'enregistrement qui présente un SP particulier.

(A) Matrice de connectivité dont chaque pixel représente le score de corrélation R_{max} pour chaque couple de région pendant l'intégralité de l'épisode de SP montré à la Figure 70. (B, C & D) Carte de corrélation où chaque pixel représente le score de corrélation R_{max} pour une corrélation croisée entre chaque pixel de l'image et la seed entourée en noir et dont le nom est affiché à chaque fois sur le haut du panel (AHiPL : partie postérieure de la zone amygdalo-hippocampique, AHiPM : partie postéro-médiale de la zone amygdalo-hippocampique, APir : zone transitionnelle amygdalo-piriforme, BLP : partie postérieure de noyau amygdaloïde basolatéral, PLCo : noyau amygdaloïde cortical postérolatéral).

Une analyse pixel par pixel des images en SP de cet enregistrement confirme la décorrélation entre le complexe amygdaloïde et le reste du cerveau. Pour rappel, nous effectuons ici une analyse de corrélation « *seed-based* » qui permet d'évaluer comment une variable évolue au cours du temps en comparaison avec une *seed*, ce qui permet notamment de définir si la variable et la *seed* vont corrélérer plus fortement en introduisant un délai temporel. Quelle que soit la *seed* considérée, le signal CBV moyenné sur l'ensemble du cerveau (Figure 71 B) ou dans le complexe amygdaloïde (Figure 71 C) on retrouve une dissociation entre les deux (le complexe amygdaloïde et l'ensemble du cerveau), alors même que nous affichons ici le R_{max} pour chaque pixel, c'est-à-dire le score de corrélation croisée le plus élevé possible au cours du SP. Il est

encore plus intéressant de prendre la *seed* dans les cinq différents sous noyaux visibles dans ce plan (partie postérieure de la zone amygdalo-hippocampique : AHiPL, partie postéro-médiale de la zone amygdalo-hippocampique : AHiPm, zone transitionnelle amygdalo-piriforme : APir, partie postérieure de noyau amygdaloïde basolatéral : BLP, noyau amygdaloïde cortical postérolatéral : PLCo). On observe alors que le complexe amygdaloïde ne corrèle qu'avec ses sous-noyaux (Figure 71 D).

La décorrélation des complexes amygdaloïdes avec les autres régions du cerveau se retrouve dans d'autres enregistrements, alors même que les décours temporels associés ne présentent pas cette bimodalité particulière à l'enregistrement montré dans la Figure 70. Nous avons alors décidé de moyenniser les valeurs de corrélation-croisée pour chaque couple de régions dans l'ensemble des enregistrements (sur huit animaux et quatre-vingt-quatre enregistrements) et créer une matrice de corrélation moyenne résumant l'ensemble des résultats (Figure 72). Comme dans la Figure 71 A, chaque pixel de cette matrice représente le score maximal de corrélation (R_{max}) pour chaque couple de régions, mais cette fois la valeur affichée est le résultat du moyennage de ce score R_{max} sur l'ensemble des enregistrements. La dissociation entre le complexe amygdaloïde (ici représenté par ses sous-structures : amygdale basale, amygdale latérale, amygdale centromédiale, amygdale corticale et amygdale résiduelle) et le reste du cerveau, ressort encore très visiblement (Figure 72 A).



- | | | | | |
|------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 1 Limbic Cortex | 10 CA1 Region | 19 Superior Colliculus | 28 Geniculate Nuclei | 37 Lateral Hypothalamus |
| 2 Cingulate Cortex | 11 CA2 Region | 20 Inferior Colliculus | 29 Reticular Formation | 38 Ventral Hypothalamus |
| 3 Motor Cortex | 12 CA3 Region | 21 DPAG | 30 Basal Amygdala | 39 Ventral Tegmental Area |
| 4 Somatosensory Cortex | 13 Subiculum | 22 VPAG | 31 Lateral Amygdala | 40 Preoptic Area |
| 5 Retrosplenial Cortex | 14 Fimbria | 23 Dorsal Thalamus | 32 Centromedial Amygdala | 41 Mammillary Nuclei |
| 6 Parietal Cortex | 15 Residual Hippocampus | 24 Ventral Thalamus | 33 Cortical Amygdala | 42 Olfactory Nuclei |
| 7 Visual Cortex | 16 Striatum | 25 Habenulla | 34 Residual Amygdala | 43 Optic Chiasm |
| 8 Septum | 17 Basal Forebrain | 26 Zona Incerta | 35 Striata Terminalis | |
| 9 Dentate Gyrus | 18 Substantia Nigra | 27 Pretectal Nuclei | 36 Dorsal Hypothalamus | |

Figure 72 : Matrice de connectivité moyenne montrant une dissociation du complexe amygdaloïde. Données obtenues sur huit rats et quatre-vingt-quatre enregistrements. (A) Chaque pixel représente la moyenne du score de corrélation croisée entre chaque couple de région (Chaque score de corrélation étant calculé sur un enregistrement où le couple de régions est visible en coronal ou en sagittal). Les complexes amygdaloïdes sont représentés par leur sous-structures (amygdale basale, amygdale latérale, amygdale centromédiale, amygdale corticale et amygdale résiduelle). (B) Même matrice de connectivité qu'en A mais cette fois le nombre d'enregistrements utilisés pour calculer les corrélations est affiché. Les couples présentant moins de cinq enregistrements sont affichés en blanc.

Nous avons ensuite voulu étudier plus précisément la dynamique de la corrélation-croisée du complexe amygdaloïde et de l'ensemble du cerveau pendant chaque épisode de SP. Nous nous sommes donc restreints aux épisodes dont la durée est supérieure à une minute (Figure 73). On observe que la corrélation est élevée avant le début du SP, et qu'elle baisse rapidement après l'entrée en SP sauf dans ceux dont la durée est inférieure à 100 secondes. Dans les épisodes de durée inférieure à 160 secondes, on remarque que la corrélation va réaugmenter pendant la dernière minute de SP, et enfin, dans les épisodes dont la durée dépasse 160 secondes, la corrélation entre le complexe amygdaloïde et l'ensemble du cerveau va diminuer et ne réaugmenter qu'après la fin du SP.

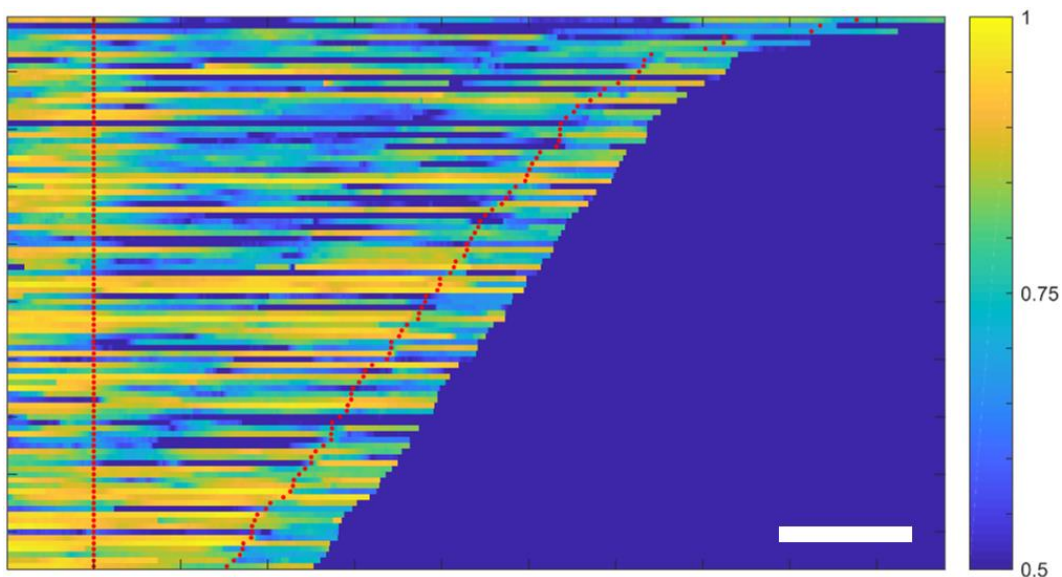


Figure 73 : Analyse dynamique de la corrélation entre les complexes amygdaloïdes et l'ensemble du cerveau.

Chaque ligne représente la valeur de la corrélation au cours du temps pour chaque épisode de SP. Les points rouges définissent les débuts et les fins des épisodes. Seuls les épisodes dont la durée est supérieure à une minute sont représentés. Barre d'échelle = 60 secondes.

Tenant compte de ces résultats, nous avons décidé de reprendre la matrice de corrélation en séparant les épisodes de SP en trois groupes de durée (épisodes courts, moyens et longs) ce qui nous donne trois nouvelles matrices de corrélation, pour les épisodes inférieurs à trente secondes, pour les épisodes entre trente secondes et une minute trente, et enfin pour les épisodes dont la durée est supérieure à une minute trente (Figure 74). Il est intéressant de noter que l'ensemble des régions cérébrales corrélaient assez peu entre elles dans les épisodes courts, à l'exception des régions hippocampiques. Lors des épisodes moyens, les régions cérébrales commencent à corréler plus fortement entre elles, à l'exception des régions corticales et du complexe amygdaloïde. Enfin, pendant les longs épisodes nous retrouvons un profil de corrélation similaire à la matrice de corrélation de la Figure 72 avec une dissociation légèrement plus marquée, puisque le complexe amygdaloïde est en moyenne à un score de corrélation de 0.5 avec le reste du cerveau au lieu de 0.6 comme montré précédemment. Quelle que soit la durée de l'épisode de SP, le complexe

amygdaloïde corrèle faiblement avec le reste du cerveau alors que l'ensemble du cerveau corrèle de façon proportionnelle avec la durée du SP.

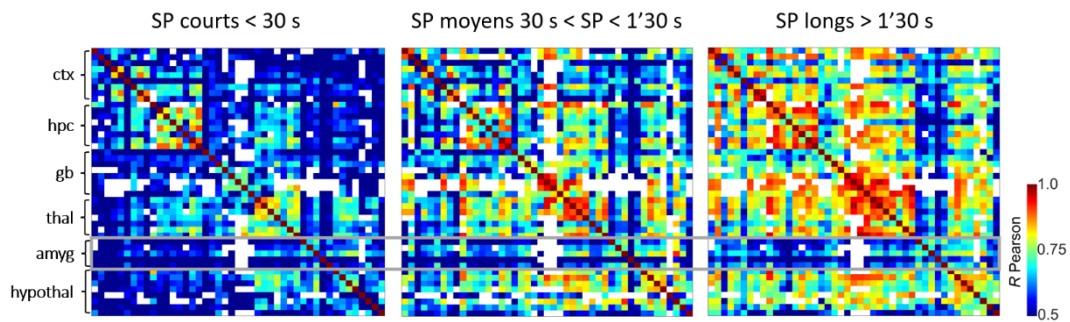


Figure 74 : Matrices de connectivité séparées par les durées des épisodes de sommeil paradoxal. Chaque pixel représente le score de corrélation croisée entre chaque couple de région. Les régions du cerveau sont regroupées en six grandes structures : le cortex (ctx), la formation hippocampique (hpc), les ganglions de la base (gb), le thalamus (thal), les complexes amygdaloïdes (amyg), l'hypothalamus (hypothal). Les complexes amygdaloïdes sont représentés par leur sous-structures (amygdale basale, amygdale latérale, amygdale centromédiale, amygdale corticale et amygdale résiduelle). Les durées des épisodes de SP sont divisées en trois groupes : les épisodes courts inférieurs à trente secondes ; les épisodes moyens entre trente secondes et une minute trente ; les épisodes longs supérieurs à une minute trente.

Avec ce regard neuf sur l'activation particulière du complexe amygdaloïde, il est intéressant de revenir aux résultats montrés précédemment et de noter que dans ces autres analyses aussi le complexe amygdaloïde se démarquait du reste du cerveau. C'est le cas notamment dans la Figure 65 B où on voit que les sous-structures du complexe amygdaloïde corrélaient moins fortement avec l'indice de SP tonique ou phasique que les autres régions du cerveau. On peut aussi noter dans la Figure 66 que le complexe amygdaloïde (ici séparé en amygdale antérieure et postérieure d'après les plans d'imagerie) corrélaient parfois moins avec les bandes de fréquences étudiées, comme avec la bande thêta dans le premier et le deuxième animal. Il en va de même pour les amplitudes d'afflux sanguin montrées dans la Figure 63, qui sont moins élevées pendant le SP comparé aux régions corticales, hippocampiques, thalamiques ou limbiques.

Dans l'ensemble, ces résultats montrent que le complexe amygdaloïde présente une activité vasculaire dissociée de l'ensemble du cerveau, notamment pendant les longs épisodes de SP.

4.3 CONCLUSION

Ce projet a permis de décrire l'hyperémie associée au sommeil paradoxal dans un champ de vue représentant deux tiers du volume total du cerveau de rat à travers l'acquisition de données dans plus de deux cent cinquante régions cérébrales, sur huit rats mâles, dans quatre-vingt-quatre enregistrements totalisant plus de six cents épisodes de SP.

(Résultat 1) Nous avons d'abord confirmé l'hyperémie du SP, et l'avons caractérisée dans un plus grand nombre de régions, nous permettant de mettre en évidence des différences d'amplitude de cette hyperémie en fonction des régions cérébrales. En effet, les complexes amygdaloïdes et l'hypothalamus présentent une plus faible amplitude de CBV par rapport à l'ensemble du cerveau (Figure 63 A). En revanche, les régions hippocampiques, le cortex retrosplénial et cingulaire, le colliculus supérieur et la zone périaqueductale présentent les plus fortes augmentations du CBV pendant le SP en comparaison aux états d'éveil (calme ou actif) (Figure 63 B).

(Résultat 2) Nous avons relevé deux profils d'activité vasculaire dans les pixels de nos films Doppler : un profil de type tonique avec une activité soutenue tout au long de l'épisode de SP et qui corrèle fortement avec un indice de SP, et un profil phasique avec des poussées d'activité transitoires rappelant les poussées vasculaires décrites dans [Bergel et al., 2018](#), qui corrèle fortement avec un indice de SP phasique (Figure 65 A). Les cortex et les complexes amygdaloïdes corrèlent globalement moins que les régions sous-corticales avec le SP ou le SP phasique (Figure 65 B).

(Résultat 3) Nous avons mis en évidence (Figure 66) une forte corrélation entre l'activité vasculaire dans l'ensemble des régions cérébrales et l'activité thêta mesurée au niveau de la formation hippocampique et des régions corticales avoisinantes, et avec le gamma moyen hippocampique et thalamique. Enfin, certaines régions du cortex et les noyaux hypothalamiques vont fortement corrélérer avec l'activité gamma (de lent à rapide-haut) et les ripples.

(Résultat 4) Nos résultats montrent que toutes les artères étudiées sont recrutées au début de l'épisode de SP et maintiennent une activité soutenue pendant le SP et leur activité chute abruptement à la fin de l'épisode. L'élévation de l'afflux sanguin est similaire dans les artères qui irriguent la partie rostrale du cerveau (acer, azac et azp) est deux fois plus importante en termes d'amplitude que dans celles qui irriguent la partie médiale et postérieure (ach, mcer et pcer) (Figure 68). Au niveau des veines étudiées, nous avons remarqué une activité vasculaire particulière dans la veine azygos cérébrale interne (azicv) dont le volume sanguin va considérablement diminuer pendant le SP pour réaugmenter et même dépasser son niveau basal après la fin du SP (Figure 69).

(Résultat 5) Enfin, nous avons fait une observation particulière au niveau des complexes amygdaloïdes, dont l'activité vasculaire ne corrèle pas avec le reste du cerveau (Figure 72), alors que nos travaux précédents présentaient le SP comme un état « hyper-synchrone » avec une matrice de connectivité moyenne montrant une très forte corrélation entre toutes les régions imagées ([Bergel et al., 2018](#)). Cette décorrélation avec le reste du cerveau est plus prononcée dans les longs épisodes de SP (supérieurs à 100 secondes) (Figure 73). En effet, lorsque l'on regarde la matrice de connectivité en fonction de la durée des épisodes de SP, on remarque que la connectivité globale augmente avec la durée du SP, sauf dans le cas des complexes amygdaloïdes où elle va rester bien plus faible (Figure 74).

4.4 DISCUSSIONS

4.4.1 DISCUSSION SUR L'AMPLITUDE D'HYPEREMIE ET LES CORRELATIONS AVEC LE SOMMEIL PARADOXAL

L'un des résultats principaux de notre étude révèle que l'hyperémie spécifique au SP précédemment décrite (Bergel et al., 2018) est présente dans l'ensemble des régions cérébrales que nous avons étudiées. De plus, cette hyperémie est hétérogène dans l'ensemble du cerveau, elle est plus soutenue (i.e. plus tonique) dans les structures profondes / mésencéphaliques (en particulier dans l'hippocampe) que dans le cortex, qui s'active plus lors d'épisodes phasiques. Ainsi, le SP peut être décrit comme un état d'hyperémie tonique dans le cerveau antérieur qui ne se propage que partiellement au cortex. De plus, l'activité dans les différents cortex était fortement hétérogène, avec les activations les plus fortes dans les cortex rétropléniaux, limbiques, moteurs et visuels mais proches des niveaux d'éveil dans les autres cortex sensoriels (somatosensoriel, piriforme). Ceci est surprenant puisque les rats utilisent préférentiellement leur odorat et leur sens du toucher (avec leurs vibrisses notamment) pour se repérer dans l'espace plutôt que la vision. Il est donc possible que l'hyperémie soit associée à la réactivation des réseaux visuels (géniculé, colliculus, cortex) ou en lien avec la mémoire (rétroplénial, septum et hippocampe).

L'hyperémie que nous avons mesurée présentant une amplitude aussi massive, mais aussi une propagation sur l'ensemble des régions cérébrales, elle est probablement très énergivore et doit donc servir une fonction importante pour avoir été préservée au cours de l'évolution. C'est d'autant plus surprenant sachant que le sommeil est une période de repos pendant laquelle nous économisons voire recréons nos stocks d'énergie (Cirelli and Tononi, 2008; Schmidt, 2014; Siegel, 2005).

Une étude antérieure a déjà montré une activité hyperémique associée au SP sur l'ensemble du cerveau du chat, en utilisant une technique d'autoradiographie avec sacrifice de l'animal rapidement après un épisode de SP (Revich et al., 1968), et une autre chez l'homme en utilisant la TEP dans certaines régions seulement du cerveau chez l'homme (Maquet et al., 1996). Cette dernière étude n'a présenté qu'une activité vasculaire plus élevée corrélée au SP dans le tegmentum pontique, le thalamus gauche, les deux complexes amygdaloïdes, le cortex cingulaire antérieur et l'opercule pariétal droit, et certaines régions avec une corrélation négative avec le SP principalement dans les zones corticales. Cependant, il est important de revenir à la technique employée pour comprendre cette différence : d'une part l'imagerie TEP, utilisée par Maquet et al., mesure un produit de l'activité métabolique (la consommation d'oxygène) et donc indirectement la valeur de volume sanguin, d'autre part l'imagerie fUS mesure directement l'afflux sanguin sans information directe de l'activité métabolique sous-jacente. Il est donc possible que la différence de technique d'imagerie soit à l'origine de cette différence d'observations entre nos deux études.

D'autre part, comme nous l'avons déjà vu, le SP est caractérisé par un afflux sanguin massif dont la composante phasique est fortement corrélée à l'activité thêta (4 à 10 Hz) et gamma moyen-haut (80 à 120 Hz) mesurée au niveau de l'hippocampe. De plus, l'amplitude de chaque poussée vasculaire est prédictible par l'intensité de l'activité gamma moyen-haut. Nous avons redémontré ce lien fort entre l'activité vasculaire de la quasi-totalité des régions du cerveau et l'activité thêta et gamma moyen-haut. Nous avons également mis en évidence que certaines régions corticales notamment corrélaient fortement avec l'activité LFP de très haute fréquence (du gamma moyen aux ripples) (Figure 66). Nos résultats complémentaires suggèrent une forte association entre les événements électrophysiologiques locaux et les profils vasculaires massifs observés à l'échelle du cerveau.

Bien qu'une forte corrélation ait déjà été trouvée dans d'anciennes études d'imagerie fUS entre le signal fUS et les enregistrements EEG (Mace et al., 2013; Sieu et al., 2015; Nunez-Elizalde et al., 2021) et l'activité calcique neuronale (Aydin et al., 2020) conformément au modèle de couplage neurovasculaire (Iadecola, 2017), l'amplitude de l'hyperémie au cours du SP ne peut pas être liée sans ambiguïté à la seule activité neuronale. Qu'en est-il de l'activité des cellules qui ne produisent pas d'activité neuronale comme les interneurons inhibiteurs et les cellules gliales ? Il semble nécessaire de combiner plusieurs méthodes d'études (fUS pour l'apport sanguin, TEP pour la consommation de glucose et IRMf pour la consommation d'oxygène) pour obtenir une représentation complète de l'activité métabolique cellulaire dans son ensemble pour ensuite en déduire l'activité des neurones, des interneurons et des autres cellules cérébrales (Buzsáki et al., 2007).

4.4.2 DISCUSSION SUR LES RESULTATS DE LA VASCULARISATION

Nos analyses des compartiments vasculaires a permis de mettre en évidence des niveaux d'afflux sanguin très différents en fonction des vaisseaux.

Tout d'abord, au niveau des artères (Figure 68), nous notons un décalage important de l'afflux sanguin vers l'avant du cerveau, comme les niveaux de l'artère cérébrale antérieure (acer), l'artère azygos cérébrale antérieure (azac) et l'artère azygos péri-calleuse (azp) le montrent, comparés aux niveaux de l'artère choroïdale antérieure (ach), l'artère cérébrale médiale (mcer) et l'artère cérébrale postérieure (pcer). Pourtant, acer, ach, mcer et pcer proviennent tous les quatre directement du cercle de Willis, on pourrait s'attendre à y voir des niveaux d'afflux sanguin similaires, il se pourrait donc que ce décalage vers l'avant du cerveau soit un phénomène actif qui dirige l'afflux sanguin vers une région du cerveau plutôt qu'un autre, peut-être à travers des mécanismes de vasoconstriction ou vasodilatation successifs.

Ensuite, au niveau des veines (Figure 69), nous observons un profil d'activation particulier dans la veine azygos cérébrale interne (azicv) et la veine hippocampique longitudinale (lhiv). Ces deux veines sont accolées l'une à l'autre et pourtant leurs profils sont parfaitement opposés, voire même complémentaires : alors que les niveaux d'afflux sanguin augmentent dans lhiv dès le début du SP, ils diminuent dans azicv, puis les niveaux reviennent à la base à la fin du SP, avec une légère hausse de l'afflux sanguin dans azicv par rapport à la base. Ce profil laisse penser que ces deux veines, azicv et lhiv, se bloqueraient mutuellement pendant le SP (Figure 69 C). Il est possible que la veine lhiv gonfle pendant le SP, puisqu'elle assure le retour veineux de l'hippocampe qui est très fortement irrigué pendant le SP, empêchant ainsi le sang de circuler dans azicv. Les veines étant très peu contractiles, il s'agirait dans ce cas particulier d'un phénomène passif. Cela expliquerait que la mesure d'élévation de l'afflux sanguin pendant le SP dans azicv est proche de zéro voire négative et présente un profil opposé et complémentaire à celui de lhiv.

Comme dit précédemment, l'activité neuronale sous-jacente seule ne permet pas d'expliquer sans ambiguïté l'hyperémie observée. D'une part, nous n'avons pas mesuré conjointement l'activité neuronale et l'activité vasculaire dans l'ensemble des régions pendant les épisodes de SP. D'autre part, l'activité électrophysiologique est connue pour présenter de nombreuses caractéristiques comparables à celles de l'état d'éveil alors que les poussées vasculaires du SP entraînent des hyperémies bien plus importantes que les variations de flux sanguin pendant l'état d'éveil. A la lumière de cette comparaison entre état de veille et SP, la discordance entre l'activité électrophysiologique et l'activité vasculaire laisse supposer un possible découplage neurovasculaire, au moins partiel, dans le SP. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés aux travaux de Nedergaard et son équipe sur le système glymphatique. D'après leurs travaux, le liquide céphalo-rachidien (LCR) circule dans les espaces périvasculaires, échange avec le liquide interstitiel (LI) qui

se trouve dans le parenchyme, et récupère ensuite les déchets métaboliques produits au cours de l'activité neuronale pour les évacuer *via* les espaces péri-veineux (Plog and Nedergaard, 2018). C'est la pulsation des vaisseaux qui permet les échanges entre le LCR et le LI (Iliff et al., 2013), et c'est pendant le sommeil que ce processus est le plus efficace (Xie et al., 2013), sans pour autant qu'ils aient fait la distinction entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal.

L'hyperémie que nous observons pourrait donc être liée à ce processus de drainage glymphatique, et il serait intéressant de vérifier si les patterns hyperémiques que nous mesurons correspondent aux observations faites sur le drainage du système glymphatique. En effet, si la pulsatilité des vaisseaux facilite les échanges entre le LCR et le LI, il serait alors possible que l'afflux massif de sang dans le cerveau que nous observons entraîne une augmentation de cette pulsatilité (aussi bien en fréquence qu'en amplitude) et donc favoriser le drainage glymphatique. Il est possible que le sommeil lent soit la période pendant laquelle le cerveau se « charge » en LCR et que le SP soit la période pendant laquelle la « chasse d'eau » est enclenchée et le cerveau nettoyé.

