



**HAL**  
open science

**Fuseau de sommeil et traitement de l'information  
nociceptive : études par enregistrements  
électroencéphalographiques de surface et intracérébraux  
chez l'Homme**

Léa Claude

► **To cite this version:**

Léa Claude. Fuseau de sommeil et traitement de l'information nociceptive : études par enregistrements électroencéphalographiques de surface et intracérébraux chez l'Homme. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2015. Français. NNT : 2015LYO10159 . tel-01316875

**HAL Id: tel-01316875**

**<https://theses.hal.science/tel-01316875v1>**

Submitted on 17 May 2016

**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.

N° d'ordre : 159-2015

Année 2015

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON  
Délivrée par  
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE  
Neurosciences et Cognition (NSCo)

DIPLOME DE DOCTORAT mention Neurosciences  
(arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le 9 octobre 2015  
par

**Léa CLAUDE**

**FUSEAU DE SOMMEIL ET TRAITEMENT DE L'INFORMATION  
NOCICEPTIVE : ETUDES PAR ENREGISTREMENTS  
ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES DE SURFACE ET  
INTRACEREBRAUX CHEZ L'HOMME.**

Directrice de thèse : Hélène BASTUJI  
Co-directrice de thèse : Stéphanie MAZZA

JURY : Hélène BASTUJI  
Pierre MAQUET (rapporteur)  
Stéphanie MAZZA  
Joël PAQUEREAU (rapporteur)  
Frédéric ROCHE  
Paul SALIN

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université	M. François-Noël GILLY
Vice-président du Conseil d'Administration	M. le Professeur Hamda BEN HADID
Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. le Professeur Philippe LALLE
Vice-président du Conseil Scientifique	M. le Professeur Germain GILLET
Directeur Général des Services	M. Alain HELLEU

## COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : Mme. la Professeure A-M. SCHOTT

## COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. F. DE MARCHI
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. FLEURY
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme Caroline FELIX
Département GEP	Directeur : M. Hassan HAMMOURI
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Département Mathématiques	Directeur : M. le Professeur Georges TOMANOV
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Département Physique	Directeur : M. Jean-Claude PLENET
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y.VANPOULLE
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon	Directeur : M. B. GUIDERDONI
Polytech Lyon	Directeur : M. P. FOURNIER
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. VITON
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education	Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. N. LEBOISNE

*« La plus grande gloire dans la vie ne réside pas dans le fait de ne jamais tomber, mais dans celui de se relever à chaque fois que nous tombons. »*

Nelson Mandela

A mon grand-père, toujours présent à chaque étape de cette thèse, et de ma vie.

Premières pensées, dernières finalisées : les pages de remerciements! Probablement les moins importantes pour tous ceux qui s'intéresseront aux 243 (!) autres pages de cette thèse, mais inévitablement les seules lues par toutes les personnes qui me tiennent à cœur (ainsi que par des générations d'étudiants...)! C'est aussi la seule section écrite réellement seule, car la thèse reste avant tout un travail collectif grâce aux collègues, amis et famille. Impossible d'établir un ordre d'importance tellement leurs contributions respectives ont permis mon équilibre (envers et contre tout) pendant toute cette thèse. Ainsi, difficile de trouver l'agencement idéal pour ces remerciements...!

*Je commence par les contributions plutôt professionnelles à ce travail, même si le personnel s'y mêle bien souvent...*

Je remercie les membres de mon jury : merci à Pierre Maquet et Joël Paquereau d'avoir examiné ce travail en tant que rapporteurs ; merci à Frédéric Roche d'avoir commenté ce travail en tant qu'examineur ainsi qu'à Paul Salin pour avoir, de plus, suivi ce travail en qualité de membre de mon comité de suivi de thèse.

Je remercie la région Rhône-Alpes pour son soutien financier durant ces trois années de doctorat.

Merci à mes deux directrices de thèse : merci à toi Héléne pour ta présence et ton soutien au quotidien, tant professionnel que personnel. Tu as eu avec moi, du début à la fin, une attitude toujours parfaitement adaptée et je ne pourrai jamais assez t'en remercier. Tu as su y croire et m'y faire croire, me rassurer, me motiver ; toujours dans un parfait équilibre, mêlant compréhension, douceur et détermination, que j'admire sincèrement. Merci Stéphanie pour ta rigueur et ton efficacité dans notre travail. Merci aussi de m'avoir ouvert les portes de Lyon 2, ce qui m'a permis de découvrir l'enseignement.

Merci à toi Luis, directeur d'équipe hors-normes, pour ta disponibilité extraordinaire, ton humanisme, ta tolérance, ta compréhension, ta patience, en plus de ta richesse et ta curiosité scientifique. Merci de toujours essayer que ce labo soit une mini-société exemplaire, une « coopérative »!

Merci Michel : les discussions passionnées et passionnantes sur les fuseaux dans ton bureau durant mon M2 ont apporté énormément à mon travail et resteront parmi mes bons souvenirs du labo! Malgré ton départ à la retraite, merci d'avoir continué à suivre mon travail. Tes connaissances, tes remarques et commentaires m'ont été réellement indispensables pour appréhender ce monde des fuseaux, mais aussi pour prendre le recul nécessaire pour discuter de nos études.

Merci à toutes les personnes du labo qui ont partagé mes 3 dernières années et demie de travail : Ghislaine pour ta légèreté qui permet de sortir la tête du travail et aussi pour ta présence le matin ; Caro, le ciment de l'équipe, toujours à l'écoute et disponible, merci aussi pour ton aide pour les nuits ; Maud pour les partages aux cafés et aux repas, tes adresses et tes anecdotes ; Claire B et Anais, mes co-thésardes, bon courage les filles! ; Catherine, pour la prise en charge, pas toujours évidente, des aspects administratifs et financiers inévitables à l'aboutissement de tout projet ; les infirmières du service SEEG, en particulier Charline présente les dernières nuits, pour leur disponibilité ; l'ensemble des personnes de l'équipe, y compris les Stéphanois, pour leurs conseils lors des réunions d'équipe. Merci également à Laura et Laury, les stagiaires de M1 que j'ai eu la chance d'encadrer au cours de cette thèse.

Merci bien sûr à toutes les personnes, « témoins » et « patients », qui ont accepté que j'épie leurs sommeils!

*A l'interface entre le boulot et le perso...*

Merci à Claire! Juste pour t'avoir rencontré, je ne pourrai jamais regretter d'avoir fait cette thèse. Tu sais déjà tout (et bien plus encore), alors en dire plus ici serait superflu...

Merci à Florian, pour le travail sur les données végétales de cette thèse et pour les échanges scientifiques, mais aussi pour les pauses, les partages d'opinions, les débats... Merci pour ton soutien, ta capacité à remotiver! Bon courage pour la suite...

Merci à Brice! Merci d'avoir supporté, écouté, partagé mes humeurs de fin de thèse, merci pour les pauses, si importantes!

Merci à ce bureau, qui en aura connu des réunions de travail... Qui en aura vu des larmes, de désespoir, de colère, mais aussi de rire et de bonheur! Lui seul pourrait dire combien de litres de thés (capouch, et autres) et combien de kilos de pop-corn (chocolat, et autres!) sont nécessaires à la bonne réalisation d'une thèse! Je souhaite à nos successeurs autant d'émotions partagées entre ces quatre murs qu'on a pu en connaître...

*Enfin, la « vraie vie »...*

En tout premier, je remercie évidemment ma mère, mon frère et Mélotte : quel bonheur, quel apaisement de vous savoir toujours là, en toutes circonstances! Merci pour votre patience, votre compréhension, votre réconfort, votre soutien et votre amour inconditionnel.

Merci à Rose! Un jour je t'expliquerai tout ce que tu as bouleversé en moi...!

Merci à ma grand-mère et à Mimie, merci de toujours croire en moi! Je vais enfin pouvoir être plus présente.

Merci à Jahjah, Dédé, Marin et Matiou! Mes copains présents depuis mes premiers jours Lyonnais, je vous aime! Merci d'avoir toujours été là, bien avant la thèse, pendant et sans le moindre doute après. Détente, réconfort, conseils, soutien...vous êtes juste parfaits!

Merci à Blump, Pepito, Marion, Charlex et Marine, les Voisinous, les copains d'ici ou de plus loin, toujours présents malgré mon manque de disponibilité amplifié au fur et à mesure de cette thèse... Merci de votre compréhension, et maintenant on va pouvoir se rattraper!

Pour finir, ce serait vraiment bizarre de remercier Tiktik, Pupa, Chopin, Albo, Massilia et tous les autres... Pourtant, la musique a été aussi une compagne indispensable à toutes les journées (et les nuits!) de cette thèse!!

# Table des matières

Résumé.....	7
Introduction générale.....	9
<b>PARTIE THEORIQUE.....</b>	<b>14</b>
<b>CHAPITRE 1 : Généralités sur le sommeil chez l'Homme.....</b>	<b>15</b>
I.    Electrophysiologie des états de vigilance.....	15
1.    Veille.....	15
2.    Sommeil lent.....	16
a.    Stade N1.....	16
b.    Stade N2.....	16
c.    Stade N3.....	17
3.    Sommeil paradoxal.....	18
II.   Organisation du sommeil au cours d'une nuit.....	20
III.  Régulation veille/sommeil.....	21
1.    Mécanismes neuronaux impliqués dans la régulation des états de vigilance.....	21
a.    Système activateur (systèmes contrôlant l'éveil).....	21
b.    Systèmes générant le sommeil.....	24
c.    Balance veille/sommeil.....	27
2.    Chronobiologie, rythme circadien.....	29
<b>CHAPITRE 2 : Généralités sur les systèmes somesthésiques chez l'Homme.....</b>	<b>32</b>
I.    Somesthésie non-douloureuse : voie lemniscale.....	33
1.    Récepteurs et fibres nerveuses.....	33
a.    Récepteurs périphériques.....	33
b.    Fibres nerveuses périphériques.....	34
2.    Voie lemniscale.....	34
3.    Projections corticales.....	37
II.   Somesthésie douloureuse : voie extra-lemniscate.....	37
1.    Récepteurs et fibres nerveuses.....	37
a.    Récepteurs périphériques.....	37
b.    Fibres nerveuses périphériques.....	38
2.    Voie extra-lemniscate.....	38
3.    Projections corticales.....	40
a.    Matrice nociceptive : premier niveau de traitement.....	40
b.    Modulation de la douleur : second niveau de traitement.....	40
c.    Réévaluation de la douleur : troisième niveau de traitement.....	41

4.	Différenciation douleur / nociception .....	42
<b>CHAPITRE 3 : Electroencéphalographie et potentiels évoqués chez l'Homme .....</b>		<b>43</b>
I.	Caractéristiques des enregistrements électro-encéphalographiques (EEG) .....	45
1.	Enregistrements EEG de surface .....	45
2.	Enregistrements intracérébraux .....	48
a.	Parcours du patient .....	48
b.	Procédure d'implantation stéréotaxique .....	49
c.	Les électrodes .....	50
II.	Potentiels évoqués (PE) .....	51
1.	Principe .....	51
2.	Potentiels évoqués précoces .....	53
3.	Potentiels évoqués corticaux précoces .....	54
4.	Potentiels évoqués tardifs .....	54
5.	Les potentiels évoqués nociceptifs laser (PEL) .....	56
<b>CHAPITRE 4 : Le fuseau de sommeil : un facteur protecteur du sommeil ? .....</b>		<b>59</b>
I.	Généralités sur le fuseau de sommeil .....	60
1.	Génération, synchronisation et terminaison du fuseau de sommeil : modèle de Steriade ...	60
2.	Fuseaux rapides, fuseaux lents .....	68
II.	Fuseau de sommeil et traitement de l'information sensorielle .....	71
1.	Hypothèse : le fuseau est un facteur inhibiteur du traitement de l'information sensorielle	71
2.	Etudes plutôt en faveur d'un rôle inhibiteur du fuseau .....	72
a.	Yamadori, 1971 .....	72
b.	Elton et al., 1997 .....	75
c.	Cote et al., 2000 .....	77
d.	Dang-Vu et al., 2010 .....	80
e.	Dang-Vu et al., 2011; Schabus et al., 2012 .....	82
3.	Etudes plutôt en défaveur d'un rôle inhibiteur du fuseau .....	86
a.	Church et al., 1978 .....	86
b.	Crowley et al., 2004 .....	90
<b>PARTIE EXPERIMENTALE .....</b>		<b>92</b>
<b>Introduction à la partie expérimentale .....</b>		<b>93</b>
<b>Etude A : EEG de surface 32 électrodes .....</b>		<b>96</b>
I.	Introduction .....	96
II.	Méthodologie .....	99
1.	Sujets .....	99
2.	Stimuli .....	99

3.	Procédure d'enregistrement .....	100
4.	Procédure expérimentale .....	100
5.	Analyse des données .....	101
a.	Analyse du sommeil .....	101
b.	Analyse des réponses autonomiques.....	103
c.	Analyses des potentiels évoqués.....	103
d.	Analyses statistiques.....	104
III.	Résultats .....	106
1.	Réponses comportementales .....	106
2.	Réponses autonomiques.....	106
3.	Potentiels évoqués laser .....	107
IV.	Discussion .....	111
 <b>Etude B : EEG intracérébral .....</b>		<b>116</b>
I.	Introduction.....	116
II.	Méthodologie.....	119
1.	Patients .....	119
2.	Stimuli.....	119
3.	Procédure d'enregistrement .....	119
4.	Procédure expérimentale .....	120
5.	Analyse des données .....	120
a.	Analyse du sommeil .....	120
b.	Localisation anatomique des sites d'enregistrement.....	122
c.	Analyses des potentiels évoqués.....	123
d.	Analyses statistiques.....	124
III.	Résultats .....	125
1.	Réponses comportementales .....	125
2.	Potentiels évoqués laser .....	125
IV.	Discussion .....	127
 <b>Etude C : EEG de surface 128 électrodes .....</b>		<b>132</b>
I.	Introduction.....	132
II.	Méthodologie.....	135
1.	Sujets .....	135
2.	Stimuli.....	135
a.	Stimuli nociceptifs.....	135
b.	Stimuli auditifs .....	136
3.	Procédure d'enregistrement .....	137
4.	Procédure expérimentale .....	137
5.	Analyse des données .....	138
a.	Analyse du sommeil .....	138

b.	Analyses des potentiels évoqués (PE) .....	139
c.	Analyses statistiques.....	144
III.	Résultats .....	146
1.	Nociceptif .....	146
a.	Comparaison Fuseau – Non fuseau ( <b>Figure C-3</b> ) .....	146
b.	Comparaisons au sein du fuseau ( <b>Figure C-6</b> ).....	149
c.	Comparaisons entre toutes les catégories ( <b>Figure C-9</b> ).....	151
d.	Comparaisons en dehors du fuseau ( <b>Figure C-12</b> ).....	155
2.	Auditif.....	160
a.	Comparaison Fuseau – Non fuseau .....	160
b.	Comparaison entre toutes les catégories.....	161
IV.	Discussion .....	163
 <b>Discussion générale</b> .....		<b>170</b>
 <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....		<b>190</b>
 <b>ANNEXES</b> .....		<b>210</b>
 <b>Annexe 1 : Article accepté dans <i>The Journal of Physiology</i></b> .....		<b>211</b>
 <b>Annexe 2 : Exemple de potentiel évoqué laser thalamique en sommeil</b> .....		<b>241</b>
 <b>Annexe 3 : Présentations orales et posters</b> .....		<b>242</b>
I.	Présentations orales .....	242
II.	Posters .....	242

**RESUME**

---

Français :

Les fuseaux de sommeil sont générés par le noyau réticulaire thalamique puis transmis dans la boucle thalamo-corticale durant le sommeil lent. Ils sont considérés comme ayant un rôle protecteur du sommeil en inhibant les entrées sensorielles. L'objectif de notre travail était de tester ce rôle inhibiteur sur les réactions d'éveil et les réponses évoquées par des stimulations nociceptives chez l'homme en menant trois études électrophysiologiques au cours de nuits entières.

Les deux premières études ont utilisé des stimuli laser thermo-nociceptifs délivrés pendant ou en dehors de fuseaux. Les réponses cérébrales étaient obtenues par enregistrements de surface chez des sujets sains, ou intracérébraux chez des patients épileptiques. Les résultats n'ont pas montré de différence significative des réactions d'éveil ou des réponses évoquées, que les stimuli aient été délivrés pendant ou en dehors de fuseaux. Ceci était le cas dans l'étude de surface, mais également dans celle en intracérébral dans laquelle les fuseaux étaient détectés dans le thalamus et les réponses analysées dans l'insula, connue pour répondre systématiquement aux stimuli nociceptifs.

Dans la troisième étude, afin d'augmenter la quantité de stimuli, des stimulations électriques ont été utilisées à intensité nociceptive. La relation temporelle entre fuseau et traitement sensoriel a ainsi été étudiée avec des enregistrements de surface à haute densité chez des sujets sains. Les réponses évoquées, présentes dans tous les cas, étaient de plus grande amplitude lors des stimuli délivrés autour du début du fuseau.

Ainsi, l'effet inhibiteur du fuseau de sommeil ne semble pas s'appliquer au traitement des informations nociceptives et la modulation des réponses corticales selon le moment du fuseau pourrait refléter l'influence de l'onde lente corticale.

Mots-clés : Fuseau de sommeil – Nociception – Traitement information sensorielle – Potentiels Evoques

English :

Sleep spindles are generated by thalamic reticular nuclei and transmitted into the thalamo-cortical network during nonREM sleep. They are commonly thought to have a sleep-protecting role by inhibiting sensory inputs. The aim of our work was to test their inhibitory effect on behavioural and evoked responses to nociceptive inputs in humans by conducting three electrophysiological experiments during a whole night of sleep.

The first two experiments used thermo-nociceptive laser stimuli delivered during or apart from sleep spindles. Cerebral responses were obtained with surface recordings in healthy subjects, or intracerebral ones in epileptic patients. Results showed no significant difference in arousal reactions and cortical evoked responses to stimuli delivered during or apart from sleep spindles. This was the case on surface recordings as well as on intracerebral ones in which spindles were detected within the thalamus while responses were analysed in the insula, known to systematically respond to nociceptive stimuli.

In the third experiment, in order to increase the rate of stimuli, electrical ones were used at nociceptive intensities. The relationship between spindle activity and sensory processing was then investigated with surface high-density recordings in healthy subjects. Evoked responses were present in any case, but of higher amplitude around the initiation of spindle activity.

Thus, the spindles inhibitory effect of sensory processing does not seem to apply to nociceptive inputs and the modulation of cortical responses according to the timing of spindle might reflect the influence of the slow oscillation.

Key words: Sleep spindle – Nociception – Sensory information processing – Evoked potentials

## INTRODUCTION GENERALE

---

Sommeil et douleur sont étroitement liés. En effet, 50 à 70% des personnes présentant un syndrome douloureux ont des troubles du sommeil (Raymond *et al.*, 2001; Moldofsky, 2001; Edwards *et al.*, 2008). De plus, la privation de sommeil, qu'elle soit liée à une condition pathologique ou expérimentale, entraîne une augmentation du ressenti de la douleur (hyperalgésie) le lendemain (Lautenbacher *et al.*, 2006; Tiede *et al.*, 2010). Une meilleure compréhension des mécanismes qui relient douleur et sommeil permettrait d'orienter le choix des moyens thérapeutiques dans la prise en charge de la douleur et de ses répercussions sur le sommeil. Pour cela, l'étude expérimentale des schémas de perturbations induits par la douleur au cours du sommeil est nécessaire chez des sujets ne présentant ni syndromes douloureux, ni troubles du sommeil.

Expérimentalement, les mécanismes cérébraux déterminant le fait qu'une stimulation nociceptive réveille ou non un dormeur ne sont pas encore connus. Il a longtemps été admis qu'au cours du sommeil, l'information sensorielle était bloquée à un niveau très précoce de son traitement, notamment en raison de mécanismes inhibiteurs au sein du thalamus (Pompeiano, 1970; Steriade *et al.*, 1990). Pourtant, à une intensité correspondant au seuil douloureux individuel, il a été montré que 30 % des stimulations nociceptives réveillent les dormeurs (Lavigne *et al.*, 2004; Bastuji *et al.*, 2008). L'entrée sensorielle étant identique, il semblerait donc que ce soit l'activité cérébrale en cours au moment où l'information nociceptive arrive qui détermine si celle-ci va entraîner une réaction d'éveil ou non.

En effet l'activité cérébrale en sommeil est loin d'être constante. Les différents stades de sommeil, allant du sommeil lent profond -où l'activité est très lente et synchronisée dans la plupart du cerveau- au sommeil paradoxal -où l'activité électrique du cerveau est proche de celle de l'éveil-, en est l'illustration la plus évidente. Mais pourtant, quel que soit le stade de sommeil considéré, l'inconstance de la réactivité comportementale aux stimuli nociceptifs identiques persiste.

Ainsi, l'hypothèse générale du projet dans lequel s'inscrit ce travail de thèse est que la capacité du cerveau à se réveiller suite à des stimulations nociceptives serait modulée par différentes fluctuations de son activité, qui sont elles-mêmes

dépendantes du stade de sommeil considéré. Le but de ce projet de recherche est donc de déterminer, au sein de chaque stade de sommeil, quel(s) facteur(s), ou quelle combinaison de facteurs, pourrai(en)t moduler le traitement de l'information nociceptive. Au moins deux pistes de réflexion sont alors envisageables : soit ce (ces) facteur(s) est (sont) inhibiteur(s) du traitement de l'information nociceptive, ce qui expliquerait les 70 % de stimulations ne réveillant pas les dormeurs ; soit ce (ces) facteur(s) favorise(nt) le traitement de la stimulation nociceptive et permettrait alors, dans 30 % des cas, un traitement plus élaboré de l'information, aboutissant ainsi à une réaction comportementale.

Plusieurs facteurs pouvant potentiellement favoriser ou inhiber le traitement de l'information nociceptive en sommeil et éventuellement moduler la réactivité comportementale suite à des stimulations nociceptives chez l'homme ont ainsi été initialement envisagés au sein de ce projet de recherche :

- En sommeil paradoxal (SP) :

- Un des facteurs envisagé en SP est l'alternance des périodes phasiques et toniques, qui sont des périodes représentant respectivement les phases avec et sans mouvement oculaires rapides. Dans la modalité auditive, il a déjà été montré que le traitement des informations était atténué en SP phasique comparé au SP tonique (Price & Kremen, 1980; Sallinen *et al.*, 1996; Takahara *et al.*, 2002; Wehrle *et al.*, 2007). Ce résultat a été retrouvé d'un point de vue comportemental dans une étude au sein du laboratoire dans la modalité nociceptive, puisqu'un plus grand nombre de réactions d'éveil était présent lorsque les stimulations nociceptives étaient délivrées pendant une période de SP tonique par rapport aux périodes phasiques (Bastuji *et al.*, 2008). Toutefois, dans cette étude électroencéphalographique (EEG) de surface, les réponses corticales ne semblaient pas être modulées selon ces périodes. Au début de ce travail de thèse, une analyse a été effectuée sur des données enregistrées en EEG intracérébral chez l'homme. Les résultats comportementaux montraient également un pourcentage de réactions d'éveil significativement moins grand durant les périodes phasiques par rapport aux périodes toniques ; sans toutefois observer de modulation de l'amplitude des potentiels évoqués au sein de l'insula, un des cortex sensoriel primaire de la nociception. Ainsi, l'alternance de ces périodes d'activité toniques et phasiques en SP semble bien être un facteur pouvant expliquer les modulations de la réactivité comportementale existant en sommeil suite à des stimuli nociceptifs identiques. Mais

des analyses supplémentaires sont maintenant nécessaires afin de décrire quels réseaux sont différemment activés durant ces deux périodes et comment ceux-ci peuvent ainsi moduler la réactivité comportementale. L'analyse de données EEG de surface à haute densité ainsi que d'EEG intracérébral dans d'autres structures impliquées dans le traitement de l'information nociceptive (particulièrement opercule supra-sylvien et cingulaire antéro-médian composant avec l'insula postérieure la matrice nociceptive), permettra sans doute d'approfondir ces phénomènes.

- Un autre facteur envisagé au cours du SP correspond aux variations de l'activité thalamique. En effet, alors que les activités thalamiques et corticales sont considérées comme couplées quel que soit le stade de vigilance considéré, ces dernières sont la plupart du temps dissociées durant le SP : celle du cortex est rapide, tandis que celle du thalamus est ralentie (rythme delta) (Magnin *et al.*, 2004). A partir de cela, il est possible d'envisager que durant les périodes où cortex et thalamus ont des activités semblables, le traitement de l'information nociceptive soit favorisé par rapport aux périodes durant lesquelles l'activité thalamique est ralentie. Des travaux préliminaires ont été menés au sein de l'équipe en début de ce travail de thèse. Les premiers résultats issus des données intracérébrales (permettant ainsi d'enregistrer l'activité thalamique) n'ont pour le moment montré aucune modulation de la réactivité comportementale selon l'activité du thalamus. Par contre, les potentiels évoqués au sein de l'insula étaient significativement plus précoces lorsque les stimulations nociceptives étaient délivrées durant des périodes où les activités thalamiques et corticales étaient similaires. Ainsi, l'activité thalamique modulée en SP ne serait certes pas un facteur déterminant dans la réactivité comportementale aux stimuli nociceptifs, mais elle pourrait toutefois moduler la réponse sensorielle au sein de l'insula. Ces premiers résultats ouvrent la voie à d'autres analyses complémentaires, pour permettre par exemple de vérifier si cet état de couplage pourrait être à la base des changements de réactivité du cortex cingulaire récemment décrits (Bastuji *et al.*, 2012; Mazza *et al.*, 2014).

- En sommeil lent (SL), deux autres facteurs ont été initialement ciblés :

- Un des facteurs envisagés en SL est l'oscillation lente corticale (<1 Hz ; Steriade *et al.*, 1993b), qui représente une variation de l'excitabilité des neurones corticaux. En effet, durant la phase ascendante de l'onde lente, les neurones sont dans un état excitable tandis qu'ils sont hyperpolarisés durant la phase descendante. Son influence a déjà été montrée chez l'homme sur le traitement de l'information auditive (Schabus

*et al.*, 2012) ou somesthésique non-douloureuse (Massimini *et al.*, 2003). Les analyses concernant spécifiquement l'influence de cette onde lente sur le traitement de l'information nociceptive n'ont encore pas débuté dans le cadre de ce projet de recherche mais seront discutées à la fin de ce manuscrit.

- Un autre facteur d'intérêt en SL est le fuseau de sommeil. En effet, depuis les années soixante-dix, ce grapho-élément du sommeil lent, est couramment décrit comme étant « protecteur du sommeil » (De Gennaro & Ferrara, 2003; Lüthi, 2013). Effectivement, de par ses mécanismes de génération mais également selon différentes études dans la modalité auditive, le fuseau est considéré comme inhibiteur du traitement de l'information sensorielle. Ainsi, au vu de ces études et de ces conclusions, nous avons privilégié dans le cadre de cette thèse l'étude de ce facteur afin de déterminer s'il pouvait expliquer l'inconstance des réactions d'éveil au sein du sommeil lent suite à des stimulations nociceptives identiques.

Pour cela, nous avons mené trois études d'enregistrement EEG chez l'homme. La première s'est effectuée en utilisant des enregistrements EEG de surface chez des sujets témoins. Durant une nuit complète, des stimulations nociceptives ont été délivrées avec un laser, permettant ainsi l'activation spécifique des fibres nociceptives. La deuxième étude, selon ce même protocole, a été réalisée grâce à des enregistrements EEG intracérébraux, chez des patients épileptiques ayant des électrodes intracrâniennes implantées dans le thalamus et l'insula. Pour la troisième étude, des enregistrements EEG de surface à haute densité ont été utilisés chez des sujets sains. Dans ce dernier protocole, nous avons choisi d'explorer le système somesthésique grâce à des stimulations électriques délivrées à une intensité nociceptive. Des stimulations auditives ont également été incluses en supplément de ce dernier protocole afin d'obtenir des données qui pourront être plus directement confrontées à celles de la littérature actuelle. A travers l'analyse conjointe de ces trois études, l'objectif de cette thèse est de déterminer le rôle joué par le fuseau de sommeil sur le traitement de l'information sensorielle, et plus particulièrement sur les informations nociceptives, somesthésiques et auditives.

Cette thèse est composée de deux parties. La première est une partie théorique consacrée à des rappels concernant le sommeil (Chapitre 1), les systèmes somesthésiques (Chapitre 2), l'EEG et les potentiels évoqués chez l'homme

(Chapitre 3) ainsi qu'à une revue de la littérature concernant le fuseau de sommeil et l'étude de son rôle dans la modalité auditive (Chapitre 4). La deuxième partie présente le travail expérimental avec les trois études traitées au cours de cette thèse suivis d'une discussion générale.

# Partie

# Théorique

# CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LE SOMMEIL CHEZ L'HOMME

---

D'après le dictionnaire Larousse, le sommeil est un « état physiologique périodique de l'organisme (notamment du système nerveux) pendant lequel la vigilance est suspendue et la réactivité aux stimulations amoindrie ».

Longtemps considéré comme un état uniforme, c'est à partir des enregistrements de l'activité électroencéphalographique (EEG) effectués par Aserinsky et Kleitman en 1953 (Aserinsky & Kleitman, 1953) que l'on a pu comprendre que le sommeil était en fait composé d'une succession de périodes durant lesquelles l'activité cérébrale variait : ce sont les stades de sommeil. Ces enregistrements ont également permis de se rendre compte que l'alternance entre les stades de sommeil était reproductible entre des nuits successives, mais également entre les personnes.

Depuis, il est clair que le sommeil doit être considéré comme un continuum au cours duquel les différents stades de sommeil se succèdent de manière organisée ; chacun étant caractérisé par un ensemble d'activités EEG, électrooculographique (EOG) et électromyographique (EMG) qui lui est propre.

Dans ce chapitre, nous allons tout d'abord nous intéresser aux différents stades de sommeil, avec les activités EEG, EOG et EMG les caractérisant. Nous détaillerons ensuite comment ces différents stades de sommeil s'organisent au cours d'une nuit. Enfin, nous verrons que cette organisation entre les stades de sommeil, mais également entre la veille et le sommeil, répond à une régulation gérée par des mécanismes neuronaux complexes ainsi que par notre horloge biologique.

## I. Electrophysiologie des états de vigilance

### 1. Veille

L'état de veille est caractérisé par une activité désynchronisée de l'EEG, c'est-à-dire à fréquence rapide et amplitude faible. L'EOG comporte des clignements et des

mouvements oculaires irréguliers et l'EMG montre un tonus musculaire élevé (**Figure 1-1**).

Deux types d'activités peuvent se distinguer :

- Lorsque le sujet a les yeux ouverts : l'activité EEG se caractérise par un rythme bêta (13-30 Hz), et éventuellement gamma (30-60 Hz) répartis de façon diffuse à la surface du scalp.

- Lorsque le sujet a les yeux fermés : une activité alpha (8-13 Hz) est enregistrée en regard de la région occipitale pour 90 % des sujets. Ce rythme alpha est atténué voire aboli à l'ouverture des yeux, lors d'une stimulation sensorielle ou lors d'un effort attentionnel important.

## 2. Sommeil lent

Le sommeil lent peut se décomposer en trois phases, aussi appelés « stades » : N1, N2 et N3 (Iber *et al.*, 2007).

### *a. Stade N1*

Ce stade correspond à la période d'endormissement. Durant celui-ci, le rythme alpha présent lors de la veille calme (yeux fermés) est remplacé progressivement par une activité EEG de fréquences prédominantes entre 4 et 7,5 Hz (rythme thêta) et de faible amplitude. Il peut parfois apparaître des ondes d'aspect pointu, de polarités négatives et d'amplitudes maximales en regard de la région centrale, appelées pointes vertex (ou ondes V). L'EOG peut présenter des mouvements oculaires lents et de grande amplitude, réguliers, sinusoïdaux, parfois appelés mouvements pendulaires. L'EMG quant à lui enregistre un tonus souvent plus faible qu'à l'éveil (**Figure 1-1**).

### *b. Stade N2*

Durant ce stade, le sommeil s'approfondit : la fréquence de l'EEG continue à décroître tandis que l'amplitude augmente toujours par rapport au stade N1 (**Figure 1-1**). Deux grapho-éléments font leur apparition :

- les fuseaux de sommeil, qui sont des trains d'ondes, aisément différenciables de l'activité de fond, ayant une fréquence comprise entre 11 et 16 Hz (rythme sigma, pour une description plus détaillée des fuseaux de sommeil, voir Chapitre 4) ;

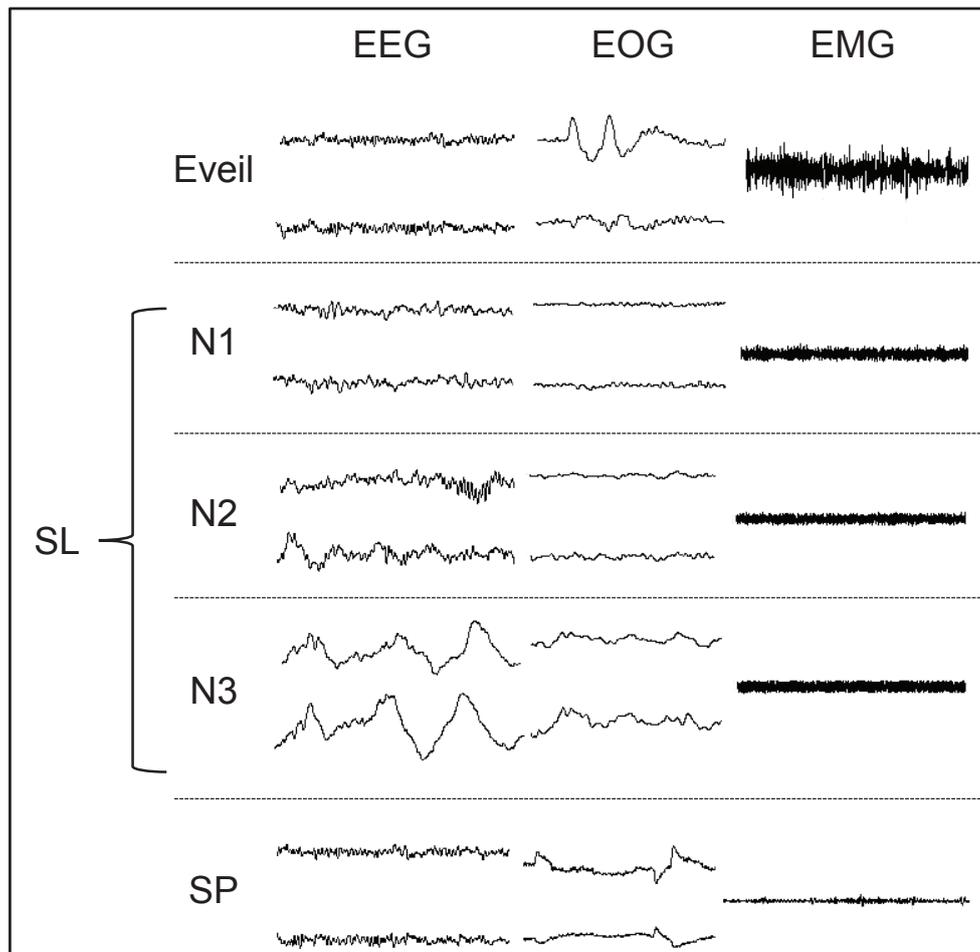
- les complexes K, qui sont des ondes négatives suivies immédiatement d'une composante positive et qui ont une amplitude maximale en regard des régions frontales.

Au fur et à mesure du temps passé en stade N2 peuvent apparaître des ondes à un rythme delta (0,5 à 3,5Hz), marquant l'approfondissement du sommeil.

*c. Stade N3*

Le stade N3 est couramment nommé sommeil lent profond (SLP). L'activité delta, débutant en stade N2, occupe maintenant plus de 20 % de l'activité EEG. L'amplitude pic-à-pic de cette onde lente est supérieure à 75  $\mu$ V en regard des régions frontales. L'activité est alors qualifiée de synchronisée. Lors de ce stade, les fuseaux de sommeil peuvent persister. L'activité de l'EMG est variable mais souvent plus faible qu'en stade N2 et même parfois aussi atténuée qu'en sommeil paradoxal (**Figure 1-1**).

Ces ondes lentes delta du sommeil lent, qui sont à l'origine du nom de ce stade de sommeil, sont associées à une onde très lente, de fréquence inférieure à 1 Hz (revue dans Steriade, 2006). Cette oscillation lente, d'origine corticale, favorise la synchronisation des neurones thalamo-corticaux et groupe les différents rythmes cérébraux, comme les ondes delta et les fuseaux de sommeil (plus de détails dans le Chapitre 4). Elle fut d'abord décrite chez le chat à l'aide d'enregistrements intracellulaires qui ont montré qu'elle reflète l'alternance de phases de dépolarisation et d'hyperpolarisation des neurones corticaux (Steriade *et al.*, 1993b).



**Figure 1-1** : Activités électroencéphalographique (EEG) de surface, électrooculographique (EOG) et électromyographique (EMG) durant différents états de vigilance chez l'homme : éveil, sommeil lent (SL, comprenant les stades N1, N2 et N3) et sommeil paradoxal (SP). Modifié d'après (Chouchou, 2011).

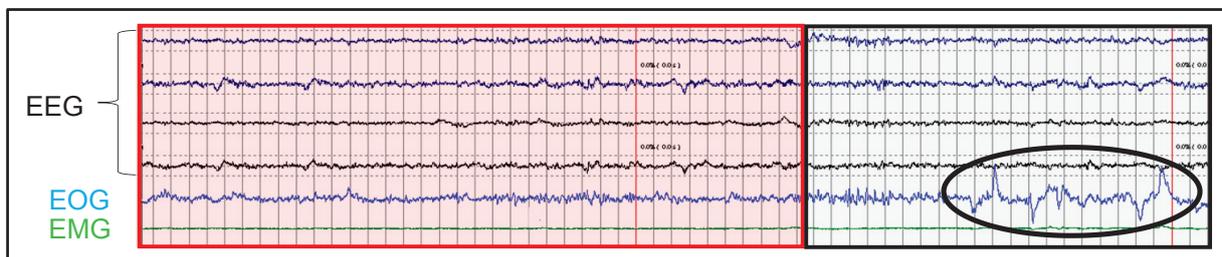
### 3. Sommeil paradoxal

Durant ce stade, l'activité EEG redevient rapide, un peu comme à l'éveil, avec des fréquences mixtes de faibles amplitudes, majoritairement thêta, mais également alpha et bêta (**Figure 1-1**). Des trains d'ondes de fréquence 2 à 6 Hz, d'aspects pointus ou triangulaires, d'amplitudes maximales en regard des régions centrales peuvent apparaître et sont qualifiées d'ondes en dents de scie. Hormis quelques petites activités musculaires phasiques appelées « twitches » (correspondant à des petites secousses du visage ou des extrémités), le tonus musculaire est faible voire aboli.

C'est en 1959 que cette abolition du tonus musculaire a été décrite par Jouvet et Michel chez le chat (Jouvet & Michel, 1959). De ces observations provient l'appellation française de sommeil « paradoxal » : alors que les activités cérébrales et autonomiques

(rythme cardiaque, respiration) sont proches de la veille, le corps est paralysé. L'appellation anglophone « REM sleep » (Rapid Eyes Movements, mouvements oculaires rapides) fait référence à l'activité EOG très caractéristique se produisant pendant 10 % du temps passé en sommeil paradoxal. Sur cette base, deux périodes de sommeil paradoxal peuvent se distinguer (**Figure 1-2**) :

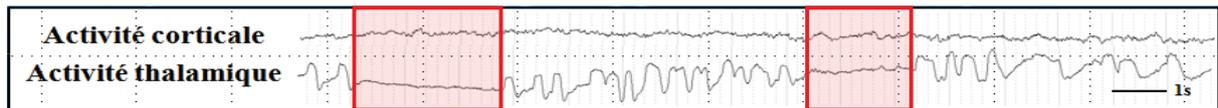
- Les périodes phasiques, au cours desquelles il y a des mouvements oculaires rapides, qui surviennent de façon isolée ou en bouffées.
- Les périodes toniques, lors desquelles l'EOG ne présente aucune activité particulière.



**Figure 1-2** : Activités électroencéphalographique (EEG) de surface, électrooculographique (EOG) et électromyographique (EMG) durant le sommeil paradoxal chez l'homme. Durant les périodes toniques (en rose), l'activité EEG rapide du sommeil paradoxal est présente, avec une abolition totale du tonus musculaire et aucune activité oculaire. Durant les périodes phasiques (en gris) l'activité EEG rapide et l'abolition du tonus musculaire persistent alors que des mouvements oculaires rapides apparaissent (encerclés en noir sur l'EOG). Données personnelles.

Plus récemment, un autre aspect « paradoxal » de ce stade a été décrit par Michel Magnin et collaborateurs (Magnin *et al.*, 2004) : à l'aide d'enregistrements intracérébraux chez l'homme, ils ont pu montrer que pendant 70% du temps de sommeil paradoxal, le thalamus, principalement le pulvinar médian, présentait une activité delta. Cela permet donc, à nouveau, de distinguer deux périodes au sein de ce stade de sommeil (**Figure 1-3**) :

- Les périodes où les activités du thalamus et du cortex sont rapides.
- Les périodes au cours desquelles le thalamus a une activité lente tandis que le cortex conserve son activité rapide.



**Figure 1-3** : Enregistrements intracérébraux des activités électroencéphalographiques corticales et thalamiques durant le sommeil paradoxal. Durant les périodes encadrées de rouge, les activités corticales et thalamiques sont toutes deux rapides ; tandis que pendant les 70% du temps passé en sommeil paradoxal l'activité corticale reste rapide tandis que le thalamus montre une activité lente (rythme delta). Données personnelles.

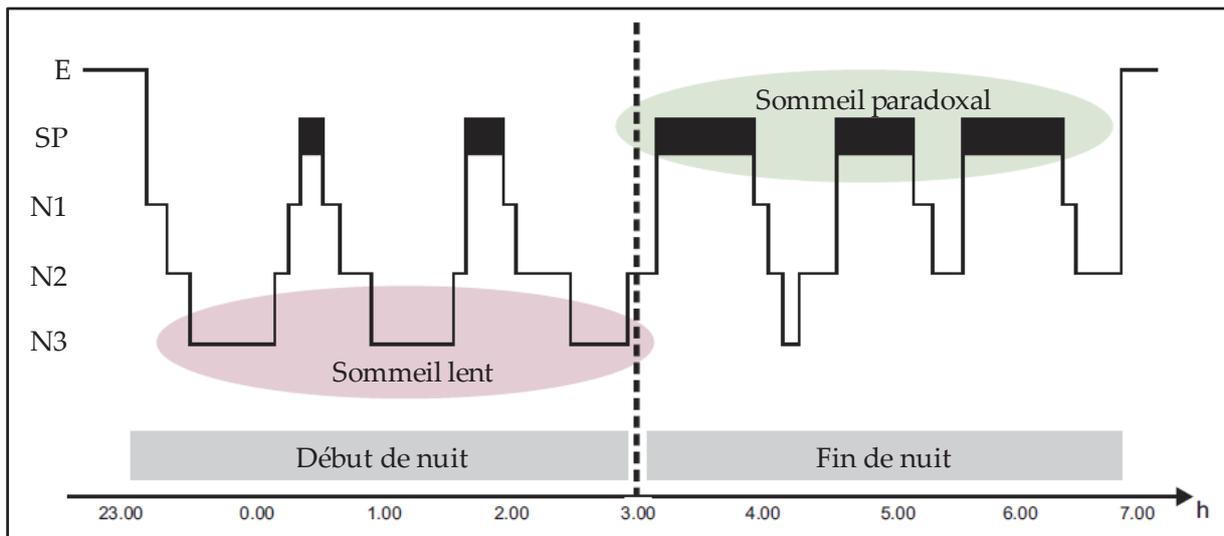
## II. Organisation du sommeil au cours d'une nuit

Sommeil lent (SL) et sommeil paradoxal (SP) alternent tout au long de la nuit selon des cycles d'environ 90 minutes. En moyenne, 4 à 6 cycles se succèdent au cours de la nuit.

Le premier cycle de sommeil normal de l'adulte débute par le stade N1 du SL, qui ne dure que quelques minutes (< 10 minutes), puis est suivi par le stade N2 pour une durée de 10 à 25 minutes, puis, progressivement, s'installe le stade N3. Pour clore ce premier cycle, une phase très courte (quelques minutes) de sommeil paradoxal a lieu.

Au cours d'une nuit, plus les cycles de sommeil vont se succéder, moins ils comporteront de SL et plus le SP sera présent. Aux transitions entre chaque cycle, il peut se produire une courte période d'éveil, qui est généralement trop courte pour être mémorisée. Classiquement, sur une nuit complète, l'éveil représente moins de 5 % du temps, le stade N1 2-5 %, le stade N2 45-55 %, le stade N3 13-23 % et le SP 20-25 % du temps.

La progression de l'organisation des stades de sommeil sur une nuit peut-être représentée par un hypnogramme (**Figure 1-4**).



**Figure 1-4** : Hypnogramme d'une nuit de sommeil normal chez l'adulte. Les stades de sommeil sont représentés en fonction du temps. E : Eveil ; SP : Sommeil Paradoxal ; N1, N2, N3 : sommeil lent. A noter que la quantité de sommeil lent est supérieure en début de nuit, tandis que le SP est plus présent en fin de nuit. Modifié d'après (Rasch & Born, 2013).

### III. Régulation veille/sommeil

#### 1. Mécanismes neuronaux impliqués dans la régulation des états de vigilance

##### a. Système activateur (systèmes contrôlant l'éveil)

A la suite d'une épidémie d'encéphalite virale en 1918, Constantin Von Economo a constaté que deux types de personnes atteintes pouvaient se distinguer : ceux ne parvenant plus à dormir, et au contraire, ceux se trouvant dans un état continu de somnolence. Les analyses post-mortem des cerveaux des patients ont alors montré que tous avaient des lésions de l'hypothalamus. Toutefois, la localisation des lésions différaient entre les deux types de patients : ceux qui souffraient d'insomnie permanente avaient une lésion de l'hypothalamus antérieur ; tandis que pour ceux qui somnolaient continuellement la lésion concernait l'hypothalamus postérieur (von Economo, 1930). C'est ainsi que fut découvert l'importance primordiale de l'hypothalamus dans la régulation de la veille et du sommeil (Fabre *et al.*, 2011).

Peu après, une autre structure cérébrale fut identifiée pour son rôle dans la régulation de l'éveil : le tronc cérébral. Frédéric Bremer, à l'aide d'une série d'expérimentations utilisant des enregistrements EEG chez le chat, a montré que lorsque le cerveau antérieur était isolé du tronc cérébral (section au niveau du pont, préparation appelée « cerveau isolé »), l'animal était en sommeil lent de manière permanente. Par contre, lorsque la section était effectuée en arrière du tronc cérébral (section au niveau du bulbe, préparation appelée « encéphale isolé »), le rythme veille-sommeil était conservé (Bremer, 1935). Ainsi, le sommeil était vu comme résultant d'une déafférentation sensorielle entre le cortex et la périphérie.

Puis les expérimentations de Moruzzi et Magoun ont permis de mettre en évidence une structure qui, lorsqu'elle était stimulée électriquement, provoquait une activation corticale : la formation réticulée, localisée dans le tronc cérébral (Moruzzi & Magoun, 1949). Ainsi, l'éveil fut envisagé comme un état actif et la notion de « système réticulaire activateur ascendant » fut introduite.

A l'heure actuelle, de nombreuses études viennent encore compléter ces données. On sait maintenant que le système activateur ascendant est composé non seulement de la formation réticulée du tronc cérébral et de l'hypothalamus postérieur, mais également du télencéphale basal. Plusieurs systèmes neuromodulateurs gérés par ces structures ont été décrits et définissent ainsi un réseau exécutif de l'éveil qui active l'ensemble du cortex de manière diffuse (revue dans Jones, 2003; Lin *et al.*, 2011).

Au niveau du tronc cérébral, plusieurs systèmes se distinguent, localisés dans différentes structures :

- Noyaux du raphé : système sérotoninergique (revue dans Monti, 2011). Neuf noyaux dans le tronc cérébral contiennent des neurones produisant de la sérotonine ; le noyau du raphé dorsal est celui en contenant le plus. Ceux-ci projettent majoritairement dans le cerveau antérieur dont l'hypothalamus et le télencéphale basal. Des controverses subsistent quant à leur rôle : tandis que des recherches, en particulier chez le chat, concluent sur un rôle facilitateur du sommeil lent (revue dans Jouvet, 1999) ; d'autres, chez le chat et le rat, montrent une libération de sérotonine à l'éveil qui diminue progressivement en sommeil lent et s'arrête en sommeil paradoxal (revue dans Ursin, 2002).

- Locus cœruleus : système noradrénergique (revue dans Berridge & Waterhouse, 2003). Les neurones produisant de la noradrénaline projettent de manière

diffuse sur l'ensemble du cerveau dont l'hypothalamus, le télencéphale basal et le thalamus. Ces noyaux ont une activité qui est soutenue à l'éveil, et qui, comme pour la sérotonine, diminue pendant le sommeil lent et est abolie en sommeil paradoxal.

- Noyaux du tegmentum pontique : système cholinergique (revue dans Steriade, 2004). Les neurones produisant l'acétylcholine se trouvent principalement dans les noyaux tegmental latérodorsal et pédonculopontin. Ces neurones projettent sur les neurones thalamo-corticaux du thalamus, l'hypothalamus ainsi que le télencéphale basal. Ces noyaux sont actifs à l'éveil, mais également en sommeil paradoxal.

- Substance grise périaqueducule ventrale : système dopaminergique (Lu *et al.*, 2006). Des neurones produisant de la dopamine se trouvent à plusieurs endroits, comme dans l'aire tegmentale ventrale, mais ceux impliqués dans la régulation du rythme veille-sommeil seraient ceux de la substance grise périaqueducule par leurs projections sur le locus coeruleus, les neurones cholinergiques du télencéphale basal et le cortex préfrontal.

- Formation réticulée : système glutamatergique (revue dans Jones, 2003). La formation réticulée s'étend sur tout le long du tronc cérébral, mais les neurones produisant du glutamate se situent en majorité dans le noyau réticulaire oral du pont ainsi que dans le noyau profond réticulaire du mésencéphale. Ils projettent de manière diffuse dans le cerveau antérieur, y compris le télencéphale basal et l'hypothalamus, ainsi que sur le thalamus. Ils auraient une activité élevée pendant l'éveil et le sommeil paradoxal et plus faible en sommeil lent.

Au niveau de l'hypothalamus, deux systèmes se distinguent :

- Le système histaminergique tubéro-mamillaire (Takahashi *et al.*, 2006). Les neurones produisant de l'histamine se situent dans le noyau tubéro-mamillaire, situé dans l'hypothalamus postérieur. Ils projettent de manière diffuse dans le cerveau, y compris l'hypothalamus antérieur et le thalamus. Ils sont actifs spécifiquement pendant l'éveil.

- Le système hypocrétergique (ou orexinergique) de l'hypothalamus latéral (revue dans Bonnavion & de Lecea, 2010). Les hypocrétes, également appelées orexines, sont deux neuropéptides (hcrt1 et hcrt2). Leurs neurones se situent dans l'hypothalamus latéral et projettent de manière diffuse vers l'ensemble des structures impliquées dans la régulation de l'éveil précédemment citées. Leur activité est maximale à l'éveil et très réduite au cours du sommeil.

*b. Systèmes générant le sommeil*

• De l'éveil au sommeil lent

A la suite des expérimentations de Bremer (Bremer, 1935) et Moruzzi & Magoun (Moruzzi & Magoun, 1949), présentées précédemment, le sommeil était envisagé comme un phénomène passif résultant d'une déconnexion avec les centres activateurs de l'éveil. Depuis, de nombreuses études ont montré que le sommeil est un phénomène actif, qui, tout comme l'état de veille, implique des réseaux neuronaux spécifiques.

Comme l'avait compris Von Economo (von Economo, 1930), l'hypothalamus antérieur est fortement impliqué dans la genèse du sommeil ; et plus précisément la zone ventro-latérale de l'aire préoptique (VLPO) avec les neurones GABAergiques (acide  $\gamma$ -aminobutyrique) (revue dans Luppi, 2010). En effet, ces neurones libèrent leurs neurotransmetteurs inhibiteurs juste avant et pendant le sommeil lent, principalement sur les systèmes d'éveil présentés dans le paragraphe précédent (noyau tubéro-mamillaire de l'hypothalamus postérieur, noyau du raphé dorsal et locus cœruleus) (**Figure 1-5**). Ces mêmes neurones du système d'éveil ont également des afférences réciproques vers l'aire préoptique qui permettent l'inhibition des neurones GABAergiques à l'éveil.

Ce noyau de l'hypothalamus antérieur a un rôle incontestable dans le passage de l'éveil au sommeil lent puisque sa lésion entraîne une insomnie (revue dans Lu *et al.*, 2000). Mais il existerait également des interneurones GABAergiques situés dans le cortex de manière diffuse, qui inhiberaient les systèmes d'éveil et promouvraient ainsi le sommeil lent (revue dans Wisor *et al.*, 2011). Ils seraient activés pendant la période de récupération qui suit une privation de sommeil, et cela suggère donc l'existence de mécanismes plus complexes, plus diffus, qui réguleraient le sommeil lent.

Toutefois, les systèmes neuronaux générant le sommeil lent semblent, à ce jour, moins complexes que ceux à l'origine de l'éveil. Mais le sommeil n'est pas uniforme et le passage du sommeil lent au sommeil paradoxal nécessite la mise en jeu d'un autre réseau neuronal.

- Du sommeil lent au sommeil paradoxal

Les mécanismes contrôlant le sommeil paradoxal (SP) sont basés sur le concept qu'il existerait des neurones appelés « SP-on », c'est-à-dire permettant la mise en place du SP et spécifiquement actifs pendant ce stade de sommeil ; ainsi que des neurones nommés « SP-off » s'arrêtant lors du SP (**Figure 1-5**).

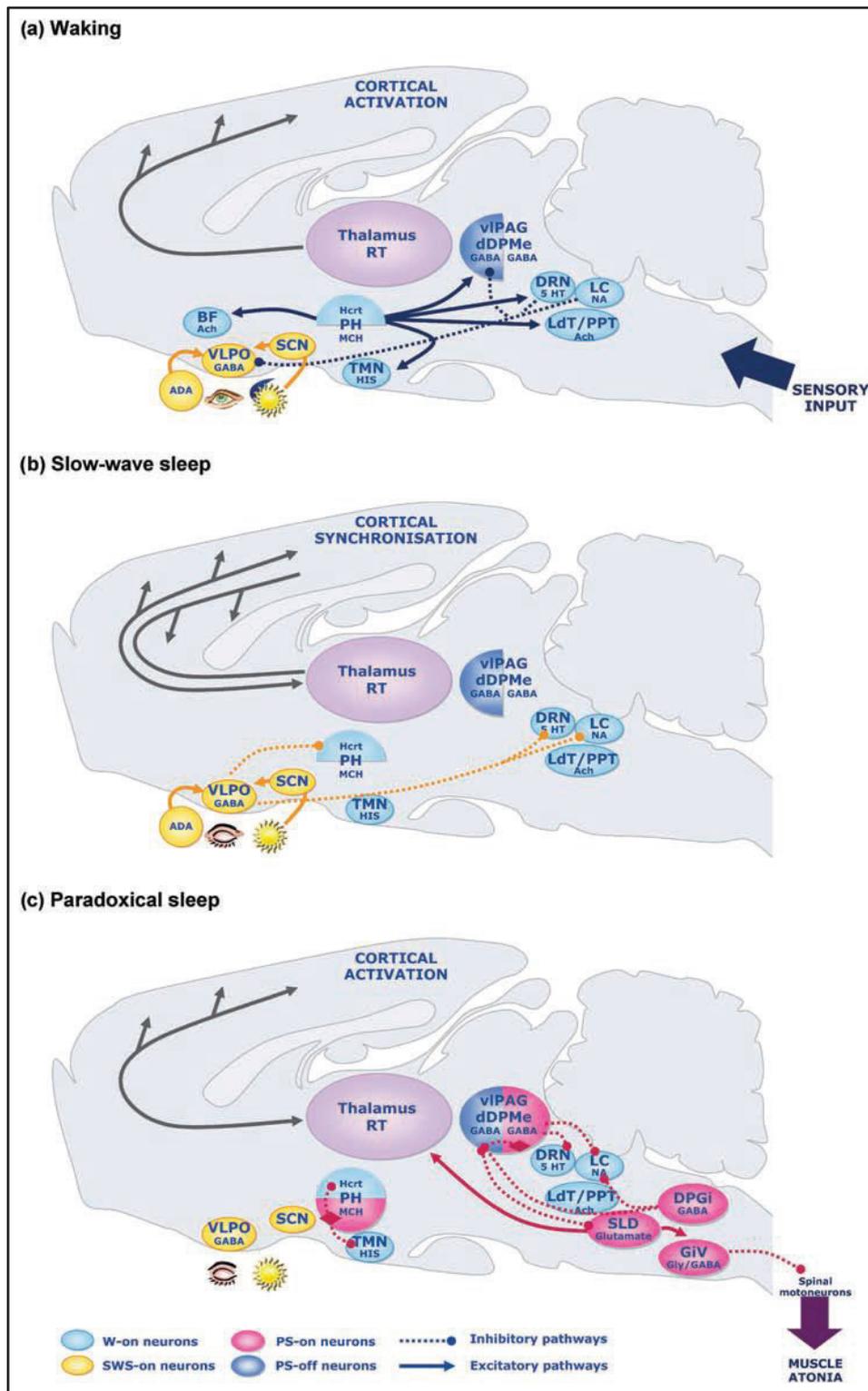
D'après un modèle récent (revue dans Luppi *et al.*, 2013), ces neurones seraient situés dans le tronc cérébral, comme cela avait été suggéré dès les années 1930 (von Economo, 1930), mais également dans l'hypothalamus.

Comme résumé dans la **Figure 1-5**, les neurones SP-off sont situés dans la substance grise périaqueducule ventrolatérale (VLPAG) et le noyau réticulé mésencéphalique profond (DpMe). Ce sont des neurones GABAergiques, donc inhibiteurs, qui sont actifs à l'éveil et en sommeil lent. Par leurs projections sur le noyau sublatérodorsal (SLD), composé de neurones SP-on, ils bloqueraient l'apparition du SP.

Le SP se mettrait en place lors de l'activation des neurones du noyau SLD, qui seraient eux-mêmes activés par l'hypothalamus latéral. Ces neurones composant le SLD sont glutamatergiques. Ils projettent sur le thalamus, ce qui va l'activer et ainsi être responsable de l'activation corticale caractéristique du SP. Ils possèdent également une inhibition réciproque avec les neurones des noyaux VLPAG et DpMe qui permet d'empêcher leur propre inhibition afin de maintenir le SP. Ils projettent également, et activent, les neurones du noyau gigantocellulaire ventral (GIV). Cela serait à l'origine de l'atonie musculaire caractéristique du SP puisque les neurones du GIV sont GABAergiques et projetteraient sur les motoneurones spinaux.

Le maintien du SP serait dû aux neurones GABAergiques du noyau réticulé paragigantocellulaire dorsal (DPGi) qui inhiberaient les neurones monoaminergiques du locus coeruleus ainsi que les neurones SP-off du noyau VLPAG. De plus, dans le noyau VLPAG se trouvent des neurones SP-on GABAergiques qui inhiberaient les neurones SP-off de ce même noyau ainsi que les systèmes d'éveil (locus coeruleus et noyau du raphé dorsal).

Etant donné que les épisodes de SP sont toujours suivis d'un petit éveil, il semblerait que la sortie du SP serait due à une réactivation des systèmes d'éveil. Toutefois, les mécanismes de sortie de SP sont encore mal compris.



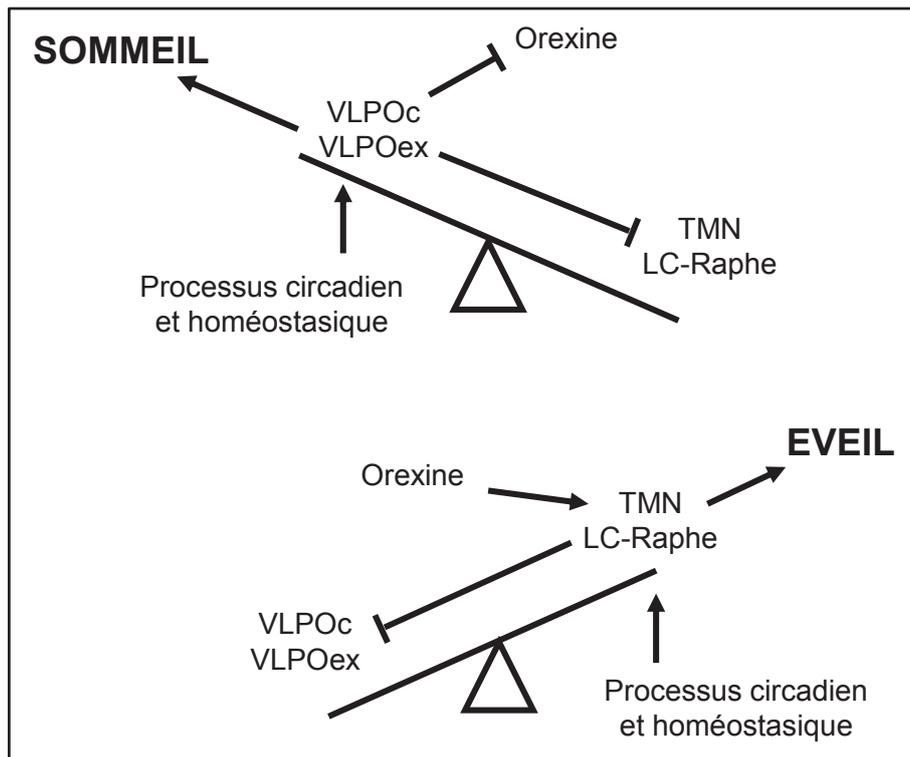
**Figure 1-5 :** Réseaux neuronaux responsables (a) de l'éveil (Waking), (b) du sommeil lent (Slow-wave sleep) et (c) du sommeil paradoxal (Paradoxical sleep). 5HT : 5-hydroxytryptamine (sérotonine) ; Ach : acetylcholine (acétylcholine) ; ADA : adenosine (adénosine) ; BF : basal forebrain (mésencéphale basal) ; DPGi : dorsal paragigantocellular reticular nucleus (noyau réticulaire paragigantocellulaire dorsal) ; dDPMe : deep mesencephalic reticular nucleus (noyau réticulaire mésencéphalique

profond) ; DRN : dorsal raphe nucleus (noyau du raphé dorsal) ; GABA : acide  $\gamma$ -aminobutyrique ; GiV : ventral gigantocellular reticular nucleus (noyau réticulaire gigantocellulaire ventral) ; Gly : glycine ; Hcrt : hypocretin (orexin)-containing neurons (neurones à hypocrétine (orexine)) ; His : histamine ; LC : locus coeruleus ; LdT : laterodorsal tegmental nucleus (noyau tegmental dorsolatéral) ; MCH : melanin concentrating hormone-containing neurons (neurones contenant de la mélatonine) ; NA : noradrenaline (noradrénaline) ; PH : posterior hypothalamus (hypothalamus postérieur) ; PPT : pedunculopontine tegmental nucleus (noyau tegmental pédonculopontin) ; PS : paradoxical sleep (sommeil paradoxal) ; RT : reticular thalamic neurons (neurones réticulaires du thalamus) ; SCN : suprachiasmatic nucleus (noyau suprachiasmatique) ; SLD : sublaterodorsal nucleus (noyau sublatérodorsal) ; SWS : slow-wave sleep (sommeil lent) ; TMN : tuberomamillary nucleus (noyau tubéromamillaire) ; vIPAG : ventrolateral periaqueductal gray (substance grise périaqueducule ventrolatérale) ; VLPO : ventrolateral preoptic nucleus (noyau préoptique ventrolatéral) ; W : waking (éveil). D'après (Luppi, 2010).

### c. Balance veille/sommeil

La transition de l'éveil au sommeil ou du sommeil à l'éveil, se fait de manière rapide et empêche ainsi des états intermédiaires qui seraient dangereux pour la survie. Cette balance entre l'éveil et le sommeil a été schématisée au sein d'un modèle baptisé « flip-flop switch » (revue dans Saper *et al.*, 2001). Ce terme provient de l'électronique et désigne un circuit dans lequel lorsqu'une partie fonctionne, elle inhibe l'autre, et inversement, ce qui implique que seuls deux états sont possibles. Ici, ce modèle se base sur un contrôle inhibiteur réciproque entre les neurones du système du sommeil et les neurones du système d'éveil. Ainsi, lorsque l'un des systèmes est activé, il inhibe l'autre ce qui permet alors de lever sa propre inhibition et donc maintenir son activité.

Dans ce modèle, le levier de cette balance serait l'hypocrétine (ou orexine, sécrétée par l'hypothalamus latéral), qui permettrait de stabiliser l'état de veille et empêcher le passage en sommeil (**Figure 1-6**). Cela se constate en particulier dans la narcolepsie, pathologie présentant un déficit du système hypocrétinergique, où la balance veille/sommeil est moins stable et est plus susceptible à des transitions soudaines et inappropriées. Spécifiquement actifs à l'éveil, ces neurones à hypocrétine exciteraient les systèmes d'éveil, renforçant ainsi cet état. Puis, lors du passage en sommeil, les neurones du VLPO inhibent à la fois les neurones du système d'éveil, mais également ceux à hypocrétine : le sommeil est alors stabilisé.



**Figure 1-6** : Modèle de la balance veille-sommeil « flip-flop switch ». Les neurones du noyau préoptique ventrolatéral (VLPO, ventrolateral preoptic nucleus) sont activateurs du sommeil. Ils contiennent deux populations de neurones : VLPOc (« c » pour « core », cœur) qui projettent sur le noyau tubéro-mammillaire (TMN, tuberomammillary nucleus) ; et VLPOex (« ex » pour « extended », étendu) qui projettent sur le locus coeruleus (LC) et les noyaux du raphé dorsaux et médians. Le VLPOex et les composantes du système d'éveil s'inhibent mutuellement. L'orexine (ou hypocretine) joue un rôle de stabilisateur dans cette balance. Les rythmes circadiens et homéostatiques influencent de part et d'autre la balance et consolident ainsi l'éveil comme le sommeil. Modifié d'après (Fuller *et al.*, 2006).

Toutefois, une étude en intracérébrale chez l'homme a montré que le passage d'éveil à sommeil était progressif puisque le thalamus est désactivé quelques minutes avant le cortex (Magnin *et al.*, 2010). Il semblerait donc que cet « interrupteur » à l'endormissement ne s'applique pas simultanément à l'ensemble du cerveau.

Comme montré dans la **Figure 1-5**, la mise en jeu de l'ensemble de ces réseaux de sommeil est en interaction étroite avec le noyau suprachiasmatique, qui représente notre « horloge biologique ». Ainsi, notre rythme veille/sommeil est géré par les mécanismes neuronaux précédemment présentés, mais également par l'ensemble de nos rythmes biologiques.

## 2. Chronobiologie, rythme circadien

L'ensemble des systèmes neuronaux précédemment présentés parvient à expliquer le passage entre la veille et le sommeil et également entre les deux stades de sommeil que sont le sommeil lent et le sommeil paradoxal. Mais cela ne peut toutefois pas expliquer pourquoi, naturellement, nous avons un rythme de régulation de veille/sommeil qui s'établit sur une échelle temporelle de 24 heures, ni pourquoi notre période de sommeil est préférentiellement nocturne.

Afin d'expliquer cela, Borbély propose en 1982 (Borbély, 1982) un modèle selon lequel l'alternance veille/sommeil serait sous la dépendance de deux processus : un circadien, qu'il appelle processus « C » ; et un homéostatique, qu'il nomme « S ».

Le processus C représente les variations en fonction de l'heure de l'horloge circadienne. Cette composante endogène suit un décours sinusoïdal avec une période d'environ 24 heures, un minimum au matin et un maximum en fin de journée (**Figure 1-7**). Cette composante circadienne est sous le contrôle de l'horloge interne qui se trouve dans l'hypothalamus et est composé de deux oscillateurs (revue dans Dauvilliers & Billiard, 2004) :

- Un oscillateur dit « faible » car très sensible à notre environnement et donc très facilement perturbé, qui est le noyau supra-chiasmatique (NSC) de l'hypothalamus. Il régule le rythme veille/sommeil, mais également la production de certaines hormones comme la prolactine et l'hormone de croissance.

- Un oscillateur dit « fort » car très peu apte à être dérégulé car peu dépendant de notre environnement, qui est situé dans l'hypothalamus latéral. Il régule le rythme de la température, du cortisol et de la mélatonine.

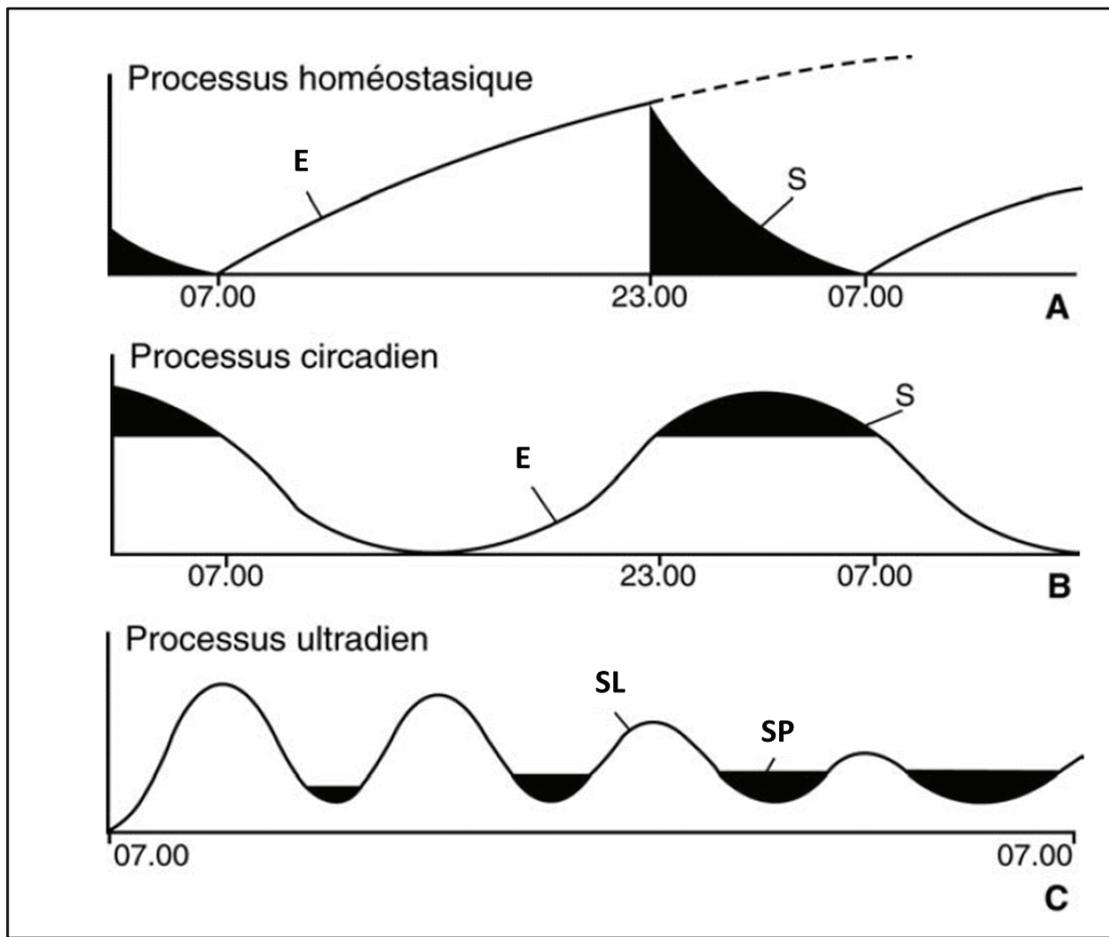
Les deux oscillateurs de cette horloge sont synchronisés afin que leurs périodes soient toujours égales à 24 heures. Cette synchronisation se fait par des facteurs extérieurs : principalement la lumière (20 % des cellules de la rétine projettent sur le noyau supra-chiasmatique), mais également la température, l'alimentation ou encore les activités physique et sociales. Cette synchronisation externe permet l'adaptation quotidienne de l'horloge interne qui possède naturellement un cycle supérieur à 24 h (25 h +/- 2 h). Elle permet également l'adaptation à plus long terme comme par exemple lors des décalages horaires. Les expériences « hors du temps » (dans des grottes par

exemple) ont montré qu'en l'absence des synchronisateurs externes l'oscillateur « faible » (NSC), qui est très sensible à la synchronisation à la lumière, va être très rapidement dérégulé. Mais il va également se resynchroniser rapidement et retrouver ainsi son rythme de 24 heures dès lors qu'il est à nouveau en présence des synchronisateurs externes. Au contraire, l'oscillateur « fort » de l'hypothalamus latéral va lui être peu sensible aux synchronisateurs externes et va ainsi garder un rythme stable. Toutefois, cette inertie importante ne permet pas une adaptation aux changements de l'environnement, et cela explique qu'il faille un certain temps avant que l'ensemble de nos rythmes soient synchronisés après un changement de fuseau horaire par exemple.

