

# Sommeil et Trisomie 21

Limoges 20-21 Mars 2009

J. London

Professeur Université Paris-Diderot

Présidente de l'AFRT

# Caracteristiques du sommeil autres qu'apnées dans le syndrome de Down

- **Fragmentation** : éveils fréquents non liés aux apnées

Sommeil paradoxical : **PS** ↓ = **REM** ↓

Sommeil indifférencié: ↑

fréquences des mouvements oculaires ↓

- **Dans les périodes sans apnées**

- ↑ des faibles fréquences (fonction sympathique)

- ↓ des hautes fréquence ( fonction vagale

***Suggérant des anomalies fonctionnelles  
du tronc cérébral***

# Objectifs de la recherche

- **Mieux décrire** la pathologie pour mieux comprendre
- **350 gènes présents en trois exemplaires mais lesquels sont plus importants pour tel ou tel aspects de la pathologie ??**
- **Obtenir**
  - des modèles cellulaires
  - des modèles animaux
- **Comprendre les bases moléculaires des déficits**
- **Envisager des thérapeutiques**

**Les gènes humains sont conservés chez la souris , la drosophile ,  
*c.elegans***

- dans leur séquence**
- dans leur fonction**
- dans leur expression dans les dans les divers tissus, au cours du développement et du vieillissement**

**Dans le cas de la Trisomie 21**

**Les gènes sont normaux**

**et sont en 3 exemplaires au lieu de 2**

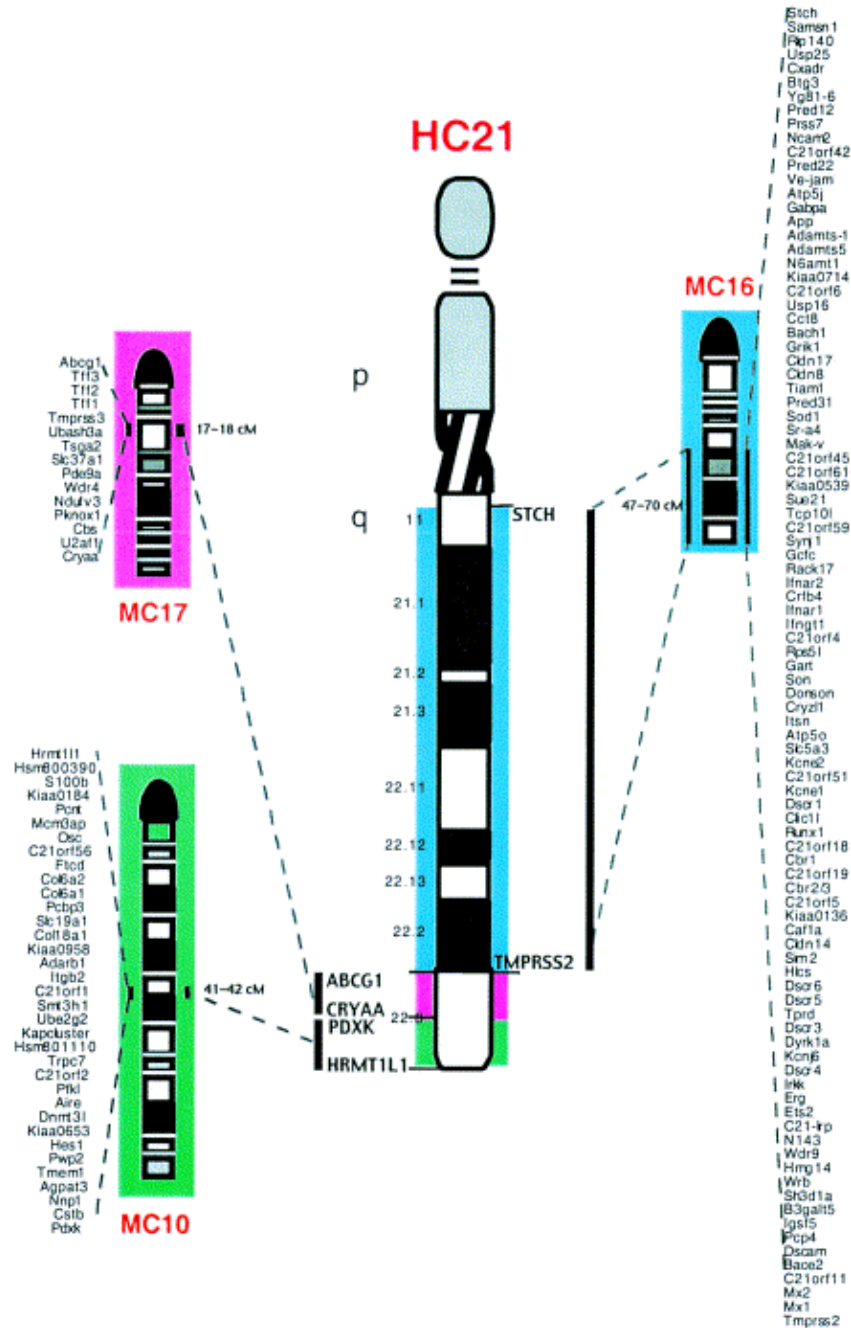
**Beaucoup sont conservés chez la souris et on peut donc faire des modèles de souris pour comprendre la pathologie humaine**