4.4.3 DISCUSSION SUR LA DECORRELATION DES COMPLEXES AMYGDALOÏDES

Bien qu'il soit connu que les rêves se produisent à la fois pendant le sommeil lent et le sommeil paradoxal (Stickgold et al., 1994), les rêves en SP sont plus intenses, augmentant ainsi le lien supposé entre les émotions et le SP. Dans "L'interprétation des rêves" de Sigmund Freud, Freud se concentre sur l'importance des rêves et de leur compréhension, car il les considérait comme la porte vers l'état émotionnel et l'inconscient (Freud, 1900). Des études plus récentes ont montré un lien fort entre le sommeil paradoxal et les émotions. Le SP est nécessaire à la gestion des émotions (Baglioni et al., 2010; Hutchison and Rathore, 2015; Krause et al., 2017), et surtout au recalibrage de la réponse émotionnelle face à des émotions négatives (Gujar et al., 2011; Vandekerckhove and Wang, 2017). De plus, plusieurs études montrent que la mémoire associée à des souvenirs avec une valence émotionnelle est mieux renforcées que pour les souvenirs neutres (Phelps, 2004) notamment pendant le SP (Wagner et al., 2001; Nishida et al., 2009; Groch et al., 2015).

Il est également maintenant bien établi que des perturbations du SP sont souvent observées dans les cas de trouble de stress post-traumatique (TSPT). Mellman et ses collègues ont observé des épisodes de SP plus courts et plus fréquents chez les patients exposés à un traumatisme par rapport aux patients non traumatisés (Mellman et al., 2002). Ces résultats ont ensuite été confirmés, ainsi que d'autres observations indiquant que les perturbations du SP entraînent une altération du désapprentissage de la peur (« *fear extinction learning* » en anglais), ce qui pourrait expliquer le développement et le maintien des symptômes du TSPT (Pace-Schott et al., 2015; Spoomaker, 2018; Bottary et al., 2020).

Une théorie a émergé il y a quelques années, « *sleep to forget, sleep to remember* » (SFSR) (« dormir pour oublier, dormir pour se souvenir » en français), supposant que les souvenirs sont divisibles en deux composantes : la part factuelle d'un côté, qui représente l'évènement réel tel qu'il s'est produit, et la part émotionnelle d'un autre, qui représente les sentiments associés à cet évènement ainsi que leur intensité (Walker and van der Helm, 2009). La part factuelle est consolidée pendant le SP, c'est-à-dire qu'elle va être ancrée dans l'hippocampe (« *sleep to remember* »), tandis que la part émotionnelle est dépotentialisée, ce qui veut dire que l'intensité liée à l'émotion va être réduite (« *sleep to forget* »). C'est ainsi qu'il nous est possible de se remémorer des souvenirs négatifs, sans pour autant revivre le sentiment qui y est associé avec la même force. Ce phénomène est considéré comme étant une « thérapie de nuit », nécessaire pour faire face aux souvenirs liés à des évènements pénibles, et ce serait ce processus qui serait perturbé dans

les cas de troubles basés sur les émotions, comme la dépression ou le TSPT, rappelant ainsi le lien entre les troubles du SP et les symptômes du TSPT. Quelques études vont à l'encontre de cette théorie, c'est le cas notamment de Wiesner et al. qui montre que l'intensité émotionnelle, liée à des images à contenu émotionnel négatif, n'avait pas diminué après une nuit de sommeil (Wiesner et al., 2015).

Les mécanismes biologiques de régulation émotionnelle des souvenirs impliquent un réseau amygdale – hippocampe - cortex préfrontal médial (mPFC), dont l'intercommunication est renforcée par les oscillations thêta et ponto-géniculo-occipitales (PGO), ainsi que par des niveaux élevés d'acétylcholine et de cortisol pendant le SP (van der Helm et al., 2011; Hutchison and Rathore, 2015). Ces ondes PGO ont été reliées à la consolidation de la mémoire et elles permettaient également d'améliorer la plasticité synaptique dans l'amygdale et l'hippocampe dorsal (Datta et al., 2008). Une autre étude a également corrélé la densité des ondes PGO avec un désapprentissage efficace de la peur suite à un traumatisme (Datta and O'Malley, 2013). Les rats semblent également capables de produire des ondes PGO après une stimulation électrique directe de l'amygdale (Deboer et al., 1998). Ainsi, après plusieurs séances de sommeil contenant du SP, lorsqu'un souvenir aversif est déclenché pendant le réveil l'hippocampe enverra un signal au mPFC pour inhiber l'amygdale. Cette communication tricéphale permet supposément de réduire la réponse émotionnelle au souvenir (Walker and van der Helm, 2009).

Considérant le lien majeur entre le SP et la régulation des émotions, il est particulièrement intéressant de mettre ici en évidence une activité fortement dissociée de l'amygdale par rapport au reste du cerveau. Une activité vasculaire plus élevée dans l'amygdale a déjà été trouvée corrélée au SP en utilisant la tomographie par émission de positrons chez l'homme (Maquet et al., 1996), mais cette étude ne faisait pas de comparaison entre les régions cérébrales. Il ne nous est donc pas possible de comparer directement nos résultats à ceux de Maquet et al..

Par ailleurs, il est connu depuis de nombreuses années que l'amygdale est électrophysiologiquement active lors du SP (White and Jacobs, 1975) et a également été confirmée plus récemment lors du sommeil lent et notamment pendant la réactivation de mémoires émotionnelles associée aux *sharp wave-ripples* hippocampiques (Girardeau et al., 2017).

Une première hypothèse serait que pendant le SP, l'amygdale n'est fortement activée que lorsque le reste du cerveau ne l'est pas et surtout le mPFC, ce qui explique la faible corrélation entre les complexes amygdaloïdes et le reste du cerveau observés dans notre matrice de connectivité (Figure 72). Les rats peuvent avoir besoin de passer régulièrement par des phases de régulation émotionnelle pendant le SP pour faire face à l'accumulation quotidienne de souvenirs émotionnels forts. Pour vérifier cette hypothèse il serait intéressant de procéder à des enregistrements de l'activité de l'amygdale, du mPFC et de l'hippocampe simultanément et d'enregistrer l'activité PGO pour voir s'il est possible de corréler les activités simultanées de ces régions avec une hausse de l'activité PGO. Il faudrait également procéder à ces enregistrements pendant l'éveil suivant pour vérifier que l'amygdale est bien désactivée et voir s'il existe une corrélation entre la désactivation de l'amygdale et une activation du mPFC / de l'hippocampe (Walker and van der Helm, 2009; van der Helm et al., 2011).

Une autre hypothèse serait que cette décorrélation de l'amygdale, couplée à la faible amplitude de son activité vasculaire, pourrait être liée à un mécanisme défensif empêchant la production de contenu émotionnel négatif pendant le SP et empêchant la sortie prématurée du SP. En effet, des études ont montré que la génération de la conscience était associée à une augmentation de l'activité dans l'ensemble du cerveau (Hong et al., 2018). Comme nous l'avons évoqué plus tôt au chapitre 1.2.2.3.1 Mouvements oculaires rapides, les MOR sont associés aux rêves, qui sont eux-mêmes considérés comme une forme de conscience.

De plus, des études en IRMf ont mis en évidence que la présence des MOR était fortement corrélée à l'activation de nombreuses régions cérébrales telles que le circuit oculomoteur, le système sensoriel cortico-thalamique, le système du langage ou encore les systèmes cholinergiques et sérotoninergiques également (Hong et al., 2009). Enfin, il se pourrait que la génération de la conscience nécessite l'activation de nombreuses régions cérébrales simultanément (Dehaene and Changeux, 2011). Prises ensembles, ces différentes études suggèrent que l'activation simultanée des nombreuses régions cérébrales pendant les MOR dans le SP contribue à la génération d'un état de conscience, nécessaire à la création des rêves. C'est ainsi qu'une dissociation de l'activité des complexes amygdaloïdes pendant le SP pourrait empêcher leur contribution à la création de contenu négatif (comme la peur) dans les rêves et donc un potentiel réveil. Ce mécanisme défensif permettrait notamment de préserver le bon fonctionnement des phénomènes ayant lieu pendant le SP, qui semblent être énergivores (à cause de la forte augmentation de l'afflux sanguin) et qui nécessiterait d'être relancés en cas de réveil prématuré causé par un cauchemar. C'est potentiellement ce mécanisme qui serait défectueux dans les cas de développement de TSPT, puisque ce dernier est associé à des troubles du SP.

4.5 PERSPECTIVES

Pour cette étude nous avons décidé d'utiliser des sondes à ultrasons pour de l'imagerie 2D car elles sont plus légères et donc compatibles avec les mouvements non restreints et l'étude du sommeil. L'imagerie fUS 2D permet de s'assurer que l'animal n'est pas immobilisé, se comporte presque parfaitement normalement et dort spontanément. Ceci est primordial car les animaux stressés et restreints sont moins enclins à dormir et les protocoles de privation souvent utilisés pour les études sur le sommeil affectent à la fois la structure et la nature du sommeil. Comme nous ne pouvons acquérir des données que sur un plan d'imagerie 2D par enregistrement, nous avons dû répéter l'expérience un grand nombre de fois afin de couvrir presque intégralement l'activité régionale du cerveau pendant le SP. Bien que le fait de scanner le cerveau avec plusieurs plans 2D ait l'inconvénient de répartir l'information temporelle sur différents plans, nous avons résolu cette difficulté en imageant à la fois sur des plans coronaux et sagittaux, nous permettant ainsi de recouper les informations d'un plan à l'autre.

Bien que des études récentes utilisant l'imagerie fUS 3D grâce aux réseaux matriciels piézo-électriques (Rabut et al., 2019; Brunner et al., 2020) ou des réseaux Raw-Colum (Sauvage et al., 2018, 2020) soient très prometteuses, elles restent à ce jour d'usage limité, car le poids élevé et la sensibilité limitée de ces sondes obligent l'animal à avoir la tête fixée, rendant ainsi les études du sommeil inadaptées et éloignées du comportement normal, pour le moment.

De plus, il serait intéressant de pousser l'étude de l'activité vasculaire aussi au sommeil lent puisqu'il n'a encore jamais été étudié en utilisant la fUS. Nous observons par exemple des vagues d'activation vasculaire dans le cortex pendant le sommeil lent, seraient-elles liées à une fonction connue (mémoire, apprentissage moteur) ?

Il serait également intéressant d'approfondir l'étude de l'activité vasculaire de l'amygdale pendant le sommeil paradoxal et d'essayer de comprendre pourquoi elle décorrèle des autres régions cérébrales. Peut-être qu'une étude comportementale permettrait d'en apprendre davantage sur cette activité vasculaire particulière. Un protocole avec conditionnement de la peur ou des déclenchements de réaction émotionnelle moins stressant (comme dans Girardeau et al., 2017) pourrait être utilisé pour déclencher des activations spécifiques et déjà bien documentées de l'amygdale. Il serait ensuite possible d'étudier leur activité vasculaire à la fois pendant l'éveil et pendant le sommeil lent et le sommeil paradoxal, ainsi que l'activité du mPFC et corrélérer les deux entre elles notamment.

Il serait par ailleurs intéressant de compléter cette étude du sommeil paradoxal en ajoutant l'étude des MOR, par des mesures EOG ou vidéos, et corrélérer ces mouvements à l'activité vasculaire que nous mesurons et plus particulièrement aux poussées vasculaires.

Enfin, nous ne sommes toujours pas certains que l'activité vasculaire mesurée soit intégralement liée à l'activité neuronale des régions sous-jacentes. Il se pourrait que nous imagions ici un découplage neurovasculaire (du fait de l'amplitude hyperémique qu'on ne retrouve même pas en éveil actif). Une étude couplant alors la fUS, la TEP et l'IRMf permettrait de combiner la mesure du flux sanguin à des mesures métaboliques de consommation de glucose et d'oxygène par l'activité neuronale, ce qui pourrait potentiellement apporter des éléments de réponse. En effet, si l'ensemble des mesures prises concordent, alors nous serions en train d'enregistrer une activité neuronale phénoménale. En revanche, si les mesures en TEP et IRMf ne corrèlent pas avec la mesure de CBV, alors il serait possible que cette activité ne soit pas purement neuronale, et nous pourrions alors tenter de relier cette hyperémie à une fonction physiologique, comme le nettoyage du cerveau, via le système glymphatique.

Chapitre 5 :
Etude de l'effet de l'exposition
cérébrale aux ultrasons sur la
structure du sommeil paradoxal

5.1 INTRODUCTION DU PROJET ET ETAT DE L'ART

Mon deuxième projet de thèse est basé sur un ensemble d'observations réalisées sur des données antérieures d'enregistrement de sommeil paradoxal sur des rats en imagerie fUS : lors de l'analyse de ces données, nous avons remarqué que certains épisodes de SP duraient parfois plusieurs minutes. Par la suite, en calculant le pourcentage de temps de sommeil total (ST) passé en SP, nous avons réalisé que nous étions effectivement à des valeurs supérieures à celles décrites habituellement dans la littérature (voir paragraphes suivants). En effet, alors que nous avons en moyenne 21% de SP par rapport au ST dans nos données, les valeurs issues de la littérature indiquent plutôt un pourcentage de SP chez le rat autour de 11-15% dans des conditions normales.

Il a été établi dans la littérature que différentes conditions expérimentales pouvaient influencer la structure du SP.

5.1.1 EFFET DE LA PRIVATION DE SOMMEIL

Un premier facteur important est l'effet d'une privation antérieure de SP. Il est montré que si l'on empêche un individu d'entrer en SP pendant son cycle de sommeil, il bénéficiera d'un effet de « rebond » et par conséquent fera plus de SP plus rapidement le cycle de sommeil suivant. Cet effet a été montré pour la première fois chez l'humain en 1960 en réveillant les sujets de l'expérience à chaque fois qu'ils présentaient les caractéristiques corticales du SP (Dement, 1960).

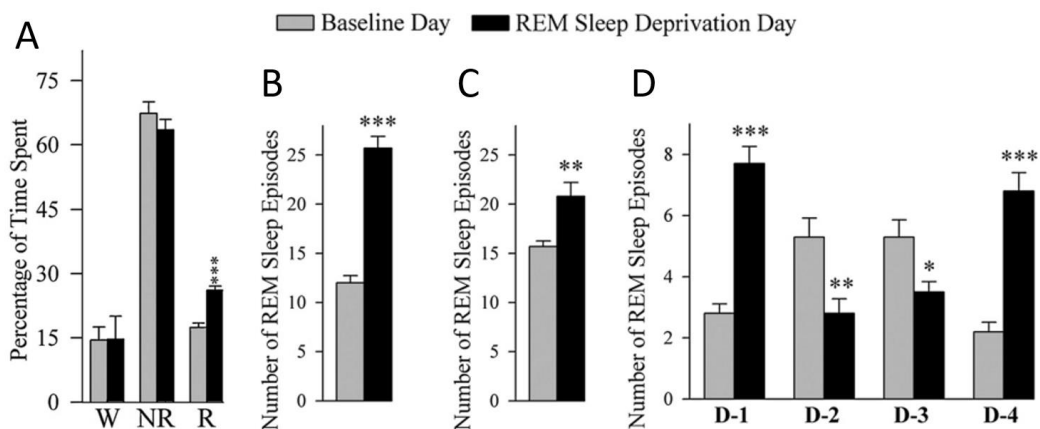


Figure 75 : Une privation sélective de SP entraîne un effet rebond pendant la phase de sommeil suivante.

(A) Comparaison du pourcentage de temps passé en éveil (W), sommeil lent (NR) et sommeil paradoxal (R) avant (gris) et après une privation sélective de SP (noir). Augmentation significative du pourcentage de SP pendant la récupération après une privation sélective. (B & C) Comparaison du nombre d'épisodes de SP pendant, respectivement, les deux premières heures et les deux dernières heures de sommeil avant la privation, et après la privation. Le nombre d'épisodes de SP augmente significativement après la privation. (D) Comparaison du nombre d'épisodes de SP avant et après privation, en différenciant les épisodes par leur durée. D-1 : 0-30 s ; D-2 : 35-60 s ; D-3 : 65-120 s ; D-4 > 120 s. Il y a un plus grand nombre d'épisodes de SP très courts ou très longs, et moins d'épisodes de SP de durée moyenne. * : $p > 0.05$; ** : $p < 0.01$; *** : $p < 0.001$. Adapté de (Shea et al., 2008).

Dans cette autre étude faite chez le rat, pour priver les animaux de sommeil pendant la première partie de la journée, les auteurs ont utilisé un système de levier qu'ils actionnaient au bout de 5 à 10 secondes de SP pour lever la tête de l'animal et gentiment le réveiller (Shea et al., 2008). Ils ont ensuite laissé dormir les

animaux normalement la deuxième partie de la journée. C'est ainsi qu'ils ont pu mesurer des pourcentages de temps passé en SP par rapport au ST avoisinant les 26% par comparaison aux 15,2% avant la privation (Figure 75 A). Cette augmentation du pourcentage de SP est expliquée par un plus grand nombre d'épisodes de SP (Figure 75 B-C), notamment des épisodes courts (0-30 secondes) et longs (>120 secondes), mais une baisse du nombre d'épisodes à durée moyenne (35-120 secondes) (Figure 75 D).

Bien que les études en privation de SP permettent d'obtenir des taux de SP plus importants dès que les animaux sont libres de dormir, elles entraînent de nombreux biais expérimentaux, notamment liés à l'induction d'un stress important chez l'animal mais également en perturbant le sommeil global puisqu'il n'est pas possible d'empêcher le SP sans réveiller l'animal.

5.1.2 EFFET DE L'EXPOSITION A LA LUMIERE

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1.3.2.1.1 L'influence des facteurs externes, le cycle jour-nuit joue un rôle important de synchroniseur de l'alternance veille-sommeil, en stimulant les neurones du noyau suprachiasmatique qui vont à leur tour aller stimuler plusieurs réseaux neuronaux responsables de l'organisation de cette alternance.

Cette étude décrit plus précisément les effets d'une dérégulation du cycle jour-nuit sur la structure du sommeil. Les auteurs montrent que des rats exposés pendant dix semaines consécutives à une lumière constante passaient significativement moins de temps en SP que les rats contrôles exposés eux aussi plusieurs semaines à une alternance 12-12h classique jour-nuit (Stephenson et al., 2012) (Figure 76). Cette réduction significative du temps passé en SP s'expliquait notamment par une réduction significative de la durée des épisodes de SP.

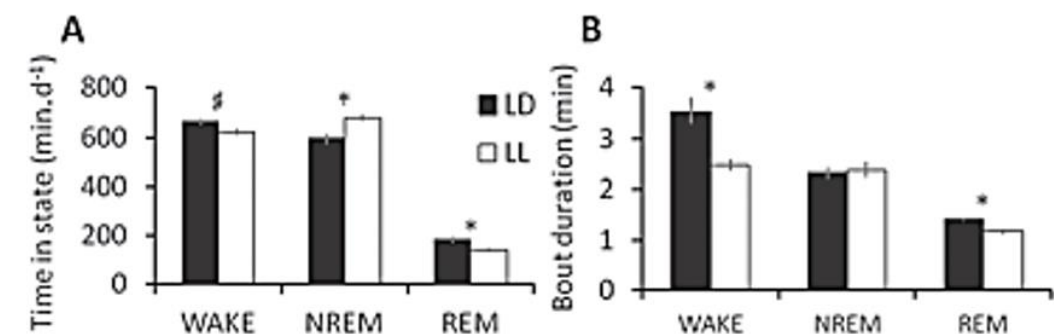


Figure 76 : Diminution du temps passé en SP lorsque l'animal est exposé à une lumière constante au lieu d'une alternance jour-nuit de 12h.

(A) Comparaison du temps passé en éveil (wake), sommeil lent (NREM) et sommeil paradoxal (REM), lorsque l'animal est exposé à un cycle jour-nuit de 12h (LD, noir), et à une lumière constante (LL, blanc). L'animal passe significativement moins de temps en SP lorsque exposé à une lumière constante. (B) Comparaison de la durée de l'éveil (wake), du sommeil lent (NREM) et du sommeil paradoxal (REM), lorsque l'animal est exposé à un cycle jour-nuit de 12h (LD, noir), et à une lumière constante (LL, blanc). L'animal présente significativement moins d'épisodes de SP lorsque exposé à une lumière constante. * $p < 0.05$; # $p = 0.051$. Adapté de (Stephenson et al., 2012).

5.1.3 EFFET DE L'ÂGE

La quantité de SP varie en fonction de l'âge et le SP joue un rôle important dans le développement du cerveau (comme nous l'avons vu au chapitre 1.4.2.1 Développement du cerveau). Les nourrissons passent la majeure partie de leur vie dans un état de sommeil actif (Parmelee et al., 2008) qu'on considère comme étant une version précoce du SP (Blumberg et al., 2005).

L'architecture du sommeil évolue avec l'âge, avec une réduction du temps total de sommeil, une augmentation des périodes d'éveil pendant le sommeil, une diminution très importante du temps passé en sommeil lent profond et une diminution du temps passé en SP (Van Gool and Mirmiran, 1983; Ohayon et al., 2004; Vitiello, 2006) (Figure 77).

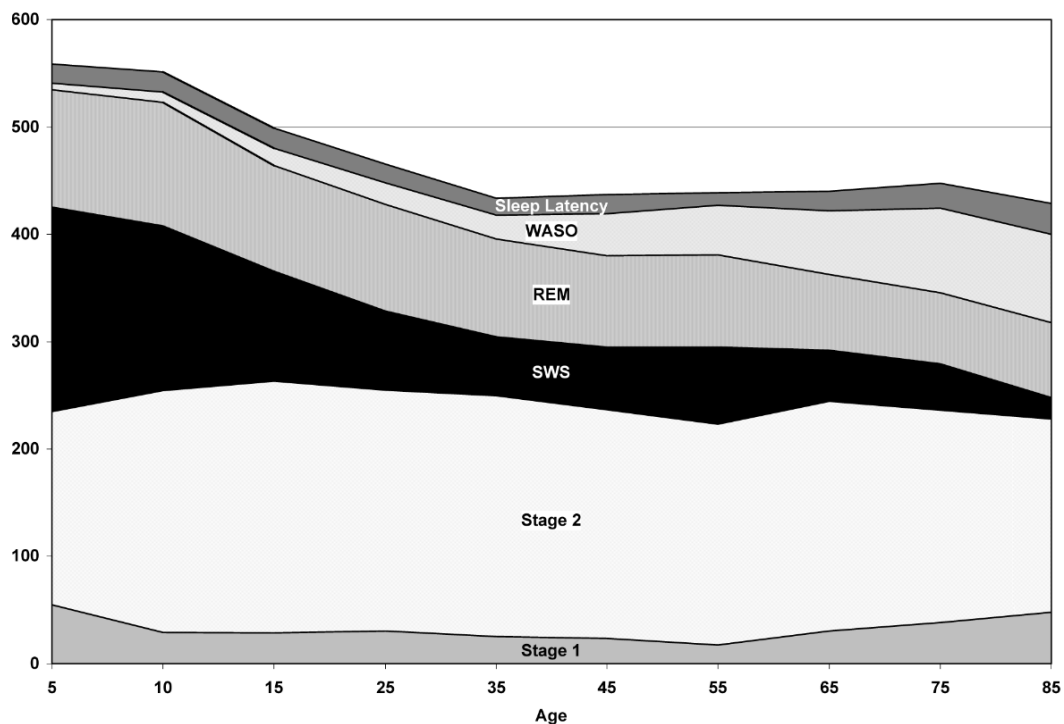


Figure 77 : Distribution des différents états de sommeil en fonction de l'âge chez l'humain.

Stage 1 et stage 2 = stade 1 et 2 du sommeil lent. SWS = sommeil lent profond. REM = sommeil paradoxal. WASO = périodes d'éveil pendant le sommeil. Sleep Latency = latence du sommeil. D'après (Ohayon et al., 2004).

5.1.4 EFFET DE LA TEMPERATURE AMBIANTE

Un autre facteur important dans la modulation du SP est la température ambiante. Il est possible d'observer des variations significatives dans le SP lorsque la température ambiante est fixée à des valeurs extrêmes de la zone de thermoneutralité (Rosenthal and Vogel, 1993). La zone de thermoneutralité (ZTN) correspond à la fourchette de température dans laquelle le métabolisme d'un individu endotherme va fonctionner à son minimum pour maintenir une température corporelle normale (Kingma et al., 2012), donc sans avoir recours aux divers mécanismes de thermorégulation comme la transpiration, les frissons ou la piloérection. Ainsi, à 22°C on mesure un pourcentage de SP sur le ST à 11,4%, mais ce pourcentage augmente significativement à 13,7% lorsque la température est de 29°C (Figure 78).

A Total Sleep Time, REM minutes and REM % of TST at 22° and 29°C. Balues are 3 day means. Significance based on matched pair t tests.