La mélatonine, qui est une hormone sécrétée par la glande pinéale, est également impliquée dans la régulation veille sommeil. Elle suit un rythme de sécrétion circadienne avec un pic de sécrétion nocturne et devient ainsi un synchronisateur interne. Mais sa sécrétion est également sous la dépendance de synchronisateur externe puisque la lumière inhibe sa production.

Le processus S représente la « pression de sommeil » : ainsi, ce processus homéostasique est à son maximum en fin de phase d'éveil et à son minimum en fin de phase de sommeil (**Figure 1-7**).

D'un point de vue électrophysiologique, cette pression de sommeil peut s'estimer à partir de la puissance spectrale des ondes lentes du sommeil lent. En effet, plus la pression de sommeil sera importante, plus le sommeil suivant comportera des phases de sommeil à ondes lentes : cet aspect est donc indépendant du processus circadien.



**Figure 1-7** : Représentation des trois processus impliqués dans la régulation des états de vigilance : régulation homéostatique (processus S), régulation circadienne (processus C) et régulation ultradienne. E : éveil ; S : sommeil ; SL : sommeil lent ; SP : sommeil paradoxal. Modifié d'après (Dauvilliers & Billiard, 2004).

Ces deux processus, « C » et « S », sont en interaction : la pression de sommeil augmente au cours de la journée, atteint un seuil élevé le soir, lorsque le rythme circadien est dans les conditions les plus propices pour générer le sommeil. Au matin, la pression de sommeil est redescendue et la configuration entre processus « C » et « S » est alors propice à l'éveil.

Ce modèle à deux processus permet de bien expliquer l'alternance veille/sommeil au cours de la journée. Il est aujourd'hui complété par une régulation ultradienne, qui correspond à l'ensemble des interactions neuronales précédemment présentées (neurones « SP-on » et « SP-off »), qui expliquent l'alternance entre les stades de sommeil (**Figure 1-7**).

## CHAPITRE 2 : GENERALITES SUR LES SYSTEMES SOMESTHESIQUES CHEZ L'HOMME

---

Le terme somesthésie vient du grec « sôma » (corps) et « aïsthêsis » (sensation). La somesthésie regroupe l'ensemble des systèmes somatiques permettant de percevoir les sensations provenant du milieu interne ou externe. C'est un système sensoriel particulier puisque, contrairement à la vue, l'odorat, le goût et l'ouïe qui possèdent chacun un organe sensoriel, les récepteurs somatiques sont distribués dans l'ensemble du corps.

Le système somesthésique possède deux composantes principales pouvant se distinguer fonctionnellement et anatomiquement (Purves *et al.*, 2003) :

- Un premier sous-système permet la détection de stimuli mécaniques. Il permet ainsi de discerner un contact, même léger, et de discriminer la forme, la texture et les mouvements d'un objet sur la peau ou encore de sentir les vibrations, les pressions ou les distensions cutanées. Ces informations sont transmises des récepteurs périphériques jusqu'au cortex par la voie des colonnes dorsales-lemnisque médian, encore appelée voie lemniscale.
- Un second sous-système permet la détection des stimuli douloureux et la température. Ces informations sont transmises des récepteurs périphériques au cortex par la voie spino-thalamique, également appelée voie extra-lemniscale.

Ainsi, la première partie de ce chapitre sera consacrée à la description de la voie lemniscale, du récepteur jusqu'aux activations cérébrales. La seconde partie traitera de la voie extra-lemniscale qui transmet les informations nociceptives, modalité sensorielle utilisée pour explorer le sommeil au cours des expérimentations présentée en seconde partie de cette thèse.

## I. Somesthésie non-douloureuse : voie lemniscale

### 1. Récepteurs et fibres nerveuses

#### a. Récepteurs périphériques

Les récepteurs spécialisés sont divers et peuvent être regroupés sous le nom de mécanorécepteurs. Ceux-ci peuvent être situés à la surface cutanée, afin d'informer sur les stimuli externes, ils seront alors qualifiés de mécanorécepteurs tactiles. Ils peuvent également fournir des informations sur le corps en lui-même, comme le mouvement des membres ou la position du corps par exemple ; ils sont alors qualifiés de propriocepteurs. Ces derniers ne seront pas abordés dans le présent manuscrit.

Sur la base de leur morphologie, les mécanorécepteurs tactiles cutanés sont dits « encapsulés » : les terminaisons nerveuses sont associées à des structures spécialisées qui vont amplifier, ou au contraire atténuer le signal initial. L'ensemble des mécanorécepteurs sont dits à « bas seuils » car ils sont activés par de très faibles stimulations mécaniques (revue dans Zimmerman *et al.*, 2014).

Quatre types peuvent être définis (Purves *et al.*, 2003):

- Les corpuscules de Meissner, situés sur la peau glabre, représentent chez l'homme environ 40 % de l'innervation sensitive de la main. Ils sont dits à « adaptation rapide », c'est-à-dire qu'ils ne répondent qu'au début et à la fin de leur stimulation. Ainsi, ils sont principalement responsables du tact et particulièrement activés par des pressions dynamiques, comme lors du déplacement d'un objet sur la peau.
- Les corpuscules de Pacini, situés plus en profondeur, sont également à adaptation rapide et seraient particulièrement sensibles aux stimulations vibratoires. Ils représentent 10 à 15 % des récepteurs cutanés de la main.
- Les disques de Merkel représentent environ 25 % des mécanorécepteurs de la main. A adaptation lente (c'est-à-dire répondant tout au long de leur stimulation), ils sont principalement responsables de la discrimination statique des formes et des textures.

- Les corpuscules de Ruffini, à adaptation lente, sont principalement sensibles à l'étirement de la peau. Ils représentent environ 20 % des récepteurs de la main.

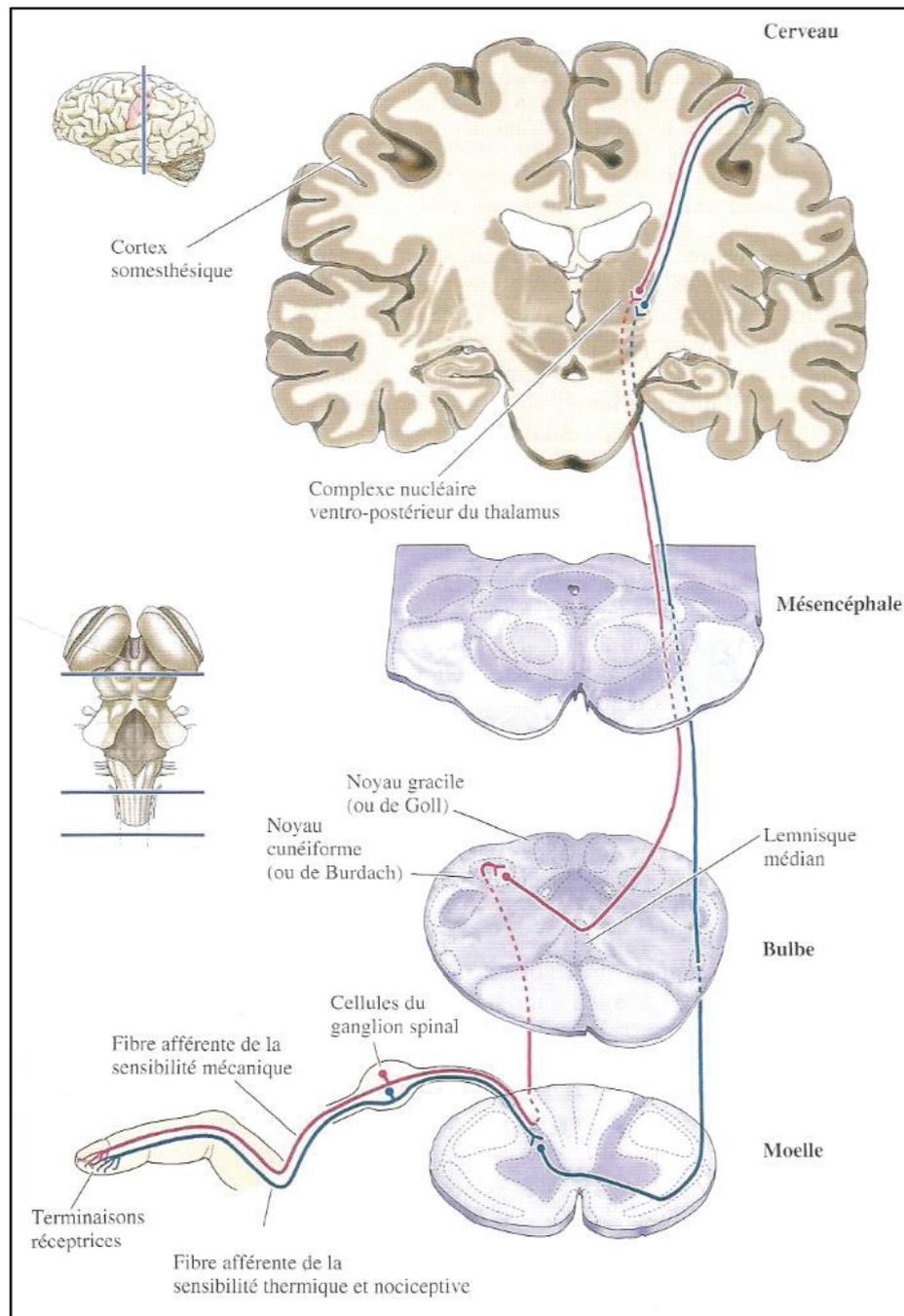
*b. Fibres nerveuses périphériques*

L'ensemble des mécanorécepteurs tactiles est innervé par des fibres myélinisées de gros calibres, appelées fibres A $\beta$ . Cette myélinisation leur confère une vitesse de conduction d'environ 40 à 70 m.s<sup>-1</sup> (Nadeau *et al.*, 2006).

Le champ récepteur d'un neurone sensoriel correspond à la surface corporelle activant ce neurone lorsqu'elle est stimulée. La région cutanée innervée par l'ensemble des fibres en provenance d'un même ganglion rachidien est appelée dermatome. La taille de la représentation corticale, celle des champs récepteurs ainsi que la densité de récepteurs d'une région cutanée donnée détermineront le pouvoir de discrimination de celle-ci. Ainsi, nous sommes plus sensibles, et donc plus aptes à discriminer deux stimuli spatialement très proches aux bouts de nos doigts par rapport à dans notre dos.

## 2. Voie lemniscale

Depuis les récepteurs périphériques jusqu'au cortex somesthésique, la transmission des informations tactiles nécessite l'implication de trois types de neurones (revue dans McGlone & Reilly, 2010) (**Figure 2-1**).



**Figure 2-1 :** Organisation du système nerveux somesthésique. En rouge : voie lemniscale relayant les informations somesthésiques non-douloureuses ; en bleu : voie extra-lemnisciale relayant les informations douloureuses. Ces deux voies nécessitent l'implication de trois types de neurones : neurone de premier ordre ayant son corps cellulaire dans le ganglion spinal et relayant les informations des récepteurs périphériques jusqu'à la moelle épinière ; neurone de deuxième ordre relayant les informations de la moelle épinière jusqu'au thalamus ; et neurone de troisième ordre assurant la transmission entre le thalamus et le cortex. La principale différence entre voie lemniscale et extra-lemnisciale est le niveau de décussation : lemnisque médian pour la voie lemniscale, entrée dans la moelle épinière pour la voie extra-lemnisciale. D'après (Purves *et al.*, 2003).

Les branches distales des axones de premier ordre, allant des récepteurs périphériques jusqu'à la moelle épinière, forment les nerfs périphériques ou fibres afférentes. Ces neurones ont leurs corps cellulaires situés dans les ganglions spinaux (également appelés ganglions rachidiens). Les secondes branches axonales de ces neurones font relais, après être passés par la racine dorsale de chaque segment spinal puis, ipsilatéralement, par les colonnes dorsales (ou cordons postérieurs), sur les neurones de deuxième ordre.

Ce relais se situe dans la région inférieure du bulbe, dans les noyaux des colonnes dorsales (Nadeau *et al.*, 2006) :

- faisceau gracile (ou faisceau de Goll) dans la partie médiane des colonnes dorsales pour la partie inférieure du corps, c'est-à-dire pour les régions innervées par les fibres sensibles qui entrent dans la moelle épinière en dessous du segment médullaire thoracique T6 ;
- faisceau cunéiforme (ou de Burdach), dans la partie latérale des colonnes dorsales pour la partie supérieure du corps.

Cette distinction selon la partie du corps concernée par la stimulation est désignée par le terme de somatotopie.

Les neurones relais de deuxième ordre franchissent ensuite la ligne médiane (décussation sensible) au niveau du lemnisque médian, situé dans le bulbe, qui correspond à la partie basse du tronc cérébral. A ce niveau existe encore une somatotopie : région ventrale du lemnisque médian pour les fibres du faisceau gracile (partie inférieure du corps) ; région dorsale pour celles en provenance du faisceau cunéiforme (partie supérieure du corps). Ces neurones font ensuite connexion au niveau du thalamus.

En effet, les neurones de troisième ordre ont leurs corps cellulaires dans les noyaux ventro-postéro-latéral (VPL) et ventro-postéro-médian (VPM) du thalamus. Plus précisément, dans ces noyaux VPL et VPM, ce sont les grandes et les moyennes cellules qui reçoivent les afférences lemniscales (Rausell *et al.*, 1992). Elles se projettent ensuite sur les neurones corticaux du cortex somesthésique primaire (S1) (Rausell & Jones, 1991).

Au sein même du thalamus, le contact entre les terminaisons lemniscales et les neurones thalamiques consiste en une interaction de trois types de cellules, ensemble

que l'on nomme « triade » (Hámori *et al.*, 1974). En effet, les terminaisons sensorielles lemniscales ont des synapses avec les dendrites des cellules relais thalamo-corticales, mais également avec des interneurons locaux GABAergiques (acide  $\gamma$ -aminobutyrique, neurotransmetteur inhibiteur). Ces neurones GABA sont eux-mêmes en contact avec les cellules relais thalamo-corticales (Hámori *et al.*, 1974). Cet arrangement particulier permet une autorégulation : lorsque l'afférence lemniscale excite le neurone thalamo-cortical, elle excite simultanément l'interneurone qui inhibera alors rapidement ce même neurone thalamo-cortical. Ainsi, l'activation de ce dernier est extrêmement brève. Cette organisation en forme de triade est présente pour plus de 65% des afférences lemniscales (Ralston & Ralston, 1994).

### 3. Projections corticales

Ces neurones thalamo-corticaux de troisième ordre projettent principalement sur des neurones du cortex somesthésique, situé dans le gyrus postcentral. Chez l'homme, le cortex somesthésique primaire (SI) est composé des aires de Brodmann 3a, 3b, 1 et 2. L'aire 3 reçoit les projections thalamiques et, plus particulièrement, l'aire 3b réceptionne les afférences cutanées non-nociceptives puis projette sur les aires 1 et 2 de Brodmann.

Par la suite, des connexions ont lieu afin d'activer des aires corticales d'ordre supérieur ainsi que des structures non-corticales. Ainsi, l'aire somesthésique secondaire (SII), dans l'opercule supra-sylvien et adjacente à SI, est activée par des projections de SI. SII envoie ensuite à son tour des projections vers des structures limbiques comme l'amygdale ou l'hippocampe.

## II. Somesthésie douloureuse : voie extra-lemniscale

### 1. Récepteurs et fibres nerveuses

#### *a. Récepteurs périphériques*

Contrairement aux messages non-douloureux dont les récepteurs sont « encapsulés » (voir partie précédente), les récepteurs des messages nociceptifs sont qualifiés de « terminaisons nerveuses libres ». Ils sont dits à haut seuils car,

contrairement aux mécanorécepteurs tactiles, une certaine intensité est nécessaire pour les activer.

Deux types de récepteurs peuvent être distingués fonctionnellement ainsi que par leur innervation :

- Les nocicepteurs mécano-thermiques, qui répondent aux stimuli de forte intensité, permettent en particulier de transmettre les sensations douloureuses très localisées.

- Les nocicepteurs polymodaux quant à eux répondent aux stimulations mécaniques de forte intensité, aux stimuli chimiques exogènes ou endogènes et aux stimuli thermiques.

#### *b. Fibres nerveuses périphériques*

Les nocicepteurs mécano-thermiques sont innervés par des fibres faiblement myélinisées et de petits calibres, appelées fibres A $\delta$ . Quant aux nocicepteurs polymodaux, ils transmettent les informations jusqu'au système nerveux central via des fibres non myélinisées et de petits calibres, appelées fibres C.

Le faible diamètre ainsi que le niveau de myélinisation des fibres A $\delta$  leur confèrent une vitesse de conduction de 10 à 35 m.s<sup>-1</sup> (avec une vitesse moyenne d'environ 15 m.s<sup>-1</sup>). L'absence de myélinisation des fibres C ne permet une vitesse de transmission que de 0.5 à 1 m.s<sup>-1</sup> (Nadeau *et al.*, 2006). Ainsi, les stimuli activant les fibres A $\delta$  vont provoquer un ressenti rapide d'une sensation vive et localisée ; tandis que l'activation des fibres C va provoquer une sensation plus diffuse de chaleur, parvenant beaucoup plus tardivement. Ces deux sensations sont clairement distinguables lors d'une coupure par exemple : une douleur quasi immédiate, vive et localisée nous parvient (fibres A $\delta$ ), puis s'estompe pour laisser place à une sensation de brûlure plus diffuse (fibres C).

## **2. Voie extra-lemniscale**

Tout comme les informations non-douloureuses, la transmission des informations douloureuses nécessite l'implication de trois types de neurones (**Figure 2-1**). La différenciation entre la voie lemniscale précédemment décrite et la voie extra-lemniscale a lieu au niveau du neurone de deuxième ordre. En effet, ces neurones

croisent la ligne médiane (décussation) immédiatement dans la moelle épinière puis montent directement jusqu'au thalamus en passant par le tronc cérébral. Dans le thalamus, les projections se font dans de multiples noyaux du thalamus postérieur, essentiellement les cellules de petites tailles (contrairement aux afférences lemniscales, voir II 2 de ce chapitre, Rausell *et al.*, 1992) des noyaux ventro-postérieurs (noyaux ventro-postéro-latéraux (VPL), -inférieur (VPI) et -médian (VPM)) mais également sur le complexe postérieur supragéniculé, et le pulvinar antérieur (Garcia-Larrea & Magnin, 2013).

Contrairement au système lemniscal, les afférences spino-thalamiques ne sont pas connectées au thalamus par l'intermédiaires de triades. En effet, 95% des terminaisons spino-thalamiques forment des synapses simples avec les neurones thalamo-corticaux, sans contact avec des interneurons GABAergiques (Ralston & Ralston, 1994). Ainsi, la modulation locale exercée par le thalamus sur les informations lemniscales ne semble pas être présente pour les informations nociceptives.

Cette voie, brièvement exposée, est également appelée voie néospinothalamique et représente la voie ascendante principale des messages nociceptifs. Phylogénétiquement, elle est la plus récente. Mais deux autres voies sont également activées en parallèle :

- la voie archispinothalamique (ou spino-réticulo-thalamique), la plus ancienne, est une voie multisynaptique diffuse qui se projette bilatéralement sur la formation réticulée et la substance grise périaqueducale, puis sur les noyaux intraliminaires du thalamus ; tout en envoyant des collatérales vers le système limbique et l'hypothalamus.
- la voie paléospinothalamique est à conduction lente (fibres C), est également plurisynaptique et bilatérale et se projette sur les noyaux de la formation réticulée du tronc cérébral et les noyaux thalamiques médians.

Parmi ces trois voies présentées, seule la voie néospinothalamique conserve une somatotopie de la périphérie jusqu'au cortex. C'est également la seule voie à subir une décussation au niveau du segment médullaire. L'activation de cette voie est donc primordiale pour la localisation et l'identification de la douleur, tandis que les autres voies décrites seraient plutôt impliquées dans les réactions viscérales et autonomes à la douleur, dans l'éveil général du système nerveux central et dans l'activation des voies descendantes du contrôle de la douleur.

### 3. Projections corticales

Les structures corticales et sous-corticales activées conjointement suite à une stimulation douloureuse peuvent être regroupées sous le concept de « matrice douleur ». Ainsi, le modèle proposé par Garcia-Larrea et Peyron en 2013 (Garcia-Larrea & Peyron, 2013) comporte trois sous-ensemble de structures hiérarchisées, représentant trois niveaux de traitements distincts (**Figure 2-2**).

#### *a. Matrice nociceptive : premier niveau de traitement*

Une étude relativement récente, effectuée chez le singe, a utilisé des injections de traceurs antérogrades afin de marquer les neurones corticaux activés par la voie spino-thalamique (Dum *et al.*, 2009). Les résultats indiquent que 93 % des afférences spino-thalamiques activent trois régions corticales : l'insula postérieure (40 %), le cortex operculaire supra-sylvien (29 %) et le cortex cingulaire antéro-médian (24 %). Quant au cortex somatosensoriel primaire (SI), il reçoit moins de 6 % des afférences spino-thalamiques et n'est donc pas la cible principale des neurones thalamo-corticaux, contrairement aux informations provenant de la voie lemniscale.

Ainsi, insula postérieure, opercule supra-sylvien et cingulaire antéro-médian sont les trois cortex composant la matrice nociceptive. Celle-ci est activée par toute stimulation douloureuse à l'éveil, mais également lors des comas, des états végétatifs ou pendant le sommeil (Kassubek *et al.*, 2003; Boly *et al.*, 2008; Bastuji *et al.*, 2012). En conséquence, bien que son activation semble être indispensable pour la perception d'une douleur, son activation seule n'est pas suffisante pour prendre conscience du stimulus ni pour donner lieu à des modulations tant attentionnelles, émotionnelles que cognitives car ceci nécessite l'implication d'un réseau cérébral plus étendu.

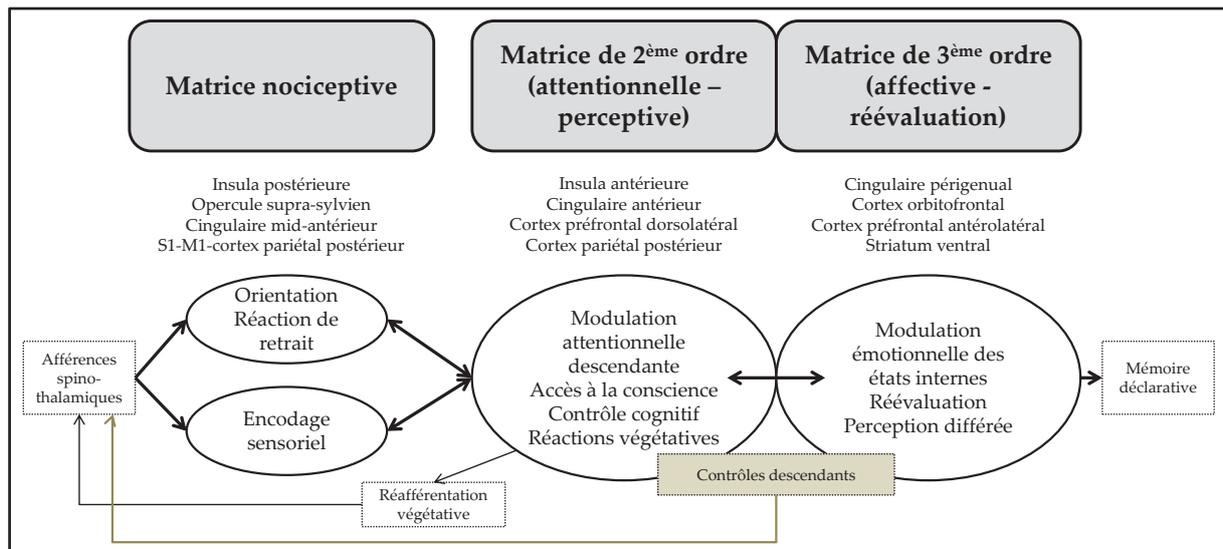
#### *b. Modulation de la douleur : second niveau de traitement*

Une matrice de deuxième ordre contient un réseau non spécifique à la douleur permettant sa modulation par des mécanismes cognitifs ou végétatifs. Son activation conjointe avec la matrice nociceptive de premier ordre est essentielle pour 1) la modulation des réactions végétatives et des sensations internes ; 2) la modulation attentionnelle du gain sensoriel par des processus ascendants ou descendants et 3) l'accès à la conscience déclarative de l'information nociceptive.

Elle contient en particulier l'insula moyenne et antérieure, le cingulaire antérieur, les aires préfrontales et pariétales postérieures. D'autres structures peuvent être incluses comme le striatum, l'aire motrice supplémentaire, l'hippocampe, le cervelet et la jonction temporo-pariétale. L'ensemble de ces structures possèdent comme points communs : 1) aucune n'est une cible directe du système spino-thalamique ; 2) contrairement aux structures de la matrice nociceptive, leur stimulation directe n'entraîne pas de douleur ; 3) la destruction de ces structures n'entraîne pas d'analgésie ; 4) elles peuvent être activées dans un contexte ne comportant pas de douleur et 5) leurs niveaux d'activation peuvent considérablement varier selon le contexte dans lequel le stimulus douloureux a été délivré.

*c. Réévaluation de la douleur : troisième niveau de traitement*

Une matrice de troisième ordre permet de réévaluer la sensation selon des mécanismes de plus hauts niveaux tels que la mémoire, l'émotion, ou encore la perception retardée. Elle implique des structures telles que les cortex cingulaire périgenual, orbitofrontal et préfrontal antérolatéral. Cette matrice de troisième ordre est par exemple mise en jeu lors de protocoles utilisant le placebo, lors de la maîtrise de soi-même vis-à-vis d'un stimulus douloureux ou encore lors de la méditation ou l'hypnose à visée analgésique.



**Figure 2-2** : Représentation schématique des différents niveaux de traitement de l'information douloureuse. D'après (Garcia-Larrea & Peyron, 2013).

#### 4. Différenciation douleur / nociception

Selon l'IASP (International Association for the Study of Pain), la douleur est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes d'une telle lésion ». Comme nous venons de le voir, l'« expérience sensorielle » est portée par les structures composant la matrice nociceptive (premier niveau), tandis que les matrices de deuxième et de troisième ordres représentent des mécanismes de haut niveau. Ces derniers, même si leur mise en jeu pendant le sommeil n'est pas exclue, ne peuvent être contrôlés lors des expériences chez le dormeur. Ainsi le terme « nociception », faisant appel uniquement aux mécanismes sensoriels gérés par la matrice nociceptive, sera plus volontiers utilisé pendant le sommeil que celui de « douleur ».

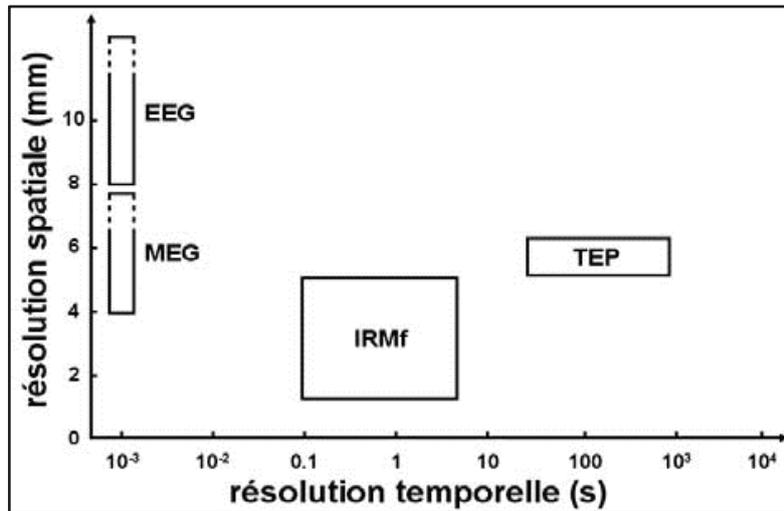
## CHAPITRE 3 : ELECTROENCEPHALOGRAPHIE ET POTENTIELS EVOQUES CHEZ L'HOMME

---

Comme nous venons de le voir, l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale s'avère être indispensable afin de dissocier les différents états de vigilance et en particulier les stades de sommeil.

Lorsque l'on souhaite étudier plus précisément les fonctions cérébrales chez l'homme, plusieurs techniques sont disponibles : l'électroencéphalographie (EEG), la magnétoencéphalographie (MEG), l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et la tomographie par émission de positons (TEP).

Le choix de la technique la plus adaptée pour une étude donnée repose sur deux critères principaux : la résolution spatiale et la résolution temporelle. La résolution spatiale correspond à la distance entre deux points dans l'espace à partir de laquelle la technique permettra de dissocier deux activités distinctes : plus la résolution sera élevée, plus les reconstructions anatomiques des activations cérébrales seront précises. Ainsi, l'IRMf possède une grande précision topographique (de l'ordre du millimètre), la MEG et la TEP sont un petit peu moins précises (plusieurs millimètres) tandis que l'EEG a une résolution spatiale encore plus faible (de l'ordre du centimètre) (**Figure 3-1**). La résolution temporelle quant à elle correspond à la durée entre deux événements à partir de laquelle la technique sera capable de discerner les deux activités distinctes : plus cette résolution sera élevée, plus la technique sera précise vis-à-vis du déroulement temporel des activités cérébrales. Ainsi, la TEP possède une très faible résolution temporelle (de l'ordre de la minute), l'IRMf est plus précise temporellement (de l'ordre de la seconde), et ce sont la MEG et l'EEG qui sont les techniques possédant la meilleure résolution temporelle (de l'ordre de la milliseconde) (**Figure 3-1**).



**Figure 3-1** : Résolutions spatiales et temporelles des techniques d'étude de l'activité cérébrale (Gosseries *et al.*, 2008).

Outre les résolutions spatiales et temporelles de ces techniques, il faut parfois également prendre en compte le coût ainsi que la facilité de mise en place de ces techniques. C'est pourquoi, dans cette thèse portant sur le sommeil, nous avons fait le choix d'utiliser l'EEG. Cette technique allie 1) précision temporelle : les processus de traitement de l'information sensorielle que nous souhaitons étudier s'effectuent très rapidement après la stimulation sensorielle ; 2) faible coût et facilité d'utilisation : l'installation est rapide, sans contre-indications et les données peuvent être acquises facilement sur toute une nuit. Quant à la résolution spatiale, l'augmentation du nombre d'électrodes d'enregistrement permet d'accroître la précision topographique dans le cas de reconstruction anatomique du signal cérébral.

Dans ce chapitre, nous verrons dans un premier temps les caractéristiques de l'enregistrement EEG de surface puis de l'EEG intracérébral. Nous verrons ensuite que ces enregistrements EEG permettent, grâce à la technique d'analyse appelée « potentiels évoqués », de mettre en évidence les modifications des activités électriques cérébrales spécifiquement liées à un évènement.

## I. Caractéristiques des enregistrements électroencéphalographiques (EEG)

Hans Berger a été le premier à enregistrer en 1929 l'activité électrique du cerveau grâce à l'électroencéphalogramme chez l'homme. Cette technique consiste à enregistrer la différence de potentiel électrique entre deux électrodes. Ainsi, deux configurations, appelés « montages », sont possibles :

- le montage « référentiel » ou « monopolaire » dans lequel la différence de potentiel est mesurée pour chaque électrode par rapport à une électrode commune à toutes les électrodes, appelée référence. Cette référence est placée à un endroit soumis le moins possible aux fluctuations de l'activité électrique cérébrale.

- le montage « bipolaire » dans lequel la différence de potentiel est mesurée entre deux électrodes. Ainsi, contrairement au montage référentiel, toutes les électrodes ne sont plus comparées à une seule et même électrode de référence.

Le choix d'un de ces deux montages peut dépendre du signal que l'on souhaite analyser et de la technique utilisée, car chacun a des avantages et des inconvénients. L'idéal est d'effectuer l'enregistrement en référentiel en choisissant une référence la moins active possible, en sachant que le montage bipolaire peut être utilisé à posteriori pour les analyses.

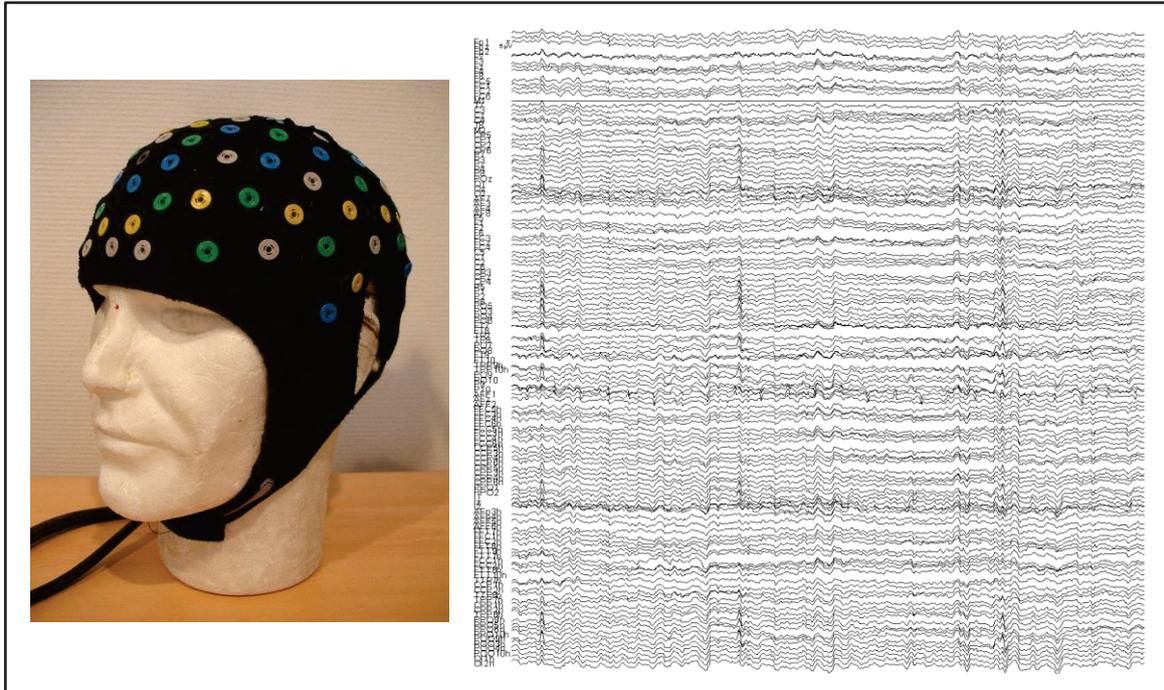
Chez l'homme, deux types d'enregistrement de l'activité EEG sont utilisés : l'EEG de surface et l'EEG intracérébral.

### 1. Enregistrements EEG de surface

Pour effectuer des enregistrements EEG de surface (également appelé de « scalp »), les électrodes sont disposées sur le cuir chevelu de la personne. Cette technique est non invasive, non douloureuse et rapide à effectuer. Ainsi, elle peut s'effectuer chez toute personne, du nourrisson à la personne âgée, saine ou malade. C'est une technique très couramment utilisée en clinique pour l'exploration diagnostique de différentes pathologies dont l'épilepsie ou encore pour suivre les états de vigilance du sujet enregistré.

Le nombre d'électrodes d'enregistrement disposées à la surface du crâne varie selon la précision topographique souhaitée : plus le nombre sera élevé, plus la

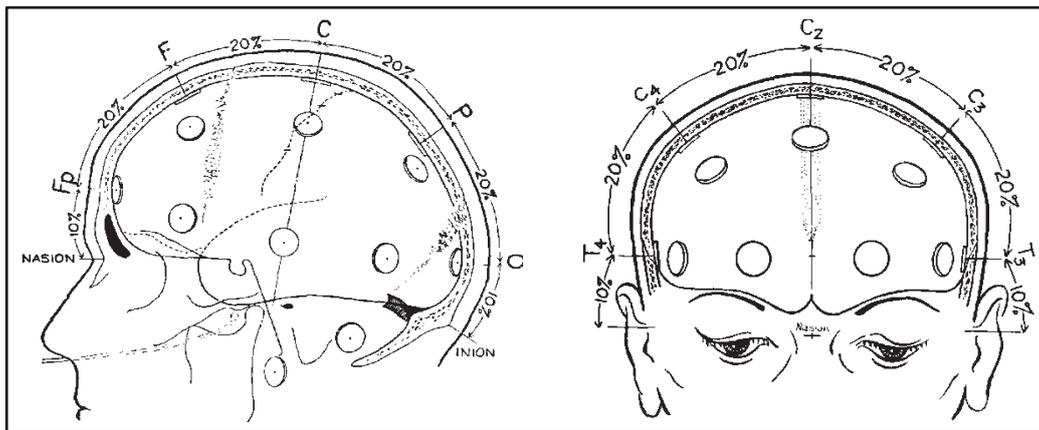
reconstruction des sources cérébrales sera précise. Les électrodes peuvent être disposées une à une sur le cuir chevelu, ou directement montées sur un casque (Figure 3-2). Classiquement, ces casques disposent de 21 à 256 électrodes et on parle d'EEG à « haute densité » à partir de 128 électrodes.



**Figure 3-2** : Exemple de casque d'enregistrement à haute densité (128 électrodes) et d'un tracé EEG de surface. Chaque trace représente le signal enregistré par une électrode par rapport à une référence située sur le nez. Données personnelles.

Ces électrodes sont disposées à la surface de la tête de manière reproductible d'une personne à l'autre. Pour cela, dès les années 1950 un système de positionnement des électrodes a été proposé et est encore le plus couramment utilisé : le système international 10-20 (Jasper, 1958). Selon ce système, les électrodes sont placées à la surface du cuir chevelu, par rapport à la ligne médiane reliant le nasion (entre les deux yeux) et l'inion (le point le plus saillant de la protubérance occipitale), en passant par le vertex (sommet de la tête) (Figure 3-3). La distance séparant nasion et inion est alors divisée en plusieurs parties : les 10% au-dessus du nasion et de l'inion représentent respectivement les parties frontales et occipitales, puis la distance restante est divisée en 4 parties mesurant chacune 20% de la distance nasion-inion (d'où le nom « 10-20 ») (Figure 3-3). Le même principe est appliqué pour diviser la distance séparant les deux points pré-auriculaires. En fonction de cela, les électrodes sont disposées symétriquement par rapport à la ligne médiane. Les électrodes sont toutes nommées

par une lettre, suivie d'un chiffre. La lettre indique la localisation sur la tête : Fp pour pôle frontal ; F pour frontal ; C pour central ; T pour temporal ; P pour pariétal et O pour occipital. Les électrodes à gauche de la ligne médiane sont numérotées avec des chiffres impairs, celles à droite avec des chiffres pairs. Les électrodes situées sur cette ligne médiane ne possèdent pas de chiffre, mais finissent par la lettre « z ». Plus les électrodes sont proches de la ligne médiane, plus la valeur du chiffre est faible, et inversement (Jasper, 1958).



**Figure 3-3** : Placement des électrodes selon le système international 10-20 (Jasper, 1958).

Ce système 10-20 a été défini pour positionner les 21 électrodes « classiques ». Depuis que les montages possèdent beaucoup plus d'électrodes, ce système a été révisé, tout en gardant toujours cette même logique de placement des électrodes et de nomenclature. Ainsi, il y a eu le « système 10-20 étendu », puis le « système 10-10 » et maintenant le système « 10-5 » qui permet de placer 128 électrodes à la surface de la tête (voir Oostenveld & Praamstra, 2001) pour une description plus détaillée du système 10-5).

L'utilisation d'un casque sur lequel toutes les électrodes sont déjà montées rend la mise en place de l'EEG de surface aisée et rapide. Une fois le casque bien positionné par rapport aux repères anatomiques précédemment définis (inion, nasion), il suffit d'introduire dans chaque électrode un gel électro-conducteur. La mesure de l'impédance de chaque électrode permet alors de vérifier que celle-ci est bien en contact et capte le signal électrique de la surface du crâne.

Toutefois, même si l'impédance est très proche de zéro, attestant d'une excellente réception du signal électrique, l'activité électrique cérébrale étant extrêmement faible, il est indispensable d'amplifier  $10^4$  à  $10^6$  fois ce signal. Il est également nécessaire de le filtrer car les électrodes captent aussi l'activité électrique de l'environnement, en particulier le signal venant du courant électrique (50 Hz). Par la suite, selon les bandes de fréquences que l'on souhaite analyser il est également possible d'ajouter d'autres filtres lors du traitement du signal.

Malgré tous ces traitements, l'EEG de surface ne reflète, comme son nom l'indique, que la résultante des activités électriques cérébrales qui parviennent à la surface du crâne. Mais l'activité des structures profondes reste actuellement indiscernable sur un enregistrement EEG de surface. En revanche, il est maintenant possible, chez l'homme, d'enregistrer l'activité cérébrale au sein même du cerveau grâce à l'EEG intracérébral.

## 2. Enregistrements intracérébraux

La technique d'EEG intracérébrale ou stéréo-EEG (SEEG) est une technique d'exploration invasive qui nécessite une implantation des électrodes directement dans le cerveau. Contrairement à l'EEG de surface, cette technique est strictement encadrée et ne peut s'effectuer que dans un contexte clinique particulier : patients parkinsoniens, ayant des troubles du mouvement ou encore patients ayant une épilepsie résistante aux traitements pharmacologiques et pour lesquels la région cérébrale responsable du déclenchement des crises (foyer épileptique) n'a pas pu être déterminée avec précision par les moyens habituels. Ces derniers patients sont les plus à même de participer à des protocoles expérimentaux car, comme nous allons le voir, les zones cérébrales explorées peuvent être multiples et les électrodes mises en place pour une durée moyenne de quinze jours.

### *a. Parcours du patient*

L'implantation des électrodes s'effectue après un bilan afin d'établir des hypothèses précises quant à la localisation du (des) foyer(s) épileptogène(s) ainsi que la diffusion des décharges épileptiques. Ce bilan consiste en un enregistrement audiovisuel couplé à l'enregistrement EEG de surface d'une quinzaine de jours permettant d'analyser l'activité cérébrale mais également les manifestations physiques

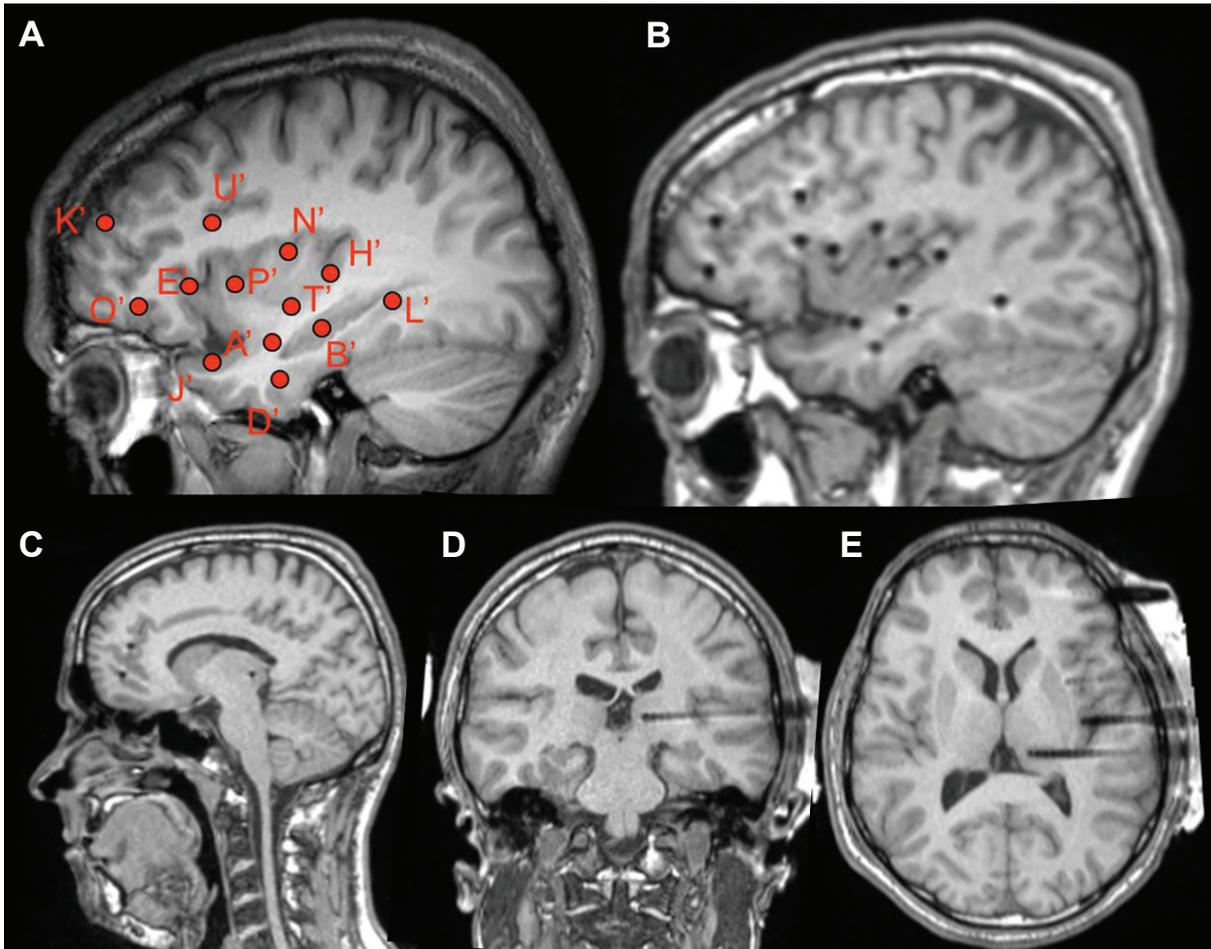
lors des crises d'épilepsie. Ce bilan peut être complété par des examens IRM, TEP et/ou MEG.

Suite à ce bilan, les électrodes intracérébrales sont implantées dans les zones supposées épileptogènes ou participant à la diffusion des décharges. Ainsi, les zones explorées sont différentes pour chaque patient. Cette implantation « sur mesure » peut-être uni- (majoritairement) ou bi-latérale selon les patients, avec un nombre variable d'électrodes, majoritairement entre 10 et 15. Les électrodes intracérébrales peuvent être laissées en place jusqu'à une durée de quinze jours. Ainsi, afin d'enregistrer un maximum d'informations, et en particulier des crises qui surviennent de manière aléatoire, les patients sont monitorés en continu (SEEG, vidéo, audio, électrocardiogramme ainsi que d'autres paramètres comme électromyogramme, électrooculogramme si nécessaire) la journée et parfois également la nuit.

*b. Procédure d'implantation stéréotaxique*

Afin de déterminer les zones où il sera possible d'implanter des électrodes, les patients sont soumis à une angiographie cérébrale. Cet examen utilisant des rayons X permet de localiser les vaisseaux sanguins cérébraux afin de les éviter lors de l'implantation des électrodes pour prévenir toute hémorragie. Chaque patient est également soumis à un examen IRM afin d'obtenir les clichés de leur anatomie cérébrale. L'ensemble de ces examens sont effectués dans un cadre stéréotaxique.

Suite à cela, les médecins experts décident du schéma d'implantation des électrodes (pour une description des raisons de l'implantation des électrodes, voir Isnard *et al.*, 2000, 2004). Celles-ci sont alors implantées perpendiculairement au plan mid-sagittal (**Figure 3-4**), en accord avec la technique stéréotaxique de Talairach et Bancaud (Talairach & Bancaud, 1973) (pour la procédure détaillée, voir Guenot *et al.*, 2001).

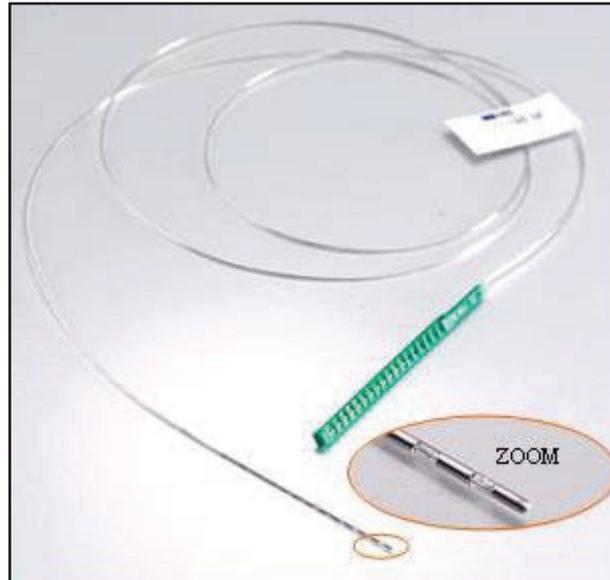


**Figure 3-4** : Exemples d'IRM d'un patient implanté avec des électrodes d'enregistrement intracérébrales. A : Schéma prévisionnel d'implantation superposé à l'IRM pré-implantation du patient ; B : Coupes sagittales de l'IRM post-implantation, chaque cercle noir représente une électrode implantée. C, D, E : exemple d'une électrode implantée dans le thalamus, vue sagittale (C), coronale (D) et horizontale (E).

### *c. Les électrodes*

Les électrodes implantées ont un diamètre de 0,8 mm et sont toutes composées de contacts d'enregistrement, chacun mesurant 2 mm de long et séparés de 1,5 mm les uns des autres (**Figure 3-5**). Avant 2010 à Lyon, les électrodes étaient composées d'acier inoxydable ; elles sont maintenant en platinium/iridium et donc compatibles avec les examens IRM et MEG.

Le nombre de contacts d'enregistrement varie selon les électrodes : 5, 10, 15 ou 3x5 (3 groupes de cinq contacts, les trois groupes étant séparés de 7 mm).



**Figure 3-5** : électrode intracérébrale, avec agrandissement des contacts d'enregistrement (DIXI®, Besançon).

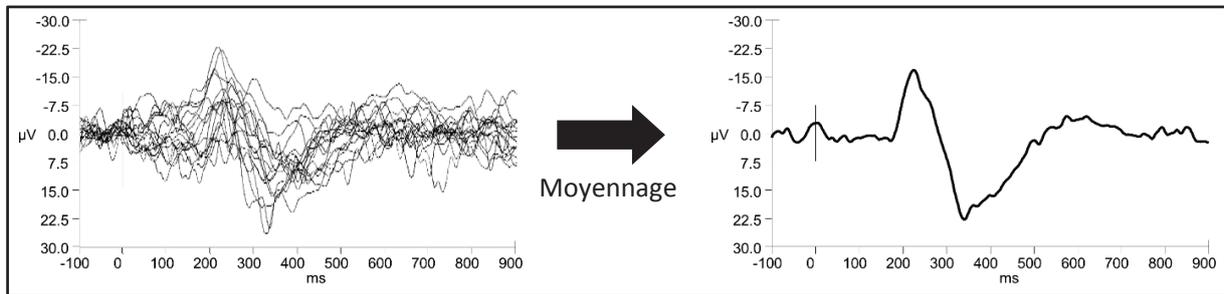
## II. Potentiels évoqués (PE)

### 1. Principe

Comme nous l'avons vu, l'EEG permet de visualiser l'activité électrique cérébrale et ses variations. Par contre, sur un tracé EEG il est bien souvent impossible de distinguer la réponse cérébrale suite à une stimulation sensorielle donnée. En effet, cette réponse spécifique est souvent noyée au sein de l'activité cérébrale spontanée, dont l'amplitude est souvent plus grande que la réponse à un stimulus donné.

Dès les années 1950 (Dawson, 1951), Dawson a proposé de superposer les tracés afin de pouvoir visualiser les réponses évoquées par une stimulation sensorielle en les dégageant du signal de fond. Suite à cela a été développé le moyennage des tracés et cette technique a alors été nommée « potentiels évoqués » (PE). Le principe est de moyennner l'activité électrique cérébrale en réponse à la répétition d'un stimulus (**Figure 3-6**). Le moyennage permet, en atténuant le « bruit de fond » indépendant du stimulus, de dégager uniquement les modifications des activités cérébrales stables dans le temps, donc en lien avec le stimulus. Le nombre de stimuli nécessaire afin d'obtenir un potentiel évoqué exploitable dépend non seulement de l'amplitude de l'EEG en arrière-plan (le « bruit de fond »), mais également de l'amplitude de la réponse elle-même. Ainsi, en sommeil, l'obtention de réponses bien définies est

d'autant plus délicate puisque bien souvent le signal de fond est plus ample qu'à l'éveil tandis que la majorité des composantes des potentiels évoqués ont tendance à diminuer.



**Figure 3-6** : Exemple de potentiel évoqué. A gauche : Superposition des réponses à 16 stimulations nociceptives (laser Nd :YAP) à l'éveil (électrode Cz). A droite : moyenne de ces réponses. Données personnelles.

Deux types de réponses évoquées peuvent être obtenus dans la première seconde suivant le stimulus : les réponses dites « exogènes » et celles « endogènes » (Guérit, 1998). Les réponses exogènes sont les plus précoces, elles reflètent le traitement sensoriel du stimulus depuis les voies afférentes périphériques jusqu'aux aires corticales sensorielles primaires, et sont en lien avec les caractéristiques physiques du stimulus (modalité sensorielle, intensité, localisation). Ce terme « exogène » signifie que ces réponses « dépendent uniquement des caractéristiques du stimulus en provenance de l'extérieur » (Guérit, 1998). Les réponses endogènes, plus tardives, reflètent le traitement cognitif de ces informations sensorielles, avec ses aspects attentionnels, de prise de conscience ou de mémorisation du stimulus (Picton, 1992; Hansenne, 2000). Toutefois, en réalité, ces distinctions ne sont pas toujours évidentes, et il est rare d'obtenir des PE purement exogènes ou endogènes.

On représente un potentiel évoqué sous forme d'un graphique sur lequel le temps (en millisecondes) est en abscisse et l'amplitude du signal (en microvolts) en ordonnée (**Figure 3-6**). Le temps zéro représente l'événement ou le stimulus pour lequel on souhaite observer l'activité cérébrale en lien avec celui-ci. La taille de la fenêtre d'analyse varie selon l'intérêt de l'étude, mais comporte toujours une période avant la délivrance du stimulus, appelée « ligne de base ». Généralement, cette période étant avant le stimulus, l'activité cérébrale est censée être indépendante du stimulus, et ainsi, à condition que le nombre de répétitions du stimulus soit suffisant, l'amplitude moyenne de cette période est très proche de zéro. Toutefois, il existe

certain protocoles où le « zéro » du potentiel évoqué représente par exemple une réaction motrice ; on pourra alors voir apparaître un potentiel prémoteur ayant une latence négative (Guérit, 1998). Par convention, la négativité d'un PE est représentée vers le haut. Généralement, les composantes sont nommées selon leur polarité : N pour négatif, P pour positif, suivis de la latence en millisecondes à laquelle elles apparaissent après le stimulus (exemples : N200, P300). Mais selon la modalité sensorielle étudiée, cette nomenclature peut varier.

Le principe du potentiel évoqué nécessite d'une part que la réponse cérébrale au stimulus soit stable dans le temps par rapport à celui-ci ; et d'autre part que le stimulus puisse être reproduit plusieurs fois à l'identique. Ainsi, la technique des PE permet d'explorer de manière précise le traitement par le système nerveux des informations, notamment sensorielles, et par conséquent la capacité du cerveau à interagir avec son environnement (Colrain & Campbell, 2007). De plus, cette méthode peut être utilisée même dans des paradigmes ne nécessitant pas de réponse du sujet. C'est donc une technique tout à fait adaptée pour explorer le traitement de l'information sensorielle durant le sommeil. Les potentiels évoqués qui ont été principalement étudiés au cours du sommeil sont les auditifs et les somesthésiques.

## 2. Potentiels évoqués précoces

Les premiers potentiels évoqués auditifs (PEA) à être enregistrés suite à des stimulations auditives sont ceux du tronc cérébral (PEATC). Ils sont constitués de 7 pics, numérotés en chiffres romains, qui apparaissent dans les 10 ms suivant le stimulus et sont ainsi qualifiés de PEA précoces (Jewett *et al.*, 1970; Jewett & Williston, 1971). Ces PEA précoces ne subissent pas d'habituation, ne sont pas modulés par des facteurs attentionnels mais l'intensité du stimulus auditif fait varier leurs latences et amplitudes. Durant le sommeil, les latences des réponses du tronc cérébral ne sont pas modulées en fonction des stades de sommeil, mais plutôt en fonction du rythme circadien de la température corporelle (Bastuji *et al.*, 1988).

Il est possible d'enregistrer des potentiels évoqués somesthésiques (PES) représentant des activations périphériques, médullaires et sous-corticales (Guérit, 1998). Tout comme en auditif, ces PES précoces ne sont pas modulés par le sommeil (Yamada *et al.*, 1988; Nakano *et al.*, 1995; revue dans Bastuji & García-Larrea, 1999).

### 3. Potentiels évoqués corticaux précoces

Suite aux PEA précoces, représentant des activations sous-corticales, apparaissent les PEA semi-précoces qui représentent les activations des cortex auditifs primaire et secondaire. La composante Pa, arrivant entre 25 et 30 ms après la présentation du stimulus semble être diminuée en amplitude en sommeil lorsque les stimuli sont délivrés rapidement (Campbell, 2010). Mais, avec des stimuli délivrés plus lentement entre 3 et 5 Hz, l'étude de Deiber *et al.* (Deiber *et al.*, 1989) a montré que les composantes Na et Pa devenaient plus amples qu'à l'éveil durant le stade N2 du sommeil lent, puis diminuaient en amplitude avec l'approfondissement du sommeil lent pour enfin redevenir similaires à l'éveil en sommeil paradoxal. Chez l'animal, il a été montré récemment qu'au niveau du cortex auditif primaire les réponses étaient préservées et comparables entre tous les états de vigilance, suggérant ainsi que les modulations en sommeil surviennent à des étapes plus tardives de traitement (Nir *et al.*, 2015).

Dans la modalité somesthésique, le premier PES cortical est le potentiel N20, qui représente une activation de l'aire 3b du cortex somesthésique primaire. En sommeil lent, plusieurs études ont rapporté un discret allongement de la latence du N20 sans modification de son amplitude alors qu'en sommeil paradoxal, cette composante redevient similaire à celle de l'éveil (revue dans Bastuji & García-Larrea, 1999). Plus récemment, Massimini et collaborateurs ont montré que son amplitude était modulée selon la phase de l'onde lente corticale en sommeil lent (Massimini *et al.*, 2003).

### 4. Potentiels évoqués tardifs

Plus les composantes des potentiels évoqués sont tardives, plus le traitement cérébral est considéré comme étant de haut niveau, et les aires impliquées dans leur génération nombreuses et associatives.

Les PEA et PES tardifs sont évoqués à partir de 70 ms suivant le stimulus et reflètent des activations d'origine corticale. A l'éveil, des stimuli identiques et répétitifs évoquent un complexe N1-P1 arrivant 100 à 150 ms après les stimuli. Les sources cérébrales sont des aires corticales secondaires (planum temporal pour les PEA et opercule pariétal pour les PES, revue dans Bastuji & García-Larrea, 1999). Ces

composantes sont qualifiées d'obligatoires car elles apparaissent systématiquement après les stimuli et seraient liés aux processus d'évaluation des stimuli. Cependant, ces composantes peuvent être modulées selon les caractéristiques du stimulus ainsi que par l'attention que le sujet porte à la stimulation.

A l'endormissement, la composante N1 est retardée et atténuée en amplitude, tandis qu'il y a une augmentation de l'amplitude du P2 par rapport à l'éveil (revue dans Campbell, 2010). Cela pourrait s'expliquer par la diminution en sommeil d'une composante appelée « processing negativity » ou négativité de traitement, ou encore par la superposition d'une onde très lente qui reflèterait la diminution de l'excitabilité corticale, ces deux phénomènes pouvant, ainsi expliquer que les potentiels en sommeil soient plus positifs qu'à l'éveil. Ces modifications persistent ensuite au cours du sommeil lent (revue dans Bastuji & García-Larrea, 1999). En sommeil paradoxal, le complexe N1/P2 reprend un aspect comparable à celui de l'éveil avec cependant une amplitude réduite (revue dans Campbell, 2010).

En sommeil lent, nous avons déjà évoqué dans le Chapitre 1 la présence de grandes déflexions négatives/positives, les complexes K spontanés, qui apparaissent en stade N2. Mais celui-ci peut également apparaître, de manière non-systématique, à la suite des composantes « obligatoires » des potentiels évoqués. En effet, ils peuvent être provoqués par des stimulations sensorielles, quelle que soit la modalité, et sont plus fréquemment évoqués par des stimuli intenses (revue dans Colrain, 2005). Lorsqu'ils sont moyennés, plusieurs composantes successives peuvent alors se distinguer : N350, P453, N550 puis P900. Alors que le N350 est plus ample en regard des régions centrales, le N550, pic d'amplitude négative maximale, est à dominance frontale (Ujászai & Halász, 1988). Le complexe K possède une période réfractaire longue (entre 10 et 15 secondes), ce qui signifie qu'il n'est pas évoqué, ou de manière moins ample, lors de stimuli répétés rapidement (revue dans Colrain, 2005). Le rôle fonctionnel du complexe K n'est encore pas clairement défini puisqu'il pourrait représenter un mécanisme de protection pour favoriser le sommeil ou une ébauche de réaction d'éveil (Colrain, 2005). Ce débat n'est pas encore résolu, mais les mécanismes cellulaires à leur origine (Amzica & Steriade, 2002) ainsi que le fait qu'ils surviennent spontanément préférentiellement lors de l'approfondissement du sommeil plutôt qu'à la transition entre sommeil lent et sommeil paradoxal (De Gennaro *et al.*, 2000) laisse

plutôt envisager le fait qu'ils soient des éléments reflétant l'état cérébral conduisant au sommeil (Colrain, 2005).

En sommeil, une autre composante peut également être évoquée, qui semble se rapprocher du P300. A l'éveil, cette composante survient après l'apparition d'un stimulus que le sujet attend activement, typiquement lors de paradigme dit « oddball » dans lequel le sujet doit détecter des stimuli rares parmi d'autres délivrés fréquemment (revue dans Picton, 1992). Deux sous-composantes sont couramment décrites : le P3a (de latence entre 220 et 280 ms), qui refléterait un aspect attentionnel avec orientation automatique vers un stimulus surprenant, même s'il n'est pas attendu ; tandis que le P3b (de latence entre 310 et 380 ms) apparaîtrait en réponse aux stimuli réellement attendus (revue dans Polich, 2007). Le P3a est à topographie fronto-centrale tandis que le P3b a une distribution centro-pariétale. Les structures contribuant à la génération du P300 sont des cortex associatifs multimodaux, incluant la jonction temporo-pariéto-occipitale, les cingulaires antérieur et postérieur et les aires préfrontales (Halgren *et al.*, 1998; Bastuji *et al.*, 2003; Linden, 2005). Sa présence est associée à la clôture du traitement cognitif, à l'encodage mnésique et l'accès du stimulus à la conscience (revue dans Polich, 2007). En sommeil, il est possible d'évoquer également le P3, en utilisant par exemple des paradigmes auditifs du type « oddball » (Bastuji *et al.*, 2002) ou encore avec le propre prénom des sujets parmi d'autres prénoms (Pratt *et al.*, 1999; Perrin *et al.*, 1999). Ce potentiel semble donc montrer que le cerveau reste capable de discriminer un stimulus intrinsèquement pertinent, même en sommeil, même si le sujet n'en garde aucun souvenir au réveil. La distribution topographique très postérieure du P3 enregistré au cours du sommeil suggère que certains de ces générateurs, en particulier les frontaux du P3a, ne soient pas activés.

## 5. Les potentiels évoqués nociceptifs laser (PEL)

L'utilisation du laser est, à ce jour, le seul moyen de stimuler spécifiquement les fibres A $\delta$  et C du système spino-thalamique. Ne nécessitant aucun contact direct avec la peau, cette stimulation permet donc d'éviter l'activation des fibres A $\beta$  tactiles. Or, comme nous l'avons évoqué dans le Chapitre 2, la vitesse de conduction des afférences nociceptives est plus lente que celle des afférences somesthésiques non douloureuses (15 m.s<sup>-1</sup> en moyenne pour les fibres A $\delta$  contre 40-70 m.s<sup>-1</sup> pour les A $\beta$ ), expliquant ainsi que les PEL soient plus tardifs que les PES. De même, bien que la vitesse de conduction

des fibres A $\delta$  soit du même ordre de grandeur que celle des auditives (20 m.s<sup>-1</sup>), la distance à parcourir est plus longue, expliquant ainsi l'allongement de latence des PEL par rapport aux PEA.

Ainsi, à l'éveil les PEL comportent les composantes N1 (latéralisée, vers 140-170 ms), N2 (180-280 ms) et P2 (310-410 ms) (Bromm & Treede, 1984; Garcia-Larrea *et al.*, 2003; Perchet *et al.*, 2008). Les études de modalisation d'après des données EEG de surface, mais également celles utilisant de l'imagerie fonctionnelle ou l'EEG intracérébral chez l'homme s'accordent à dire que la source du potentiel précoce N1 serait principalement d'origine operculaire, tandis que celles des potentiels de vertex N2-P2 seraient surtout situées dans l'insula et le cingulaire antéro-médian (Garcia-Larrea *et al.*, 2003). Ainsi, ces composantes enregistrées à la surface du scalp reflètent la résultante des activations des projections principales du système spino-thalamique, structures composant la matrice nociceptive (voir Chapitre 2). Leur signification fonctionnelle est donc bien différente des composantes auditives.

Les composantes N1 et P2 pourraient être modulés par l'attention spatiale, tandis que le P2 pourrait refléter une réaction d'orientation automatique vers le stimulus (Legrain *et al.*, 2002, 2003; Lorenz & Garcia-Larrea, 2003). Similairement aux autres modalités sensorielles, un potentiel P3 peut également être évoqué à une latence d'environ 400 ms à des stimuli cibles rares, avec également une distinction entre P3a et P3b (revue dans Lorenz & Garcia-Larrea, 2003).

Au cours du sommeil, contrairement à deux études précédentes suggérant l'absence de réponse nociceptive corticale chez le sujet endormi (Beydoun *et al.*, 1993; Qiu *et al.*, 2002), Bastuji et collaborateurs ont montré que les composantes N2 et P2 persistaient dans tous les stades de sommeil (Bastuji *et al.*, 2008). Leurs amplitudes étaient atténuées et leurs morphologies globalement stade-dépendantes, mais pouvant varier au sein d'un même stade. En stade N2, le complexe N2-P2 était fortement diminué en amplitude par rapport à l'éveil, et l'amplitude maximale se trouvait en regard des régions pariétales au lieu des régions centrales à l'éveil. La latence du P2 était également raccourcie par rapport à l'éveil. Les stimulations étaient souvent suivies par un complexe K. Au cours du sommeil paradoxal, les potentiels recueillis sur les régions pariéto-occipitales restaient comparables à ceux de l'éveil, alors que ceux enregistrés sur la région frontale étaient pratiquement abolis. Ceci suggère une désactivation frontale sélective en sommeil paradoxal, déjà observée sur les réponses

aux stimulations auditives (Bastuji *et al.*, 1995). Bien que la signification de cette désactivation frontale reste hypothétique, sa réalité phénoménologique est confortée par des observations similaires réalisées à l'aide de l'imagerie fonctionnelle débimétrique (Maquet, 2000).

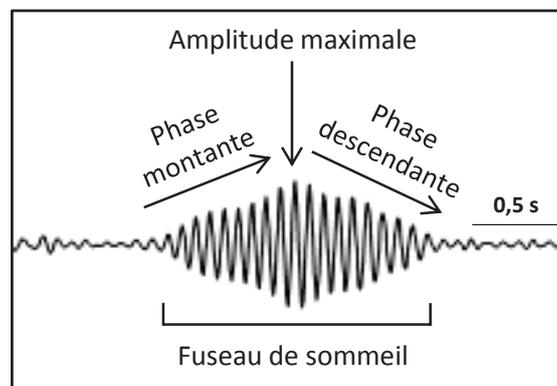
Les PEL en sommeil ont également été analysés grâce aux enregistrements intracérébraux (Bastuji *et al.*, 2012) dans les trois régions de la matrice nociceptive. La dynamique des réponses de ces trois régions différait ostensiblement au cours des phases de sommeil : alors que pendant le sommeil lent les réponses étaient atténuées de façon homogène, le sommeil paradoxal était caractérisé par une dissociation des réponses, avec persistance des potentiels operculo-insulaires et atténuation majeure des réponses du cortex cingulaire (Bastuji *et al.*, 2012). Il apparaît donc que le système nociceptif latéral, operculo-insulaire, responsable de l'analyse sensorielle des stimuli (Peyron *et al.*, 2000; Apkarian *et al.*, 2005; Garcia-Larrea *et al.*, 2010), reste actif durant le sommeil paradoxal, alors que les processus médio-cingulaires liés aux réactions d'orientation et d'évitement (Peyron *et al.*, 2000; Vogt, 2005; Apkarian *et al.*, 2005; Frot *et al.*, 2008) sont significativement atténués. Ce résultat a été conforté par l'observation d'un cas particulier chez un des patients enregistrés en intracérébral : cette patiente, au cours de la dernière phase de sommeil paradoxal, a levé l'index de la main opposée à celle qui était stimulée, tout en restant endormie, en réponse à certaines stimulations. Ce mouvement avait été appris préalablement à l'éveil, afin de manifester lorsqu'elle sentait la stimulation nociceptive. Les réponses à ces stimulations étaient alors rétablies dans le cortex cingulaire avec une amplitude comparable avec celle de l'éveil (Mazza *et al.*, 2014). Ce résultat singulier confirme l'implication du cortex cingulaire dans la réponse motrice à un stimulus nociceptif.

Par ailleurs, une composante tardive (350-450 ms) du PEL a été enregistrée au cours du stade N2 et du sommeil paradoxal dans l'étude de scalp de Bastuji et collaborateurs (Bastuji *et al.*, 2008). Son amplitude était augmentée en réponse aux stimuli suivis de réactions d'éveil. Cette composante, comme nous venons de la décrire, a été assimilée sur le plan fonctionnel à l'onde P3, qui, à l'éveil, est associée à la perception consciente et à l'encodage mnésique (Polich, 2007). Sa présence semble prédire l'apparition secondaire d'une réaction d'éveil, impliquant par-là que la stimulation doit être analysée cognitivement pour être suivie d'une réponse comportementale.

## CHAPITRE 4 : LE FUSEAU DE SOMMEIL : UN FACTEUR PROTECTEUR DU SOMMEIL ?

---

Décrits pour la première fois par Loomis et collaborateurs (Loomis *et al.*, 1935), les fuseaux de sommeil sont des activités cérébrales transitoires générées pendant le sommeil lent (SL) et apparaissant sur l'électroencéphalogramme (EEG) comme des ondes « croissantes et décroissantes » (« waxing and waning » en anglais), durant entre 0,5 et 2 secondes et ayant une fréquence comprise approximativement entre 9 et 15 Hz (revue dans De Gennaro & Ferrara, 2003; Astori *et al.*, 2013). Ainsi, ils sont composés d'une phase montante, d'une phase descendante et possèdent une amplitude maximale généralement située au centre du fuseau (**Figure 4-1**). Ces grapho-éléments apparaissent dès le début du stade N2 du SL et persistent durant tout le SL, même profond (stade N3). De multiples travaux suggèrent qu'ils sont impliqués dans de nombreuses fonctions cérébrales, comme le développement neuronal, l'apprentissage, la mémorisation ou encore le contrôle du traitement de l'information sensorielle (revues dans Fogel & Smith, 2011; Lüthi, 2013; Astori *et al.*, 2013; Peigneux, 2015).