Dans le cas de la Trisomie 21  
**Les gènes sont normaux  
et sont en 3 exemplaires au lieu de 2**

**→ 4 types de modèles de souris**

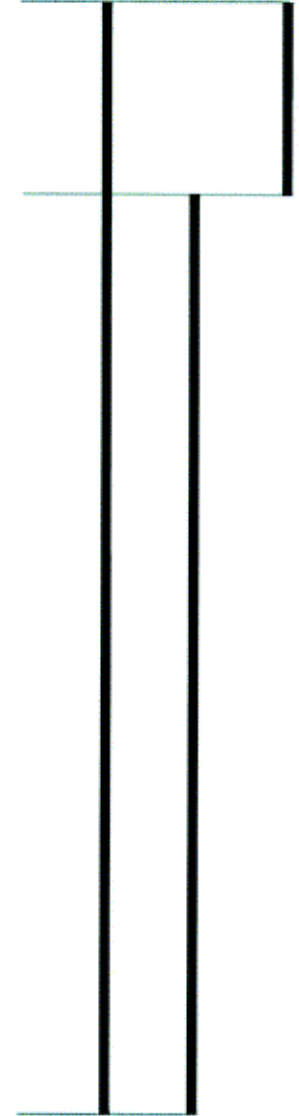
- Souris transgéniques pour **un** gène humain (TgSOD1, TgDYRK1A, TgAPP)
- Souris transgéniques pour **plusieurs** gènes humains.
- Souris transgéniques pour un **grand nombre** de gènes homologues à ceux du chromosome 21: nommées **souris trisomiques 16 partielles** ( 54 à 109 gènes homologues à ceux du 21 humain).
- Souris comportant le bras long du chromosome 21 (TC1)

# Homologues murins du chromosome 21



## Mouse partial trisomies

Ts65Dn Ts1Cje Ms1Ts65



Que peut t-on faire avec ces souris

**TOUT**

- **Des études de comportement et de mémorisation de tâches** (piscine de Morris (MWM), reconnaissance d'objet, marche et équilibre etc)
- **Des études de sommeil** (fragmentation du sommeil)
- **Des études sur la peau, sur l'œil**
- **Des études sur le vieillissement**
- **Des études sur les anomalies du système immunitaire, les leucémies, les cancers etc**
- **Des études pharmacologiques**

# Réseaux de neurotransmetteurs impliqués dans le sommeil et l'éveil

- Cholinergique: l'acetylcholine est essentielle pour les neurones au cours du REM et de l'éveil
- GABAnergique: ↑ during REM
- Histaminergique: actif lors de l'éveil et est impliqué lors des réveils
- Serotoninergique: il est peu important lors du NREM et minimal en REM. Très bas niveau en cas de dépression. Importance de la mesure du relargage du 5HydroxyTryptophane (5'HT)
- Plusieurs autres spécifiques de certains types de neurones



# Metabolisme et sommeil

- Le cerveau a besoin presque exclusivement de glucose comme source d'énergie. Le glucose est transporté du sang vers les neurones et les cellules gliales par des transporteurs dont l'un est sur le chromosome 21 (*glut1*).
- Certains régulateurs du métabolisme du **Calcium** sont modifiés au cours du sommeil (de nombreux gènes du chromosome 21 sont liés au calcium : *Dyrk1a, PCP4*)
- **L'Adenosine** est impliqué entre autres, comme modulateur au niveau synaptique, comme neuroprotecteur contre l'hypoxie et dans le sommeil.
- Le métabolisme du **cholesterol** est connecté à certains gènes *Ts21*