	TST (min)	REM (min)	REM % of TST
22°C	830.9	94.4	11.4
29°C	874.8	120.0	13.7
p	0.0102	0.0001	0.0003

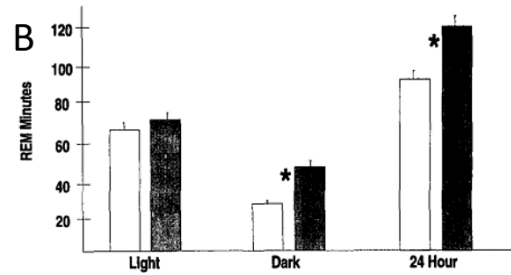


Figure 78 : Augmentation du pourcentage de SP avec l'augmentation de la température ambiante vers la valeur haute de la ZTN.

(A) Tableau comparatif des temps de sommeil totaux, temps de SP et pourcentage de SP par rapport au temps de sommeil total, entre 22°C et 29°C. Le pourcentage de SP est significativement plus élevé à 29°C qu'à 22°C. (B) Comparaison du temps passé en SP (en minutes) pendant les périodes jour et nuit des cycles jour/nuit et pendant un cycle complet entre 22°C et 29°C. L'animal passe significativement plus de temps en SP à 29°C qu'à 22°C. * $p < 0.0001$. Adapté de (Rosenthal and Vogel, 1993).

Des travaux plus récents ont permis de mettre en évidence un lien direct entre température ambiante et proportions de sommeil lent et de SP (voir (Harding et al., 2020) pour une revue sur le sujet). Ces travaux montrent que le pourcentage de SP suit une courbe en U inversée en fonction de la température, avec un maximum dans la ZTN (Figure 79).

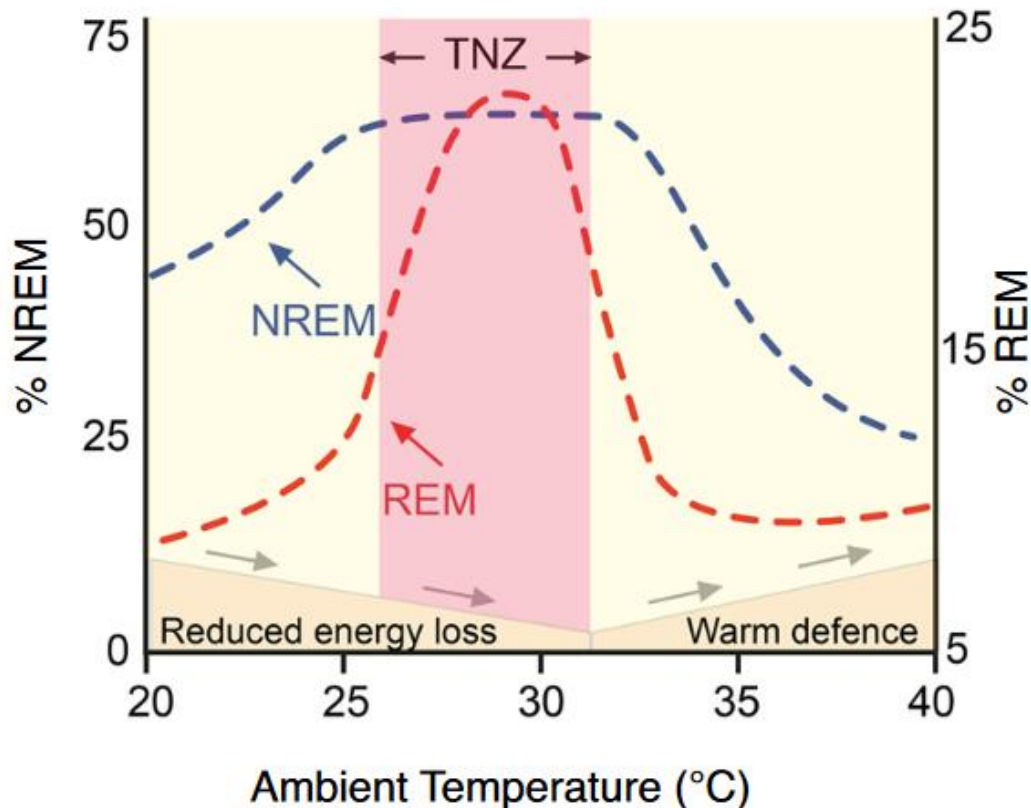


Figure 79 : Evolution des proportions de sommeil lent et de sommeil paradoxal en fonction de la température ambiante.

C'est dans la zone de thermoneutralité (ZTN) que le pourcentage de SP est le plus important. Adapté de (Harding et al., 2020).

Une étude récente (Komagata et al., 2019) a observé plus en détails les effets d'une variation de la température ambiante sur la structure du SP et notamment le rôle des neurones hypothalamiques producteurs de l'hormone de mélan-concentration (MCH). Pour cette étude, les auteurs ont d'abord utilisé

des souris knock-out pour le récepteur à MCH (MCHR1-KO), ainsi que des souris Wild Type (WT) leur contrôle. Ces souris ont été exposées à une température ambiante qui a oscillé entre deux valeurs extrêmes de la ZTN des souris à l'aide d'une lampe chauffante infra-rouge : ZTN froide = 25,6°C et ZTN chaude = 28,5°C (Figure 80 A-B).

Les auteurs démontrent que les quantités de SP augmentent chez les souris WT lorsque la température ambiante atteint les valeurs de ZTN chaude, mais restent inchangées chez les souris MCHR1-KO (Figure 80 C). Ce sont notamment les variations au niveau du nombre d'épisodes de SP (Figure 80 D) ainsi que l'intervalle de temps entre les épisodes (Figure 80 E) qui expliquent que la quantité de SP augmente chez ces souris WT, la durée moyenne des épisodes restant identique (Figure 80 F). Ils ont ainsi démontré le rôle des neurones MCH dans l'intégration de la température ambiante pour jouer sur l'initiation du SP.

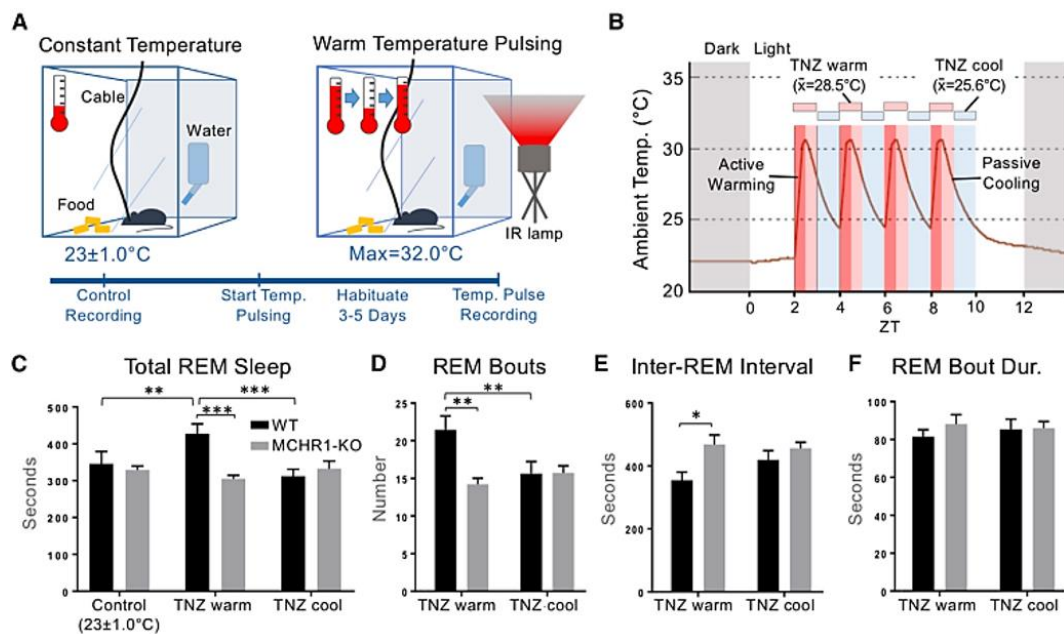


Figure 80 : Une augmentation de la température ambiante entraîne une augmentation de la quantité de SP chez des souris WT alors qu'elle reste identique chez des souris MCHR1-KO.

(A) Design expérimental montrant des enregistrements dans une condition contrôlée (23°C) et sous une température pulsée entre deux valeurs extrêmes de la ZTN. (B) Diagramme représentant les valeurs de températures pendant la phase pulsée, expliquant la catégorisation de la ZTN chaude (moyenne à 28,5°C) et la ZTN froide (moyenne à 25,6°C). (C) Durée totale de SP exprimées en secondes chez la souris WT (noir) et la souris MCHR1-KO (gris) en fonction des températures ambiantes. (D) Nombre d'épisodes de SP chez la souris WT (noir) et la souris MCHR1-KO (gris) en fonction des températures ambiantes. (E) Durée des intervalles entre les épisodes de SP exprimées en secondes chez la souris WT (noir) et la souris MCHR1-KO (gris) en fonction des températures ambiantes. (F) Durée moyenne des épisodes de SP exprimées en secondes chez la souris WT (noir) et la souris MCHR1-KO (gris) en fonction des températures ambiantes. (C-F) Chez la souris WT, l'augmentation du SP s'explique par une augmentation du nombre d'épisodes, une diminution de l'intervalle inter-épisodes mais la durée moyenne des épisodes de SP reste inchangée. * : $p > 0.05$; ** : $p < 0.01$; *** : $p < 0.001$. Adapté de (Komagata et al., 2019).

Ils démontrent également que la température cérébrale moyenne n'est pas significativement modifiée pour des valeurs de température ambiante entre la température contrôlée (23°C) et les valeurs de ZTN chaude ou froide (Figure 81 B). La température cérébrale n'est donc pas directement influencée par la température ambiante. En revanche, ils mesurent cette température cérébrale sur de longues périodes, montrant ainsi que cette valeur fluctue énormément entre les périodes d'éveil et celles de sommeil et notamment de SP (Figure 81 C). Alors qu'elle augmente fortement pendant les périodes d'éveil (Wake) et au contraire diminue

pendant les périodes de sommeil lent (NREM), on remarque que pendant les brèves périodes de SP (REM) la température cérébrale a tendance à augmenter légèrement, comme l'atteste la présence de petits pics sur la courbe de température concomitants avec les épisodes de SP. Cette augmentation de température cérébrale pendant le SP est connue depuis les travaux de Kawamura et Sawyer chez le lapin (Kawamura and Sawyer, 1965).

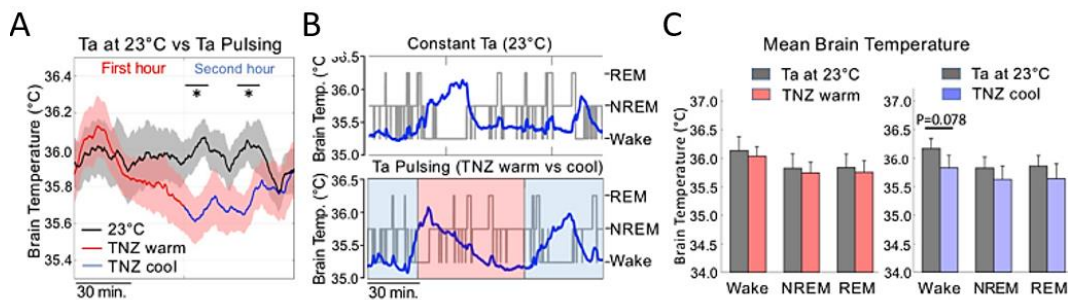


Figure 81 : Mesures de la température cérébrale pendant les variations de température ambiante. (A) Mesure moyenne de la température cérébrale dans les différentes conditions de température. (B) Mesure de la température cérébrale au cours d'un enregistrement dans chaque condition de température, avec la définition des états de vigilance. (C) Comparaison de la température cérébrale moyenne entre la condition contrôle et les ZTN chaude et froide dans les différents états de vigilance. (A-C) La modification de température ambiante n'entraîne pas de changement significatif de la température cérébrale. Adapté de (Komagata et al., 2019).

Nous savons également que l'activation des neurones MCH favorise le SP, probablement à travers un effet inhibiteur des neurones REM-OFF dans le vIPAG/LPT (Vetrivelan et al., 2016). De plus, nous savons également que la thermorégulation passe par l'activation de certains noyaux hypothalamiques antérieurs (les noyaux MnPO et MPO) qui peuvent induire une réponse hypothermique mais également favoriser le sommeil (voir le chapitre 1.3.3 Les phénomènes physiologiques périphériques). L'ensemble de ces travaux permet de supposer d'un lien entre cette thermorégulation au niveau de l'hypothalamus antérieur et l'activation des neurones MCH au niveau de l'hypothalamus postérieur.

Cet état de l'art permet de montrer que des variations des conditions expérimentales (privation de SP, temps d'exposition à la lumière, température ambiante) peuvent entraîner des changements importants dans le pourcentage de SP par rapport au ST.

5.2 HYPOTHESE DE TRAVAIL

Les deux dernières études présentées ci-dessus ont montré l'influence que la température ambiante a sur la structure du sommeil et notamment sur le SP. Ces résultats nous semblent particulièrement intéressants puisque, lors de nos journées d'enregistrements pendant l'acquisition des données associées à la première partie de ma thèse, nous avons noté une augmentation de la température ambiante dans la pièce d'expérimentation. Cette augmentation de température pourrait s'expliquer par la présence de plusieurs machines ultrasonores qui fonctionnaient toutes en même temps dans un espace clos. Il s'avère également que le système de ventilation et climatisation de cette pièce était momentanément hors service, ce qui a probablement accru cette augmentation de température lors des sessions d'enregistrement. Nous avons donc d'abord supposé que ce fût la température ambiante qui jouait un rôle sur les valeurs de SP que nous mesurions.

Nous nous sommes donc intéressés dans un premier temps à l'effet que des variations maîtrisées de température ambiante auraient sur le SP lors de tests préliminaires.

5.2.1 VARIATION DE TEMPERATURE AMBIANTE

En se basant sur les travaux de Komagata et al., nous avons décidé de soumettre un rat à plusieurs températures différentes : une journée au froid (19-20°C), une journée au chaud (26-31°C) et une journée contrôle (~22°C) (à l'aide d'un climatiseur portable ou d'un radiateur). Nous montrons que le pourcentage de SP augmente avec la température, sans pour autant atteindre la valeur de pourcentage de SP de nos données (à savoir 21%) : pendant la journée froide, le pourcentage avoisinait les 13-14%, était autour de 16% pendant la journée à température contrôle et atteignait 17% pendant la journée chaude (Figure 82).

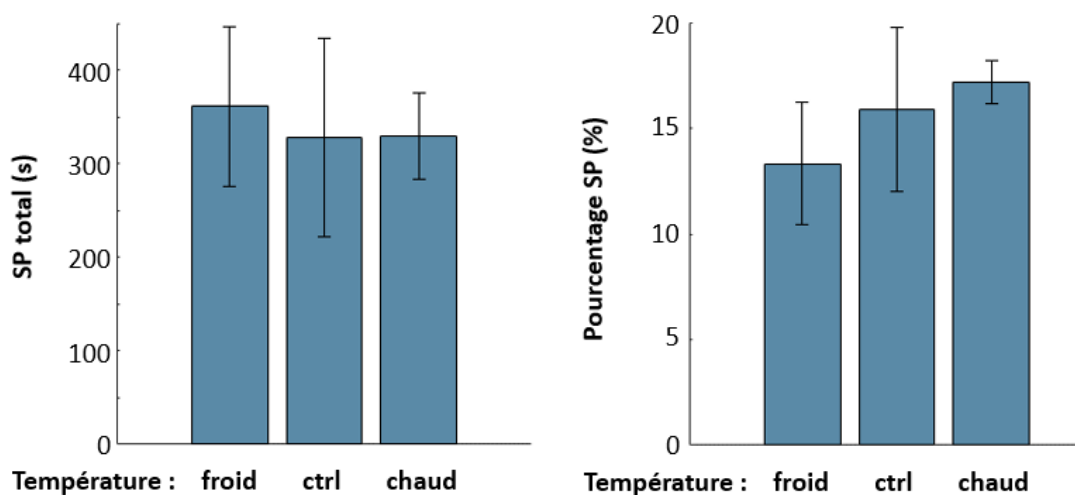


Figure 82: Une variation de température ambiante entraîne des modifications du pourcentage de SP.

Comparaison des mesures du temps total passé en SP (en secondes) et du pourcentage de SP par rapport au ST entre une condition où la température ambiante est froide, contrôle ou chaude. Les trois valeurs de température testées sont : froid = 19-20°C ; ctrl = 22°C ; chaud = 26-31°C. Les barres d'erreur représentent les sem.

Malgré l'absence de significativité, qui s'explique par le petit nombre d'échantillons (un seul animal), une tendance claire s'observe sur l'augmentation du pourcentage de SP avec la température ambiante. Cependant, nous sommes déjà à la limite haute de la ZTN et une température plus élevée entrainerait a

priori une diminution de SP puisqu'alors nous serions de nouveau en dehors de la ZTN (Harding et al., 2020). Or, le pourcentage de SP atteint à cette température, bien que dans la fourchette haute des valeurs relevées dans la littérature, n'atteint pas celui que nous avons relevé sur notre premier jeu de données (à savoir nous mesurons environ 21% de SP contre environ 15% dans la littérature).

Ces premiers tests nous ont donc permis de déterminer que les changements de température ambiante ne nous permettaient pas de retrouver les pourcentages élevés de SP mesurés précédemment et que par conséquent un autre paramètre devait entrer en compte. Nous avons alors supposé que la technique d'imagerie que nous utilisons pourrait en être responsable à travers une influence des émissions ultrasonores sur le cerveau. C'est ainsi que nous avons décidé de réaliser un autre set de tests préliminaires, visant à vérifier cette seconde hypothèse.

5.2.2 VARIATION FUS ON/OFF

Dans cette deuxième série de tests préliminaires, nous avons fait varier un autre paramètre : afin de déterminer si l'émission d'ondes ultrasonores à travers le cerveau de l'animal pouvait entraîner une augmentation de la température cérébrale par absorption ultrasonore et être à l'origine de cette augmentation du SP, nous avons laissé les animaux dormir, avec l'imageur allumé (fUS ON) ou éteint (fUS OFF). La condition « imageur éteint » est donc une condition contrôle pendant laquelle nous nous attendons à retrouver les valeurs de la littérature.

Nous obtenons alors des résultats cohérents, puisque nous retrouvons des pourcentages de SP proches de la littérature dans la condition fUS OFF, mais les valeurs ré-augmentent vers 21-22% lorsque nous sommes en condition fUS ON, ce qui correspond aux données acquises pendant mon premier projet (Figure 83). De nouveau, nos résultats ne présentent pas de différence significative puisque l'échantillon est faible (N=1).

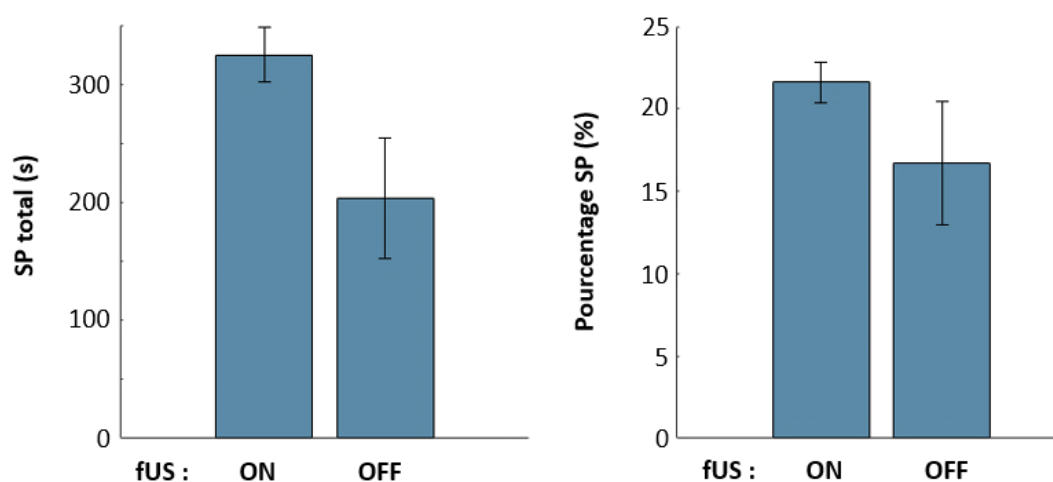


Figure 83 : L'imagerie fUS entraîne des modifications importantes sur le SP.

Comparaison des mesures du temps total passé en SP (en secondes) et du pourcentage de SP par rapport au ST entre une condition avec imageur allumé (fUS ON) et imageur éteint (fUS OFF). Les barres d'erreur représentent les sem.

Ces résultats confirment, selon nous, que la température ambiante ne peut pas être entièrement tributaire de ce fort pourcentage de SP que nous avons. En revanche, il semblerait que, à la puissance acoustique utilisée pour cette expérience, la technique d'imagerie que nous utilisons en soit responsable, ce qui pourrait s'expliquer par une absorption des ondes ultrasonores émises dans le cerveau pendant

l'insonification. En effet, pour l'imagerie fUS chez le rongeur nous utilisons une très haute fréquence ultrasonore d'émission (15MHz) et le coefficient d'absorption ultrasonore augmente linéairement avec cette fréquence.

C'est pourquoi, j'ai décidé d'orienter cette deuxième partie de ma thèse vers l'étude de l'effet de l'exposition cérébrale aux ultrasons sur la structure du sommeil paradoxal.

5.3 RESULTATS

Comme nous l'avons mentionné précédemment, l'imagerie fUS chez le rongeur emploie l'émission d'ondes ultrasonores planes à forte cadence d'imagerie (plusieurs milliers de transmissions par seconde) et ces ondes ultrasonores peuvent être absorbées par le milieu dans lequel elles se propagent. Ce coefficient d'absorption ultrasonore augmentant linéairement avec la fréquence d'émission (15MHz ici), il est possible qu'un échauffement cérébral des tissus situés dans le plan d'imagerie soit créé lors des phases d'enregistrement ultrasonore. Cet échauffement est plus ou moins important suivant le voltage utilisé en émission.

Notre hypothèse est donc que l'imagerie fUS va influencer la structure du sommeil et la proportion de SP via un effet de chauffe localisée au niveau du cerveau, puisque nous savons d'une part, que la température ambiante a un effet sur le SP (Rosenthal and Vogel, 1993; Komagata et al., 2019) et d'autre part, que les ultrasons à très haute fréquence peuvent chauffer le milieu dans lequel ils se propagent.

Nous avons donc choisi de faire varier deux paramètres :

- Le voltage, c'est-à-dire l'amplitude des ondes ultrasonores émises, qui est directement proportionnel à l'absorption des ondes ultrasonores par les tissus et donc à l'élévation supposée de la température locale ;
- Le plan d'imagerie, puisque si l'effet de chauffe est localisé sous la sonde et donc restreint (ou du moins graduel) aux régions qui se trouvent directement insonifiées par la sonde (sonde barrette linéaire), il est possible de venir chauffer des zones différentes, qui auront peut-être des rôles différents dans le SP et donc des effets différents sur le SP.

Les données ont été acquises sur N=8 rats, et les journées d'enregistrement ont été organisées en enchaînant les conditions OFF et ON, mais en ne testant qu'un seul paramètre d'imagerie par jour (voir le chapitre 3.2.3 Deuxième projet : effet de l'absorption des ultrasons sur le sommeil paradoxal pour plus de détails). Nous avons rassemblé tous les enregistrements OFF avec lesquelles les sessions d'enregistrements commençaient afin de créer un groupe contrôle commun à tous les paramètres avec un échantillonnage suffisamment grand pour effectuer des calculs statistiques (29 enregistrements sur 8 animaux différents). Nous avons ensuite effectué des tests statistiques comparatifs entre chaque condition et le groupe OFF contrôle mais également entre les différentes conditions.

Nous avons ainsi pu confirmer qu'un haut voltage (correspondant à une forte amplitude d'émission ultrasonore) permettait d'augmenter le nombre d'épisodes de SP, mais pas leur durée moyenne (Résultat 1). De surcroît, nous avons pu mettre en évidence que la position de la sonde lors de l'imagerie était cruciale dans l'observation de ce phénomène (Résultat 2).

5.3.1 EFFET DU VOLTAGE SUR LA STRUCTURE DU SOMMEIL PARADOXAL

En testant trois tensions d'émissions différentes, 8V, 15V et 25V et en comparant les résultats obtenus avec ceux de la condition OFF contrôle, nous avons pu mettre en évidence un effet du voltage sur le SP. Les mesures calibrées de l'amplitude et des puissances acoustiques émises sur banc de calibration permettent de relier de manière fiable les voltages utilisés à la pression acoustique générée dans le cerveau des rongeurs.

Ainsi, une transmission à un voltage de 8V engendre une intensité acoustique délivrée quatre fois plus faible qu'à 15V et neuf fois plus faible qu'à 25V. Les mesures calibrées montrent des amplitudes de pression respectives de 0.04 MPa, 0.07 MPa et 0.12 MPa. Ces valeurs correspondent à des puissances acoustiques I_{spta} (*Spatial Peak Time Averaged Intensity*) de 8.8 mW/cm², 31 mW/cm² et 86 mW/cm². De plus des mesures d'élévation de température pour ces différentes puissances acoustiques ont été réalisées à l'aide d'un thermocouple (Fluke 54IIB) placé entre la sonde ultrasonore et le fantôme de test thermique (SN 2-37 TTP1 2018-23 ; made 23/11/2018) (NPL, Teddington, UK). Il en résulte pour la séquence utilisée en imagerie fonctionnelle une élévation de température, pour les trois différents voltages, présentée dans la Figure 84 (Mesures calibrées de température sur fantôme de test thermique avec la séquence d'imagerie fonctionnelle. Mesures réalisées par Marc Gesnik, Iconeus, Paris).