**Figure 4-1** : Illustration d'un fuseau de sommeil. Le fuseau est composé d'une phase initiale montante (« waxing phase»), puis d'une phase terminale descendante (« waning phase »). L'amplitude maximale du fuseau détermine la transition entre ces deux phases et est généralement située approximativement au centre du fuseau. Signal filtré (12-16 Hz), données personnelles.

Ce chapitre comporte une première partie sur les mécanismes de génération des fuseaux de sommeil ainsi que leurs aspects spatio-temporels, suivie d'une deuxième,

qui concerne leur rôle quelque peu controversé dans le traitement de l'information sensorielle.

## I. Généralités sur le fuseau de sommeil

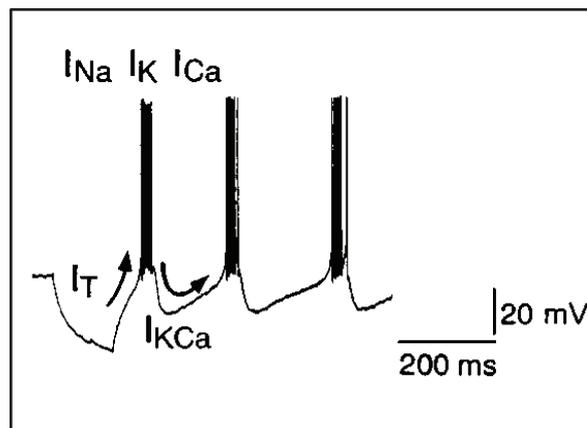
### 1. Génération, synchronisation et terminaison du fuseau de sommeil : modèle de Steriade

Bien que dès les années 60 un lien entre inhibition des neurones thalamiques et génération des fuseaux de sommeil ait été évoqué (Andersen & Sears, 1964), c'est Mircea Steriade et son équipe qui donnèrent une description très précise des mécanismes cellulaires à l'origine de la génération des fuseaux de sommeil (revue dans Lüthi, 2013). En particulier, grâce à de multiples expérimentations *in vivo*, *in vitro*, mais également des études de modélisation, Steriade et ses collaborateurs ont mis en évidence que le noyau réticulaire du thalamus était le pacemaker des fuseaux de sommeil (revue dans Fuentealba & Steriade, 2005).

Les neurones réticulaires du thalamus (neurones RT) forment une fine enveloppe autour du thalamus et produisent du GABA (acide  $\gamma$ -aminobutyrique) neurotransmetteur inhibiteur. Ils projettent uniquement vers le thalamus, et en particulier sur les neurones thalamo-corticaux (neurones TC), mais reçoivent de nombreuses afférences du cortex et du thalamus (revue dans Pinault, 2004). Leur manière de décharger varie en fonction de l'état de vigilance et se fait selon deux modes (revue dans McCormick & Bal, 1997) : à l'éveil et en sommeil paradoxal, ils génèrent des potentiels d'action de manière tonique tandis qu'en sommeil lent leur mode de décharge est phasique, par bouffées de potentiels d'action qui se produisent à très hautes fréquences (350-450 Hz) et de manière rythmique (**Figure 4-2**).

Ces deux modes de décharges s'expliquent grâce aux variations du potentiel de membrane de ces neurones, ainsi qu'aux propriétés de leurs canaux calciques à bas seuils. En effet, à l'éveil et en sommeil paradoxal, le potentiel de membrane est approximativement à -50 mV ; tandis qu'en sommeil lent, en raison de l'arrêt des systèmes activateurs de l'éveil venant du tronc cérébral (voir Chapitre 1), ce potentiel de membrane est abaissé à des valeurs inférieures à -60 mV. C'est alors qu'interviennent les canaux calciques à bas seuils : lorsque le potentiel de membrane

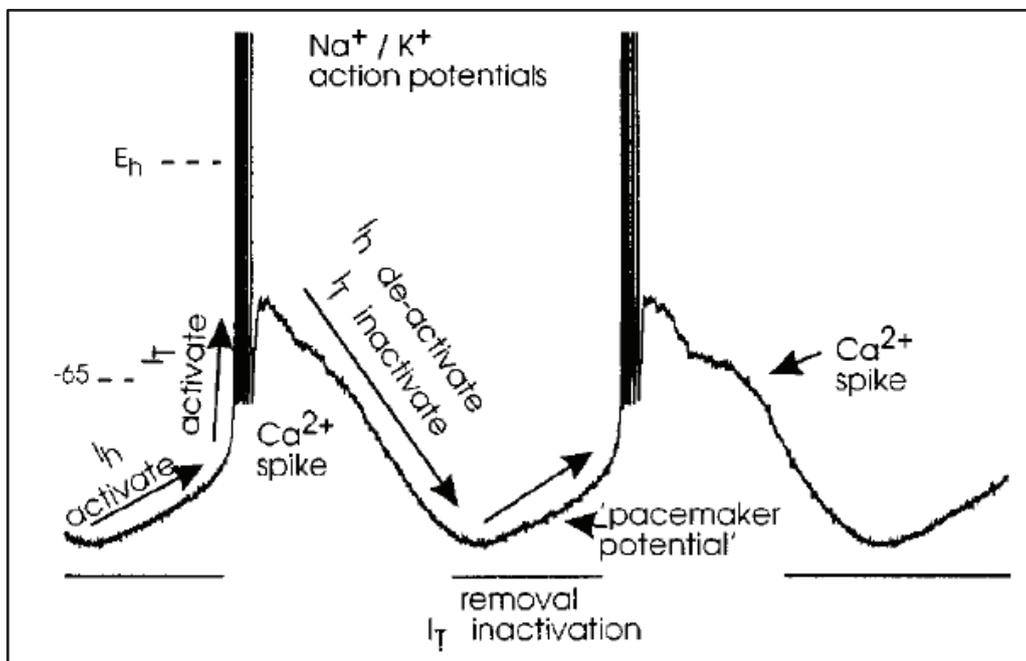
atteint des valeurs suffisamment basses (de l'ordre de  $-65$  mV), ces canaux sont « dé-inactivés ». Il se produit alors une entrée de calcium dans les cellules grâce au courant  $I_T$ . Plusieurs études de délétion génétique des deux différents sous-types de canaux (encodés par les gènes *Cav3.2* et *Cav3.3*) responsables de ce courant  $I_T$  dans les neurones RT ont montré son rôle primordial dans la génération du rythme en bouffées du noyau RT (revue dans Astori *et al.*, 2013). En effet, la conséquence de ce courant  $I_T$  est une augmentation du potentiel de membrane, ce qui va ainsi activer des canaux sodiques (courant  $I_{Na}$ ) et potassiques (courants  $I_K$ ). Ce phénomène entraîne la formation de potentiels d'action à très haute fréquence (**Figure 4-2**). De plus, les potentiels d'action sodiques à haute fréquence activent des courants calciques qui sont, cette fois-ci, à haut seuil (courant  $I_{Ca}$ ) (revue dans McCormick & Bal, 1997). En résumé, dès lors que les systèmes du tronc cérébral cessent leurs actions dépolarisantes sur les neurones RT, ceux-ci deviennent hyperpolarisés au point d'activer des canaux calciques à bas seuil qui vont alors permettre l'apparition de potentiels d'action calciques surmontés de potentiels d'action sodiques à haute fréquence (**Figure 4-2**).



**Figure 4-2 :** Mode de décharge phasique des neurones réticulaires du thalamus durant le sommeil lent. Lorsque les neurones sont suffisamment hyperpolarisés, les canaux calciques à bas seuils sont dé-inactivés et ainsi le courant calcique  $I_T$  augmente le potentiel de membrane. Cela a pour conséquence l'activation des courants sodiques ( $I_{Na}$ ) et potassiques ( $I_K$ ) à l'origine des potentiels d'action à haute fréquence, qui eux-mêmes activent un courant calcique à haut seuil ( $I_{Ca}$ ). Sur ce schéma sont représentés trois potentiels d'action calciques surmontés de potentiels d'action sodiques. Modifié à partir de (McCormick & Bal, 1997).

Etant donné que ces neurones RT sont GABAergiques, et puisqu'ils projettent sur les neurones TC, ce mode de décharge en bouffées durant le sommeil lent va produire des potentiels post-synaptiques inhibiteurs (PPSI) de manière répétitive dans

les neurones TC. Ces PPSI à répétition vont hyperpolariser les neurones TC et au fur et à mesure, certains PPSI vont permettre une « dé-inactivation » de canaux calciques à bas seuil des neurones TC. En effet, les PPSI vont abaisser le potentiel de membrane des neurones TC suffisamment pour (i) activer le courant  $I_h$ , qui est un courant cationique non-spécifique activé par l'hyperpolarisation et (ii) dé-inactiver le courant calcique à bas seuil  $I_T$  (**Figure 4-3**). Le courant  $I_h$  va alors dépolariser lentement le neurone, jusqu'à ce que le potentiel de membrane atteigne le seuil « pacemaker », c'est-à-dire la valeur de seuil à partir duquel le potentiel d'action sera généré grâce à la mise en action du courant  $I_T$ . L'entrée de calcium dépolarise alors la membrane et des potentiels d'action sodiques et potassiques à très hautes fréquences sont produits. Mais suite à cela, la dépolarisation a pour conséquence de désactiver le courant  $I_h$  et d'inactiver le courant  $I_T$ . La membrane va donc se repolariser et être très fortement hyperpolarisée du fait de l'arrêt de l'action dépolarisante du courant  $I_h$  (McCormick & Bal, 1997). Cette forte hyperpolarisation va alors à nouveau dé-inactiver  $I_T$  et activer  $I_h$  et une nouvelle bouffée de potentiels d'action sera alors produite (**Figure 4-3**). Ces bouffées de potentiels d'action sont qualifiées de « rebond » car elles surviennent en réaction à une très forte inhibition par les neurones RT.



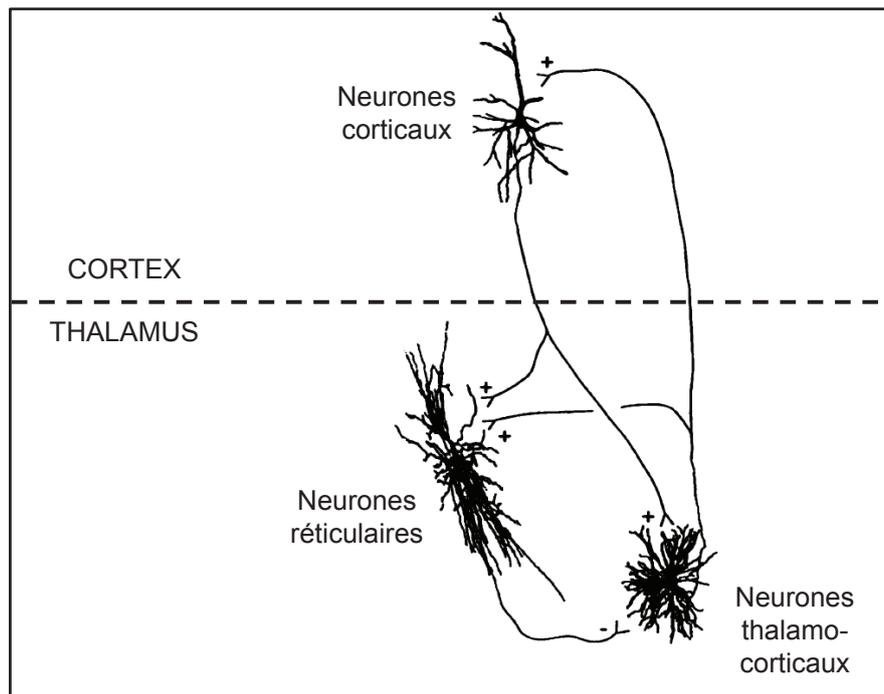
**Figure 4-3** : Mode de décharge phasique des neurones thalamo-corticaux durant le sommeil lent. Les afférences des neurones réticulaires du thalamus sur les neurones thalamo-corticaux vont provoquer des potentiels post-synaptiques inhibiteurs à répétition dans ceux-ci et vont alors abaisser le potentiel de membrane. Lorsque le neurone thalamo-cortical est suffisamment hyperpolarisé, cela va dé-

inactiver le courant calcique à bas seuil  $I_T$  (« removal activate ») et également activer le courant  $I_h$  («  $I_h$  activate »). Le courant  $I_h$  va alors augmenter le potentiel de membrane jusqu'à activer le courant calcique à bas seuil  $I_T$  («  $I_T$  activate »). Lorsqu'un certain seuil est franchi (« pacemaker potential ») le neurone est alors engagé dans une dépolarisation et produit des bouffées de potentiels d'action sodiques et potassiques («  $Na^+/K^+$  action potentials ») à haute fréquence. Lorsque le potentiel de membrane atteint la valeur «  $E_h$  », qui correspond au potentiel d'équilibre du courant  $I_h$ , alors le courant  $I_h$  sera de-activé («  $I_h$  de-activate ») puis le courant  $I_T$  sera lui aussi inactivé («  $I_T$  inactivate »). La membrane sera alors à nouveau hyperpolarisée et prête à produire une nouvelle bouffée de potentiels d'action sodiques-potassiques surmontant le potentiel d'action calcique initial («  $Ca^{2+}$  spike »). D'après (McCormick & Bal, 1997).

Or ces neurones TC sont glutamatergiques, donc excitateurs, et projettent vers le cortex. Les bouffées de potentiels d'action des neurones TC vont donc induire des potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) dans les neurones corticaux. Ces PPSE entraînent un rythme de décharge des neurones corticaux, visible sur les enregistrements EEG et qui correspond au fuseau de sommeil (Steriade *et al.*, 1993a). Les neurones corticaux quant à eux, projettent, et ainsi excitent, en retour les neurones thalamiques, TC mais également RT. L'ensemble de ce jeu d'excitations-inhibitions entre les trois acteurs formant la boucle thalamo-corticale (neurones RT, TC et corticaux, **Figure 4-4**) permet ainsi de recruter de plus en plus de neurones dans le thalamus et le cortex, qui vont décharger de manière synchrone (revue dans Lüthi, 2013).

Le noyau réticulaire est organisé en sept secteurs : un pour chaque modalité sensorielle, un autre pour les fonctions motrices et un dernier pour le système limbiques (Pinault, 2004). Les neurones de chacun de ces secteurs réticulaires excitent les noyaux thalamiques spécifiques correspondants, qui eux même excitent des aires corticales avec lesquelles ils sont connectés. Au tout début du fuseau, peu de cellules TC émettent des potentiels d'action suite aux PPSI des neurones RT ; puis, après quelques bouffées de PPSI, les neurones TC étant de plus en plus hyperpolarisés, un nombre de plus en plus important d'entre eux est recruté. Ce recrutement de neurones TC se fait alors de manière très large et non plus limitée aux aires spécifiques du thalamus. Cette activation étendue du thalamus expliquerait ainsi que de larges aires corticales soient excitées, et génèrent donc des fuseaux de sommeil visibles sur des enregistrements EEG de surface (Bonjean *et al.*, 2011). Ce recrutement progressif de

grandes populations neuronales corticales expliquerait la phase « montante » au début du fuseau (Lüthi, 2013).



**Figure 4-4** : Boucle thalamo-corticale au sein de laquelle sont générés les fuseaux de sommeil. Les signes « + » et « - » représentent respectivement les synapses excitatrices et inhibitrices. Modifié d'après (Steriade *et al.*, 1993a).

L'importance des neurones RT dans la naissance et la propagation des fuseaux au sein de la boucle thalamo-corticale a été montrée grâce à des études de lésions, en particulier chez le chat (Steriade *et al.*, 1985, 1987). Lorsque le noyau RT était déconnecté du reste de la boucle thalamo-corticale, les fuseaux étaient alors absents dans le thalamus (Steriade *et al.*, 1985). Mais son rôle de « pacemaker » des fuseaux n'a pu être attribué que lorsque Steriade et collaborateurs ont constaté la persistance des fuseaux dans le noyau RT en dehors de toute influence de la boucle thalamo-corticale (Steriade *et al.*, 1987). L'ensemble de ces données expérimentales sont confirmées grâce à différentes modélisations computationnelles de neurones isolés ou au sein de réseaux (revue dans Steriade, 2003).

Toutefois, malgré l'importance primordiale du noyau RT dans la génération du fuseau, le cortex reste un acteur indispensable à la synchronisation du fuseau et ne fait pas qu'uniquement refléter l'activité qui lui est imposée par le thalamus. Des études *in vitro* ont montré que, tandis que lors du sommeil naturel *in vivo* les fuseaux étaient

synchronisés, ceux-ci se propageaient sur des tranches corticales *in vitro* et n'étaient plus générés de manière simultanée (revue dans Steriade, 2003). *In vivo*, des études chez le chat ont confirmé ce phénomène en montrant que lors d'une hémidécortication, certes les fuseaux persistaient dans le thalamus, mais de manière totalement désynchronisée (Contreras *et al.*, 1996).

Cette synchronisation des fuseaux par le cortex s'effectuerait par l'intermédiaire de l'onde très lente. Celle-ci a une fréquence inférieure à 1 Hz, (Achermann & Borbély, 1997; Mölle *et al.*, 2002), et a été décrite par Steriade et ses collaborateurs en 1993 (Steriade *et al.*, 1993b). Elle est d'origine corticale et reflète l'alternance de phases « ON » et « OFF » des neurones corticaux. Durant les phases ON, également appelées phases « up », les neurones sont dépolarisés, le potentiel enregistré à la surface du scalp est positif, tandis que celui enregistré en intracérébral est négatif. Individuellement, durant ces périodes, les neurones déchargent par bouffées de potentiels d'action, similaires à celles de l'éveil. Inversement, durant les phases OFF, également appelées phases « down » ou « phase silencieuse », les neurones sont hyperpolarisés, le potentiel enregistré à la surface du scalp est négatif, tandis que celui enregistré en intracérébral est positif, et les neurones ne déchargent pas (revue dans Steriade, 2006). Durant ces différentes phases, il existe une grande synchronie entre les neurones corticaux, donnant ainsi un rôle de « chef d'orchestre » à l'onde lente qui accorde alors les populations neuronales de l'ensemble du réseau cortical en sommeil lent (Contreras & Steriade, 1995; Timofeev & Steriade, 1996), revue dans Rasch & Born, 2013).

En effet, cette grande synchronie lorsque les neurones déchargent durant les phases ON va exciter les neurones du thalamus (thalamo-corticaux et réticulaires). Cela va alors créer les conditions idéales pour générer les fuseaux de sommeil, en permettant aux neurones RT d'atteindre le potentiel de membrane nécessaire pour désactiver le courant  $I_T$ . C'est pourquoi il est dit que l'onde lente d'origine corticale permet de grouper les fuseaux (mais également d'autres rythmes du sommeil lent comme l'activité delta ou des rythmes rapides, revue dans Steriade, 2006) sur la phase ON. Ceci a d'abord été montré chez l'animal, mais également chez l'homme aussi bien en enregistrement de surface (Möller *et al.*, 2002), qu'en intracérébral (Andrillon *et al.*, 2011). En effet, ces études ont montré que les fuseaux étaient supprimés durant la phase OFF de l'onde lente tandis qu'ils survenaient préférentiellement durant la phase ON.

Le cortex possède également un rôle indispensable dans la terminaison du fuseau : il semblerait que, lors de la fin du fuseau, les neurones du cortex déchargent de façon asynchrone par rapport aux neurones RT et TC avec pour conséquence une repolarisation des neurones thalamiques (Timofeev *et al.*, 2001). En effet, les PPSI dans les neurones TC (dus aux neurones RT) n'arriveraient donc plus tous au même moment et ne seraient plus tous de même durée. Les bouffées de potentiels d'action entre les différents acteurs de la boucle thalamo-corticale ne seraient alors plus synchronisées, ce qui conduirait à un arrêt du fuseau (Bonjean *et al.*, 2011).

Une autre cause permettant d'expliquer la terminaison des fuseaux est liée à la machinerie cellulaire intrinsèque des neurones TC. En effet, nous avons vu précédemment le principe de génération des bouffées de potentiels d'action dans les neurones TC (**Figure 4-3**). Pour générer une bouffée de potentiels d'action, il est indispensable que le courant  $I_T$  soit dé-inactivé. Pour ceci, la cellule doit atteindre un potentiel de membrane très bas (neurones fortement hyperpolarisés). Mais progressivement au cours du fuseau, les neurones TC seraient de plus en plus dépolarisés. En effet, il semblerait qu'au fur et à mesure du fuseau, le courant  $I_h$  nécessite des valeurs d'hyperpolarisation encore plus fortes afin d'être activé (McCormick & Pape, 1990; Bonjean *et al.*, 2011). Etant donné que la génération des bouffées de potentiels d'action est une réaction en chaîne, si le courant  $I_h$  n'est plus activé car le neurone n'est pas assez hyperpolarisé, alors le courant  $I_T$  ne peut pas être dé-inactivé et ainsi la bouffée de potentiels d'action ne peut pas être générée et le fuseau se termine.

A tous ces mécanismes d'interaction entre les différents acteurs composant la boucle thalamo-corticale s'ajoutent des mécanismes de régulation au sein même du noyau réticulaire du thalamus que nous ne détaillerons pas dans le présent manuscrit (revue dans Beenhakker & Huguenard, 2009).

En résumé (Steriade, 2003; Bonjean *et al.*, 2011) :

- La première partie du fuseau est générée par le noyau réticulaire du thalamus, qui est le pacemaker des fuseaux de sommeil (Steriade, 2003). Les activités des neurones corticaux pourraient favoriser les bouffées de potentiels d'action dans ces cellules RT (Bonjean *et al.*, 2011).

- Pendant les premières (2-4) bouffées de potentiels d'action des neurones RT, les potentiels post-synaptiques inhibiteurs alors induits uniquement dans les quelques neurones thalamo-corticaux recrutés ne parviennent pas à déclencher de potentiels d'action rebond. A cette étape-ci, les neurones corticaux et thalamo-corticaux ne sont pas encore activement impliqués dans le processus de génération du fuseau.
- Pendant la phase montante du fuseau, quelques PPSI dans les neurones TC parviennent à déclencher des bouffées de potentiels d'action, et une réaction en chaîne se produit avec le recrutement de plus en plus de neurones TC dans différentes aires corticales et donc l'implication d'aires corticales étendues.
- Puis le milieu du fuseau où l'amplitude est maximale correspond à une phase où les interactions sont synchronisées au sein de la boucle RT-TC-RT.
- La fin du fuseau est due non seulement à l'action dépolarisante du courant  $I_h$ , mais également à l'action des neurones corticaux sur le thalamus, qui provoque la perte de la coordination des bouffées de potentiels d'action.

L'ensemble de ces mécanismes à l'origine de la génération des fuseaux de sommeil sont très documentés grâce à la quantité de travaux très importante effectués depuis les années 70. Aujourd'hui, de nombreuses études offrent des perspectives intéressantes grâce à la manipulation génétique permettant de supprimer ou modifier des canaux ou des récepteurs, *in vivo*, chez la souris par exemple (pour une revue récente voir Astori *et al.*, 2013). Chez l'homme, les enregistrements intracérébraux ont permis de révéler que les fuseaux peuvent apparaître indépendamment de l'onde lente et que la majorité apparaissent de manière localisée dans le cortex (Nir *et al.*, 2011). Cette étude suggère donc qu'en plus des fuseaux globaux générés selon le schéma « classique » (boucle thalamo-corticale), des modulations très localisées donneraient naissance à ces fuseaux locaux.

En parallèle, de plus en plus de controverses font leur apparition : en particulier, indépendamment de ces fuseaux locaux et globaux, il semblerait qu'il existe plusieurs types de fuseaux, et que tous pourraient ne pas être générés au sein de la boucle

thalamo-corticale (Timofeev & Chauvette, 2013). Ainsi, au niveau cortical les fuseaux peuvent avoir des fréquences distinctes en fonction de leur localisation spatiale.

## 2. Fuseaux rapides, fuseaux lents

Deux types de fuseaux sont couramment distingués : les fuseaux dits « rapides » et ceux dits « lents ». Les premiers ont une fréquence généralement comprise entre 13 et 16 Hz et sont enregistrés préférentiellement en regard des électrodes centrales et pariétales tandis que les fuseaux lents ont une fréquence de 9 à 12 Hz et sont de topographie frontale (revue dans De Gennaro & Ferrara, 2003). Cette distinction, déjà décrite dans l'atlas d'électroencéphalographie de Gibbs & Gibbs en 1950, est aujourd'hui très explorée grâce à l'EEG à haute densité, l'EEG intracérébral ou encore les techniques d'imagerie cérébrale.

Récemment, deux études EEG effectuées en intracérébral chez l'homme ont permis une description précise de ces deux types de fuseaux (Andrillon *et al.*, 2011; Peter-Derex *et al.*, 2012). Tandis que l'étude d'Andrillon et ses collaborateurs décrit une transition franche entre fuseaux lents et fuseaux rapides au niveau de l'aire motrice supplémentaire (Andrillon *et al.*, 2011), celle de Peter-Derex et son équipe suggère plutôt une progression antéro-postérieure graduelle avec augmentation de la fréquence des fuseaux selon l'axe rostro-caudal (Peter-Derex *et al.*, 2012). Une récente étude ayant analysé les fuseaux simultanément par EEG de scalp et intracérébral retrouve, de manière moins détaillée, ce gradient d'activité sigma : l'activité de fuseau est moins grande dans les structures frontales que dans celles centro-pariétales (Frauscher *et al.*, 2015).

Une question importante se pose toujours : quelle est l'origine de ces deux types de fuseaux ? Deux hypothèses émergent de la littérature actuelle : soit ces deux types de fuseaux trouveraient tous deux leur origine au sein du réseau commun, à savoir la boucle thalamo-corticale ; soit un seul type serait généré selon le modèle décrit par Steriade, tandis que d'autres mécanismes donneraient naissance au deuxième type (revue dans Rasch & Born, 2013).

Un des arguments en faveur d'une génération des fuseaux lents et rapides par la boucle thalamo-corticale est que la topographie au sein du thalamus est préservée dans le réseau thalamo-cortical. En effet, comme nous l'avons vu dans la partie précédente, les différentes sous-régions du noyau réticulaire du thalamus projettent

sur différents noyaux thalamiques qui eux-mêmes projettent dans différentes aires corticales. Ainsi, les noyaux postérieurs et dorso-latéraux du thalamus projettent sur les cortex centro-pariétaux et les noyaux ventraux et antéro-dorsaux projettent sur les régions frontales (Jones, 2007; Cappe *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2010). De plus, au niveau cellulaire, la différence de fréquence des fuseaux de sommeil pourrait provenir de différences dans la durée de l'hyperpolarisation entre deux bouffées de potentiels d'action. Il se pourrait donc que les neurones thalamo-corticaux projetant vers les aires corticales frontales aient une durée d'hyperpolarisation longue (100-150 ms) tandis que les autres auraient une durée d'hyperpolarisation relativement courte (70-100 ms) (Steriade, 2003) ; ceci restant une hypothèse qui, à notre connaissance, n'a pas encore été prouvée. Ainsi, la différence fréquentielle des fuseaux corticaux serait d'origine thalamique.

Toutefois, d'autres arguments sont en faveur de mécanismes différents à l'origine des fuseaux rapides et lents (Timofeev & Chauvette, 2013). Une étude utilisant des substances pharmacologiques afin d'inhiber sélectivement certains types de canaux a par exemple montré que la réduction de l'action des canaux sodiques par la carbamazépine a pour conséquence une diminution des fuseaux rapides associée à une augmentation des fuseaux lents et de l'onde lente, alors que la réduction de l'action des canaux calciques par la flunarizine diminue la quantité de fuseaux rapides sans affecter les fuseaux lents ni l'onde lente (Ayoub *et al.*, 2013). Cette relation étroite entre les fuseaux lents et l'onde lente, connue pour être d'origine corticale, ont fait suggérer à Timofeev & Chauvette (Timofeev & Chauvette, 2013) que les fuseaux lents pourraient avoir une origine corticale et non thalamique comme les fuseaux rapides.

Quelques études se sont intéressées aux corrélats neuronaux à l'origine de ces deux types de fuseaux (revue dans Rasch & Born, 2013). D'après des données EEG de surface, Anderer et ses collaborateurs (Anderer *et al.*, 2001) ont cherché par reconstruction à identifier les sources à l'origine des fuseaux rapides et lents enregistrés en surface. Ils ont ainsi identifié deux sources différentes : le cortex préfrontal (aires de Brodmann 9 et 10) pour les fuseaux lents et le précuneus (aire de Brodmann 7) pour les fuseaux rapides. Leur étude n'a pas permis d'individualiser de source thalamique, le thalamus étant une structure profonde et en « champ fermé » (la somme des dipôles s'annule), son activité n'est pas discernable sur des enregistrements de surface. Ainsi, cette seule étude ne permet pas une description complète du réseau activé par les fuseaux lents et rapides. De plus, les études

intracérébrales ayant montré que les fuseaux pouvaient apparaître dans de multiples aires néocorticales (Andrillon *et al.*, 2011; Peter-Derex *et al.*, 2012; Frauscher *et al.*, 2015), les sources de ces deux types de fuseaux pourraient être plus nombreuses. Une autre étude a quant à elle utilisé l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) afin d'observer les activations cérébrales lorsque les fuseaux lents et rapides étaient détectés par EEG de surface (Schabus *et al.*, 2007). Les résultats indiquent des augmentations d'activité communes pour les deux types de fuseau dans le thalamus, le cortex cingulaire antérieur, l'insula et le gyrus temporal supérieur. Par contre, des activations ont été trouvées dans le gyrus frontal supérieur préférentiellement pour les fuseaux lents, tandis que les fuseaux rapides provoquaient des activations plus importantes dans les régions corticales impliquées dans le traitement sensorimoteur ainsi que dans l'hippocampe et le cortex frontal médian. Ainsi, seule une partie du réseau serait commune aux deux types de fuseaux, incluant le thalamus.

La question reste donc ouverte de savoir si fuseaux rapides et lents émergent d'un même générateur, ou si deux circuits neuronaux distincts sont impliqués (revue dans De Gennaro & Ferrara, 2003; Rasch & Born, 2013). L'hypothèse d'une origine corticale des fuseaux lents n'est pas écartée (Timofeev & Chauvette, 2013), même si le thalamus semble activé lorsque ceux-ci sont détectés à la surface du scalp (Schabus *et al.*, 2007).

Concernant l'implication fonctionnelle de ces deux types de fuseaux, des études suggèrent qu'ils seraient différemment impliqués dans les processus de consolidation des apprentissages (Tamaki *et al.*, 2008; Barakat *et al.*, 2011; Mölle *et al.*, 2011; revue dans Rasch & Born, 2013). En effet, toutes trouvent une augmentation des fuseaux uniquement rapides après un apprentissage effectué avant la nuit d'enregistrement. De plus, Mölle et son équipe, en effectuant une analyse conjointe de l'onde lente corticale et des fuseaux, ont suggéré que les fuseaux rapides augmentent surtout en début de trains d'ondes lentes, favorisant la probabilité que l'activité en ondes lentes se poursuive, avec, de surcroît, une plus grande amplitude (Möller *et al.*, 2011). Ainsi, les fuseaux rapides seraient non seulement augmentés par un apprentissage mais de plus renforceraient l'activité en ondes lentes, qui est elle aussi impliquée dans les processus d'apprentissages (revue dans Rasch & Born, 2013).

L'étude de Mölle et son équipe a de plus montré que les fuseaux rapides précédaient les fuseaux lents d'environ 500 millisecondes (Möller *et al.*, 2011). Ce résultat a été retrouvé en EEG intracérébral, avec une différence moyenne d'environ 200 millisecondes entre les deux types de fuseaux (Andrillon *et al.*, 2011). Ces deux études apportent donc des arguments complémentaires dans l'interaction entre fuseaux et onde lente, et, mises en relation avec les études citées dans la partie I 1 de ce présent chapitre, il semblerait donc que les fuseaux rapides surviendraient plutôt au début de la phase de dépolarisation de l'onde lente alors que les fuseaux lents apparaîtraient plutôt à la fin de la dépolarisation.

## **II. Fuseau de sommeil et traitement de l'information sensorielle**

### **1. Hypothèse : le fuseau est un facteur inhibiteur du traitement de l'information sensorielle**

L'étude du rôle que pourrait avoir le fuseau de sommeil sur le traitement de l'information sensorielle a commencé très tôt, avant même que les mécanismes cellulaires à leur origine soient élucidés. En effet, Yamadori (Yamadori, 1971), a été le premier, chez l'homme, à suggérer que le fuseau pourrait être un facteur « protecteur du sommeil ». Suite à quoi, les nombreux travaux, en particulier de Steriade et son équipe, ont mis en évidence les mécanismes inhibiteurs à l'origine de la génération des fuseaux de sommeil (voir I 1 de ce présent chapitre). Puis, un regain d'attention a été porté à ce rôle « protecteur » des fuseaux de sommeil chez l'homme à la fin des années 90.

Aujourd'hui encore, les plus récentes revues considèrent les fuseaux comme un élément contribuant à la stabilité du sommeil : « Les fuseaux sont particulièrement efficaces pour empêcher l'activation sensorielle du cortex et sont des éléments clés dans la réduction de la réactivité sensorielle pendant le sommeil » (Lüthi, 2013).

Pourtant, comme nous allons le voir, les études ayant délivré des stimulations sensorielles pendant et en dehors de fuseaux de sommeil chez l'homme ne parviennent pas toutes à obtenir des résultats similaires. Il semblerait donc que le rôle du fuseau dans le traitement de l'information sensorielle ne soit pas si clair que les mécanismes cellulaires à l'origine de leur génération le laissent penser.

Dans cette section, nous allons donc détailler les différentes études ayant délivré des stimulations sensorielles pendant ou en dehors de fuseaux de sommeil chez l'homme. Nous avons fait le choix de séparer ces études selon que l'interprétation des auteurs était plutôt en faveur d'un rôle inhibiteur du fuseau, ou non. Nous nous focaliseront spécifiquement sur l'impact du fuseau comparé au reste du stade N2 du sommeil lent, en n'abordant pas la comparaison avec l'éveil, afin de faciliter la compréhension du rôle spécifiquement joué par le fuseau.

## 2. Etudes plutôt en faveur d'un rôle inhibiteur du fuseau

### a. Yamadori, 1971

- Le contexte

Yamadori, en 1971, a été le premier à publier une étude dans laquelle il a testé directement le rôle du fuseau sur le traitement de l'information sensorielle chez l'homme. Son étude était fondée sur le fait que l'approfondissement du sommeil est continu et progressif, s'il n'est pas perturbé durant la phase où apparaissent les fuseaux. Sinon, l'approfondissement du sommeil est compromis et le sujet a tendance à se réveiller. Etant donné que les fuseaux de sommeil arrivent en début de cycle, alors ils pourraient représenter « un mécanisme cérébral important induisant le sommeil ».

- L'étude

Afin de vérifier l'importance des fuseaux dans la continuité du sommeil, il a enregistré 35 siestes chez 3 sujets. L'activité cérébrale était enregistrée grâce à une électrode placée au vertex. Un montage permettait de filtrer en direct le signal afin de détecter les fuseaux de sommeil, ainsi que les ondes delta qu'il utilisait comme marqueur de l'approfondissement du sommeil. Un stimulateur relié à ce montage permettait de délivrer automatiquement des stimulations auditives (sons purs, 800 Hz, 10 ms, 30 dB au-dessus du seuil auditif).

Il y avait plusieurs conditions de stimulation :

- toutes les stimulations étaient délivrées pendant le fuseau : soit une stimulation par fuseau ; soit un train de stimulation (à la fréquence du fuseau, tout le long du fuseau) par fuseau ;

- les stimulations étaient délivrées sans rapport avec le fuseau, avec un intervalle de 5 secondes ;

- les stimulations étaient délivrées sans rapport avec le fuseau, avec un intervalle inter-stimuli aléatoire. De plus, soit les stimuli étaient délivrés seuls ; soit un train de stimuli à 13 Hz (fréquence d'un fuseau) était délivré pendant une seconde.

Lors de chaque enregistrement, une seule de ces conditions de stimulation était mise en place. Dans ces différentes conditions étaient observés : le temps d'approfondissement du sommeil et la réponse EEG aux stimuli.

- Les résultats

- Approfondissement du sommeil

Dans la condition contrôle, c'est-à-dire sans stimulations délivrées, le sommeil mettait 20 à 25 minutes avant de s'approfondir.

Lorsque les stimulations étaient délivrées simultanément aux fuseaux, il n'y avait pas de changement de la latence avant approfondissement du sommeil, ni de changement de la distribution des fuseaux. Le fait d'augmenter le nombre de stimulation grâce aux trains de stimulation dans les fuseaux rendait la pente d'endormissement plus graduelle, mais tout en montrant un pattern restant normal. Cette même expérience a été reproduite avec des stimuli 10 dB plus forts (40 dB) : les résultats étaient identiques. Ainsi, dans ces conditions où les stimulations étaient délivrées pendant le fuseau, le début du sommeil montrait un pattern normal.

Lorsque les stimulations étaient périodiques (toutes les 5 s), soit le sommeil s'approfondissait, soit les sujets ne parvenaient pas à se stabiliser dans la phase d'approfondissement du sommeil et se réveillaient.

Lorsque les stimuli étaient délivrés aléatoirement, que les stimuli aient été simples ou en trains, le sommeil ne parvenait jamais à s'approfondir puis se stabiliser. Les fuseaux restaient présents, indiquant que le sommeil restait léger. Ainsi, ces stimuli perturbaient le sommeil.

- Réponse EEG

Il n'y avait pas de différence en terme de complexe K, toujours présent, que la stimulation ait été délivrée à intervalle stable ou aléatoire, simple ou en trains. Par

contre, le complexe K était supprimé lorsque la stimulation était effectuée pendant un fuseau, que ce soit en stimulation simple ou en train.

- La discussion

Les stimulations en fuseau ne semblaient pas perturber le processus d'approfondissement du sommeil qui était identique à la condition contrôle, et les réponses EEG étaient supprimées pendant les fuseaux : cela suggérait donc un possible rôle inhibiteur des mécanismes produisant le fuseau. Déjà en 1964, les études d'Andersen et Sears (Andersen & Sears, 1964) suggéraient que les fuseaux étaient produits par des mécanismes d'inhibition dans le thalamus, qui semblaient incompatibles avec la transmission sensorielle. De plus, une étude avait décrit une diminution des décharges musculaires (muscles fléchisseurs et extenseurs de la cheville) lors des fuseaux de sommeil (Hongo *et al.*, 1963). Ainsi, les fuseaux représenteraient un mécanisme d'inhibition active sur la musculature périphérique.

Concernant les stimulations hors fuseaux, qu'elles aient été périodiques ou aléatoires et contrairement aux stimulations en fuseaux, elles perturbaient beaucoup le processus d'approfondissement du sommeil et de plus provoquaient des complexes K. Également, Yamadori a reporté que les sujets se rappelaient des sons à leur réveil, uniquement lorsque ceux-ci étaient délivrés en dehors de fuseaux. Or des études laissaient supposer que les complexes K pourraient représenter une « ébauche d'un processus de perception » (Roth *et al.*, 1956). Ainsi, les fuseaux pourraient protéger activement l'organisme des perturbations de l'environnement afin que le sommeil puisse s'approfondir.

Les stimulations périodiques perturberaient peu l'approfondissement du sommeil et cela pourrait être relié à un phénomène d'habituation. Par contre, les stimulations aléatoires rendraient difficile ce phénomène d'habituation et perturberaient donc le sommeil. De plus, cette étude a montré que ce n'est pas seulement la nature du stimulus, mais également la façon temporelle dont le stimulus était délivré qui jouerait un rôle important dans la perception du stimulus pendant le sommeil.

*b. Elton et al., 1997*

- Le contexte

Après l'étude de Yamadori (Yamadori, 1971), celles du groupe de Steriade ont donné des précisions concernant les mécanismes cellulaires à l'origine des fuseaux ; confirmant ainsi l'implication de réseaux inhibiteurs au sein du thalamus (voir I de ce présent chapitre). En parallèle, la technique des potentiels évoqués a été développée et les modifications des PEA lors du passage de l'éveil au sommeil décrites, avec une diminution de l'amplitude de la composante auditive N1 associée à une augmentation de la composante P2 (voir Chapitre 3). L'hypothèse proposée dans l'étude d'Elton et ses collaborateurs était que si le fuseau de sommeil est bien un élément protecteur du sommeil, ces modifications des potentiels évoqués observées au cours du sommeil devraient être encore plus marquées lorsque les stimulations auditives étaient délivrées pendant un fuseau.

- L'étude

Six sujets ont été enregistrés par EEG de surface (29 électrodes) durant une nuit entière au cours de laquelle des stimulations auditives étaient délivrées. Toutes les stimulations avaient une durée de 55 ms et étaient délivrées de façon binaurale à une intensité de 65 dB(A) SPL toutes les secondes ; 80% des stimuli étaient « standards » (les autres, « déviants », n'ayant pas été utilisés dans cette étude), à une fréquence de 1000, 1200 ou 2000 Hz (contrebalancé entre les sujets). Les stimuli étaient présentés par blocs de 10 minutes.

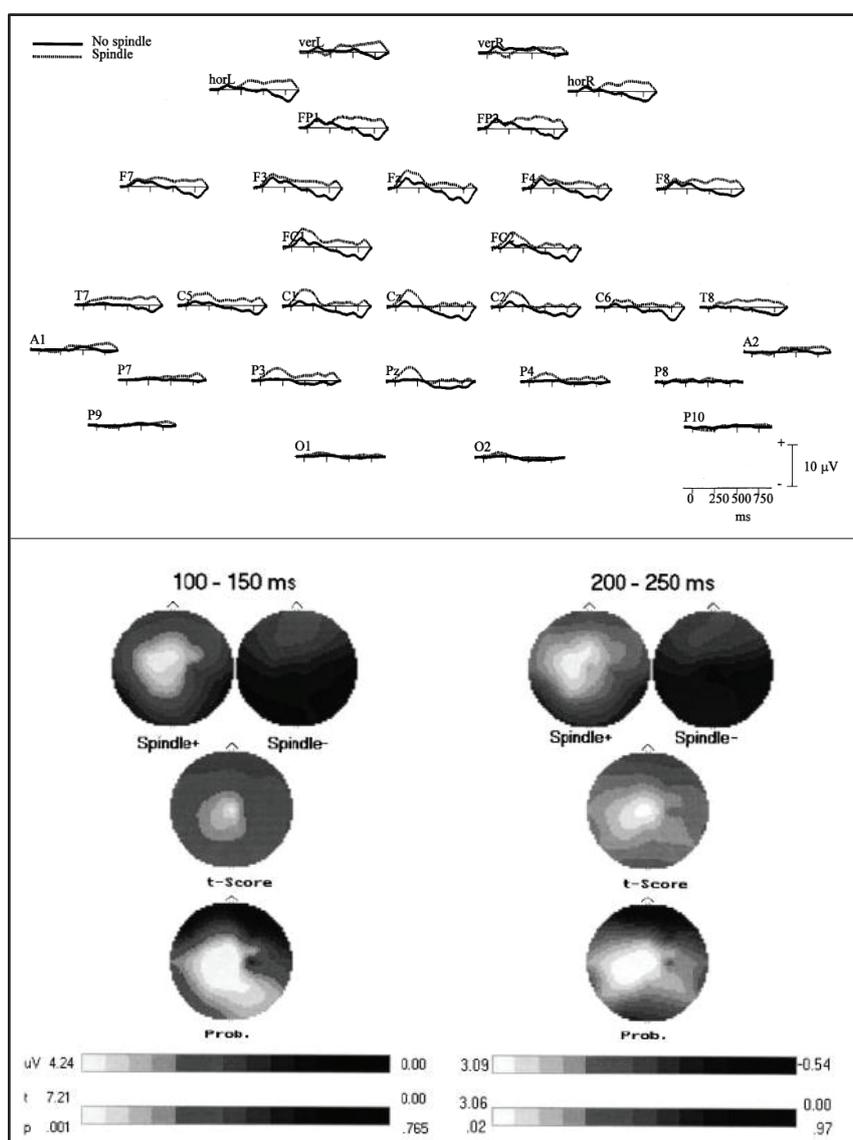
Les fuseaux ont été détectés de manière automatique sur l'électrode Cz. Les stimulations étaient divisées en deux catégories : (i) délivrées pendant un fuseau ou (ii) délivrées à plus de 2 secondes avant ou après un fuseau. Un nombre identique de stimulations a été conservé entre ces deux catégories pour les analyses.

Des moyennes de l'activité ont été effectuées sur 18 fenêtres successives de 54,7 ms. Les analyses prenaient en compte, outre la condition de stimulation et la fenêtre temporelle, la topographie (Fz, Cz et Pz).

• Les résultats

En moyenne, 90 stimulations ont été conservées dans chacune des catégories pour chaque sujet.

Les amplitudes des potentiels évoqués étaient significativement plus positives durant les 8 premières fenêtres d'analyse (approximative jusqu'à 330 ms après la stimulation) ainsi que durant les 8 fenêtres les plus tardives (approximativement entre 500 et 980 ms après la stimulation) lorsque les stimulations étaient délivrées pendant un fuseau par rapport à la condition non fuseau (**Figure 4-5**).



**Figure 4-5** : Résultats de l'étude d'Elton et al. (Elton *et al.*, 1997). A gauche : Potentiels évoqués par les stimulations auditives (gris : condition fuseau ; noir : condition non fuseau). A droite : Cartographie du signal dans la condition fuseau (« Spindle + ») et non fuseau (« Spindle - »). Les cartes sont construites pour chaque

sujet, dans les deux conditions. La moyenne ainsi que la variance peut ainsi être calculée pour chaque pixel de la carte. Chacun des pixels a été comparé avec un test de Student (cartes du milieu). La probabilité que ces différences soient significatives est montrée sur les cartes du dessous. On peut observer que les différences significatives ( $p < 0,5$ ) étaient surtout dans les régions centrales.

- La discussion

Cette étude a montré une diminution de l'amplitude de la réponse dans la fenêtre temporelle du N1 et une augmentation de l'amplitude des composantes positives plus tardives entre l'éveil et le sommeil. Les auteurs ont donc suggéré que le fait que les potentiels évoqués étaient « nettement affectés » par le fuseau, était en faveur d'une inhibition supplémentaire du traitement de l'information par les fuseaux.

*c. Cote et al., 2000*

- Le contexte

Entre l'étude d'Elton précédemment présentée et celle de Cote et son équipe, trois années se sont passées et aucune nouvelle connaissance concernant le rôle du fuseau sur le traitement de l'information sensorielle n'a été apportée. L'étude de Cote et ses collaborateurs a donc eu pour but d'étendre les connaissances, chez l'homme, concernant le rôle du fuseau sur le traitement de l'information auditive.

- L'étude

Huit sujets ont été inclus dans cette étude et ont dormi une nuit au laboratoire tandis que leur activité EEG de surface (5 électrodes) était enregistrée et des stimuli auditifs étaient délivrés. Les stimuli étaient monauraux, duraient tous 55 ms et étaient délivrés à 1000 Hz. Il y avait 4 intensités (0, 60, 80 ou 100 dB SPL) délivrées de manière aléatoire avec un intervalle fixe de 2 s. La présentation se faisait sous forme de blocs de 480 stimuli comprenant un nombre égal de stimulations pour chaque intensité. L'intensité 0 dB servait de contrôle afin de vérifier qu'aucun potentiel particulier n'était évoqué en l'absence de stimuli.

Les fuseaux de sommeil ont été détectés de manière automatique. Les stimuli ont été classés en trois catégories : non fuseau (pas de fuseau entre - 100 et + 900 ms par rapport au stimulus) ; fuseau (présence d'un fuseau au moment de la stimulation)

ou fuseau suivant le stimulus (présence d'un fuseau dans les 900 ms suivant le stimulus).

Etant donné la difficulté de distinguer la composante N1 en sommeil, celle-ci a été définie comme la moyenne des points entre 75 et 125 ms après le début du stimulus. L'amplitude du P2 a quant à elle été prise par rapport à l'amplitude de la ligne de base.

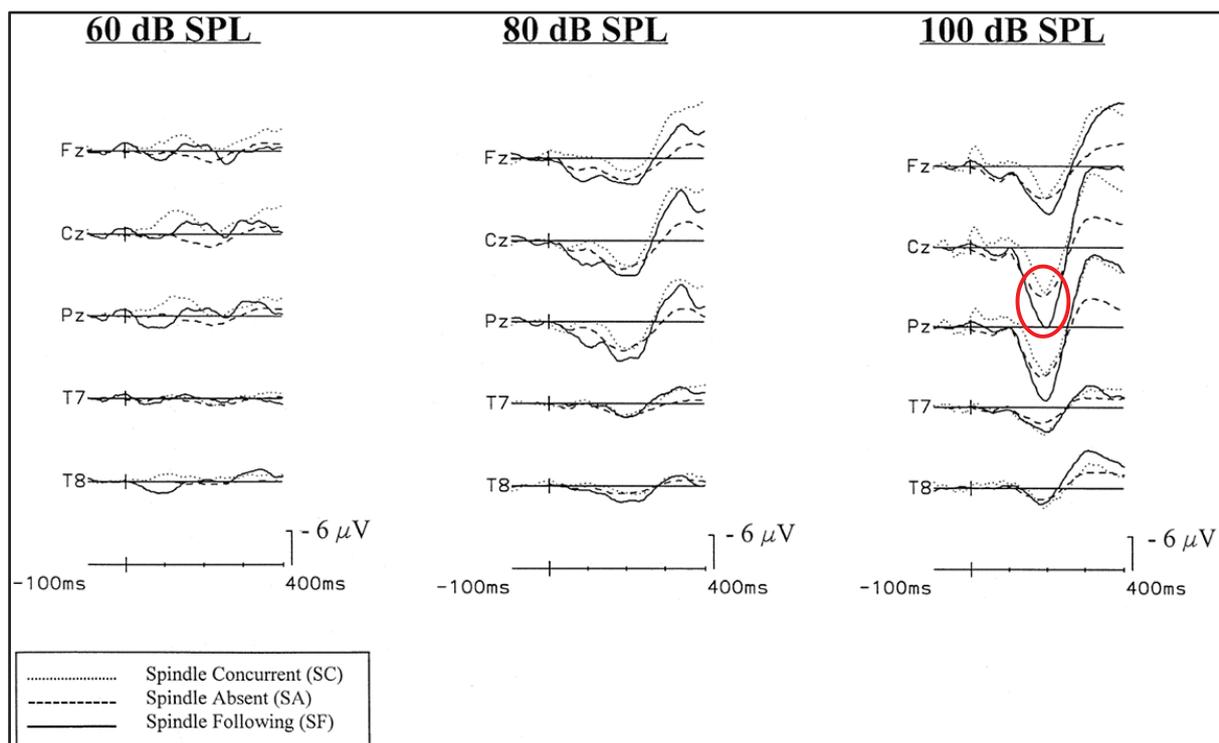
Des ANOVAs ont été effectuées pour chaque composante, sur chaque électrode, avec 2 facteurs à mesures répétées : condition de stimulation et intensité du stimulus.

- Les résultats

Les fuseaux étaient présents pour environ 37 % des stimuli en stade N2. Pour chaque intensité, une moyenne de 80 stimuli a été présentée dans la condition « fuseau » et de 72 dans la condition « fuseau suivant ».

Pour la composante N1, quelle qu'ait été l'électrode analysée, l'ANOVA ne montrait aucune différence significative entre les intensités de stimulation ni entre les conditions de stimulation, ni aucune interaction.

Pour la composante P2, en frontal il y avait uniquement un effet de l'intensité, le P2 augmentant avec l'intensité. En Cz, il y avait une interaction entre l'intensité et la condition de stimulation : à 100 dB, le P2 était plus ample uniquement lorsqu'un fuseau suivait la stimulation, mais pas lorsque celui-ci était simultané à la stimulation. En Pz, seul le facteur intensité était significatif, sans interaction avec la condition de stimulation (**Figure 4-6**).



**Figure 4-6** : Résultats de l'étude de Cote et al. (Cote *et al.*, 2000). Les stimuli auditifs étaient présentés à 60, 80 ou 100 dB SPL (respectivement colonne de gauche, milieu et droite) soit pendant un fuseau (pointillés), soit en dehors (tirets) soit un fuseau était présent dans les 900 ms suivant le stimulus (trait plein). L'unique différence atteignant la significativité (encerclée en rouge) est pour la composante P2 sur l'électrode Cz lorsque le stimulus était délivré à 100 dB et qu'il était suivi par un fuseau.

- La discussion

Cette étude n'est pas parvenue à répliquer les résultats de l'étude d'Elton précédemment décrite qui avait utilisé des stimuli à une intensité de 65 dB. Dans l'étude de Cote, les sons à 60 ou 80 dB n'évoquaient pas de réponse différente selon qu'ils étaient délivrés pendant ou en dehors d'un fuseau. Une explication avancée par les auteurs est que les sons d'Elton étaient binauraux, tandis que ceux de Cote étaient monauraux. Ainsi, les sons délivrés dans les deux oreilles seraient perçus comme plus forts, et 65 dB dans les deux oreilles serait sûrement perçu aussi fort que 80 dB dans une seule.

Malgré cela, même à 80 dB l'étude de Cote ne montre pas de différence entre les stimulations délivrées pendant ou en dehors d'un fuseau. L'explication avancée est que la conception du protocole n'était pas la même puisque Cote n'a pas utilisé de sons

« déviants » (20 % de sons déviants dans l'étude d'Elton, non analysés dans l'étude présentée). De plus, l'étude d'Elton comportait 80 % de sons à 65 dB ; alors que celle de Cote ne comportait que 33% de sons à 80 dB. Selon les auteurs, ces différences de protocoles pourraient expliquer les différences concernant l'effet du fuseau.

Par contre, le fuseau aurait un effet pour les sons forts (100 dB). L'amplitude du P2 est plus large et atteint la significativité uniquement lorsque le fuseau suit la stimulation. Les auteurs ont interprété ce résultat comme une inhibition qui serait présente juste avant que le fuseau ne commence à être visible sur les enregistrements EEG de surface et suggéré que l'inhibition de l'information sensorielle par le thalamus aurait lieu avant que le fuseau ne soit détecté en surface. Les fuseaux seraient donc « une conséquence de l'inhibition du traitement de l'information plutôt que la cause de celle-ci ».

*d. Dang-Vu et al., 2010*

- Le contexte

Cette étude s'est intéressé plus spécifiquement à l'aspect « protecteur du sommeil » du fuseau. En effet, grâce en particulier aux travaux de Steriade (voir I de ce présent chapitre), il a été supposé que les processus cérébraux à l'origine de la génération des fuseaux empêchaient la transmission sensorielle en sommeil. Ainsi, les auteurs ont prédit qu'un fort taux de fuseaux préserverait la stabilité du sommeil envers le bruit. Leur hypothèse était donc qu'il faudrait des bruits plus forts pour réveiller des personnes qui, naturellement, produisent beaucoup de fuseaux.

- L'étude

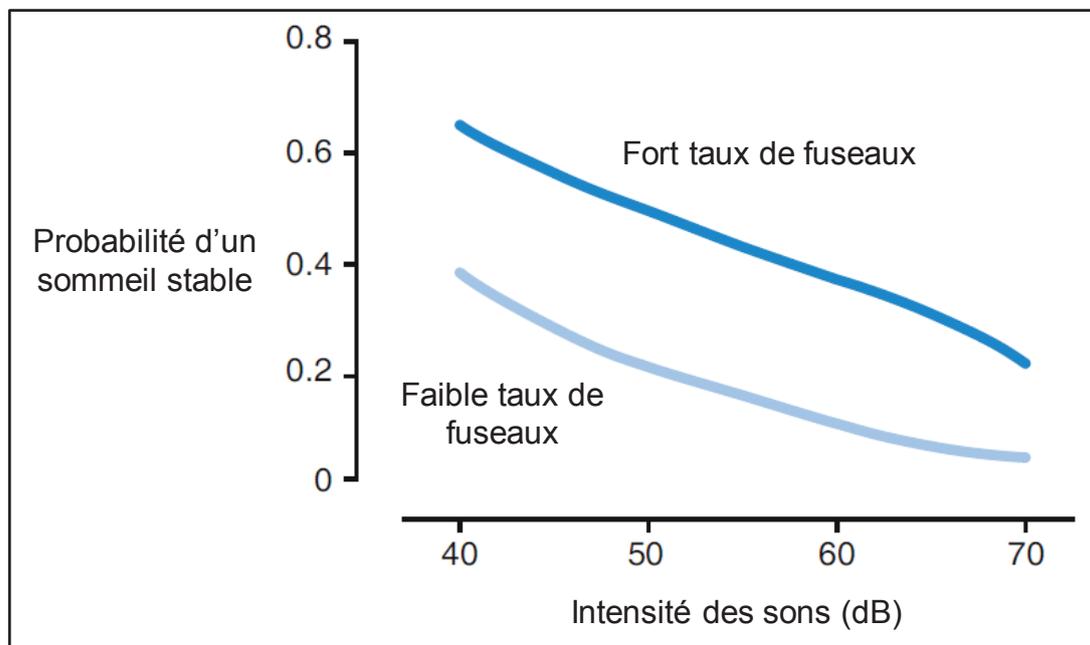
Douze volontaires sains ont été étudiés durant trois nuits consécutives : une première calme, tandis que les deux autres étaient bruyantes. Les fuseaux de sommeil étaient quantifiés automatiquement durant la nuit calme grâce à l'enregistrement EEG (6 électrodes). Les bruits des deuxièmes et troisièmes nuits étaient des bruits de la vie quotidienne (trafic routier, sonnerie de téléphone, etc...) durant 10 s chacun et présentés durant tous les stades de sommeil. Ils débutaient à une intensité faible (40 dB) et étaient présentés toutes les trente secondes en augmentant de 5 dB à chaque présentation, jusqu'à un maximum de 70 dB ou que le signal EEG montre des signes de réveil.

Suite à cela, des régressions de Cox ont été effectuées afin d'étudier la relation entre la stabilité du sommeil en stade N2 et le taux naturel de fuseaux durant la nuit calme.

- Les résultats

Afin de constituer deux groupes de sujets pour les analyses, a posteriori, les taux de fuseaux durant la nuit calme ont été regroupés pour les douze sujets. La moitié des sujets ayant les taux de fuseaux les plus hauts constituaient le groupe « fort taux de fuseaux » alors que les autres avaient un « faible taux de fuseaux ».

Les résultats de la régression ont montré que les individus ayant un fort taux de fuseaux avaient une meilleure stabilité du sommeil face au bruit (**Figure 4-7**).



**Figure 4-7** : Résultats de l'étude de Dang-Vu et al. (Dang-Vu *et al.*, 2010). Les sujets présentant un fort taux de fuseaux durant une nuit calme (les 6 sujets sur 12 ayant le taux de fuseau le plus élevé) se réveillaient moins lors d'une nuit bruyante que les sujets présentant naturellement peu de fuseaux.

- La discussion

Les auteurs ont donc suggéré qu'il était possible de prévoir l'habileté d'une personne à maintenir un sommeil stable face au bruit puisque les sujets ayant le plus de fuseaux étaient également plus résistants au bruit pendant leur sommeil. Ainsi, le taux de fuseaux serait un biomarqueur pour la vulnérabilité aux sons pendant le

sommeil. Cette étude, même si elle n'a pas permis de savoir si cela était dû à la plus forte probabilité que les sons arrivent durant un fuseau pour les sujets en produisant beaucoup, ou si un autre processus biologique non déterminé pourrait entrer en jeu, apporte des arguments supplémentaire en faveur du rôle inhibiteur des fuseaux de sommeil.

e. *Dang-Vu et al., 2011; Schabus et al., 2012*

- Le contexte

En 2011, Dang-Vu continue de s'intéresser au traitement de l'information auditive durant le sommeil (Dang-Vu *et al.*, 2011) en enregistrant simultanément l'EEG et l'IRMf. Les études de Cote et Elton, précédemment présentées, semblant être en faveur de l'hypothèse d'un blocage au niveau du thalamus qui empêcherait ainsi le transfert des informations sensorielles au niveau du cortex, n'avaient pu interpréter que le signal enregistré par EEG de scalp et donc n'apporter aucune information sur l'activité thalamique. Ainsi, cette étude de Dang-Vu et collaborateurs avait pour but de caractériser le traitement de l'information auditive lors des fuseaux de sommeil non seulement au niveau du cortex, mais également au niveau du thalamus. Ces résultats ont été présentés d'abord dans (Dang-Vu *et al.*, 2011) puis dans (Schabus *et al.*, 2012).

- L'étude

Treize sujets ont pu être inclus dans ce protocole et ont dormi durant la première moitié de la nuit (en moyenne 139 minutes à partir de minuit) tandis que leur activité cérébrale était enregistrée simultanément par EEG (64 électrodes) et IRMf. Des sons binauraux de 300 ms à 400 Hz étaient présentés avec un intervalle inter-stimulus variable de 7 s en moyenne, à une intensité facilement discernable du bruit de fond de l'IRM ajustée individuellement à l'éveil. Les fuseaux étaient détectés automatiquement sur les électrodes Fz, Cz et Pz.

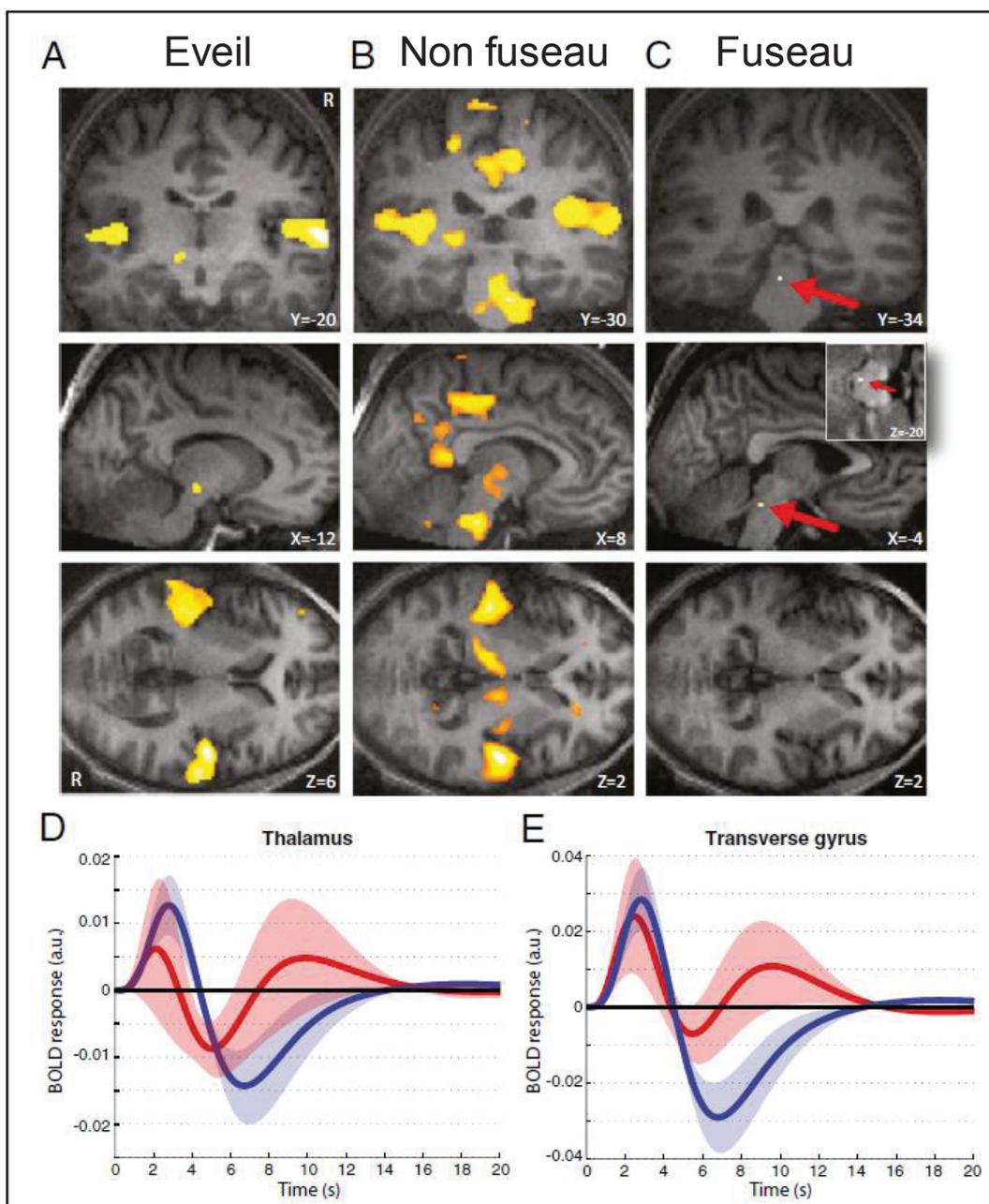
Les stimulations ont été séparées selon qu'elles étaient délivrées pendant un fuseau ou en dehors. L'étude en IRMf a analysé les activations cérébrales dans ces deux conditions et celle en potentiels évoqués a analysé les composantes N1 et P2. La fenêtre d'analyse des PE présentée dans la seconde étude (Schabus *et al.*, 2012) était plus grande qu'initialement (Dang-Vu *et al.*, 2011), permettant ainsi l'analyse de l'amplitude de la composante plus tardive N550.

- Les résultats

Les sujets ont passé en moyenne une heure en sommeil lent (stades N2 et N3). En moyenne par sujet, plus de 500 stimulations ont été délivrées en dehors d'un fuseau et 30 lors d'un fuseau.

→ Résultats IRMf

Les sons délivrés en dehors de fuseaux induisaient des réponses dans le cortex auditif primaire (gyrus de Heschl) et le thalamus ainsi que dans des aires corticales et sous-corticales (pont, cervelet, gyrus frontal médian, précuneus, gyrus cingulaire postérieur) (**Figure 4-8**). Les sons délivrés pendant des fuseaux, en utilisant les mêmes seuils statistiques, n'induisaient aucune réponse ni dans le thalamus, ni dans le gyrus de Heschl ; mais seulement dans une petite aire du colliculus inférieur. Une inspection plus détaillée des réponses corticales et thalamiques dans la condition fuseau montre que les réponses sont non seulement plus petites mais également plus variables que celles dans la condition non fuseau (**Figure 4-8**).

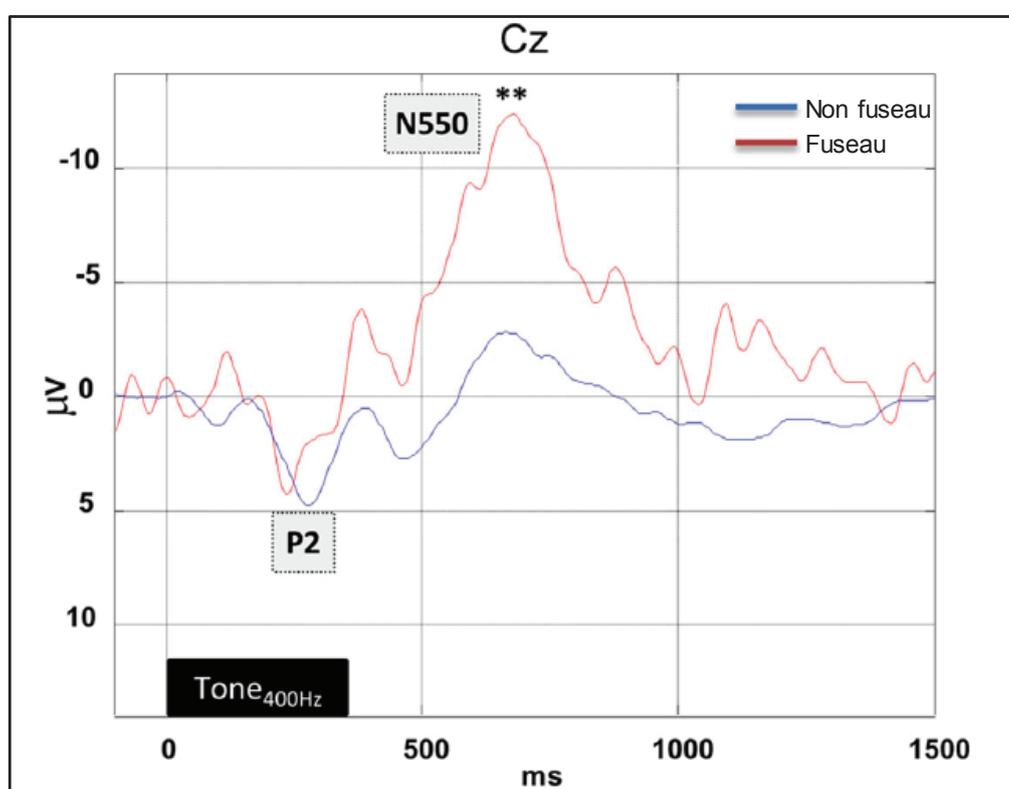


**Figure 4-8** : Résultats IRMf de l'étude de Dang-vu *et al.* (Dang-Vu *et al.*, 2011). A : Réponses significatives à des sons délivrés à l'éveil. B : Réponses significatives à des sons délivrés en sommeil lent en dehors de fuseaux : thalamus, cortex auditif primaire, tronc cérébral, cervelet, gyrus frontal médian, précuneus et gyrus cingulaire postérieur. C : Réponses significatives à des sons délivrés pendant des fuseaux : la flèche indique une activation dans un noyau du lemnisque latéral. D et E : Réponses filtrées dans le thalamus (D) et le gyrus transverse (E) aux sons délivrés pendant un fuseau (rouge) ou en dehors d'un fuseau (bleu). La courbe représente la moyenne et l'aire autour l'erreur-type. A noter que les réponses aux sons délivrés pendant un fuseau sont non seulement plus petites, mais également plus variables que dans la condition non fuseau.

➔ Résultats des potentiels évoqués

Ces résultats, présentés en « informations supplémentaires » dans l'étude de Dang-Vu *et al.* (Dang-Vu *et al.*, 2011), sont développés, avec une fenêtre d'analyse temporelle élargie, dans l'étude de Schabus *et al.* (Schabus *et al.*, 2012).

Les analyses statistiques n'indiquaient aucune différence significative concernant l'amplitude du P2 entre les stimulations délivrées pendant et en dehors de fuseaux. Par contre, une différence significative apparaissait vers 650 ms : les sons délivrés pendant un fuseau évoquaient une négativité tardive (N550) plus ample que les sons délivrés en dehors de fuseaux (**Figure 4-9**).



**Figure 4-9** : Résultats des potentiels évoqués de l'étude de Dang-Vu *et al.* (Dang-Vu *et al.*, 2011), présentés également dans (Schabus *et al.*, 2012) d'où est tirée cette figure. Grandes moyennes (n = 12) des potentiels évoqués par des sons délivrés pendant un fuseau (rouge) ou en dehors d'un fuseau (bleu).

- La discussion

Les résultats IRMf montraient une réponse plus petite, plus variable, et moins sujette à être transmise au cortex lorsque les sons étaient présentés pendant des fuseaux. Les auteurs ont interprété leurs résultats comme une réduction de la

transmission des entrées sensorielles vers le cortex plutôt qu'une abolition de cette transmission par les fuseaux de sommeil.

Quant aux résultats EEG, l'augmentation significative du N550 aux stimulations délivrées pendant un fuseau suggérait que l'inhibition des informations auditives n'arriverait pas à un niveau précoce puisque le P2 n'était pas modifié, mais plutôt à une étape tardive.