# Exemples de travaux sur le sommeil

- Dans un modèle pharmacologique de dépression réalisé chez la souris une fragmentation de sommeil a été mise en évidence ainsi qu'un mauvais fonctionnement des récepteurs lié à la sérotonine (Popa D. and J. Adrien, 2006)
- Des anomalies du sommeil ont été mises en évidence dans des souris modèles de la maladie d'Alzheimer et ont montré des anomalies de la transmission des récepteurs cholinergiques. Ils ont aussi montré l'efficacité du Donepezil (Inhibiteur de l'acétylcholine esterase) et de l'immunisation anti A $\beta$  (Wisor JP 2005) à promouvoir un meilleur sommeil.

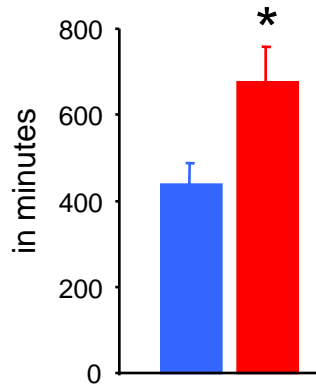
# Sleep alterations in homozygous hSOD1 mice

Alexandre et al., INSERM U677, Paris

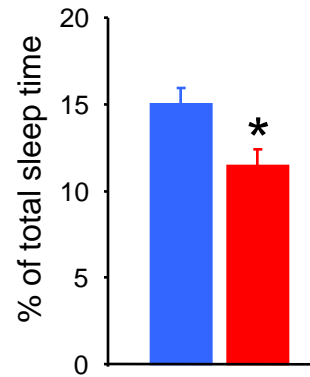
■ controls  
■ hSOD1

## REM sleep

### Spontaneous REM sleep latency



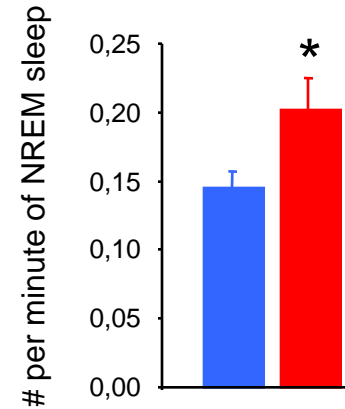
### REM sleep amounts



- **lengthened spontaneous REM sleep latency**
- **decreased REM sleep amounts**

## Non-REM sleep

### Brief awakenings within non-REM sleep *as an index of sleep fragmentation*



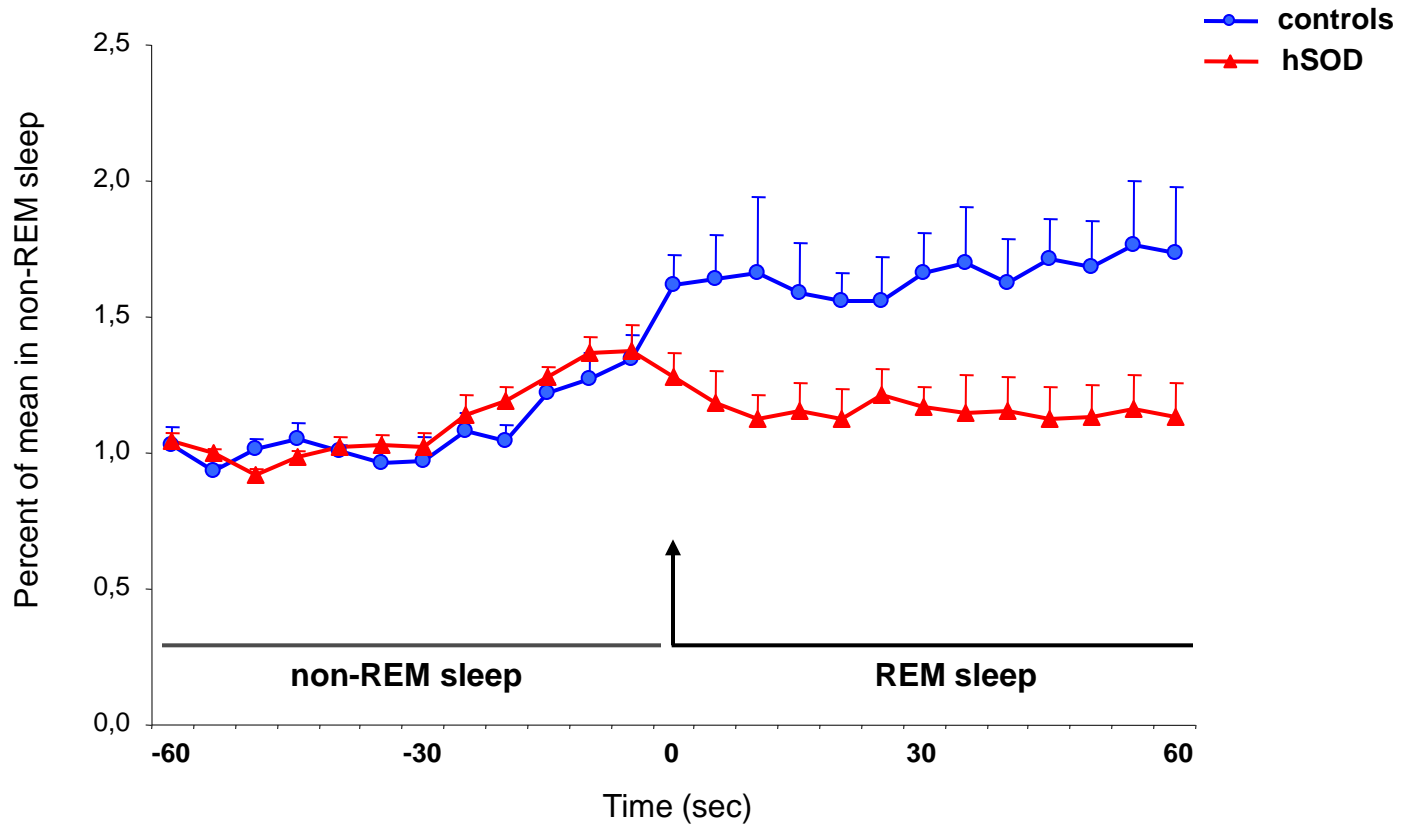
- **more fragmented sleep**
- no significant differences in the total amounts of wakefulness and non-REM sleep per 24 h

Results are expressed for the entire light-dark cycle (24 h)

***mimick sleep alterations observed in children with Down syndrome***

# Electro-encephalographic alterations in homozygous hSOD1 mice

## EEG theta band at NREM sleep-REM sleep transition



➤ less intense REM sleep ?

# Travaux récents de D. Colas aux USA

- Le travail a été réalisé sur deux modèles de souris contenant respectivement 138 et 83 gènes (Ts65Dn et TS1Cje) et ont montré des anomalies significatives seulement pour les Ts65Dn