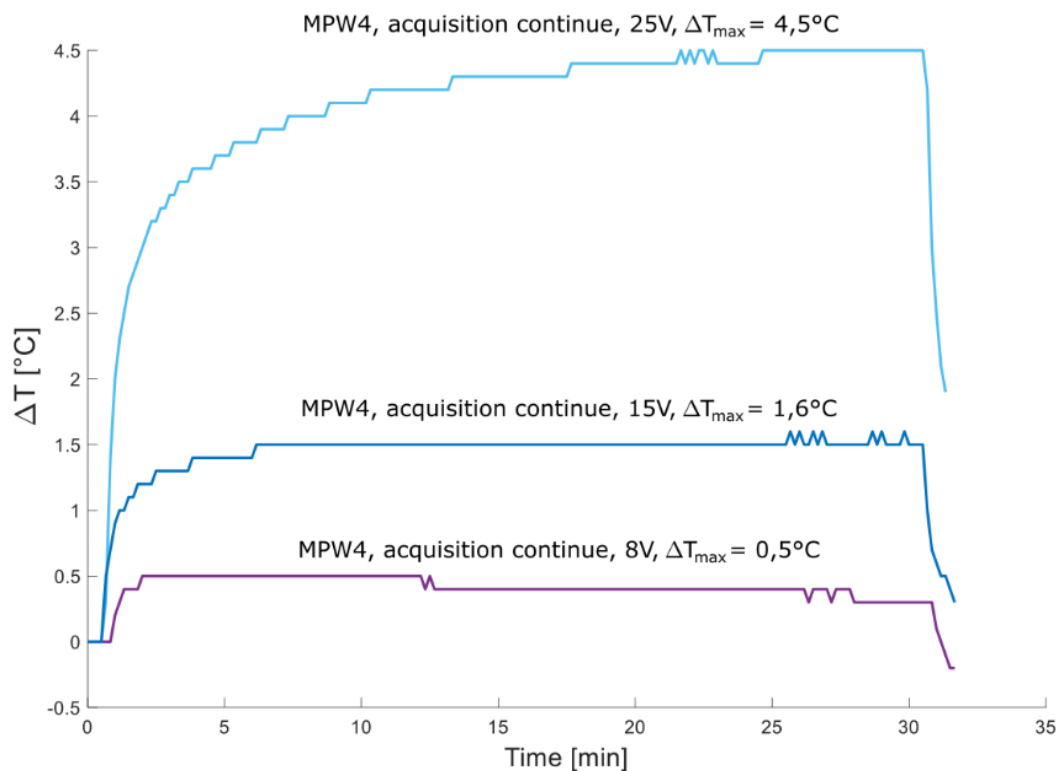


Figure 84 : Mesures calibrées de température sur fantôme de test thermique avec la séquence d'imagerie fonctionnelle.

La valeur de température reportée est la valeur maximale mesurée sur trente minutes. Mesures réalisées par Marc Gesnik, Iconeus, Paris. MPW4 : Multi Plane Wave 4 (voir chapitre 3.3.2 Traitement des images fUS pour le détail de la séquence ultrasonore).

Les mesures montrent des élévations de température de l'ordre de 0,5 °C, 1,6 °C et 4,5 °C pour les tensions d'émission respectives 8V, 15V et 25V.

De manière intéressante, alors qu'à 8V nous n'avons pas de différences significatives entre les conditions ON et OFF, nous avons observé une augmentation significative de la quantité de SP à 15V et 25V. Cette augmentation de SP se traduit par une augmentation du temps passé en SP (Figure 85 A) et du pourcentage de SP par rapport au ST (Figure 85 B). La valeur de pourcentage de SP est obtenue en calculant le temps passé en SP rapporté au temps total de sommeil (ST) pour chaque enregistrement de 1h30 puis l'ensemble des valeurs sont moyennées. On observe également une augmentation significative du pourcentage de sommeil mais seulement à 15V. Ce pourcentage de sommeil est calculé comme étant le temps passé en sommeil rapporté au temps total de l'enregistrement, pour chaque enregistrement d'1h30. Étonnamment,

nous ne relevons pas d'augmentation significative du pourcentage de sommeil (ST) à 25V par rapport à la condition OFF. Il se pourrait que le pourcentage de sommeil soit soumis à un effet de plateau avec son maximum atteint à 15V et des valeurs plus basses le reste du temps. On note également une augmentation significative du temps total passé en SP à 15V et 25V, qui représente le temps cumulé en SP au sein de chaque enregistrement. Bien que l'augmentation de temps total passé en SP puisse s'expliquer en partie par une augmentation du pourcentage de ST, il n'en reste pas moins qu'une augmentation significative du pourcentage de SP est observable, qui elle est indépendante du temps passé en sommeil. Ainsi, l'augmentation globale de SP à 15 et 25V s'explique par une augmentation significative du nombre d'épisodes par rapport à la condition OFF contrôle (Figure 85 D). Une tendance à la diminution de la durée moyenne des intervalles entre les épisodes est également visible, bien que non significative (Figure 85 F). En revanche, aucune modification significative de la durée moyenne des épisodes de SP n'est relevée (Figure 85 E).

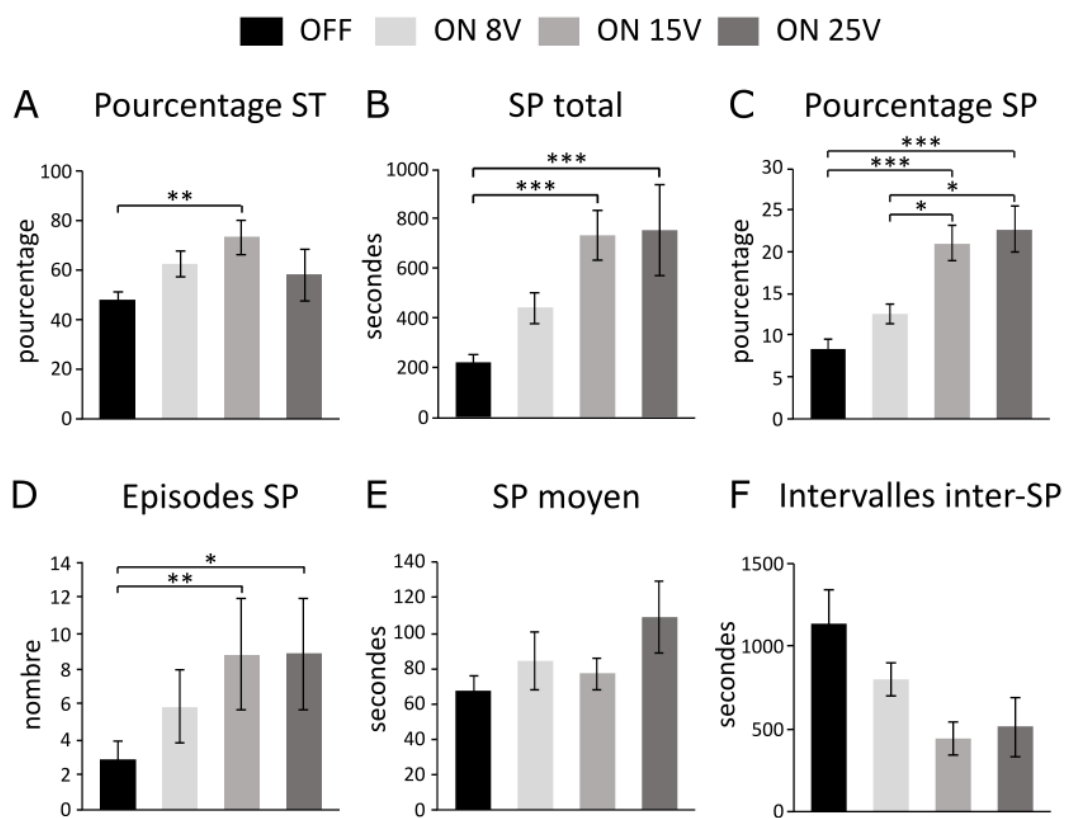


Figure 85 : Une augmentation du voltage entraine une augmentation du SP.

Comparaison de différentes mesures entre une condition contrôle (OFF) et trois valeurs de voltage en condition ON (8V, 15V et 25V) à un plan identique (β -3,6 mm). La quantité de SP augmente avec le voltage, via une augmentation du nombre d'épisodes mais pas de leur durée. (A) Mesure de la durée totale de SP mesurée en secondes, au cours des enregistrements. (B) Mesure du pourcentage de SP sur le TS. (C) Mesure du pourcentage de TS. (D) Nombre d'épisodes de SP dans chaque enregistrement. (E) Durée moyenne des épisodes de SP, mesurée en secondes. (F) Durées moyenne des intervalles de SP, mesurée en secondes. Les barres d'erreur représentent les sem. L'absence d'étoile atteste de la non-significativité. * : $p > 0.05$; ** : $p < 0.01$; *** : $p < 0.001$. Test de Holm-Sidak paire par paire.

Le détail des valeurs de moyennes et des barres d'erreur dans la Figure 85 pour chaque voltage se trouve dans le tableau ci-après.

	OFF		8V		15V		25V	
	moyenne	± sem	moyenne	± sem	moyenne	± sem	moyenne	± sem
Pourcentage ST (%)	47,8	3,2	62,5	5,1	73,0	6,7	57,9	10,2
SP total (s)	221,7	34,2	442,2	62,6	731,3	100,8	754,6	183,7
Pourcentage SP (%)	8,2	1,2	12,5	1,1	21,0	2,2	22,7	2,7
Épisodes SP (#)	2,8	0,7	5,8	1,1	8,8	1,7	8,8	3,4
SP moyen (s)	67,1	8,2	84,0	16,1	76,8	9,0	109,0	20,3
Intervalles inter-SP (s)	1132,0	211,4	800,8	98,5	441,0	99,6	512,2	177,1

Ces résultats montrent que le voltage a un effet sur la fréquence des épisodes de SP (augmentation du nombre et tendance à la diminution des intervalles) et non sur leur durée.

5.3.2 EFFET DU PLAN D'IMAGERIE SUR LA STRUCTURE DU SOMMEIL PARADOXAL

Nous démontrons également que le choix du plan d'imagerie va jouer un rôle sur le SP. En effet, si la sonde est placée au niveau de β -3,6 mm, nous relevons une augmentation significative de la quantité de SP par rapport à la condition OFF contrôle. Cette augmentation significative se traduit par une augmentation du temps passé en SP (Figure 86 A), qui est aussi mesurable lorsque la sonde est positionnée à β -5 mm. En revanche, seul le pourcentage de SP à β -3,6 mm est significativement plus élevé que dans la condition OFF (Figure 86 B). Le pourcentage de sommeil est lui aussi plus élevé à β -3,6 mm (Figure 86 C), mais comme dit précédemment, cette augmentation du pourcentage de sommeil n'influence pas le pourcentage de SP puisque ce dernier est exprimé par rapport au temps de sommeil. Ici aussi cette augmentation de SP s'explique par une augmentation du nombre d'épisodes de SP (Figure 86 D) avec une tendance à la diminution de l'intervalle entre épisodes, bien que non significative (Figure 86 F), sans augmentation de leur durée (Figure 86 E).

En résumé, ces résultats montrent un effet sur la fréquence des épisodes de SP (augmentation du nombre et tendance à la diminution des intervalles) et non sur leur durée.

Etonnamment, nos pourcentages de SP dans la condition OFF contrôle sont de 8,2% ($\pm 1,2$), ce qui est bien en dessous des valeurs contrôles que nous avons mesurées jusque-là, qui étaient autour de 17%. Nous ne savons pas aujourd'hui expliquer cela. En revanche, nos pourcentages acquis dans les autres conditions restent plus élevés que ceux obtenus même dans nos conditions contrôles précédentes. On mesure par exemple un pourcentage de SP de 21% ($\pm 2,2$) à 15V, ce qui reste bien supérieur au 17% de nos contrôles précédents.

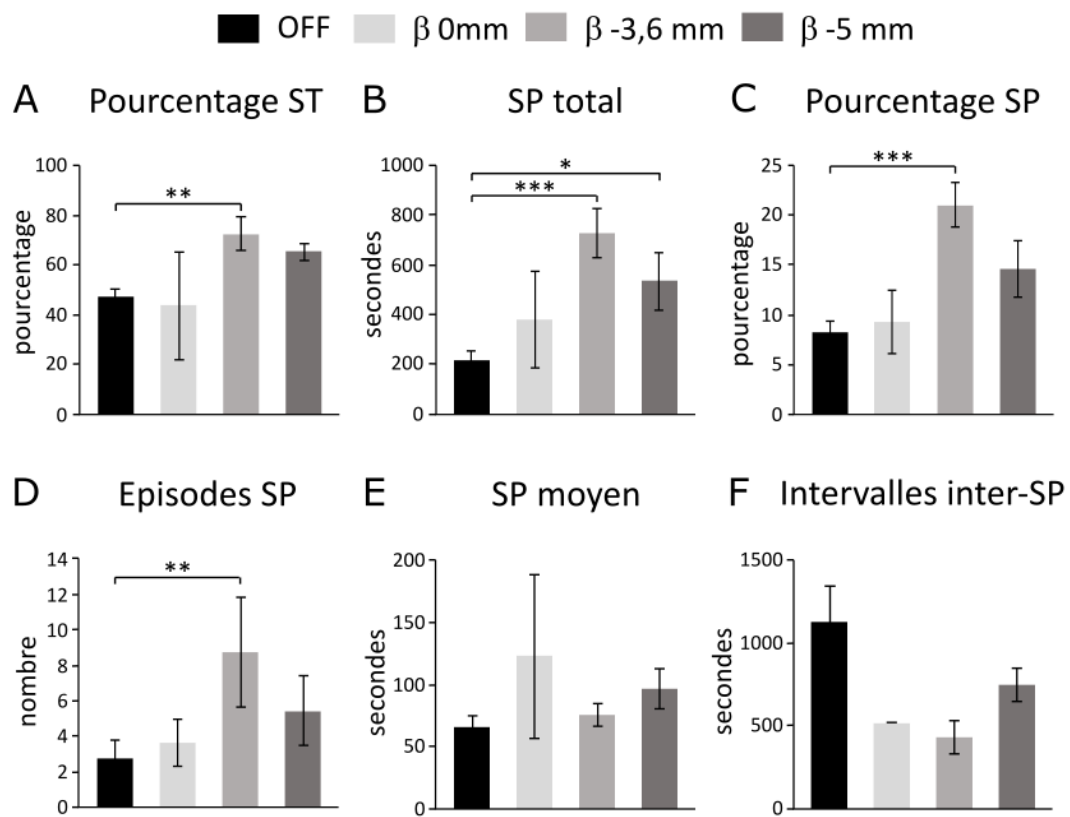


Figure 86 : Un plan d'imagerie au milieu du cerveau (β -3,6 mm) entraîne une augmentation du temps passé en SP.

Comparaison de différentes mesures entre une condition contrôle (OFF) et trois plans d'imagerie différents en condition ON (β 0mm, β -3,6 mm, β -5 mm) à un voltage identique (15V). (A) Mesure de la durée totale de SP mesurée en secondes, au cours des enregistrements. (B) Mesure du pourcentage de SP sur le TS. (C) Mesure du pourcentage de TS. (D) Nombre d'épisodes de SP dans chaque enregistrement. (E) Durée moyenne des épisodes de SP, mesurée en secondes. (F) Durées moyenne des intervalles de SP, mesurée en secondes. Les barres d'erreur représentent les sem. L'absence d'étoile atteste de la non-significativité. * : $p > 0.05$; ** : $p < 0.01$; *** : $p < 0.001$. Test de Holm-Sidak paire par paire.

Le détail des valeurs de moyennes et des barres d'erreur dans la Figure 86 pour chaque plan d'imagerie se trouve dans le tableau ci-dessous.

	OFF		β 0mm		β -3,6mm		β -5mm	
	moyenne	\pm sem	moyenne	\pm sem	moyenne	\pm sem	moyenne	\pm sem
Pourcentage ST (%)	47,8	3,2	44,0	21,7	73,0	6,7	65,7	3,1
SP total (s)	221,7	34,2	383,8	194,2	731,3	100,8	536,4	118,2
Pourcentage SP (%)	8,2	1,2	9,3	3,2	21,0	2,2	14,6	2,9
Episodes SP (#)	2,8	0,7	3,7	3,2	8,8	1,7	5,5	1,0
SP moyen (s)	67,1	8,2	123,7	65,9	76,8	9,0	97,9	16,3
Intervalles inter-SP (s)	1132,0	211,4	523,2	/	441,0	99,6	755,5	98,3

5.4 CONCLUSION

Ce projet a permis de décrire l'effet de l'absorption d'ondes ultrasonores lors de l'imagerie fUS sur le sommeil paradoxal, et notamment du voltage appliqué et de la position de la sonde. Ayant initialement remarqué une quantité non habituelle de SP (exprimée en pourcentage de SP sur le temps de sommeil total), nous nous sommes alors demandé quelle était la raison de ce fort pourcentage comparé à la littérature. En effet, nous mesurons en moyenne 21% de SP sur le ST, contre 11 à 16% dans la littérature en conditions normales.

Nous avons d'abord pensé que notre fort pourcentage de SP s'expliquait par une modulation de la température ambiante de la pièce d'expérimentation. Une augmentation de la température ambiante dans les limites de la zone de thermoneutralité entraîne une augmentation de la quantité de SP (Rosenthal and Vogel, 1993; Komagata et al., 2019) et comme nous avons noté une nette augmentation de la température de la pièce au cours de nos enregistrements, nous pensions que cela pouvait expliquer notre fort pourcentage de SP. Cependant, alors que nous avons fait des tests en augmentant la température jusqu'à 30°C, nous n'avons pas pu obtenir plus de 17% de SP en moyenne, ce qui reste trop faible par rapport à nos 21%.

Nous nous sommes alors demandé si un autre paramètre spécifique à notre design expérimental pouvait entrer en jeu dans l'augmentation de la quantité de SP. Nous avons émis l'hypothèse que la fUS pouvait avoir un effet sur le SP, à travers un effet dû à l'absorption des ondes ultrasonores émises à très haute fréquence dans le cerveau, ce que nos résultats préliminaires ont rapidement confirmé. Des expériences plus précises, testant différents paramètres liés à l'imagerie fUS, nous ont permis de définir que le pourcentage de SP variait en fonction de la tension d'émission des ondes ultrasonores ainsi que du plan d'imagerie. Plus le voltage était élevé, plus la température sous la sonde augmentait (Figure 84) et plus la quantité de SP augmentait, jusqu'à atteindre 22,7% ($\pm 2,7$) du ST (Figure 85). De plus, seulement lorsque la sonde était positionnée au-dessus de $\beta -3,6$ mm, avons-nous retrouvé ce fort pourcentage de SP (Figure 86), sinon il retombait aux valeurs classiques de la littérature voire en dessous. Nous avons également été en mesure de définir que cette augmentation de SP était caractérisée par une augmentation du nombre d'épisodes en laissant leur longueur inchangée ce qui laisse penser que l'absorption des ondes ultrasonores par le cerveau, et l'augmentation de température sous-jacente, va avoir un effet sur les mécanismes d'initiation du SP et non de leur maintien (auquel cas nous aurions mesuré des durées de SP significativement différentes).

5.5 DISCUSSIONS

5.5.1 DISCUSSION SUR L'EFFET DE LA TEMPERATURE AMBIANTE SUR LE SOMMEIL PARADOXAL

Il a clairement été démontré que la température ambiante influence le SP (Rosenthal and Vogel, 1993; Komagata et al., 2019). On va notamment relever des pourcentages de SP plus important lorsque la température atteint la fourchette haute de la zone de thermoneutralité (ZTN). La ZTN correspond à la fourchette de températures dans laquelle il n'y a pas besoin d'avoir recourt à des mécanismes de thermorégulation comme la piloérection, les frissonnements ou la transpiration pour maintenir la température corporelle à une valeur optimale pour le métabolisme (Kingma et al., 2012). Chez le rat elle est située entre 22 et 32°C (Le and Brown, 2008). Nous avons confirmé ces observations lors de nos tests préliminaires (Figure 82).

Fait intéressant, et encore inexplicable aujourd'hui, la thermorégulation du corps est supprimée lorsque nous sommes en SP. La quantité de SP est maximale lorsque la température ambiante se trouve dans la ZTN et diminue fortement lorsqu'elle est au-dessous et même au-dessus de ces valeurs (Szymusiak and Satinoff, 1981; Harding et al., 2020).

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1.4.1.1 Conservation et restauration d'énergie, une théorie dit que l'énergie corporelle globale est allouée de façon spécifique au cours de la journée et de la vie d'un individu pour maximiser l'énergie allouée à la reproduction en réduisant certains processus biologiques par l'alternance veille sommeil (Schmidt, 2014). Elle explique ce phénomène par un besoin de transférer les ressources énergétiques allouées à la thermorégulation périphérique vers d'autres fonctions au niveau du système nerveux central (Latifi et al., 2018). En effet, la thermorégulation est considérée comme étant la fonction biologique la plus coûteuse en terme d'énergie chez les endothermes (les animaux capables de réguler leur température) (Bicego et al., 2007).

Selon Komagata et al., leurs résultats confirment cette théorie pendant le SP (Komagata et al., 2019), en envisageant que les endothermes ont développé des circuits permettant d'exprimer du SP de façon opportuniste, lorsque le besoin de thermoréguler est minime (donc lorsque nous sommes dans la ZTN) et inversement, de supprimer le SP lorsqu'il y a besoin de thermoréguler (Schmidt, 2014). Leurs résultats suggèrent donc la présence d'un mécanisme neuronal, impliquant les neurones MCH, qui va moduler le SP en fonction de la température ambiante.

5.5.2 DISCUSSION SUR L'EFFET DU VOLTAGE SUR LE SOMMEIL PARADOXAL

Nous avons montré ici un lien direct entre puissance du voltage appliqué pendant l'imagerie fUS et augmentation du temps passé en SP, exprimé comme le pourcentage de SP par rapport au ST (Figure 85). C'est au plus fort voltage, 25V, que nous avons atteint le plus fort pourcentage de SP par rapport au ST qui est en moyenne de 22,7% ($\pm 2,7$). Nous avons donc apporté la preuve directe qu'un changement de voltage a un effet direct sur le SP, mais quel est le mécanisme pouvant expliquer cet effet ?

Les ultrasons sont plutôt employés pour leur effet d'ordre mécanique. Une étude réalisée sur le ver *Caenorhabditis elegans* montre que ce dernier ne réagit plus aux ultrasons si dépourvus de ses récepteurs mécano-sensibles, confirmant l'action mécanique des ultrasons focalisés (Kubanek et al., 2018). L'utilisation des ultrasons pour moduler l'activité neuronale (neuromodulation), via une excitation ou inhibition des

neurones dans la zone ciblée par les ultrasons, est étudiée depuis quelques années (voir [Naor et al., 2016](#) pour une revue sur le sujet). Il s'agit dans ce cas principalement d'ultrasons focalisés et à basse fréquence, contrairement aux ultrasons que nous utilisons ici pour l'imagerie. Il se pourrait alors que leur action soit très différente.

Les ondes ultrasonores sont des ondes mécaniques de compression. Aux fréquences élevées, une partie de l'énergie contenue dans l'onde ultrasonore est absorbée localement par les tissus au cours de la propagation engendrant ainsi une augmentation locale de température qui peut ensuite diffuser vers les tissus voisins. De plus, comme cela a été montré lors de mesures calibrées (Figure 84), une augmentation de la tension d'émission de sondes ultrasonores engendre une augmentation de température locale, de l'ordre de 0,5°C à 4,5°C. Or, une augmentation de température, même faible, peut entraîner une activation neuronale ([Moser et al., 1993](#)). Un changement de température peut entraîner des ouvertures des canaux sodiques le long de l'axone des neurones ([Wells et al., 2007](#)), ou des canaux potassiques TREK ([Schneider et al., 2014](#)). Il est également possible de stimuler des canaux de la famille des TRPV (pour « *Transient Receptor Potential Vanilloïde* » en anglais) au niveau des membranes neuronales à l'aide de nanoparticules magnétiques excitées dans un champ électromagnétique qui vont alors produire de la chaleur ([Huang et al., 2010](#); [Chen et al., 2015](#)). La vitesse à laquelle la température change peut également jouer un rôle sur l'activation neuronale ([Rabbitt et al., 2016](#)). Enfin, dans des proportions plus importantes, il a été montré qu'une augmentation abrupte et locale de la température grâce à la lumière infrarouge entraîne un changement transitoire de la polarité de la membrane cellulaire, permettant sa dépolarisation spontanée ([Shapiro et al., 2012](#)).