Les auteurs ont souligné que le fait qu'il existe des réponses à des stimulations sensorielles dans certaines aires cérébrales n'implique pas forcément que l'information ait été transférée et décodée comme à l'éveil. Au contraire, les fuseaux comme l'onde lente pourraient moduler les réponses neuronales et modifier profondément leur décodage. Ceci soulève alors la question de savoir quel type d'information continue à être correctement traité pendant les fuseaux. Les auteurs ont alors suggéré que les informations endogènes pourraient l'être ; lors des processus de consolidation mnésiques dans lesquels les fuseaux semblent être impliqués, il se pourrait que le fuseau assure une « isolation fonctionnelle » des informations entrantes afin de promouvoir les interactions cellulaires à l'origine de la plasticité cérébrale.

Comme nous venons de le voir, les études s'étant intéressées, chez l'homme, à l'effet du fuseau sur le traitement de l'information sensorielle (auditive) sont peu nombreuses et les interprétations convergent plutôt vers un rôle inhibiteur joué par le fuseau, bien que certains résultats soient discordants. Nous allons maintenant détailler deux études interprétant leurs résultats comme montrant une absence d'inhibition lors de stimulations délivrées pendant un fuseau.

### **3. Etudes plutôt en défaveur d'un rôle inhibiteur du fuseau**

#### *a. Church et al., 1978*

- Le contexte

L'étude de Church et ses collaborateurs a été publiée 7 ans après celle de Yamadori, décrite précédemment. Depuis Yamadori, qui supposait que le fuseau puisse avoir un rôle protecteur du sommeil, d'autres études montraient que les fuseaux étaient accentués par des somnifères (benzodiazépines) (Johnson *et al.*, 1976)

tandis qu'ils étaient diminués chez des patients ayant des troubles du sommeil (Johnson *et al.*, 1970). Ainsi, ces éléments corroboraient dans le sens de l'hypothèse « inhibitrice » de Yamadori.

Dans leur étude, Church et collaborateurs se sont donc intéressés aux réponses EEG, mais également cardiovasculaires, à des sons présentés spécifiquement pendant ou en dehors de fuseaux. L'hypothèse était que si les fuseaux étaient bien inhibiteurs, alors les réponses aux stimuli délivrés pendant les fuseaux devraient être diminuées par rapport à celles en dehors des fuseaux.

- L'étude

Douze volontaires ont dormi l'après-midi, le soir ou le matin (selon les sujets) pour trois sessions consécutives. Durant une des sessions, des sons étaient délivrés automatiquement pendant des fuseaux, toutes les 30 s environ. Durant une autre session, des sons étaient présentés toutes les 30 s tandis que la troisième session ne comportait aucun stimulus. Les sons étaient tous à 1000 Hz, duraient 10 ms et étaient délivrés à 44 dB uniquement pendant le stade N2 du sommeil lent.

Douze électrodes de surface permettaient d'enregistrer l'EEG sur lequel les complexes K étaient analysés. Le rythme cardiaque était également mesuré ainsi que l'onde de pouls, qui correspond à la mesure de la vasoconstriction suivant un stimulus (calculée en pourcentage de diminution de l'amplitude du battement cardiaque entre avant et après la stimulation). Par ailleurs, afin d'effectuer une comparaison avec les résultats de l'étude de Yamadori qui reportait un retard de l'approfondissement du sommeil lorsque les stimulations étaient délivrées en dehors d'un fuseau, Church et son équipe ont mesuré le temps passé en stade N2 avant de passer en stade N3. L'ensemble de ces paramètres était comparé entre les conditions « fuseau » et « non fuseau ». Une analyse visuelle a permis de ne garder que les stimulations délivrées réellement pendant un fuseau dans la condition « fuseau » et inversement.

Une seconde étude a permis d'enregistrer 7 sujets selon un protocole similaire. Dans cette étude les potentiels évoqués moyennés ont été analysés. Les mesures ont été prises pour une composante négative maximale vers 500 ms et une composante positive maximale vers 1000 ms.

- Les résultats

Sur l'ensemble des 12 sujets, 310 stimulations ont été délivrées pendant un fuseau et 486 en dehors.

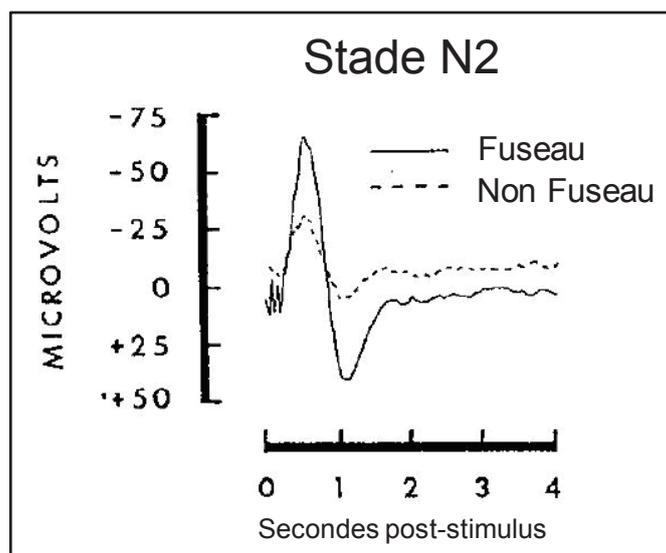
La seule différence significative concernait le complexe K : les stimulations délivrées pendant un fuseau évoquaient plus souvent un complexe K que celles en non fuseau. Par contre, l'amplitude du complexe K était identique entre les deux conditions ; l'accélération du rythme cardiaque et la modification de l'onde de pouls étaient également comparables entre les deux conditions (**Figure 4-10**). Aucune différence en terme de latence d'approfondissement du sommeil n'a été trouvée entre les deux conditions : les stimulations en dehors des fuseaux, mais également celles pendant les fuseaux retardaient l'approfondissement du sommeil par rapport à la session sans stimulation.

Variable	Fuseau		Non fuseau		<i>t</i>	<i>df</i>
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type		
K-complex (% response)	49	±17	32	±25	2.540 <sup>a</sup>	11
K-complex amplitude (μV)	261	±57	263	±54	-0.111	9
All EEG responses (%)	62	±14	45	±29	1.901	11
Heart rate response (bpm)	12.4	±3.3	11.5	±5.0	0.756	11
Finger pulse response (% amplitude decrease)	25	±12	24	±11	0.283	9

<sup>a</sup>  $P < 0.05$ .

**Figure 4-10** : Résultats de l'étude de Church *et al.* (Church *et al.*, 1978). Seul le pourcentage de complexes K évoqués était significativement plus élevé lorsque les stimulations auditives étaient délivrées pendant par rapport à en dehors des fuseaux de sommeil.

Dans la seconde étude s'étant intéressée spécifiquement aux réponses évoquées moyennées, une moyenne, par sujet, de 276 stimuli a été présentée pendant des fuseaux et 369 en non fuseau. Les résultats montraient que les potentiels évoqués étaient significativement plus amples pour les stimulations délivrées pendant un fuseau par rapport à en dehors (**Figure 4-11**). La morphologie correspondait à des complexes K moyennés. Des analyses supplémentaires indiquaient que ce n'était pas l'amplitude individuelle des complexes K qui variait entre les deux conditions de stimulation mais bien le nombre de complexes K évoqué, plus grand dans la condition fuseau.



**Figure 4-11** : Résultats de l'étude en potentiels évoqués de Church *et al.* (Church *et al.*, 1978). Le potentiel évoqué est significativement plus ample dans la condition fuseau et la morphologie correspond à un complexe K.

- La discussion

Contrairement à celle de Yamadori, cette étude a montré que les complexes K étaient plutôt favorisés par les fuseaux que supprimés. Le nombre de sujet inclus dans l'étude de Church est quadruplé par rapport à celle de Yamadori (12 contre 3) ; et de plus Church n'a pas analysé uniquement la première période de stade N2, contrairement à Yamadori. Ainsi, même chez les trois sujets de l'étude de Church qui avaient moins de complexes K évoqués pendant les fuseaux par rapport à en dehors durant la première période de stade N2, cette différence disparaissait durant la seconde période de stade N2.

Le délai d'approfondissement du sommeil augmenté uniquement lorsque les stimulations étaient délivrées en dehors d'un fuseau de sommeil dans l'étude de Yamadori n'a pas été retrouvé dans cette étude de Church. En effet, ce dernier a constaté un délai d'approfondissement augmenté avec la présence de stimulation, indépendamment du fait qu'elles aient été délivrées pendant ou en dehors de fuseaux, par rapport à une nuit calme. Ces éléments ainsi que l'absence de modulations cardiovasculaires par les fuseaux de sommeil ne permettaient pas à l'auteur d'être favorable à l'hypothèse inhibitrice du fuseau.

Dans cette étude, plutôt que de supprimer les complexes K, les fuseaux semblaient plutôt favoriser leur apparition. Les auteurs ont interprété cette

augmentation de l'activité corticale comme le résultat d'une diminution de l'inhibition sensorielle pendant les fuseaux.

*b. Crowley et al., 2004*

- Le contexte

Cette étude diffère des autres présentées précédemment car l'objectif n'était ici non pas d'analyser le rôle du fuseau sur le traitement de l'information sensorielle, mais de comparer la production des complexes K suite à des stimulations délivrées pendant ou en dehors de fuseaux entre deux populations de sujets, l'une jeune et l'autre âgée. Cependant, cette étude a apporté des éléments pertinents quant au devenir d'une stimulation délivrée pendant ou en dehors d'un fuseau de sommeil.

- L'étude

Dix sujets jeunes et sept sujets âgés ont dormi deux nuits tandis que leur activité EEG (6 électrodes) était enregistrée en surface. Des stimulations auditives binaurales d'une durée de 52 ms étaient délivrées à 1000 Hz et 80 dB. Durant la première nuit les sons étaient présentés avec un intervalle inter-stimulus variant entre 15 et 30 s. La seconde nuit, les stimulations étaient délivrées pendant les fuseaux, détectés visuellement en direct.

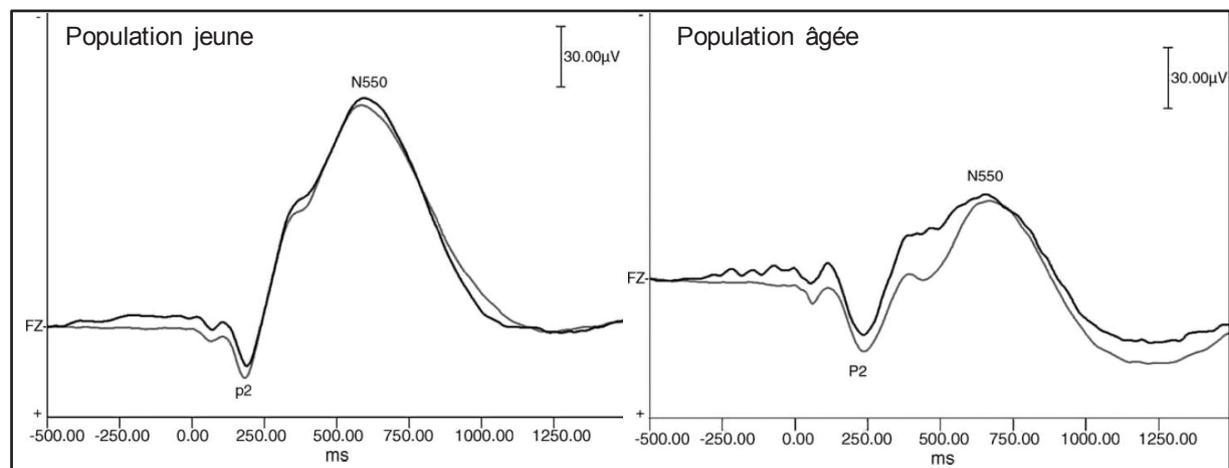
Des moyennes de potentiels évoqués ont été faites selon que les stimulations avaient été délivrées pendant ou en dehors d'un fuseau, et selon qu'elles avaient évoqué ou non un complexe K. Les stimulations considérées comme étant en fuseau étaient uniquement celles délivrées dans la première moitié du fuseau. Les stimulations considérées comme étant en non fuseau étaient éloignées de plus de 1500 ms du début d'un fuseau. Seule l'amplitude de la composante N550 a été mesurée.

- Les résultats

En moyenne, 515 stimuli ont été délivrés en dehors de fuseaux et 98 pendant un fuseau chez les sujets jeunes et 564 contre 70 chez les sujets âgés.

Les résultats ne montraient aucune différence de l'amplitude, ni de la latence du N550 selon que les stimulations avaient été délivrées pendant ou en dehors d'un fuseau, quelle qu'ait été la population (jeune ou âgée) analysée (**Figure 4-12**). Une

tendance au sein des deux groupes, non significative, était en faveur d'une augmentation du nombre de complexes K produits suite à des stimulations délivrées pendant un fuseau de sommeil.



**Figure 4-12** : Résultats de l'étude Crowley *et al.* (Crowley *et al.*, 2004). Des stimulations auditives ont été délivrées pendant le stade N2 à des sujets jeunes (à gauche) ou âgés (à droite). Ces stimulations étaient délivrées soit pendant un fuseau de sommeil (courbes noires) soit en dehors (courbes grises). Aucune différence significative concernant l'amplitude du N550 n'a été trouvée entre ces deux conditions de stimulation.

- La discussion

Dans cette étude, la présence d'un fuseau de sommeil au moment de la présentation d'un stimulus auditif n'empêchait pas la production d'un complexe K.

Les auteurs ont émis l'hypothèse que ces résultats pourraient montrer que le fuseau ne serait pas un indicateur d'un blocage sensoriel puisqu'il n'a pas d'impact sur la production de complexe K. Une différence avec les études d'Elton et Cote, précédemment présentées, était que dans l'étude de Crowley, les sons étaient plus longs et délivrés à des intervalles non-constants. L'impact de ces différences méthodologiques devra être évalué dans de futures études. Toutefois, les auteurs attirent l'attention sur le fait que dans leur étude, ainsi que dans celles d'Elton et Cote, les résultats étaient « fondés sur la supposition que les fuseaux de sommeil enregistrés en EEG de surface reflétaient l'état d'activation ayant cours dans le thalamus ».

# Partie

# Expérimentale

## INTRODUCTION A LA PARTIE EXPERIMENTALE

---

Dans le dernier chapitre de la partie théorique de ce présent manuscrit, nous venons de voir que les mécanismes de génération des fuseaux de sommeil sont maintenant bien décrits ; même s'il persiste quelques débats, concernant en particulier les mécanismes générant les fuseaux rapides et lents. Concernant le rôle de ces fuseaux dans le traitement de l'information sensorielle, la description des différentes études s'étant intéressées à ce sujet chez l'homme nous a permis de constater qu'il existe là aussi des controverses.

Ce rôle éventuellement joué par le fuseau dans le traitement de l'information sensorielle a été peu étudié chez l'homme, et, pour des raisons sans doute pratiques, toujours dans la modalité auditive. Après l'étude pionnière de Yamadori (Yamadori, 1971) et la description des mécanismes inhibiteurs au sein du thalamus (voir Chapitre 5 I 1), les fuseaux sont encore aujourd'hui largement considérés comme « protecteurs du sommeil ». Ainsi, les résultats des études s'étant intéressées à ce sujet (Elton *et al.*, 1997; Cote *et al.*, 2000; Dang-Vu *et al.*, 2011; Schabus *et al.*, 2012), malgré leur incontestable disparité, sont interprétés par leurs auteurs et toujours perçus dans la littérature actuelle dans le sens que le fuseau serait un grapho-élément « bloquant l'activation du cortex » et « un élément clé dans la diminution de la réactivité sensorielle pendant le sommeil » (Lüthi, 2013). Les discussions sont très souvent, et à juste titre, focalisées autour des différences de protocoles ; mais l'aspect « inhibiteur » du fuseau n'a jamais été remis en question.

Pourtant, ce rôle supposé « inhibiteur » des fuseaux n'a pas été universellement approuvé : Moruzzi et ses collaborateurs ont été les premiers à décrire dès 1950, en utilisant des stimulations du nerf sciatique ou des stimulations tactiles chez des préparations de chat « encéphale isolé » non anesthésiés, que « plusieurs types d'activités corticales évoquées ont été observées comme subissant une augmentation prononcée durant les bouffées de fuseaux » (Moruzzi *et al.*, 1950). Puis l'étude de Church et ses collaborateurs (Church *et al.*, 1978), a montré des résultats allant à l'encontre d'une hypothèse « inhibitrice » des fuseaux de sommeil. De manière étonnante, cette étude pourtant relativement complète (analyse des complexes K, des réponses évoquées, des réponses cardio-vasculaires et de la latence

d'approfondissement du sommeil) reste très peu évoquée. Enfin, l'étude de Crowley et son équipe (Crowley *et al.*, 2004) a montré une absence de modulation du complexe K, que les stimulations auditives aient été délivrées en fuseau ou non.

L'activité de fuseau pourrait avoir différentes actions corticales selon le type ou l'intensité des stimuli reçus. Par exemple, les stimuli dans la bande de fréquence du fuseau déclenchaient des réponses corticales accrues dans des coupes de cortex de chat lorsque leurs intensités étaient relativement hautes, alors qu'à faibles intensités les réponses corticales étaient au contraire réduites (Timofeev *et al.*, 2002). De plus, il pourrait exister un lien entre densité des fuseaux au cours du sommeil et perturbation dans l'évaluation de la pertinence du stimulus. En effet, des pathologies qui, à l'éveil, sont associées à une diminution de la réactivité face à des stimuli qui nécessiteraient normalement une réponse comportementale pertinente (comme dans la dépression, la schizophrénie ou encore l'autisme), ont également pour point commun une faible densité de fuseaux (de Maertelaer *et al.*, 1987; Limoges *et al.*, 2005; Ferrarelli *et al.*, 2010). Ainsi, une partie des divergences dans la littérature actuelle sur le rôle des fuseaux dans le traitement de l'information sensorielle pourrait venir des différents types de stimuli ayant des significations comportementales distinctes.

Les stimuli nociceptifs sont parmi ceux qui ont la plus forte pertinence puisque véhiculant un signal d'alarme indispensable à la survie. Etant donné qu'ils sont six fois plus à même de réveiller le dormeur que des stimuli auditifs classiques (Lavigne *et al.*, 2004; Bastuji *et al.*, 2008), ils peuvent permettre de fournir une démonstration franche de l'effet du fuseau sur l'interruption du sommeil par des stimuli externes. De plus, contrairement à d'autres stimuli pertinents (comme pourraient l'être des prénoms, ou des bruits alertant par exemple), les stimuli nociceptifs peuvent être calibrés pour être suffisamment courts, de l'ordre de la milliseconde, pour être délivrés entièrement pendant ou en dehors d'un fuseau de sommeil.

Ainsi, le travail expérimental de cette thèse regroupe trois études qui se sont intéressées, chez l'homme, à l'influence du fuseau de sommeil sur le traitement de l'information nociceptive. La première (Etude A) s'est effectuée en utilisant des enregistrements électroencéphalographiques (EEG) de surface chez des sujets témoins. Durant une nuit complète, des stimulations somatiques nociceptives ont été délivrées avec un laser, permettant ainsi l'activation spécifique des fibres nociceptives. La deuxième étude (Etude B), selon ce même protocole, a été réalisée grâce à des

enregistrements EEG intracérébraux, chez des patients épileptiques ayant des électrodes intracrâniennes implantées. Pour la troisième étude (Etude C), des enregistrements EEG de surface à haute densité ont été utilisés chez des sujets sains. Dans ce dernier protocole, nous avons choisi d'explorer le système somesthésique grâce à des stimulations électriques délivrées à une intensité nociceptive, permettant l'activation des fibres nociceptives et non-nociceptives. Des stimulations auditives ont également été introduites dans ce protocole afin d'obtenir nos propres données, comparables avec les études de la littérature actuelle.

Les deux premières études ont donné lieu à un article en révision dans *The Journal of Physiology* (Annexe 1). Quant aux résultats de la troisième étude, ils sont préliminaires : seuls les résultats de six sujets sur les treize enregistrés sont présentés dans ce travail de thèse.

## ETUDE A : EEG DE SURFACE 32 ELECTRODES

---

### I. Introduction

Pour cette étude, des enregistrements de l'activité électroencéphalographique (EEG) de surface ont été effectués chez des volontaires sains. Pour chacun, durant une nuit complète d'enregistrement, des stimulations ont été délivrées à l'aide d'un laser sur le dos de la main.

Le choix de ce type de stimulation, bien que contraignant car nécessitant l'entrée dans la chambre du dormeur, a été effectué car il représente, à ce jour, le seul moyen d'activer spécifiquement les fibres A $\delta$  et C (voir Chapitre 2). En effet, ne nécessitant aucun contact qui activerait les fibres A $\beta$ , les stimulations laser activent uniquement la voie spino-thalamique et les potentiels évoqués reflètent l'activation des fibres A $\delta$  (Garcia-Larrea, 2004). De plus, la durée du stimulus de 5 ms permet une activation très synchronisée des fibres et une très bonne reproductibilité entre stimuli successifs.

Ce protocole d'enregistrement a déjà donné lieu à deux publications :

- Une ayant analysé les données autonomiques en réaction aux stimuli nociceptifs (Chouchou *et al.*, 2011). Cette étude s'est intéressée aux modifications autonomiques provoquées par les stimulations entre les différents stades de sommeil ; mais également entre les stimulations amenant à une réaction d'éveil ou non. Ainsi, il a en particulier été montré que l'accélération du rythme cardiaque induite par les stimulations nociceptives n'était pas modulée par les stades de sommeil. En revanche, cette activation cardiaque sympathique-dépendante était plus élevée en cas de réaction d'éveil associée.

- Une autre étude (Bastuji *et al.*, 2008) ayant comparé les potentiels évoqués laser (PEL) au cours du sommeil par rapport à ceux d'éveil. Cette étude a montré que les réponses évoquées étaient préservées dans tous les stades de sommeil, même si elles étaient globalement diminuées en amplitude par rapport à l'éveil. De plus, 30 % des stimuli laser provoquaient une réaction d'éveil et ceci quel que soit le stade de sommeil (sommeil paradoxal, stades N2 ou N3). L'analyse des PEL a montré que les stimulations qui réveillaient les dormeurs évoquaient un potentiel positif tardif

(associé à un P3) significativement plus ample que celles ne perturbant pas la continuité du sommeil et ceci quel que soit le stade de sommeil. Ce potentiel semblant « prédire » la réaction d'éveil est un constat, mais ne permet pas de comprendre pour quelle(s) raison(s), au sein d'un même stade de sommeil, deux stimulations censées être d'intensité identique provoquent des réactions comportementales différentes.

Ainsi, compte tenu du rôle « protecteur » des fuseaux de sommeil décrit dans la littérature ainsi que des données à notre disposition, il a été décidé de ré-analyser les données acquises en stade N2 du sommeil lent. Grâce à la comparaison des stimulations délivrées pendant un fuseau et en dehors, nous avons souhaité tester si ce rôle inhibiteur attribué aux fuseaux dans les études utilisant des stimulations auditives était également valable pour la nociception. Etant donné que certains des sujets ayant participé à ce protocole n'avaient pas reçu suffisamment de stimulations pendant des fuseaux afin d'obtenir des PEL exploitables, nous avons enregistré un sujet supplémentaire dans les mêmes conditions expérimentales. Ainsi, la présente étude inclut les résultats exploitables de neuf sujets.

Afin de décrire au mieux l'influence des fuseaux de sommeil sur les réponses à des stimulations nociceptives, et en s'appuyant sur les données de la littérature concernant les stimulations auditives, nous avons analysé trois paramètres :

- Réponses comportementales : afin de vérifier si le fuseau de sommeil était effectivement un facteur « protecteur du sommeil » en empêchant que les stimuli externes ne perturbent le sommeil, comme l'avait suggéré en premier Yamadori (Yamadori, 1971), nous avons comparé les pourcentages de réactions d'éveil aux stimuli délivrés pendant et en dehors des fuseaux. L'hypothèse étant donc qu'un nombre plus élevé de réactions d'éveil se retrouverait pour les stimulations délivrées en dehors de fuseaux par rapport à celles l'étant en fuseaux. Ainsi les 30% de réactions d'éveil retrouvés en stade N2 (Bastuji *et al.*, 2008) seraient dus au fait que les stimuli qui les auraient provoqués auraient été délivrés en l'absence de fuseaux de sommeil.

- Réponses autonomiques : afin de montrer l'influence du fuseau sur la réponse autonome aux stimulations nociceptives, nous avons comparé l'accélération du rythme cardiaque suite aux stimuli délivrés pendant ou en dehors des fuseaux. La seule étude, à notre connaissance, à s'être intéressée à ce paramètre est celle de Church et ses collaborateurs (Church *et al.*, 1978), qui n'était pas parvenue à trouver de différence significative entre les deux conditions de stimulation. Ainsi, une hypothèse

pouvait être formulée : si le fuseau protège des réactions d'éveil, alors, d'après l'étude de Chouchou *et al.* (Chouchou *et al.*, 2011), l'accélération de rythme cardiaque sera modulée par le fuseau, dans le sens d'une accélération moindre pour les stimulations délivrées en fuseau ; sinon le fuseau ne devrait pas moduler la réactivité autonome à des stimulations sensorielles, ce qui irait alors dans le sens de l'étude de Church *et al.* (Church *et al.*, 1978) effectuée avec des stimuli auditifs.

- Potentiels évoqués laser : afin de décrire l'influence du fuseau sur les réponses évoquées nociceptives, nous avons comparé les composantes précoces et tardives des PEL aux stimuli délivrés pendant et en dehors des fuseaux. Les seules études s'étant intéressées à ces modulations ont utilisé la modalité auditive (voir Chapitre 5 II) et, comme décrit précédemment, trouvaient généralement une inhibition des potentiels évoqués par les fuseaux de sommeil. Ainsi, deux hypothèses indépendantes pouvaient être à nouveau émises : (i) si le fuseau inhibe le traitement sensoriel des stimulations nociceptives, alors la composante précoce des PEL sera diminuée en amplitude spécifiquement lorsque les stimulations seront délivrées en fuseau ; (ii) si le fuseau protège des réactions d'éveil, alors, comme le suggère l'étude de Bastuji *et al.* (Bastuji *et al.*, 2008), la composante tardive positive P3 ne devra pas apparaître.

## II. Méthodologie

### 1. Sujets

Neuf volontaires sains (dont 6 hommes, moyenne d'âge  $30,2 \pm 7,4$  ans), n'ayant ni problèmes neurologiques, psychiatriques ou de douleur chronique, ni troubles du sommeil et sans traitement psychotrope ont été inclus dans cette étude et ont été dédommagés pour leur participation.

Un consentement éclairé a été obtenu pour chaque volontaire selon les principes de la déclaration d'Helsinki (World Medical Association, 2008). Cette étude a été agréée par le comité d'éthique local (CCPPRB Léon Bérard Lyon) et soutenue par l'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM).

### 2. Stimuli

Des stimulations thermiques nociceptives ont été délivrées à l'aide d'un laser Nd:YAP (Neodinium : Yttrium Aluminium Perovskite ; Stimul 1340 El.En® ; longueur d'onde  $1,34 \mu\text{m}$  ; durée de stimulation : 5 ms). Le faisceau laser était transmis du générateur (en dehors de la chambre) au stimulateur grâce à une fibre optique de 10 mètres de long ( $550 \mu\text{m}$  de diamètre avec un connecteur SMA-905).

Durant toute cette étude, l'ensemble des stimuli était délivré sur le dos de la main (gauche ou droite, en alternance) à une intensité stable pour chacun des sujets, correspondant à un ressenti au seuil douloureux individuel préalablement déterminé à l'éveil. Ce seuil était coté à un niveau de 4-5 sur une échelle numérique verbale allant de 0 à 10 (où 0 = pas de sensation et 10 = douleur insoutenable ; les niveaux intermédiaires étant : 1 = à peine perçu ; 2 = petite pique, non douloureux ; 3 = pique distincte, non douloureux ; 4 = à peine douloureux, comme lors d'un poil arraché ; 5 = douloureux, incitant à se frotter la peau ; 6 = très douloureux et pénible ; 7 et plus = douleur très fortement déplaisante). Ces seuils ont été obtenus chez tous les sujets avec une densité d'énergie comprise entre 50 et  $79 \text{ mJ} \cdot \text{mm}^{-2}$ . Ces valeurs de seuils étaient dans les normes de données classiquement obtenues dans notre laboratoire et en accord avec celles de données expérimentales publiées utilisant des laser Nd:YAP (Leandri *et al.*, 2006; Truini *et al.*, 2007; Perchet *et al.*, 2008).

Afin d'éviter d'endommager la peau, l'habituation ou la fatigue des récepteurs périphériques, les sessions de stimulations étaient constituées d'un maximum de 20 stimuli laser et le point d'impact du faisceau laser était légèrement déplacé sur la surface de la peau après chaque stimulus (Schwarz *et al.*, 2000). Comme des travaux préliminaires ont montré que délivrer des stimuli à des intervalles courts (<6 s) et constants augmentait la probabilité de réveiller le dormeur (Bastuji *et al.*, 2008, 2012), l'intervalle inter-stimulus était pseudo-randomisé et ajusté en direct à un minimum de 10 s.

### **3. Procédure d'enregistrement**

Les nuits complètes d'enregistrements électrophysiologiques ont été obtenues en utilisant des amplificateurs Neuroscan® Scan 4.2 (Neuroscan, Charlotte, USA) et des électrodes Ag/AgCl montées sur un casque (Quick-cap® 32 électrodes) conçu pour le système 10-20 international étendu. Toutes les électrodes du casque étaient référencées à une électrode placée sur le nez. L'électrode de mise à la terre était incorporée au casque, sur la ligne médiane, à proximité de Fz.

Les clignements et les saccades oculaires étaient enregistrés grâce à deux électrodes électrooculographiques (EOG) placées à côté du canthus supéro-latéral droit, et l'électromyogramme (EMG) a été enregistré en utilisant deux électrodes placées sur le muscle mentonnier (*musculus mentalis*). L'électrocardiogramme (ECG) et les mouvements des membres étaient monitorés avec une électrode placée sur le muscle extenseur des doigts (*extensor digitorum communis*) de l'avant-bras gauche.

Lors de l'installation du casque, les impédances des électrodes étaient ajustées pour être inférieures à 5 k $\Omega$ . Les signaux EEG ont été échantillonnés à 500 Hz, amplifiés 30000 fois et filtrés analogiquement (-3dB/oct 0,1-70 Hz) pendant l'acquisition.

EEG, EOG, EMG et ECG ont été enregistrés continuellement entre 22h30 et 7h et stockés pour des analyses ultérieures.

### **4. Procédure expérimentale**

Après l'estimation du seuil douloureux au laser, des enregistrements de deux sessions de 10-15 stimuli délivrés sur le dos de la main ont été effectués afin d'obtenir

les potentiel évoqués laser (PEL) d'éveil. Puis les sujets étaient autorisés à dormir dès lors qu'ils le souhaitaient.

L'identification des différents stades de sommeil a été effectuée en direct par un des investigateurs experts en scorage du sommeil. Cela permettait de stimuler dans tous les stades de sommeil et d'arrêter immédiatement les stimulations lorsqu'un stimulus réveillait le dormeur. Avant de délivrer toute stimulation laser, un minimum de 20 minutes de sommeil continu était attendu depuis les premiers signes EEG d'endormissement.

Afin d'effectuer une session de stimulation, un second investigateur entrait dans la chambre et gardait le stimulateur laser au-dessus du dos de la main du sujet pendant que l'autre investigateur délivrait les stimuli nociceptifs. L'investigateur dans la chambre portait un casque afin d'entendre un signal auditif lui permettant de connaître quand étaient délivrées les stimulations. Il pouvait alors légèrement déplacer le point d'impact du faisceau laser entre deux stimulations successives. La fibre optique de 10 mètres, passant sous la porte qui séparait la chambre et la pièce d'enregistrement, permettait de stimuler convenablement le dos de la main en dépit des mouvements du sujet durant la nuit. Le dormeur ainsi que l'investigateur dans la chambre portaient des protections oculaires.

## 5. Analyse des données

### *a. Analyse du sommeil*

#### • Identification des stades de sommeil

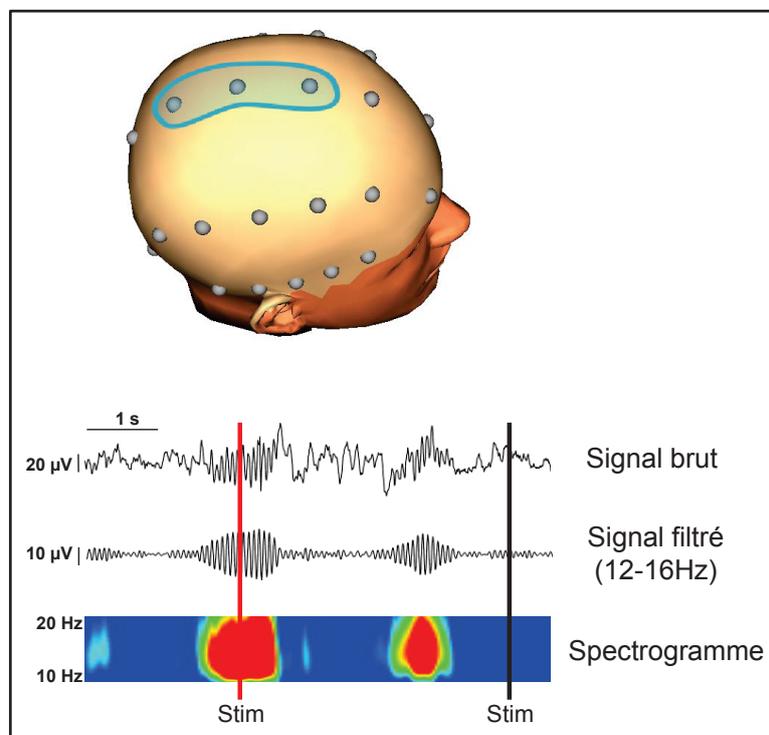
L'identification des stades de sommeil a été effectuée en différé sur le tracé continu visualisé dans le logiciel Neuroscan® Scan 4.2 (Neuroscan, Charlotte, USA). Les stades de sommeil ont été visuellement scorés après l'enregistrement en accord avec l'Académie Américaine de Médecine du Sommeil (American Academy of Sleep Medicine, AASM, (Iber *et al.*, 2007). Des hypnogrammes basés sur des fenêtres de 30 secondes ont été créés, permettant de déterminer dans quel état de vigilance chaque stimulus avait été délivré. Dans la présente étude, seuls les stimuli délivrés en stade N2 ont été analysés. Les stimuli délivrés pendant une période d'éveil ou après moins d'une minute de sommeil continu ont été rejetés des analyses.

- Détection des réactions d'éveil

En suivant les critères de l'AASM (Iber *et al.*, 2007), les bouffées d'activité corticale d'éveil durant au moins de 3 à 15 secondes ont été définies comme des micro-éveils et celles durant plus de 15 secondes comme des éveils corticaux. Ces réactions d'éveil (micro-éveils et éveils corticaux) étaient considérées comme étant liés au stimulus s'ils arrivaient dans les 10 secondes suivant le stimulus.

- Détection des fuseaux de sommeil

La détection des fuseaux de sommeil a été effectuée sur les électrodes FCz-Cz-CPz. Afin d'identifier les fuseaux sans ambiguïté, un filtre passe-bande 12-16 Hz a été appliqué sur le signal (-3dB down, rolloff -48dB/oct) (**Figure A-1**). Le signal a ensuite été segmenté 5 secondes avant et après chaque stimulus. Pour chacune de ces périodes de 10 secondes, les fuseaux ont été détectés visuellement sur l'EEG comme étant des bouffées d'activité brèves et distinctes dans la bande de fréquence sigma (déterminée en utilisant une analyse en ondelettes de Morlet), durant au moins 0,3 s et avec une amplitude supérieure à 2 écarts-types de celle de la ligne de base (voir Warby *et al.*, 2014 pour une comparaison de la détection visuelle ou automatique des fuseaux).



**Figure A-1** : Détection des fuseaux de sommeil. En haut : représentation en trois dimensions de la tête montrant les électrodes Fz-Cz-Pz- sur lesquelles les fuseaux de

sommeil ont été détectés. En bas : exemple de tracé brut, tracé filtré (12-16 Hz) et spectrogramme ayant permis la détermination de la condition de stimulation. Les stimuli nociceptifs sont représentés par la barre verticale (rouge : condition fuseau ; noire : condition non fuseau).

*b. Analyse des réponses autonomiques*

Le signal ECG a été soumis à une analyse pic-à-pic afin de détecter les complexes QRS (ondes R) en utilisant un programme Matlab dédié (MathWorks, Naticks, MA, USA). Une sélection automatique sur les données ECG a été utilisée puis vérifiée par sélection visuelle. Tous les QRS non détectés, battements ectopiques ou artéfacts ont été corrigés et les segments ECG sélectionnés ont été éliminés si la correction n'était pas possible. Les intervalles RR ont été sélectionnés 40 RR avant et 40 RR après chaque stimulus et présentés 10 RR avant et 10 RR après chaque stimuli, comme précédemment publié (Chouchou *et al.*, 2011).

*c. Analyses des potentiels évoqués*

L'ensemble des analyses a été effectué dans le logiciel BrainVision Analyzer (BrainProducts GmbH, Allemagne). Chaque stimulus délivré pendant le stade N2 a été classé comme arrivant pendant un fuseau de sommeil (condition Fuseau, F) ou en dehors d'un fuseau de sommeil (condition Non Fuseau, NF) (**Figure A-1**). Les stimuli délivrés entre 300 ms après le début et 300 ms avant la fin d'un fuseau étaient classés comme appartenant à la condition F. Seuls les stimuli délivrés dans une période non ambiguë ont été gardés pour les analyses.

Ensuite le signal EEG continu a été segmenté en périodes commençant 100 ms avant et 900 ms après chaque stimulus. Après avoir appliqué un filtre passe-bande 0,5-30 Hz, la ligne de base des périodes était corrigée en fonction de la période pré-stimulus (-100 à 0). Les périodes présentant des mouvements ou des artéfacts ont été exclues des analyses. Puis, pour chaque sujet, les PELs ont été moyennés selon la condition (F ou NF).

Le nombre de stimuli délivré dans la condition F étant plus petit que celui de la condition NF, et afin d'obtenir des moyennes avec un rapport signal sur bruit similaire dans les deux conditions, le nombre de stimuli NF considéré pour les analyses a été

réduit à celui des stimuli F. Cela a été fait en ne gardant que les stimuli NF précédant ou suivant immédiatement chaque stimulus F, permettant ainsi de garder, dans chaque condition, des stimulations délivrées dans la même période au cours de la nuit.

Les différentes composantes des PEL, N2, P2 et P3 ont été identifiées selon leurs polarités et la latence des pics en appliquant les indications recommandées par la Fédération Internationale de Neurophysiologie Clinique (International Federation of Clinical Neurophysiology, IFCN, (Cruccu *et al.*, 2008). Quand plus d'un pic était présent sur la fenêtre de détection, nous avons suivi les standards recommandés par l'IFCN (Goodin *et al.*, 1994) et déterminé les latences en extrapolant les pentes ascendantes et descendantes de l'onde.

Ainsi, les latences des composantes N2, P2 et P3 ont été mesurées comme étant les pics les plus négatifs et positifs dans les fenêtres de latences englobant la composante correspondante. Lorsque la composante P3 n'était pas clairement identifiable dans une condition, sa latence était considérée comme étant la même que celle du P3 de l'autre condition. L'amplitude du P3 était mesurée pic-à-pic à partir du point où la pente de la composante P3 s'initiait.

#### *d. Analyses statistiques*

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel GraphPad Prism® 6.0. Pour chaque variable d'intérêt, la normalité de la distribution a été testée en utilisant le test de normalité de D'Agostino et Pearson. Pour l'ensemble des analyses, un niveau de  $p < 0,05$  a été accepté comme statistiquement significatif et toutes les données ont été présentées avec moyenne  $\pm$  erreur-type (« standard error of the mean, sem » en anglais).

##### • Données comportementales

Pour chaque sujet, les pourcentages de stimuli amenant à une réaction d'éveil (micro-éveil ou éveil cortical) a été calculé dans les conditions Fuseau et Non Fuseau. Les données ont ensuite été soumises à un test de Student apparié bilatéral.

- Données autonomiques

Afin de tenir compte de la variabilité inter-sujets concernant la latence de la réactivité cardiaque, les comparaisons de moyennes statistiques ont été effectuées sur les moyennes des 3 intervalles RR minimums entre 2 et 7 pulsations cardiaques post-stimulation (moyenne RR) comparées avec la moyenne des 5 RR pré-stimulation (voir Chouchou *et al.*, 2011). Les valeurs des moyennes RR ont été soumises à une analyse de variance à mesures répétées (ANOVA) avec deux facteurs intra-sujets : temps (avant et après stimulation) et condition de stimulation (Fuseau et Non Fuseau). Les tests post-hoc ont été effectués avec le test des comparaisons multiples de Sidak lorsque l'ANOVA atteignait des résultats significatifs.

- Données électrophysiologiques

Afin d'analyser les potentiels évoqués, chaque ensemble de données (3 pour les latences : N2 / P2 / P3 et 2 pour les amplitudes, N2-P2 / P3) a été soumis à différentes analyses de variances à mesures répétées (ANOVA) avec deux facteurs intra-sujets : condition de stimulation (Fuseau et Non Fuseau) et topographie (Frontal (valeurs moyennes des électrodes F7-F3-Fz-F4-F8), Central (valeurs moyennes des électrodes T3-C3-Cz-C4-T4) et Pariétal (valeurs moyennes des électrodes T5-P3-Pz-P4-T6)). Des tests post-hoc ont été effectués avec le test des comparaisons multiples de Sidak lorsque l'ANOVA atteignait des résultats significatifs.

### III. Résultats

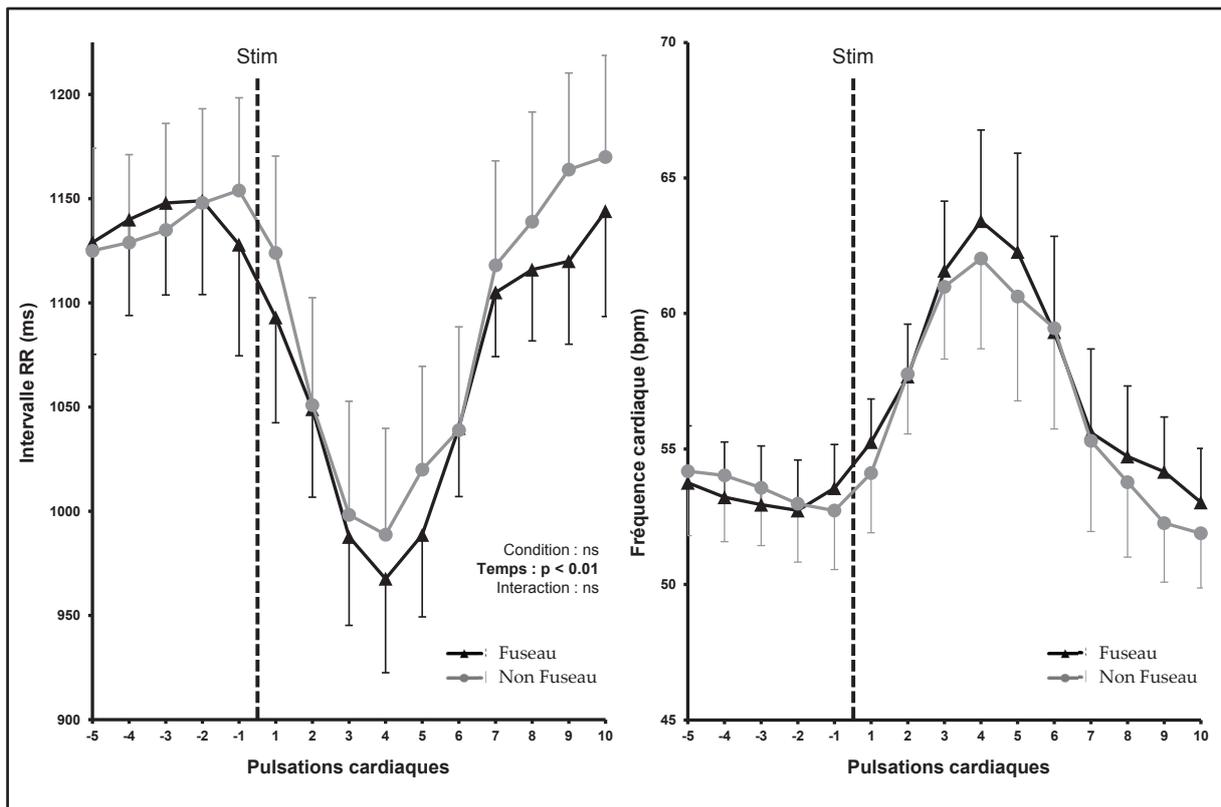
Après la rejection d'artéfacts, un total de 244 stimuli laser délivrés pendant le stade N2 étaient éligibles pour les analyses : 82 ont été délivrés pendant un fuseau de sommeil (condition Fuseau, F) et 162 en dehors d'un fuseau (condition Non Fuseau, NF). Comme expliqué dans la section méthodologie, un nombre similaire de stimuli dans les conditions F et NF a été gardé chez chaque sujet, correspondant à une moyenne de  $9,1 \pm 1,6$  stimuli par sujets et par condition.

#### 1. Réponses comportementales

Les résultats de l'analyse ont montré que le pourcentage de réactions d'éveil en réponse aux stimulations laser n'était pas significativement différent entre les deux conditions ( $t(8) = 0,16$  ;  $p = 0,87$ ). Une réaction d'éveil était observée après 42,72 % ( $\pm 8,34$ ) des stimuli délivrés pendant un fuseau de sommeil spontané et après 41,28 % ( $\pm 8,05$ ) de ceux délivrés en dehors d'un fuseau.

#### 2. Réponses autonomiques

L'ANOVA à deux facteurs a montré que la moyenne des intervalles RR variait significativement en fonction du temps (avant / après stimulation) ( $F(1,8) = 23,05$  ;  $p = 0,001$ ), mais pas en fonction de la condition de stimulation (F / NF) ( $F(1,8) = 0,03$  ;  $p = 0,61$ ) et il n'y avait pas d'interaction ( $F(1,8) = 0,55$  ;  $p = 0,48$ ). Les intervalles RR étaient significativement diminués après le stimulus comparé à la période pré-stimulus (avant :  $1139 \text{ ms} \pm 30,63$  ; après :  $992 \text{ ms} \pm 33,67$ ) (**Figure A-2**).



**Figure A-2** : Réponses autonomiques (moyennes  $\pm$  erreurs-types) aux stimulations nociceptives délivrées pendant (noir) ou en dehors (gris) de fuseaux de sommeil. A gauche : représentation de l'évolution de l'intervalle RR précédant et suivant le stimulus nociceptif (stim). L'analyse statistique a été effectuée sur ces données. A droite : représentation de ces mêmes données en fréquence cardiaque (battements par minutes). Les stimulations nociceptives induisent une diminution de l'intervalle RR (ou accélération de la fréquence cardiaque) similaire entre les deux conditions de stimulation.

### 3. Potentiels évoqués laser

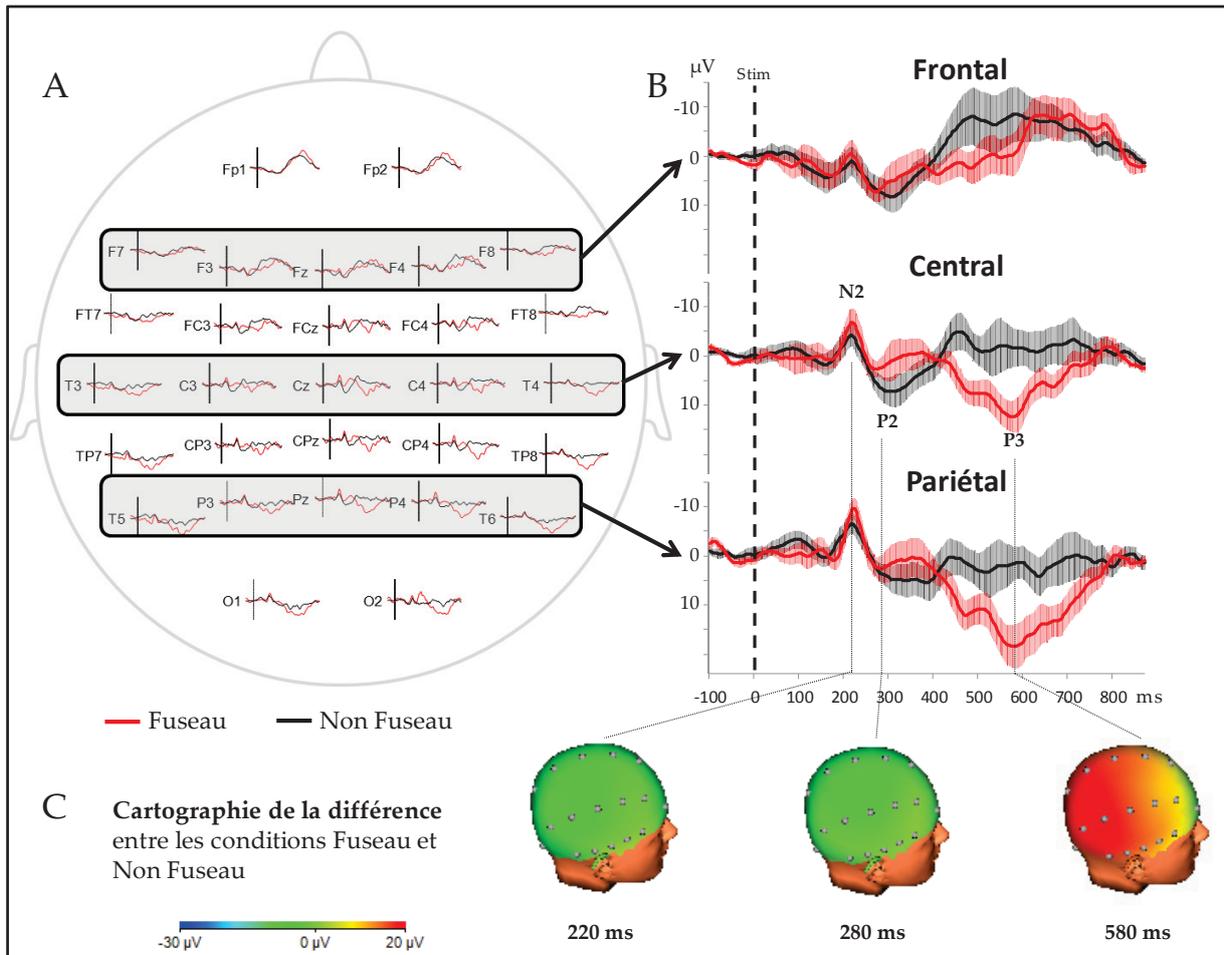
L'ANOVA à deux facteurs n'a montré aucune différence significative entre les conditions de stimulation F et NF, ni pour les latences des composantes N2 et P2 (N2 :  $F(1,8) = 0,07$  ;  $p = 0,8$  et P2 :  $F(1,8) = 1,69$  ;  $p = 0,23$ ) ni pour l'amplitude N2-P2 ( $F(1,8) = 1,74$  ;  $p = 0,22$ ). Seul un effet de la topographie a été observé sur l'amplitude N2-P2 ( $F(2,16) = 11,26$  ;  $p = 0,0009$ ). L'amplitude était plus petite sur les électrodes frontales par rapport aux électrodes centrales ( $t(16) = 4,07$  ;  $p = 0,0027$ ) et pariétales ( $t(16) = 4,15$  ;  $p = 0,0023$ ) (**Figure A-3, Table A-1**). Ces modulations selon la topographie étaient indépendantes de l'existence concomitante ou non d'un fuseau, comme montré par

l'absence d'interaction entre les facteurs topographie et condition de stimulation ( $F(2,16) = 0,71 ; p = 0,51$ ).

	Fuseau			Non Fuseau		
	F	C	P	F	C	P
<i>Latences (ms)</i>						
N2	216 ± 10	219 ± 9	221 ± 9	217 ± 13	217 ± 12	218 ± 11
P2	279 ± 15	277 ± 15	280 ± 15	289 ± 16	288 ± 15	285 ± 16
P3	572 ± 24	574 ± 25	576 ± 24	560 ± 20	560 ± 20	562 ± 20
<i>Amplitudes (µV)</i>						
N2-P2	12,3 ± 2,6	16,5 ± 3,5	17,6 ± 3,4	9,9 ± 2,6	13,4 ± 3,1	12,4 ± 3,5
P3	11,6 ± 3,6	20,9 ± 3,3	26,7 ± 4,0	9,6 ± 2,4	12,3 ± 2,6	12,8 ± 2,4

**Table A-1** : Latences et amplitudes des réponses frontales (F), centrales (C) et pariétales (P) aux stimuli nociceptifs en fonction de la condition de stimulation (fuseau ou non fuseau). Les données représentent la moyenne ± l'erreur-type.

La latence du P3 n'était pas significativement différente entre les conditions de stimulation F et NF ( $F(1,8) = 1,13 ; p = 0,32$ ) (**Figure A-3, Table A-1**). Inversement, l'amplitude du P3 était significativement différente entre les deux conditions, plus grande lorsque le stimulus était délivré pendant un fuseau (condition F :  $19,74 \pm 4,38 \mu\text{V}$  ; condition NF :  $11,56 \pm 1 \mu\text{V}$  ;  $F(1,8) = 8,41 ; p = 0,0199$ ). Un effet significatif de la topographie a été également observé ( $F(2,16) = 5,29 ; p = 0,0172$ ), avec une plus petite amplitude du P3 sur les électrodes frontales que sur les pariétales ( $t(16) = 3,2 ; p = 0,0166$ ) ; ainsi qu'une interaction significative entre les deux facteurs ( $F(2,16) = 8,88 ; p = 0,0026$ ). Les tests Post-hoc ont montré que l'amplitude du P3 était plus grande dans la condition F pour les électrodes centrales ( $t(16) = 4,32 ; p = 0,0016$ ) et pariétales ( $t(16) = 6,96 ; p < 0,0001$ ) que dans la condition NF (**Figure A-3, Table A-1**).



**Figure A-3 :** Grandes moyennes des potentiels évoqués laser (PEL) ( $n = 9$  sujets) en fonction de la condition de stimulation (Fuseau : rouge ; Non Fuseau : noir). A : Distribution à la surface des PELs. B : tracés obtenus en frontal, central et pariétal, en moyennant respectivement le signal des électrodes F7-F3-Fz-F4-F8, T3-C3-Cz-C4-T4 et T5-P3-Pz-P4-T6. L'aire colorée entourant chaque moyenne représente l'erreur-type. Tous les tracés ont été normalisés en latence centrée sur celle du pic N2. L'amplitude de la réponse N2-P2 ne variait pas significativement entre les conditions fuseau et non fuseau, tandis que l'amplitude de la composante P3 était significativement plus ample dans la condition fuseau ( $p < 0,0001$ ). C : Cartographie 3D de la différence entre les conditions fuseau et non fuseau aux latences des composantes N2, P2 et P3.

En résumé, ces résultats montrent :

- Réponses comportementales : aucune différence des proportions de réactions d'éveil entre les conditions fuseau et non fuseau.
- Réponses autonomiques : aucune différence de l'accélération du rythme cardiaque entre les conditions fuseau et non fuseau.
- Réponses électrophysiologiques :
  - aucune modulation de la composante sensorielle N2-P2 par la présence d'un fuseau au moment où était délivrée la stimulation nociceptive ;
  - augmentation de la composante P3 dans la condition fuseau par rapport à la condition non fuseau.

## IV. Discussion

Dans cette étude, nous avons montré que le fuseau de sommeil n'avait pas d'effet inhibiteur sur les réactions d'éveil, l'accélération du rythme cardiaque et les réponses évoquées suite à des stimulations nociceptives.

L'hypothèse selon laquelle les fuseaux auraient un rôle de « protection » du sommeil provient de l'étude de Yamadori (Yamadori, 1971) présentée dans le Chapitre 4 de ce présent manuscrit. Dans son étude, il constatait que des stimulations auditives perturbaient l'approfondissement du sommeil, sauf lorsque celles-ci étaient délivrées simultanément à des fuseaux de sommeil. Avec un protocole un petit peu plus élaboré et surtout des périodes d'enregistrements plus longues permettant l'analyse de plusieurs cycles de sommeil, Church et ses collaborateurs (Church *et al.*, 1978), étude présentée dans le Chapitre 4 de ce présent manuscrit, n'ont pas retrouvé cette "protection" due aux fuseaux. Ces deux études, avec les moyens à leur disposition dans les années 70, délivraient les stimulations automatiquement pendant les fuseaux de sommeil. Mais dans l'étude de Yamadori, il n'est pas évident de comprendre si les stimulations étaient effectivement toutes délivrées pendant un fuseau (comme énoncé dans la légende de la Figure 4 « patterns obtained when tone pips were applied *synchronously* with the spindles ») ou si celles-ci l'étaient après les fuseaux (comme énoncé en explication de cette Figure 4 « the pattern obtained when a single tone pip was delivered *following* each spindle »). Church quant à lui précise qu'une inspection visuelle a été effectuée afin de rejeter des analyses les stimulations qui n'avaient effectivement pas été délivrées en fuseau. Il faut noter que dans ces deux études, la proportion de stimulations effectivement délivrées pendant des fuseaux n'est pas précisée. Il semble donc difficile de réellement prendre position quant au rôle protecteur des fuseaux de sommeil dans la modalité auditive ; et il reste envisageable que leurs résultats divergeants puissent être expliqués par des aspects techniques différents.

Suite à ces deux études, à notre connaissance, seule celle de Dang-Vu et collaborateurs (Dang-Vu *et al.*, 2010), étude présentée dans le Chapitre 4 de ce présent manuscrit, s'est intéressée à ce rôle protecteur du fuseau. Leur résultat semble aller dans le sens énoncé par Yamadori puisque les personnes produisant, naturellement, le plus de fuseaux de sommeil sont moins facilement perturbées par des sons pendant

leur sommeil. Toutefois, comme le disent les auteurs, cette étude ne permet pas de prouver si c'est bien la plus forte probabilité qu'un bruit arrive pendant un fuseau, chez les personnes qui en produisent beaucoup, qui les empêcherait de se réveiller. En effet, leur protocole ne permettait pas de regarder spécifiquement, pour chaque réaction d'éveil, si le fuseau (ou son absence) pouvait avoir un rôle car chaque stimulation durait 10 secondes, temps bien supérieur à la durée d'un fuseau.

Nous voyons bien que tester ce rôle « protecteur » face aux réactions comportementales des fuseaux de sommeil est difficile avec des stimuli auditifs, puisque ceux-ci sont peu éveillants. Ainsi, certaines études ont utilisé les complexes K comme marqueurs de l'interruption du sommeil. Bien que la signification fonctionnelle du complexe K soit encore débattue (revues dans Amzica & Steriade, 2002; Halász *et al.*, 2004; Colrain, 2005), puisqu'il pourrait représenter soit un marqueur d'une ébauche d'éveil soit le reflet d'une protection du sommeil ; sa modulation par le fuseau reste néanmoins un élément intéressant à prendre en considération. Mais comme nous l'avons vu, là encore, les résultats des études en auditif sont divergeants : Yamadori trouve une suppression des complexes K pour les stimulations délivrées pendant des fuseaux ; tandis qu'au contraire l'étude de Church montre une augmentation du nombre, mais pas de l'amplitude, des complexes K dans la condition fuseau. L'étude de Crowley et son équipe (Crowley *et al.*, 2004), étude présentée dans le Chapitre 4 de ce présent manuscrit, quant à elle ne trouvait aucune modifications du complexe K, qu'elle qu'ait été la population observée, jeune ou âgée. Enfin, Schabus et ses collaborateurs (Schabus *et al.*, 2012), étude présentée dans le Chapitre 4 de ce présent manuscrit, ont trouvé une augmentation de l'amplitude du complexe K pour les stimulations délivrées en fuseau.

Notre étude est ainsi la première, chez l'homme, à tester directement si le fuseau de sommeil bloque l'apparition de réactions d'éveil puisque des stimulations nociceptives provoquent des réactions d'éveil dans 30 % des cas (Lavigne *et al.*, 2004; Bastuji *et al.*, 2008). Grâce à ces stimuli très éveillants, nous avons pu regarder, stimulation par stimulation, si le fuseau protégeait ou non le dormeur du réveil. Les résultats ont ainsi montré que le pourcentage de réactions d'éveil était constant, que les stimulations aient été délivrées pendant ou en dehors de fuseaux de sommeil. Ainsi, cette étude suggère que, contrairement à ce que nous avons pu supposer au vu de la littérature, ce ne sont pas les fuseaux de sommeil qui seraient responsables des

70 % d'absence de réaction d'éveil après des stimuli nociceptifs délivrés en stade N2 de sommeil mais un autre facteur qu'il reste à déterminer.

Dans cette étude, nous avons également cherché à savoir si la réactivité autonome aux stimulations nociceptives était modulée par le fuseau de sommeil. En effet, une activation cardiaque est présente après toute stimulation sensorielle en sommeil (Halász *et al.*, 2004). Sur une partie des données de cette étude, il avait été montré que la réactivité cardiaque sympathique-dépendante persistait dans tous les stades de sommeil et, de plus, qu'elle était augmentée lorsque la stimulation conduisait à une réaction d'éveil (Chouchou *et al.*, 2011). Ainsi, nous avons émis l'hypothèse que si le fuseau protégeait le sommeil en empêchant les réactions d'éveil, alors l'accélération du rythme cardiaque devrait être moindre dans la condition fuseau. Les résultats ont montré qu'il n'y avait aucune modulation de l'accélération du rythme cardiaque entre les stimulations délivrées pendant ou en dehors de fuseaux. Cela est en accord avec l'étude de Church (Church *et al.*, 1978), seule à notre connaissance à avoir étudié la modulation des données autonomiques à des stimulations délivrées pendant ou en dehors de fuseaux. Ainsi, les résultats comportementaux et autonomiques sont concordants : les mécanismes neuronaux sous-tendant la production des fuseaux de sommeil n'influencent pas ceux impliqués dans la réactivité comportementale ou autonome à des stimuli nociceptifs intrusifs durant le stade N2 du sommeil lent.

Dans notre étude, l'absence d'un rôle inhibiteur sur le traitement nociceptif a également été reflété à un niveau électrophysiologique puisque les premières étapes du traitement cortical étaient inchangées, que les stimuli laser aient été délivrés pendant ou en dehors d'un fuseau. Ces résultats semblent ainsi différer de ceux obtenus dans certaines des études en auditif présentées dans le Chapitre 4. Brièvement, pour les études les plus récentes, l'étude d'Elton *et al.* (Elton *et al.*, 1997) trouvait une diminution du N1 et une augmentation du P2 en fuseau ; celle de Cote *et al.* (Cote *et al.*, 2000) une augmentation du P2 lorsque les sons étaient délivrés avant un fuseau et à 100 dB uniquement; et celles de Dang-Vu *et al.* (Dang-Vu *et al.*, 2011) et Schabus *et al.* (Schabus *et al.*, 2012) aucune différence concernant le P2 mais une augmentation du N550 en fuseau. Nous avons déjà évoqué le fait que ces études ne parvenaient pas toutes à obtenir des résultats concordants, souvent en raison de protocoles différents.

Il est difficile de comparer directement les études en auditif et la présente étude dans la modalité nociceptive. En effet, comme évoqué dans le Chapitre 3 de ce manuscrit, les composantes des potentiels évoqués auditifs ou laser ne reflètent pas les mêmes niveaux d'activation corticale. En auditif, N1 et P2 reflètent des activations de structures déjà associatives, qui sont impliquées relativement « tardivement » dans le processus de traitement de l'information auditive (Liegeois-Chauvel *et al.*, 1991; Godey *et al.*, 2001) ; alors que la composante N2 des PEL reflète le traitement précoce effectué par les cortex sensoriels primaires de la nociception (Garcia-Larrea *et al.*, 2003; Garcia-Larrea & Peyron, 2013). Afin de pouvoir réellement comparer notre étude aux autres, il faudrait ainsi analyser les réponses auditives évoquées dans les 40 ms suivant les stimulations délivrées en fuseau ou non, ce qui, à notre connaissance, n'a pas encore été étudié.

Outre cela, plusieurs éléments différencient le traitement des informations auditives et nociceptives. La nociception a une pertinence homéostatique unique et sa capacité d'alerte est essentielle pour la survie. Ainsi, il existe des différences anatomiques au niveau des voies sensorielles relayant les informations nociceptives ou non-nociceptives. Au sein de thalamus, les triades, permettant une régulation des informations transmises au cortex, sont pour ainsi dire absentes pour les informations arrivant par la voie spino-thalamique (voir Chapitre 2 II 2). Il n'y aurait donc peu ou pas de modulation GABAergique des informations nociceptives. Une étude chez des rats anesthésié va également dans le sens d'un traitement particulier des informations nociceptives : celles-ci, mais pas les tactiles, inhibaient une portion significative de neurones GABAergiques des neurones réticulaires (Yen & Shaw, 2003). Ceci suggérerait donc que le noyau réticulaire somatosensoriel du thalamus pourrait servir de « filtre à modalité sensorielle » en inhibant les informations tactiles tout en laissant passer les informations nociceptives.

Nos résultats ne nous ont pas permis de montrer que le fuseau inhibe le traitement sensoriel des stimulations nociceptives puisque l'activité des cortex sensoriels primaires ne semble pas être modulée selon la présence ou non d'un fuseau au moment du stimulus. Par contre, nos résultats montrent une amplitude de la composante tardive P3 significativement plus ample dans la condition fuseau. Cette positivité, présente vers 500-700 ms en fuseau, est surprenante puisque les réponses tardives sont supposées refléter l'activation de réseaux étendus impliqués dans des traitements de haut niveau, liés à la détection d'un stimulus et nécessitant un

comportement pertinent chez l'homme (revue dans Polich, 2007) et chez le primate non-humain (Ueno *et al.*, 2010). Ce P3 tardif a été décrit comme suivant des stimulations nociceptives chez des sujets à l'éveil et est considéré comme l'équivalent de la composante cognitive P300 ou P3b (Lorenz & Garcia-Larrea, 2003) associée à la clôture du traitement cognitif, à l'encodage mnésique et à l'accès du stimulus à la conscience (revue dans Polich, 2007). Les structures contribuant à la génération du P3 sont des cortex associatifs multimodaux, incluant la jonction temporo-pariéto-occipitale, le cingulaire antérieur et postérieur et les aires préfrontales (Halgren *et al.*, 1998; Bastuji *et al.*, 2003). Ces activités de type P3 ont été montrées comme persistantes en sommeil en réponse à des stimuli pertinents, même si le sujet ne se souvient plus des stimuli au réveil (Perrin *et al.*, 1999; Bastuji *et al.*, 2003). Sa présence a également été associée, sur une partie des données de cette étude, à l'occurrence d'une réaction d'éveil suivant la stimulation nociceptive (Bastuji *et al.*, 2008).

Dans notre étude, pour les stimulations délivrées en fuseaux, nous trouvons cette augmentation du P3, mais sans lien avec la proportion d'éveils par rapport aux stimulations délivrées en dehors de fuseaux. Il semble donc que le fuseau n'empêche pas l'activation des cortex sensoriels et associatifs, mais plutôt augmente ces processus par rapport aux périodes sans fuseaux. Bien que ce résultat remette en question l'idée d'une fonction « inhibitrice » du fuseau, un possible rôle du fuseau dans la promotion, plutôt que dans l'inhibition, de plusieurs fonctions corticales a déjà été énoncée devant l'association entre augmentation des fuseaux et amélioration de la consolidation mnésique des apprentissages explicites et procéduraux (revues dans Diekelmann & Born, 2010; Fogel & Smith, 2011; Rasch & Born, 2013). Ces résultats ainsi que les nôtres sont en accord avec les données suggérant que les fuseaux puissent participer à la génération corticale de l'activité gamma (Puig *et al.*, 2008), ainsi que les expériences chez le chat montrant une augmentation de la plasticité synaptique durant les fuseaux (Timofeev *et al.*, 2002).

Pour conclure, cette étude montre que les fuseaux ne parviennent pas à réduire les réactions d'éveil, l'activation cardio-vasculaire ou les réponses sensorielles corticales à des stimuli nociceptifs et augmentent même les réponses tardives associatives. Ces résultats pourraient refléter la pertinence homéostatique unique de la nociception pour la survie, qui nécessite un accès « libre » aux centres de haut niveau, même pendant le sommeil.

## ETUDE B : EEG INTRACEREBRAL

---

### I. Introduction

Notre étude par enregistrement de surface précédemment présentée (étude A) met en lumière que, dans certaines circonstances particulières, le fuseau de sommeil n'agirait pas comme un « supprimeur sensoriel » mais pourrait laisser passer, voire même favoriser, la transmission sensorielle.

Les travaux concernant la génération des fuseaux de sommeil ont montré que les mécanismes cellulaires à leur origine étaient de type inhibiteur (voir Chapitre 4 de ce présent manuscrit). Plus précisément, ces inhibitions ont lieu dans le thalamus, où les neurones réticulaires inhibent à répétition les neurones thalamo-corticaux, qui deviennent alors suffisamment hyperpolarisés pour déclencher des bouffées de potentiels d'action qui excitent alors les neurones corticaux à la fréquence du fuseau. Dans ce contexte d'alternance entre hyperpolarisation et bouffées à haute fréquence de potentiels d'action au sein du thalamus durant les fuseaux de sommeil (voir Figures 4-2 et 4-3, Chapitre 4), il est difficilement envisageable qu'une information puisse être transférée du thalamus au cortex. Ainsi, au vu de ces études, le blocage de la transmission sensorielle pendant les fuseaux de sommeil se situerait au niveau du thalamus puisque c'est à la fois la structure qui génère ces bouffées de potentiels d'action et celle qui relaye les informations sensorielles.

Cette hypothèse est toutefois difficilement démontrable chez l'homme. En effet, le thalamus est une structure profonde et qui, de par sa forme, génère une activité électrique en « champ fermé » (Lorente de No, 1947). En effet, la disposition de ses dipôles est de telle sorte que leur somme (dipôle équivalent) est nulle. Il n'est donc pas possible à l'heure actuelle de détecter son activité sur des enregistrements EEG de surface. Ainsi, l'ensemble des études de surface précédemment présentées, y compris la nôtre, s'est intéressé au fuseau de sommeil lorsqu'il était détectable sur les enregistrements de surface, c'est-à-dire au niveau cortical. Or pour le moment, à notre connaissance, il n'est pas décrit précisément si, lorsqu'un fuseau est présent au niveau du cortex, il l'est simultanément et systématiquement au niveau du thalamus. En d'autres termes, les études de surface se basent sur l'hypothèse que le thalamus

bloquerait le transfert de l'information sensorielle lorsqu'il génère un fuseau de sommeil, tout en ne pouvant prendre en compte le fuseau que lorsqu'il est à un niveau cortical, sans savoir s'il l'est également dans le thalamus. Ainsi, il n'est pas exclu que le fuseau cortical n'ait pas la même fonction que lorsqu'il est au niveau thalamique, d'autant plus que les projections thalamo-corticales sont glutamatergiques, donc excitatrices du cortex (Steriade *et al.*, 1993a). L'ensemble de ces éléments pourrait permettre d'interpréter les résultats divergeants de la littérature, ainsi que l'absence de preuves formelles d'un blocage des informations sensorielles par le fuseau de sommeil.

C'est pourquoi, dans la présente étude, nous avons fait le choix d'effectuer le même type d'analyse que dans notre protocole de l'étude A mais chez une population de patients épileptiques ayant des électrodes intracérébrales implantées, dont une dans le thalamus. Ces enregistrements thalamiques ont ainsi permis de détecter les fuseaux de sommeil non plus lorsqu'ils sont au niveau du cortex, mais bien directement au sein du thalamus.

Ce protocole en intracérébral a déjà donné lieu à une publication (Bastuji *et al.*, 2012) dans laquelle les réponses aux stimulations nociceptives laser étaient analysées dans tous les stades de sommeil au sein des structures composant la matrice nociceptive : insula postérieure, opercule supra-sylvien et cingulaire antéro-médian. Cela a permis de montrer qu'en stade N2 du sommeil lent, les réponses étaient certes diminuées en amplitude, mais bien présentes dans ces trois structures.

Ainsi, dans la présente étude, tandis que les fuseaux étaient détectés au niveau du thalamus, nous avons souhaité analyser si ces réponses étaient toujours évoquées dans les trois cortex sensoriels primaires de la nociception formant la matrice nociceptive. Malheureusement, du fait de la rareté des implantations thalamiques et de celles simultanées de l'opercule supra-sylvien et du cingulaire antéro-médian, nous n'avons pu analyser que les réponses insulaires. Toutefois, l'insula est la structure de la matrice nociceptive recevant le plus d'afférences directes spino-thalamiques (40 %, voir Chapitre 2 II 3 a et (Dum *et al.*, 2009), et qui encode principalement l'intensité de la douleur (Frot *et al.*, 2007). L'analyse de son activité et les modulations de celle-ci est donc primordiale dans la compréhension du traitement de l'information nociceptive à l'éveil, mais également en sommeil. Ainsi, l'hypothèse de ce travail était donc que si le thalamus bloquait effectivement le transfert des informations sensorielles lorsqu'il

générât des fuseaux de sommeil, alors une stimulation nociceptive délivrée pendant un fuseau détecté dans le thalamus ne devait pas évoquer de réponse au niveau de l'insula.

Dans cette étude, les réponses autonomiques n'ont pas pu être analysées. En effet, les patients sont enregistrés dans le cadre de leur parcours thérapeutique à l'hôpital et le signal de l'électrocardiogramme, bien que systématiquement enregistré, n'était souvent pas d'une qualité suffisante pour permettre une analyse correcte. Par contre, tout comme dans l'étude de surface, nous avons analysé les réactions d'éveil suite aux stimulations nociceptives. Dans l'étude de surface, nous n'avions pas trouvé d'effet « protecteur » du fuseau de sommeil contre les réactions d'éveil. Mais, comme évoqué précédemment, cela pouvait provenir de la place du fuseau dans la boucle thalamo-corticale au moment de sa détection ; obstacle résolu dans cette nouvelle étude en intracérébral où le fuseau était détecté directement au sein du thalamus. Ainsi, l'hypothèse était à nouveau que si le thalamus bloquait le transfert des informations sensorielles lorsqu'il générât un fuseau, alors les stimulations nociceptives délivrées pendant un fuseau de sommeil devaient provoquer moins de réactions d'éveil que celles délivrées en dehors de fuseau.

## **II. Méthodologie**

### **1. Patients**

Les neuf patients épileptiques (6 hommes, moyenne d'âge  $30,9 \pm 11,3$  ans) inclus dans cette étude souffraient d'épilepsie réfractaire. Pour la description du parcours du patient, la procédure d'implantation ainsi que la description des électrodes d'enregistrement, voir le Chapitre 3 de ce présent manuscrit. Parmi d'autres sites, tous les patients inclus dans cette étude avaient des électrodes implantées dans l'insula et le thalamus pour des raisons inhérentes à leur investigation clinique.

En accord avec la réglementation française relative à l'investigation invasive avec un bénéfice individuel direct, les patients étaient entièrement informés à propos de l'implantation des électrodes, de l'EEG stéréotaxique (SEEG), de l'enregistrement de potentiel évoqués et des procédures de stimulation corticale utilisées afin de localiser les aires corticales épileptogéniques et ont donné leurs consentements informés. Cette étude a été agréé par le comité d'éthique local (CCPPRB Léon Bérard Lyon) et soutenue par l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM).

### **2. Stimuli**

Les stimuli laser ainsi que la détermination des seuils douloureux individuels étaient identiques à ceux de l'étude A. La seule différence a résidé dans la main stimulée : contrairement à l'étude EEG de surface, seule la main controlatérale à l'hémisphère d'implantation a été stimulée dans cette étude intracérébrale étant donné que l'implantation est généralement unilatérale.

### **3. Procédure d'enregistrement**

L'acquisition des données a été effectuée dans le service de neurologie fonctionnelle et d'épileptologie de l'hôpital neurologique de Lyon. Les nuits d'enregistrement ont été effectuées après 5 à 10 jours de monitoring SEEG en continu dans la chambre des patients. Les médicaments antiépileptiques avaient été diminués ; ainsi les patients étaient sous mono- ou bi-thérapie (carbamazepine, valproate,

lamotrigine, levetiracetam, and pregabalin) avec des dosages journaliers au minimum (ou légèrement en-dessous) de leur dosage thérapeutique habituel.

Les enregistrements EEG en direct ont été obtenus avec un dispositif amplificateur à 128 voies (Micromed BrainQuick®, Mâcon, France) à une fréquence d'échantillonnage de 256 Hz et un filtre passe-bande de 0,03-100 Hz, en mode référentiel. L'électrode de référence était choisie pour chaque patient comme étant un contact implanté localisé dans l'os. L'électrooculogramme (EOG) ainsi que l'électrocardiogramme (ECG) ont été enregistrés selon la même procédure que pour l'étude d'EEG de surface. EEG, EOG et ECG ont été enregistrés en continu pendant la nuit et stockés pour des analyses postérieures.

#### 4. Procédure expérimentale

La procédure expérimentale était identique à celle décrite pour l'étude d'EEG de surface.

#### 5. Analyse des données

##### *a. Analyse du sommeil*

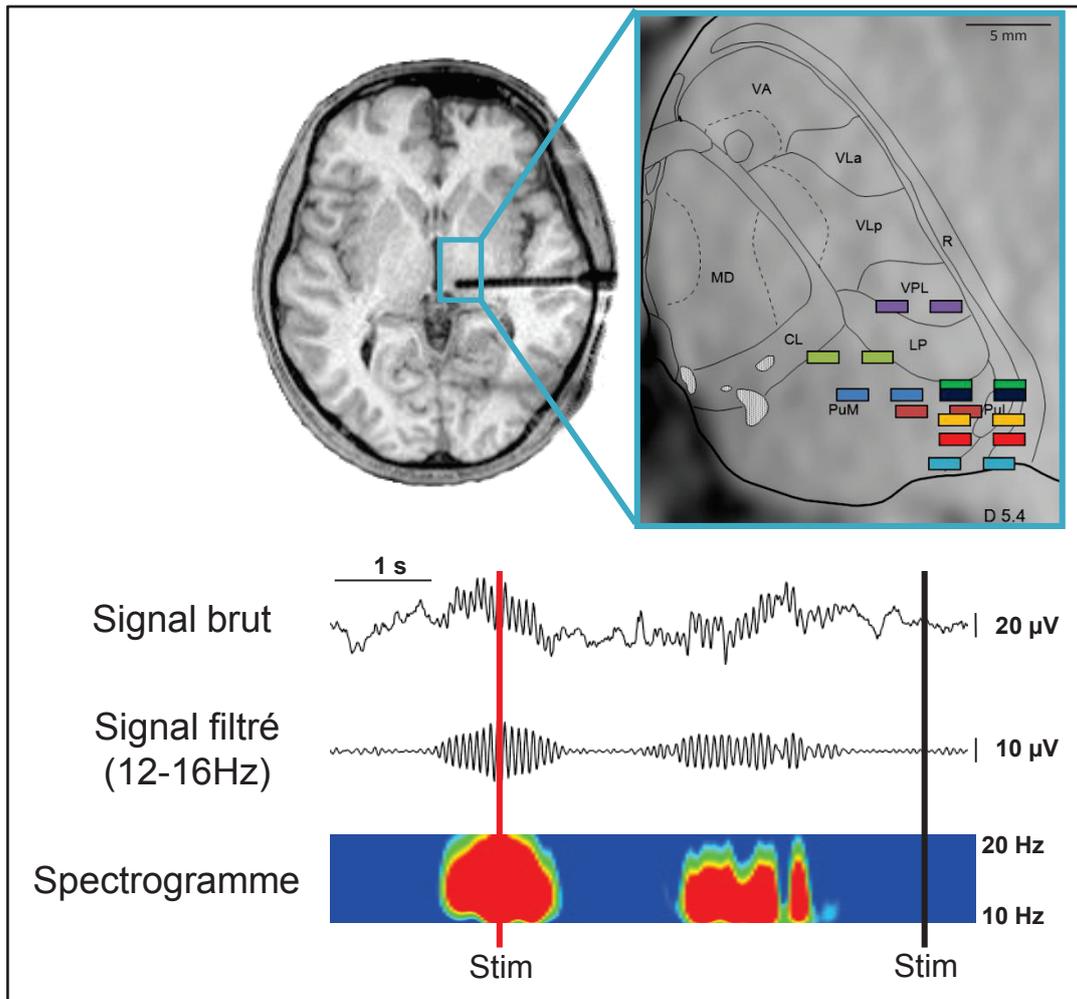
- Identification des stades de sommeil

Les stades de sommeil ont été visuellement scorés en différé en accord avec les critères de l'AASM adaptés au scorage du sommeil en intracérébral (voir Magnin *et al.*, 2004; Rey *et al.*, 2007; Bastuji *et al.*, 2012).

Tout comme pour l'étude d'EEG de surface, après avoir déterminé précisément dans quel état de vigilance était délivré chacun des stimuli, seuls les stimuli délivrés en stade N2 ont été analysés.

- Détection des fuseaux de sommeil

La détection des fuseaux de sommeil a été effectuée de façon identique à la méthode décrite pour l'étude d'EEG de surface. Par contre, dans cette étude d'EEG intracérébral, les fuseaux de sommeil ont été détectés sur les contacts implantés dans le thalamus postérieur (**Figure B-1**).



**Figure B-1** : Détection des fuseaux de sommeil. En haut : localisation des contacts thalamiques utilisés pour la détection des fuseaux de sommeil. Les contacts étaient localisés sur les images IRM horizontales et superposées sur les coupes horizontales dorso-ventrales correspondantes de l'atlas stéréotaxique du thalamus de Morel (Morel *et al.*, 1997), avec la commissure postérieure comme référence. Chaque couleur de paires de contacts représente le site d'implantation thalamique d'un patient donné. La coupe thalamique représentée, située 5,4 mm au-dessus du plan passant par les commissures antérieures et postérieures, correspond au niveau moyen des 9 paires de contacts. CL : noyau central latéral (central lateral nucleus) ; LP : noyau postérieur latéral (lateral posterior nucleus) ; MD : noyau médiodorsal (mediodorsal nucleus) ; PuM : pulvinar médian (medial pulvinar) ; PuL : pulvinar latéral (lateral pulvinar) ; R : noyau réticulaire du thalamus (reticular thalamic nucleus) ; VA : noyau antérieur ventral (ventral anterior nucleus) ; VPL : noyau latéro-ventral postérieur (ventral posterior lateral nucleus) ; VLa : noyau latéro-ventral antérieur (ventral lateral anterior nucleus) ; VLp : noyau latéro-ventral postérieur (ventral lateral posterior nucleus). En bas : exemple de tracé brut, tracé filtré (12-16 Hz) et spectrogramme ayant permis la détermination de la condition de stimulation. Les stimuli nociceptifs sont représentés par la barre verticale (rouge : condition fuseau ; noire : condition non fuseau).

- Détection des réactions d'éveil

Tout comme pour l'étude d'EEG de surface, les micro-éveils ainsi que les éveils corticaux ont été scorés en suivant les critères de l'AASM (Iber *et al.*, 2007) adaptés aux enregistrements intracérébraux (Bastuji *et al.*, 2012).

*b. Localisation anatomique des sites d'enregistrement*

Les coordonnées des contacts pertinents ont été déterminées sur les clichés des cerveaux des patients obtenus par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) selon des procédures précédemment décrites (Ostrowsky *et al.*, 2002; Frot *et al.*, 2014).

La localisation des contacts a été déterminée en utilisant deux procédures. Pour 5 patients implantés avant 2010, l'IRM ne pouvait être effectuée avec les électrodes en place à cause des caractéristiques physiques de l'acier inoxydable constituant les électrodes. Dans ces cas, les radiographies à l'échelle 1 : 1 du crâne effectuées dans le cadre stéréotaxique ont été superposées à l'IRM pré-implantation à l'échelle 1 : 1 correspondant à chaque électrode. Cela permettait de dessiner chaque contact sur la coupe IRM appropriée de chaque patient (MRIcro® software; (Rorden & Brett, 2000) et ainsi de déterminer ses coordonnées. Chez les quatre autres patients, les électrodes implantées étant compatibles avec l'enregistrement IRM, les contacts thalamiques et corticaux pouvaient être directement visualisés sur les IRM 3D post-implantation. Dans les deux cas, les images anatomiques étaient enregistrées avec un scanner Siemens Avanto 3 Tesla en utilisant une séquence 3D MPRAGE avec les paramètres suivants : TI/TR/TE 1100/2040/2,95 ms, taille voxel : 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup>, FOV = 256 x 256 mm<sup>2</sup>.

Chaque contact et particulièrement ceux montrant les PEL de plus grandes amplitudes étaient alors localisés dans l'espace stéréotaxique standard (Montreal Neurological Institute, MNI). La plage des coordonnées des contacts insulaires était entre 31 et 40 mm pour l'axe des x (4 implantation à droite et 5 à gauche), entre 11 et -24 mm pour l'axe des y et entre 14 et -5 mm pour l'axe des z (voir Figure 4).

La localisation des contacts dans le thalamus a été faite sur les coupes IRM appropriées de chaque patient et grâce à l'atlas stéréotaxique de Morel du thalamus humain (Morel *et al.*, 1997). La plage des coordonnées était de 3-8 mm en dessous du plan passant par les commissures antérieure et postérieure (plan CA-CP), de 3 mm en

avant de CP à 7 mm en arrière de CP et de 7 à 16 mm latéral à la ligne médiane (**Figure B-1**).

*c. Analyses des potentiels évoqués*

L'ensemble des analyses a été effectué dans le logiciel BrainVision Analyzer (BrainProducts GmbH, Allemagne). Selon les mêmes conditions que lors de l'étude d'EEG de surface, chaque stimulus délivré pendant le stade N2 a été classé comme arrivant pendant un fuseau de sommeil (condition Fuseau, F) ou en dehors d'un fuseau de sommeil (condition Non Fuseau, NF). Le traitement du signal EEG continu (segmentation, filtrage, correction de la ligne de base) a été effectué selon les mêmes paramètres que lors de l'étude d'EEG de surface. Avant de moyenniser, les périodes présentant des activités transitoires épileptiques ou des artéfacts ont été rejetées des analyses. Pour les mêmes raisons que lors de l'étude d'EEG de surface, et de la même manière, un nombre de stimuli identique a été gardé dans les deux conditions de stimulation.

Dans cette étude en intracérébral, les PELs ont été enregistrés dans le cortex insulaire, qui est la principale cible sensorielle des afférences nociceptives (spino-thalamiques) chez le primate, y compris humain (Garcia-Larrea & Peyron, 2013) et qui répond systématiquement aux stimulations nociceptives à l'éveil (Frot *et al.*, 2014) et en sommeil (Bastuji *et al.*, 2012). Pour chaque patient, lorsque plusieurs contacts insulaires étaient disponibles, celui avec la réponse la plus ample était sélectionné et analysé en mode référentiel. Les 9 contacts d'électrodes sélectionnés pour les PELs sont illustrés en **Figure B-2** : sept patients avaient des contacts dans le long gyrus postérieur de l'insula et deux dans les petits gyri moyen et postérieur.

La réponse insulaire aux stimuli nociceptifs chez l'humain consiste en deux composantes principales, de polarités inverses, qui sont appelées C1 et C2. Etant donné que la polarité de la réponse insulaire enregistrée en intracérébrale peut varier selon la position du contact d'enregistrement, la réponse insulaire n'est pas nommée selon sa polarité mais plutôt selon son ordre d'apparition, soit C1 (composante 1) et C2 (composante 2), nomenclature utilisée dans l'étude de Bastuji *et al.* (Bastuji *et al.*, 2012).

Les latences de chaque composante et l'amplitude pic-à-pic C1-C2 ont été déterminées sur les moyennes individuelles de chaque patient. De plus, afin de détecter toute différence significative d'amplitude du signal dans des latences plus

tardives que les composantes C1-C2, la moyenne d'amplitude du signal a également été comparée entre les deux conditions de stimulation sur six fenêtres contigües de 50 ms chacune, comprises dans la période 300-600 ms après l'arrivée du stimulus.

*d. Analyses statistiques*

Le plan statistique, le logiciel utilisé (GraphPad Prism® 6.0) ainsi que le niveau de significativité retenu ( $p < 0,05$ ) étaient identiques à ceux utilisés lors de l'étude d'EEG de surface. Pour chaque variable d'intérêt, la normalité de la distribution a été testée en utilisant le test de normalité de D'Agostino et Pearson. Un niveau de  $p < 0,05$  a été accepté comme statistiquement significatif et toutes les données sont présentées avec moyenne  $\pm$  erreur-type.

- Données comportementales

Pour chaque patient, les pourcentages de stimuli amenant à une réaction d'éveil (micro-éveil ou éveil cortical) ont été calculés dans les conditions Fuseau et Non Fuseau. Les données ont ensuite été soumises à un test des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés.

- Données électrophysiologiques

Dans l'étude en intracérébral, comme le signal insulaire avait une grande hétérogénéité inter-individuelle en amplitude, les données des tracés de chaque patient ont été centrées-réduites (z-score). Ces données normalisées ont été utilisées pour les analyses statistiques et la présentation des grandes moyennes. Des tests de Student appariés ont été appliqués afin de comparer chaque latence et l'amplitude C1-C2 entre les deux conditions de stimulation.

### III. Résultats

Après la rejection d'artéfacts, un total de 238 stimuli laser délivrés pendant le stade N2 étaient éligibles pour les analyses : 74 ont été délivrés pendant un fuseau de sommeil (condition Fuseau : F) et 164 en dehors d'un fuseau (condition Non Fuseau : NF). Comme expliqué dans la section méthodologie, un nombre similaire de stimuli dans les conditions F et NF a été gardé chez chaque sujet, correspondant à une moyenne de  $8,2 \pm 1,5$  stimuli par sujet et par condition.

#### 1. Réponses comportementales

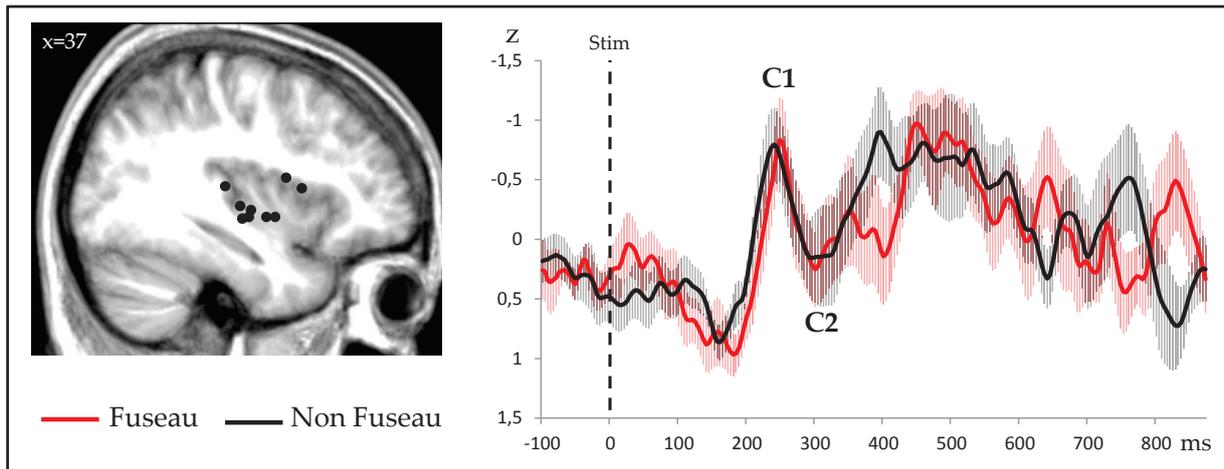
Le test des rangs signés de Wilcoxon a montré que le pourcentage de réactions d'éveil en réponse aux stimulations laser n'était pas significativement différent entre les deux conditions (Wilcoxon :  $W = 17, p = 0,09$ ). Les réactions d'éveil arrivaient après 16 % ( $\pm 10,67$ ) des stimuli délivrés pendant un fuseau spontané et après 27,11 % ( $\pm 10,47$ ) de ceux délivrés en dehors d'un fuseau.

#### 2. Potentiels évoqués laser

	Fuseau	Non Fuseau
<i>Latences (ms)</i>		
C1	239 $\pm$ 15	231 $\pm$ 10
C2	288 $\pm$ 16	275 $\pm$ 11
<i>Amplitudes (<math>\mu</math>V)</i>		
C1-C2	31,6 $\pm$ 5,7	23,2 $\pm$ 4,4

**Table B-1** : Latences et amplitudes (avant normalisation) des réponses insulaires aux stimuli nociceptifs en fonction de la condition de stimulation (fuseau ou non fuseau). Les données représentent la moyenne  $\pm$  l'erreur-type.

Aucune différence significative entre les conditions F et NF n'a été détectée pour les latences des composantes C1 et C2 (C1 :  $t(8) = 1,16$  ;  $p = 0,28$  et C2 :  $t(8) = 1,86$  ;  $p = 0,10$ ), ni pour l'amplitude C1-C2 ( $t(8) = 0,47$  ;  $p = 0,65$ ) (**Table B-1** ; **Figure B-2**). De la même manière, aucune différence entre les deux conditions de stimulation n'a été observée dans les moyennes d'amplitude des réponses tardives (300-600 ms ;  $F(1,8) = 0,68$  ;  $p = 0,43$ ), ni entre les six fenêtres consécutives de 50 ms ( $F(5,40) = 0,41$  ;  $p = 0,84$ ), sans interaction entre les facteurs fenêtre et condition de stimulation ( $F(5,40) = 0,53$  ;  $p = 0,75$ ) (**Figure B-2**).



**Figure B-2** : Grande moyenne des potentiels évoqués laser ( $n = 9$  patients) enregistrés dans l'insula (montage référentiel) en fonction de la condition de stimulation (rouge : Fuseau ; noir : Non Fuseau). A gauche : localisation anatomique des contacts insulaires (cercles noirs) sur une coupe IRM sagittale de la moyenne des IRM normalisées MNI des 9 patients (coordonnée MNI :  $x = 37$ ). A droite : moyenne des potentiels évoqués laser enregistrés dans l'insula. L'aire colorée autour de chaque moyenne représente l'erreur-type. L'ensemble des courbes a été normalisé en latence centrée sur celle du pic C1 et en amplitude en appliquant la normalisation centrée-réduite (z-score). L'amplitude pic-à-pic de la réponse C1-C2 n'était pas différente entre les conditions fuseau et non fuseau.

En résumé, ces résultats montrent :

- Réponses comportementales : aucune différence des proportions de réactions d'éveil entre les conditions fuseau et non fuseau.
- Réponses électrophysiologiques :
  - aucune modulation de la composante sensorielle C1-C2 au sein de l'insula par la présence d'un fuseau au sein du thalamus au moment où était délivrée la stimulation nociceptive ;
  - aucune modulation des moyennes d'amplitudes dans les fenêtres tardives entre les deux conditions de stimulation.

#### IV. Discussion

L'EEG intracérébral est une opportunité unique chez l'homme d'enregistrer l'activité électrique thalamique, puisque celle-ci n'est pas détectable sur des enregistrements EEG de surface. De cette manière, nous avons pu enregistrer les fuseaux de sommeil directement lorsqu'ils étaient présents dans le thalamus, c'est à dire au commencement de leur processus de génération. Ainsi, les stimulations étaient délivrées soit pendant, soit en dehors de ces fuseaux détectés dans le thalamus ; tandis que les réponses étaient enregistrées au sein de l'insula, un des cortex sensoriels primaires de la nociception.

De manière tout à fait surprenante, et contrairement à nos hypothèses de travail, ni les réponses insulaires, ni les pourcentages de réactions d'éveil n'étaient modulés selon que les stimulations nociceptives étaient délivrées simultanément ou non à un fuseau détecté dans le thalamus. Ainsi, les informations nociceptives restaient transférées au cortex, sans atténuation ni modulation spécifique, même lorsqu'un fuseau était présent dans le thalamus. Ces résultats semblent donc aller à l'encontre d'un blocage de l'information sensorielle au niveau du thalamus lors des fuseaux de sommeil.

A notre connaissance, aucune autre étude ne s'est intéressée chez l'humain au rôle fonctionnel joué par le fuseau sur le traitement des informations sensorielles lorsqu'il se situait dans le thalamus car, comme nous l'avons vu précédemment, la majorité des études ont utilisé l'EEG de surface. Seule l'étude de Dang-vu *et al.* (Dang-Vu *et al.*, 2011; Schabus *et al.*, 2012), utilisant l'imagerie cérébrale, pouvait avoir accès à l'activité thalamique. Toutefois, dans cette étude, les fuseaux étaient détectés au niveau cortical par l'enregistrement simultané de l'EEG de surface.

Ainsi, cette façon de détecter les fuseaux de sommeil au sein même du thalamus chez l'homme est réellement novatrice. Toutefois, cela implique inévitablement de faire la supposition que le fuseau détecté sur le contact d'enregistrement est également présent dans une zone plus large que celle dont nous pouvons enregistrer l'activité. En effet, les électrodes intracérébrales permettent une résolution temporelle très précise, mais la résolution spatiale quant à elle ne concerne que l'environnement proche des contacts d'enregistrements. Sachant cela, il serait donc envisageable que les noyaux thalamiques que nous avons enregistrés, et qui montrent un fuseau de

sommeil au moment d'une stimulation, ne soient pas ceux engagés dans le traitement des informations nociceptives.

En effet, l'ensemble des contacts thalamiques au sein desquels des fuseaux ont été détectés dans cette étude sont situés dans le thalamus postérieur et pour la majorité d'entre eux dans le pulvinar médian (PuM). Or ce noyau ne reçoit pas d'afférences spino-thalamiques directes, mais est très interconnecté avec des régions corticales pariétales, frontales et temporales, ainsi que des aires associatives paralimbiques (Robinson & Cowie, 1997; Shipp, 2003; Cappe *et al.*, 2007). Néanmoins, bien que les implantations thalamiques des 9 patients inclus dans cette étude n'étaient pas toutes les mêmes, des fuseaux thalamiques ont pu être observés chez tous les patients, avec chez tous des réponses insulaires préservées. De plus, un patient était implanté dans le noyau latéro-ventral postérieur (VPL) qui, lui, reçoit des afférences spino-thalamiques directes (Dum *et al.*, 2009) et répond très rapidement suite à une stimulation nociceptive au laser à l'éveil (Bastuji *et al.*, 2015). Or pour ce patient, comme pour les 8 autres, une réponse était évoquée dans l'insula, indépendamment de la présence ou non d'un fuseau dans le VPL au moment de la stimulation nociceptive. Ainsi, même un fuseau de sommeil dans un noyau traitant l'information nociceptive n'empêchait pas son transfert au cortex. Toutefois, l'étude de Bastuji et ses collaborateurs (Bastuji *et al.*, 2015) a montré également que d'autres noyaux thalamiques, comme le noyau central latéral (CL) et le pulvinar antérieur (PuA), recevant également des afférences spino-thalamiques directes, répondent simultanément au VPL aux stimulations nociceptives laser à l'éveil. Ces données d'éveil sont donc en faveur d'un traitement parallèle des informations nociceptives au sein du thalamus. Il est donc envisageable qu'en sommeil le traitement se fasse également en parallèle et ainsi, pour ce patient enregistré dans le VPL évoqué précédemment, l'information nociceptive pourrait être traitée dans d'autres noyaux thalamiques dans lesquels nous n'avons pu vérifier la présence éventuelle d'un fuseau.

Ainsi, ce mécanisme pourrait expliquer l'absence d'effet inhibiteur du fuseau dans la présente étude ; il est effectivement envisageable que le fuseau soit certes présent dans le noyau thalamique enregistré, mais absent dans d'autres noyaux qui pourraient permettre un traitement normal de l'information nociceptive. De cette manière, nous nous retrouverions dans le même type de problématique que celle posée avec les fuseaux détectés au niveau du cortex, à savoir l'impossibilité technique de pouvoir directement connaître l'activité de fuseau en cours dans les différents noyaux

du thalamus. Dans cette configuration, nos résultats montreraient alors non pas une absence d'inhibition exercée par le fuseau de sommeil, mais plutôt une impossibilité de la mettre en évidence du fait de la technique d'investigation.

Toutefois, comme expliqué dans le Chapitre 4 de ce présent manuscrit, lors de la génération des fuseaux dans le thalamus, le nombre de neurones réticulaires et thalamo-corticaux engagé dans ce processus est faible en début de fuseau mais augmente et s'étend à d'autres noyaux au fur et à mesure que le fuseau est généré. C'est d'ailleurs ce recrutement étendu qui expliquerait la phase « montante » du fuseau ainsi que les larges aires corticales impliquées à leur tour dans le fuseau (Lüthi, 2013). Dans notre étude, nous ne pouvons certes pas vérifier que le fuseau est présent dans d'autres noyaux thalamiques ; mais étant donné que les stimulations conservées dans la condition « fuseau » étaient celles délivrées sans ambiguïté pendant un fuseau, nous pouvons faire la supposition que la population de neurones thalamo-corticaux engagée dans le fuseau était déjà étendue. Pour connaître réellement l'étendue de ces activations thalamiques lors de fuseaux, il faudrait éventuellement envisager un protocole utilisant l'imagerie fonctionnelle couplée à la détection de fuseaux thalamiques par électrodes intracérébrales. Toutefois, bien que les électrodes intracérébrales soient maintenant IRM-compatibles et que des protocoles utilisant l'imagerie fonctionnelle couplée à l'enregistrement EEG intracérébral commencent tout juste à faire leur apparition à l'éveil, leur mise en place au cours du sommeil chez cette population de patients épileptique n'est encore pas d'actualité.

Une autre façon de pouvoir montrer de manière relativement directe une absence de filtrage de l'information nociceptive par les fuseaux au niveau du thalamus serait de montrer que le thalamus est capable à la fois d'évoquer une réponse à la stimulation nociceptive tout en générant un fuseau. Dans ce sens, une analyse très préliminaire a été effectuée chez un patient implanté au niveau du PuA. Ces analyses ont montré que sur le même contact thalamique où était détecté le fuseau, une réponse aux stimuli nociceptifs était évoquée. De plus, celle-ci ne semblait pas être modulée par la présence ou non d'un fuseau (voir Annexe 2). Ce résultat, qui reste à vérifier sur d'autres sujets, semble indiquer que le thalamus pourrait continuer de répondre, tout en générant un fuseau. En particulier, ces macro-électrodes d'enregistrement chez l'homme enregistrent de potentiels de champ locaux ; il est donc vraisemblable que l'activité de plusieurs populations neuronales soit enregistrée. Ainsi, au sein d'un même noyau, peut-être que certains neurones thalamo-corticaux pourraient générer

des fuseaux tandis que d'autres traiteraient l'information nociceptive. L'arrivée de micro-électrodes d'enregistrements chez l'homme, permettant l'enregistrement multi-unitaire de neurones, apportera sûrement des informations essentielles concernant ces phénomènes, qui restent très hypothétiques à ce jour. A nouveau, il faut garder à l'esprit que cette observation n'a été effectuée que chez un seul patient, du fait de son implantation thalamique particulière. Ce type d'analyse, couplant détection de fuseau et potentiels évoqués au sein du thalamus, est maintenant nécessaire chez d'autres patients ayant des contacts thalamiques dans des noyaux répondant aux stimulations nociceptives à l'éveil (comme peuvent l'être les noyaux CL, VPL, PuA, voir Bastuji *et al.*, 2015) pour pouvoir réellement tirer des conclusions pertinentes. Mais, à ce jour, les données acquises en sommeil sont insuffisantes et ne permettent pas une analyse systématique des réponses thalamiques en fonction de la présence ou non d'un fuseau.

Ainsi, à l'heure actuelle, avec les données à notre disposition et comme dans toutes les autres études concernant le rôle du fuseau sur le traitement de l'information sensorielle chez l'homme, nous devons nous fonder sur des hypothèses. Or, l'hypothèse qu'un fuseau soit présent simultanément dans tout -ou une grande partie- du thalamus, comme ce serait le cas chez le chat (Contreras *et al.*, 1996, 1997), reste toutefois plus vraisemblable que la supposition qu'un fuseau enregistré à la surface du scalp reflète nécessairement l'activité en cours dans le thalamus.

Une autre limitation de cette étude est l'absence d'information concernant la présence ou non d'un fuseau au niveau de l'insula au moment des stimulations. De la même manière que lors des études de surface pour lesquelles les analyses étaient effectuées indépendamment de la présence ou non d'un fuseau dans le thalamus, nous n'avons pas pris en considération la présence ou non d'un fuseau au niveau de l'insula pour effectuer les analyses dans cette étude. Des analyses préliminaires avaient été effectuées qui suggéraient que les stimulations qui étaient délivrées pendant un fuseau thalamique ne l'étaient pas toujours pendant un fuseau insulaire, et inversement. Cette donnée est éminemment intéressante puisque la synchronie –ou son absence- entre fuseaux thalamiques et corticaux n'est, à notre connaissance, pas encore clairement décrite chez l'homme. Toutefois, dans cette étude, nous avons trop peu de stimulations nociceptives pour pouvoir effectuer des moyennes séparées en fonction de plusieurs facteurs (fuseau thalamique et insulaire / fuseau uniquement insulaire / fuseau uniquement thalamique). Nous avons ainsi privilégié la détection des fuseaux uniquement dans le thalamus ; facteur qui, à notre sens, est le plus pertinent par

rapport à la littérature actuelle concernant le blocage thalamique en fuseau. Ces analyses restent donc à faire pour autant que la quantité de stimulations délivrées en fuseau (thalamique et insulaire) soit augmentée par rapport aux données actuelles. Elles apporteraient ainsi une description encore plus précise du rôle du fuseau en fonction de sa place dans la boucle thalamo-corticale.

Par ailleurs, nous gardons à l'esprit que les réponses explorées dans la présente étude ne représentent qu'une partie du réseau activé par des stimulations nociceptives puisque nous ne présentons ici que les réponses insulaires. Cette structure est sûrement l'une des plus intéressantes à explorer avec des électrodes intracérébrales étant donné que son activité est difficilement accessible par enregistrements EEG de surface. Mais la description des réponses évoquées dans les autres structures de la matrice nociceptive, à savoir l'opercule supra-sylvien et le cortex cingulaire antéro-médian, serait assurément informative. Cela permettrait de vérifier si les autres premières étapes du traitement sensoriel de l'information nociceptive ne seraient également pas modulées par le fuseau. Malgré le fait que, depuis 2007, tous les patients ayant une électrode implantée dans le thalamus et ayant accepté de participer à ce protocole aient été enregistrés durant la nuit, nous ne sommes aujourd'hui pas encore en mesure de présenter des résultats dans d'autres structures que l'insula pour ces analyses concernant le fuseau. Des analyses très préliminaires, sur 3 patients ayant une électrode dans l'opercule supra-sylvien, semblent indiquer que là non plus la réponse évoquée ne serait pas supprimée par la présence d'un fuseau dans le thalamus. Toutefois, il est indispensable de compléter ces données afin de pouvoir en tirer une réelle interprétation. Or il est impossible de prévoir si -et quand- cela pourra avoir lieu étant donné que nous sommes tributaires des schémas d'implantation des patients, qui sont bien évidemment fonction des besoins cliniques individuels des patients épileptiques.

## ETUDE C : EEG DE SURFACE 128 ELECTRODES

---

### I. Introduction

Les résultats de nos précédentes études effectuées avec des stimuli nociceptifs incitent à reconsidérer le rôle inhibiteur du fuseau de sommeil sur le traitement de l'information sensorielle, classiquement décrit dans la littérature. En effet, nos résultats ont montré l'absence d'un quelconque effet inhibiteur du fuseau sur les réponses comportementales, autonomiques ou sensorielles ; que celui-ci ait été détecté au niveau cortical (étude A) ou thalamique (étude B) au moment de la stimulation nociceptive. Seule une composante tardive, de type P3, était significativement augmentée aux stimulations délivrées pendant un fuseau, suggérant ainsi qu'un traitement supplémentaire de l'information aurait même lieu lors du fuseau de sommeil.

Dans les précédentes études, y compris les nôtres, le fuseau a toujours été envisagé dans son ensemble, en considérant ainsi que son activité était uniforme tout au long de sa durée. En effet, les stimulations analysées étaient classifiées selon qu'elles étaient délivrées en présence ou en absence d'un fuseau. Cette manière binaire de considérer les stimulations par rapport au fuseau s'appuie certes sur la présence ou non d'activité dans la bande de fréquence sigma, mais occulte les éventuelles modulations pouvant exister pendant ces périodes d'activité de type fuseau. Or, tout comme sa forme « fuselée » le laisse supposer, les mécanismes à l'origine de l'activité de fuseau ne sont pas uniformes tout au long de celui-ci. En effet, comme expliqué dans le chapitre 4, le fuseau est composé d'une phase « montante », puis d'une phase « descendante » ; et son maximum d'activité a lieu à la transition entre ces deux phases, qui se trouve généralement vers le milieu du fuseau (revue dans Lüthi, 2013). En prenant en compte ces éléments, il est alors tout à fait possible d'envisager qu'il puisse exister des variations du traitement sensoriel au sein même du fuseau.

Les précédentes études, y compris les nôtres, se sont intéressées au fuseau dénué du contexte physiologique dans lequel il était produit. En particulier, étaient considérées comme étant en « non fuseau » toutes les stimulations délivrées en dehors d'un fuseau, quel qu'ait été le moment par rapport au fuseau dans lequel elles étaient

délivrées. L'étude de Cote et collaborateurs (Cote *et al.*, 2000) est la seule, à notre connaissance, à avoir scindé les stimulations délivrées en l'absence de fuseau en deux sous-groupes, selon qu'un fuseau apparaissait dans les 900 ms après la stimulation ou non. De manière intéressante, la seule modulation des potentiels évoqués qu'ils ont pu mettre en évidence n'était pas pour les stimulations délivrées pendant un fuseau, mais bien pour celles délivrées à très forte intensité juste avant un fuseau, avec une augmentation de l'amplitude de la réponse. Ce résultat suggère donc que durant la période précédant le fuseau, le cerveau ne traite pas l'information sensorielle de manière identique aux autres périodes en dehors de fuseaux. Ce résultat, unique à notre connaissance, n'est pas si surprenant au regard de ce que l'on connaît de la génération des fuseaux de sommeil. En effet, comme nous l'avons vu dans le chapitre 4, ceux-ci ne sont pas générés de manière isolée ou aléatoire pendant le sommeil lent, mais plutôt intégrée au sein du réseau thalamo-cortical, lui-même synchronisé par l'onde très lente corticale. Ainsi, les fuseaux de sommeil surviennent préférentiellement durant la phase ON de l'onde lente, et sont supprimés durant la phase OFF (Mölle *et al.*, 2002; Andrillon *et al.*, 2011; revue dans Crunelli & Hughes, 2010). Or le traitement de l'information sensoriel est modulé par ces phases de l'onde lente (Massimini *et al.*, 2003; Schabus *et al.*, 2012). Dans ce contexte, il est donc possible que la réceptivité cérébrale aux stimuli externes soit modulée non seulement par le fuseau mais également par l'onde lente.

Les objectifs de la présente étude étaient, dans un premier temps, de décrire l'influence du fuseau lui-même en précisant si une éventuelle modulation du traitement des informations sensorielles pouvait être observée selon le moment, au sein du fuseau, où étaient délivrées les stimulations somesthésiques. Dans un second temps, le but était d'analyser les modulations du traitement de l'information somesthésique en fonction du contexte dans lequel apparaissait le fuseau, c'est-à-dire en prêtant une attention particulière aux périodes précédant et suivant le fuseau de sommeil.

Afin d'atteindre ces objectifs dans le contexte de l'exploration du traitement de l'information nociceptive, il était indispensable d'augmenter le nombre de stimulations délivrées au cours de la nuit par rapport à nos deux études précédentes. Or, ceci était impossible avec des stimuli laser, pour différentes raisons techniques, comme le fait de devoir rentrer dans la chambre pour stimuler ou encore de ne pouvoir le faire si la main du sujet était temporairement inaccessible. Pour cela, nous avons

utilisé des stimulations électriques délivrées à une intensité nociceptive grâce à une électrode planaire concentrique. Ce type de stimulation, bien que moins spécifiquement nociceptif (Perchet *et al.*, 2012), permettait de pallier aux inconvénients du laser. Cette étude a été menée chez 13 sujets sains avec des enregistrements électroencéphalographiques de surface. Dans ce nouveau protocole, nous avons également inclus, en complément, des stimulations auditives standard afin d'obtenir des données qui pourront être plus directement confrontées à celles de la littérature actuelle.

Les résultats présentés dans ce présent manuscrit sont préliminaires et n'incluent que les analyses de 6 sujets ayant reçu des stimulations somesthésiques, dont 4 ayant également reçu des stimulations auditives. Des fenêtres d'analyses ont été déterminées afin de comparer les réponses selon que les stimulations aient été délivrées en début, milieu, ou fin de fuseau, ainsi que avant, après ou éloigné d'un fuseau. Ces analyses ont été faites pour le moment uniquement sur les potentiels évoqués (réponse sensorielle et complexe K). Les données autonomiques n'ont pas encore été analysées, et les réponses comportementales n'ont pas été quantifiées car les stimulations électriques, tout comme celles auditives, provoquaient un faible taux de réactions d'éveil (< 10 %).

## II. Méthodologie

### 1. Sujets

Treize volontaires sains (9 hommes, moyenne d'âge  $31,6 \pm 2,4$  ans), n'ayant ni problèmes neurologiques, psychiatriques ou de douleur chronique, ni troubles du sommeil et n'étant sous aucun traitement psychotrope ont été inclus dans cette étude.

Un consentement éclairé a pu être obtenu pour chaque volontaire selon les principes de la déclaration d'Helsinki (World Medical Association, 2008). Cette étude a été agréée par le comité d'éthique local (CCPPRB Sud-Est III) et soutenue par le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS). Les sujets recevaient une indemnisation de 100 € pour leur participation à l'étude.

### 2. Stimuli

#### *a. Stimuli nociceptifs*

Des stimulations nociceptives électriques ont été délivrées à l'aide d'électrodes planaires concentriques (Walter Graphtek GmbH, Lübeck, Allemagne) connectées à un stimulateur électrique IRES-600 (Micromed, Mâcon, France). Les électrodes sont constituées d'une cathode centrale métallique (diamètre 5 mm) séparée de l'anode (anneau externe, diamètre 5 mm) par une isolation (5 mm) et formant une aire totale de stimulation de 19,6 mm<sup>2</sup>.

Une électrode concentrique (EC) était placée sur chaque pouce du participant. La longueur du câble de 10 mètres, entre l'électrode et le stimulateur, permettait d'éviter que l'expérimentateur ne soit présent dans la chambre. Ainsi, contrairement aux stimulations laser, un seul expérimentateur était nécessaire et des stimulations pouvaient être délivrées tout au long de la nuit, quelle que soit la position des mains.

Tous les stimuli étaient délivrés à une intensité stable pour chacun des sujets, correspondant au seuil douloureux de chacun. Ce seuil était coté à l'éveil à un niveau de 4-5 sur une échelle numérique verbale allant de 0 à 10 (où 0 = pas de sensation et 10 = douleur insoutenable ; les niveaux intermédiaires étant : 1 = à peine perçu ; 2 = petite pique, non douloureux ; 3 = pique distincte, non douloureux ; 4 = à peine douloureux, comme lors d'un poil arraché ; 5 = douloureux, incitant à se frotter la peau ; 6 = très

douloureux et pénible ; 7 et plus = douleur très fortement déplaisante). L'intensité était ajustée pour que le ressenti sur chacun des pouces soit identique.

Durant toute la nuit d'expérimentation, l'ensemble des stimuli était délivré sur le pouce gauche ou droit, en alternance entre les sessions. Afin d'éviter d'endommager la peau, l'habituatation ou la fatigue des récepteurs périphériques, des sessions de stimulations étaient constituées d'un maximum de 30 stimuli. Le pouce stimulé était identique au sein d'une session, mais alternait entre deux sessions successives. Afin d'adapter le protocole à celui des stimulations laser et comme des travaux préliminaires ont montré que délivrer des stimuli à des intervalles courts (< 6 s) et constants augmentait la probabilité de réveiller le dormeur (Bastuji *et al.*, 2008, 2012), l'intervalle inter-stimulus était pseudo-randomisé et ajusté en direct à un minimum de 20 s.

#### *b. Stimuli auditifs*

Des stimuli auditifs binauraux ont été délivrés par des écouteurs intra-auriculaires, fixés avec des protections auditives en cire afin qu'ils restent en place tout au long de la nuit.

Les stimuli étaient délivrés manuellement grâce au logiciel OpenSesame (Mathôt *et al.*, 2012), selon la même procédure que pour les stimulations somesthésiques, c'est-à-dire que l'intervalle inter-stimuli était pseudo-randomisé et ajusté en direct à un minimum de 20 s. Les sons étaient tous délivrés à 1000 Hz, duraient 60 ms (incluant des temps de montées et de descentes de 10 ms chacun), étaient présentés à une intensité de 70 dB HL et étaient tous identiques tout le long de la nuit.

Sur les 13 sujets inclus dans cette étude, 11 sujets ont reçu des stimulations auditives (2 sujets ne sont pas parvenus à s'endormir avec les écouteurs). Parmi ceux-ci, 7 sujets ont reçu les stimulations auditives de la manière précédemment décrite. Les 4 autres ont reçu des trains de stimulations (stimuli auditifs espacés d'environ 4 secondes). Toutefois, avec cette manière de procéder, les analyses ont par la suite avéré que trop peu de stimulations avaient été délivrées pendant des fuseaux de sommeil. Ces quatre sujets n'ont donc pas pu être inclus dans les présentes analyses.

### 3. Procédure d'enregistrement

Les nuits complètes d'enregistrements électrophysiologiques ont été effectuées à partir d'un casque à 128 électrodes (Waveguard Cap<sup>TM</sup>, ANT) et le système d'acquisition ASA<sup>®</sup> (ANT Software, The Netherlands). Toutes les électrodes du casque étaient référencées à une électrode placée sur le nez. L'électrode de mise à la terre était incorporée au casque, entre AFz et Fz, sur la ligne médiane. Du gel électro-conducteur (ElectroCap) était inséré au niveau de chaque électrode jusqu'à obtenir une impédance inférieure à 5 k $\Omega$ . Le signal était amplifié, digitalisé et filtré en utilisant un échantillonnage à 512 Hz et un filtre passe-bande 0,263–1024 Hz.

Les clignements et les saccades oculaires étaient enregistrés grâce à deux électrodes électrooculographiques (EOG) placées à côté du canthus supéro-latéral droit, et l'électromyogramme (EMG) a été enregistré en utilisant deux électrodes placées sur le muscle mentonnier (musculus mentalis). L'électrocardiogramme (ECG) et les mouvements des membres étaient monitorés avec deux électrodes placées sur les avant-bras.

EEG, EOG, EMG et ECG ont été enregistrés continuellement entre 22h30 et 7h et stockés pour des analyses ultérieures.

### 4. Procédure expérimentale

Le soir, après avoir estimé le seuil douloureux pour chacune des mains, deux sessions de 15-20 stimuli pour chacune des mains ont été effectuées afin d'obtenir les potentiels évoqués d'éveil. De même, deux sessions de 20 stimulations auditives étaient effectuées. Les sujets étaient ensuite libres de s'endormir dès lors qu'ils le souhaitaient.

Avant de délivrer toute stimulation nociceptive ou auditive, un minimum de 20 minutes de sommeil continu était attendu depuis les premiers signes EEG d'endormissement. L'identification des différents stades de sommeil était effectuée en direct par l'expérimentateur. Cela permettait de stimuler uniquement pendant le sommeil lent (stades N2 et N3) et d'arrêter immédiatement les stimulations lorsqu'un stimulus réveillait le dormeur.

Les sessions de stimulations, nociceptives comme auditives, étaient organisées par bloc de 30 stimulations maximum ; chaque bloc ne contenant qu'un seul type de stimulation (nociceptif main gauche / nociceptif main droite / auditif). Le type de

stimulation était modifié entre deux blocs successifs. Autant que possible, un nombre comparable de stimulations était délivré pour chacun des trois types.

## 5. Analyse des données

L'ensemble des analyses a été effectué dans le logiciel BrainVision Analyzer (BrainProducts GmbH, Allemagne) sauf l'identification des stades de sommeil qui a été effectuée sur le tracé continu visualisé dans le logiciel ASA® (ANT Software, The Netherlands).

Sur les 13 sujets enregistrés, 6 ont été inclus dans les analyses complètes de cette étude. Parmi ceux-ci, seuls 4 avaient également reçu des stimulations auditives.

### *a. Analyse du sommeil*

- Identification des stades de sommeil

Les stades de sommeil ont été visuellement scorés pour chacun des blocs de stimulation après l'enregistrement, selon les critères de l'académie américaine de médecine du sommeil (American Academy of Sleep Medicine, AASM, Iber et al., 2007). Les stimuli délivrés pendant une période d'éveil ou après moins d'une minute de sommeil continu ont été rejetés des analyses.

- Détection des fuseaux de sommeil

La détection des fuseaux de sommeil a été effectuée sur les électrodes de la ligne médiane. Tout comme pour les études d'EEG de surface et intracérébral précédemment décrites (études A et B), afin d'identifier les fuseaux sans ambiguïté, un filtre passe-bande 12-16 Hz a été appliqué sur le signal (-3 dB down, rolloff -48 dB/oct). Le signal a ensuite été segmenté 5 secondes avant et après chaque stimulus. Pour chacune de ces périodes de 10 secondes, les fuseaux ont été détectés visuellement sur l'EEG comme étant des bouffées d'activités brèves et distinctes dans la bande de fréquence sigma (déterminée en utilisant une analyse en ondelettes de Morlet), durant au moins 0,3 secondes et avec une amplitude supérieure à 2 écarts-types de celle de la ligne de base (voir Warby *et al.*, 2014 pour une comparaison de la détection visuelle ou automatique des fuseaux). Dans cette étude, les fuseaux frontaux, c'est-à-dire ceux dont l'activité n'était pas visible sur les électrodes centro-pariétales de la ligne

médiane, n'ont pas été pris en compte. Ainsi, les stimulations délivrées pendant des fuseaux uniquement frontaux n'ont pas été intégrées dans les analyses.

- Détection des réactions d'éveil

En suivant les critères de l'AASM (Iber *et al.*, 2007), les éveils et micro-éveils corticaux ont été définis comme étant des bouffées d'activité corticale d'éveil durant au moins 3 secondes et considérés comme étant liés au stimulus s'ils arrivaient dans les 10 secondes suivant celui-ci.

*b. Analyses des potentiels évoqués (PE)*

- Détermination de la condition de stimulation

Pour chaque stimulus, des mesures de latences ont été récoltées d'après le spectrogramme de l'électrode Cz (ou l'électrode la moins loin située préférentiellement proche de la ligne médiane et en arrière de Cz en cas de signal de mauvaise qualité sur l'électrode Cz) (**Figure C-1**) :

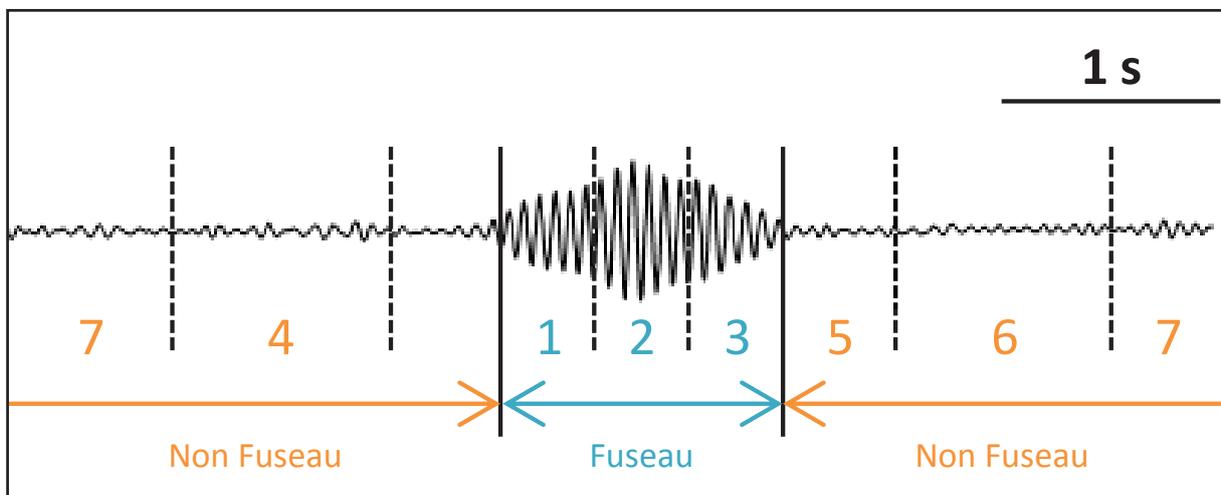
- Pour les stimuli délivrés pendant un fuseau de sommeil : latences du début et de fin du fuseau ;
- Pour les stimuli délivrés en dehors d'un fuseau : latence de la fin du fuseau précédent le stimulus et latence du début du fuseau suivant le stimulus.

A partir de ces mesures, les stimulations ont ainsi pu être classées selon différentes catégories :

- Fuseau :
  - Début : stimulus délivré dans le premier tiers du fuseau, permettant de prendre en compte la phase montante du fuseau ;
  - Milieu : stimulus délivré dans le second tiers du fuseau, permettant de prendre en compte la période d'amplitude maximale du fuseau ;
  - Fin : stimulus délivré dans le dernier tiers du fuseau, permettant de prendre en compte la phase descendante du fuseau.
- Non fuseau :
  - Juste avant un fuseau : stimulus délivré dans les 500 ms précédents un fuseau, période durant laquelle la stimulation est délivrée en dehors

d'un fuseau tandis que la réponse à celle-ci se superposerait au début du fuseau ;

- Avant fuseau : stimulus délivré dans les 500 ms à 1500 ms précédents un fuseau, période à la fois suffisamment éloignée d'un fuseau pour que les réponses aux stimulations de cette catégorie soient évoquées en l'absence du fuseau, et également suffisamment proche pour étudier son rapport avec le fuseau ;
- Juste après fuseau : stimulus délivré dans les 500 ms suivant un fuseau, période suivant le fuseau et symétrique à la catégorie « juste avant fuseau » ;
- Après fuseau : stimulus délivré dans les 500 à 1500 ms suivant un fuseau, période suivant le fuseau et symétrique à la catégorie « avant fuseau » ;
- Eloigné d'un fuseau : stimulus délivré à plus de 1500 ms avant et après un fuseau, période considérée comme sans lien avec un fuseau.



**Figure C-1** : Détermination de la condition de stimulation. Les stimuli étaient délivrés soit pendant un fuseau (début 1, milieu 2 ou fin 3) soit en dehors (avant fuseau 4, juste après fuseau 5, après fuseau 6, éloigné fuseau 7) (voir texte). A noter que pour la majorité des sujets, un nombre insuffisant de stimulations avait été délivré dans les 500 ms précédant le début d'un fuseau. Cette catégorie a donc été retirée des analyses.

- Traitement du signal, moyennage des potentiels évoqués

Le signal EEG continu a ensuite été segmenté en périodes comprenant 100 ms avant et 900 ms après chaque stimulus. Après avoir appliqué un filtre passe-bande 0,5-30 Hz, la ligne de base des périodes était corrigée en fonction de la période pré-stimulus (-100 à 0). Les périodes présentant des mouvements ou des artéfacts ont été exclues des analyses.

Puis, pour chaque sujet, les PE ont été moyennés selon le type de stimulation (nociceptif main gauche et droite / auditif) et la condition de stimulation (Fuseau : début / milieu / fin ; Non fuseau : avant fuseau / juste après fuseau / après fuseau / éloigné fuseau). Dans un premier temps, pour chaque sujet, les stimulations ont été moyennées séparément selon la main stimulée. Puis, après vérification de l'homogénéité des réponses entre les deux mains, et étant donné que les réponses analysées ne sont pas globalement latéralisées, les données des deux mains ont été moyennées.

Le nombre de stimuli délivré dans chacune des conditions n'étant pas homogène, et afin d'obtenir des moyennes avec un rapport signal sur bruit similaire entre les différentes comparaisons de potentiels évoqués, nous avons gardé un nombre de stimulations comparable dans chacune des catégories pour un sujet donné (**Table C-1**). Pour cela, le nombre de stimulation des catégories en comportant le plus a été réduit de manière aléatoire. Par exemple, le sujet T12 possédait de 10 à 71 stimulations nociceptives selon les catégories (voir Table C-1). Afin d'homogénéiser l'ensemble, nous avons gardé entre 10 et 20 stimuli dans chacune des catégories. Pour cela, dans la catégorie « fin fuseau » une stimulation sur quatre a été conservée afin de passer de 71 à 17 stimuli. De la même manière, dans la catégorie « juste après fuseau », une stimulation sur deux a été conservée. Cette manière de procéder permettait de conserver des stimulations délivrées tout au long de la nuit. Une inspection visuelle des moyennes avant et après homogénéisation du nombre de stimulation a permis de s'assurer que cette procédure ne modifiait pas les latences ou les amplitudes des réponses.

		T1	T3	T6	T8	T11	T12
fuseau	début	2	16	8	6	3	10
	milieu	3	20	20	12	8	16
	fin	5	44->21	24	16	15	71->17
non fuseau	avant fuseau	11	13	33->27	51->23	26->14	10
	juste après fuseau	19	44->19	39->27	32	7	48->16
	après fuseau	19	22	22	11	10	20
	éloigné fuseau	42->20	15	56->27	63->30	17	37->20

**Table C-1** : Nombre de stimuli nociceptifs délivré dans chacune des conditions de stimulation. T1, T3, T6, T8, T11 et T12 représentent les six sujets inclus dans ces analyses. Lorsque les cellules comportent deux nombres, le premier représente le nombre de stimuli initial, le second le nombre réduit de stimuli. Les nombres en gras représentent le nombre de stimuli gardés pour effectuer les analyses.

L'impédance des électrodes augmentant au cours de la nuit, certaines électrodes avaient un signal inexploitable. Afin de remédier à cela, le signal des électrodes défectueuses a été interpolé dans le logiciel BrainVision Analyzer (BrainProducts GmbH, Allemagne) qui prend en compte l'ensemble du signal des 128 électrodes afin de reconstruire le signal de l'électrode manquante.

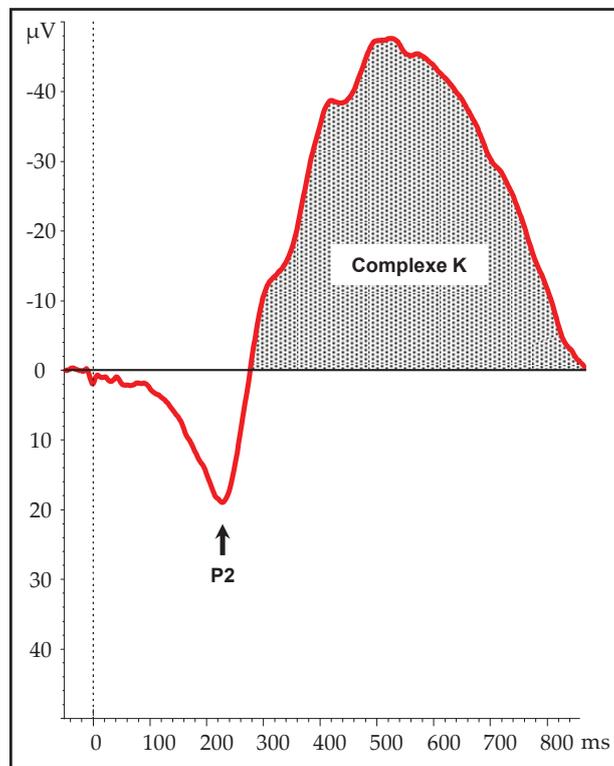
- Prise des mesures de latence et d'amplitude

### Nociceptif

Pour chacune des moyennes individuelles, les composantes de la première réponse de vertex ont été identifiées. Afin de garder une nomenclature commune avec l'étude A, et conformément à l'étude de Perchet et ses collaborateurs (Perchet *et al.*,

2012) utilisant cette même électrode planaire concentrique, nous avons nommé N2 la première composante négative de vertex et P2 la composante suivante positive. Ainsi, ont été mesurées les latences de N2 et P2 ainsi que l'amplitude pic-à-pic de N2-P2 sur l'électrode Cz.

Le complexe K a été défini sur les moyennes comme étant une déflexion négative de large amplitude sur les électrodes frontales, qui suivait immédiatement la composante positive P2 et qui excédait 0,5 s. Afin de pouvoir quantifier le complexe K, son aire sous la courbe a été mesurée. Pour cela, la surface située sous le tracé à partir du moment où, suite au pic P2, le signal atteignait des valeurs négatives a été mesurée sur l'électrode Fz (**Figure C-2**) puisque le pic d'amplitude négative maximale est à dominance frontale (Ujzászi & Halász, 1988).



**Figure C-2** : Moyenne de potentiels évoqués par des stimulations nociceptives délivrées à l'aide de l'électrode concentrique durant le stade N2 du sommeil lent sur l'électrode Fz. La surface grisée représente l'aire sous la courbe mesurée afin de quantifier le complexe K.

## **Auditif**

Pour chacune des moyennes individuelles, les composantes de vertex N1 (composante négative) et P2 (composante positive) ont été identifiées (Vaughan & Ritter, 1970). L'amplitude pic-à-pic de N1-P2 a été mesurée sur l'électrode Cz.

### *c. Analyses statistiques*

Les analyses statistiques ont été effectuées uniquement sur les potentiels évoqués somesthésiques. Compte tenu du faible nombre de sujets inclus dans la condition auditive (n = 4), seules des analyses qualitatives de ces données seront proposées.

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel GraphPad Prism® 6.0. Pour l'ensemble des analyses, étant donné l'effectif restreint (n = 6 sujets), des tests non-paramétriques ont été utilisés. Un  $p < 0,05$  a été accepté comme statistiquement significatif et toutes les données sont présentées avec moyenne  $\pm$  erreur-type (« standard error of the mean, sem » en anglais).

Plusieurs comparaisons ont été effectuées entre les différentes conditions de stimulation (**Figure C-1**) :

- Fuseau (1+2+3 sur la Figure C-1) - Non fuseau (7)
- Début – Milieu – Fin fuseau
- Juste après fuseau (5) – Après fuseau (6)
- Toutes catégories
- Avant – Après – Eloigné d'un fuseau

Pour chacune des comparaisons, le nombre de stimulation conservé pour les analyses était homogénéisé entre les différentes catégories de la manière précédemment décrite.

Pour chaque comparaison, quatre analyses ont été effectuées :

- comparaison des latences du pic N2 ;
- comparaison des latences du pic P2 ;
- comparaison de l'amplitude pic-à-pic N2-P2 ;
- comparaison des aires sous la courbe du complexe K.

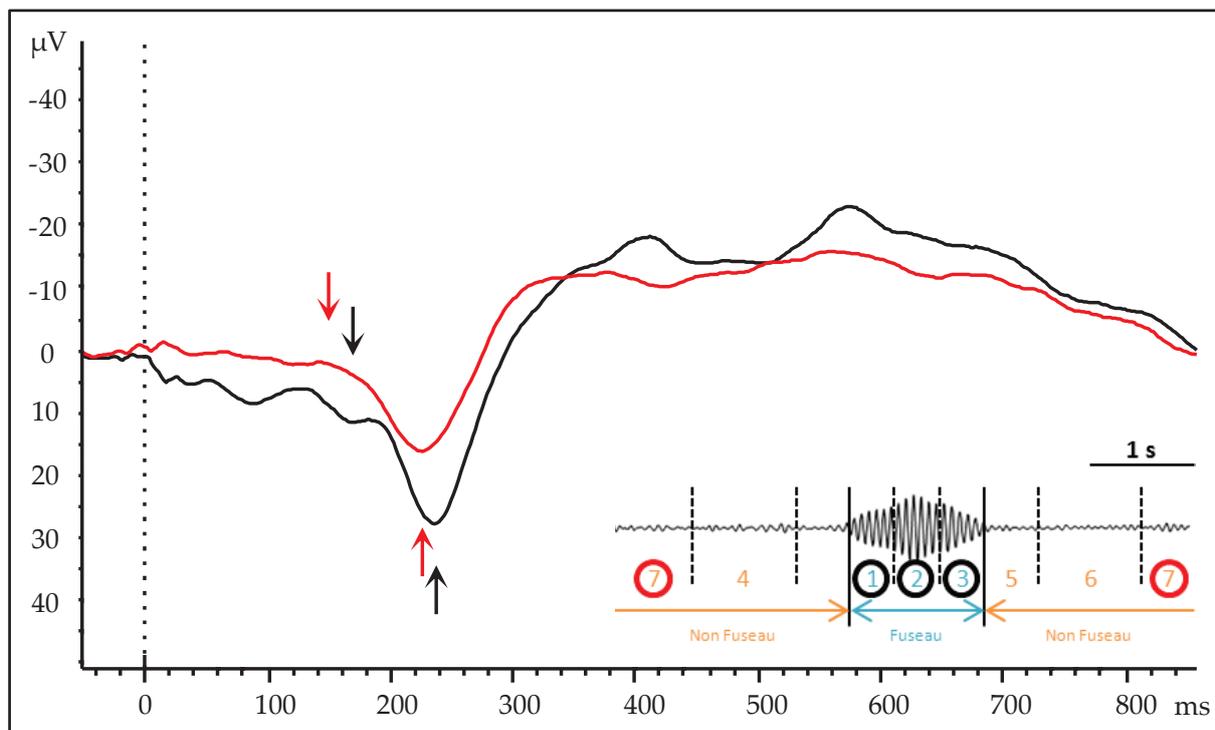
Lorsque deux conditions étaient comparées, le test des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés a été utilisé. Lorsque plus de deux conditions étaient comparées, le test de Friedman a été utilisé. Lorsque ce dernier atteignait des résultats significatifs, le test post-hoc des comparaisons multiples de Dunn a été utilisé.

Chaque représentation graphique de grande moyenne (moyenne des moyennes individuelles) a été normalisée selon la latence du pic positif. Cette normalisation graphique n'impacte aucunement les résultats statistiques car les mesures sont prises sur les données non normalisées, mais permet une représentation plus fidèle des résultats statistiques. Concrètement, au sein de chacune des conditions de stimulation, les moyennes individuelles ont été recalées en latence pour que la latence du pic positif de chacun des sujets corresponde à la latence moyenne des pics positifs de l'ensemble des sujets.

### III. Résultats

#### 1. Nociceptif

##### a. Comparaison Fuseau – Non fuseau (Figure C-3)



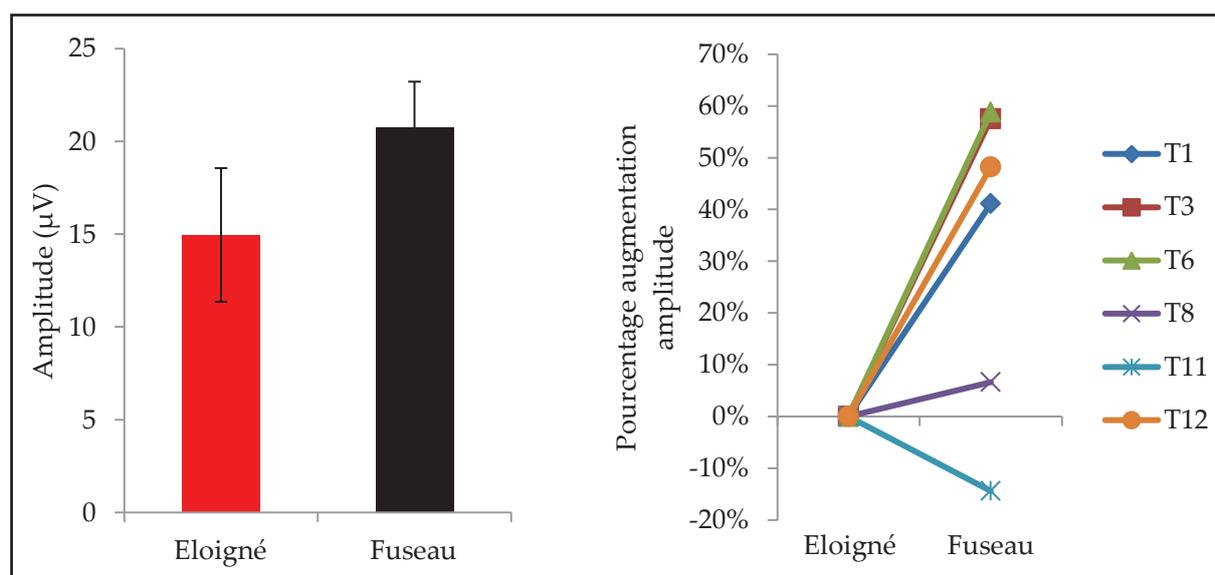
**Figure C-3** : Grande moyenne des potentiels évoqués ( $n = 6$  sujets) sur l'électrode Cz par des stimulations nociceptives délivrées pendant un fuseau de sommeil (courbe noire, 1+2+3 sur la représentation du fuseau (miniaturisation de la Figure C-1 de la section Méthodologie)) ou éloignées de plus de 1500 ms d'un fuseau (courbe rouge, 7). La condition fuseau regroupe ici toutes les stimulations délivrées pendant un fuseau, quel que soit le moment (début 1, milieu 2 ou fin 3) au sein de celui-ci. Pour cette figure et les suivantes de cette section Résultats, la couleur des cercles entourant les conditions sur la représentation du fuseau sont de la couleur de la courbe représentant le potentiel évoqué dans cette condition. Toutes les grandes moyennes (cette figure et les suivantes) sont normalisées selon la latence du pic P2 (voir section Méthodologie).

- Latences des potentiels évoqués somesthésiques avec électrode concentrique (EC-PES)

Les analyses statistiques ne montraient aucune différence significative entre les latences des pics entre ces deux conditions (N2 : Wilcoxon  $W = -15$ ,  $p = 0,16$  ; P2 : Wilcoxon  $W = -18$ ,  $p = 0,09$ ). En moyenne, la latence du N2 était de  $169 \pm 11$  ms en condition « fuseau » (1+2+3) et  $154 \pm 13$  ms en condition « éloigné » (7) ; et pour le P2 elle était de  $236 \pm 11$  ms en condition « fuseau » et  $228 \pm 10$  ms en condition « éloigné ».

- Amplitude pic-à-pic des EC-PES

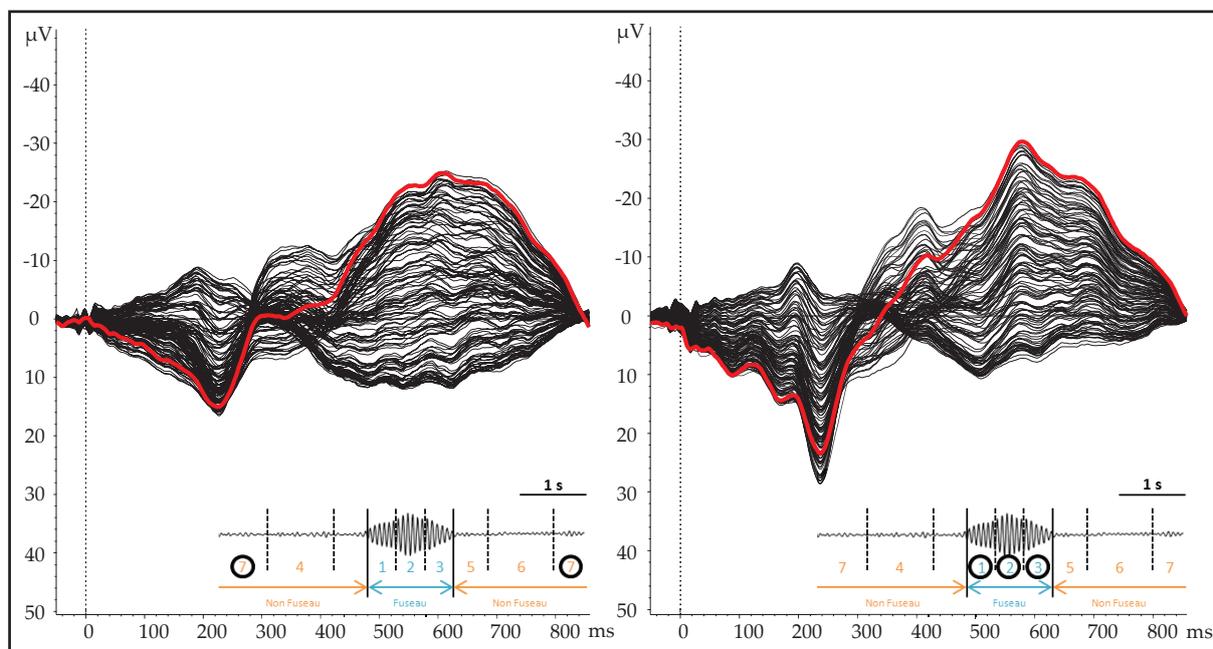
Les analyses statistiques ne montraient pas de différence significative entre l'amplitude de la réponse en fuseau (1+2+3) ou éloignée de celui-ci (7) (Wilcoxon  $W = -17$ ,  $p = 0,09$ ) (**Figure C-4**).