Il se trouve que lorsque nous évoquons le voltage, nous parlons du voltage appliqué aux transducteurs piézoélectriques. Augmenter cette valeur de voltage permet souvent d'améliorer le ratio signal/bruit, obtenant ainsi une meilleure qualité d'image. Le fait d'augmenter le voltage des transducteurs augmente l'énergie distribuée dans le milieu traversé par les ultrasons, et donc augmente la température localement sous la sonde. Une augmentation de la température cérébrale estimée à 1,6°C à 4,5°C entraîne alors plus de SP. Il est intéressant de noter que les mesures calibrées de la chauffe ultrasonore ont été réalisées sur fantôme de test thermique, c'est-à-dire sur un corps inerte. De plus, ces mesures sont faites dans l'objectif de mesurer une augmentation maximale dans le cadre de tests effectués pour l'obtention d'agrément pour l'utilisation d'un nouveau matériel en pré-clinique mais surtout en recherche clinique. Or, ces fantômes de test thermique ne prennent pas en compte deux paramètres importants. Le premier est le coefficient d'absorption des ultrasons par les tissus qui se trouve généralement à une valeur de 0,6 dB/MHz/cm. Dans le cas de ces tests calibrés, qui sont réalisés dans l'eau où ce coefficient est à 0, il est considéré comme étant égal à 0,3 dB/MHz/cm afin de prendre une valeur qui reste inférieure à celle des tissus, dans l'optique d'obtenir des valeurs maximales d'augmentation de température avec une marge de sécurité pour la recherche clinique. Ainsi, ce premier paramètre est sous-estimé et peut déjà influencer la véritable augmentation de température cérébrale (en la surestimant). Le deuxième paramètre non pris en compte est le facteur de perfusion, car en effet, le cerveau est un organe soumis à des mouvements de liquide (le sang) qui peuvent donc entraîner des variations de la température. Comme au niveau de la peau où la vasoconstriction ou dilatation permet de modifier l'échange thermique entre le corps et l'extérieur, dans le cerveau les flux sanguins peuvent permettre de réguler la température. Ne pas tenir compte de ce facteur de perfusion entraîne également une surestimation de l'augmentation de la température cérébrale. Ainsi, les valeurs mesurées à 8V, 15V et 25V seraient potentiellement inférieures à 0,5°C, 1,6°C et 4,5°C. Il serait intéressant d'effectuer ces mesures de température aux différents voltages sur animal afin de quantifier exactement la chauffe entraînée par l'absorption d'ondes ultrasonores dans des conditions naturelles.

5.5.3 DISCUSSION SUR L'EFFET DU CHOIX DU PLAN D'IMAGERIE SUR LE SOMMEIL PARADOXAL

Le choix du plan joue ici un rôle très important dans l'effet de l'imagerie fUS sur le SP. On voit ici que seulement lorsque la sonde est placée au-dessus de β -3,6 mm on obtient une augmentation significative du temps passé en SP et dans une moindre mesure pour β -5,0 mm (Figure 86).

Si la position de la sonde est si importante, on peut partir du principe que les régions situées directement dans le plan d'imagerie sont également importantes dans cet effet observé. Il est alors intéressant de noter qu'à β -3,6 mm nous retrouvons l'hypothalamus latéral postérieur (Figure 87), où se situent les neurones MCH (Bittencourt et al., 1992). Notons qu'à β 0 mm nous n'avons pas d'hypothalamus alors qu'à β -5,0 mm nous en avons une infime partie.

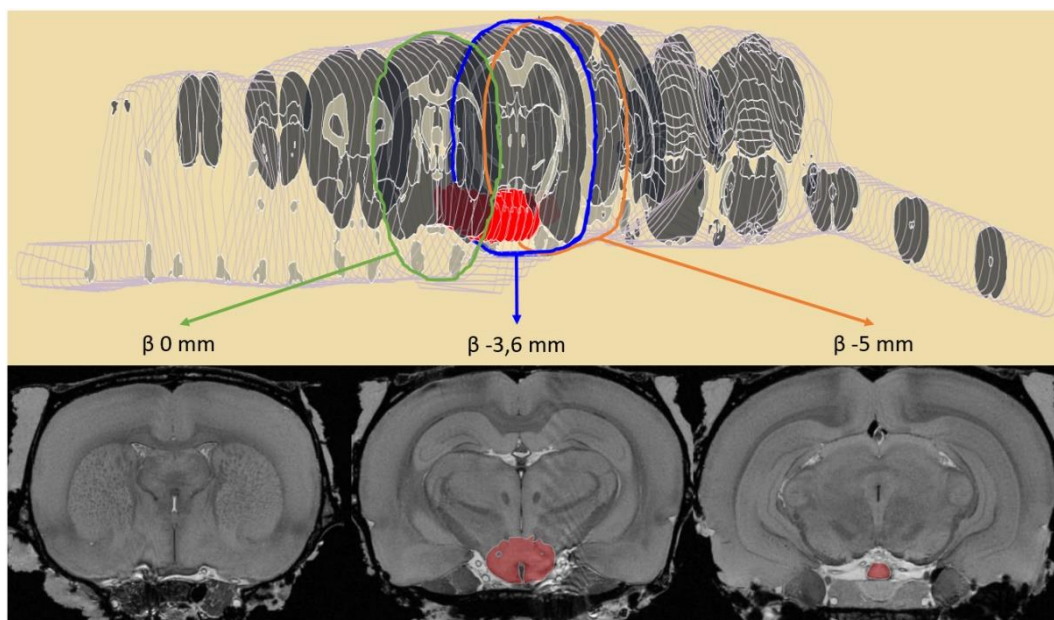


Figure 87 : Représentation 3D du cerveau du rat et des trois plans utilisés ainsi que de la position de l'hypothalamus.

Les trois plans utilisés sont entourés sur la représentation 3D en couleur (vert, bleu et orange) et sont affichés en dessous. La région hypothalamique est marquée en rouge. On observe que seul le plan à β -3,6 mm, et dans une moindre mesure le plan à β -5 mm, contient de l'hypothalamus postérieur, où se situent les neurones MCH. A β 0 mm le plan est en dehors de la région hypothalamique.

Figure obtenue en utilisant Scalable Brain Atlas (Bakker et al., 2015).

Comme nous l'avons déjà abordé plus tôt dans ce chapitre, ces neurones MCH ont récemment été trouvés responsables de la sensibilité du SP à la température ambiante (Komagata et al., 2019), mais des études antérieures ont déjà montré l'influence de ces neurones sur le SP. Les neurones MCH, qui projettent dans l'ensemble du système nerveux central (Bittencourt et al., 1992; Peyron et al., 1998), sont fortement actifs pendant le SP et l'injection intracérébroventriculaire (ICV) de MCH entraîne une augmentation dose-dépendante du temps passé en SP et en sommeil lent dans une moindre mesure (Verret et al., 2003) alors que l'injection ICV d'antagonistes de MCH entraîne la suppression du SP (Monti et al., 2013). L'activation optogénétique des neurones MCH pendant le sommeil lent entraîne une transition vers le SP (Vetrivelan et al., 2016) et augmente la durée des épisodes de SP (Jego et al., 2013) alors que leur activation pendant l'éveil n'a aucun effet et leur ablation contrôlée augmente l'éveil et réduit le temps passé en sommeil lent mais n'affecte pas le SP (Tsunematsu et al., 2014). L'excitation chémo-génétique des neurones MCH augmente la profondeur du sommeil lent, ce qui se traduit par une augmentation de la puissance des

oscillations delta (Blanco-Centurion et al., 2016) et entraîne la transition du sommeil lent au SP, facilitant ainsi l'initiation et le maintien du SP (Varin et al., 2018).

Comme l'imagerie fUS à fort voltage entraîne une plus forte absorption de l'énergie des ondes ultrasonores elle entraîne également une augmentation locale de la température et une chauffe des régions cérébrales sous-jacentes. Il serait alors possible que ces neurones MCH dont l'activité est modulée par la température ambiante (Komagata et al., 2019) soient sensibles à une chauffe localisée et entraînent donc une modification au niveau du temps passé en SP. Il serait intéressant de voir ce que des sessions d'enregistrements à β 0 mm et β -5,0 mm à 25V donneraient sur le SP, pour vérifier si cette chauffe localisée à 25V reste focalisée ou s'elle s'étend et donc entraîne une modification de la structure du SP. Il serait d'autant plus intéressant de mesurer directement la température cérébrale à différents points du cerveau pendant des enregistrements avec toutes les conditions citées ici afin de déterminer l'étendue de l'augmentation de température.

5.6 PERSPECTIVES

Il serait intéressant dans un premier temps de confirmer que l'effet de l'imagerie fUS passe par un échauffement cérébral lié à l'absorption des ondes ultrasonores émises à très haute fréquence, et de quantifier cet échauffement en conditions réelles. Il serait possible de mesurer les variations de température à différents endroits du cerveau en implantant des thermistances (résistances dont la valeur change en fonction de la température) et de tester les différentes conditions d'imagerie testées dans ces expérimentations. Il nous serait alors possible de comparer les valeurs obtenues pendant les mesures calibrées sur fantôme de test thermique et celles obtenues en conditions réelles, c'est-à-dire sur animal avec le réel coefficient d'absorption des tissus et le facteur de perfusion en plus. Ensuite, une augmentation du nombre de plans d'imagerie nous permettrait de mesurer les variations du phénomène décrit ici sur le SP plus finement. Cela nous permettrait également de vérifier à quelle distance cet effet de la fUS est observable, notamment par rapport au plan d'imagerie β -3,6 mm. Ensuite, dans la continuité de ces expériences, il serait intéressant de voir ce qu'une inhibition des neurones MCH combinée à l'imagerie fUS modifierait au niveau de la structure du SP. En effet, nous supposons ici que l'effet de la fUS passe par une stimulation thermique de ces neurones MCH, comme montré par Komagata et al. (Komagata et al., 2019), nous pourrions ainsi voir si leur inhibition entraîne une absence d'effet de la fUS, auquel cas cette hypothèse serait validée, ou au contraire si nous pouvons toujours moduler le SP par l'absorption d'ondes ultrasonores alors cela voudrait dire qu'un autre mécanisme ou une autre région cérébrale entre en jeu. Enfin, il apparaît également nécessaire de vérifier que cet échauffement cérébral est sans danger pour l'animal, en étudiant différents paramètres physiologiques complémentaires.

Si et seulement si cet effet n'est pas nocif, et que cet échauffement cérébral est maîtrisé (courbe prédictive de l'échauffement cérébral en fonction de la tension d'émission des ondes ultrasonores comme lors des mesures calibrées), il serait peut-être envisageable d'utiliser cette « hyperthermie douce » comme moyen thérapeutique pour augmenter le temps passé en sommeil paradoxal.

En effet, plusieurs troubles neurodégénératifs et anxieux sont associés à des disruptions des cycles de sommeil et notamment à des troubles du sommeil paradoxal (Palagini et al., 2013), comme c'est le cas pour la maladie d'Alzheimer par exemple (Vitiello et al., 1992; Vitiello and Borson, 2001) ou le trouble de stress post-traumatique (TSPT) (Mellman et al., 2002, 2007; Pace-Schott et al., 2015). Peut-être qu'une piste thérapeutique pour traiter ces troubles, ou au moins traiter les symptômes de ces troubles, serait de trouver un moyen non-invasif d'améliorer l'architecture de leur sommeil et d'augmenter la quantité de sommeil paradoxal, pour revenir dans des fourchettes normales.

Nous avons déjà évoqué dans ce manuscrit le nettoyage du cerveau qui a lieu pendant le sommeil (Jessen et al., 2015). Une possibilité serait que ce nettoyage ait lieu pendant le sommeil paradoxal et serait facilité par l'hyperémie que nous y observons, puisque le liquide céphalo rachidien qui permet ce nettoyage circule dans les espaces périvasculaires et son flux est facilité par la pulsativité des vaisseaux (Iliff et al., 2012, 2013). Il serait alors peut-être possible d'améliorer l'efficacité de ce nettoyage en augmentant le temps passé en sommeil paradoxal pour réduire les risques d'accumulation des toxines dans le cerveau, telles les plaques β -amyloïdes dont l'accumulation a été reliée au développement de la maladie d'Alzheimer (Bateman et al., 2006; Peng et al., 2016; Plog and Nedergaard, 2018).

Conclusion générale

Ma thèse avait pour but d'étudier le sommeil paradoxal à l'aide de l'imagerie ultrasonore fonctionnelle, combinée à l'enregistrement des potentiels de champ locaux au niveau de l'hippocampe dorsal ; étude basée sur deux observations : la première étant que lors du sommeil paradoxal, un afflux sanguin massif et spécifique avait été observé dans une étude précédente sur un plan unique du cerveau, la deuxième étant que le temps de sommeil passé en sommeil paradoxal était supérieur à la moyenne de la littérature chez nos animaux.

Le sommeil est un état universel, observable dans de nombreuses espèces animales différentes, et qui se divise, chez les mammifères et les oiseaux et possiblement les reptiles, en deux grands types : le sommeil lent et le sommeil paradoxal. Étudié depuis plusieurs décennies déjà, le sommeil paradoxal a pu être caractérisé (mouvements oculaires rapides observables dans la plupart des espèces animales, atonie musculaire et activité électrique cérébrale proche de celle de l'éveil) et de nombreuses fonctions différentes lui ont été prêtées (telles que le développement du cerveau, la mémoire ou encore la gestion des émotions), cependant il reste encore assez méconnu aujourd'hui.

En 2018, conjointement avec une équipe de l'UPMC, notre équipe a permis de mettre en évidence que le sommeil paradoxal était également caractérisé par un afflux sanguin massif dans le cerveau, dépassant les niveaux observables pendant tout autre état de vigilance, et que cet afflux présentait une partie tonique et une partie phasique, cette-dernière fortement corrélée aux pics d'activité gamma rapide (80-120 Hz) mesurables dans l'hippocampe. Une telle hyperémie est nécessairement énergivore, ce qui va à l'encontre de l'idée d'une conservation d'énergie attribuée au sommeil dans sa globalité. Ce phénomène impressionnant doit donc jouer un rôle important pour avoir été maintenu à travers l'évolution, mais quel est-il ? L'étude précédente n'a malheureusement caractérisé cette observation que sur un seul plan coronal, limitant ainsi l'étude de ce phénomène.

L'objectif de mon premier projet de thèse a donc été d'étendre l'observation de ce phénomène à l'ensemble du cerveau, pour caractériser totalement ce phénomène et vérifier d'une part si cette observation pouvait être faite dans le reste du cerveau, et d'autre part si toutes les régions cérébrales étaient activées de la même manière pendant le sommeil paradoxal, et si non, essayer de comprendre pourquoi. Il a donc fallu remettre en place un dispositif expérimental et la méthodologie associée pour obtenir pour la première fois une caractérisation exhaustive de l'activité vasculaire cérébrale pendant le sommeil paradoxal sur une très grande partie du cerveau du rat (deux tiers du volume total).

Nous avons ainsi pu acquérir des données sur l'activité vasculaire dans plus de deux cent cinquante régions cérébrales, couvrant la quasi-totalité du cerveau du rat, pendant le sommeil paradoxal. L'étude de ces données a d'abord confirmé la présence d'une hyperémie spécifique au sommeil paradoxal dans l'ensemble de ces régions par rapport aux autres états de vigilance. Nous avons également pu mettre en évidence des différences notables d'amplitude de cette hyperémie entre les régions basales (complexe amygdaloïde et hypothalamus) et le reste du cerveau où elle y est plus forte. De plus, nous avons mis en évidence des corrélations hétérogènes dans les différentes régions du cerveau avec les composantes tonique et phasique du sommeil paradoxal, les régions sous-corticales étant plutôt activées de manière tonique alors que les régions corticales l'étaient de manière phasique. Ensuite, dans la continuité de l'étude précédente, l'analyse des données LFP confirme la présence d'un lien entre l'activité électrique du cerveau et l'activité vasculaire avec notamment une forte corrélation entre l'activité thêta et gamma moyen avec l'ensemble des régions cérébrales. Nous nous sommes également intéressés à l'activité vasculaire des gros groupes de vaisseaux (artères et veines) pour comprendre d'où vient l'afflux sanguin massif caractéristique du SP, mettant ainsi en évidence un afflux provenant principalement de la partie rostrale du cerveau.

Enfin, nos analyses détaillées des régions cérébrales nous ont permis de mettre en évidence une dissociation dans l'activité des complexes amygdaloïdes avec le reste du cerveau, montrant que les différents noyaux constituant ces complexes corréleraient bien moins avec le reste des régions cérébrales. De plus, en étudiant la dynamique de la corrélation entre les complexes amygdaloïdes et l'ensemble du cerveau, on observe que la décorrélation s'opère lorsque les épisodes de sommeil paradoxal dépassent deux minutes.

L'amygdale joue un rôle important dans la régulation des émotions et potentiellement ce rôle se joue principalement pendant le sommeil paradoxal. Une possible explication à cette déconnexion que nous observons avec l'activité vasculaire du reste du cerveau pourrait venir de cette fonction et donc de la nécessité de découpler l'activité de gestion émotionnelle de celle des autres régions cérébrales et notamment de l'encodage de la mémoire à long terme.

Cependant, l'activité que nous mesurons étant très supérieure à tous les niveaux mesurés même pendant l'éveil, il se pourrait qu'elle ne soit pas exclusivement liée à une activité neuronale, mais peut-être également à une activité physiologique. Nous serions alors en train d'imager un découplage neurovasculaire. Il y a donc peut-être un lien entre cette hyperémie et un phénomène purement physiologique, comme le nettoyage du cerveau qui implique une circulation du liquide céphalo-rachidien dans l'espace périvasculaire avec un entraînement par la pulsativité des vaisseaux sanguins.

Lors de l'acquisition des données du premier projet, nous nous sommes rendu compte que nous avions une grande quantité de sommeil paradoxal. En étudiant la littérature, nous avons alors noté que nos pourcentages de sommeil paradoxal (20-22%) étaient plus élevés que dans la littérature (11-16%).

L'objectif de la deuxième partie de ma thèse a donc été de comprendre pour quelle raison nous avons un « excès » de sommeil paradoxal par rapport à la normale. Une analyse de la littérature nous a permis de nous orienter tout d'abord vers un effet de la température ambiante, or, des tests préliminaires nous ont permis de définir que bien que la température ambiante exerce une influence sur le sommeil paradoxal, notre fort pourcentage de sommeil paradoxal par rapport au temps de sommeil total était en réalité lié au protocole d'imagerie fUS lui-même. Cette observation a été faite en comparant les quantités de sommeil paradoxal chez des animaux préparés pour l'imagerie fUS, l'imageur étant soit allumé soit éteint. Nous nous sommes alors orientés vers l'examen de deux paramètres d'acquisition différents : le voltage et la position de la sonde.

Nous avons alors pu observer, en comparant les données acquises sur huit rats, qu'à fort voltage (15 et 25 V) nous obtenions une augmentation significative du temps passé en sommeil paradoxal (nous passons de 8,2% \pm 1,2 à respectivement 21% \pm 2,2 -22,7% \pm 2,7). Or, à faible voltage (8 V) il n'y a pas de différence significative avec la condition sans imagerie (OFF) (nous passons de 8 à 12% seulement). De plus, la position de la sonde également apparaît importante puisqu'on ne voit une augmentation significative du temps passé en SP seulement lorsque celle-ci se trouve au-dessus de β -3,6 mm (et dans une moindre mesure à β -5 mm).

Un mécanisme probable de l'augmentation de la quantité de sommeil paradoxal est un effet de chauffe induit par l'absorption des ondes ultrasonores émises à très haute fréquence (15MHz) et qui est plus ou moins important selon le voltage utilisé. De précédentes mesures de température effectuées sur des fantômes de test thermique ont permis de montrer une augmentation maximale de la température locale proportionnelle à la tension d'émission des ultrasons, allant de 0,6°C à 4,5°C pour les voltages utilisés. Cette chauffe localisée, présentant un effet maximum autour de β -3,6 mm, pourrait venir stimuler les régions

sous-jacentes, parmi lesquelles on retrouve l'hypothalamus postérieur qui contient les neurones MCH, responsables de la sensibilité du sommeil paradoxal à la température ambiante. Il est alors possible que ces neurones soient directement sensibles à une augmentation de la température cérébrale.

Les différents résultats obtenus au cours de ces deux projets distincts nous ont amené à envisager plusieurs suites possibles à ces travaux.

D'un point de vue simplement technique, l'utilisation de sonde matricielle permettrait de développer l'imagerie comportementale sur animal éveillé et libre de ses mouvements. Outre les quelques obstacles liés notamment au poids de la sonde, cette technique devrait bientôt être disponible et permettre de faire une véritable étude 3D du cerveau entier du rat pendant le SP et les autres états de vigilance et même pendant des tâches comportementales.

De façon globale, il serait également intéressant d'étudier ce qui se passe pendant le sommeil lent. De nombreuses fonctions et mécanismes sont déjà connus et ont été bien étudiés pendant le sommeil lent mais jamais en fUS, comme l'encodage de la mémoire qui passerait par une communication entre l'hippocampe et le cortex *via* les *ripples* qui voyageraient entre ces deux régions. Il serait donc intéressant de voir comment l'activité vasculaire traduit, dans l'exemple pris, cette communication supposée de l'hippocampe avec le cortex. Nous observons par exemple des vagues d'activation vasculaire dans le cortex pendant le sommeil lent, seraient-elles liées à une fonction connue ?

Comme il existe un lien entre dérèglement des cycles de sommeil, et notamment diminution du temps passé en sommeil paradoxal, et développement de maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer, ou de troubles anxieux, il pourrait être intéressant d'étudier l'effet d'une augmentation forcée du temps passé en sommeil paradoxal sur ces différents troubles, en utilisant une « hyperthermie douce » modérée et contrôlée par ultrasons comme moyen thérapeutique.

Une autre suite possible serait l'étude plus approfondie de l'activité vasculaire de l'amygdale pendant le sommeil paradoxal et essayer de comprendre pourquoi elle ne fait pas la même chose que les autres régions. Il serait alors intéressant de mener une étude comportementale qui viserait à déclencher de fortes activations de l'amygdale, via des émotions particulières, en éveil et voir ce qui se passe ensuite pendant le sommeil lent et paradoxal.

Enfin, il reste encore la possibilité que l'hyperémie mesurée ne soit pas liée exclusivement à l'activité neuronale, mais que nous imaginons ici en fait un découplage neurovasculaire. Une étude couplant à la fois imagerie fUS et imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permettrait d'apporter des éléments de réponse. Une autre possibilité, si cette activité n'est pas purement neuronale, serait de relier cette hyperémie à une fonction physiologique, comme le nettoyage du cerveau, via le système glymphatique.

BIBLIOGRAPHIE

- Adam, K. (1980). Sleep as a Restorative Process and a Theory to Explain Why. In *Progress in Brain Research*, P.S. McConnell, G.J. Boer, H.J. Romijn, N.E. Van De Poll, and M.A. Corner, eds. (Elsevier), pp. 289–305.
- Albus, H., Vansteensel, M.J., Michel, S., Block, G.D., and Meijer, J.H. (2005). A GABAergic Mechanism Is Necessary for Coupling Dissociable Ventral and Dorsal Regional Oscillators within the Circadian Clock. *Current Biology* 15, 886–893. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.03.051>.
- Arendt, J. (1994). *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland* (Springer Science & Business Media).
- Arendt, J. (1998). Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology. *Rev Reprod* 3, 13–22. <https://doi.org/10.1530/ror.0.0030013>.
- Arnulf, I. (2004). *Comment rêvons-nous ?* (Le Pommier).
- Arnulf, I. (2012). REM sleep behavior disorder: Motor manifestations and pathophysiology. *Movement Disorders* 27, 677–689. <https://doi.org/10.1002/mds.24957>.
- Arnulf, I. (2013). Dream imagery, rapid eye movement sleep behavior disorder, and hallucinations. *Sleep Biol. Rhythms* 11, 15–20. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2012.00546.x>.
- Arnulf, I., Brion, A., Pottier, M., and Golmard, J.-L. (2011). Ring the Bell for Matins: Circadian Adaptation to Split Sleep by Cloistered Monks and Nuns. *Chronobiology International* 28, 930–941. <https://doi.org/10.3109/07420528.2011.624436>.
- Aserinsky, E., and Kleitman, N. (1953). Regularly Occurring Periods of Eye Motility, and Concomitant Phenomena, during Sleep. *Science* 273–274. .
- Attwell, D., and Iadecola, C. (2002). The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends in Neurosciences* 25, 621–625. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(02\)02264-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(02)02264-6).
- Attwell, D., Buchan, A.M., Charkak, S., Lauritzen, M., MacVicar, B.A., and Newman, E.A. (2010). Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature* 468, 232–243. <https://doi.org/10.1038/nature09613>.
- Aulsebrook, A.E., Jones, T.M., Mulder, R.A., and Lesku, J.A. (2018). Impacts of artificial light at night on sleep: A review and prospectus. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological and Integrative Physiology* 329, 409–418. <https://doi.org/10.1002/jez.2189>.
- Aydin, A.-K., Haselden, W.D., Goulam Houssen, Y., Pouzat, C., Rungta, R.L., Demené, C., Tanter, M., Drew, P.J., Charkak, S., and Boido, D. (2020). Transfer functions linking neural calcium to single voxel functional ultrasound signal. *Nat Commun* 11, 2954. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16774-9>.
- Baglioni, C., Spiegelhalder, K., Lombardo, C., and Riemann, D. (2010). Sleep and emotions: A focus on insomnia. *Sleep Medicine Reviews* 14, 227–238. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2009.10.007>.
- Bakker, R., Tiesinga, P., and Kötter, R. (2015). The Scalable Brain Atlas: Instant Web-Based Access to Public Brain Atlases and Related Content. *Neuroinform* 13, 353–366. <https://doi.org/10.1007/s12021-014-9258-x>.
- Basheer, R., Strecker, R.E., Thakkar, M.M., and McCarley, R.W. (2004). Adenosine and sleep–wake regulation. *Progress in Neurobiology* 73, 379–396. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.06.004>.