**Figure C-4** : Amplitude pic-à-pic de la composante N2-P2 des potentiels évoqués par des stimulations nociceptives éloignées de plus de 1500 ms d'un fuseau (7) ou pendant un fuseau de sommeil (1+2+3). A gauche : moyennes des amplitudes ( $n = 6$  sujets) en fonction de la condition de stimulation. A droite : amplitudes individuelles représentées en pourcentage d'augmentation par rapport à la condition « éloigné ». A noter que seul un sujet (T11) a une amplitude de la réponse dans la condition « fuseau » inférieure à celle de la condition « éloigné ».

- Aire sous la courbe du complexe K

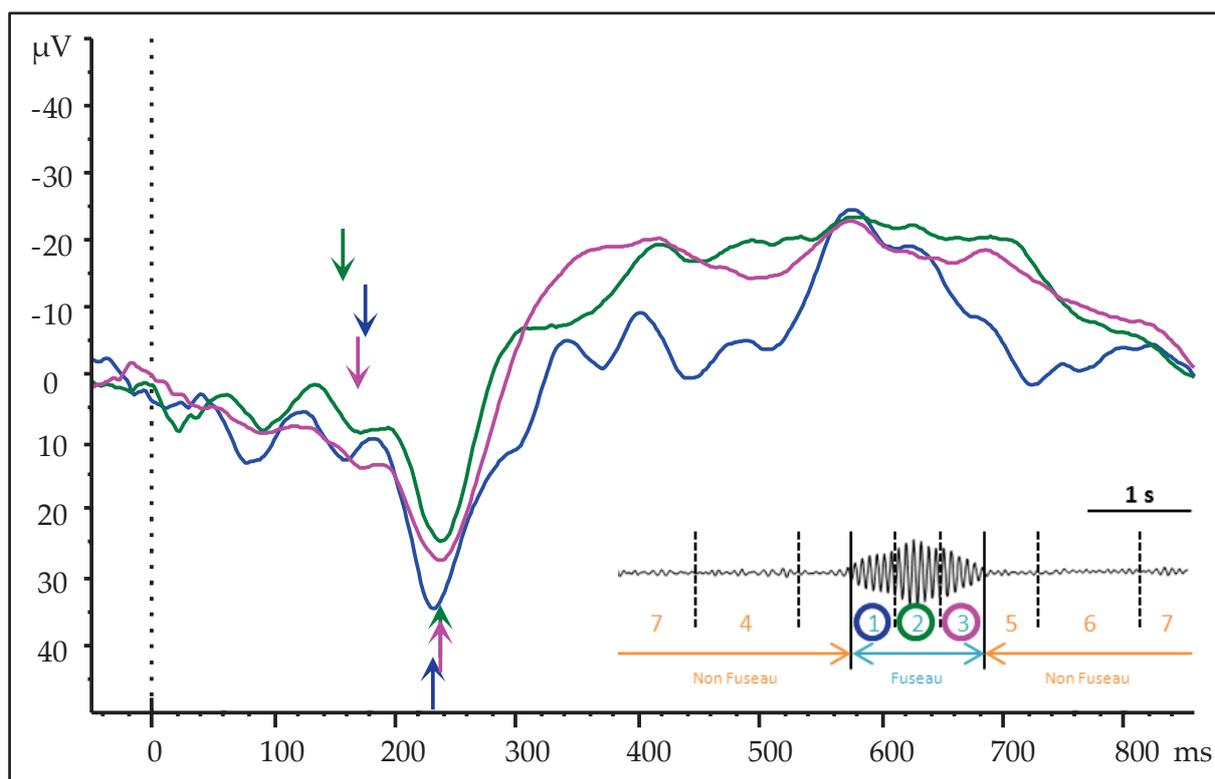
Les analyses statistiques ne montraient aucune différence significative entre l'aire sous la courbe du complexe K de la réponse en fuseau (1+2+3) ou éloignée de celui-ci (7) (Wilcoxon  $W = -5$ ,  $p = 0,69$ ) (Figure C-5).



**Figure C-5** : Représentation « papillon » de la grande moyenne des potentiels évoqués ( $n = 6$  sujets) par des stimulations nociceptives éloignées de plus de 1500 ms d'un fuseau de sommeil (à gauche, 7) ou pendant un fuseau (à droite, 1+2+3). Chaque courbe représente le tracé d'une électrode, la courbe rouge représente le signal de l'électrode Fz sur laquelle les mesures ont été prises.

En résumé, les analyses statistiques ne parvenaient pas à montrer de différences significatives pour la réponse précoce, ni en terme de latence, ni en terme d'amplitude, ni concernant la taille du complexe K pour les potentiels évoqués par des stimulations délivrées pendant un fuseau de sommeil ou éloignées de celui-ci. Toutefois, nous pouvons noter une tendance concernant l'amplitude de la réponse N2-P2 qui semble être plus ample lorsque les stimulations étaient délivrées pendant un fuseau comparé à en dehors de celui-ci.

## b. Comparaisons au sein du fuseau (Figure C-6)



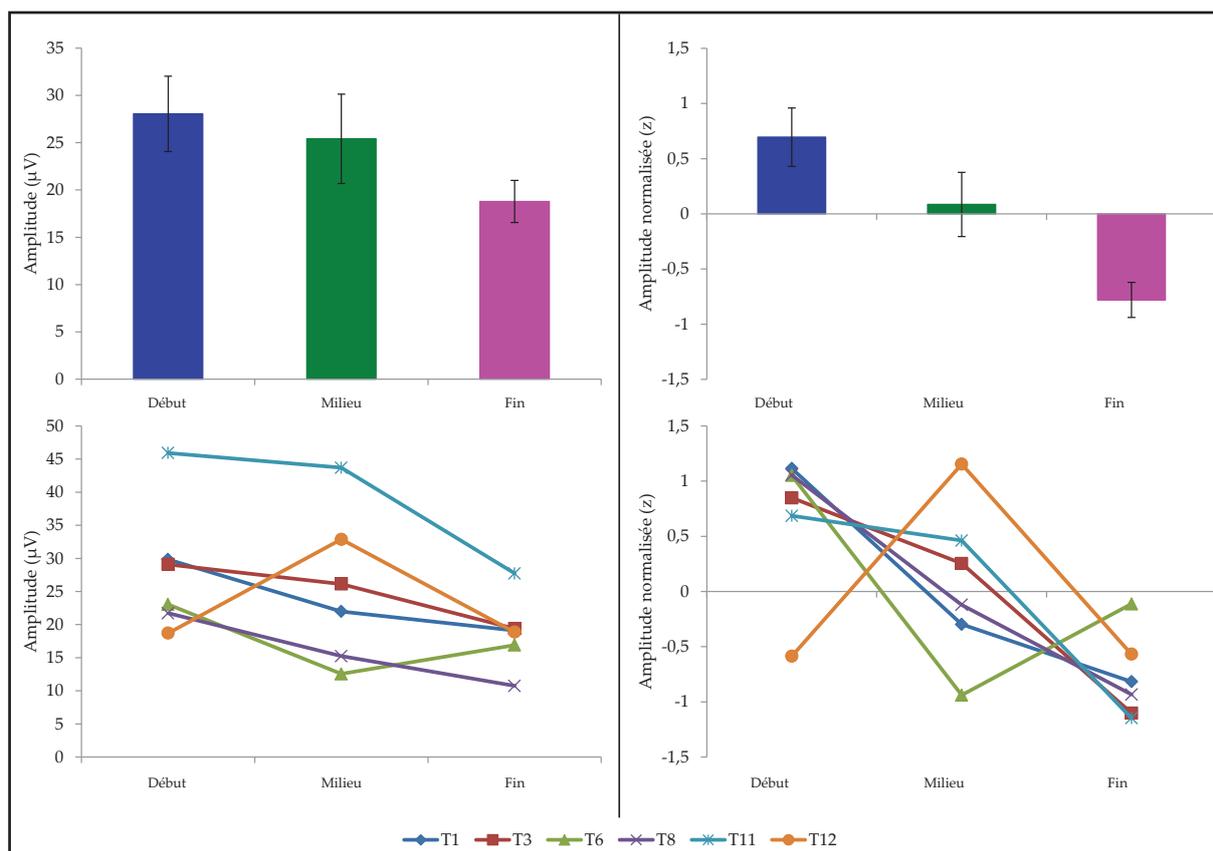
**Figure C-6** : Grande moyenne des potentiels évoqués ( $n = 6$  sujets) sur l'électrode Cz par des stimulations nociceptives délivrées en début (courbe bleue, 1), milieu (courbe verte, 2) ou fin (courbe rose, 3) de fuseau.

- Latences des EC-PES

Les analyses statistiques ne montraient aucune différence significative entre les latences des N2 entre ces trois conditions (Friedman  $X^2(2) = 3,22$ ,  $p = 0,24$ ), ni entre les latences des P2 (Friedman  $X^2(2) = 2,33$ ,  $p = 0,43$ ) (**Table C-2**).

- Amplitude pic-à-pic des EC-PES

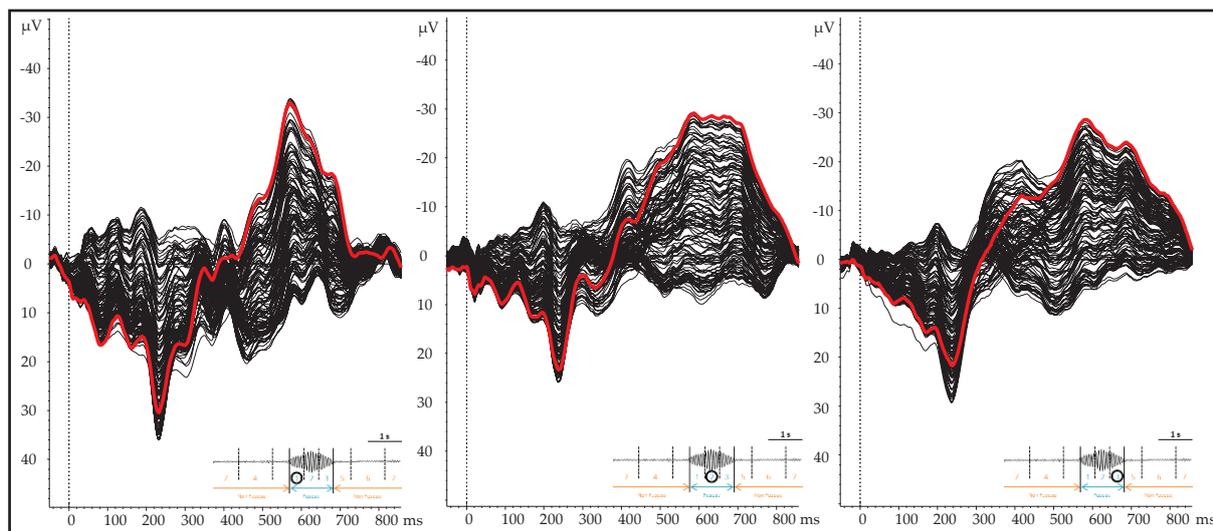
Les analyses statistiques ne montraient pas de différence significative pour l'amplitude de la réponse pour les trois conditions de stimulation au sein du fuseau (Friedman  $X^2(2) = 5,33$ ,  $p = 0,07$ ) (**Figure C-7**).



**Figure C-7** : Amplitude pic-à-pic de la composante N2-P2 des potentiels évoqués par des stimulations nociceptives délivrées en début (1), milieu (2) ou fin de fuseau (3). Graphiques de gauche : en haut moyennes des amplitudes ( $n = 6$  sujets) en fonction des conditions de stimulation ; en bas amplitudes individuelles en fonction des conditions de stimulation. Graphiques de droite : données centrées-réduites pour chaque sujet. En haut moyennes des amplitudes centrées-réduites ( $n = 6$  sujets) en fonction des conditions de stimulation ; en bas amplitudes individuelles centrées-réduites en fonction des conditions de stimulation. A noter que deux sujets se distinguent des autres : T12 a une amplitude de la réponse plus petite en début qu'en milieu de fuseau et T6 a une amplitude plus grande en fin qu'en milieu de fuseau.

- Aire sous la courbe du complexe K

Les analyses statistiques ne montraient aucune différence significative pour l'aire sous la courbe du complexe K pour les trois conditions de stimulation au sein du fuseau (Friedman  $X^2(2) = 0,33$ ,  $p = 0,96$ ) (**Figure C-8**).

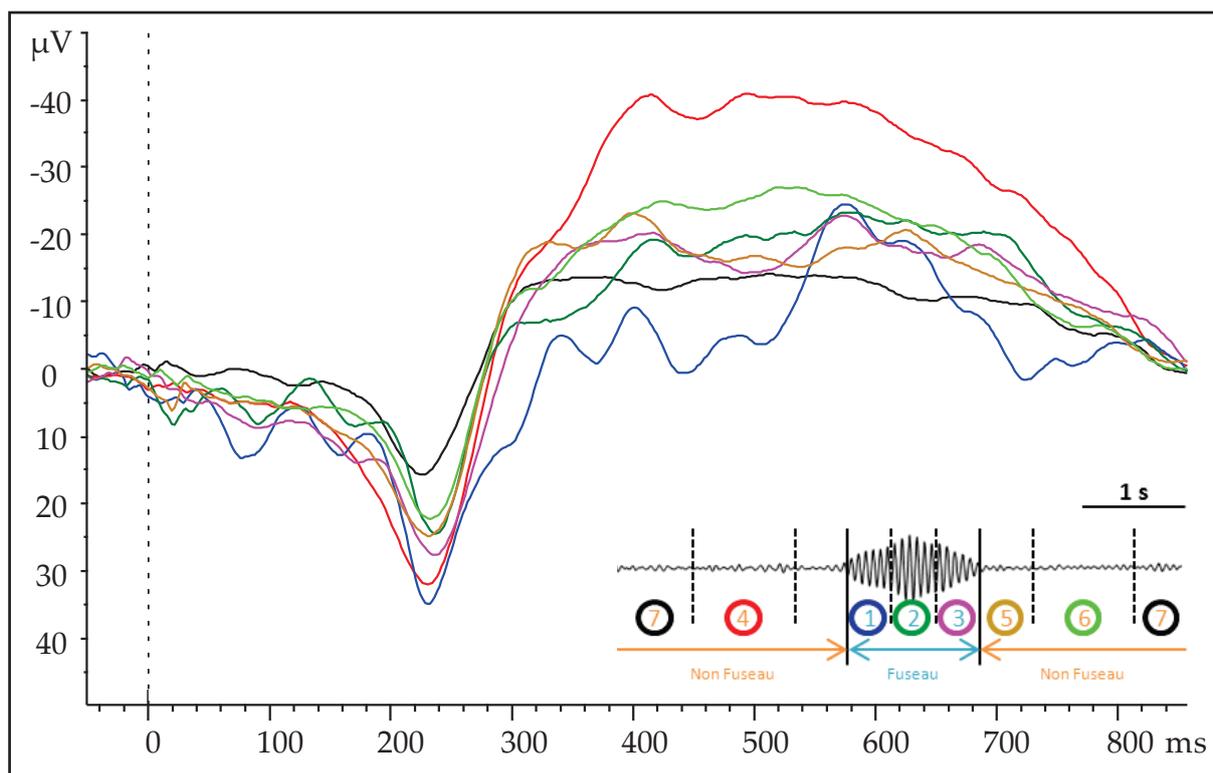


**Figure C-8** : Représentation « papillon » de la grande moyenne des potentiels évoqués ( $n = 6$  sujets) par des stimulations nociceptives délivrées en début (gauche, 1), milieu (centre, 2) ou fin (droite, 3) de fuseau. Chaque courbe représente le tracé d'une électrode, la courbe rouge représente le signal de l'électrode Fz sur laquelle les mesures ont été prises.

En résumé, les analyses statistiques ne parvenaient pas à montrer de différences significatives pour la réponse précoce, ni en terme de latence, ni en terme d'amplitude, ni concernant la taille du complexe K pour les potentiels évoqués par des stimulations délivrées à différents moments du fuseau. Toutefois, nous pouvons noter une tendance concernant l'amplitude de la réponse N2-P2 : il semblerait se dessiner un gradient pour lequel l'amplitude de la réponse diminuerait au cours du fuseau.

*c. Comparaisons entre toutes les catégories (Figure C-9)*

Afin d'analyser les modulations du traitement de l'information somesthésique en fonction du contexte dans lequel apparaissait le fuseau, nous avons comparé les EC-PES de l'ensemble des conditions de stimulation au sein du fuseau et en dehors de celui-ci.

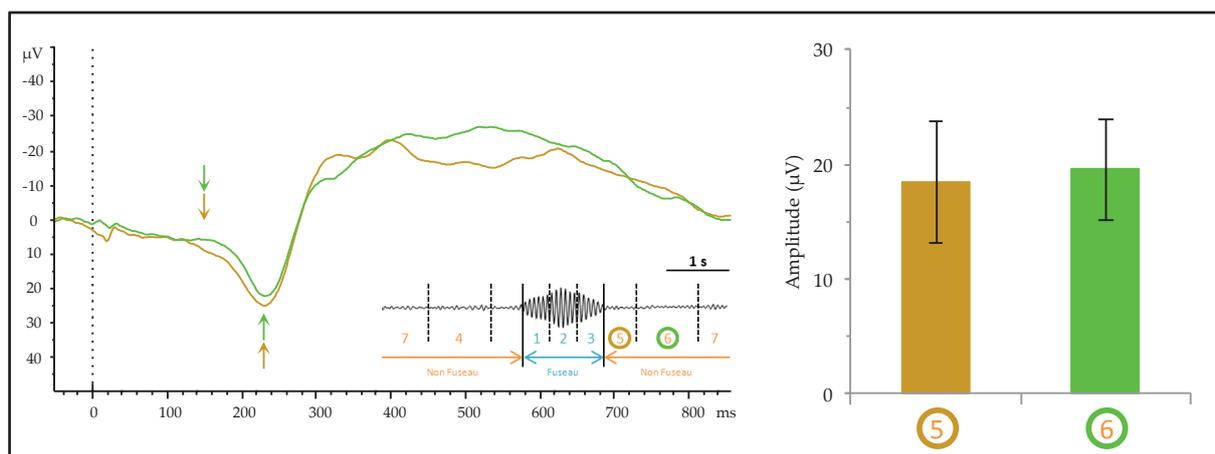


**Figure C-9** : Grande moyenne des potentiels évoqués ( $n = 6$  sujets) sur l'électrode Cz par des stimulations nociceptives éloignées de plus de 1500 ms d'un fuseau de sommeil (courbe noire, 7), dans les 500 à 1500 ms avant un fuseau (courbe rouge, 4), en début de fuseau (courbe bleue, 1), en milieu de fuseau (courbe verte foncée, 2), en fin de fuseau (courbe rose, 3), dans les 500 ms après un fuseau (courbe marron, 5) ou dans les 500 à 1500 ms après un fuseau (courbe verte claire, 6).

- Stimulations délivrées après un fuseau

Les stimulations délivrées après un fuseau de sommeil ont été comparées entre les catégories « dans les 500 ms suivant un fuseau » et « entre 500 et 1500 ms après un fuseau ».

L'analyse statistique ne montrait aucune différence significative entre ces deux conditions, ni pour la latence du N2 (Wilcoxon  $W = -2$ ,  $p = 0,88$ ), ni pour celle du P2 (Wilcoxon  $W = 1$ ,  $p > 0,99$ ), ni pour l'amplitude pic-à-pic (Wilcoxon  $W = 1$ ,  $p > 0,99$ ) (**Figure C-10**).



**Figure C-10** : Grande moyenne des potentiels évoqués (n = 6 sujets) sur l'électrode Cz par des stimulations nociceptives délivrées dans les 500 ms après un fuseau (courbe marron, 5) ou dans les 500 à 1500 ms après un fuseau (courbe verte claire, 6). A droite : amplitude pic-à-pic de la composante N2-P2 des potentiels évoqués.

Ainsi, pour la suite des analyses, afin de diminuer le nombre de conditions de stimulation et ainsi augmenter la puissance statistique, nous avons regroupé ces deux catégories.

- Latences des EC-PES

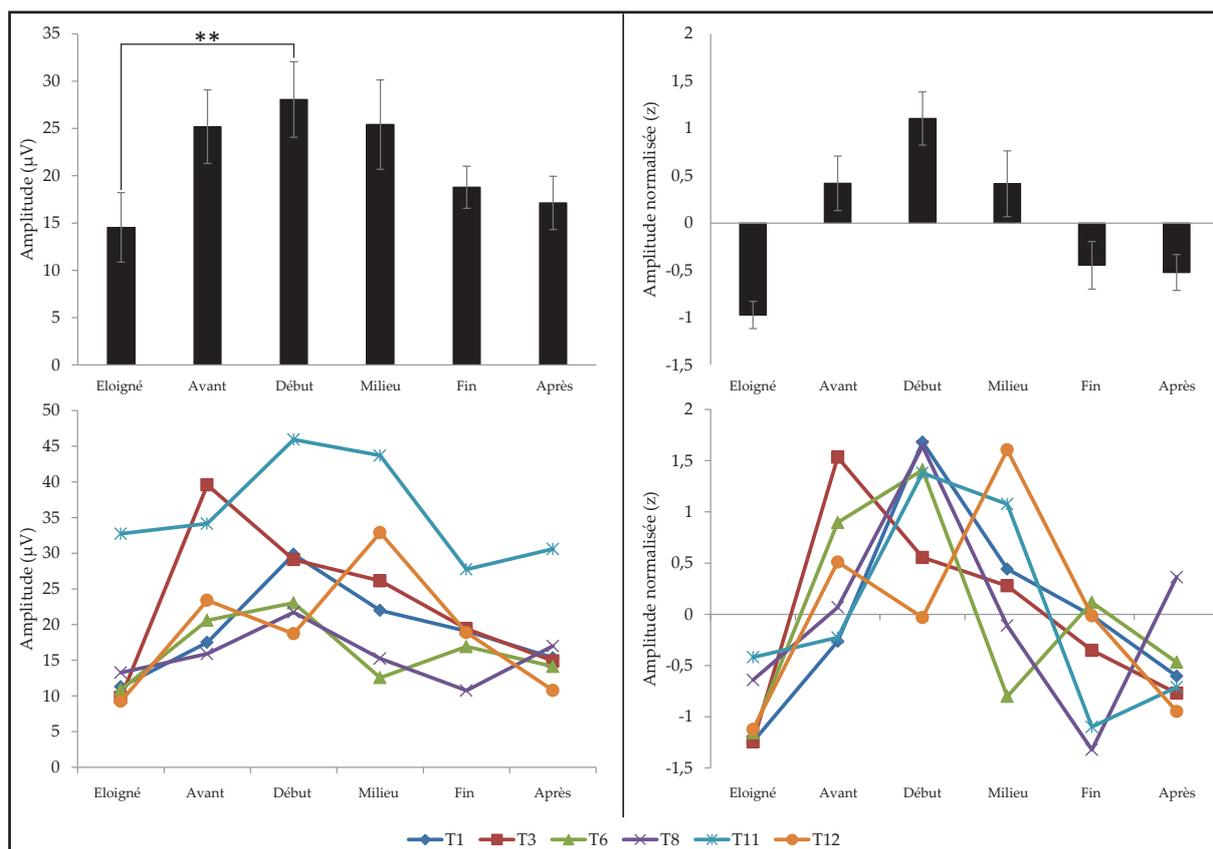
Les analyses statistiques ne montraient aucune différence significative entre les latences des N2 entre toutes les conditions de stimulation (Friedman  $X^2(5) = 7,88$ ,  $p = 0,16$ ) ni entre celles des P2 (Friedman  $X^2(5) = 4,16$ ,  $p = 0,53$ ) (**Table C-2**).

	Latence	
	N2	P2
Eloigné	157 ± 14	227 ± 9
Avant	145 ± 6	231 ± 9
Début	174 ± 11	231 ± 12
Milieu	158 ± 13	237 ± 11
Fin	168 ± 13	236 ± 11
Après	150 ± 14	235 ± 8

**Table C-2** : Latences moyennes (en ms ± erreur-type) des N2 et P2 selon la condition de stimulation.

• Amplitude pic-à-pic des EC-PES

Les analyses statistiques indiquaient une différence significative de l'amplitude pic-à-pic N2-P2 (Friedman  $X^2(5) = 17,05, p = 0,004$ ). Le test post-hoc des comparaisons multiples de Dunn indiquait que l'amplitude dans la condition « début de fuseau » (1) était significativement plus grande que dans la condition « éloigné » (7) ( $p = 0,006$ ) (Figure C-11).



**Figure C-11** : Amplitude pic-à-pic de la composante N2-P2 des potentiels évoqués par des stimulations nociceptives éloignées de plus de 1500 ms d'un fuseau (7), dans les 500 à 1500 ms avant le début d'un fuseau (4), en début (1), milieu (2), fin de fuseau (3) ou dans les 1500 ms après la fin d'un fuseau (5+6). Graphiques de gauche : en haut moyennes des amplitudes ( $n = 6$  sujets) en fonction des conditions de stimulation ; en bas amplitudes individuelles en fonction des conditions de stimulation. Graphiques de droite : données centrées-réduites pour chaque sujet. En haut moyennes des amplitudes centrées-réduites ( $n = 6$  sujets) en fonction des conditions de stimulation ; en bas amplitudes individuelles centrées-réduites en fonction des conditions de stimulation.

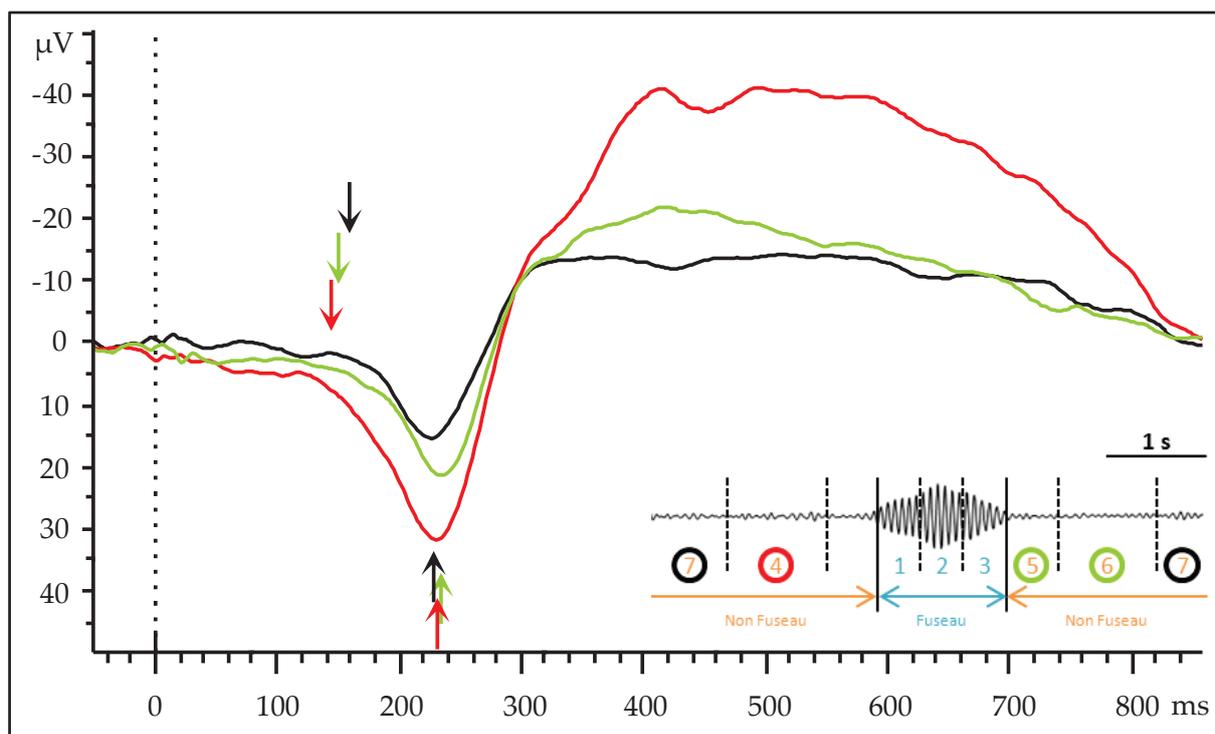
- Aire sous la courbe du complexe K

Les analyses statistiques indiquaient une différence significative de l'aire sous la courbe du complexe K (Friedman  $X^2(5) = 12,38$ ,  $p = 0,03$ ). Le test post-hoc des comparaisons multiples de Dunn indiquait que cette aire était significativement plus grande dans la condition « avant fuseau » (4) par rapport à la condition « éloigné » (7) ( $p = 0,02$ ).

En résumé, statistiquement, avec 6 sujets, l'amplitude de la réponse précoce du EC-PES était significativement plus grande lorsque la stimulation nociceptive était délivrée en début de fuseau par rapport à lorsqu'elle l'était à distance d'un fuseau. Le complexe K était significativement plus ample lorsque la stimulation était délivrée juste avant un fuseau par rapport à lorsqu'elle l'était éloignée de celui-ci.

*d. Comparaisons en dehors du fuseau (Figure C-12)*

Afin d'analyser plus précisément si le traitement des stimulations délivrées en dehors d'un fuseau pouvaient être influencé par la présence d'un fuseau à proximité, nous avons comparé les conditions de stimulation « non fuseau ».



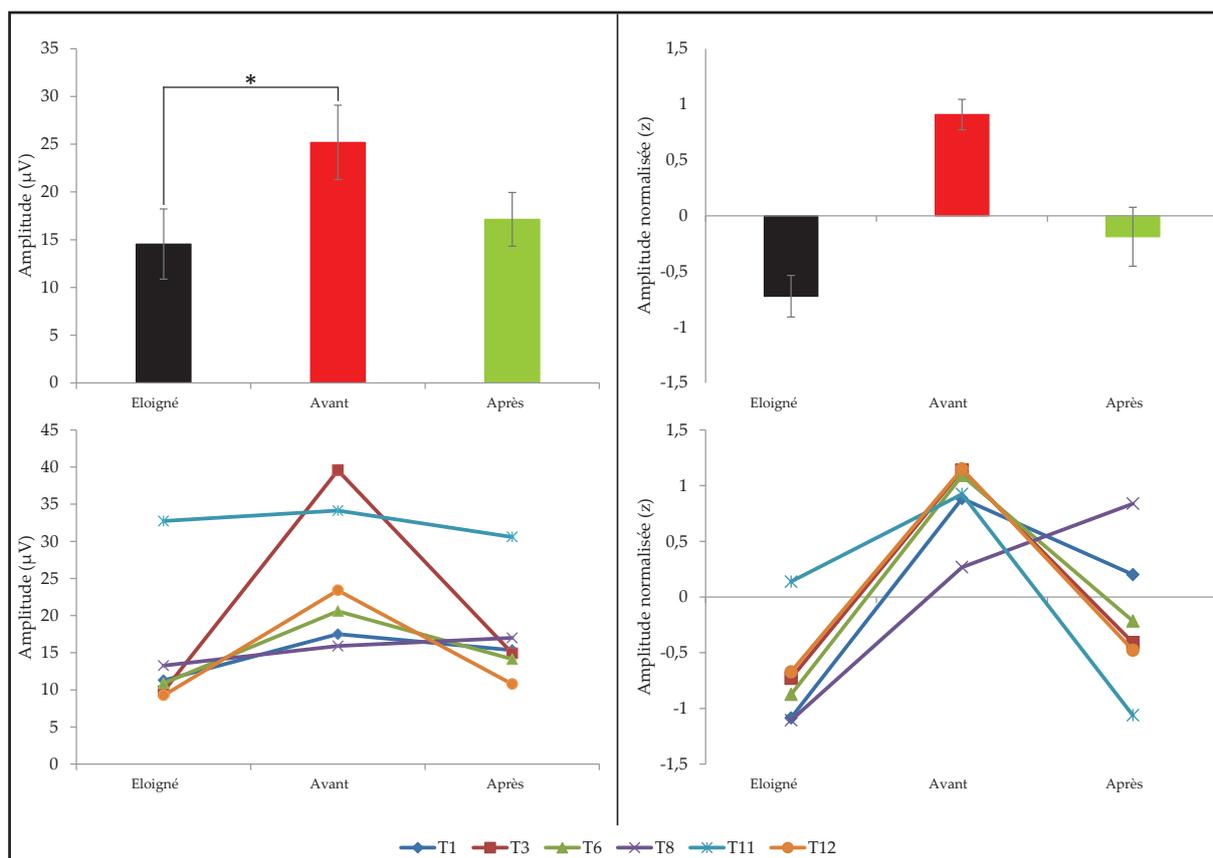
**Figure C-12** : Grande moyenne des potentiels évoqués ( $n = 6$  sujets) sur l'électrode Cz par des stimulations nociceptives éloignées de plus de 1500 ms d'un fuseau de sommeil (courbe noire, 7), dans les 500 à 1500 ms avant un fuseau (courbe rouge, 4), ou dans les 1500 ms après un fuseau (courbe verte, 5 et 6).

- Latences des EC-PES

Les analyses statistiques ne montraient aucune différence significative entre les latences des N2 entre ces trois conditions (Friedman  $X^2(2) = 2,33$ ,  $p = 0,43$ ), ni entre les latences des P2 (Friedman  $X^2(2) = 1,13$ ,  $p = 0,57$ ) (**Table C-2**).

- Amplitude pic-à-pic des EC-PES

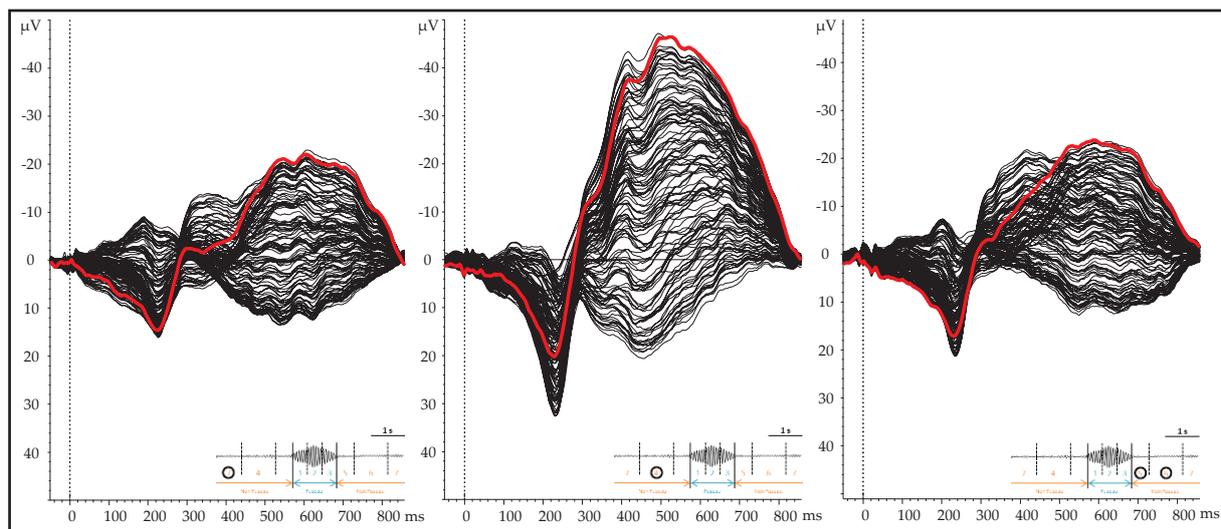
Les analyses statistiques indiquaient une différence significative de l'amplitude pic-à-pic N2-P2 (Friedman  $X^2(2) = 8,33$ ,  $p = 0,012$ ). Le test post-hoc des comparaisons multiples de Dunn indiquait que l'amplitude était significativement plus grande dans la condition « avant fuseau » (4) par rapport à la condition « éloigné » (7) et ( $p = 0,01$ ) (**Figure C-13**).



**Figure C-13** : Amplitude pic-à-pic de la composante N2-P2 des potentiels évoqués par des stimulations nociceptives éloignées de plus de 1500 ms d'un fuseau (7), dans les 500 à 1500 ms avant un fuseau (4) et dans les 1500 ms après un fuseau (5+6). Graphiques de gauche : en haut moyennes des amplitudes ( $n = 6$  sujets) en fonction des conditions de stimulation ; en bas amplitudes individuelles en fonction des conditions de stimulation. Graphiques de droite : données centrées-réduites pour chaque sujet. En haut moyennes des amplitudes centrées-réduites ( $n = 6$  sujets) en fonction des conditions de stimulation ; en bas amplitudes individuelles centrées-réduites en fonction des conditions de stimulation. A noter que seul un sujet (T8) a une amplitude de la réponse augmentant entre avant et après un fuseau.

- Aire sous la courbe du complexe K

Les analyses statistiques indiquaient une différence significative de l'aire sous la courbe du complexe K (Friedman  $X^2(2) = 9,33$ ,  $p = 0,006$ ). Le test post-hoc des comparaisons multiples de Dunn indiquait que cette aire était significativement plus grande dans la condition « avant fuseau » (4) par rapport à la condition « éloigné » (7) ( $p = 0,01$ ) (Figure C-14).



**Figure C-14 :** Représentation « papillon » de la grande moyenne des potentiels évoqués ( $n = 6$  sujets) par des stimulations nociceptives éloignées de plus de 1500 ms d'un fuseau (gauche, 7), dans les 500 à 1500 ms avant un fuseau (centre, 4) et dans les 1500 ms suivant un fuseau (droite, 5+6). Chaque courbe représente le tracé d'une électrode, la courbe rouge représente le signal de l'électrode Fz sur laquelle les mesures ont été prises.

En résumé, avec 6 sujets, les statistiques indiquaient que non seulement l'amplitude du N2-P2 était plus grande lorsque la stimulation était délivrée avant un fuseau par rapport à quand elle l'était à distance de celui-ci, mais aussi que l'amplitude du complexe K évoluait de la même façon.

Ces premiers résultats concernant la modalité somesthésique portent sur 6 sujets. Même avec cet échantillon très restreint, quelques comparaisons atteignaient le seuil de significativité statistique :

- amplitude de la réponse précoce supérieure en début de fuseau par rapport à lorsque la stimulation était délivrée éloignée d'un fuseau ;
- amplitude de la réponse précoce supérieure juste avant un fuseau par rapport à lorsque la stimulation était délivrée éloignée d'un fuseau ;
- complexe K plus ample juste avant un fuseau par rapport à lorsque la stimulation était délivrée éloignée d'un fuseau.

Pour plusieurs autres comparaisons, on peut noter que la valeur de probabilité approche le seuil de significativité et que dans plusieurs analyses 5 sujets sur les 6 suivent la même tendance :

- la réponse précoce tend à être plus ample en fuseau (toutes conditions confondues) par rapport à lorsque la stimulation était délivrée éloignée d'un fuseau ( $p = 0,09$ ) ;
- la réponse précoce tend à être plus ample en début par rapport à la fin du fuseau (Dunn :  $p = 0,06$ ).

Ainsi, l'inclusion de plusieurs sujets supplémentaires permettra probablement de confirmer les différences déjà mises en évidence et peut-être d'affirmer les autres tendances. En effet, graphiquement, il semble se dessiner un gradient d'amplitude pour la réponse précoce N2-P2 :

éloigné << avant fuseau < début fuseau > milieu fuseau > fin fuseau = après fuseau.

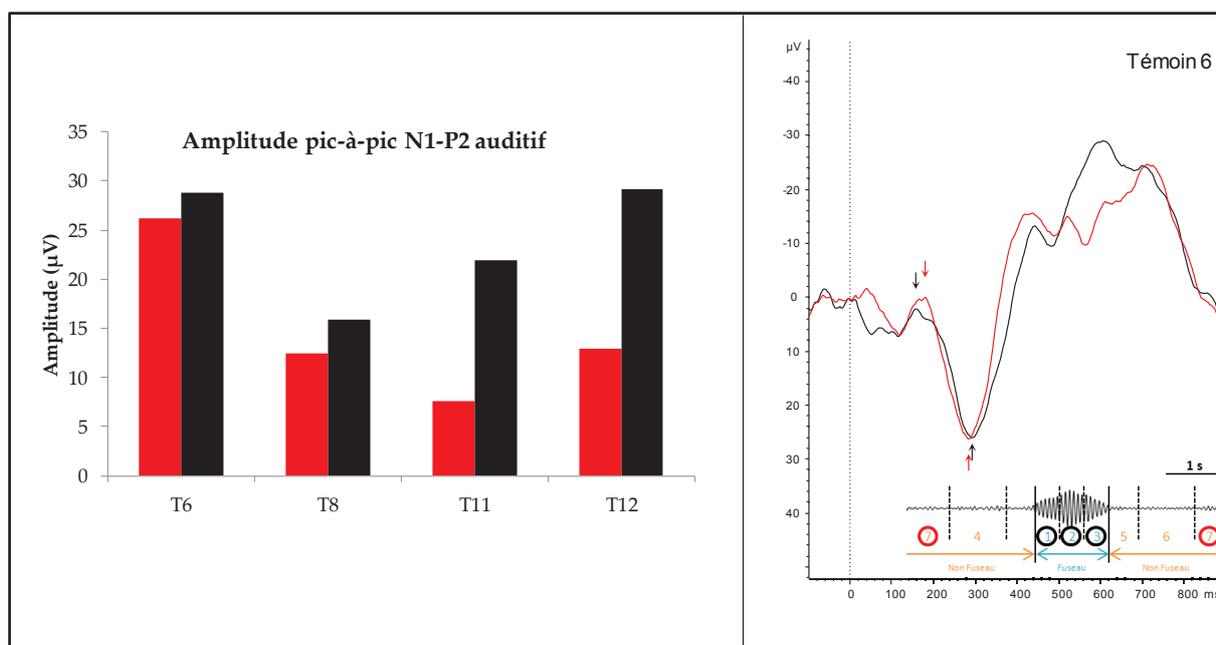
Concernant la taille du complexe K, seule la condition « avant fuseau » semble se distinguer des autres conditions de stimulation avec une amplitude supérieure.

## 2. Auditif

Quatre sujets ont été inclus dans ces analyses préliminaires. Pour chacun d'eux, l'amplitude pic-à-pic de N1-P2 été mesurées sur l'électrode Cz.

### a. Comparaison Fuseau – Non fuseau

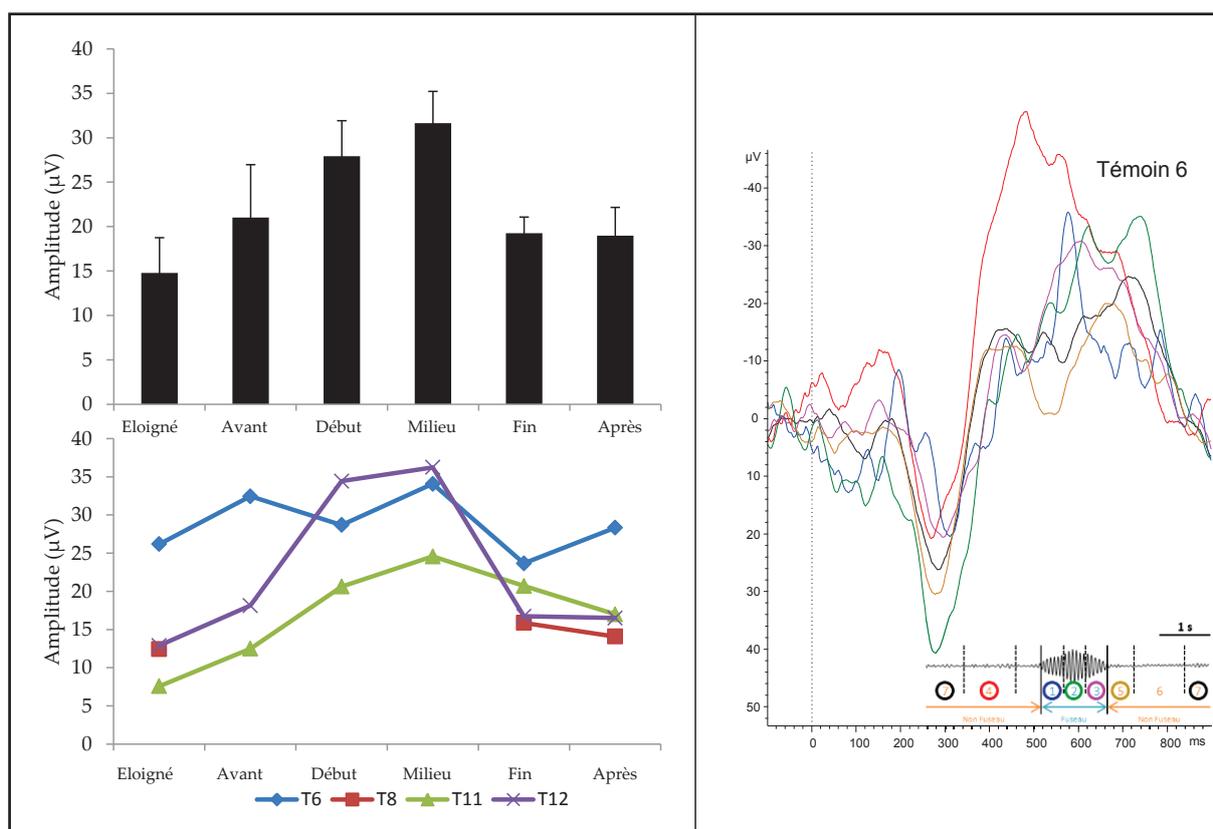
Les quatre sujets analysés avaient une réponse clairement identifiable dans les conditions « fuseau » (1+2+3) et « éloigné » (7). La **Figure C-15** représente les amplitudes obtenues pour chacun des sujets analysés, ainsi qu'un exemple de potentiel évoqué obtenu chez un des sujets. Pour ces quatre sujets, la réponse N1-P2 semblait plus ample lorsque les stimulations auditives étaient délivrées pendant un fuseau de sommeil par rapport à éloigné de celui-ci.



**Figure C-15** : Comparaison des réponses auditives entre les conditions « fuseau » (noir) et « éloigné » (rouge). A gauche : Amplitude pic-à-pic de la réponse N1-P2 pour les quatre sujets analysés (T6, T8, T11, T12). A droite : Exemple de potentiel évoqué auditif obtenus chez le témoin 6. Moyenne des potentiels évoqués sur l'électrode Cz par des stimulations auditives délivrées pendant un fuseau de sommeil (courbe noire, 1+2+3) ou éloignées de plus de 1500 ms d'un fuseau (courbe rouge, 7). A noter que la moyenne « fuseau » du sujet T8 ne représente que des stimulations délivrées en fin de fuseau (aucune stimulation en début de fuseau, et trop peu de stimulations en milieu de fuseau pour obtenir un potentiel évoqué exploitable).

b. Comparaison entre toutes les catégories

Les quatre sujets analysés avaient une réponse N1-P2 clairement identifiable dans toutes les conditions de stimulation. La **Figure C-16** représente les amplitudes obtenues pour chacun des sujets analysés ainsi qu'un exemple de potentiels évoqués chez un des sujets. Pour les trois sujets ayant des données disponibles dans toutes les conditions de stimulation, l'amplitude maximale se trouvait toujours dans la condition « milieu de fuseau ».



**Figure C-16** : Réponses évoquées auditives dans toutes les conditions de stimulation. A gauche : Amplitude de la réponse N1-P2 auditive en fonction de la condition de stimulation. L'histogramme représente les moyennes des amplitudes pour chacune des catégories, d'après les valeurs individuelles détaillées dans le graphique du bas. A noter que le sujet T8 avait des données insuffisantes dans 3 catégories (« avant fuseau », « début fuseau » et « milieu fuseau ») pour obtenir des potentiels évoqués exploitables. A droite : Exemple des potentiels évoqués obtenus dans toutes les conditions de stimulation pour le témoin 6 sur l'électrode Cz.

Ces premiers résultats portent sur un échantillon très réduit de sujets puisque seulement 3 ont des données exploitables dans toutes les conditions de stimulation. Malgré cela, il est possible de constater que la réponse auditive persiste quel qu'ait été le moment -pendant ou en dehors d'un fuseau- où la stimulation auditive était délivrée. De plus, celle-ci semble être plus ample lorsqu'elle était délivrée pendant un fuseau, et particulièrement lorsqu'elle l'était en milieu de fuseau.

#### IV. Discussion

Le but de la présente étude était d'analyser plus précisément l'aspect temporel reliant le fuseau de sommeil et le traitement de l'information sensorielle. Avec l'utilisation de stimuli somesthésiques, nos résultats, bien que préliminaires, montrent que l'information sensorielle restait traitée quel qu'ait été le moment où la stimulation était délivrée au sein du fuseau, avec même une tendance pour des réponses plus amples en début de fuseau. De plus, l'analyse des stimulations délivrées à proximité du fuseau suggère qu'il pourrait exister un continuum dans le traitement de l'information somesthésique entre la période précédant le fuseau, le fuseau lui-même puis la période suivant le fuseau. En effet, l'amplitude de la réponse évoquée sensorielle semblait évoluer selon un gradient qui augmenterait à l'approche du fuseau, trouverait son maximum en début de fuseau pour ensuite diminuer progressivement et retrouver une amplitude similaire entre la fin du fuseau et la période suivant celui-ci. Le complexe K quant à lui était évoqué quel qu'ait été le moment de stimulation au sein ou en dehors du fuseau, mais était augmenté pour les stimulations délivrées avant des fuseaux.

Dans cette étude, nous avons utilisé des stimulations électriques délivrées à l'aide d'une électrode planaire concentrique. Ce type de stimulation, qui a déjà été testé au sein de notre laboratoire, n'est pas, contrairement au laser, spécifique aux afférences spino-thalamiques (Perchet *et al.*, 2012). Même avec ce type de stimulation, nos résultats ne parviennent pas à montrer une quelconque inhibition de l'information sensorielle en fuseau. L'intensité de stimulation était douloureuse à l'éveil, mais la latence des potentiels évoqués en sommeil était plus précoces que les potentiels évoqués laser ; suggérant ainsi, tout comme dans l'étude de Perchet et collaborateurs à l'éveil (Perchet *et al.*, 2012), que des fibres A $\beta$  (tactiles) étaient également activées. Le fait d'obtenir des potentiels évoqués reflétant uniquement l'activation des fibres A $\beta$ , alors que les stimulations sont délivrées à un seuil nociceptif, donc activant des fibres A $\delta$ , est connu (Boulu *et al.*, 1985; De Broucker & Willer, 1985). Cet effet, peut se résumer sous l'appellation « premier arrivé, premier servi » (Garcia-Larrea, 2004). C'est d'ailleurs la raison principale justifiant l'utilisation de stimuli nociceptifs laser lors d'examen cliniques par exemple. Toutefois, dans la présente étude, l'avantage de pouvoir délivrer un grand nombre de stimuli grâce à l'utilisation de stimuli électriques dépassait l'inconvénient du manque de spécificité de ce type de stimulation. De plus,

nous avons vu dans le chapitre 2 que les fibres A $\beta$  utilisaient la voie lemniscale. Ainsi, l'hypothèse d'un traitement différentiel des afférences purement nociceptive (développée dans la discussion de l'étude A), qui aurait pour cause le manque d'inhibition thalamique dû à l'absence de triade pour les afférences spino-thalamique (Ralston & Ralston, 1994), ne peut donc pas entièrement s'appliquer ici. Les potentiels évoqués de la présente étude nous indiquent qu'au moins le message transféré par la voie lemniscale n'est pas inhibé en fuseau puisque la réponse A $\beta$  persiste.

Cette étude est la première, à notre connaissance, à utiliser cette électrode planaire concentrique en sommeil. De manière tout à fait surprenante, ces stimulations n'ont provoqué que très peu de réactions d'éveil (< 10 %). Pourtant, la manière de calibrer l'intensité individuelle de stimulation était identique à celle des stimuli laser grâce à une échelle numérique verbale allant de 0 à 10 avec une intensité de stimulation au seuil douloureux individuel (4-5 sur cette échelle à l'éveil). Une possible explication à cela serait que, malgré l'utilisation de cette échelle, les stimulations électriques étaient moins douloureuses que celles laser. En effet, les pas séparant deux intensités successives sont très petits en stimulation électrique, contrairement au laser. Ainsi, il se pourrait qu'au moment de déterminer le seuil douloureux à l'éveil, les sujets aient sous-estimé celui-ci. Avec les données à notre disposition en sommeil, c'est-à-dire la quasi-absence de réactions d'éveil ainsi que les potentiels évoqués reflétant uniquement l'activation des fibres non-douloureuses, il est difficile d'affirmer que ces stimulations étaient nociceptives en sommeil. Toutefois, à nouveau, dans la problématique qui est la nôtre concernant le fuseau de sommeil, cela suggère que le traitement des informations somesthésiques -douloureuses ou non- ne seraient pas inhibées par le fuseau de sommeil.

Dans ce protocole, nous avons également intégré des stimulations auditives. Les résultats présentés dans ce présent manuscrit ne concernent que quatre sujets, dont un ayant un nombre restreint de conditions de stimulation exploitable. Toutefois, il est intéressant de voir qu'également dans la modalité auditive, comme en somesthésie, les réponses N1 et P2 persistent quel qu'ait été le moment au sein et en dehors du fuseau dans lequel les stimulations avaient été délivrées. L'inclusion de sujets supplémentaires dans ces analyses est évidemment indispensable, mais il semblerait déjà qu'un gradient d'amplitude se dessine, qui augmenterait jusqu'au milieu du fuseau, tandis que la fin du fuseau et la période suivant celle-ci, tout comme en

somesthésie, montreraient des amplitudes similaires. Il est aujourd'hui trop tôt pour aller plus loin dans la comparaison avec les autres études de la littérature.

L'ambition principale de cette étude était d'analyser l'influence du fuseau en prenant mieux en compte le contexte physiologique dans lequel il est généré. En effet, comme nous l'avons décrit dans le chapitre 4, le fuseau de sommeil est synchronisé par -et sur- la phase ON de l'onde lente corticale (Mölle *et al.*, 2002; Andrillon *et al.*, 2011), c'est-à-dire les périodes durant lesquelles les neurones corticaux sont dépolarisés et actifs (Nir *et al.*, 2011). Or une étude chez l'homme a déjà montré que des stimuli somesthésiques (non douloureux) évoquaient des réponses augmentées lorsqu'ils étaient délivrés durant ces phases ON de l'onde lente (Massimini *et al.*, 2003). Au vu de ces études, il ne semble donc pas étonnant d'obtenir des réponses augmentées dans la condition fuseau par rapport aux stimulations délivrées en dehors de fuseau, donc, a priori, non calées par rapport à l'onde lente.

De manière intéressante l'étude de Massimini et collaborateurs (Massimini *et al.*, 2003) a de plus montré que les valeurs d'amplitudes N20, reflétant l'activation du cortex somesthésique primaire, et également des composantes plus tardives P60 et P100, approchaient (voir dépassaient) les valeurs d'éveil lorsque les stimulations étaient délivrées au pic d'amplitude maximale de la phase ON de l'onde lente. Inversement, ces valeurs d'amplitudes des réponses somesthésiques étaient inférieures à la moyenne en sommeil lent lorsque les stimulations étaient délivrées au pic de la phase OFF de l'onde lente. Ainsi, nos résultats montrant des amplitudes plus amples en début qu'en fin de fuseau pourraient éventuellement refléter la synchronisation du fuseau sur l'onde lente, en émettant l'hypothèse que le début de fuseau se trouverait plus proche du pic maximal de la phase ON de l'onde lente. Deux études se sont déjà intéressées, chez l'homme, à la façon dont le fuseau était synchronisé par rapport à l'onde lente (Mölle *et al.*, 2002; Andrillon *et al.*, 2011). Pour cela, l'étude de Mölle a regardé la puissance du signal dans la bande de fréquence du fuseau (12-15 Hz) tandis que celle d'Andrillon a comptabilisé le nombre de fuseaux en fonction de la phase de l'onde lente. Ainsi, dans ces deux études, il est difficile de déterminer précisément à quel moment le fuseau débute selon la phase de l'onde lente. Afin de vérifier si réellement, dans notre étude, l'amplitude augmentée en début de fuseau par rapport à la fin de fuseau reflète des modulations dues à l'onde lente, il paraît maintenant indispensable d'analyser simultanément le fuseau, l'onde lente ainsi que les réponses somesthésiques.

Cette étude a de plus permis de mettre en évidence que le traitement des stimulations nociceptives délivrées en dehors d'un fuseau pouvaient être modulé selon leurs places par rapport au fuseau. En effet, tandis que les réponses à des stimulations délivrées sans lien et éloignées de tout fuseau étaient semblables aux réponses à des stimulations délivrées après des fuseaux ; les réponses aux stimulations délivrées avant un fuseau étaient augmentées. Dans cette condition « avant fuseau », les stimulations étaient délivrées au plus proche à 500 ms du début d'un fuseau. Ainsi, dans cette configuration, le fuseau en lui-même ne pouvait pas être responsable de la modulation de la réponse puisque celle-ci était déjà évoquée avant que le fuseau n'ait commencé. La période précédant un fuseau semble donc être particulière et l'information sensorielle pourrait y être traitée différemment que durant les autres périodes hors fuseau. Ce type de résultat avait déjà été trouvé dans l'étude de Cote et collaborateurs (Cote *et al.*, 2000) dans laquelle le P2 auditif était augmenté pour les stimulations délivrées à forte intensité dans les 900 ms précédant un fuseau. Les auteurs ont interprété ce résultat comme étant le reflet d'une inhibition thalamique qui aurait lieu avant que le fuseau ne soit détecté en surface. Comme nous l'avons déjà discuté précédemment, cela reste une hypothèse, difficilement démontrable ; et notre étude en intracérébral suggère que le fuseau, même lorsqu'il est présent dans le thalamus au moment de la stimulation, pourrait ne pas avoir un rôle inhibiteur de la transmission sensorielle.

Une autre façon d'interpréter leurs résultats ainsi que ceux de la présente étude serait que la transmission sensorielle dans la phase où un fuseau s'apprête à être généré serait particulière. A nouveau, l'implication de l'onde lente dans le processus de préparation du fuseau étant très probable (Crunelli & Hughes, 2010; Lüthi, 2013), il se pourrait que la modulation observée de la réponse aux stimulations délivrées avant un fuseau soit le reflet de l'implication de l'onde lente. Avec les résultats de ces premières analyses, il est toutefois difficile de vérifier cela. En effet, la fenêtre d'analyse « avant fuseau » durant une seconde, et sachant que, en moyenne, la période de l'onde lente est de 0,7-0,8 Hz (Achermann & Borbély, 1997), les stimulations moyennées dans cette condition pouvaient être délivrées durant n'importe quelle phase de l'onde lente. Toutefois, à nouveau, une analyse de l'amplitude des réponses selon la phase de l'onde lente couplée à l'actuelle analyse du fuseau permettra de vérifier si ces périodes précédents le fuseau modulent de manière particulière le traitement de l'information sensorielle.

Un autre résultat intéressant de ces premières analyses concerne le complexe K : celui-ci est évoqué avec une amplitude similaire quelle qu'ait été la condition de stimulation au sein ou en dehors du fuseau, sauf lorsque la stimulation somesthésique était délivrée avant un fuseau. Ce résultat est ainsi en accord avec celui de Crowley et son équipe (Crowley *et al.*, 2004) qui n'était pas parvenu à montrer une quelconque modulation de l'amplitude du N550, pic négatif d'amplitude maximal du complexe K, selon que les stimulations auditives étaient délivrées pendant la première moitié d'un fuseau ou éloigné de celui-ci. Par contre, ce résultat ne réplique pas celui de Yamadori (Yamadori, 1971), qui trouvait une suppression des complexes K en fuseau ; ni ceux de Church *et al.* (Church *et al.*, 1978), qui, au contraire, trouvaient une augmentation du nombre de complexes K en fuseau ; ni ceux de Schabus et collaborateurs (Schabus *et al.*, 2012) qui trouvaient une augmentation de l'amplitude du complexe K en fuseau. Dans notre étude, nous avons gardé un nombre de stimulations homogène entre les conditions de stimulation que nous avons comparé. Cela a permis, en particulier, de s'affranchir de l'impact que peut avoir le nombre de réponses incluses dans la moyenne sur l'amplitude du complexe K. En effet, celle-ci est sensible à l'habituation à court terme (voir Campbell *et al.*, 1992; Niiyama *et al.*, 1994) et ne change pas lorsque l'on moyenne un nombre identique de stimuli (Bastuji *et al.*, 1995; Perrin *et al.*, 1999). Toutefois, ce type d'analyse à nombre de stimulation homogène n'a pas été effectué dans les études précédemment citées, ce qui pourrait donc contribuer au fait que nos résultats soient différents de ceux des études de la littérature actuelle.

Toutefois, un autre aspect à considérer est l'association temporelle entre fuseau et complexe K. En effet, bien que cela ne soit plus le cas actuellement, initialement, la présence d'un fuseau suivant la composante lente négative était nécessaire pour classer ce grapho-élément comme étant un complexe K (revue dans Colrain, 2005). Il est maintenant considéré que d'autres rythmes que celui du fuseau peuvent également suivre un complexe K, comme du delta ou de l'alpha (revue dans Halász *et al.*, 2004). Ainsi, il est donc envisageable que nos données ne reflèteraient pas un complexe K plus ample lorsque les stimulations étaient délivrées avant un fuseau de sommeil. Mais plutôt, il est possible d'envisager que les stimulations évoquant particulièrement, pour une raison restant à déterminer, un complexe K étaient plus souvent suivies d'un fuseau de sommeil après celui-ci. Nous aurions alors classé ces stimulations dans la condition « avant fuseau ». Dans cette configuration, le complexe K augmenté ne serait pas la conséquence de la place de la stimulation par rapport au fuseau, mais plutôt la

cause. Des analyses plus précises de la présence ou non de complexe K en fonction de la latence séparant stimulation et fuseau semblent nécessaires pour préciser cet aspect.

Ce type d'analyse, stimulation par stimulation, serait idéal dans ce protocole. En effet, cela permettrait sans doute de résoudre plusieurs limitations évoquées jusqu'à maintenant. Il serait ainsi possible, par exemple, de corrélérer l'amplitude de la réponse avec la latence de la stimulation par rapport au fuseau. Ainsi, nous pourrions confirmer -ou non- la présence d'un gradient d'amplitude augmentant à l'approche du fuseau, trouvant son maximum en début de fuseau puis diminuant et se stabilisant entre la fin du fuseau et la période la succédant. A cela pourrait s'ajouter l'analyse en fonction de l'onde lente afin, en particulier, de décrire si les modulations d'amplitudes de la réponse au sein du fuseau s'expliqueraient uniquement par l'onde lente, ou si ce serait l'association fuseau-onde lente qui favoriserait le traitement de l'information somesthésique. Toutefois, ce type d'analyse pose encore problème puisque la réponse à une stimulation donnée en sommeil n'est pas toujours discernable et que le moyennage -particulièrement en fuseau- reste nécessaire afin de faire ressortir la réponse du signal de fond.

Une autre perspective intéressante à notre étude serait d'effectuer une analyse selon la puissance spectrale du fuseau, plutôt que de diviser arbitrairement le fuseau en trois fenêtres temporelles de tailles identiques. Cette manière de catégoriser nos conditions de stimulation en fuseau a été effectuée pour ces premières analyses, en considérant que la catégorie « milieu de fuseau » serait celle où le fuseau aurait une amplitude maximale. Or, ceci n'est pas représentatif de l'ensemble des fuseaux, dont les profils peuvent varier d'un fuseau à l'autre. Cette hétérogénéité intra- et inter-individuelle de la morphologie des fuseaux rends d'ailleurs leur détection automatique délicate et nécessitant des algorithmes complexes (Palliyali *et al.*, 2015 ; voir Warby *et al.*, 2014 pour une comparaison de la détection visuelle ou automatique des fuseaux). Toutefois, une analyse en puissance de signal au sein des fuseaux déjà détectés visuellement permettrait de mieux prendre en compte la diversité des fuseaux.

Pour conclure, cette étude a pour ambition de décrire le rôle du fuseau sur le traitement de l'information sensorielle, tout en prenant en compte sa dynamique au sein du contexte physiologique dans lequel il est généré. Ces premiers résultats confirment clairement l'absence d'effet inhibiteur du fuseau de sommeil sur les

réponses cérébrales à des stimulations somatiques délivrées à intensités nociceptives. Ils incitent à maintenant effectuer des analyses approfondies afin de prendre en compte, de manière plus directe, la relation liant le fuseau et les phases de l'onde lente afin de déterminer son implication dans la modulation du traitement de cette information sensorielle.

## DISCUSSION GENERALE

---

L'objectif de ce travail de thèse était de déterminer le rôle joué par le fuseau de sommeil dans le traitement de l'information nociceptive chez l'homme. Les trois études présentées étaient complémentaires dans leur approche : elles ont permis une description du rôle joué par le fuseau lorsqu'une stimulation nociceptive était délivrée au moment même où un fuseau était présent au niveau cortical et détecté par enregistrements électroencéphalographiques (EEG) de surface (études A et C) ou lorsque celui-ci était détecté au sein du thalamus (étude B). Cette dernière approche, prenant en compte le fuseau thalamique, est inédite chez l'homme puisque, jusqu'alors, seuls des enregistrements de surface ont pu être utilisés pour la détection des fuseaux. Un autre aspect innovant de ce travail était l'utilisation de stimuli nociceptifs, alors que dans l'ensemble des publications ayant étudié le rôle du fuseau dans le traitement de l'information sensorielle des stimuli auditifs ont été utilisés. Deux types de stimulations somatiques ont été utilisées : (i) laser (études A et B), purement nociceptives puisque activant spécifiquement la voie spino-thalamique ; et (ii) électriques par électrode planaire concentrique (étude C), qualifiées de somesthésiques car activant également la voie lemniscale.

Ce travail a apporté des éléments nouveaux permettant de compléter et d'enrichir les connaissances actuelles sur le rôle du fuseau de sommeil dans le traitement de l'information sensorielle. Grâce à ces trois études, nous avons ainsi montré que le fuseau, qu'il soit présent au niveau thalamique ou cortical au moment d'une stimulation nociceptive, n'empêche pas le traitement sensoriel de celle-ci. Ce résultat semble rester valable quel que soit le moment, au sein du fuseau, à proximité ou éloigné de celui-ci, durant lequel la stimulation est délivrée. De plus, l'utilisation de stimuli laser a permis une démonstration directe de l'absence d'effet « protecteur du sommeil » du fuseau, qu'il soit détecté au niveau du thalamus ou du cortex, puisque le déclenchement de ces stimuli lors d'un fuseau n'empêchait pas l'apparition de réactions d'éveil. Ainsi, le postulat énonçant que le fuseau inhibe le traitement de l'information sensorielle ne semble pas vérifié, ou, tout du moins, ne semble pas s'appliquer aux modalités nociceptive et somesthésique.

### **Rappel des arguments permettant de considérer le fuseau comme inhibiteur**

Comme nous l'avons préalablement évoqué, la conception que le fuseau « protège le sommeil » trouve principalement son origine dans l'étude de Yamadori (Yamadori, 1971, présentée dans le Chapitre 4 de ce présent manuscrit). Effectuée chez l'homme, elle a montré, en particulier, que des stimuli auditifs délivrés pendant des fuseaux ne perturbaient pas l'approfondissement du sommeil, contrairement à des stimuli délivrés en dehors de fuseaux. L'auteur évoque de plus le fait que les sujets enregistrés se rappelaient des stimulations auditives lors de leur réveil, sauf lorsque celles-ci étaient délivrées pendant les fuseaux. Ainsi, ces résultats comportementaux semblaient indiquer que l'information auditive n'était pas traitée durant les fuseaux.

Suite à cela, la description, chez l'animal, des mécanismes inhibiteurs à l'origine de la génération des fuseaux (Steriade *et al.*, 1993a), acheva d'ancrer la thèse qu'un des rôles fonctionnels du fuseau était l'isolation sensorielle pendant le sommeil. En effet, comme décrit dans le Chapitre 4, les fuseaux de sommeil prennent naissance dans les noyaux réticulaires du thalamus grâce à des mécanismes cellulaires inhibiteurs. Il s'ensuit une alternance de périodes de bouffées de potentiels d'action et de périodes réfractaires avec forte hyperpolarisation des neurones thalamo-corticaux : il est alors difficilement concevable qu'une information puisse être transférée par le thalamus simultanément à la génération d'un fuseau. Ainsi, il était logique d'envisager que les informations ne puissent pas être transférées du thalamus au cortex en présence d'un fuseau. De cette manière, le cerveau serait « isolé » des entrées sensorielles pendant les fuseaux, ce qui contribuerait à la protection du sommeil contre des stimuli externes intrusifs et favoriserait ainsi l'approfondissement et le maintien du sommeil.

Toutefois, plusieurs points méthodologiques peuvent être discutés dans l'étude de Yamadori (Yamadori, 1971). Tout d'abord, ces résultats n'émergent de l'enregistrement que du premier cycle de sommeil lent chez seulement trois sujets. Church et collaborateurs (Church *et al.*, 1978), avec un protocole globalement similaire, mais sur des périodes de sommeil plus longues et une plus large population enregistrée, n'ont pas retrouvé ces résultats comportementaux. Par ailleurs, un autre point de discussion important dans l'étude de Yamadori est le manque de précision concernant le moment exact de délivrance des stimulations dans la condition fuseau : nulle précision n'est donnée sur la quantité de stimulations effectivement délivrée pendant des fuseaux, ni s'il y avait également eu des stimulations délivrées en dehors.

De plus, dans la publication, tantôt les stimulations auditives sont définies comme étant délivrées pendant des fuseaux, tantôt il est indiqué que les stimuli suivaient les fuseaux. L'ensemble de ces ambiguïtés amène à des incertitudes quant à la généralisation des résultats présentés.

Malgré ces points de discussion, l'étude de Yamadori reste véritablement pionnière dans ce domaine et ses résultats toujours cités pour corroborer l'hypothèse « inhibitrice » du fuseau de sommeil.

### **Le fuseau de sommeil ne protège pas des réactions d'éveil dues aux stimuli nociceptifs laser**

Un apport majeur de notre travail concerne les données comportementales puisque l'aspect « protecteur du sommeil » n'avait jusqu'à présent pas pu être clairement démontré de manière directe. En 2010, l'étude de Dang-Vu et collaborateurs a apporté des arguments indirects en montrant que des personnes générant naturellement beaucoup de fuseaux avaient un sommeil plus stable face à des bruits perturbants que des sujets à faible production de fuseaux (Dang-Vu *et al.*, 2010). Cependant, cette corrélation ne permet pas d'affirmer que ce soit le fuseau en tant que tel qui soit responsable de la meilleure stabilité du sommeil. En effet, les stimuli n'étaient pas spécifiquement délivrés durant des fuseaux et il se pourrait donc que d'autres mécanismes soient par ailleurs mis en jeu. Dans la littérature actuelle, l'utilisation exclusive de stimuli auditifs, réveillant peu ou alors ayant une durée supérieure à celle du fuseau -comme dans cette étude de Dang-Vu et collaborateurs-, ne permet pas d'apporter des arguments directs sur le rôle « protecteur » du fuseau.