- Bateman, R.J., Munsell, L.Y., Morris, J.C., Swarm, R., Yarasheski, K.E., and Holtzman, D.M. (2006). Human amyloid- β synthesis and clearance rates as measured in cerebrospinal fluid in vivo. *Nat Med* *12*, 856–861. <https://doi.org/10.1038/nm1438>.
- Bear, M., Connors, B., and Paradiso, M.A. (2020). *Neuroscience: Exploring the Brain, Enhanced Edition: Exploring the Brain, Enhanced Edition* (Jones & Bartlett Learning).
- Bergel, A., Deffieux, T., Demené, C., Tanter, M., and Cohen, I. (2018). Local hippocampal fast gamma rhythms precede brain-wide hyperemic patterns during spontaneous rodent REM sleep. *Nature Communications* *9*, 5364. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07752-3>.
- Bergel, A., Tiran, E., Deffieux, T., Demené, C., Tanter, M., and Cohen, I. (2020). Adaptive modulation of brain hemodynamics across stereotyped running episodes. *Nat Commun* *11*, 6193. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19948-7>.
- Berger, R.J. (1984). Slow wave sleep, shallow torpor and hibernation: Homologous states of diminished metabolism and body temperature. *Biological Psychology* *19*, 305–326. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(84\)90045-0](https://doi.org/10.1016/0301-0511(84)90045-0).
- Berger, R., and Philips, N. (1993). Sleep and Energy Conservation. *Physiology* *8*, 276–281. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1993.8.6.276>.
- Bertolo, H., Paiva, T., Pessoa, L., Mestre, T., Marques, R., and Santos, R. (2003). Visual dream content, graphical representation and EEG alpha activity in congenitally blind subjects. *Cognitive Brain Research* *8* .
- Bicego, K.C., Barros, R.C.H., and Branco, L.G.S. (2007). Physiology of temperature regulation: Comparative aspects. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology* *147*, 616–639. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2006.06.032>.
- Bimbard, C., Demene, C., Girard, C., Radtke-Schuller, S., Shamma, S., Tanter, M., and Boubenec, Y. (2018). Multi-scale mapping along the auditory hierarchy using high-resolution functional UltraSound in the awake ferret. <https://doi.org/10.1101/249417>.
- Bittencourt, J.C., Presse, F., Arias, C., Peto, C., Vaughan, J., Nahon, J.-L., Vale, W., and Sawchenko, P.E. (1992). The melanin-concentrating hormone system of the rat brain: An immuno- and hybridization histochemical characterization. *Journal of Comparative Neurology* *319*, 218–245. <https://doi.org/10.1002/cne.903190204>.
- Blanco-Centurion, C., Liu, M., Konadhode, R.P., Zhang, X., Pelluru, D., van den Pol, A.N., and Shiromani, P.J. (2016). Optogenetic activation of melanin-concentrating hormone neurons increases non-rapid eye movement and rapid eye movement sleep during the night in rats. *European Journal of Neuroscience* *44*, 2846–2857. <https://doi.org/10.1111/ejn.13410>.
- Blumberg, M.S., and Seelke, A.M.H. (2010). The form and function of infant sleep: From muscle to neocortex. In *Oxford Handbook of Developmental Behavioral Neuroscience*, (New York, NY, US: Oxford University Press), pp. 391–423.
- Blumberg, M.S., Seelke, A.M.H., Lowen, S.B., and Karlsson, K.Æ. (2005). Dynamics of sleep-wake cyclicity in developing rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences* *102*, 14860–14864. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506340102>.
- Blumberg, M.S., Coleman, C.M., Gerth, A.I., and McMurray, B. (2013). Spatiotemporal Structure of REM Sleep Twitching Reveals Developmental Origins of Motor Synergies. *Current Biology* *23*, 2100–2109. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.08.055>.

- Blumberg, M.S., Dooley, J.C., and Sokoloff, G. (2020). The developing brain revealed during sleep. *Current Opinion in Physiology* 15, 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.11.002>.
- Borbély, A.A., Daan, S., Wirz-Justice, A., and Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res* 25, 131–143. <https://doi.org/10.1111/jsr.12371>.
- Bottary, R., Seo, J., Daffre, C., Gazecki, S., Moore, K.N., Kopotiyenko, K., Dominguez, J.P., Gannon, K., Lasko, N.B., Roth, B., et al. (2020). Fear extinction memory is negatively associated with REM sleep in insomnia disorder. *Sleep* 43, zsa007. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsa007>.
- Boyce, R., Glasgow, S.D., Williams, S., and Adamantidis, A. (2016). Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation. *Science* 352, 812–816. <https://doi.org/10.1126/science.aad5252>.
- Boyce, R., Williams, S., and Adamantidis, A. (2017). REM sleep and memory. *Current Opinion in Neurobiology* 44, 167–177. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.05.001>.
- Brunner, C., Grillet, M., Sans-Dublanc, A., Farrow, K., Lambert, T., Macé, E., Montaldo, G., and Urban, A. (2020). A Platform for Brain-wide Volumetric Functional Ultrasound Imaging and Analysis of Circuit Dynamics in Awake Mice. *Neuron* 108, 861–875.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.09.020>.
- Buijs, F.N., León-Mercado, L., Guzmán-Ruiz, M., Guerrero-Vargas, N.N., Romo-Nava, F., and Buijs, R.M. (2016). The Circadian System: A Regulatory Feedback Network of Periphery and Brain. *Physiology* 37, 170–181. <https://doi.org/10.1152/physiol.00037.2015>.
- Buzsáki, G. (2015). Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus* 25, 1073–1188. <https://doi.org/10.1002/hipo.22488>.
- Buzsáki, G., Kaila, K., and Raichle, M. (2007). Inhibition and Brain Work. *Neuron* 56, 771–783. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.11.008>.
- Buzsáki, G., Anastassiou, C.A., and Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience* 13, 407–420. <https://doi.org/10.1038/nrn3241>.
- C. Von Economo (1917). *Die encephalitis lethargica*. 253–331. .
- Cappuccio, F.P., Taggart, F.M., Kandala, N.-B., Currie, A., Peile, E., Stranges, S., and Miller, M.A. (2008). Meta-Analysis of Short Sleep Duration and Obesity in Children and Adults. *Sleep* 37, 619–626. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.5.619>.
- Cappuccio, F.P., D’Elia, L., Strazzullo, P., and Miller, M.A. (2009). Quantity and Quality of Sleep and Incidence of Type 2 Diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 33, 414–420. <https://doi.org/10.2337/dc09-1124>.
- Cappuccio, F.P., Cooper, D., D’Elia, L., Strazzullo, P., and Miller, M.A. (2011). Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European Heart Journal* 32, 1484–1492. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr007>.
- Cerri, M., Luppi, M., Tupone, D., Zamboni, G., and Amici, R. (2017). REM Sleep and Endothermy: Potential Sites and Mechanism of a Reciprocal Interference. *Frontiers in Physiology* 8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00624>.

- Chattu, V.K., Chattu, S.K., Burman, D., Spence, D.W., and Pandi-Perumal, S.R. (2019). The Interlinked Rising Epidemic of Insufficient Sleep and Diabetes Mellitus. *Healthcare* 7, 37. <https://doi.org/10.3390/healthcare7010037>.
- Chen, R., Romero, G., Christiansen, M.G., Mohr, A., and Anikeeva, P. (2015). Wireless magnetothermal deep brain stimulation. *Science* 347, 1477–1480. <https://doi.org/10.1126/science.1261821>.
- Chouvet, G., Mouret, J., Coindet, J., Siffre, M., and Jouvet, M. (1974). Bircadian period of sleep, waking cycle in "beyond time" isolation: A polygraphic study. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 37, 367–380. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(74\)90112-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(74)90112-6).
- Cirelli, C., and Tononi, G. (2008). Is Sleep Essential? *PLOS Biology* 6, e216. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060216>.
- Claron, J., Hingot, V., Rivals, I., Rahal, L., Couture, O., Deffieux, T., Tanter, M., and Pezet, S. (2021). Large-scale functional ultrasound imaging of the spinal cord reveals in-depth spatiotemporal responses of spinal nociceptive circuits in both normal and inflammatory states. *Pain* 162, 1047–1059. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002078>.
- Claustrat, B. (2014). L'évolution du rythme veille-sommeil au cours de l'histoire de l'humanité. Influence de la lumière artificielle. *Médecine du Sommeil* 17, 68–73. <https://doi.org/10.1016/j.msom.2013.09.002>.
- Clement, E.A., Richard, A., Thwaites, M., Ailon, J., Peters, S., and Dickson, C.T. (2008). Cyclic and Sleep-Like Spontaneous Alternations of Brain State Under Urethane Anaesthesia. *PLOS ONE* 3, e2004. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002004>.
- Cohen, D. (1972). Magnetoencephalography: Detection of the Brain's Electrical Activity with a Superconducting Magnetometer. *Science* 175, 664–666. <https://doi.org/10.1126/science.175.4022.664>.
- Colin, J., Timbal, J., Boutelier, C., Houdas, Y., and Siffre, M. (1968). Rhythm of the rectal temperature during a 6-month free-running experiment. *Journal of Applied Physiology* 25, 170–176. <https://doi.org/10.1152/jappl.1968.25.2.170>.
- Craigie, E.H. (1945). The Architecture of the Cerebral Capillary Bed. *Biological Reviews* 20, 133–146. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.1945.tb00446.x>.
- Crick, F., and Mitchison, G. (1983). The function of dream sleep. *Nature* 304, 111–114. <https://doi.org/10.1038/304111a0>.
- Cummings, J.L., and Cole, G. (2002). Alzheimer Disease. *JAMA* 287, 2335–2338. <https://doi.org/10.1001/jama.287.18.2335>.
- Czeisler, C.A., Weitzman, E.D., Moore-Ede, M.C., Zimmerman, J.C., and Knauer, R.S. (1980). Human Sleep: Its Duration and Organization Depend on Its Circadian Phase. *Science* 210, 1264–1267. <https://doi.org/10.1126/science.7434029>.
- Datta, S., and O'Malley, M.W. (2013). Fear Extinction Memory Consolidation Requires Potentiation of Pontine-Wave Activity during REM Sleep. *Journal of Neuroscience* 33, 4561–4569. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5525-12.2013>.
- Datta, S., Li, G., and Auerbach, S. (2008). Activation of phasic pontine-wave generator in the rat: a mechanism for expression of plasticity-related genes and proteins in the dorsal hippocampus and amygdala. *European Journal of Neuroscience* 27, 1876–1892. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06166.x>.

Dawson, D., and Encel, N. (1993). Melatonin and sleep in humans. *Journal of Pineal Research* 15, 1–12. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.1993.tb00503.x>.

De Gennaro, L., and Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Medicine Reviews* 7, 423–440. <https://doi.org/10.1053/smr.2002.0252>.

Deboer, T., Sanford, L.D., Ross, R.J., and Morrison, A.R. (1998). Effects of electrical stimulation in the amygdala on ponto-geniculo-occipital waves in rats. *Brain Research* 793, 305–310. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)00178-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)00178-4).

Dehaene, S., and Changeux, J.-P. (2011). Experimental and Theoretical Approaches to Conscious Processing. *Neuron* 70, 200–227. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.03.018>.

Demene, C., Payen, T., Dizeux, A., Barrois, G., Luc Gennisson, J., Bridal, L., and Tanter, M. (2014). Comparison of tumor microvasculature assessment via Ultrafast Doppler Tomography and Dynamic Contrast Enhanced Ultrasound. In 2014 IEEE International Ultrasonics Symposium, pp. 421–424.

Demené, C., Deffieux, T., Pernot, M., Osmanski, B.F., Biran, V., Gennisson, J.L., Sieu, L.A., Bergel, A., Franqui, S., Correas, J.M., et al. (2015). Spatiotemporal Clutter Filtering of Ultrafast Ultrasound Data Highly Increases Doppler and fUltrasound Sensitivity. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 34, 2271–2285. <https://doi.org/10.1109/TMI.2015.2428634>.

Demene, C., Baranger, J., Bernal, M., Delanoe, C., Auvin, S., Biran, V., Alison, M., Mairesse, J., Harribaud, E., Pernot, M., et al. (2017). Functional ultrasound imaging of brain activity in human newborns. *Science Translational Medicine* 9, eaah6756. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah6756>.

Demené, C., Robin, J., Dizeux, A., Heiles, B., Pernot, M., Tanter, M., and Perren, F. (2021). Transcranial ultrafast ultrasound localization microscopy of brain vasculature in patients. *Nat Biomed Eng* 5, 219–228. <https://doi.org/10.1038/s41551-021-00697-x>.

Dement, W. (1960). The Effect of Dream Deprivation. *Science* 131, 1705–1707. <https://doi.org/10.1126/science.131.3415.1705>.

Dement, W., and Kleitman, N. (1957a). The relation of eye movements during sleep to dream activity: An objective method for the study of dreaming. *Journal of Experimental Psychology* 53, 339–346. <https://doi.org/10.1037/h0048189>.

Dement, W., and Kleitman, N. (1957b). Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 9, 673–690. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(57\)90088-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(57)90088-3).

Dibner, C., Schibler, U., and Albrecht, U. (2010). The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol* 72, 517–549. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135821>.

Dizeux, A., Gesnik, M., Ahnine, H., Blaize, K., Arcizet, F., Picaud, S., Sahel, J.-A., Deffieux, T., Pouget, P., and Tanter, M. (2019). Functional ultrasound imaging of the brain reveals propagation of task-related brain activity in behaving primates. *Nat Commun* 10, 1400. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09349-w>.

Djouadi, F., and Léger, D. (2018). *Physiologie du sommeil*. 272–277. .

Dodet, P., Chavez, M., Leu-Semenescu, S., Golmard, J.-L., and Arnulf, I. (2015). Lucid Dreaming in Narcolepsy. *Sleep* 38, 487–497. <https://doi.org/10.5665/sleep.4516>.

- Drake, C.T., and Iadecola, C. (2007). The role of neuronal signaling in controlling cerebral blood flow. *Brain and Language* 102, 141–152. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2006.08.002>.
- Eban-Rothschild, A., Appelbaum, L., and de Lecea, L. (2018). Neuronal Mechanisms for Sleep/Wake Regulation and Modulatory Drive. *Neuropsychopharmacol.* 43, 937–952. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.294>.
- Ego-Stengel, V., and Wilson, M.A. (2010). Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat. *Hippocampus* 20, 1–10. <https://doi.org/10.1002/hipo.20707>.
- Ekirch, A.R. (2013). *At Day's Close: A History of Nighttime* (Hachette UK).
- Errico, C., Pierre, J., Pezet, S., Desailly, Y., Lenkei, Z., Couture, O., and Tanter, M. (2015). Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep super-resolution vascular imaging. *Nature* 527, 499–502. <https://doi.org/10.1038/nature16066>.
- Errico, C., Osmanski, B.-F., Pezet, S., Couture, O., Lenkei, Z., and Tanter, M. (2016). Transcranial functional ultrasound imaging of the brain using microbubble-enhanced ultrasensitive Doppler. *NeuroImage* 124, 752–761. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.037>.
- Fang, G., Xia, Y., Zhang, C., Liu, T., and Yao, D. (2010). Optimized single electroencephalogram channel sleep staging in rats. *Lab Anim* 44, 312–322. <https://doi.org/10.1258/la.2010.009081>.
- Ferini-Strambi, L., and Zucconi, M. (2000). REM sleep behavior disorder. *Clinical Neurophysiology* 111, S136–S140. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00414-4](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00414-4).
- Ferrier, J., Tiran, E., Deffieux, T., Tanter, M., and Lenkei, Z. (2020). Functional imaging evidence for task-induced deactivation and disconnection of a major default mode network hub in the mouse brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117, 15270–15280. <https://doi.org/10.1073/pnas.1920475117>.
- Florin, M. (2020). *Le sommeil à l'oeil nu* - CNRS Editions.
- Foulkes, W.D. (1962). Dream reports from different stages of sleep. *The Journal of Abnormal and Social Psychology* 65, 14–25. <https://doi.org/10.1037/h0040431>.
- Fredholm, B.B. (1985). On the Mechanism of Action of Theophylline and Caffeine. *Acta Medica Scandinavica* 217, 149–153. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1985.tb01650.x>.
- Freeman, R.D., and Li, B. (2016). Neural–metabolic coupling in the central visual pathway. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 371, 20150357. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0357>.
- Freud, S. (1900). *The Interpretation of Dreams*.
- Fuller, P., Sherman, D., Pedersen, N.P., Saper, C.B., and Lu, J. (2011). Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system. *Journal of Comparative Neurology* 519, 933–956. <https://doi.org/10.1002/cne.22559>.
- Fuller, P.M., Saper, C.B., and Lu, J. (2007). The pontine REM switch: past and present: The pontine REM switch. *The Journal of Physiology* 584, 735–741. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.140160>.
- Gamaldo, C.E., Shaikh, A.K., and McArthur, J.C. (2012). The Sleep–Immunity Relationship. *Neurologic Clinics* 30, 1313–1343. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2012.08.007>.

Garnier, G. (2019). *L'Oubli des peines: Une histoire du sommeil (1700-1850)* (Presses universitaires de Rennes).

Gesnik, M., Blaize, K., Deffieux, T., Gennisson, J.-L., Sahel, J.-A., Fink, M., Picaud, S., and Tanter, M. (2017). 3D functional ultrasound imaging of the cerebral visual system in rodents. *NeuroImage* *149*, 267–274. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.071>.

Gillette, M.U., and Tischkau, S.A. (1999). Suprachiasmatic nucleus: the brain's circadian clock. *Recent Prog. Horm. Res.* *54*, 33–58; discussion 58–59. .

Girardeau, G., Benchenane, K., Wiener, S.I., Buzsáki, G., and Zugaro, M.B. (2009). Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nature Neuroscience* *12*, 1222–1223. <https://doi.org/10.1038/nn.2384>.

Girardeau, G., Inema, I., and Buzsáki, G. (2017). Reactivations of emotional memory in the hippocampus–amygdala system during sleep. *Nat Neurosci* *20*, 1634–1642. <https://doi.org/10.1038/nn.4637>.

Gompf, H.S., and Anaclet, C. (2020). The neuroanatomy and neurochemistry of sleep-wake control. *Current Opinion in Physiology* *15*, 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.12.012>.

Grahnstedt, S., and Ursin, R. (1985). Platform sleep deprivation affects deep slow wave sleep in addition to REM sleep. *Behavioural Brain Research* *18*, 233–239. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(85\)90031-2](https://doi.org/10.1016/0166-4328(85)90031-2).

Green, A., Cohen-Zion, M., Haim, A., and Dagan, Y. (2017). Evening light exposure to computer screens disrupts human sleep, biological rhythms, and attention abilities. *Chronobiology International* *34*, 855–865. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1324878>.

Groch, S., Zinke, K., Wilhelm, I., and Born, J. (2015). Dissociating the contributions of slow-wave sleep and rapid eye movement sleep to emotional item and source memory. *Neurobiology of Learning and Memory* *122*, 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.08.013>.

Gujar, N., McDonald, S.A., Nishida, M., and Walker, M.P. (2011). A Role for REM Sleep in Recalibrating the Sensitivity of the Human Brain to Specific Emotions. *Cerebral Cortex* *21*, 115–123. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq064>.

Gulyani, S., Wu, M.-F., Nienhuis, R., John, J., and Siegel, J.M. (2002). Cataplexy-related neurons in the amygdala of the narcoleptic dog. *Neuroscience* *112*, 355–365. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00089-1](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00089-1).

Hablitz, L.M., Plá, V., Giannetto, M., Vinitsky, H.S., Stæger, F.F., Metcalfe, T., Nguyen, R., Benrais, A., and Nedergaard, M. (2020). Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow. *Nat Commun* *11*, 4411. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18115-2>.

Hamel, E. (2004). Cholinergic modulation of the cortical microvascular bed. In *Progress in Brain Research*, (Elsevier), pp. 171–178.

Hardin, P.E., Hall, J.C., and Rosbash, M. (1990). Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature* *343*, 536–540. <https://doi.org/10.1038/343536a0>.

Harding, E.C., Franks, N.P., and Wisden, W. (2019). The Temperature Dependence of Sleep. *Front. Neurosci.* *13*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00336>.

Harding, E.C., Franks, N.P., and Wisden, W. (2020). Sleep and thermoregulation. *Current Opinion in Physiology* *15*, 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.11.008>.

- Hasselmo, M.E., Bodelón, C., and Wyble, B.P. (2002). A Proposed Function for Hippocampal Theta Rhythm: Separate Phases of Encoding and Retrieval Enhance Reversal of Prior Learning. *Neural Computation* 14, 793–817. <https://doi.org/10.1162/089976602317318965>.
- Heller, H.C. (1988). Sleep and hypometabolism. *Can. J. Zool.* 66, 61–69. <https://doi.org/10.1139/z88-008>.
- Hilditch, C.J., and McHill, A.W. (2019). Sleep inertia: current insights. *Nat Sci Sleep* 11, 155–165. <https://doi.org/10.2147/NSS.S188911>.
- Hingot, V., Brodin, C., Lebrun, F., Heiles, B., Chagnot, A., Yetim, M., Gauberti, M., Orset, C., Tanter, M., Couture, O., et al. (2020). Early Ultrafast Ultrasound Imaging of Cerebral Perfusion correlates with Ischemic Stroke outcomes and responses to treatment in Mice. *Theranostics* 10, 7480–7491. <https://doi.org/10.7150/thno.44233>.
- Hong, C.C.-H., Harris, J.C., Pearlson, G.D., Kim, J.-S., Calhoun, V.D., Fallon, J.H., Golay, X., Gillen, J.S., Simmonds, D.J., van Zijl, P.C.M., et al. (2009). fMRI evidence for multisensory recruitment associated with rapid eye movements during sleep. *Hum Brain Mapp* 30, 1705–1722. <https://doi.org/10.1002/hbm.20635>.
- Hong, C.C.-H., Fallon, J.H., Friston, K.J., and Harris, J.C. (2018). Rapid Eye Movements in Sleep Furnish a Unique Probe Into Consciousness. *Frontiers in Psychology* 9. .
- Huang, H., Delikanli, S., Zeng, H., Ferkey, D.M., and Pralle, A. (2010). Remote control of ion channels and neurons through magnetic-field heating of nanoparticles. *Nature Nanotech* 5, 602–606. <https://doi.org/10.1038/nnano.2010.125>.
- Huerta, P.T., and Lisman, J.E. (1996). Low-frequency stimulation at the troughs of theta-oscillation induces long-term depression of previously potentiated CA1 synapses. *Journal of Neurophysiology* 75, 877–884. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.75.2.877>.
- Hutchison, I.C., and Rathore, S. (2015). The role of REM sleep theta activity in emotional memory. *Front Psychol* 6, 1439. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01439>.
- Iadecola, C. (2004). Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience* 5, 347–360. <https://doi.org/10.1038/nrn1387>.
- Iadecola, C. (2017). The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron* 96, 17–42. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.030>.
- Iliff, J.J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B.A., Peng, W., Gundersen, G.A., Benveniste, H., Vates, G.E., Deane, R., Goldman, S.A., et al. (2012). A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid. *Science Translational Medicine* 4, 147ra111-147ra111. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>.
- Iliff, J.J., Wang, M., Zeppenfeld, D.M., Venkataraman, A., Plog, B.A., Liao, Y., Deane, R., and Nedergaard, M. (2013). Cerebral Arterial Pulsation Drives Paravascular CSF-Interstitial Fluid Exchange in the Murine Brain. *Journal of Neuroscience* 33, 18190–18199. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1592-13.2013>.
- Imbault, M., Chauvet, D., Gennisson, J.-L., Capelle, L., and Tanter, M. (2017). Intraoperative Functional Ultrasound Imaging of Human Brain Activity. *Sci Rep* 7, 7304. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06474-8>.
- Izawa, S., Chowdhury, S., Miyazaki, T., Mukai, Y., Ono, D., Inoue, R., Ohmura, Y., Mizoguchi, H., Kimura, K., Yoshioka, M., et al. (2019). REM sleep-active MCH neurons are involved in forgetting hippocampus-dependent memories. *Science* 365, 1308–1313. <https://doi.org/10.1126/science.aax9238>.