L'utilisation de stimuli nociceptifs laser dans les deux premières études de ce travail de thèse était donc un atout majeur puisqu'il avait été préalablement montré que ceux-ci interrompaient le sommeil dans 30 % des cas, quel que soit le stade de sommeil considéré (Bastuji *et al.*, 2008). Compte tenu des éléments précédemment présentés à propos du rôle « protecteur » du fuseau de sommeil, notre hypothèse était que ces réactions d'éveil n'apparaîtraient pas lorsque les stimuli nociceptifs seraient délivrés pendant un fuseau. Pourtant, les résultats des deux premières études de ce travail de thèse ont montré que le pourcentage de réactions d'éveil n'était pas significativement modulé selon que les stimulations étaient délivrées pendant ou en dehors de fuseaux de sommeil. Ainsi, que le fuseau ait été présent au sein du thalamus

ou au niveau cortical au moment de la stimulation, il n'empêchait pas le traitement de l'information nociceptive permettant d'aboutir à une réaction d'éveil. L'information nociceptive n'est donc pas bloquée au niveau du thalamus lorsqu'un fuseau de sommeil est présent au sein de la boucle thalamo-corticale.

Dans le présent manuscrit, ces deux études ont été présentées de manière dissociée. Le protocole de stimulation était strictement identique, seule la technique d'investigation EEG -surface ou intracérébrale-, et en conséquence la population observée -sujets sains ou patients-, différait. Ainsi, il a été possible de prendre en compte les résultats comportementaux de ces deux études au sein d'une seule et même analyse comme effectué dans la publication présentée en Annexe 1. Une analyse de variance à mesures répétées avec pour facteurs la condition de stimulation (fuseau ou non fuseau) et le groupe expérimental étudié (surface ou intracérébral) a été effectuée. Les résultats ont alors confirmé que la présence de fuseaux de sommeil au moment des stimulations nociceptives ne modifiait pas le pourcentage de réactions d'éveil à celles-ci. De plus, aucune différence significative du pourcentage de réactions d'éveil n'a été mise en évidence entre les deux populations observées.

Il existe cependant une tendance à un taux plus élevé de réactions d'éveil pour la population de sujets sains par rapport aux patients épileptiques. Mais il est important de noter que cette différence, non significative, entre les deux populations est indépendante de la présence ou non de fuseaux de sommeil au moment de la stimulation nociceptive et représente donc uniquement le fait que les patients se réveillaient globalement moins suite aux stimuli laser que les sujets témoins. Deux paramètres peuvent contribuer à cette tendance : (i) les traitements antiépileptiques pris par les patients, bien qu'à faibles doses, peuvent avoir contribué à diminuer la réactivité au cours du sommeil (revue dans Jain & Glauser, 2014). (ii) Les patients étaient enregistrés alors qu'ils séjournaient à l'hôpital depuis plus d'une semaine, tandis que les sujets témoins ne passaient qu'une seule nuit au laboratoire. Ainsi, il est probable qu'un « effet première nuit » (Agnew *et al.*, 1966) chez les sujets témoins ait pu contribuer au plus fort taux de réactions d'éveil par rapport aux sujets épileptiques. Les patients étaient habitués à leur chambre, à l'environnement hospitalier parfois bruyant ou encore à l'éventuelle entrée dans leur chambre de personnel hospitalier au cours de la nuit. Les témoins, quant à eux, étaient probablement plus en état d'alerte et donc plus aptes à se réveiller suite aux perturbations dues aux stimulations nociceptives. Toutefois, comme nos résultats le montrent, même si un tel effet pouvait

être présent, celui-ci serait indépendant de la présence ou non d'un fuseau de sommeil au moment de la stimulation nociceptive.

Dans la publication présentée en Annexe 1, une analyse supplémentaire a également été intégrée afin de préciser si les fuseaux pouvaient influencer la durée des activations corticales, puisque celles-ci ont été classées comme étant des micro-éveils (d'une durée de 3 à 15 secondes) ou des éveils (d'une durée de plus de 15 secondes) (Iber *et al.*, 2007). Il serait hypothétiquement envisageable que les réactions d'éveil provoquées par des stimulations délivrées pendant des fuseaux soient plus courtes que celles à des stimuli délivrés en dehors de fuseaux. Pour vérifier cela, afin de diminuer le nombre de facteurs de l'analyse statistique et étant donné que l'analyse précédemment présentée ne montrait pas de différence significative entre les deux populations, celles-ci ont été regroupées. Ainsi, une analyse de variance à mesures répétées avec pour facteurs la condition de stimulation (fuseau ou non fuseau) et le type de réaction d'éveil (micro-éveil ou éveil cortical) a été effectuée. Les résultats indiquaient que, suite à une stimulation laser, le pourcentage de micro-éveils était significativement plus grand que celui des éveils ; résultat déjà trouvé précédemment en stade N2 du sommeil lent avec ce type de stimuli (Bastuji *et al.*, 2008). Cependant, cette différence était indépendante du fait que la stimulation avait été délivrée pendant ou en dehors d'un fuseau de sommeil, puisque l'interaction entre les deux facteurs analysés n'était pas significative. Ce résultat suggère donc que la durée de la réactivité corticale déclenchée par des stimuli laser n'est pas plus courte en présence de fuseaux.

Ainsi, au plan comportemental, aucune influence du fuseau de sommeil n'a pu être mise en évidence sur la capacité des sujets endormis à réagir à des stimulations nociceptives. Les résultats de ces études apportent des preuves directes que le fuseau de sommeil, qu'il soit présent au niveau du thalamus ou du cortex au moment de la stimulation nociceptive, n'empêche pas le traitement élaboré du stimulus qui amène à une réaction comportementale. Ces réactions d'éveil suite aux stimuli laser représentent indéniablement un signe de protection, non pas du sommeil, mais bien de l'organisme afin de préserver l'intégrité corporelle face à un danger.

### **La stimulation électrique moins aversive que la stimulation laser ?**

Dans la troisième étude, afin d'augmenter le nombre de stimuli pouvant être délivrés au cours de la nuit, des stimuli électriques, calibrés à une intensité nociceptive

à l'aide d'une électrode planaire concentrique, ont été utilisés. Ce type de stimulation électrique est encore peu répandu et c'est, à notre connaissance, la première fois qu'il est utilisé en sommeil. Cette électrode a été, à l'origine, conçue pour activer spécifiquement les afférences nociceptives de la voie spino-thalamique (Inui *et al.*, 2002), sans activation de la voie lemniscale, contrairement à la stimulation électrique conventionnelle. Toutefois, à l'éveil, notre équipe ainsi qu'une autre ayant testé cette électrode, ont pu mettre en évidence que les latences des réponses corticales évoquées étaient plus précoces que celles aux stimulations laser, suggérant tout de même une activation conjointe de la voie lemniscale (respectivement Perchet *et al.*, 2012; de Tommaso *et al.*, 2011). Il semblerait néanmoins qu'à faibles intensités, l'activation des afférences tactiles puisse être évitée (Mouraux *et al.*, 2010). Mais, malgré cette activation spécifique de la voie spino-thalamique, ces faibles intensités ne permettent pas d'obtenir un ressenti véritablement douloureux. Pour nos études, nous souhaitons utiliser des stimuli suffisamment saillants pour obtenir des réponses évoquées somesthésiques en sommeil. Nous avons donc fait le choix d'utiliser des intensités relativement élevées, comme dans l'étude de Perchet et collaborateurs (Perchet *et al.*, 2012), en acceptant le fait que les réponses seraient moins spécifiquement nociceptives.

D'un point de vue purement technique, cette étude a fourni la preuve que l'électrode planaire concentrique peut être utilisée sur des nuits complètes. Hormis deux pré-tests à l'éveil au sein du laboratoire, cette électrode n'avait, à notre connaissance, jamais été testée sur des longues périodes d'expérimentation. De plus, étant donné qu'elle reste nécessairement en place sur la main, et, en conséquence, que tous les stimuli sont délivrés au même endroit, un phénomène d'habituation était vraisemblable. Néanmoins, bien que nous n'ayons pas encore effectué d'analyse systématique, nous avons pu constater la persistance des réponses évoquées au sein même de chaque session et tout au long de la nuit, sans atténuation apparente de leurs amplitudes. L'intervalle inter-stimuli relativement long (généralement supérieur à 30 s) ainsi que le nombre limité de stimulations délivré par session (inférieur à 30) a certainement évité l'habituation des récepteurs périphériques.

Malgré ce protocole et l'utilisation d'intensités élevées, le pourcentage de réactions d'éveil suite à ces stimuli électriques s'est révélé curieusement largement inférieur à celui provoqué par des stimuli laser (< 10 % versus  $\approx$  30 %). En conséquence, tout comme dans les études utilisant des stimuli auditifs, les réponses comportementales n'ont pu être analysées. Ce résultat suggère que les stimuli

électriques avaient été perçus comme moins 'dangereux' que les stimuli laser. Plusieurs facteurs pourraient contribuer à cette différence de réactivité selon le type de stimulation. Dans nos trois études, la même échelle numérique a été utilisée à l'éveil pour ajuster le niveau d'intensité au seuil douloureux individuel, correspondant à une cotation comprise entre 4 et 5 sur 10. Avec le laser, ce seuil est rapidement atteint, étant donné que les pas séparant deux intensités successives sont grands : souvent la troisième ou quatrième intensité est déjà perçue comme douloureuse (Frot *et al.*, 2007). Par contre, avec l'électrode concentrique, même en augmentant la taille des pas séparant deux intensités successives, le seuil douloureux était souvent délicat à définir pour les participants. Il semblerait que le passage entre « non-douloureux mais désagréable » (3/10 sur notre échelle) et « légèrement douloureux » (4/10) soit difficile à déterminer avec cette électrode. De plus, malgré ces échelles subjectives de cotation identiques, il n'est pas certain que les seuils douloureux soient réellement identiques pour les deux types de stimulation. Un stimulus électrique est un type de stimulation pour lequel, hormis l'aspect désagréable voire douloureux, aucune conséquence pour l'intégrité du corps n'est généralement envisagée. Au contraire, la sensation évoquée par le stimulus laser s'apparente à une brûlure, pouvant donc potentiellement avoir une conséquence à plus long terme qu'un simple stimulus électrique, même délivré à forte intensité. Ainsi, il n'est pas exclu que le ressenti 'douloureux' des stimuli électriques ne le soit pas aussi clairement que celui engendré par les stimuli laser.

Un autre facteur confondant peut être lié à une différence notable dans le protocole expérimental. Le fait que l'électrode concentrique soit en place sur la main des sujets tout au long de la nuit permet de délivrer les stimulations sans devoir entrer dans la chambre. La stimulation laser quant à elle requiert la présence d'un expérimentateur dans la chambre, qui doit garder le stimulateur au-dessus de la main du participant jusqu'à la fin de chaque série. Concrètement, cela implique des entrées et sorties de la chambre plusieurs fois au cours de la nuit, avec le risque de réveil inhérent à cela. De plus, avec le laser, il était indispensable que la main à stimuler soit accessible. Or il était assez fréquent que les participants aient leur main dissimulée sous le drap, nécessitant parfois de devoir délicatement soulever celui-ci. A nouveau, cela pouvait occasionnellement réveiller les participants.

Malgré ces différences de réactivité comportementale entre les deux types de stimulations employées dans nos études, les résultats préliminaires de la troisième étude montrent la persistance des potentiels évoqués sensoriels quel que soit le

moment, au sein du fuseau ou en dehors, de la stimulation somesthésique. Ce résultat complète ainsi celui des deux premières études : le fuseau ne semble inhiber le traitement cortical sensoriel ni des informations provenant de la voie spino-thalamique, ni de celles de la voie lemniscale.

### **Traitement tardif de l'information nociceptive**

Puisque aucune modulation notable liée au fuseau ne semble avoir lieu aux étapes 'précoces' du traitement des informations nociceptives et somesthésiques, l'analyse des composantes tardives des potentiels évoqués pourrait éventuellement apporter des éléments concernant les aspects plus attentionnels que sensoriels. En effet, comme nous l'avons évoqué dans le Chapitre 3 de ce présent manuscrit, plus la latence d'une réponse évoquée est longue plus les structures impliquées dans la génération de celle-ci sont nombreuses et associatives (Guérit, 1998). Le traitement sous-jacent est ainsi défini comme étant de « haut niveau ». L'analyse des réponses tardives a montré des résultats différents dans nos trois études. Tandis que dans la première étude d'enregistrement de surface, un potentiel P3 a été observé avec l'utilisation de stimuli laser, celui-ci n'a pas été trouvé en intracérébral au sein de l'insula. Les premières analyses de l'étude avec les stimuli électriques mettent plutôt en évidence un complexe K dans la partie tardive de la réponse.

#### *→ Le P300*

L'étude de Bastuji et collaborateurs a montré que la composante P3 évoquée par des stimuli laser en sommeil apparaissait quand ceux-ci induisaient une réaction d'éveil, suggérant que ces stimuli devaient être analysés plus spécifiquement pour donner lieu à l'interruption du sommeil (Bastuji *et al.*, 2008). Or, dans la première étude de ce travail, une augmentation significative du P3 a été trouvée pour les stimuli laser délivrés pendant des fuseaux de sommeil, alors que leur présence ne modulait pas la proportion de réactions d'éveil. Le P3 semble donc lié aux réactions d'éveil, mais aussi aux fuseaux indépendamment des réactions d'éveil. Ces seules données ne permettent pas de comprendre clairement l'implication fonctionnelle de ce potentiel tardif en sommeil lent. Il serait donc utile de pouvoir analyser les réponses tardives en fonction à la fois du fuseau et des réactions d'éveil. Cette analyse est malheureusement impossible sur les données actuelles du fait de la quantité insuffisante de stimulations

disponibles dans chacune des catégories pour pouvoir établir des sous-groupes ayant un nombre de stimuli suffisant et donc de potentiels évoqués de qualité satisfaisante.

A l'éveil, la composante P3 est évoquée dans des paradigmes de type « oddball », en réponse à des stimuli rares, nécessitant une attention particulière pour leur détection (revue dans Picton, 1992). En sommeil, cette composante persiste en réponse à des stimuli auditif déviants (Bastuji *et al.*, 2002), ou encore au propre prénom du sujet parmi d'autres prénoms (Pratt *et al.*, 1999; Perrin *et al.*, 1999). Ainsi, il est possible d'envisager que les stimuli laser acquièrent occasionnellement un caractère particulièrement pertinent qui induirait alors ce traitement plus élaboré. L'intensité perçue du laser peut varier selon l'inclinaison du faisceau par rapport à la surface de la peau, la distance par rapport à celle-ci ou encore la position du point d'impact sur le dos de la main. Il est ainsi possible que tous les stimuli laser ne soient pas strictement identiques, contrairement aux stimuli électriques délivrés avec l'électrode concentrique en place sur la main tout au long de la nuit. Ces éventuelles variations entre les stimuli laser pourraient contribuer au fait que certaines stimulations soient perçues comme plus fortes et évoqueraient donc un potentiel P3 et une réaction d'éveil. Cette hypothèse reste néanmoins peu probable car, si tel était le cas, des modulations de la réponse évoquée sensorielle auraient certainement été mises en évidence. De plus, cette valeur de 30 % de réactions d'éveil a été retrouvée dans une autre étude effectuée avec des stimulations nociceptives intra-musculaires (Lavigne *et al.*, 2004). Quoi qu'il en soit, dans l'étude de surface présentée dans cette thèse, en aucun cas ces variations de stimuli laser ne pourraient être spécifiques à la condition de stimulation -fuseau ou non fuseau- et ne peuvent donc expliquer la présence d'une composante P3 plus ample dans la condition fuseau.

Dans notre étude, l'amplitude de la composante P3 était maximale en regard des régions pariétales. Cette distribution topographique plus postérieure que le P3 d'éveil est retrouvée dans les autres études en sommeil utilisant des stimuli auditifs (revue dans Bastuji *et al.*, 2002) ou nociceptifs (Bastuji *et al.*, 2008). Cela suggère que certains générateurs de ce potentiel, en particulier les frontaux contribuant au 'P3a' (revue dans Polich, 2007), ne soient pas actifs pendant le sommeil. Or ces générateurs frontaux assurent le contrôle attentionnel ainsi que l'orientation vers le stimulus à l'éveil (Baudena *et al.*, 1995; Brázdil *et al.*, 1999). De plus, en sommeil, tandis que la présence d'un P3 semble indispensable pour se souvenir d'un stimulus, la qualité de cette mémorisation serait liée aux caractéristiques intrinsèques (latence, topographie)

du P3 (Bastuji *et al.*, 2003). Ainsi, ce potentiel P3 de sommeil, altéré par rapport à celui de l'éveil, refléterait un traitement incomplet de l'information, permettant par exemple la réaction d'éveil mais pas son encodage mnésique.

Dans notre étude, les stimuli délivrés en fuseau évoquaient un P3, sans toutefois provoquer obligatoirement de réactions d'éveil. Cela suggère que les structures impliquées dans la génération de ce 'P3-fuseau' pourraient être différentes de celles générant le P3 aux stimuli éveillant dans l'étude de Bastuji et collaborateurs (Bastuji *et al.*, 2008). A nouveau, si le nombre de stimuli le permettait, il serait intéressant de confronter le P3 évoqué par des stimuli éveillant à celui évoqué par des stimuli délivrés en fuseau. Son analyse en modélisation de source ou par les enregistrements intracérébraux permettrait de déterminer si les structures impliquées dans la génération de ceux-ci varient et ainsi de mieux comprendre la signification de ce potentiel en sommeil lent.

Le fait que le potentiel P3 ne soit pas retrouvé dans l'analyse en intracérébral au sein de l'insula n'est pas surprenant. En effet, les structures générant ce potentiel incluent des cortex associatifs multi-modalités, en particulier la jonction temporo-pariéto-occipitale, le cingulaire antérieur et postérieur ainsi que des aires préfrontales (Halgren *et al.*, 1998; Bastuji *et al.*, 2003; Brázdil *et al.*, 2005; Linden, 2005) ; l'insula ne semble pas participer à ce réseau de haut niveau. Etant donné que les patients enregistrés en intracérébral possèdent plusieurs électrodes d'enregistrement, il sera intéressant d'analyser le signal recueilli par d'autres électrodes éventuellement implantées dans ces cortex contribuant à la génération du P3. Pour le moment, ce type d'analyse n'a encore pas été effectué pour des stimuli nociceptifs à l'éveil, ni d'ailleurs dans aucune autre modalité sensorielle en sommeil.

Dans notre étude de surface utilisant des stimuli électriques, les premières analyses n'ont pas étudié la composante P3. Au vu de la saillance du complexe K dans cette étude, et sachant que les latences de la composante P3 et du complexe K se superposent en partie (Perrin *et al.*, 2000), il serait peut-être intéressant d'effectuer une analyse dissociant ces deux composantes tardives. Pour cela, il est possible d'envisager d'effectuer des moyennes séparées selon que les stimuli aient évoqué ou non des complexes K. Alors, à condition que le nombre de stimuli le permette, il serait possible de vérifier si les stimuli somesthésiques qui étaient délivrés pendant des fuseaux et qui

n'évoquaient pas de complexes K engendraient une composante P3 comme dans l'étude utilisant des stimuli laser.

#### → *Le complexe K*

Dans l'étude de surface avec stimuli électriques, nous avons pu constater la présence de complexes K de grande amplitude sur les courbes moyennées (voir Figure C-5). Le complexe K est également un potentiel tardif, mais dont la signification fonctionnelle, encore en débat, est bien différente de celle du P3. En effet, comme nous l'avons déjà évoqué dans ce présent manuscrit, le complexe K pourrait représenter soit un marqueur d'une ébauche d'éveil soit le reflet d'une protection du sommeil (revues dans Amzica & Steriade, 2002; Halász *et al.*, 2004; Colrain, 2005). Quoi qu'il en soit, le fait que nos premiers résultats de l'étude n'indiquent aucune modulation du complexe K selon la présence ou non d'un fuseau de sommeil semble aller, à nouveau, dans le sens que le fuseau n'inhiberait pas le traitement de l'information sensorielle. Dans la première étude de surface utilisant le laser, la présence ou non de complexe K n'a pas été spécifiquement étudiée. En effet, sa présence était beaucoup moins saillante sur les réponses individuelles des sujets, souvent superposée au P3, comme cela est visible sur la grande moyenne des potentiels évoqués de la Figure A-3.

Dans notre troisième étude, la seule condition de stimulation pour laquelle le complexe K avait une amplitude augmentée était lorsque la stimulation était délivrée dans les 500 à 1500 ms précédant un fuseau. Nous avons déjà évoqué le fait que ce résultat était à prendre avec précautions puisque fuseaux et complexes K peuvent parfois être associés (revue dans Halász *et al.*, 2004). Ainsi, il est difficile de savoir si le complexe K était augmenté par le fait que la stimulation avait été délivrée avant un fuseau ; ou si la présence d'un complexe K suite à la stimulation favorisait la présence subséquente d'un fuseau.

#### **Existe-t-il une influence de la stimulation nociceptive sur le fuseau ?**

Se pose aussi la question de savoir si la présence de la stimulation nociceptive pourrait modifier le déroulement spontané des fuseaux. En effet, il a été rapporté que des stimulations sensorielles, y compris somesthésiques, pouvaient déclencher des fuseaux de sommeil (Sato *et al.*, 2007). Lors des nuits d'enregistrement, nous avons

parfois eu cette impression, sans toutefois être en mesure de le vérifier. De même, nous avons souvent constaté que certaines stimulations semblaient mettre fin au fuseau, ou que celui-ci pouvait être interrompu puis semblait reprendre après qu'une réponse ait été évoquée.

Ainsi avec les données de la dernière étude, dans laquelle nous avons dissocié les stimulations délivrées en début, milieu et fin de fuseau, nous avons effectué une analyse complémentaire afin de comparer la durée des fuseaux en fonction de la condition de stimulation. Il s'avère que les fuseaux de la condition « début de fuseau » étaient significativement plus courts que ceux de la condition « fin de fuseau » (Friedman  $X^2(2) = 7, p = 0,03$  ; Post-hoc Dunn :  $p = 0,03$ ). Ce résultat semble donc être en faveur de l'hypothèse selon laquelle les stimulations interrompraient le déroulement normal d'un fuseau de sommeil. Par ailleurs, pour tous les sujets analysés, il y avait plus de stimulations dans la condition « fin de fuseau » que dans les autres conditions au sein du fuseau (voir Table C-1). Il est aujourd'hui difficile d'objectiver si cela est dû (i) au fait que les stimulations mettaient souvent fin au fuseau, la détermination a posteriori de la condition de stimulation les classant ainsi en « fin » de fuseau ou (ii) si le fait de délivrer manuellement les stimulations en essayant de viser les périodes de fuseau augmentait la probabilité que la stimulation arrive en fin de fuseau. L'ensemble de ces problématiques reliant stimulation et 'comportement' du fuseau se retrouve probablement dans nos deux autres études. Mais dans celles-ci, le fait d'avoir considéré le fuseau dans sa globalité, sans prendre en compte le moment auquel la stimulation était délivrée au sein de celui-ci, n'avait pas permis d'envisager cet aspect. Il est également possible que ce phénomène se retrouve avec les stimulations auditives ; les analyses de celles-ci nous permettront peut-être d'y répondre.

### **Comment prendre en compte le fuseau dans son contexte physiologique ?**

Dans toute étude, il est nécessaire de se placer dans un certain contexte, tout en occultant des aspects jugés secondaires qui sont alors considérés comme non pertinents dans la problématique de l'étude. Comme évoqué tout au long de ce manuscrit, l'étude du fuseau de sommeil s'avère être délicate puisque celui-ci représente visiblement des mécanismes variés et complexes. Son étude a débuté dans les années 70 et la description de ses mécanismes de génération par le groupe de

Stériade chez l'animal a permis d'établir un cadre d'étude qui perdure encore aujourd'hui. Mais l'arrivée de nouvelles technologies et techniques d'analyses, y compris chez l'homme, ouvre la voie à de nouveaux questionnements en particulier concernant le fait qu'il existe des sous-catégories de fuseaux, lents et rapides, possiblement d'origines différentes, ou encore des fuseaux locaux et d'autres globaux.

→ *Fuseaux lents / fuseaux rapides, fuseaux locaux / fuseaux globaux*

Nous n'avons pas pu étudier l'ensemble de ces différents aspects au sein de nos études, du fait principalement de la quantité de données insuffisante pour établir des sous-groupes d'analyse. Dans nos trois études, les analyses ont été axées sur les fuseaux rapides, à dominance centro-pariétale. En effet, ceux-ci sont plus fréquents que les fuseaux lents frontaux (Gibbs & Gibbs, 1950; De Gennaro & Ferrara, 2003) et semblent être générés au sein de la boucle thalamo-corticale, tandis que des controverses existent concernant l'origine des fuseaux lents (Timofeev & Chauvette, 2013).

Par ailleurs, nos études ont pris en compte les fuseaux globaux, détectables sur les enregistrements de surface, et n'ont pas étudié spécifiquement l'influence des fuseaux locaux. Les études ayant fourni une description des fuseaux de sommeil chez l'homme en utilisant des enregistrements EEG intracérébraux s'accordent à dire que la majorité des fuseaux détectés dans les différents cortex sont plutôt locaux que globaux (Nir *et al.*, 2011; Andrillon *et al.*, 2011; Peter-Derex *et al.*, 2012; Frauscher *et al.*, 2015). L'étude de Nir et collaborateurs (Nir *et al.*, 2011) précise, de plus, que l'étendue spatiale des fuseaux semble être corrélée avec leurs amplitudes. Plus récemment, l'étude de Frauscher et son équipe s'est intéressée aux corrélats intracrâniens des fuseaux recueillis en surface (Frauscher *et al.*, 2015). Ils ont montré que les fuseaux de surface étaient globaux et relativement simultanés -sans toutefois être en synchronie de phase- avec le signal intracrânien qui, lui, est également peu en phase entre les différentes régions. D'après ces deux études, il est ainsi possible de supposer que les fuseaux globaux étudiés par EEG de surface seraient la résultante d'activations asynchrones étendues.

Cet aspect « local » des fuseaux entre les différents cortex est d'un intérêt certain. Les mécanismes régissant l'apparition de ces fuseaux locaux ne sont encore pas mis à jour, mais le fait que ce phénomène soit local peut laisser présager des

modulations de l'activité corticale locale qui permettrait -ou non- la survenue de ces événements corticaux. Nir et son équipe a de plus décrit que cette dominance « locale » est également retrouvée pour l'onde lente corticale (Nir *et al.*, 2011). Toutefois, dans cette même étude, les fuseaux locaux semblaient survenir de manière indépendante à ces ondes lentes locales.

Grâce à nos enregistrements intracrâniens chez l'homme, nous aurions pu étudier les modulations du traitement cortical de l'information nociceptive effectuées par les fuseaux locaux. Ceci serait particulièrement intéressant dans les structures composant la matrice nociceptive, c'est-à-dire l'insula postérieure, l'opercule supra-sylvien et le cingulaire antéro-médian (revue dans Garcia-Larrea & Peyron, 2013). Toutefois, à l'heure actuelle, étant donné que les mécanismes gouvernant l'apparition corticale des fuseaux locaux ne sont pas encore élucidés, il nous a semblé important, dans un premier temps, d'étudier le rôle des fuseaux d'une manière assez globale. L'ensemble des études s'étant intéressé au rôle du fuseau dans le traitement de l'information sensorielle chez l'homme a été effectué en utilisant des enregistrements de surface ; donc en prenant en compte uniquement les fuseaux globaux. Nous aurions également pu, en intracrânien, prendre en compte uniquement les fuseaux corticaux « globaux », c'est-à-dire ceux se trouvant simultanément dans des zones corticales étendues. Toutefois, l'implantation des électrodes étant propre aux besoins de chaque patient, le nombre d'électrodes implantées ainsi que l'étendue des structures explorées n'était pas homogène au sein de notre étude. Par contre, pour tous les patients inclus dans ce protocole, nous avons l'opportunité unique d'enregistrer l'activité du thalamus. Or cette structure est décrite à la fois comme responsable de la génération des fuseaux et du blocage du transfert de l'information sensorielle pendant les fuseaux. Ainsi, l'étude du rôle des fuseaux thalamiques a permis une description générale de l'effet des fuseaux, en occultant les modulations pouvant survenir à un niveau cortical. Maintenant, une analyse plus fine, prenant en compte les activités globales et locales au niveau du cortex permettra de compléter ces résultats.

→ *Fuseaux de sommeil et onde lente*

Comme préalablement discuté dans la troisième étude de ce travail, il semble important aujourd'hui de mieux prendre en considération le contexte physiologique dans lequel le fuseau est produit. Jusqu'alors, le rôle du fuseau a été étudié en

considérant celui-ci dans sa globalité, d'une manière binaire (présence / absence). L'ambition de notre troisième étude était ainsi de mieux prendre en considération les modulations pouvant exister au sein et à proximité immédiate des fuseaux de sommeil. Les premiers résultats vont dans le sens d'un continuum du traitement de l'information somesthésique entre la période précédant le fuseau, le fuseau lui-même et la période le suivant. En effet, l'amplitude de la réponse sensorielle évoquée semblait évoluer selon un gradient qui augmenterait à l'approche du fuseau, trouverait son maximum en début de fuseau pour ensuite diminuer progressivement et retrouver une amplitude similaire entre la fin du fuseau et la période suivant celui-ci.

L'implication de l'onde lente d'origine corticale dans l'explication de ce phénomène est une hypothèse très séduisante. En effet, l'interaction entre fuseau de sommeil et onde lente corticale semble aujourd'hui bien établie (Mölle *et al.*, 2002; Andrillon *et al.*, 2011; revue dans Crunelli & Hughes, 2010). De plus, l'onde lente elle-même semble être impliquée dans la modulation du traitement de l'information somesthésique en sommeil lent (Massimini *et al.*, 2003). L'étude conjointe du fuseau et de l'onde lente nous paraît aujourd'hui primordiale afin de mieux prendre en compte le contexte physiologique et ainsi pouvoir comprendre quelle est l'implication de chacun de ces éléments dans la modulation du traitement de l'information sensorielle.

### **Comment l'information peut-elle être transférée pendant un fuseau ?**

Dans nos trois études, aucun rôle « inhibiteur » du fuseau n'a pu être mis en évidence avec l'utilisation de stimuli nociceptifs et somesthésiques. Nos résultats ainsi que leurs interprétations semblent ainsi aller à l'encontre de la majorité de ceux présentés dans la littérature à ce sujet. Inévitablement, cela amène à questionner la capacité de nos études à avoir pu mettre en évidence un éventuel rôle inhibiteur des fuseaux. En particulier, la fenêtre d'analyse utilisée ne peut montrer que des modulations ayant cours dans les 900 ms suivant chaque stimulus. Or, l'étude de Dang-Vu et collaborateurs (Dang-Vu *et al.*, 2011; Schabus *et al.*, 2012), en utilisant l'imagerie fonctionnelle, a montré que la réponse (signal BOLD) dans le cortex auditif primaire à des stimuli auditifs délivrés pendant des fuseaux semblait différer de celle en non fuseau à partir d'environ 5 s post-stimulus. Ainsi, il se pourrait que notre fenêtre d'analyse soit trop courte pour être en mesure de mettre en évidence une

éventuelle modulation. Toutefois, nos résultats comportementaux mettent en évidence de manière directe que le fuseau ne protège pas la continuité du sommeil : une stimulation laser nociceptive, même délivrée simultanément à un fuseau, peut réveiller le dormeur. De plus, la complémentarité de nos études, prenant en compte le fuseau au niveau thalamique ou cortical, apporte de la robustesse à ce résultat novateur. Concernant les résultats électrophysiologiques, d'après nos analyses, aucun élément ne nous permet d'attribuer un rôle inhibiteur de l'information nociceptive aux fuseaux de sommeil.

A l'heure actuelle, seules des analyses en potentiels évoqués ont été effectuées, permettant d'extraire de nombreuses informations du signal électrique cérébral pourtant complexe en sommeil. Toutefois, ce type d'analyse ne permet pas de mettre en évidence des modulations pouvant avoir lieu dans des bandes de fréquences plus élevées. Des analyses en temps-fréquence du signal permettent de mettre en évidence en particulier des activités gamma induites ou évoquées par des stimulations sensorielles. A l'éveil, ce type d'activité semble jouer un rôle majeur dans les processus de haut niveau (revue dans Kaiser & Lutzenberger, 2003) puisque ces hautes fréquences permettraient de lier les différentes aires impliquées afin de créer des concepts uniformes et cohérents. Au cours du sommeil lent, elles disparaîtraient, sauf lors des phases de dépolarisation de l'onde lente (revue dans Steriade, 2006). Toutefois, son étude en relation avec des stimulations sensorielles en sommeil chez l'homme n'est, à notre connaissance, pas encore développée. Mais, d'après les données d'éveil, il est tout à fait possible qu'une modulation de ces activités au cours du sommeil puisse ainsi être à l'origine de la réactivité comportementale et que le fuseau de sommeil puisse modifier ces activités à hautes fréquences lors d'une stimulation sensorielle.

Toutefois, quelles qu'elles soient, des informations restent transférées durant les fuseaux et celles-ci sont suffisantes pour activer les réseaux responsables de l'interruption du sommeil par les stimulations nociceptives. Ceci reste difficile à concilier avec les mécanismes thalamiques responsables de la génération des fuseaux. C'est d'ailleurs la description cellulaire de cette activité, en bouffées de potentiels d'action alternant avec de fortes hyperpolarisations, qui a donné lieu à l'hypothèse que le thalamus ne serait plus à même de transférer l'information pendant les périodes de fuseaux (Steriade *et al.*, 1993a). Toutefois, il semblerait que le thalamus, qu'il ait une activité tonique ou en bouffées, soit capable de transférer l'information au niveau du cortex (revue dans Sherman, 2001). En effet, des enregistrements de cellules thalamo-

corticales du noyau géniculé latéral du thalamus, à l'éveil chez le chat, ont montré que l'information visuelle était transmise, même durant les périodes de bouffées de potentiels d'action (Reinagel *et al.*, 1999). Toutefois, le mode tonique permettrait une transmission du message plus linéaire que le mode en bouffées. Par contre, étant donné que l'activité spontanée durant les périodes toniques est supérieure à celle des périodes de bouffées, la détectabilité d'une information pourrait être meilleure lors des périodes de bouffées de potentiels d'action (revue dans Sherman, 2001).

Ces données ont été obtenues chez l'animal, à l'éveil, avec des stimuli visuels. Toutefois, le fait qu'une information puisse être transférée quelle que soit l'activité - tonique ou en bouffées- en cours dans le thalamus est pertinent par rapport à notre problématique. La détectabilité accrue en période de bouffées pourrait même laisser supposer un traitement de plus haut niveau durant les périodes de fuseaux. Ainsi, une hypothèse envisageable serait que l'augmentation du P3 dans la condition fuseau de notre première étude soit le reflet d'une détectabilité plus forte des stimuli pendant les fuseaux. Néanmoins, ceci n'augmenterait pas la réactivité comportementale puisqu'il n'y avait pas plus de réactions d'éveil dans la condition fuseau par rapport à la condition non fuseau.

### **Difficultés liées à l'étude du fuseau**

Les études présentées dans ce travail de thèse apportent des éléments importants dans la compréhension du rôle joué par le fuseau de sommeil dans le traitement de l'information sensorielle. Mais ces études suscitent également de nombreuses questions, en particulier sur ce qui peut être réellement défini par ce terme de « fuseau de sommeil ». En effet, une grande diversité de profils, et peut-être même de mécanismes de génération, semble être regroupée derrière ce concept.

Le fuseau de sommeil est un grapho-élément très saillant et facilement discernable sur des enregistrements EEG de surface. Pourtant décrits dès les prémices des enregistrements EEG (Gibbs & Gibbs, 1950), certains aspects de leur génération et même de leur fonction restent encore opaques à ce jour. Manifestement, ce terme assez général regroupe différentes sous-catégories de fuseaux qui pourraient éventuellement provenir de mécanismes de génération distincts. C'est en particulier le cas des fuseaux lents et rapides, connus de longue date, qui pourraient éventuellement trouver leur source dans des circuits bien différents (cortex *versus* thalamus, voir

Timofeev & Chauvette, 2013). D'autres études, non abordées dans le présent manuscrit, émettent l'éventualité que les projections thalamo-corticales provenant de différentes parties du thalamus (cœur ou matrice) synchroniseraient de manière différente les fuseaux de sommeil (Bonjean *et al.*, 2012). De même, selon la technique utilisée, MEG ou EEG, la source des fuseaux détectés semble varier (Dehghani *et al.*, 2010). Enfin, les enregistrements intracérébraux chez l'homme questionnent quant à l'importance de dissocier les fuseaux locaux des fuseaux globaux.

Il est également envisageable que d'autres distinctions puissent un jour être mises en évidence, bien que cela reste à l'heure actuelle très hypothétique : par exemple les fuseaux dont le nombre est augmenté après des apprentissages (revue dans Rasch & Born, 2013) pourraient être de nature différente que ceux évoqués spontanément. De la même manière, hypothétiquement, les fuseaux thalamiques pourraient jouer un rôle différent des fuseaux corticaux. Si tous deux sont bien entendu associés au sein de la boucle thalamo-corticale, il n'est pas certain que la présence d'un fuseau cortical, même global, signifie obligatoirement la présence simultanée d'un fuseau thalamique. Également, tandis que les fuseaux thalamiques sont générés suite à des afférences inhibitrices des neurones réticulaires thalamiques, les fuseaux corticaux sont eux générés suite aux afférences excitatrices provenant des neurones thalamo-corticaux (revue dans Steriade, 2006).

Un autre aspect, peu pris en considération dans les différentes études, dont les nôtres, est le caractère non-stéréotypé de ce grapho-élément. La forme générale, avec une phase montante et une phase descendante est globalement retrouvée pour tous les fuseaux, mais avec des durées variables et les mécanismes régissant ces différentes phases sont toujours discutés (Steriade, 2003; Bonjean *et al.*, 2011; Lüthi, 2013; Astori *et al.*, 2013). Prendre en compte les fuseaux de manière binaire (présence / absence) n'est peut-être pas être la façon la plus adaptée de l'étudier. Dans notre troisième étude, comme première analyse, nous avons fait le choix de diviser le fuseau en trois parties de tailles égales afin de prendre en considération le début, le milieu et la fin de chaque fuseau. Dans les analyses à venir, se baser sur la puissance spectrale dans la bande de fréquence sigma tout au long du fuseau pourrait représenter une perspective intéressante pour prendre en considération de manière encore plus précise cette diversité inter- et intra-fuseaux.

Enfin, l'étude de l'implication de l'onde lente dans les mécanismes gouvernant la génération et la modulation des fuseaux est essentielle. En effet, l'onde lente d'origine corticale semble être impliquée dans la génération des fuseaux de sommeil et dans sa synchronisation (revue dans Steriade, 2006); mais son implication semble être différente entre fuseaux lents et rapides (Mölle *et al.*, 2011) ou encore entre fuseaux locaux et globaux (Nir *et al.*, 2011).

La prise en compte de l'ensemble de ces éléments dans l'étude du rôle fonctionnel du fuseau de sommeil semble difficile à l'heure actuelle puisque de nombreuses questions restent encore sans réponses. La poursuite des études sur le fuseau de sommeil, tant à la fois sous un aspect descriptif que sur son implication éventuelle dans le traitement de l'information sensorielle permettra à l'avenir d'établir un cadre d'étude plus fidèle au contexte physiologique.

### **Conclusion**

Avec l'utilisation de stimuli nociceptifs, aucun effet « protecteur » du sommeil par le fuseau n'a pu être mis en évidence. Ceci reste valable même lorsqu'un fuseau est présent dans le thalamus simultanément à l'arrivée de l'afférence nociceptive. De même, le traitement sensoriel cortical ne semble pas être modulé par le fuseau. Enfin, des premiers résultats semblent aller dans le sens d'un continuum dans le traitement de l'information somesthésique entre la période précédant le fuseau, le fuseau lui-même puis la période suivant le fuseau.

Le projet de recherche global dans lequel s'inscrit ce travail de thèse était de caractériser les mécanismes à l'origine de l'inconstance de la réactivité comportementale à des stimuli nociceptifs. Le fuseau de sommeil, qui semblait être un facteur de choix en raison des données de la littérature depuis les années 70, n'est manifestement pas impliqué dans ce phénomène.

Plus généralement, il est étonnant de constater que malgré l'utilisation de stimuli clairement aversifs à l'éveil, la continuité du sommeil n'est pas perturbée dans 70 % des cas. Il a longtemps été considéré que le sommeil représentait un état d'isolement sensoriel dû à une déconnection entre thalamus et cortex. Ce concept est aujourd'hui dépassé car, au-delà de l'expérience commune qui montre que l'on reste capable de réagir à des stimuli externes même en dormant, il est indiscutable que des réponses corticales à des stimuli sensoriels persistent en sommeil. Le fait que le bruit

du réveil-matin soit capable de nous réveiller, ou que certains traitements sémantiques persistent (Bastuji *et al.*, 2002), montrent bien que des mécanismes de haut niveau continuent à pouvoir être mis en jeu en sommeil.

Il se pourrait donc que les modulations du traitement de l'information sensorielle aient lieu, même en sommeil -et éventuellement également durant les fuseaux de sommeil-, à des étapes de traitement plus tardives que lors du transfert entre thalamus et cortex (Nir *et al.*, 2015). Des analyses plus poussées, comme des mesures de cohérence, de connectivité ou encore des représentations en temps-fréquence du signal sur l'ensemble du réseau cérébral permettront sans doute de mieux comprendre les mécanismes cérébraux à l'origine de la réactivité de l'homme endormi.

# Bibliographie

**A**

- Achermann P & Borbély AA (1997). Low-frequency (< 1 Hz) oscillations in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience* **81**, 213–222.
- Agnew HW, Webb WB & Williams RL (1966). The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology* **2**, 263–266.
- Amzica F & Steriade M (2002). The functional significance of K-complexes. *Sleep Med Rev* **6**, 139–149.
- Anderer P, Klösch G, Gruber G, Trenker E, Pascual-Marqui RD, Zeitlhofer J, Barbanj MJ, Rappelsberger P & Saletu B (2001). Low-resolution brain electromagnetic tomography revealed simultaneously active frontal and parietal sleep spindle sources in the human cortex. *Neuroscience* **103**, 581–592.
- Andersen P & Sears TA (1964). The role of inhibition in the phasing of spontaneous thalamo-cortical discharge. *J Physiol* **173**, 459–480.
- Andrillon T, Nir Y, Staba RJ, Ferrarelli F, Cirelli C, Tononi G & Fried I (2011). Sleep spindles in humans: insights from intracranial EEG and unit recordings. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **31**, 17821–17834.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R-D & Zubieta J-K (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain Lond Engl* **9**, 463–484.
- Aserinsky E & Kleitman N (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* **118**, 273–274.
- Astori S, Wimmer RD & Lüthi A (2013). Manipulating sleep spindles—expanding views on sleep, memory, and disease. *Trends Neurosci* **36**, 738–748.
- Ayoub A, Aumann D, Hörschelmann A, Koučekmanesch A, Paul P, Born J & Marshall L (2013). Differential effects on fast and slow spindle activity, and the sleep slow oscillation in humans with carbamazepine and flunarizine to antagonize voltage-dependent Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> channel activity. *Sleep* **36**, 905–911.

**B**

- Barakat M, Doyon J, Debas K, Vandewalle G, Morin A, Poirier G, Martin N, Lafortune M, Karni A, Ungerleider LG, Benali H & Carrier J (2011). Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence. *Behav Brain Res* **217**, 117–121.

- Bastuji H, Frot M, Mazza S, Perchet C, Magnin M & Garcia-Larrea L (2015). Thalamic Responses to Nociceptive-Specific Input in Humans: Functional Dichotomies and Thalamo-Cortical Connectivity. *Cereb Cortex N Y N 1991*; DOI: 10.1093/cercor/bhv106.
- Bastuji H & García-Larrea L (1999). Evoked potentials as a tool for the investigation of human sleep. *Sleep Med Rev* **3**, 23–45.
- Bastuji H, García-Larrea L, Franc C & Mauguière F (1995). Brain processing of stimulus deviance during slow-wave and paradoxical sleep: a study of human auditory evoked responses using the oddball paradigm. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* **12**, 155–167.
- Bastuji H, Larrea LG, Bertrand O & Mauguière F (1988). BAEP latency changes during nocturnal sleep are not correlated with sleep stages but with body temperature variations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **70**, 9–15.
- Bastuji H, Mazza S, Perchet C, Frot M, Mauguière F, Magnin M & Garcia-Larrea L (2012). Filtering the reality: functional dissociation of lateral and medial pain systems during sleep in humans. *Hum Brain Mapp* **33**, 2638–2649.
- Bastuji H, Perchet C, Legrain V, Montes C & Garcia-Larrea L (2008). Laser evoked responses to painful stimulation persist during sleep and predict subsequent arousals. *Pain* **137**, 589–599.
- Bastuji H, Perrin F & Garcia-Larrea L (2002). Semantic analysis of auditory input during sleep: studies with event related potentials. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol* **46**, 243–255.
- Bastuji H, Perrin F & Garcia-Larrea L (2003). Event-related potentials during forced awakening: a tool for the study of acute sleep inertia. *J Sleep Res* **12**, 189–206.
- Baudena P, Halgren E, Heit G & Clarke JM (1995). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **94**, 251–264.
- Beenhakker MP & Huguenard JR (2009). Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy? *Neuron* **62**, 612–632.
- Berridge CW & Waterhouse BD (2003). The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev* **42**, 33–84.

- Beydoun A, Morrow T, Shen J & Casey K (1993). Variability of laser-evoked potentials: attention, arousal and lateralized differences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **88**, 173–181.
- Boly M, Faymonville M-E, Schnakers C, Peigneux P, Lambermont B, Phillips C, Lancellotti P, Luxen A, Lamy M, Moonen G, Maquet P & Laureys S (2008). Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol* **7**, 1013–1020.
- Bonjean M, Baker T, Bazhenov M, Cash S, Halgren E & Sejnowski T (2012). Interactions between core and matrix thalamocortical projections in human sleep spindle synchronization. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **32**, 5250–5263.
- Bonjean M, Baker T, Lemieux M, Timofeev I, Sejnowski T & Bazhenov M (2011). Corticothalamic feedback controls sleep spindle duration in vivo. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **31**, 9124–9134.
- Bonnavion P & de Lecea L (2010). Hypocretins in the control of sleep and wakefulness. *Curr Neurol Neurosci Rep* **10**, 174–179.
- Borbély AA (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* **1**, 195–204.
- Boulu P, De Broucker T, Maître P, Meunier S & Willer JC (1985). [Somatosensory evoked potential and pain. I. Late cortical responses obtained at different levels of stimulation]. *Rev Délectroencéphalographie Neurophysiol Clin* **15**, 19–25.
- Brázdil M, Dobsík M, Mikl M, Hlustík P, Daniel P, Pazourková M, Krupa P & Rektor I (2005). Combined event-related fMRI and intracerebral ERP study of an auditory oddball task. *NeuroImage* **26**, 285–293.
- Brázdil M, Rektor I, Dufek M, Daniel P, Jurák P & Kuba R (1999). The role of frontal and temporal lobes in visual discrimination task--depth ERP studies. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol* **29**, 339–350.
- Bremer F (1935). Cerveau isolé et physiologie du sommeil. *Comptes Rendus Société Biol* **118**, 1235–1241.
- Bromm B & Treede RD (1984). Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO<sub>2</sub> laser stimulation. *Hum Neurobiol* **3**, 33–40.
- De Broucker T & Willer JC (1985). [Comparative study of the nociceptive reflex and late components of the evoked somatosensory potential during stimulation of the sural nerve in healthy subjects]. *Rev Délectroencéphalographie Neurophysiol Clin* **15**, 149–153.

## C

- Campbell K (2010). Event-related potentials as a measure of sleep disturbance: a tutorial review. *Noise Health* **12**, 137–153.
- Campbell K, Bell I & Bastien C (1992). Evoked potential measures of information processing during natural sleep. In *Sleep, arousal and performance*, ed. Broughton R & Ogilvie RD, pp. 88–116. Birkhäuser, Boston.
- Cappe C, Morel A, Barone P & Rouiller EM (2009). The thalamocortical projection systems in primate: an anatomical support for multisensory and sensorimotor interplay. *Cereb Cortex N Y N 1991* **19**, 2025–2037.
- Cappe C, Morel A & Rouiller EM (2007). Thalamocortical and the dual pattern of corticothalamic projections of the posterior parietal cortex in macaque monkeys. *Neuroscience* **146**, 1371–1387.
- Chouchou F (2011). *Réactivité du système nerveux autonome à des stimulations aversives au cours du sommeil chez l'homme*, Thèse de Neurosciences. Université Claude Bernard, Lyon.
- Chouchou F, Pichot V, Perchet C, Legrain V, Garcia-Larrea L, Roche F & Bastuji H (2011). Autonomic pain responses during sleep: a study of heart rate variability. *Eur J Pain Lond Engl* **15**, 554–560.
- Church MW, Johnson LC & Seales DM (1978). Evoked K-complexes and cardiovascular responses to spindle-synchronous and spindle-asynchronous stimulus clicks during NREM sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **45**, 443–453.
- Colrain IM (2005). The K-complex: a 7-decade history. *Sleep* **28**, 255–273.
- Colrain IM & Campbell KB (2007). The use of evoked potentials in sleep research. *Sleep Med Rev* **11**, 277–293.
- Contreras D, Destexhe A, Sejnowski TJ & Steriade M (1996). Control of spatiotemporal coherence of a thalamic oscillation by corticothalamic feedback. *Science* **274**, 771–774.
- Contreras D, Destexhe A, Sejnowski TJ & Steriade M (1997). Spatiotemporal patterns of spindle oscillations in cortex and thalamus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **17**, 1179–1196.
- Contreras D & Steriade M (1995). Cellular basis of EEG slow rhythms: a study of dynamic corticothalamic relationships. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **15**, 604–622.

- Cote KA, Epps TM & Campbell KB (2000). The role of the spindle in human information processing of high-intensity stimuli during sleep. *J Sleep Res* **9**, 19–26.
- Crowley K, Trinder J & Colrain IM (2004). Evoked K-complex generation: the impact of sleep spindles and age. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* **115**, 471–476.
- Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguiere F, Rossini PM, Treede R-D & Garcia-Larrea L (2008). Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* **119**, 1705–1719.
- Crunelli V & Hughes SW (2010). The slow (<1 Hz) rhythm of non-REM sleep: a dialogue between three cardinal oscillators. *Nat Neurosci* **13**, 9–17.

## D

- Dang-Vu TT, Bonjean M, Schabus M, Boly M, Darsaud A, Desseilles M, Degueldre C, Balteau E, Phillips C, Luxen A, Sejnowski TJ & Maquet P (2011). Interplay between spontaneous and induced brain activity during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, 15438–15443.
- Dang-Vu TT, McKinney SM, Buxton OM, Solet JM & Ellenbogen JM (2010). Spontaneous brain rhythms predict sleep stability in the face of noise. *Curr Biol CB* **20**, R626–R627.
- Dauvilliers Y & Billiard M (2004). Aspects du sommeil normal. *EMC - Neurol* **1**, 458–480.
- Dawson GD (1951). A summation technique for detecting small signals in a large irregular background. *J Physiol* **115**, 2p – 3p.
- Dehghani N, Cash SS, Chen CC, Hagler DJ, Huang M, Dale AM & Halgren E (2010). Divergent cortical generators of MEG and EEG during human sleep spindles suggested by distributed source modeling. *PloS One* **5**, e11454.
- Deiber MP, Ibanez V, Bastuji H, Fischer C & Mauguiere F (1989). Changes of middle latency auditory evoked potentials during natural sleep in humans. *Neurology* **39**, 806–806.
- Diekelmann S & Born J (2010). The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* **11**, 114–126.

Dum RP, Levinthal DJ & Strick PL (2009). The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **29**, 14223–14235.

## E

von Economo C (1930). Sleep as a problem of localisation. *J Nerv Ment Dis* **71**, 249–259.

Edwards RR, Almeida DM, Klick B, Haythornthwaite J a & Smith MT (2008). Duration of sleep contributes to next-day pain report in the general population. *Pain* **137**, 202–207.

Elton M, Winter O, Heslenfeld D, Loewy D, Campbell K & Kok A (1997). Event-related potentials to tones in the absence and presence of sleep spindles. *J Sleep Res* **6**, 78–83.

## F

Fabre V, Adrien J, Bonnavion P & Hamon M (2011). [Sleep and wakefulness regulation: molecular players]. *Bull Académie Natl Médecine* **195**, 1551–1565; discussion 1565.

Ferrarelli F, Peterson MJ, Sarasso S, Riedner BA, Murphy MJ, Benca RM, Bria P, Kalin NH & Tononi G (2010). Thalamic dysfunction in schizophrenia suggested by whole-night deficits in slow and fast spindles. *Am J Psychiatry* **167**, 1339–1348.

Fogel SM & Smith CT (2011). The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev* **35**, 1154–1165.

Frauscher B, von Ellenrieder N, Dubeau F & Gotman J (2015). Scalp spindles are associated with widespread intracranial activity with unexpectedly low synchrony. *NeuroImage* **105**, 1–12.

Frot M, Faillenot I & Mauguière F (2014). Processing of nociceptive input from posterior to anterior insula in humans. *Hum Brain Mapp* **35**, 5486–5499.

Frot M, Magnin M, Mauguière F & Garcia-Larrea L (2007). Human SII and posterior insula differently encode thermal laser stimuli. *Cereb Cortex N Y N 1991* **17**, 610–620.

Frot M, Mauguière F, Magnin M & Garcia-Larrea L (2008). Parallel processing of nociceptive A-delta inputs in SII and midcingulate cortex in humans. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **28**, 944–952.

Fuentealba P & Steriade M (2005). The reticular nucleus revisited: intrinsic and network properties of a thalamic pacemaker. *Prog Neurobiol* **75**, 125–141.

Fuller PM, Gooley JJ & Saper CB (2006). Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms* **21**, 482–493.

## G

Garcia-Larrea L (2004). Somatosensory volleys and cortical evoked potentials: “first come, first served”? *Pain* **112**, 5–7.

Garcia-Larrea L, Frot M & Valeriani M (2003). Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol* **33**, 279–292.

Garcia-Larrea L & Magnin M (2013). The nociceptive thalamus: a brief history. In *Headache and pain*, ed. Baron R, May A & International Association for the Study of Pain, pp. 95–112. IASP Press, Washington, D.C.

Garcia-Larrea L, Perchet C, Creac’h C, Convers P, Peyron R, Laurent B, Mauguière F & Magnin M (2010). Operculo-insular pain (parasyylvian pain): a distinct central pain syndrome. *Brain J Neurol* **133**, 2528–2539.

Garcia-Larrea L & Peyron R (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain* **154 Suppl 1**, S29–S43.

De Gennaro L & Ferrara M (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev* **7**, 423–440.

De Gennaro L, Ferrara M & Bertini M (2000). The spontaneous K-complex during stage 2 sleep: is it the “forerunner” of delta waves? *Neurosci Lett* **291**, 41–43.

Gibbs FA & Gibbs EL (1950). *Atlas of electroencephalography*. Addison-Wesley, Massachusetts.

Godey B, Schwartz D, de Graaf JB, Chauvel P & Liégeois-Chauvel C (2001). Neuromagnetic source localization of auditory evoked fields and intracerebral evoked potentials: a comparison of data in the same patients. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* **112**, 1850–1859.

Goodin D, Desmedt J, Maurer K & Nuwer MR (1994). IFCN recommended standards for long-latency auditory event-related potentials. Report of an IFCN committee. International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **91**, 18–20.

Gosseries O, Demertzi A, Noirhomme Q, Tshibanda J, Boly M, Beeck M Op de, Hustinx R, Maquet P, Salmon E, Moonen G, Luxen A, Laureys S & De Tiège X (2008). [Functional neuroimaging (fMRI, PET and MEG): what do we measure?]. *Rev Médicale Liège* **63**, 231–237.

Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Ostrowsky K, Mauguier F & Sindou M (2001). Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery: the Talairach SEEG method. StereoElectroEncephaloGraphy. Indications, results, complications and therapeutic applications in a series of 100 consecutive cases. *Stereotact Funct Neurosurg* **77**, 29–32.

Guérit J-M (1998). *Les potentiels évoqués*. Masson, Paris; Milan; Barcelone.

## H

Halász P, Terzano M, Parrino L & Bódizs R (2004). The nature of arousal in sleep. *J Sleep Res* **13**, 1–23.

Halgren E, Marinkovic K & Chauvel P (1998). Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **106**, 156–164.

Hámori J, Pasik T, Pasik P & Szentágothai J (1974). Triadic synaptic arrangements and their possible significance in the lateral geniculate nucleus of the monkey. *Brain Res* **80**, 379–393.

Hansenne M (2000). [The p300 cognitive event-related potential. I. Theoretical and psychobiologic perspectives]. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol* **30**, 191–210.

Hongo T, Kubota K & Shimazu H (1963). EEG spindle and depression of gamma motor activity. *J Neurophysiol* **26**, 568–580.

## I

Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A & Quan SF for the american academy of sleep medicine (2007). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*, 1st edn. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Illinois.

Inui K, Tran TD, Hoshiyama M & Kakigi R (2002). Preferential stimulation of Adelta fibers by intra-epidermal needle electrode in humans. *Pain* **96**, 247–252.

Isnard J, Guénot M, Ostrowsky K, Sindou M & Mauguier F (2000). The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* **48**, 614–623.

Isnard J, Guénot M, Sindou M & Mauguière F (2004). Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia* **45**, 1079–1090.

## J

Jain SV & Glauser TA (2014). Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia* **55**, 26–37.

Jasper H (1958). Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **10**, 370–375.

Jewett DL, Romano MN & Williston JS (1970). Human auditory evoked potentials: possible brain stem components detected on the scalp. *Science* **167**, 1517–1518.

Jewett DL & Williston JS (1971). Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain J Neurol* **94**, 681–696.

Johnson LC, Burdick JA & Smith J (1970). Sleep during alcohol intake and withdrawal in the chronic alcoholic. *Arch Gen Psychiatry* **22**, 406–418.

Johnson LC, Hanson K & Bickford RG (1976). Effect of flurazepam on sleep spindles and K-complexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **40**, 67–77.

Jones BE (2003). Arousal systems. *Front Biosci J Virtual Libr* **8**, s438–s451.

Jones EG (2007). *The thalamus*, 2nd ed. Cambridge University Press, Cambridge ; New York.

Jouvet M (1999). Sleep and serotonin: an unfinished story. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* **21**, 24S – 27S.

Jouvet M & Michel F (1959). [Electromyographic correlations of sleep in the chronic decorticate & mesencephalic cat]. *Comptes Rendus Séances Société Biol Ses Fil* **153**, 422–425.

## K

Kaiser J & Lutzenberger W (2003). Induced gamma-band activity and human brain function. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry* **9**, 475–484.

Kassubek J, Juengling FD, Els T, Spreer J, Herpers M, Krause T, Moser E & Lücking CH (2003). Activation of a residual cortical network during painful stimulation in long-term postanoxic vegetative state: a 15O-H2O PET study. *J Neurol Sci* **212**, 85–91.

**L**

- Lautenbacher S, Kundermann B & Krieg J-C (2006). Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev* **10**, 357–369.
- Lavigne G, Brousseau M, Kato T, Mayer P, Manzini C, Guitard F & Monplaisir J (2004). Experimental pain perception remains equally active over all sleep stages. *Pain* **110**, 646–655.
- Lavigne GJ, Zucconi M, Castronovo V, Manzini C, Veglia F, Smirne S & Ferini-Strambi L (2001). Heart rate changes during sleep in response to experimental thermal (nociceptive) stimulations in healthy subjects. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* **112**, 532–535.
- Leandri M, Saturno M, Spadavecchia L, Iannetti GD, Cruccu G & Truini A (2006). Measurement of skin temperature after infrared laser stimulation. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol* **36**, 207–218.
- Legrain V, Bruyer R, Guérit J-M & Plaghki L (2003). Nociceptive processing in the human brain of infrequent task-relevant and task-irrelevant noxious stimuli. A study with event-related potentials evoked by CO<sub>2</sub> laser radiant heat stimuli. *Pain* **103**, 237–248.
- Legrain V, Guérit J-M, Bruyer R & Plaghki L (2002). Attentional modulation of the nociceptive processing into the human brain: selective spatial attention, probability of stimulus occurrence, and target detection effects on laser evoked potentials. *Pain* **99**, 21–39.
- Liegeois-Chauvel C, Musolino A & Chauvel P (1991). Localization of the primary auditory area in man. *Brain J Neurol* **114 ( Pt 1A)**, 139–151.
- Limoges E, Mottron L, Bolduc C, Berthiaume C & Godbout R (2005). Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain J Neurol* **128**, 1049–1061.
- Linden DEJ (2005). The p300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry* **11**, 563–576.
- Lin J-S, Anacllet C, Sergeeva OA & Haas HL (2011). The waking brain: an update. *Cell Mol Life Sci CMLS* **68**, 2499–2512.
- Loomis AL, Harvey EN & Hobart G (1935). Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* **81**, 597–598.

- Lorente de No R (1947). Analysis of the distribution of the action currents of nerve in volume conductors. *Stud Rockefeller Inst Med Res Repr Rockefeller Inst Med Res* **132**, 384–477.
- Lorenz J & Garcia-Larrea L (2003). Contribution of attentional and cognitive factors to laser evoked brain potentials. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol* **33**, 293–301.
- Lu J, Greco MA, Shiromani P & Saper CB (2000). Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **20**, 3830–3842.
- Lu J, Jhou TC & Saper CB (2006). Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **26**, 193–202.
- Luppi P-H (2010). Neurochemical aspects of sleep regulation with specific focus on slow-wave sleep. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry* **11 Suppl 1**, 4–8.
- Luppi P-H, Clément O & Fort P (2013). Paradoxical (REM) sleep genesis by the brainstem is under hypothalamic control. *Curr Opin Neurobiol* **23**, 786–792.
- Lüthi A (2013). Sleep Spindles: Where They Come From, What They Do. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry* **20**, 243–256.

## M

- de Maertelaer V, Hoffman G, Lemaire M & Mendlewicz J (1987). Sleep spindle activity changes in patients with affective disorders. *Sleep* **10**, 443–451.
- Magnin M, Bastuji H, Garcia-Larrea L & Mauguière F (2004). Human thalamic medial pulvinar nucleus is not activated during paradoxical sleep. *Cereb Cortex N Y N 1991* **14**, 858–862.
- Magnin M, Rey M, Bastuji H, Guillemant P, Mauguière F & Garcia-Larrea L (2010). Thalamic deactivation at sleep onset precedes that of the cerebral cortex in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**, 3829–3833.
- Maquet P (2000). Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res* **9**, 207–231.
- Massimini M, Rosanova M & Mariotti M (2003). EEG slow (approximately 1 Hz) waves are associated with nonstationarity of thalamo-cortical sensory processing in the sleeping human. *J Neurophysiol* **89**, 1205–1213.

- Mathôt S, Schreij D & Theeuwes J (2012). OpenSesame: an open-source, graphical experiment builder for the social sciences. *Behav Res Methods* **44**, 314–324.
- Mazza S, Magnin M & Bastuji H (2012). Pain and sleep: from reaction to action. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol* **42**, 337–344.
- Mazza S, Perchet C, Frot M, Michael GA, Magnin M, Garcia-Larrea L & Bastuji H (2014). Asleep but aware? *Brain Cogn* **87**, 7–15.
- McCormick DA & Bal T (1997). Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annu Rev Neurosci* **20**, 185–215.
- McCormick DA & Pape HC (1990). Properties of a hyperpolarization-activated cation current and its role in rhythmic oscillation in thalamic relay neurones. *J Physiol* **431**, 291–318.
- McGlone F & Reilly D (2010). The cutaneous sensory system. *Neurosci Biobehav Rev* **34**, 148–159.
- Moldofsky H (2001). Sleep and pain. *Sleep Med Rev* **5**, 387–398.
- Mölle M, Bergmann TO, Marshall L & Born J (2011). Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation: disparate coalescence and engagement in memory processing. *Sleep* **34**, 1411–1421.
- Mölle M, Marshall L, Gais S & Born J (2002). Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **22**, 10941–10947.
- Monti JM (2011). Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev* **15**, 269–281.
- Morel A, Magnin M & Jeanmonod D (1997). Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus. *J Comp Neurol* **387**, 588–630.
- Moruzzi G, Brookhart JM, Niemer WT & Magoun HW (1950). Augmentation of evoked electro-cortical activity during spindle bursts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **2**, 29–31.
- Moruzzi G & Magoun HW (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1**, 455–473.
- Mouraux A, Iannetti GD & Plaghki L (2010). Low intensity intra-epidermal electrical stimulation can activate A $\delta$ -nociceptors selectively. *Pain* **150**, 199–207.

## N

- Nadeau SE, Antonelli PJ, Ferguson T, Valenstein E, Vierck C, Petruska J, Streit W & Ritz L (2006). *Neurosciences médicales*. Elsevier MAsson, Paris.
- Nakano S, Tsuji S, Matsunaga K & Murai Y (1995). Effect of sleep stage on somatosensory evoked potentials by median nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **96**, 385–389.
- Niiyama Y, Fujiwara R, Satoh N & Hishikawa Y (1994). Endogenous components of event-related potential appearing during NREM stage 1 and REM sleep in man. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol* **17**, 165–174.
- Nir Y, Staba RJ, Andrillon T, Vyazovskiy VV, Cirelli C, Fried I & Tononi G (2011). Regional slow waves and spindles in human sleep. *Neuron* **70**, 153–169.
- Nir Y, Vyazovskiy VV, Cirelli C, Banks MI & Tononi G (2015). Auditory responses and stimulus-specific adaptation in rat auditory cortex are preserved across NREM and REM sleep. *Cereb Cortex N Y N 1991* **25**, 1362–1378.

## O

- Ohara PT & Lieberman AR (1993). Some aspects of the synaptic circuitry underlying inhibition in the ventrobasal thalamus. *J Neurocytol* **22**, 815–825.
- Oostenveld R & Praamstra P (2001). The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* **112**, 713–719.
- Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin P, Isnard J, Guenot M & Mauguière F (2002). Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cortex N Y N 1991* **12**, 376–385.

## P

- Palliyali AJ, Ahmed MN & Ahmed B (2015). Using a quadratic parameter sinusoid model to characterize the structure of EEG sleep spindles. *Front Hum Neurosci* **9**, 206.
- Peigneux P (2015). Neuroimaging studies of sleep and memory in humans. *Curr Top Behav Neurosci* **25**, 239–268.
- Perchet C, Frot M, Charmarty A, Flores C, Mazza S, Magnin M & Garcia-Larrea L (2012). Do we activate specifically somatosensory thin fibres with the concentric planar electrode? A scalp and intracranial EEG study. *Pain* **153**, 1244–1252.

- Perchet C, Godinho F, Mazza S, Frot M, Legrain V, Magnin M & Garcia-Larrea L (2008). Evoked potentials to nociceptive stimuli delivered by CO<sub>2</sub> or Nd:YAP lasers. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* **119**, 2615–2622.
- Perrin F, Bastuji H, Mauguière F & García-Larrea L (2000). Functional dissociation of the early and late portions of human K-complexes. *Neuroreport* **11**, 1637–1640.
- Perrin F, García-Larrea L, Mauguière F & Bastuji H (1999). A differential brain response to the subject's own name persists during sleep. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* **110**, 2153–2164.
- Peter-Derex L, Comte J-C, Mauguière F & Salin PA (2012). Density and frequency caudo-rostral gradients of sleep spindles recorded in the human cortex. *Sleep* **35**, 69–79.
- Peyron R, Laurent B & García-Larrea L (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol* **30**, 263–288.
- Picton TW (1992). The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* **9**, 456–479.
- Pinault D (2004). The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. *Brain Res Brain Res Rev* **46**, 1–31.
- Polich J (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* **118**, 2128–2148.
- Pompeiano O (1970). Mechanisms of sensory-motor integration during sleep. *Prog Physiol Psychol* **3**, 1–179.
- Pratt H, Berlad I & Lavie P (1999). “Oddball” event-related potentials and information processing during REM and non-REM sleep. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* **110**, 53–61.
- Price LJ & Kremen I (1980). Variations in behavioral response threshold within the REM period of human sleep. *Psychophysiology* **17**, 133–140.
- Puig MV, Ushimaru M & Kawaguchi Y (2008). Two distinct activity patterns of fast-spiking interneurons during neocortical UP states. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**, 8428–8433.
- Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Katz L, LaMantia A-S, McNamara J & Williams S (2003). *Neurosciences*, Traduction française de la 2ème édition américaine. De Boeck, Paris; Bruxelles.

## Q

Qiu Y, Inui K, Wang X, Tran TD & Kakigi R (2002). Effects of attention, distraction and sleep on CO(2) laser evoked potentials related to C-fibers in humans. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* **113**, 1579–1585.

## R

Ralston HJ (2005). Pain and the primate thalamus. *Prog Brain Res* **149**, 1–10.

Ralston HJ & Ralston DD (1994). Medial lemniscal and spinal projections to the macaque thalamus: an electron microscopic study of differing GABAergic circuitry serving thalamic somatosensory mechanisms. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **14**, 2485–2502.

Rasch B & Born J (2013). About sleep's role in memory. *Physiol Rev* **93**, 681–766.

Rausell E, Bae CS, Viñuela A, Huntley GW & Jones EG (1992). Calbindin and parvalbumin cells in monkey VPL thalamic nucleus: distribution, laminar cortical projections, and relations to spinothalamic terminations. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **12**, 4088–4111.

Rausell E & Jones EG (1991). Chemically distinct compartments of the thalamic VPM nucleus in monkeys relay principal and spinal trigeminal pathways to different layers of the somatosensory cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **11**, 226–237.

Raymond I, Nielsen T a, Lavigne G, Manzini C & Choinière M (2001). Quality of sleep and its daily relationship to pain intensity in hospitalized adult burn patients. *Pain* **92**, 381–388.

Reinagel P, Godwin D, Sherman SM & Koch C (1999). Encoding of visual information by LGN bursts. *J Neurophysiol* **81**, 2558–2569.

Rey M, Bastuji H, Garcia-Larrea L, Guillemant P, Mauguière F & Magnin M (2007). Human thalamic and cortical activities assessed by dimension of activation and spectral edge frequency during sleep wake cycles. *Sleep* **30**, 907–912.

Robinson D & Cowie R (1997). The primate pulvinar: structural, functional, and behavioral components of visual salience. In *Thalamus Vol II Experimental and Clinical Aspects*, ed. Steriade M, Jones EG & McCormick DA, pp. 53–92. Elsevier, Oxford.

Rorden C & Brett M (2000). Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol* **12**, 191–200.

Rosanova M & Timofeev I (2005). Neuronal mechanisms mediating the variability of somatosensory evoked potentials during sleep oscillations in cats. *J Physiol* **562**, 569–582.

Rosenberg DS, Mauguière F, Catenox H, Faillenot I & Magnin M (2009). Reciprocal thalamocortical connectivity of the medial pulvinar: a depth stimulation and evoked potential study in human brain. *Cereb Cortex N Y N 1991* **19**, 1462–1473.

Roth M, Shaw J & Green J (1956). The form voltage distribution and physiological significance of the K-complex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **8**, 385–402.

## S

Sallinen M, Kaartinen J & Lyytinen H (1996). Processing of auditory stimuli during tonic and phasic periods of REM sleep as revealed by event-related brain potentials. *J Sleep Res* **5**, 220–228.

Saper CB, Chou TC & Scammell TE (2001). The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* **24**, 726–731.

Sato Y, Fukuoka Y, Minamitani H & Honda K (2007). Sensory stimulation triggers spindles during sleep stage 2. *Sleep* **30**, 511–518.

Schabus M, Dang-Vu TT, Albouy G, Balteau E, Boly M, Carrier J, Darsaud A, Degueldre C, Desseilles M, Gais S, Phillips C, Rauchs G, Schnakers C, Sterpenich V, Vandewalle G, Luxen A & Maquet P (2007). Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**, 13164–13169.

Schabus M, Dang-Vu TT, Heib DPJ, Boly M, Desseilles M, Vandewalle G, Schmidt C, Albouy G, Darsaud A, Gais S, Degueldre C, Balteau E, Phillips C, Luxen A & Maquet P (2012). The fate of incoming stimuli during NREM sleep is determined by spindles and the phase of the slow oscillation. *Front Neurol* **3**, 40.

Schwarz S, Greffrath W, Büsselberg D & Treede RD (2000). Inactivation and tachyphylaxis of heat-evoked inward currents in nociceptive primary sensory neurones of rats. *J Physiol* **528**, 539–549.

Sherman SM (2001). Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay. *Trends Neurosci* **24**, 122–126.

Shipp S (2003). The functional logic of cortico-pulvinar connections. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **358**, 1605–1624.

- Steriade M (2003). The corticothalamic system in sleep. *Front Biosci J Virtual Libr* **8**, d878–d899.
- Steriade M (2004). Acetylcholine systems and rhythmic activities during the waking--sleep cycle. *Prog Brain Res* **145**, 179–196.
- Steriade M (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* **137**, 1087–1106.
- Steriade M, Deschênes M, Domich L & Mulle C (1985). Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami. *J Neurophysiol* **54**, 1473–1497.
- Steriade M, Domich L, Oakson G & Deschênes M (1987). The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity. *J Neurophysiol* **57**, 260–273.
- Steriade M, Jones EG & Llinás RR (1990). *Thalamic oscillations and signaling*. Wiley, New York.
- Steriade M, McCormick DA & Sejnowski TJ (1993a). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* **262**, 679–685.
- Steriade M, Nuñez A & Amzica F (1993b). A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **13**, 3252–3265.

## T

- Takahara M, Nittono H & Hori T (2002). Comparison of the event-related potentials between tonic and phasic periods of rapid eye movement sleep. *Psychiatry Clin Neurosci* **56**, 257–258.
- Takahashi K, Lin J-S & Sakai K (2006). Neuronal activity of histaminergic tuberomammillary neurons during wake-sleep states in the mouse. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **26**, 10292–10298.
- Talairach J & Bancaud J (1973). Stereotactic approach to epilepsy: methodology of anatomo-functional stereotaxic investigations. *Prog Neurol Surg* **5**, 297–354.
- Tamaki M, Matsuoka T, Nittono H & Hori T (2008). Fast sleep spindle (13-15 hz) activity correlates with sleep-dependent improvement in visuomotor performance. *Sleep* **31**, 204–211.
- Tiede W, Magerl W, Baumgärtner U, Durrer B, Ehlert U & Treede R-D (2010). Sleep restriction attenuates amplitudes and attentional modulation of pain-related

evoked potentials, but augments pain ratings in healthy volunteers. *Pain* **148**, 36–42.

Timofeev I, Bazhenov M, Sejnowski TJ & Steriade M (2001). Contribution of intrinsic and synaptic factors in the desynchronization of thalamic oscillatory activity. *Thalamus Relat Syst* **1**, 53–69.

Timofeev I & Chauvette S (2013). The spindles: are they still thalamic? *Sleep* **36**, 825–826.

Timofeev I, Grenier F, Bazhenov M, Houweling AR, Sejnowski TJ & Steriade M (2002). Short- and medium-term plasticity associated with augmenting responses in cortical slabs and spindles in intact cortex of cats in vivo. *J Physiol* **542**, 583–598.

Timofeev I & Steriade M (1996). Low-frequency rhythms in the thalamus of intact-cortex and decorticated cats. *J Neurophysiol* **76**, 4152–4168.

de Tommaso M, Santostasi R, Devitofrancesco V, Franco G, Vecchio E, Delussi M, Livrea P & Katarava Z (2011). A comparative study of cortical responses evoked by transcutaneous electrical vs CO(2) laser stimulation. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* **122**, 2482–2487.

Truini A, Galeotti F, Cruccu G & Garcia-Larrea L (2007). Inhibition of cortical responses to Adelta inputs by a preceding C-related response: testing the “first come, first served” hypothesis of cortical laser evoked potentials. *Pain* **131**, 341–347.

## U

Ueno A, Hirata S, Fuwa K, Sugama K, Kusunoki K, Matsuda G, Fukushima H, Hiraki K, Tomonaga M & Hasegawa T (2010). Brain activity in an awake chimpanzee in response to the sound of her own name. *Biol Lett* **6**, 311–313.

Ujászai J & Halász P (1988). Long latency evoked potential components in human slow wave sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **69**, 516–522.

Ursin R (2002). Serotonin and sleep. *Sleep Med Rev* **6**, 55–69.

## V

Vaughan HG & Ritter W (1970). The sources of auditory evoked responses recorded from the human scalp. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **28**, 360–367.

Vogt BA (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* **6**, 533–544.

## W

Warby SC, Wendt SL, Welinder P, Munk EGS, Carrillo O, Sorensen HBD, Jennum P, Peppard PE, Perona P & Mignot E (2014). Sleep-spindle detection: crowdsourcing and evaluating performance of experts, non-experts and automated methods. *Nat Methods* **11**, 385–392.

Wehrle R, Kaufmann C, Wetter TC, Holsboer F, Auer DP, Pollmächer T & Czeisler M (2007). Functional microstates within human REM sleep: first evidence from fMRI of a thalamocortical network specific for phasic REM periods. *Eur J Neurosci* **25**, 863–871.

Wisor JP, Gerashchenko D & Kilduff TS (2011). Sleep-active neuronal nitric oxide synthase-positive cells of the cerebral cortex: a local regulator of sleep? *Curr Top Med Chem* **11**, 2483–2489.

## Y

Yamada T, Kameyama S, Fuchigami Y, Nakazumi Y, Dickins QS & Kimura J (1988). Changes of short latency somatosensory evoked potential in sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **70**, 126–136.

Yamadori A (1971). Role of the spindles in the onset of sleep. *Kobe J Med Sci* **17**, 97–111.

Yen C-T & Shaw F-Z (2003). Reticular thalamic responses to nociceptive inputs in anesthetized rats. *Brain Res* **968**, 179–191.

## Z

Zhang D, Snyder AZ, Shimony JS, Fox MD & Raichle ME (2010). Noninvasive functional and structural connectivity mapping of the human thalamocortical system. *Cereb Cortex N Y N 1991* **20**, 1187–1194.

Zimmerman A, Bai L & Ginty DD (2014). The gentle touch receptors of mammalian skin. *Science* **346**, 950–954.

# Annexes

# ANNEXE 1 : ARTICLE ACCEPTE DANS *THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY*

---

**Sleep spindles and human cortical nociception: a surface and intracerebral electrophysiological study.**

**Running title:** Sleep spindles do not inhibit pain responses in humans

Léa Claude<sup>1</sup>, Florian Chouchou<sup>1</sup>, Germán Prados<sup>1</sup>, Maïté Castro<sup>1</sup>, Barbara De Blay<sup>1</sup>, Caroline Perchet<sup>1</sup>, Luis García-Larrea<sup>1</sup>, Stéphanie Mazza<sup>2</sup>, Héléne Bastuji<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Central Integration of Pain (NeuroPain) Lab - Neuroscience Research Center, INSERM U1028; CNRS UMR5292, 69003 Lyon, France; <sup>2</sup> Université Lumière Lyon 2, Laboratoire d'Etude des Mécanismes Cognitifs (EMC), 69500 Bron, France; <sup>3</sup> Unité d'Hypnologie, Service de Neurologie Fonctionnelle et d'Épileptologie, Hôpital Neurologique, Hospices Civils de Lyon, 69500 Bron, France.

**Keywords:** sleep spindle, pain, intracerebral EEG, surface EEG, laser evoked potentials

**Corresponding author:** Héléne Bastuji; Unité d'Hypnologie; Service de Neurologie Fonctionnelle et d'Épileptologie; Hôpital Neurologique; Hospices Civils de Lyon; 59 Boulevard Pinel; 69500 Bron; France. E-mail: [helene.bastuji@univ-lyon1.fr](mailto:helene.bastuji@univ-lyon1.fr)

**Key points summary**

Sleep spindle are usually considered to play a major role in inhibiting sensory inputs. Using nociceptive stimuli in humans, we tested the effect of spindles on behavioural, autonomic and cortical responses in two experiments using surface and intracerebral electroencephalographic recordings.

We found that sleep spindles do not prevent arousal reactions to nociceptive stimuli and

This is an Accepted Article that has been peer-reviewed and approved for publication in the The Journal of Physiology, but has yet to undergo copy-editing and proof correction. Please cite this article as an 'Accepted Article'; doi: 10.1113/JP270941.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

1

that autonomic reactivity to nociceptive inputs is not modulated by spindle activity.

Moreover, neither the surface sensory nor the insular evoked responses were modulated by the spindle, detected at the surface or within the thalamus.

This study is the first one on the effect of spindles on nociceptive information processing and it challenges the classical inhibitory effect of spindles.

#### **Abstract**

Responsiveness to environmental stimuli declines during sleep, and sleep spindles are often considered to play a major role in inhibiting sensory inputs. Here we tested the effect of spindles on behavioural, autonomic and cortical responses to pain, in two experiments assessing surface and intracerebral responses to thermo-nociceptive laser stimuli during all-night N2 sleep stage. The percentage of arousals remained unchanged by the presence of spindles. Neither cortical nociceptive responses nor autonomic cardiovascular reactivity were depressed when elicited within a spindle. These results could be replicated in human intracerebral recordings, where sleep spindle activity in the posterior thalamus failed to depress the thalamocortical nociceptive transmission, as measured by sensory responses within the posterior insula. Hence, the supposed inhibitory effect of spindles on sensory inputs may not apply to the nociceptive system, possibly due to the specificity of spinothalamic pathways and the crucial role of nociceptive information for homeostasis. Intriguingly, a late scalp response commonly considered to reflect high-order stimulus processing (the 'P3' potential) was significantly enhanced during spindling, suggesting a possible spindle-driven facilitation, rather than attenuation, of cortical nociception.

**Abbreviations:** EKG, electrocardiogram; EOG, electrooculogram; LEP, laser evoked potentials; MRI, magnetic resonance images; SEEG, stereo-electroencephalography

Accepted Article

## Introduction

First described by Loomis et al (Loomis *et al.*, 1935), spindles are transient cerebral activities occurring during NonREM sleep, and appearing on electroencephalography (EEG) as “waxing and waning” 12-15 Hz oscillating waves lasting 0.5-2 seconds (review in De Gennaro & Ferrara, 2003). According to Steriade’s model (Steriade, 2006), spindling is initiated at the cellular level by rhythmic inhibitory oscillations at 12-15 Hz in thalamic reticular GABAergic neurons, which induce recurrent postinhibitory rebound spike bursts in thalamocortical glutamatergic units. These bursts lead cortical neurons to respond at spindle’s frequency. Consecutively, cortical feedback to the thalamus synchronizes this oscillation inside the entire thalamocortical network (reviews in De Gennaro & Ferrara, 2003; Astori *et al.*, 2013).

Despite considerable knowledge about the mechanisms underlying spindles’ generation, their function remains poorly understood and to some extent controversial (review in Astori *et al.*, 2013). Pioneering work by Yamadori (Yamadori, 1971), suggested a role as ‘sensory gate’, useful to preserve sleep by inhibiting sensory input. In this line, it has been reported that individuals who generate more spindles also have greater tolerance to noise during a noisy night of sleep (Dang-Vu *et al.*, 2010), and that both evoked potentials and haemodynamic (BOLD) thalamocortical responses become attenuated when pure-tone auditory stimuli are delivered during spindle activity (Elton *et al.*, 1997; Cote *et al.*, 2000; Dang-Vu *et al.*, 2011; Schabus *et al.*, 2012). Such supposedly inhibitory role of sleep spindles has not been, however, universally supported, and Moruzzi and collaborators were the first to state that “several types of evoked electro-cortical activities (...) undergo pronounced *augmentation* during spindle bursts” (Moruzzi *et al.*, 1950). In this line, two studies in humans failed to show any blockade of sensory or cardiovascular responses to auditory stimuli during spindling (Church *et al.*, 1978; Crowley *et al.*, 2004), and one of them even suggested that sleep spindles may reflect “phasic reductions in inhibitory action” resulting in increased transmission of sensory events (Church *et al.*, 1978). In the intact cortex of cats, spontaneous spindles were shown to induce increased synaptic responsiveness to single stimuli, suggesting that they might actively induce neural plasticity (Timofeev *et al.*, 2002). Thus, the exact role of sleep spindling in the sensory inputs processing remains controversial.

Sleep spindling might have different cortical actions depending on the type, or intensity, of the stimulus received. For instance, stimuli within the frequency range of sleep

spindles triggered ‘augmenting’ cortical responses in slabs of cat’s cortex when their intensity was relatively high, while at low intensities cortical responses were on the contrary decremental (Timofeev *et al.*, 2002). Hence, part of the discrepancies in previous literature might arise from the use of stimuli with dissimilar behavioural relevance. Nociceptive stimuli are among those with highest relevance for survival, and six times more likely to awake the sleeper than the auditory tones used in most previous studies (Lavigne *et al.*, 2004; Bastuji *et al.*, 2008); thus, they might provide a straightforward demonstration of spindle’s effect on sleep disruption by external inputs. Also, contrary to other equally relevant stimuli, nociceptive pulses can be made short enough, in the order of milliseconds, and easily included within or outside the duration of a spindle.

In the present study, in order to obtain a comprehensive description of the modulation produced by spindle activity, we assessed behavioural, cortical and autonomic reactions during spindling using phasic nociceptive thermal stimuli. Two all-night experiments were conducted, one with surface EEG recordings in healthy subjects; the other using intracerebral recordings in epileptic patients, in whom detection of spindles within the thalamus was coupled with recoding of sensory responses in the posterior insula, which is the sensory region responding most systematically to nociceptive stimuli (review in Garcia-Larrea & Peyron, 2013).

## **Patients & Methods**

### **1. Subjects**

The total sample explored comprised 18 subjects: 9 healthy volunteers and 9 epileptic patients with implanted intracerebral electrodes. The two experiments were approved by the local Ethics Committee (CCPPRB Léon Bérard-Lyon) and supported by the French National Agency for Medical Research (INSERM).

#### **1.1. Healthy subjects**

The nine healthy volunteers (6 men, mean age  $30.2 \pm 7.4$  (SD) years) were free of neurological, psychiatric, chronic pain or sleep disorders and were not receiving any psychotropic medication. All subjects gave their informed consent to the experiments, which were conducted according to the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2008) and paid for their participation in this study.

## 1.2. Patients with intracerebral implanted electrodes

The nine patients included in the study (6 men, mean age  $30.9 \pm 11.3$  (SD) years) suffered from partial pharmaco-resistant epilepsy. To delineate the extent of the cortical epileptogenic area and to plan a tailored surgical treatment, depth EEG recording electrodes (diameter 0.8 mm; 5-15 recording contacts 2 mm long, inter-contact interval 1.5 mm) were implanted perpendicular to the mid-sagittal plane, according to the stereotactic technique of Talairach and Bancaud (Talairach & Bancaud, 1973). The decision to explore specific areas resulted from the observation during scalp video-EEG recordings of ictal manifestations suggesting the possibility of seizures propagating to, or originating from these regions (Guenot *et al.*, 2001). The thalamus, at or near the pulvinar region, was one of the targets of stereotactic implantation because, due to its reciprocal connections with temporal and parietal cortical areas, it may be involved in most of temporal and insular lobe seizures (Rosenberg *et al.*, 2009; Bastuji *et al.*, 2015). Simultaneous exploration of the thalamus and neo-cortical areas was possible using a single multi-contact electrode, so that thalamic exploration did not increase the risk of the procedure by adding one further electrode track specifically devoted to it. In agreement with French regulations relative to invasive investigations with a direct individual benefit, patients were fully informed about electrode implantation, stereotactic EEG, evoked potential recordings, and cortical stimulation procedures used to localise the epileptogenic cortical areas and gave their informed consent.

## 2. Stimuli

Radiant nociceptive heat pulses of 5 ms duration were delivered with a Nd:YAP laser (Yttrium Aluminium Perovskite; wavelength 1.34  $\mu\text{m}$ ; EL.En.®). The laser beam was transmitted from the generator (outside the bedroom) to the stimulating probe via an optical fibre of 10 m length (550  $\mu\text{m}$  diameter with sub miniature version A-905 connector). Series of laser stimuli were delivered on the dorsum of the right or left hand, alternatively, in healthy subjects, and contralateral to the hemisphere of electrode implantation in patients. The intensity of laser pulses was kept stable for any given subject during the whole night, slightly above individual pain threshold obtained at wake. This threshold corresponded to a level of 4–5 on a verbal numerical scale ranging from 0 to 10 (where 0 = no sensation and 10 = unbearable pain; the intermediate levels being: 1 = barely perceived; 2 = lightly pricking, not painful; 3 = clearly pricking, not painful; 4 = barely painful, like pulling a hair;

5 = painful, prompting to rub the skin; 6 = very painful and distressing; 7 and more = strongly unpleasant pain). Pain thresholds were obtained in all subjects with energy densities of 50-79 mJ/mm<sup>2</sup>. These pain threshold values were within the normal range of data classically obtained in our laboratory, and in accordance with published experimental data using Nd:YAP lasers (Leandri *et al.*, 2006; Perchet *et al.*, 2008). To avoid damaging the skin, habituation and peripheral nociceptor fatigue, stimulus blocks consisted of a maximum of 20 laser pulses and the heat spot was slightly shifted over the skin surface after each stimulus (Schwarz *et al.*, 2000). The targeting of laser and the slight repositioning were done, manually, keeping a stable distance in order to obtain a 4mm spot, and slightly moving the spot between 2 stimuli within the hand dorsum, in the territory of the superficial branch of the radial nerve (Cruccu *et al.*, 2008). As preliminary works showed that delivering stimuli at short (< 6 s) and constant intervals increased the probability of awakening (Bastuji *et al.*, 2008, 2012), inter-stimulus interval was pseudo-randomly adjusted on-line at a minimum of 10 s.

### 3. Recording Procedures

#### 3.1. Surface recordings

All-night electrophysiological recordings were obtained using Ag/AgCl electrodes, mounted on a cap (Quick-cap® 32 electrodes) designed for the extended International 10-20 System. All electrodes were referred to the nose. The electrooculogram (EOG) was recorded with two electrodes placed close to the supero-lateral right canthus, and the electromyogram (EMG) using two electrodes over the mentalis muscle in the chin. Electrocardiogram (EKG) and limb movements (limb-EMG) were monitored with an electrode placed on the extensor digitorum communis of the left forearm. All electrodes were connected to the system reference. Ground was placed on the mid-forehead. Skin impedance was kept below 5 kohms. The EEG signal was amplified 30000 times (SynAmps®, NeuroScan Inc.) and on-line analogically filtered (band pass (-3dB/oct 0.1-70Hz)), then digitized at 500 Hz. Electroencephalogram, EOG, EMG and EKG were recorded continuously between 10:30 pm and 07:00 am, and stored for off-line analysis.

#### 3.2. Intracerebral recordings

Data acquisition was performed in the Functional Neurology and Epileptology Department (Lyon Neurological Hospital). Full night recording sessions with implanted

electrodes were performed after 5–10 days of continuous stereo-electroencephalography (SEEG) monitoring in the patients' own rooms. At that time, any “first-night” effect had faded away, and antiepileptic drugs had been tapered down so that all patients were under mono or bitherapy (carbamazepine, valproate, lamotrigine, levetiracetam, and pregabalin) with daily dosages at, or slightly under, the minimum of their usual therapeutic range. Online SEEG recordings (Micromed BrainQuick®, Mâcon, France) were obtained using a 128-channel amplified device at a sampling frequency of 256 Hz and a band-pass filter of 0.03–100 Hz, both in bipolar and referential modes. The reference electrode was chosen for each patient on an implanted contact located in the skull. Blinks and saccades were recorded with 2 EOG electrodes placed on the supero- and infero-lateral right canthus. SEEG, EOG, and EKG were recorded continuously during the night and were stored for offline analysis.

### 3.3. Experimental procedure

After estimation of pain thresholds to laser, two separate recording runs of 10-15 stimuli applied to the dorsum of the hand were performed to obtain the waking-laser-evoked-potentials (LEP). Then the participants (healthy subjects or patients) were allowed to sleep at their own time. Before delivering any further laser stimulation, a minimum of 20 min of continuous sleep was allowed from the first EEG signs of sleep onset. The identification of the different sleep stages was done on-line by an investigator expert in sleep scoring (HB). This allowed to stimulate in each sleep stage, and to immediately discontinue the sequence if one stimulus awoke the sleeper. In both experiments, stimulations were performed by blocks of a maximum of 20 stimuli all along the night, in nonREM and REM sleep. A second investigator entered the bedroom and kept the laser stimulator pointed to the adequate target while the first investigator triggered nociceptive stimuli. The 10-m optical fibre transited under the door separating the recording and sleeping areas, and allowed to stimulate conveniently the dorsum of the hand despite movements of the subjects during the night. Both the sleeping subject and the investigator inside the bedroom wore eye protections.

## 4. Data analyses

### 4.1. Sleep analyses

For scalp recordings, sleep stages were visually scored off-line according to the American Academy of Sleep Medicine (AASM, Iber *et al.*, 2007). AASM criteria adapted to intracerebral recordings (see Magnin *et al.*, 2004; Bastuji *et al.*, 2012) were used for SEEG

data. Hypnograms based on 30 s epochs allowed determining the vigilance state where stimuli were delivered. As already observed in previous studies, laser stimuli delivered during N3 induced quite systematically a shift to N2 sleep stage (see Bastuji *et al.*, 2008, 2012), so only recordings from sleep stage N2 are presented here. Responses to stimuli delivered after less than 1 min of continuous sleep were rejected.

Following the AASM criteria adapted for intracerebral recordings (Bastuji *et al.*, 2012), “cortical arousals” were defined as bursts of waking cortical activity lasting at least 3 s, and “awakenings” more than 15 s. These arousal reactions (cortical arousal and awakening) were considered as stimulus-related if occurring within 10 s after stimulus onset. Responses to stimuli delivered during an arousal period were rejected.

Detection of sleep spindles was done on midline FCz-Cz-CPz electrodes in control subjects and on the posterior thalamic contacts in patients with intracerebral electrodes (Figure 1). On surface recordings, only spindles present in all 3 electrodes were taken into account (see Figure 2). To identify spindles unambiguously, the EEG signal was band-pass filtered between 12-16 Hz (-3dB down, rolloff -48dB/oct). Signal was then segmented 5 s before and 5 s after each stimulus. For each of these 10 s epochs, spindles were visually detected on the EEG as a brief distinct bursts of activity in the sigma range (determined using Morlet wavelets analysis, Figure 1), lasting at least 0.3 s and with an amplitude value above 2 standard deviations from mean baseline on filtered EEG (see Warby *et al.*, 2014 for a comparison between automatically and visually spindle detection).

#### 4.2. Anatomical localisation of the recording sites

Coordinates of relevant targets were determined on the patient’s brain magnetic resonance images (MRI) according to previously described procedures (Ostrowsky *et al.*, 2002; Frot *et al.*, 2014). In 5 patients implanted before 2010, MRI could not be performed with electrodes in place because of the physical characteristics of the stainless steel contacts. In these cases the scale 1:1 post implantation skull radiographs performed within the stereotactic frame were superimposed to the preimplantation scale 1:1 MRI slice corresponding to each electrode track, thus permitting to plot each contact onto the appropriate MRI slice of each patient (MRIcro<sup>®</sup> software; Rorden & Brett, 2000) and determining its coordinates. In the other 4 patients the implanted electrodes were MRI-compatible and both thalamic and cortical contacts could be directly visualized on the post-

operative 3D-MRIs. In both cases, anatomical scans were acquired on a 3-Tesla Siemens Avanto Scanner using a 3D MPRAGE sequence with following parameters: TI/TR/TE 1100/2040/2.95 ms, voxel size: 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup>, FOV = 256 x 256 mm<sup>2</sup>. Each contact and particularly those exhibiting the largest laser evoked potentials (LEP) amplitudes were then localised in the standard stereotaxic space (Montreal Neurological Institute, MNI). The range of coordinates of insular contacts was 31- 40 mm in the x-axis, +11 and -24 mm in the y-axis, and +14 and -5 mm in the z-axis (see Figure 5).

The localisation of contacts within the thalamus was performed superimposing the appropriate MRI slice of each patient to the corresponding plate of Morel's stereotactic atlas of the human thalamus (Morel *et al.*, 1997). The range of coordinates was 7-16 mm lateral to the midline for X, 3 mm rostral to 7 mm caudal to PC for Y, and 3-8 mm above AC-PC for Z (Figure 1).

#### 4.3. Autonomic responses

EKG signals were subjected to peak-to-peak analysis to detect the QRS complex (R waves) using a dedicated Matlab program (MathWorks, Naticks, MA, USA). Initial automatized extraction of EKG data was subsequently checked by visual inspection, so as undetected QRS, ectopic beats or artefacts were corrected, and selected EKG segments eliminated if correction was not possible. Periods for EKG R-R analysis comprised 40 RR intervals before and 40 RR intervals after each laser stimulus (Chouchou *et al.*, 2011).

#### 4.4. Evoked potentials

The analysis was performed using BrainVision Analyzer (BrainProducts GmbH, Germany). Each stimulus delivered during sleep stage N2 was classified as occurring during a sleep spindle (Spindle (S) condition) or apart from a sleep spindle (No Spindle (NS) condition) (Figure 1). A stimulus was classified as belonging to the S condition when delivered between 300 ms after the beginning and 300 ms before the end of the spindle. A stimulus was classified as belonging to the NS condition when delivered 1000 ms before or after a spindle.

The continuous EEG signal was segmented into epochs beginning 100 ms before and 900 ms after each stimulus. After applying a 0.5-30 Hz band-pass filter, epochs were baseline corrected according to the pre-stimulus period. For each subject, LEPs were averaged according to the stimulus condition (S or NS, Figure 2). The number of stimuli delivered in S

condition being smaller than in NS condition, in order to obtain averages with similar signal-to-noise ratio in both conditions, in each subject and patient, the number of NS stimuli considered for analysis was reduced to that of S stimuli, by selecting the NS stimulus immediately preceding or following each S stimulus and removing of the analyses the remaining NS stimuli. This mode of selection allowed to keep, in both conditions, stimuli delivered in similar periods along the night.

#### *Scalp responses.*

Before averaging, epochs presenting movements or artefacts were excluded from the analyses. The different LEP components, N2, P2 and P3, were identified according to their polarities and peak latencies. N2 and P2 corresponded to the vertex negative-positive complex arising within a 200-400 ms window following a laser nociceptive stimulus (Crucchi *et al.*, 2008). The first scalp positivity with centro-parietal distribution, following the vertex complex within 350-700 ms was defined as 'P3'. When more than one peak was present within the detection window, we followed the IFCN recommended standards and determined the latency by extrapolation of the ascending and descending limbs of the waveform (Goodin *et al.*, 1994). The latencies of N2, P2 and P3 components were measured at the most negative and positive peaks within a latency window encompassing the corresponding waveform. The P3 amplitude was measured peak-to-peak from the preceding negative wave.

#### *Intracerebral responses.*

LEPs were recorded in the insular cortex, which is the main cortical sensory target of nociceptive (spinothalamic) afferents in primates, including humans (Garcia-Larrea & Peyron, 2013). When several insular contacts were available, the one with the largest response was selected. The insular contacts selected for LEPs in the 9 patients are illustrated in Figure 5: seven patients had a contact on the posterior long gyrus and two in the posterior and middle short gyrus of the insula.

Prior to averaging, epochs presenting epileptic transient activities or artefacts (i.e. voltage deflections exceeding 100  $\mu$ V) were rejected from analysis. The insular response to nociceptive stimuli in humans comprised 2 main components, which were labelled C1 and C2. Since the polarity of the insular responses recorded intracerebrally may vary with the position of the recording lead, the insular responses were not labelled according to polarity but rather as their order of occurrence, as Component 1 (C1) and Component 2 (C2), following the nomenclature of Bastuji *et al.* (Bastuji *et al.*, 2012). Latencies of each

component and peak-to-peak amplitudes were determined on individual averages of each patient. Additionally, in order to detect any significant amplitude difference at latencies later than the main C1-C2 components, the mean signal amplitude was also compared between the two stimulus conditions in six contiguous 50 ms time-windows within the 300-600 ms post-stimulus period.

#### 4.5. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism® 6.0 software. For each variable of interest, normality of distribution was tested using the D'Agostino and Pearson normality test. A level of  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant and all data are presented as mean  $\pm$  SEM.

##### *Behavioural data*

For each subject and patient, the incidence of cortical arousal and awakening was calculated in the Spindle and Non Spindle conditions. Data were then submitted to a repeated-measure analysis of variance (ANOVA) with two factors: stimulus condition (Spindle and No Spindle, within factor) and group experiment (Surface and Intracerebral, between factor). A complementary repeated-measure analysis of variance (ANOVA) was performed with two within factors: stimulus condition (Spindle and No Spindle) and arousal reaction (Cortical arousal and Awakening).

##### *Autonomic data*

In order to take into account the inter-subject variability of the cardiac reactivity latency, as previously published, for each subject, comparisons were performed on the mean of the 3 shorter RR intervals between 2 and 7 heart beats post-stimulation (mean RR) compared with the mean of the 5 RR intervals pre-stimulation (Chouchou *et al.*, 2011). Mean RR values were submitted to repeated-measures ANOVA with two within factors: time (before and after stimulus) and stimulus condition (Spindle and No Spindle). Post-hoc tests with Sidak's multiple comparisons test were performed when ANOVA yielded significant results.

##### *Electrophysiological data*

To achieve data reduction, for each subject, the responses from the 32 electrodes used for scalp recordings were collapsed into three groups of different topography, respectively

“Frontal” (average of values from F7-F3-Fz-F4-F8 electrodes), “Central” (average of values at T3-C3-Cz-C4-T4 electrodes) and “Parietal” (average of values at T5-P3-Pz-P4-T6 electrodes). Latencies and amplitudes of each component of scalp LEPs (N2, P2, P3) were then submitted to repeated-measure ANOVA with two within factors: stimulus condition (Spindle vs No Spindle) and “response topography” (Frontal vs Central vs Parietal). Post-hoc tests with Sidak's multiple comparisons test were performed when ANOVA yielded significant results.

In the intracerebral experiment, as the insular signals showed a high between-subject heterogeneity in amplitude, traces from each patient were normalized using the standard score unit (z-score), and such standardized traces were used for statistical analyses and presentation of the grand averages. Latencies and peak-to-peak amplitudes of the C1 and C2 insular components between the two stimulus conditions were compared using Student paired t-tests. Comparison of amplitudes in the ‘late’ time window following the main components (300-600 ms) was performed with repeated-measures ANOVA with two within factors: stimulus condition (Spindle and No Spindle) and time-window (six contiguous 50 ms time-windows spanning the 300-600 ms period).

### Results

After artefact rejection a total of 482 laser stimuli delivered during sleep stage N2 were eligible for analysis: 156 were delivered during a sleep spindle (Spindle condition: S) (surface experiment: 82; intracerebral experiment: 74) and 326 apart from a spindle (No Spindle condition: NS) (surface experiment: 162; intracerebral experiment: 164). Briefly, as presented in Figures 1 and 2, spindles were detected on FCz-Cz-CPz electrodes (surface experiment) or on thalamic contacts (intracerebral experiment) and a similar number of stimuli in S and NS conditions was kept in each participant. So, the mean number of stimuli kept for the analysis was  $9.1 \pm 1.6$  stimuli in each of stimulus conditions per subject in the surface experiment and  $8.2 \pm 1.5$  in the intracerebral experiment.

#### *Behavioural responses*

The percentage of arousal reactions to nociceptive laser stimuli did not differ significantly between the two conditions ( $F(1,8)=0.86$ ;  $p=0.37$ ), nor between the surface and intracerebral experiments ( $F(1,8)=2.74$ ;  $p=0.12$ ), with no interaction ( $F(1,8)=1.45$ ;  $p=0.25$ ). Arousal reactions occurred after 29 % ( $\pm 7.3$ ) of the stimuli delivered during an ongoing

spontaneous spindle and after 34 % ( $\pm 6.6$ ) of those delivered apart from a spindle.

A complementary analysis was performed to analyse if the presence of spindle affected the duration of arousal reactions. This analysis, including population of the two studies, showed that cortical arousals (3-15 s) were significantly more frequent than awakenings ( $> 15$  s) after a laser stimulus ( $F(1,17)=4.74$ ;  $p=0.0439$ ; cortical arousal:  $22\% \pm 4.1$  and awakening:  $10\% \pm 4.0$ ). This phenomenon appeared independent of the presence of a spindle simultaneously to the nociceptive stimulation since the interaction between the two factors was not significant ( $F(1,17)=1.71$ ;  $p=0.21$ ).

#### *Autonomic responses*

Two-way ANOVA showed that mean cardiac RR interval was significantly modified as a function of time ( $F(1,8)=23.05$ ;  $p=0.0014$ ), but not of the stimulus condition (S/NS) ( $F(1,8)=0.03$ ;  $p=0.61$ ), with no interaction ( $F(1,8)=0.55$ ;  $p=0.48$ ). The mean cardiac RR interval was significantly decreased, i.e. heart rate increase, following the nociceptive stimuli as compared to pre-stimulus period (before:  $1139 \pm 31$  ms; after:  $992 \pm 34$  ms) (Figure 3).

#### *Laser evoked responses*

##### *Scalp recordings*

In the surface experiment the sensory N2-P2 responses and the late positivity following P2, labelled P3 wave, were considered. No significant difference was detected between S and NS stimulus conditions for N2 and P2 latencies (N2:  $F(1,8)=0.07$ ;  $p=0.8$ ; P2:  $F(1,8)=1.69$ ;  $p=0.23$ ), nor for N2-P2 amplitude ( $F(1,8)=1.74$ ;  $p=0.22$ ). A significant effect of electrode position (topography) was observed on the N2-P2 amplitude ( $F(2,16)=11.26$ ;  $p=0.0009$ ), which was smaller on frontal electrodes than on central ( $t(16)=4.07$ ;  $p=0.0027$ ) and parietal recordings ( $t(16)=4.15$ ;  $p=0.0023$ ) (Figure 4, Table 1). These topographical changes were independent from the existence or not of a concomitant spindle, as shown by the absence of interaction between topography and spindle condition ( $F(2,16)=0.71$ ;  $p=0.51$ ) (Figure 4, Table 1).

The latency of the P3 component was not significantly different in S and NS stimulus condition ( $F(1,8)=1.13$ ;  $p=0.32$ ). Conversely, the P3 amplitude was significantly different between the two conditions, and higher when the stimulus was delivered during a spindle (S condition:  $19.74 \pm 4.38$   $\mu\text{V}$ ; NS condition:  $11.56 \pm 1.00$   $\mu\text{V}$ ;  $F(1,8)=8.41$ ;  $p=0.0199$ ). A significant topography effect was also observed ( $F(2,16)=5.29$ ;  $p=0.0172$ ) with smaller P3

amplitude on frontal than parietal electrodes ( $t(16)=3.2$ ;  $p=0.0166$ ) as well as a significant interaction between condition and topography ( $F(2,16)=8.88$ ;  $p=0.0026$ ). Post-hoc tests showed that P3 amplitude was higher in the S condition on central ( $t(16)=4.32$ ;  $p=0.0016$ ) and parietal ( $t(16)=6.96$ ;  $p<0.0001$ ) electrodes (Figure 4, Table 1).

#### *Intracerebral recordings*

In the intracerebral experiment, the evoked responses analysed within the posterior insula presented two sensory components, C1 and C2. No significant differences between ‘spindle’ and ‘non spindle’ conditions were detected in the latencies of C1 and C2 (C1:  $t(8)=1.16$ ;  $p=0.28$  and C2:  $t(8)=1.86$ ;  $p=0.10$ ) and C1-C2 amplitude ( $t(8)=0.47$ ;  $p=0.65$ ) (Figure 5, Table 2). Similarly, no difference between S and NS conditions was observed in the mean amplitudes of late responses (300-600 ms;  $F(1,8)=0.68$ ;  $p=0.43$ ), nor among the six consecutive 50 ms time-windows ( $F(5,40)=0.41$ ;  $p=0.84$ ), without any interaction ( $F(5,40)=0.53$ ;  $p=0.75$ ).

#### **Discussion**

Sleep spindles, detected during N2 sleep stage at either cortical or thalamic level, had no inhibiting effect on arousal, autonomic or cortical responses to nociceptive stimuli. The assumption that spindles have a sleep-protecting role against external inputs (Yamadori, 1971; Steriade, 2006) was not supported by our results since both the percentage of cortical arousals and awakenings were similar whether nociceptive stimuli were delivered during spindling activity or apart from it. Surprisingly, the effect of spindles on arousals induced by sensory stimuli has not been assessed previously in humans. This might be explained by the fact that sensory input in previous sleep studies was mainly auditory (Yamadori, 1971; Elton *et al.*, 1997; Cote *et al.*, 2000; Schabus *et al.*, 2012), a modality which barely interrupts sleep (Bastuji *et al.*, 1995; Lavigne *et al.*, 2004), contrary to somatic stimuli at nociceptive threshold which induce arousals in about 30% of trials (Lavigne *et al.*, 2004; Bastuji *et al.*, 2008; Mazza *et al.*, 2012). Due to the lack of genuine arousals, most previous studies used K-complex induction as a surrogate marker of sleep disruption. Considering K-complex as an indicator of arousal remains a matter of debate (reviews in Amzica & Steriade, 2002; Halász *et al.*, 2004; Colrain, 2005), and the reports on their behaviour to external stimuli remain controversial: while Yamadori (Yamadori, 1971), reported ‘suppression’ of K-complexes when auditory stimuli occurred during spindles, Church *et al.* (Church *et al.*, 1978) found on

the contrary an increase in K-complexes with spindles, and Crowley *et al.* (Crowley *et al.*, 2004) did not describe any consistent effect of spindle on K-complex generation.

Cardiac activation follows any intruding sensory stimulation during sleep, especially when the stimulus is nociceptive (Halász *et al.*, 2004). The sympathetic-dependent cardiac reactivity to nociceptive stimulation persists in all sleep stages (Lavigne *et al.*, 2001; Chouchou *et al.*, 2011) and is modulated by cortical activation (Chouchou *et al.*, 2011). In the present study, sleep spindling did not reduce stimulus-driven cardiac activation. This is in accordance with the seminal results reported by Church *et al.* (Church *et al.*, 1978), showing similar heart rate increase to auditory stimuli during or apart from sleep spindles. All in all, our results strongly suggest that the neuronal mechanisms sustaining spindling activity do not influence those involved in behavioural or autonomic reactivity to intruding nociceptive stimuli during sleep stage N2.

The absence of inhibitory effect of spindling on nociceptive processing was also reflected on electrophysiological grounds, which demonstrated that the earliest steps of cortical processing remained unchanged whether laser stimuli were or not concomitant to spindles. This remained true whether the spindle was present within the thalamus or in the cortex when the nociceptive input occurred. The posterior insular cortex, known to receive ~40% of spinothalamic input in primates (Dum *et al.*, 2009), is one cortical area responding systematically to nociceptive phasic stimuli, both during waking and sleep (review in Garcia-Larrea & Peyron, 2013). The fact that spindle activity failed to modify either the insular nociceptive response, recorded intracortically, or the ensuing associative components recorded from the surface, indicates that nociceptive inputs reached the cortex without specific attenuation, and this, even when a spindle was present within the thalamus. Again, our results differ from those reported in the context of auditory stimulation, which have often suggested some inhibitory effect of cortically detected spindles on electrophysiological (Elton *et al.*, 1997; Cote *et al.*, 2000; Schabus *et al.*, 2012) or metabolic responses (Schabus *et al.*, 2012). The difference in stimulus presentation between ours and previous reports may account for part of this inconsistency, since the inter stimulus interval (ISI) was much slower in the present study than in most of previous reports using auditory ones (i.e. more than 10 versus 3 or less seconds). In our case, this longer ISI allowed untying the effect of spindle from that of habituation related to the repetition of the stimuli. Also, suprathreshold nociceptive stimuli at rates faster than 0.2 Hz tend to create wind-up phenomena, arising already at spinal level, which would have complicated the interpretation of results. Such

discrepancy between auditory studies and the present results may also relate to the unique homeostatic relevance of nociception, whose alerting capacities are essential for survival. Differences in sensory systems carrying noxious and non-noxious information are particularly apparent in their differing GABAergic circuitry within the thalamus. The synaptic relationships of non-nociceptive thalamic terminals take the form of “triads”, whereby the ascending axon activates simultaneously thalamocortical relay neurons and also the dendritic appendages of inhibitory GABA-interneurons (Ralston & Ralston, 1994). This arrangement, considered to mediate feed forward inhibition of thalamocortical cells (Ohara & Lieberman, 1993), is however absent in more than 85% of spinothalamic afferents, which form simple axodendritic synapses with relay cells, and do not contact inhibitory GABA-interneurons (Ralston & Ralston, 1994). Such a simple circuitry suggests that the transmission of noxious information is much less subject to GABAergic interneuronal modulation than non-noxious information carried by the lemniscal afferents (Ralston & Ralston, 1994; Ralston, 2005). In anesthetized rats, nociceptive (but not tactile) input was able to inhibit a significant portion of GABAergic reticular units (Yen & Shaw, 2003) suggesting that the somatosensory reticular thalamus may serve as ‘modality gate’ by inhibiting tactile inputs while letting noxious information pass. Thus, lack of inhibitory GABAergic modulation of spinothalamic input by thalamic interneurons and reticular cells might hypothetically explain why the gating role of sleep spindles on synaptic transmission is not effective for nociceptive information.

The enhancement of a late component recorded on the surface at 500-700 ms during spindles was surprising, as such long-latency responses reflect the activation of high-order processing networks linked to the detection of behaviourally relevant input, both in humans (review in Polich, 2007) and non-human primates (Ueno *et al.*, 2010). Such late “P3” component has been described following nociceptive stimulation in waking subjects, and considered as an equivalent of the cognitive “P300”, or “P3b” wave (Lorenz & Garcia-Larrea, 2003), associated to cognitive closure, memory encoding and stimulus access to consciousness (review in Polich, 2007). The main contributors to P3 generation are multi-modal associative cortices, including the temporo-parieto-occipital junction, anterior and posterior cingulate and prefrontal areas (Halgren *et al.*, 1998; Brázdil *et al.*, 2005), and this may explain why it was easily detected on scalp, but not in intra-insular recordings which may not participate to these high-order networks. P3-like activity has been shown to persist during sleep in response to behaviourally significant stimuli, even if subjects do not

remember the stimulus on awakening (Perrin *et al.*, 1999; Bastuji *et al.*, 2003), and its presence was associated with the occurrence of arousals after nociceptive stimuli (Bastuji *et al.*, 2008). Thus, the analysis of the relationship between P3 modulation, arousal reactions and spindle should be appealing, but would have required more stimuli in each condition.

In our subjects, P3 enhancement to noxious stimuli delivered during spindling suggests that spindles not only did not prevent the activation of sensory and associative processing of noxious input, but actually *enhanced* such processing as compared to non-spindling sleep periods. Although this view challenges existing ideas on spindle functionality, a possible role of spindling in promoting, rather than depressing, some cortical functions has also been supported by the association between enhanced sleep spindling and improvement of explicit and procedural memory consolidation (Diekelmann & Born, 2010; Fogel & Smith, 2011; Rasch & Born, 2013). These and our results also concur with data suggesting that sleep spindles may participate to cortical-generated gamma activity (Puig *et al.*, 2008), as well as experiments in cats showing increased synaptic plasticity during spindles (Timofeev *et al.*, 2002).

Sleep spindles are known to be associated with sleep slow oscillations in a dynamic interaction between the thalamus and the cortex (review in Crunelli & Hughes, 2010), and seem to be preferentially synchronized to the depolarizing slow oscillation phase commonly labelled “up-state” (Möller *et al.*, 2011). Failure to disentangle the relation between spindling and up- or down-states in slow oscillations is clearly a limitation of the present study, since up-states are associated with depolarization and vigorous firing, whereas in down states, the membrane potential is hyperpolarized and neuronal firing fades. Unfortunately, a sufficient number of stimuli delivered per subject and especially during N3 needed to investigate the effect of the interaction between spindle and such ultra-slow sleep oscillation on nociceptive responses was lacking in the present data. Two studies, one in humans (Massimini *et al.*, 2003) the other in cats (Rosanova & Timofeev, 2005), showed an influence of slow oscillations on non-nociceptive cortical responses, but the exact role of the combined slow wave/spindle activities on nociceptive input could not be assessed in our study, and remains to be clarified.

### Conclusions

Sleep spindles detected in thalamus or cortex failed to depress arousal reactions, cardiovascular activation or cortical responses to nociceptive stimuli, and could even enhance late associative responses. This may reflect the unique homeostatic relevance of nociception for survival, requiring ‘open access’ to higher centres even during sleep. It also highlights that, under particular circumstances, sleep spindles do not act as sensory suppressors but may respect or even enhance sensory transmission.

### Additional information

**Competing interests:** The authors declare no competing financial interests.

**Author contributions:** Conceived and designed the experiments: L.G.-L., S.M. and H.B.; Performed the experiments: L.C., M.C., C.P., S.M. and H.B.; Analysed the data: L.C., F.C., G.P., M.C., B.D.B., S.M. and H.B.; Wrote the paper: L.C., F.C., C.P., L.G.-L., S.M. and H.B.

**Funding:** The study was supported by a Region Rhone-Alpes/France ARC2 2012-2015 scholarship (L.C.), an INSERM interface contract Grant (H.B.) and by grants from the French Society for Pain Evaluation and Therapy (Translational Research Grant 2012-14), and the Laboratory of Excellence (LABEX) CORTEX (ANR-11-LABX-0042; ANR-11-IDEX-0007).

**Acknowledgments:** We thank M. Magnin for his valuable advice, and are indebted to Drs. J. Isnard and P. Ryvlin for the opportunity to study their patients and to Dr. M. Guenet for stereotactic electrode implantations.

### References

- Amzica F & Steriade M (2002). The functional significance of K-complexes. *Sleep Med Rev* **6**, 139–149.
- Astori S, Wimmer RD & Lüthi A (2013). Manipulating sleep spindles--expanding views on sleep, memory, and disease. *Trends Neurosci* **36**, 738–748.
- Bastuji H, Frot M, Mazza S, Perchet C, Magnin M & Garcia-Larrea L (2015). Thalamic Responses to Nociceptive-Specific Input in Humans: Functional Dichotomies and Thalamo-Cortical Connectivity. *Cereb Cortex*; DOI: 10.1093/cercor/bhv106.

- Bastuji H, Garcia-Larrea L, Franc C & Mauguière F (1995). Brain processing of stimulus deviance during slow-wave and paradoxical sleep: a study of human auditory evoked responses using the oddball paradigm. *J Clin Neurophysiol* **12**, 155–167.
- Bastuji H, Mazza S, Perchet C, Frot M, Mauguière F, Magnin M & Garcia-Larrea L (2012). Filtering the reality: functional dissociation of lateral and medial pain systems during sleep in humans. *Hum Brain Mapp* **33**, 2638–2649.
- Bastuji H, Perchet C, Legrain V, Montes C & Garcia-Larrea L (2008). Laser evoked responses to painful stimulation persist during sleep and predict subsequent arousals. *Pain* **137**, 589–599.
- Bastuji H, Perrin F & Garcia-Larrea L (2003). Event-related potentials during forced awakening: a tool for the study of acute sleep inertia. *J Sleep Res* **12**, 189–206.
- Brázdil M, Dobsík M, Mikl M, Hlustik P, Daniel P, Pazourková M, Krupa P & Rektor I (2005). Combined event-related fMRI and intracerebral ERP study of an auditory oddball task. *Neuroimage* **26**, 285–293.
- Chouchou F, Pichot V, Perchet C, Legrain V, Garcia-Larrea L, Roche F & Bastuji H (2011). Autonomic pain responses during sleep: a study of heart rate variability. *Eur J Pain* **15**, 554–560.
- Church MW, Johnson LC & Seales DM (1978). Evoked K-complexes and cardiovascular responses to spindle-synchronous and spindle-asynchronous stimulus clicks during NREM sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **45**, 443–453.
- Colrain IM (2005). The K-complex: a 7-decade history. *Sleep* **28**, 255–273.
- Cote KA, Epps TM & Campbell KB (2000). The role of the spindle in human information processing of high-intensity stimuli during sleep. *J Sleep Res* **9**, 19–26.
- Crowley K, Trinder J & Colrain IM (2004). Evoked K-complex generation: the impact of sleep spindles and age. *Clin Neurophysiol* **115**, 471–476.
- Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguiere F, Rossini PM, Treede R-D & Garcia-Larrea L (2008). Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* **119**, 1705–1719.
- Crunelli V & Hughes SW (2010). The slow (<1 Hz) rhythm of non-REM sleep: a dialogue between three cardinal oscillators. *Nat Neurosci* **13**, 9–17.
- Dang-Vu TT, Bonjean M, Schabus M, Boly M, Darsaud A, Desseilles M, Degueldre C, Baiteau E, Phillips C, Luxen A, Sejnowski TJ & Maquet P (2011). Interplay between spontaneous and induced brain activity during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci USA* **108**, 15438–15443.

- Dang-Vu TT, McKinney SM, Buxton OM, Solet JM & Ellenbogen JM (2010). Spontaneous brain rhythms predict sleep stability in the face of noise. *Curr Biol* **20**, R626–R627.
- Diekelmann S & Born J (2010). The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* **11**, 114–126.
- Dum RP, Levinthal DJ & Strick PL (2009). The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *J Neurosci* **29**, 14223–14235.
- Elton M, Winter O, Heslenfeld D, Loewy D, Campbell K & Kok A (1997). Event-related potentials to tones in the absence and presence of sleep spindles. *J Sleep Res* **6**, 78–83.
- Fogel SM & Smith CT (2011). The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev* **35**, 1154–1165.
- Frot M, Faillenot I & Mauguière F (2014). Processing of nociceptive input from posterior to anterior insula in humans. *Hum Brain Mapp* **35**, 5486–5499.
- Garcia-Larrea L & Peyron R (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain* **154 Suppl 1**, S29–S43.
- De Gennaro L & Ferrara M (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev* **7**, 423–440.
- Goodin D, Desmedt J, Maurer K & Nuwer MR (1994). IFCN recommended standards for long-latency auditory event-related potentials. Report of an IFCN committee. International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **91**, 18–20.
- Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Ostrowsky K, Mauguiere F & Sindou M (2001). Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery: the Talairach SEEG method. StereoElectroEncephaloGraphy. Indications, results, complications and therapeutic applications in a series of 100 consecutive cases. *Stereotact Funct Neurosurg* **77**, 29–32.
- Halász P, Terzano M, Parrino L & Bódizs R (2004). The nature of arousal in sleep. *J Sleep Res* **13**, 1–23.
- Halgren E, Marinkovic K & Chauvel P (1998). Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **106**, 156–164.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A & Quan SF for the american academy of sleep medicine (2007). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*, 1st edn. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Illinois.
- Lavigne G, Brousseau M, Kato T, Mayer P, Manzini C, Guitard F & Monplaisir J (2004). Experimental pain perception remains equally active over all sleep stages. *Pain* **110**, 646–655.

- Lavigne GJ, Zucconi M, Castronovo V, Manzini C, Veglia F, Smirne S & Ferini-Strambi L (2001). Heart rate changes during sleep in response to experimental thermal (nociceptive) stimulations in healthy subjects. *Clin Neurophysiol* **112**, 532–535.
- Leandri M, Saturno M, Spadavecchia L, Iannetti GD, Cruccu G & Truini A (2006). Measurement of skin temperature after infrared laser stimulation. *Neurophysiol Clin* **36**, 207–218.
- Loomis AL, Harvey EN & Hobart G (1935). Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* **81**, 597–598.
- Lorenz J & Garcia-Larrea L (2003). Contribution of attentional and cognitive factors to laser evoked brain potentials. *Neurophysiol Clin* **33**, 293–301.
- Magnin M, Bastuji H, Garcia-Larrea L & Mauguière F (2004). Human thalamic medial pulvinar nucleus is not activated during paradoxical sleep. *Cereb Cortex* **14**, 858–862.
- Massimini M, Rosanova M & Mariotti M (2003). EEG slow (approximately 1 Hz) waves are associated with nonstationarity of thalamo-cortical sensory processing in the sleeping human. *J Neurophysiol* **89**, 1205–1213.
- Mazza S, Magnin M & Bastuji H (2012). Pain and sleep: from reaction to action. *Neurophysiol Clin* **42**, 337–344.
- Mölle M, Bergmann TO, Marshall L & Born J (2011). Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation: disparate coalescence and engagement in memory processing. *Sleep* **34**, 1411–1421.
- Morel A, Magnin M & Jeanmonod D (1997). Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus. *J Comp Neurol* **387**, 588–630.
- Moruzzi G, Brookhart JM, Niemer WT & Magoun HW (1950). Augmentation of evoked electro-cortical activity during spindle bursts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **2**, 29–31.
- Ohara PT & Lieberman AR (1993). Some aspects of the synaptic circuitry underlying inhibition in the ventrobasal thalamus. *J Neurocytol* **22**, 815–825.
- Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin P, Isnard J, Guenot M & Mauguière F (2002). Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cortex* **12**, 376–385.
- Perchet C, Godinho F, Mazza S, Frot M, Legrain V, Magnin M & Garcia-Larrea L (2008). Evoked potentials to nociceptive stimuli delivered by CO<sub>2</sub> or Nd:YAP lasers. *Clin Neurophysiol* **119**, 2615–2622.

- Perrin F, García-Larrea L, Mauguière F & Bastuji H (1999). A differential brain response to the subject's own name persists during sleep. *Clin Neurophysiol* **110**, 2153–2164.
- Polich J (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* **118**, 2128–2148.
- Puig MV, Ushimaru M & Kawaguchi Y (2008). Two distinct activity patterns of fast-spiking interneurons during neocortical UP states. *Proc Natl Acad Sci USA* **105**, 8428–8433.
- Ralston HJ (2005). Pain and the primate thalamus. *Prog Brain Res* **149**, 1–10.
- Ralston HJ & Ralston DD (1994). Medial lemniscal and spinal projections to the macaque thalamus: an electron microscopic study of differing GABAergic circuitry serving thalamic somatosensory mechanisms. *J Neurosci* **14**, 2485–2502.
- Rasch B & Born J (2013). About sleep's role in memory. *Physiol Rev* **93**, 681–766.
- Rorden C & Brett M (2000). Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol* **12**, 191–200.
- Rosanov M & Timofeev I (2005). Neuronal mechanisms mediating the variability of somatosensory evoked potentials during sleep oscillations in cats. *J Physiol* **562**, 569–582.
- Rosenberg DS, Mauguière F, Catenoix H, Faillenot I & Magnin M (2009). Reciprocal thalamocortical connectivity of the medial pulvinar: a depth stimulation and evoked potential study in human brain. *Cereb Cortex* **19**, 1462–1473.
- Schabus M, Dang-Vu TT, Heib DPJ, Boly M, Desseilles M, Vandewalle G, Schmidt C, Albouy G, Darsaud A, Gais S, Degueldre C, Balteau E, Phillips C, Luxen A & Maquet P (2012). The fate of incoming stimuli during NREM sleep is determined by spindles and the phase of the slow oscillation. *Front Neurol* **3**, 40.
- Schwarz S, Greffrath W, Büsselberg D & Treede RD (2000). Inactivation and tachyphylaxis of heat-evoked inward currents in nociceptive primary sensory neurones of rats. *J Physiol (Lond)* **528**, 539–549.
- Steriade M (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* **137**, 1087–1106.
- Talairach J & Bancaud J (1973). Stereotactic approach to epilepsy: methodology of anatomofunctional stereotaxic investigations. *Prog Neurol Surg* **5**, 297–354.
- Timofeev I, Grenier F, Bazhenov M, Houweling AR, Sejnowski TJ & Steriade M (2002). Short- and medium-term plasticity associated with augmenting responses in cortical slabs and spindles in intact cortex of cats in vivo. *J Physiol (Lond)* **542**, 583–598.

Ueno A, Hirata S, Fuwa K, Sugama K, Kusunoki K, Matsuda G, Fukushima H, Hiraki K, Tomonaga M & Hasegawa T (2010). Brain activity in an awake chimpanzee in response to the sound of her own name. *Biol Lett* **6**, 311–313.

Warby SC, Wendt SL, Welinder P, Munk EGS, Carrillo O, Sorensen HBD, Jennum P, Peppard PE, Perona P & Mignot E (2014). Sleep-spindle detection: crowdsourcing and evaluating performance of experts, non-experts and automated methods. *Nat Methods* **11**, 385–392.

Yamadori A (1971). Role of the spindles in the onset of sleep. *Kobe J Med Sci* **17**, 97–111.

Yen C-T & Shaw F-Z (2003). Reticular thalamic responses to nociceptive inputs in anesthetized rats. *Brain Res* **968**, 179–191.

	Spindle			No Spindle		
	F	C	P	F	C	P
<i>Latencies (ms)</i>						
N2	216 ± 10	219 ± 9	221 ± 9	217 ± 13	217 ± 12	218 ± 11
P2	279 ± 15	277 ± 15	280 ± 15	289 ± 16	288 ± 15	285 ± 16
P3	572 ± 24	574 ± 25	576 ± 24	560 ± 20	560 ± 20	562 ± 20
<i>Amplitudes (µV)</i>						
N2-P2	12.3 ± 2.6	16.5 ± 3.5	17.6 ± 3.4	9.9 ± 2.6	13.4 ± 3.1	12.4 ± 3.5
P3	11.6 ± 3.6	20.9 ± 3.3	26.7 ± 4.0	9.6 ± 2.4	12.3 ± 2.6	12.8 ± 2.4

**Table 1: Latencies and amplitudes of frontal (F), central (C) and parietal (P) responses to nociceptive stimuli in the surface experiment according to the stimulus condition.**

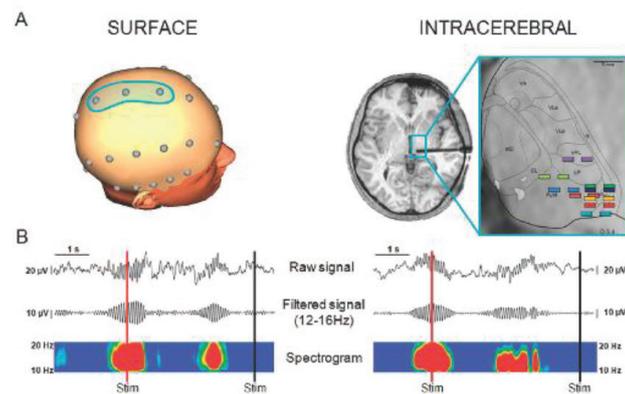
Mean ± SEM are presented.

	Spindle	No Spindle
<i>Latencies (ms)</i>		
<b>C1</b>	239 ± 15	231 ± 10
<b>C2</b>	288 ± 16	275 ± 11
<i>Amplitudes (μV)</i>		
<b>C1-C2</b>	31.6 ± 5.7	23.2 ± 4.4

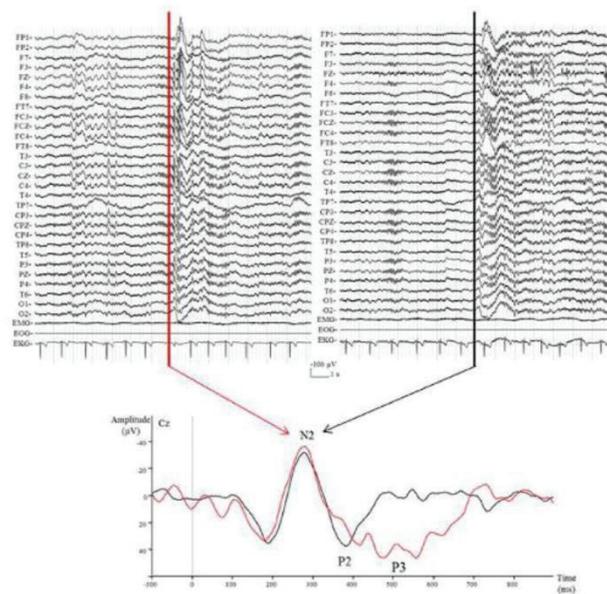
**Table 2: Latencies and amplitudes (before standardization) of the insular response to nociceptive stimuli according to the stimulus condition.** Mean ± SEM are presented.

Accepted Article

**Figure 1.** Sleep spindle detection on surface and intracerebral recordings. A. Left: 3D head representation showing the fronto-centro-parietal electrodes where spindle detection was done in surface recordings; Right: Localisation of thalamic contacts used for spindle detection in intracerebral recordings. Contacts were localised on horizontal magnetic resonance images and superimposed on the corresponding dorsoventral horizontal planes of the stereotaxic Morel's atlas (Morel *et al.*, 1997) with the posterior commissure level as reference. Each colour of contact pairs depicts implantation site in one given thalamic patient. The thalamic plane illustrated, located 5.4mm above the anterior commissure-posterior commissure horizontal plane, corresponds to the average level of the nine contact pairs. CL: central lateral nucleus; LP: lateral posterior nucleus; MD: mediodorsal nucleus; PuM: medial pulvinar; PuL: lateral pulvinar; R: reticular thalamic nucleus; VA: ventral anterior nucleus; VPL: ventral posterior lateral nucleus; VLa: ventral lateral anterior nucleus; VLp: ventral lateral posterior nucleus. B. Examples of raw EEG signals, filtered signals (-48dB/oct 12-16Hz) and wavelet transformed spectrograms on surface (left) and thalamic (right) recordings: nociceptive stimuli were represented as red (spindle) or black (no spindle) vertical lines.

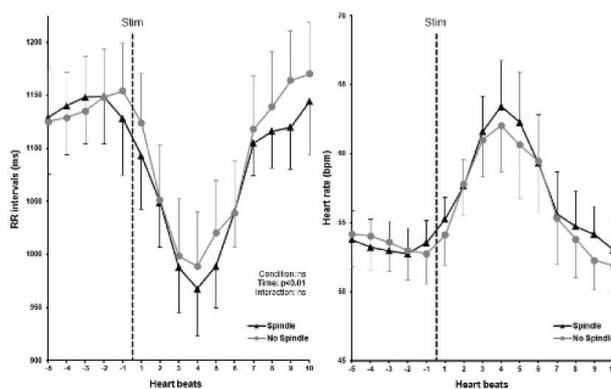


**Figure 2.** Data from a representative subject illustrating the averaging process. Top: Raw traces obtained with two laser stimuli, one delivered during a spindle (left) and another apart from it (right). The upper traces correspond to EEG and the 3 bottom traces to chin EMG, EOG and EKG. The vertical lines indicate the laser stimuli (5 ms duration). Bottom: superposition of evoked responses obtained at Cz after averaging from laser stimuli delivered during sleep spindles (red traces) or apart from it (black traces).

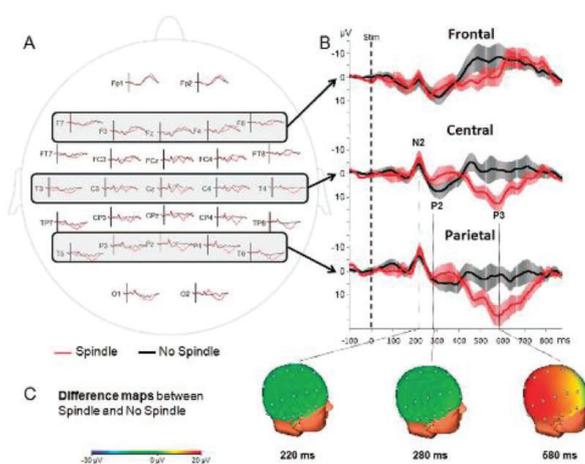


Accepted Article

**Figure 3.** Autonomic responses (mean  $\pm$  SEM) to laser nociceptive stimuli delivered during (black) and apart from (grey) sleep spindles. Left: Cardiac R-R interval evolution preceding and following nociceptive stimuli. Statistical analysis was performed on these data. Right: Representation of the same data in heart rate (beats per minute, bpm). Nociceptive stimuli induced a similar R-R interval decrease (i.e. heart rate increase) in both conditions.

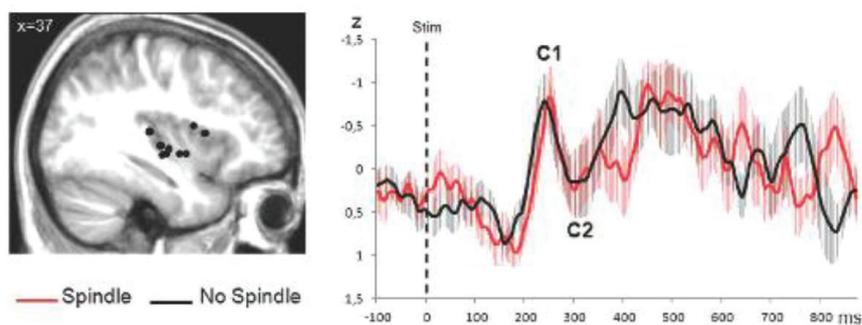


**Figure 4.** Grand-averages of surface laser evoked potentials (LEPs) (n=9 subjects) according to the stimulus condition (spindle: red traces; no spindles: black traces). A: surface distribution of LEPs. B: traces obtained in frontal, central and parietal areas, by averaging respectively F7-F3-Fz-F4-F8, T3-C3-Cz-C4-T4 and T5-P3-Pz-P4-T6 electrodes. Light area surrounding each trace represents SEM. All traces were latency-normalized according to the N2 peak. Amplitude of N2-P2 response did not differ between Spindle and No Spindle conditions, while P3 amplitude was significantly enhanced in the Spindle condition ( $p < 0.0001$ ). C: 3D difference topographic maps between the two conditions at the latencies of N2, P2 and P3 components.

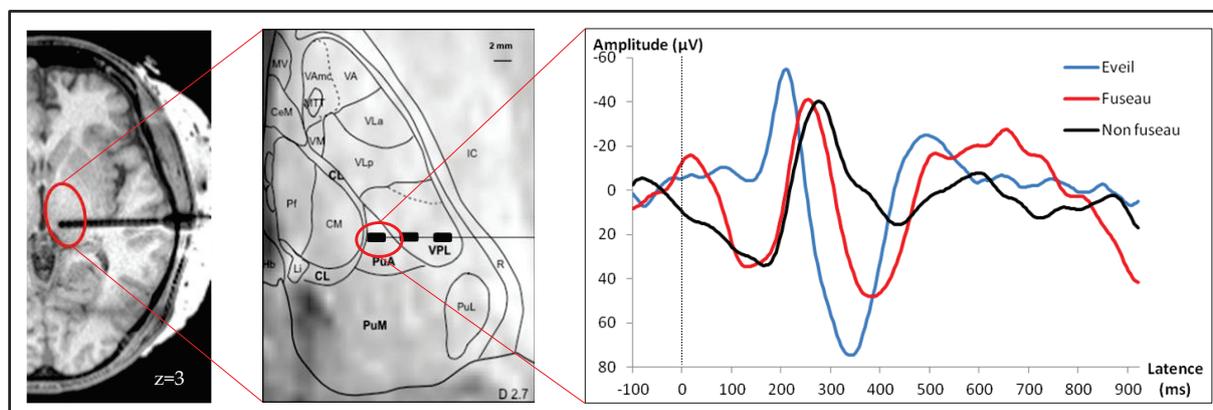


**Figure 5.** Grand-averages of LEPs (n=9 patients) recorded within the insular cortex (referential mode) according to stimulus condition. Left: anatomical sites of contacts in the insula (black dots) on a sagittal view of the mean MNI-normalized MRI of the 9 patients (MNI coordinate  $x=37$ ). Right: LEPs recorded from the insular cortex. Light area surrounding each trace represents SEM. All the traces have been latency-normalized according to the C1 peak and amplitude-normalized using the standard score unit (z-score). The amplitude of C1-C2 response did not differ between the Spindle and No Spindle conditions.

Accepted Article



## ANNEXE 2 : EXEMPLE DE POTENTIEL EVOQUE LASER THALAMIQUE EN SOMMEIL



**Annexe 2** : Réponse du thalamus à des stimulations nociceptives délivrées durant le stade N2 du sommeil lent. A gauche : Coupe horizontale de l'IRM post-implantation passant par l'électrode thalamique. Au milieu : Agrandissement du thalamus et superposition de la coupe correspondante de l'Atlas du Thalamus Humain (Morel *et al.*, 1997). Les trois rectangles noirs représentent les trois contacts implantés dans le thalamus. A droite : potentiels évoqués laser enregistrés sur le contact thalamique le plus profond, localisé dans le pulvinar antérieur (PuA), à des stimulations délivrées à l'éveil (bleu), pendant un fuseau détecté sur ce même contact thalamique (rouge) et en l'absence de fuseau détecté sur ce contact (noir).

## ANNEXE 3 : PRESENTATIONS ORALES ET POSTERS

---

### I. Présentations orales

L. Claude, G. Prados, M. Castro, B. De Blay, C. Perchet, S. Mazza, L. García-Larrea, H. Bastuji. Les fuseaux de sommeil n'inhibent pas la réponse corticale à la douleur : étude par enregistrements de scalp et intracérébraux. Congrès de la SFRMS (Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil) 2012, Bordeaux. *Médecine Sommeil* **10**, 48–49.

L. Claude. When pain awakes you. In search of the factors influencing the disruption of sleep by nociceptive stimuli. Congrès de la SDN (Société Des Neurosciences) 2013, session présentations de projets de thèses financées par l'ARC2, Lyon.

L. Claude, J.-B. Sauzeau, L. Mikula, C. Perchet, M. Magnin, L. Garcia-Larrea, S. Mazza, H. Bastuji. Modulation of nociceptive information processing during paradoxical sleep: an intracerebral recording study. Workshop Sommeil 2013, Lyon.

L. Claude, G. Prados, M. Castro, B. De Blay, C. Perchet, L. García-Larrea, S. Mazza, H. Bastuji. Sleep spindles do not inhibit behavioural and cortical responses to nociceptive stimuli: a surface and intracerebral electrophysiological study. Workshop Sommeil 2014, Lyon.

### II. Posters

J.B. Sauzeau, L. Claude, C. Perchet, M. Magnin, L. Garcia-Larrea, H. Bastuji, S. Mazza. Les fluctuations de l'activité thalamique lors du sommeil paradoxal modulent le traitement de l'information nociceptive chez l'Homme. Congrès de la SFRMS (Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil) 2012, Bordeaux. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* **43**, 140.

L. Claude, G. Prados, M. Castro, B. De Blay, C. Perchet, S. Mazza, L. García-Larrea, H. Bastuji. Sleep spindles does not inhibit pain cortical responses: a study with scalp and intracerebral recordings. Congrès « Horizons in Clinical Neurophysiologie »

BSCN (British Society for Clinical Neurophysiology) et SNCLF (Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française) 2013, Oxford. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* **43**, 318.

L. Claude, J.-B. Sauzeau, L. Mikula, C. Perchet, M. Magnin, L. Garcia-Larrea, S. Mazza, H. Bastuji. Modulation of nociceptive information processing during paradoxical sleep: an intracerebral recording study in Humans. Congrès de la SFETD (Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur) 2013, Paris.

L. Claude, J.-B. Sauzeau, L. Mikula, C. Perchet, M. Magnin, L. Garcia-Larrea, S. Mazza, H. Bastuji. Modulation of nociceptive information processing during paradoxical sleep: an intracerebral recording study in Humans. Congrès de l'EFIC (European Federation of IASP chapters) 2013, Florence.

L. Claude, G. Prados, M. Castro, B. De Blay, C. Perchet, L. García-Larrea, S. Mazza, H. Bastuji. Sleep spindles do not inhibit behavioural and cortical responses to nociceptive stimuli: a surface and intracerebral electrophysiological study. Congrès de l'ESRS (European Sleep Research Society) 2014, Tallinn.

L. Claude, L. Callegari, C. Perchet, S. Mazza, L. Garcia-Larrea, H. Bastuji. Are sleep spindles inhibitory for pain? A high-density electrophysiological study. Congrès de l'ECCN (European Congress on Clinical Neuro-physiology) 2015, Brno.