- Jain, V., Langham, M.C., and Wehrli, F.W. (2010). MRI Estimation of Global Brain Oxygen Consumption Rate. *J Cereb Blood Flow Metab* 30, 1598–1607. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.49>.
- Jego, S., Glasgow, S.D., Herrera, C.G., Ekstrand, M., Reed, S.J., Boyce, R., Friedman, J., Burdakov, D., and Adamantidis, A.R. (2013). Optogenetic identification of a rapid eye movement sleep modulatory circuit in the hypothalamus. *Nat Neurosci* 16, 1637–1643. <https://doi.org/10.1038/nn.3522>.
- Jessen, N.A., Munk, A.S.F., Lundgaard, I., and Nedergaard, M. (2015). The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochemical Research* 40, 2583–2599. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1581-6>.
- Jouvet, M. (1991). Le sommeil paradoxal: Est-il le gardien de l'individuation psychologique? [Paradoxical sleep: Is it the guardian of psychological individuation?]. *Canadian Journal of Psychology/Revue Canadienne de Psychologie* 45, 148–168. <https://doi.org/10.1037/h0084291>.
- Jouvet, M. (2013). *De la science et des rêves: Mémoires d'un onirologue* (Odile Jacob).
- Jouvet, M., and Delorme, F. (1964). Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C.R. Soc. Biol.* 895–899. .
- Jouvet-Mounier, D., Astic, L., and Lacote, D. (1969). Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat, and guinea pig during the first postnatal month. *Developmental Psychobiology* 2, 216–239. <https://doi.org/10.1002/dev.420020407>.
- Kawamura, H., and Sawyer, C.H. (1965). Elevation in Brain Temperature during Paradoxical Sleep. *Science* 150, 912–913. <https://doi.org/10.1126/science.150.3698.912>.
- Kety, S.S. (1950). Circulation and metabolism of the human brain in health and disease. *The American Journal of Medicine* 8, 205–217. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(50\)90363-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(50)90363-9).
- Khodagholy, D., Gelinás, J.N., and Buzsáki, G. (2017). Learning-enhanced coupling between ripple oscillations in association cortices and hippocampus. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.aan6203>.
- Kim, S.-G., and Ogawa, S. (2012). Biophysical and Physiological Origins of Blood Oxygenation Level-Dependent fMRI Signals. *J Cereb Blood Flow Metab* 32, 1188–1206. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.23>.
- Kingma, B., Frijns, A., and van Marken Lichtenbelt, W. (2012). The thermoneutral zone: implications for metabolic studies. *Front Biosci (Elite Ed)* 4, 1975–1985. <https://doi.org/10.2741/518>.
- Knutson, K.L., Van Cauter, E., Rathouz, P.J., DeLeire, T., and Lauderdale, D.S. (2010). Trends in the Prevalence of Short Sleepers in the USA: 1975–2006. *Sleep* 33, 37–45. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.1.37>.
- Ko, K.R., Ngai, A.C., and Winn, H.R. (1990). Role of adenosine in regulation of regional cerebral blood flow in sensory cortex. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 259, H1703–H1708. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1990.259.6.H1703>.
- Komagata, N., Latifi, B., Rusterholz, T., Bassetti, C.L.A., Adamantidis, A., and Schmidt, M.H. (2019). Dynamic REM Sleep Modulation by Ambient Temperature and the Critical Role of the Melanin-Concentrating Hormone System. *Current Biology* 29, 1976–1987.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.05.009>.
- Krause, A.J., Simon, E.B., Mander, B.A., Greer, S.M., Saletin, J.M., Goldstein-Piekarski, A.N., and Walker, M.P. (2017). The sleep-deprived human brain. *Nat Rev Neurosci* 18, 404–418. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.55>.
- Kress, B.T., Iliff, J.J., Xia, M., Wang, M., Wei, H.S., Zeppenfeld, D., Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Liew, J.A., et al. (2014). Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Annals of Neurology* 76, 845–861. <https://doi.org/10.1002/ana.24271>.

- Kronholm, E., Partonen, T., Laatikainen, T., Peltonen, M., Härmä, M., Hublin, C., Kaprio, J., Aro, A.R., Partinen, M., Fogelholm, M., et al. (2008). Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in Finland from 1972 to 2005: a comparative review and re-analysis of Finnish population samples. *Journal of Sleep Research* 17, 54–62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00627.x>.
- Krueger, J.M., Clinton, J.M., Winters, B.D., Zielinski, M.R., Taishi, P., Jewett, K.A., and Davis, C.J. (2011). Chapter 3 - Involvement of cytokines in slow wave sleep. In *Progress in Brain Research*, E.J.W. Van Someren, Y.D. Van Der Werf, P.R. Roelfsema, H.D. Mansvelder, and F.H. Lopes Da Silva, eds. (Elsevier), pp. 39–47.
- Kubaneck, J., Shukla, P., Das, A., Baccus, S.A., and Goodman, M.B. (2018). Ultrasound Elicits Behavioral Responses through Mechanical Effects on Neurons and Ion Channels in a Simple Nervous System. *J. Neurosci.* 38, 3081–3091. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1458-17.2018>.
- Kwok, C.S., Kontopantelis, E., Kuligowski, G., Gray, M., Muhyaldeen, A., Gale, C.P., Peat, G.M., Cleator, J., Chew-Graham, C., Loke, Y.K., et al. (2018). Self-Reported Sleep Duration and Quality and Cardiovascular Disease and Mortality: A Dose-Response Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association* 7, e008552. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008552>.
- Langille, J.J. (2019). Remembering to Forget: A Dual Role for Sleep Oscillations in Memory Consolidation and Forgetting. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 13, 71. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00071>.
- Latifi, B., Adamantidis, A., Bassetti, C., and Schmidt, M.H. (2018). Sleep-wake cycling and energy conservation: Role of hypocretin and the lateral hypothalamus in dynamic state-dependent resource optimization. *Frontiers in Neurology* 9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00790>.
- Le, N.-M.P., and Brown, J.W. (2008). Characterization of the Thermoneutral Zone of the Laboratory Rat. *The FASEB Journal* 22, 956.19-956.19. https://doi.org/10.1096/fasebj.22.1_supplement.956.19.
- Lee, A.K., and Wilson, M.A. (2002). Memory of Sequential Experience in the Hippocampus during Slow Wave Sleep. *Neuron* 36, 1183–1194. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)01096-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01096-6).
- Leresche, N., and Lambert, R.C. (2017). T-type calcium channels in synaptic plasticity. *Channels* 11, 121–139. <https://doi.org/10.1080/19336950.2016.1238992>.
- Li, W., Ma, L., Yang, G., and Gan, W.-B. (2017). REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nature Neuroscience* 20, 427–437. <https://doi.org/10.1038/nn.4479>.
- Lima, M.M.S., Andersen, M.L., Reksidler, A.B., Vital, M.A.B.F., and Tufik, S. (2007). The Role of the Substantia Nigra Pars Compacta in Regulating Sleep Patterns in Rats. *PLOS ONE* 2, e513. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000513>.
- Lopes da Silva, F. (2013). EEG and MEG: Relevance to Neuroscience. *Neuron* 80, 1112–1128. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.017>.
- Louie, K., and Wilson, M.A. (2001). Temporally Structured Replay of Awake Hippocampal Ensemble Activity during Rapid Eye Movement Sleep. *Neuron* 29, 145–156. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00186-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00186-6).
- Lu, J., Sherman, D., Devor, M., and Saper, C.B. (2006). A putative flip–flop switch for control of REM sleep. *Nature* 441, 589–594. <https://doi.org/10.1038/nature04767>.
- Luk, K.C., Kehm, V., Carroll, J., Zhang, B., O'Brien, P., Trojanowski, J.Q., and Lee, V.M.-Y. (2012). Pathological α -Synuclein Transmission Initiates Parkinson-like Neurodegeneration in Nontransgenic Mice. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.1227157>.

- Macé, E., Montaldo, G., Cohen, I., Baulac, M., Fink, M., and Tanter, M. (2011). Functional ultrasound imaging of the brain. *Nat Methods* 8, 662–664. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1641>.
- Mace, E., Montaldo, G., Osmanski, B.F., Cohen, I., Fink, M., and Tanter, M. (2013). Functional ultrasound imaging of the brain: theory and basic principles. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 60, 492–506. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2013.2592>.
- Macnish, R. (1834). *The Philosophy of Sleep* (D. Appleton).
- Maquet, P., Péters, J.-M., Aerts, J., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., and Franck, G. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature* 383, 163–166. <https://doi.org/10.1038/383163a0>.
- Marks, G.A., Shaffery, J.P., Oksenberg, A., Speciale, S.G., and Roffwarg, H.P. (1995). A functional role for REM sleep in brain maturation. *Behavioural Brain Research* 69, 1–11. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00018-O](https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00018-O).
- Masand, P., Popli, A.P., and Weilburg, J.B. (1995). Sleepwalking. *Am Fam Physician* 51, 649–654. .
- Mateo, C., Knutsen, P.M., Tsai, P.S., Shih, A.Y., and Kleinfeld, D. (2017). Entrainment of Arteriole Vasomotor Fluctuations by Neural Activity Is a Basis of Blood-Oxygenation-Level-Dependent “Resting-State” Connectivity. *Neuron* 96, 936–948.e3. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.10.012>.
- McGinty, D.J., and Serman, M.B. (1968). Sleep Suppression after Basal Forebrain Lesions in the Cat. *Science* 160, 1253–1255. <https://doi.org/10.1126/science.160.3833.1253>.
- Mellman, T.A., Bustamante, V., Fins, A.I., Pigeon, W.R., and Nolan, B. (2002). REM Sleep and the Early Development of Posttraumatic Stress Disorder. *AJP* 159, 1696–1701. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1696>.
- Mellman, T.A., Pigeon, W.R., Nowell, P.D., and Nolan, B. (2007). Relationships between REM sleep findings and PTSD symptoms during the early aftermath of trauma. *Journal of Traumatic Stress* 20, 893–901. <https://doi.org/10.1002/jts.20246>.
- Meriney, S., and Fanselow, E. (2019). *Synaptic Transmission* (Academic Press).
- Mestre, H., Mori, Y., and Nedergaard, M. (2020). The Brain’s Glymphatic System: Current Controversies. *Trends in Neurosciences* 43, 458–466. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.04.003>.
- Miglis, M.G. (2017). Chapter 12 - Sleep and the Autonomic Nervous System. In *Sleep and Neurologic Disease*, M.G. Miglis, ed. (San Diego: Academic Press), pp. 227–244.
- Miller, A.M., Obermeyer, W.H., Behan, M., and Benca, R.M. (1998). The superior colliculus–pretectum mediates the direct effects of light on sleep. *PNAS* 95, 8957–8962. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.15.8957>.
- Miller, M.A., Kruisbrink, M., Wallace, J., Ji, C., and Cappuccio, F.P. (2018). Sleep duration and incidence of obesity in infants, children, and adolescents: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 41, zsy018. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy018>.
- Montaldo, G., Tanter, M., Bercoff, J., Benech, N., and Fink, M. (2009). Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 56, 489–506. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2009.1067>.

- Monti, J.M., Torterolo, P., and Lagos, P. (2013). Melanin-concentrating hormone control of sleep–wake behavior. *Sleep Medicine Reviews* 17, 293–298. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.10.002>.
- Moore, R.Y. (1995). Neural control of the pineal gland. *Behavioural Brain Research* 73, 125–130. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(96\)00083-6](https://doi.org/10.1016/0166-4328(96)00083-6).
- Morrison, A.R. (2014). Henri Piéron and Nathaniel Kleitman: Two Major Figures of 20th Century Sleep Research. *Sleep* 37, 621. <https://doi.org/10.5665/sleep.3512>.
- Moser, E., Mathiesen, Iacob, and Andersen, P. (1993). Association Between Brain Temperature and Dentate Field Potentials in Exploring and Swimming Rats. *Science* 259, 1324–1326. <https://doi.org/10.1126/science.8446900>.
- Mosso, A. (1880). Sulla circolazione del sangue nel cervello dell'uomo : ricerche sfigmografiche.
- Musiek, E.S., and Holtzman, D.M. (2016). Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science* 354, 1004–1008. <https://doi.org/10.1126/science.aah4968>.
- Naor, O., Krupa, S., and Shoham, S. (2016). Ultrasonic neuromodulation. *J. Neural Eng.* 13, 031003. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/13/3/031003>.
- Navara, K.J., and Nelson, R.J. (2007). The dark side of light at night: physiological, epidemiological, and ecological consequences. *Journal of Pineal Research* 43, 215–224. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00473.x>.
- Neher, E., and Sakaba, T. (2008). Multiple Roles of Calcium Ions in the Regulation of Neurotransmitter Release. *Neuron* 59, 861–872. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.08.019>.
- Nguyen, J.P., Shipley, F.B., Linder, A.N., Plummer, G.S., Liu, M., Setru, S.U., Shaevitz, J.W., and Leifer, A.M. (2016). Whole-brain calcium imaging with cellular resolution in freely behaving *Caenorhabditis elegans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113, E1074–E1081. <https://doi.org/10.1073/pnas.1507110112>.
- Niccolini, F., Su, P., and Politis, M. (2014). Dopamine receptor mapping with PET imaging in Parkinson's disease. *J Neurol* 261, 2251–2263. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7302-2>.
- Nielsen, T.A. (2000). A review of mentation in REM and NREM sleep: "Covert" REM sleep as a possible reconciliation of two opposing models. *BEHAVIORAL AND BRAIN SCIENCES* 34. .
- Nielsen, T.A., and Powell, R.A. (1989). The "dream-lag" effect: A 6-day temporal delay in dream content incorporation. *Psychiatric Journal of the University of Ottawa* 14, 561–565. .
- Nir, Y., Massimini, M., Boly, M., and Tononi, G. (2013). Sleep and Consciousness. In *Neuroimaging of Consciousness*, A.E. Cavanna, A. Nani, H. Blumenfeld, and S. Laureys, eds. (Berlin, Heidelberg: Springer), pp. 133–182.
- Nishida, M., Pearsall, J., Buckner, R.L., and Walker, M.P. (2009). REM Sleep, Prefrontal Theta, and the Consolidation of Human Emotional Memory. *Cerebral Cortex* 19, 1158–1166. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn155>.
- Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., Lammers, G.J., and Mignot, E. (2000). Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *The Lancet* 355, 39–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)05582-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05582-8).

- Noguchi, T., Watanabe, K., Ogura, A., and Yamaoka, S. (2004). The clock in the dorsal suprachiasmatic nucleus runs faster than that in the ventral. *European Journal of Neuroscience* 20, 3199–3202. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03784.x>.
- Nordberg, A., Rinne, J.O., Kadir, A., and Långström, B. (2010). The use of PET in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 6, 78–87. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2009.217>.
- Norman, S.L., Maresca, D., Christopoulos, V.N., Griggs, W.S., Demene, C., Tanter, M., Shapiro, M.G., and Andersen, R.A. (2020). Single Trial Decoding of Movement Intentions Using Functional Ultrasound Neuroimaging (Neuroscience).
- Nouhoum, M., Ferrier, J., Osmanski, B.-F., Ialy-Radio, N., Pezet, S., Tanter, M., and Deffieux, T. (2021). A functional ultrasound brain GPS for automatic vascular-based neuronavigation. *Sci Rep* 11, 15197. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94764-7>.
- Nunez-Elizalde, A.O., Krumin, M., Reddy, C.B., Montaldo, G., Urban, A., Harris, K.D., and Carandini, M. (2021). Neural basis of functional ultrasound signals.
- Ogawa, S., Lee, T.-M., Nayak, A.S., and Glynn, P. (1990). Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic Resonance in Medicine* 14, 68–78. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910140108>.
- Ohayon, M.M., Carskadon, M.A., Guilleminault, C., and Vitiello, M.V. (2004). Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. *Sleep* 27, 1255–1273. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>.
- Osmanski, B.-F., Pezet, S., Ricobaraza, A., Lenkei, Z., and Tanter, M. (2014). Functional ultrasound imaging of intrinsic connectivity in the living rat brain with high spatiotemporal resolution. *Nature Communications* 5, 5023. <https://doi.org/10.1038/ncomms6023>.
- Oswald, I. (1980). Sleep as a Restorative Process: Human Clues. In *Progress in Brain Research*, P.S. McConnell, G.J. Boer, H.J. Romijn, N.E. Van De Poll, and M.A. Corner, eds. (Elsevier), pp. 279–288.
- Owen, J.E., and Veasey, S.C. (2020). Impact of sleep disturbances on neurodegeneration: Insight from studies in animal models. *Neurobiology of Disease* 139, 104820. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104820>.
- Pace-Schott, E.F., Germain, A., and Milad, M.R. (2015). Sleep and REM sleep disturbance in the pathophysiology of PTSD: the role of extinction memory. *Biol Mood Anxiety Disord* 5, 3. <https://doi.org/10.1186/s13587-015-0018-9>.
- Palagini, L., Baglioni, C., Ciapparelli, A., Gemignani, A., and Riemann, D. (2013). REM sleep dysregulation in depression: State of the art. *Sleep Medicine Reviews* 17, 377–390. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2012.11.001>.
- Park, S.-H., and Weber, F. (2020). Neural and Homeostatic Regulation of REM Sleep. *Frontiers in Psychology* 11, 1662. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01662>.
- Parmelee, A.H., Wenner, W.H., Akiyama, Y., Schultz, M., and Stern, E. (2008). Sleep States in Premature Infants. *Developmental Medicine & Child Neurology* 9, 70–77. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1967.tb02212.x>.
- Partch, C.L., Green, C.B., and Takahashi, J.S. (2014). Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends in Cell Biology* 24, 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.07.002>.
- Paxinos, G., and Watson, C. (2017). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates: Compact* (Academic Press).

- Peever, J., and Fuller, P.M. (2017). The Biology of REM Sleep. *Current Biology* 27, R1237–R1248. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.10.026>.
- Pellerin, L., and Magistretti, P.J. (2004). Neuroenergetics: Calling Upon Astrocytes to Satisfy Hungry Neurons. *Neuroscientist* 10, 53–62. <https://doi.org/10.1177/1073858403260159>.
- Peng, W., Achariyar, T.M., Li, B., Liao, Y., Mestre, H., Hitomi, E., Regan, S., Kasper, T., Peng, S., Ding, F., et al. (2016). Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease* 93, 215–225. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.05.015>.
- Perreau-Lenz, S., Kalsbeek, A., Garidou, M.-L., Wortel, J., Van Der Vliet, J., Van Heijningen, C., Simonneaux, V., Pévet, P., and Buijs, R.M. (2003). Suprachiasmatic control of melatonin synthesis in rats: inhibitory and stimulatory mechanisms. *European Journal of Neuroscience* 17, 221–228. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02442.x>.
- Peyron, C., Tighe, D.K., Pol, A.N. van den, Lecea, L. de, Heller, H.C., Sutcliffe, J.G., and Kilduff, T.S. (1998). Neurons Containing Hypocretin (Orexin) Project to Multiple Neuronal Systems. *J. Neurosci.* 18, 9996–10015. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-23-09996.1998>.
- Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S., Charnay, Y., Nevsimalova, S., Aldrich, M., Reynolds, D., Albin, R., et al. (2000). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 6, 991–997. <https://doi.org/10.1038/79690>.
- Phelps, E.A. (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology* 14, 198–202. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.03.015>.
- Pigeat, R., Chausson, P., Dreyfus, F.M., Leresche, N., and Lambert, R.C. (2015). Sleep Slow Wave-Related Homo and Heterosynaptic LTD of Intrathalamic GABAergic Synapses: Involvement of T-Type Ca²⁺ Channels and Metabotropic Glutamate Receptors. *Journal of Neuroscience* 35, 64–73. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2748-14.2015>.
- Pintwala, S., and Peever, J. (2017). Circuit mechanisms of sleepiness and cataplexy in narcolepsy. *Current Opinion in Neurobiology* 44, 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.02.010>.
- Plog, B.A., and Nedergaard, M. (2018). The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 13, 379–394. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-051217-111018>.
- Poe, G.R., Nitz, D.A., McNaughton, B.L., and Barnes, C.A. (2000). Experience-dependent phase-reversal of hippocampal neuron firing during REM sleep. *Brain Research* 855, 176–180. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)02310-0](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02310-0).
- Porkka-Heiskanen, T. (1999). Adenosine in sleep and wakefulness. *Annals of Medicine* 31, 125–129. <https://doi.org/10.3109/07853899908998788>.
- Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R.E., Thakkar, M., Bjørkum, A.A., Greene, R.W., and McCarley, R.W. (1997). Adenosine: A Mediator of the Sleep-Inducing Effects of Prolonged Wakefulness. *Science* 276, 1265–1268. <https://doi.org/10.1126/science.276.5316.1265>.
- Posner, M.I., and Fan, J. (2008). Attention as an organ system.
- Quaresima, V., and Ferrari, M. (2019). Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) for Assessing Cerebral Cortex Function During Human Behavior in Natural/Social Situations: A Concise Review. *Organizational Research Methods* 22, 46–68. <https://doi.org/10.1177/1094428116658959>.

- Rabbitt, R.D., Brichta, A.M., Tabatabaee, H., Boutros, P.J., Ahn, J., Della Santina, C.C., Poppi, L.A., and Lim, R. (2016). Heat pulse excitability of vestibular hair cells and afferent neurons. *Journal of Neurophysiology* 116, 825–843. <https://doi.org/10.1152/jn.00110.2016>.
- Rabut, C., Correia, M., Finel, V., Pezet, S., Pernot, M., Deffieux, T., and Tanter, M. (2019). 4D functional ultrasound imaging of whole-brain activity in rodents. *Nat Methods* 16, 994–997. <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0572-y>.
- Radulovacki, M., Virus, R.M., Djuricic-Nedelson, M., and Green, R.D. (1984). Adenosine analogs and sleep in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 228, 268–274. .
- Raichle, M.E., and Mintun, M.A. (2006). Brain Work and Brain Imaging. *Annual Review of Neuroscience* 29, 449–476. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112819>.
- Ralph, M.R., Foster, R.G., Davis, F.C., and Menaker, M. (1990). Transplanted Suprachiasmatic Nucleus Determines Circadian Period. *Science* 247, 975–978. <https://doi.org/10.1126/science.2305266>.
- Ranson, S.W. (1939). SOMNOLENCE CAUSED BY HYPOTHALAMIC LESIONS IN THE MONKEY. *Archives of Neurology & Psychiatry* 41, 1–23. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1939.02270130011001>.
- Rasch, B., and Born, J. (2013). About Sleep's Role in Memory. *Physiological Reviews* 93, 681–766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>.
- Rau, R., Kruijzinga, P., Mastik, F., Belau, M., de Jong, N., Bosch, J.G., Scheffer, W., and Maret, G. (2018). 3D functional ultrasound imaging of pigeons. *NeuroImage* 183, 469–477. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.014>.
- Rennels, M.L., Blaumanis, O.R., and Grady, P.A. (1990). Rapid solute transport throughout the brain via paravascular fluid pathways. *Advances in Neurology* 52, 431–439. .
- Revich, M., Isaacs, G., Evarts, E., and Kety, S. (1968). The Effect of Slow Wave Sleep and Rem Sleep on Regional Cerebral Blood Flow in Cats*. *Journal of Neurochemistry* 15, 301–306. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1968.tb11614.x>.
- Revonsuo, A. (2000). The reinterpretation of dreams: An evolutionary hypothesis of the function of dreaming. *Behavioral and Brain Sciences* 23, 877–901. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00004015>.
- Revonsuo, A., Tuominen, J., and Valli, K. (2015). *The Avatars in the Machine: Dreaming as a Simulation of Social Reality* (Open MIND. Frankfurt am Main: MIND Group).
- Richardson, D.W., Honour, A.J., Fenton, G.W., Stott, F.H., and Pickering, G.W. (1964). VARIATION IN ARTERIAL PRESSURE THROUGHOUT THE DAY AND NIGHT. *Clin Sci* 26, 445–460. .
- Rio-Bermudez, C.D., Sokoloff, G., and Blumberg, M.S. (2015). Sensorimotor Processing in the Newborn Rat Red Nucleus during Active Sleep. *J. Neurosci.* 35, 8322–8332. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0564-15.2015>.
- Roffwarg, H.P., Muzio, J.N., and Dement, W.C. (1966). Ontogenetic Development of the Human Sleep-Dream Cycle. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.152.3722.604>.
- Rosenthal, M.S., and Vogel, G.W. (1993). The Effect of a 3-Day Increase of Ambient Temperature Toward the Thermoneutral Zone on Rapid Eye Movement Sleep in the Rat. *Sleep* 16, 702–705. <https://doi.org/10.1093/sleep/16.8.702>.

- Rowshan Ravan, A., Bengtsson, C., Lissner, L., Lapidus, L., and Björkelund, C. (2010). Thirty-six-year secular trends in sleep duration and sleep satisfaction, and associations with mental stress and socioeconomic factors – results of the Population Study of Women in Gothenburg, Sweden. *Journal of Sleep Research* 19, 496–503. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00815.x>.
- Roy, C.S., and Sherrington, C.S. (1890). On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J. Physiol. (Lond.)* 11, 85-158.17. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1890.sp000321>.
- Rungta, R.L., Zuend, M., Aydin, A.-K., Martineau, É., Boido, D., Weber, B., and Charpak, S. (2021). Diversity of neurovascular coupling dynamics along vascular arbors in layer II/III somatosensory cortex. *Commun Biol* 4, 1–11. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02382-w>.
- Sandrin, L., Catheline, S., Tanter, M., Hennequin, X., and Fink, M. (1999). Time-Resolved Pulsed Elastography with Ultrafast Ultrasonic Imaging. *Ultrason Imaging* 21, 259–272. <https://doi.org/10.1177/016173469902100402>.
- Saper, C.B., and Fuller, P.M. (2017). Wake–sleep circuitry: an overview. *Current Opinion in Neurobiology* 44, 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.03.021>.
- Sastre, P.J.-P., and Jouvet, M. (1979). Le comportement onirique du chat. *Physiology & Behavior* 22, 979–989. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(79\)90344-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(79)90344-5).
- Saurat, M.-T., Agbakou, M., Attigui, P., Golmard, J.-L., and Arnulf, I. (2011). Walking dreams in congenital and acquired paraplegia. *Consciousness and Cognition* 20, 1425–1432. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2011.05.015>.
- Sauvage, J., Flesch, M., Férin, G., Nguyen-Dinh, A., Porée, J., Tanter, M., Pernot, M., and Deffieux, T. (2018). A large aperture row column addressed probe for in vivo 4D ultrafast doppler ultrasound imaging. *Phys. Med. Biol.* 63, 215012. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aae427>.
- Sauvage, J., Porée, J., Rabut, C., Férin, G., Flesch, M., Rosinski, B., Nguyen-Dinh, A., Tanter, M., Pernot, M., and Deffieux, T. (2020). 4D Functional Imaging of the Rat Brain Using a Large Aperture Row-Column Array. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 39, 1884–1893. <https://doi.org/10.1109/TMI.2019.2959833>.
- Scammell, T.E., Arrigoni, E., and Lipton, J.O. (2017). Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron* 93, 747–765. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.014>.
- Schenck, C.H., and Mahowald, M.W. (1994). Review of nocturnal sleep-related eating disorders. *International Journal of Eating Disorders* 15, 343–356. <https://doi.org/10.1002/eat.2260150405>.
- Schenck, C.H., and Mahowald, M.W. (2002). REM Sleep Behavior Disorder: Clinical, Developmental, and Neuroscience Perspectives 16 Years After its Formal Identification in SLEEP. *Sleep* 25, 120–138. <https://doi.org/10.1093/sleep/25.2.120>.
- Schmidt, M.H. (2014). The energy allocation function of sleep: A unifying theory of sleep, torpor, and continuous wakefulness. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 47, 122–153. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.08.001>.
- Schmidt, M.H., Valatx, J.L., Schmidt, H.S., Wauquier, A., and Jouvet, M. (1994). Experimental evidence of penile erections during paradoxical sleep in the rat. *Neuroreport* 5, 561–564. <https://doi.org/10.1097/00001756-199401000-00007>.

Schneider, E.R., Anderson, E.O., Gracheva, E.O., and Bagriantsev, S.N. (2014). Chapter Five - Temperature Sensitivity of Two-Pore (K2P) Potassium Channels. In *Current Topics in Membranes*, L.D. Islas, and F. Qin, eds. (Academic Press), pp. 113–133.

Schwartz, W.J., and Klerman, E.B. (2019). Circadian Neurobiology and the Physiologic Regulation of Sleep and Wakefulness. *Neurologic Clinics* 37, 475–486. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.03.001>.

Scremin, O.U. (2015). Cerebral Vascular System. In *The Rat Nervous System*, (Elsevier), pp. 985–1011.

Sei, H., and Morita, Y. (1996). Acceleration of EEG theta wave precedes the phasic surge of arterial pressure during REM sleep in the rat: *NeuroReport* 7, 3059–3062. <https://doi.org/10.1097/00001756-199611250-00053>.

Shapiro, M.G., Homma, K., Villarreal, S., Richter, C.-P., and Bezanilla, F. (2012). Infrared light excites cells by changing their electrical capacitance. *Nat Commun* 3, 736. <https://doi.org/10.1038/ncomms1742>.

Shea, J.L., Mochizuki, T., Sagvaag, V., Aspevik, T., Bjorkum, A.A., and Datta, S. (2008). Rapid eye movement (REM) sleep homeostatic regulatory processes in the rat: Changes in the sleep–wake stages and electroencephalographic power spectra. *Brain Research* 1213, 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.03.062>.

Siclari, F., Baird, B., Perogamvros, L., Bernardi, G., LaRocque, J.J., Riedner, B., Boly, M., Postle, B.R., and Tononi, G. (2017). The neural correlates of dreaming. *Nature Neuroscience* 20, 872–878. <https://doi.org/10.1038/nn.4545>.

Siegel, J.M. (2005). Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature* 437, 1264–1271. <https://doi.org/10.1038/nature04285>.

Siegel, J.M. (2008). Do all animals sleep? *Trends in Neurosciences* 31, 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.02.001>.

Sieu, L.-A., Bergel, A., Tiran, E., Deffieux, T., Pernot, M., Gennisson, J.-L., Tanter, M., and Cohen, I. (2015). EEG and functional ultrasound imaging in mobile rats. *Nature Methods* 12, 831–834. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3506>.

Snyder, F., Hobson, J.A., Morrison, D.F., and Goldfrank, F. (1964). Changes in respiration, heart rate, and systolic blood pressure in human sleep. *Journal of Applied Physiology* 19, 417–422. <https://doi.org/10.1152/jappl.1964.19.3.417>.

Sotocinal, S.G., Sorge, R.E., Zaloum, A., Tuttle, A.H., Martin, L.J., Wieskopf, J.S., Mapplebeck, J.C., Wei, P., Zhan, S., Zhang, S., et al. (2011). The Rat Grimace Scale: A partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Mol Pain* 7, 55. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-7-55>.

Spira, A.P., Chen-Edinboro, L.P., Wu, M.N., and Yaffe, K. (2014). Impact of Sleep on the Risk of Cognitive Decline and Dementia. *Curr Opin Psychiatry* 27, 478–483. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000106>.

Spoormaker, V.I. (2018). PTSD, Arousal, and Disrupted (REM) Sleep. In *Sleep and Combat-Related Post Traumatic Stress Disorder*, E. Vermetten, A. Germain, and T.C. Neylan, eds. (New York, NY: Springer New York), pp. 227–232.

St Louis, E.K., Boeve, A.R., and Boeve, B.F. (2017). REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies. *Movement Disorders* 32, 645–658. <https://doi.org/10.1002/mds.27018>.

- Staner, L. (2003). Sleep and anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 5, 249–258. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2003.5.3/Istaner>.
- Stephenson, R., Lim, J., Famina, S., Caron, A.M., and Dowse, H.B. (2012). Sleep-Wake Behavior in the Rat: Ultradian Rhythms in a Light-Dark Cycle and Continuous Bright Light. *J Biol Rhythms* 27, 490–501. <https://doi.org/10.1177/0748730412461247>.
- Stickgold, R., Pace-Schott, E., and Hobson, J.A. (1994). A New Paradigm for Dream Research: Mentation Reports Following Spontaneous Arousal from REM and NREM Sleep Recorded in a Home Setting. *Consciousness and Cognition* 3, 16–29. <https://doi.org/10.1006/ccog.1994.1002>.
- Szymusiak, R., and McGinty, D. (1986). Sleep-related neuronal discharge in the basal forebrain of cats. *Brain Research* 370, 82–92. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)91107-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)91107-8).
- Szymusiak, R., and Satinoff, E. (1981). Maximal REM sleep time defines a narrower thermoneutral zone than does minimal metabolic rate. *Physiology & Behavior* 26, 687–690. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(81\)90145-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(81)90145-1).
- Tanter, M., and Fink, M. (2014). Ultrafast imaging in biomedical ultrasound. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 61, 102–119. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2014.2882>.
- Tanter, M., Bercoff, J., Sandrin, L., and Fink, M. (2002). Ultrafast compound imaging for 2-D motion vector estimation: application to transient elastography. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 49, 1363–1374. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2002.1041078>.
- Tassi, P., and Muzet, A. (2000). Sleep inertia. *Sleep Medicine Reviews* 4, 341–353. <https://doi.org/10.1053/smr.2000.0098>.
- Tsunematsu, T., Ueno, T., Tabuchi, S., Inutsuka, A., Tanaka, K.F., Hasuwa, H., Kilduff, T.S., Terao, A., and Yamanaka, A. (2014). Optogenetic Manipulation of Activity and Temporally Controlled Cell-Specific Ablation Reveal a Role for MCH Neurons in Sleep/Wake Regulation. *J. Neurosci.* 34, 6896–6909. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5344-13.2014>.
- Turner, K.L., Gheres, K.W., Proctor, E.A., and Drew, P.J. (2020). Neurovascular coupling and bilateral connectivity during NREM and REM sleep. *ELife* 9, e62071. <https://doi.org/10.7554/eLife.62071>.
- Van Cauter, E. (2011). Sleep disturbances and insulin resistance. *Diabetic Medicine* 28, 1455–1462. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03459.x>.
- Van Gool, W.A., and Mirmiran, M. (1983). Age-related changes in the sleep pattern of male adult rats. *Brain Research* 279, 394–398. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(83\)90217-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(83)90217-2).
- Vandekerckhove, M., and Wang, Y. (2017). Emotion, emotion regulation and sleep: An intimate relationship. *AIMS Neurosci* 5, 1–17. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2018.1.1>.
- van der Helm, E., Yao, J., Dutt, S., Rao, V., Saletin, J.M., and Walker, M.P. (2011). REM Sleep Depotentates Amygdala Activity to Previous Emotional Experiences. *Current Biology* 21, 2029–2032. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.10.052>.
- Varin, C., Luppi, P.-H., and Fort, P. (2018). Melanin-concentrating hormone-expressing neurons adjust slow-wave sleep dynamics to catalyze paradoxical (REM) sleep. *Sleep* 41, zsy068. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy068>.

- Vaughn, B.V., Rotolo, S., and Roth, H.L. (2014). Circadian rhythm and sleep influences on digestive physiology and disorders. *ChronoPhysiology and Therapy* 4, 67–77. <http://dx.doi.org/10.2147/CPT.S44806>.
- Verret, L., Goutagny, R., Fort, P., Cagnon, L., Salvert, D., Léger, L., Boissard, R., Salin, P., Peyron, C., and Luppi, P.-H. (2003). A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep. *BMC Neurosci* 4, 19. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-4-19>.
- Vetrivelan, R., Kong, D., Ferrari, L.L., Arrigoni, E., Madara, J.C., Bandaru, S.S., Lowell, B.B., Lu, J., and Saper, C.B. (2016). Melanin-concentrating hormone neurons specifically promote rapid eye movement sleep in mice. *Neuroscience* 336, 102–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.08.046>.
- Vetrugno, R., Arnulf, I., and Montagna, P. (2009). Disappearance of “phantom limb” and amputated arm usage during dreaming in REM sleep behaviour disorder. *Case Reports* 2009, bcr0920080851. <https://doi.org/10.1136/bcr.09.2008.0851>.
- Vitiello, M.V. (2006). Sleep in Normal Aging. *Sleep Medicine Clinics* 1, 171–176. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2006.04.007>.
- Vitiello, M.V., and Borson, S. (2001). Sleep Disturbances in Patients with Alzheimer’s Disease. *Mol Diag Ther* 15, 777–796. <https://doi.org/10.2165/00023210-200115100-00004>.
- Vitiello, M.V., Bliwise, D.L., and Prinz, P.N. (1992). Sleep in Alzheimer’s disease and the sundown syndrome. *Neurology* 42, 83–93; discussion 93-4. .
- Von Economo, C. (1930). Sleep as a problem of localization. *Journal of Nervous and Mental Disease* 71, 249–259. <https://doi.org/10.1097/00005053-193003000-00007>.
- Voss, U. (2011). Waking and dreaming: Related but structurally independent. Dream reports of congenitally paraplegic and deaf-mute persons. *Consciousness and Cognition* 15. .
- Wagner, U., Gais, S., and Born, J. (2001). Emotional Memory Formation Is Enhanced across Sleep Intervals with High Amounts of Rapid Eye Movement Sleep. *Learn. Mem.* 8, 112–119. <https://doi.org/10.1101/lm.36801>.
- Walker, M.P., and van der Helm, E. (2009). Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychol Bull* 135, 731–748. <https://doi.org/10.1037/a0016570>.
- Wamsley, E.J., Tucker, M., Payne, J.D., Benavides, J.A., and Stickgold, R. (2010). Dreaming of a Learning Task Is Associated with Enhanced Sleep-Dependent Memory Consolidation. *Current Biology* 20, 850–855. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.03.027>.
- Wells, J., Kao, C., Konrad, P., Milner, T., Kim, J., Mahadevan-Jansen, A., and Jansen, E.D. (2007). Biophysical Mechanisms of Transient Optical Stimulation of Peripheral Nerve. *Biophysical Journal* 93, 2567–2580. <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.104786>.
- Wennberg, A.M.V., Wu, M.N., Rosenberg, P.B., and Spira, A.P. (2017). Sleep Disturbance, Cognitive Decline, and Dementia: A Review. *Semin Neurol* 37, 395–406. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604351>.
- Wertz, A.T., Ronda, J.M., Czeisler, C.A., and Wright, K.P. (2006). Effects of Sleep Inertia on Cognition. *JAMA* 295, 159–164. <https://doi.org/10.1001/jama.295.2.163>.
- White, T.J., and Jacobs, B.L. (1975). Single unit activity in the lateral amygdala of the cat during sleep and waking. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 38, 331–333. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(75\)90256-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(75)90256-4).

- Wiesner, C.D., Pulst, J., Krause, F., Elsner, M., Baving, L., Pedersen, A., Prehn-Kristensen, A., and Göder, R. (2015). The effect of selective REM-sleep deprivation on the consolidation and affective evaluation of emotional memories. *Neurobiology of Learning and Memory* 122, 131–141. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.02.008>.
- Wilson, M.A., and McNaughton, B.L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 265, 676–679. <https://doi.org/10.1126/science.8036517>.
- Wolk, R., Gami, A.S., Garcia-Touchard, A., and Somers, V.K. (2005). Sleep and Cardiovascular Disease. *Current Problems in Cardiology* 30, 625–662. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2005.07.002>.
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M.J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., O'Donnell, J., Christensen, D.J., Nicholson, C., Ilyff, J.J., et al. (2013). Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science* 342, 373–377. <https://doi.org/10.1126/science.1241224>.
- Xiong, B., Li, A., Lou, Y., Chen, S., Long, B., Peng, J., Yang, Z., Xu, T., Yang, X., Li, X., et al. (2017). Precise Cerebral Vascular Atlas in Stereotaxic Coordinates of Whole Mouse Brain. *Frontiers in Neuroanatomy* 11, 128. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00128>.
- Young, M.W. (1998). The molecular control of circadian behavioral rhythms and their entrainment in *Drosophila*. *Annu Rev Biochem* 67, 135–152. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.67.1.135>.
- Young, T. (2008). Increasing Sleep Duration for a Healthier (and Less Obese?) Population Tomorrow. *Sleep* 31, 593–594. .
- Zadra, A., and Pilon, M. (2011). Chapter 52 - NREM parasomnias. In *Handbook of Clinical Neurology*, P. Montagna, and S. Chokroverty, eds. (Elsevier), pp. 851–868.
- Zhang, Z., Liu, W.-Y., Diao, Y.-P., Xu, W., Zhong, Y.-H., Zhang, J.-Y., Lazarus, M., Liu, Y.-Y., Qu, W.-M., and Huang, Z.-L. (2019). Superior Colliculus GABAergic Neurons Are Essential for Acute Dark Induction of Wakefulness in Mice. *Current Biology* 29, 637–644.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.12.031>.

INDEX DES ABREVIATIONS

ACC : accéléromètre

ATP : molécule d'adénosine triphosphate

AW : *active wake*, éveil actif

BMI : interface cerveau-ordinateur (BMI pour *Brain Machine Interface* en anglais)

BOLD : *Blood Oxygenated Level Dependent*

CBV : *Cerebral Blood Volume* (volume sanguin cérébral)

CCx : cortex cingulaire

CNV : couplage neurovasculaire

DG : dentate gyrus (gyrus denté)

dThal : thalamus dorsal

ECG : électrocardiographie

EEG : électroencéphalogramme / électroencéphalographie

EMG : électromyographie

EOG : électrooculographie

fUS : *functional ultrasound imaging*, imagerie ultrasonore fonctionnelle

fT : femtotesla

FRM : formation réticulée mésencéphalique

GEI : senseurs génétiquement encodés (*Genetically Encoded Calcium Indicators* en anglais)

GLU/NOS1 : neurones nitrergiques et glutamatergiques

HRF : *haemodynamic response function*

ICV : injection intracérébroventriculaire

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

LCR : liquide céphalorachidien

LI : liquide interstitiel

LTD : aire tegmentale latéro-dorsale

LFP : *Local Field Potential*, potentiel de champ local

LIA : ondes thêta (*Large Irregular Activity* en anglais)

LPT : tegmentum pontique latéral (noyaux mésencéphaliques profonds)

LTD : dépotentialisation à long terme (*long term depotentiation*)

LTP : potentialisation à long terme (*long term potentiation* en anglais)

MCH : Hormone de mélano-concentration (*melanin concentrating hormone* en anglais)

MEG : magnétoencéphalographie

MnPO et MPO : noyaux médian et médial de l'aire préoptique

MOR : mouvements oculaires rapides (équivalent REM en anglais)

mPFC : cortex préfrontal médial

NO : oxyde nitrique
NREM : *non-REM sleep*, sommeil lent / sommeil non-paradoxal
NSC : noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus
NTM : noyau tubéromamillaire (hypothalamus postérieur)
PA : potentiel d'action
PAG : zone périaqueductale
PGO : oscillations ponto-geniculo-occipitales)
PRF : *pulse repetition frequency*
QW : *quiet wake*, éveil calme
RCA : *row-column arrays*
REM : *rapid-eye-movement sleep*, sommeil paradoxal
Rmax : valeur maximale de corrélation
RsCx : cortex retrosplénial
SC : colliculus supérieur
SFSR : *sleep to forget, sleep to remember*
SPIRf : spectroscopie proche infrarouge (fNIRS pour « *functional Near Infra-Red Spectroscopy* » en anglais)
SLD : noyau sublatérodorsal
SNC : système nerveux central
SNP : système nerveux périphérique
SP : sommeil paradoxal
ST : sommeil total
TCSP : trouble comportemental du sommeil paradoxal
TEP : tomographie par émission de positrons (PET en anglais)
TMN : Noyau tubéro mamillaire (hypothalamus postérieur)
TME : tests de maintien d'éveil
TRPV : *transient receptor potential vanilloïde*
TSPT : trouble de stress post-traumatique
vPAG : zone périaqueducule grise ventrolatérale
vThal : thalamus ventral
VLPO : noyau ventrolatéral préoptique de l'hypothalamus antérieur
WT : *wild type*
ZTN : zone de thermoneutralité

RÉSUMÉ

Le sommeil est un état complexe dont les troubles sont associés au développement de maladies cardiovasculaires, neurodégénératives ou chroniques comme le diabète de type 2. Le sommeil paradoxal (SP), ainsi qualifié car il réunit des aspects d'éveil (activité cérébrale similaire à celle d'éveil) et des aspects du sommeil (paralysie musculaire totale), a été associé à plusieurs fonctions essentielles comme le développement du cerveau, l'encodage de la mémoire, la gestion des émotions ou encore l'adaptation sociale. De plus, l'éveil, le sommeil et le SP disposent de circuits neuronaux distincts qui s'activent et s'inhibent mutuellement pour passer d'un état à l'autre lors des cycles de sommeil. Les méthodes d'imagerie classiques utilisées pour l'étude de l'activité cérébrale obligent la plupart du temps à faire un choix entre une vision très précise mais sur une petite échelle, ou une vision plus globale mais avec une perte de résolution spatiale ou temporelle qui limite la qualité de l'information obtenue.

L'imagerie ultrasonore fonctionnelle (fUS) permet d'obtenir des mesures précises dans le temps et dans l'espace de l'afflux sanguin dans les régions cérébrales, qui permet de renseigner indirectement sur l'activité neuronale par couplage neurovasculaire. Une étude récente chez le rat, combinant des mesures de l'activité électrique du cerveau par enregistrements électrophysiologiques et de l'activité vasculaire par la fUS, a montré, dans un petit nombre de régions cérébrales, la présence d'un afflux sanguin massif spécifique au SP caractérisé par des vagues d'activation vasculaire fortement corrélées à l'activité neuronale. Cette hyperémie massive soulève de nombreuses questions, notamment parce qu'un tel phénomène physiologique doit nécessairement être énergivore alors qu'a depuis longtemps été adoptée l'idée que le sommeil sert aussi de période de conservation, voire de restauration d'énergie.

Il nous est apparu crucial de pousser l'observation de ce phénomène à l'ensemble du cerveau, afin de le caractériser dans chacune des régions. On peut alors chercher des patrons d'activation remarquables dans les régions jouant un rôle dans le SP telles que l'hippocampe (encodage de la mémoire), le cortex sensorimoteur (développement cérébral) ou encore l'amygdale (gestion des émotions). C'est pourquoi, après avoir remis en place le setup expérimental combinant enregistrements électrophysiologiques et fUS, le premier objectif de ces travaux a été de mesurer l'activité vasculaire dans la quasi-totalité du cerveau du rat lors du SP. Nous avons ainsi pu caractériser et mesurer l'amplitude de l'hyperémie dans plus de 250 régions cérébrales, confirmant sa présence dans l'ensemble du cerveau du rat. De plus, nous avons montré une dichotomie dans les patrons d'activité vasculaire entre les régions corticales et sous-corticales, et nous nous sommes également intéressés à l'afflux sanguin dans les gros vaisseaux. Enfin, l'analyse détaillée de l'activité cérébrale dans les régions a mis en avant une dissociation entre l'activité de l'amygdale et l'ensemble du cerveau, dépendante de la durée des épisodes de SP.

Dans un second temps, l'analyse des résultats de ce premier projet nous a amené à étudier les interactions possibles entre la fUS et le fonctionnement du cerveau pendant le SP. C'est ainsi que le deuxième projet de ces travaux s'est articulé autour de l'impact de l'absorption des ondes ultrasonores à travers différents paramètres de la fUS sur l'architecture du SP. Nous avons pu noter que la tension d'émission des ondes ultrasonores et la position de la sonde pouvaient significativement allonger le temps passé en SP, en augmentant la fréquence des épisodes sans impacter leur durée moyenne.

Ces travaux de thèse ont permis une caractérisation bien plus fine des phénomènes vasculaires dans la quasi-totalité du cerveau du rat pendant le SP, en montrant également un impact de l'absorption des ultrasons sur cet état particulier du cerveau.

MOTS CLÉS

Sommeil paradoxal, imagerie ultrasonore, électrophysiologie, activité vasculaire

ABSTRACT

Sleep is a complex brain state whose disturbances have been linked to the development of cardiovascular diseases, neurodegenerative diseases, or even chronic ones, such as type 2 diabetes. Paradoxical sleep (PS), so called because it combines a wake-like cerebral activity and complete muscle paralysis, has been given several essential functions such as the brain development, memory encoding, emotions processing or even social adaptation. Also, wake, sleep and PS all have distinct neuronal circuits which are mutually activated or inhibited during the wake-sleep cycling through the night. Classical imaging modalities are either very precise but at a very small scale or offer a global overview of brain activity but with a poor spatiotemporal resolution, thus limiting the quality of the acquired data.

Functional ultrasound imaging (fUS) allows to combine both a good spatiotemporal resolution and a global view of the brain, which gives an indirect measure of neuronal activity through neurovascular coupling. A recent study in the rat, combining both electrophysiological recordings and fUS showed that there is a massive hyperemia in the few brain regions observed, and that this vascular activity is closely correlated to the neuronal activity. This hyperemia raised a number of questions regarding its function, as it must be of great importance for something so energy consuming to have been kept along evolution, when sleep is considered a state of conservation and even restoration of energy.

It appeared crucial to further the observation of the phenomenon to the whole-brain, to characterize it in each brain regions. We can then look for remarkable activation patterns in the brain regions playing a role in PS such as the hippocampus (memory encoding), the sensorimotor cortex (brain development) or even the amygdala (emotions processing). Thus, after re-implementing the experimental setup combining electrophysiological recordings and fUS, the first objective of this work was to measure the vascular activity in almost all of the rat's brain during PS. We were able to characterize and measure the amplitude of this hyperemia in more than 250 brain regions, confirming its presence in the rat's whole brain. Moreover, we showed that there is a dichotomy in the vascular activation patterns between the cortical and sub-cortical regions, et we also studied the blood flow in the big vessels. Finally, the detailed analysis of the vascular activity in the different brain regions showed a dissociation between the activity in the amygdala and in the rest of the brain, which depended upon the duration of the PS episodes.

The analysis of the data acquired during this first project led to the study of the possible interactions between fUS and brain functioning during PS. Thus, the second project of this work revolved around the impact of the ultrasonic waves' absorption through the testing of different parameters of fUS imaging on the architecture of PS. We showed that the emitting tension of the ultrasonic waves and the positioning of the probe could significantly increase the time spent in PS, by increasing the frequency of the PS episodes without impacting their mean duration.

This thesis work allowed us to precisely characterize the vascular phenomena occurring during PS at the whole-brain scale, showing in the meantime the impact of the ultrasonic waves' absorption on this peculiar brain state.

KEYWORDS

Paradoxical sleep, REM sleep, functional ultrasound, electrophysiology, vascular activity