- Parmi les gènes manquant dans les souris ne montrant pas d'anomalies figurent les gènes SOD et APP pour lesquelles nous avons dans notre étude montré des anomalies
- Les anomalies trouvées dans les souris Ts65Dn ressemblent à celles que nous avons trouvées avec les souris TgAPP
- D'où l'idée que la surexpression de l'APP joue un rôle dans la présence de ces anomalies (similarité avec les souris modèles d'Alzheimer)

# Sommeil et dépression

- Les patients atteints de trisomie 21 ont des anomalies du sommeil ainsi qu'un stress souvent permanent (biologique et sociétal)
- Sont-ils déprimés: non!! Sauf dans certains cas et les médicaments marchent assez souvent mal!!
- D'où la nécessité d'étudier mieux et sur le plan clinique et avec les modèles de souris les mécanismes sous-jacents à la dépression en utilisant les modèles de souris T21

# **Notre propre travail**

## ***EA3508, Université Paris-Diderot***

En 2004 nous avons commencé un travail sur le sommeil chez des souris surexprimant des gènes du chromosome 21 collaboration avec le Dr.N. Sarda et D. Colas à Lyon

- 1) Souris transgéniques pour le gène hSOD1 gene (Colas D. 2004)**
- 2) Souris transgéniques pour le gène hAPP (Colas D. 2005)**
- 3) Souris transgéniques pour le gène hSOD1 et souris TsCJe (contenant 83 gènes en 3 copies collaboration avec le groupe du Dr. J. Adrien(Inserm U288, CHU Salpêtrière, Paris )**

**DEPRESSION**

**SOMMEIL**

patient déprimé

→ altération du sommeil

effet antidépresseur

← privation de sommeil

traitement antidépresseur chronique

neurones 5-HT sont inactifs pendant le sommeil

hypofonctionnement du système 5-HT

augmentation de la neurotransmission 5-HT (désensibilisation des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub>)

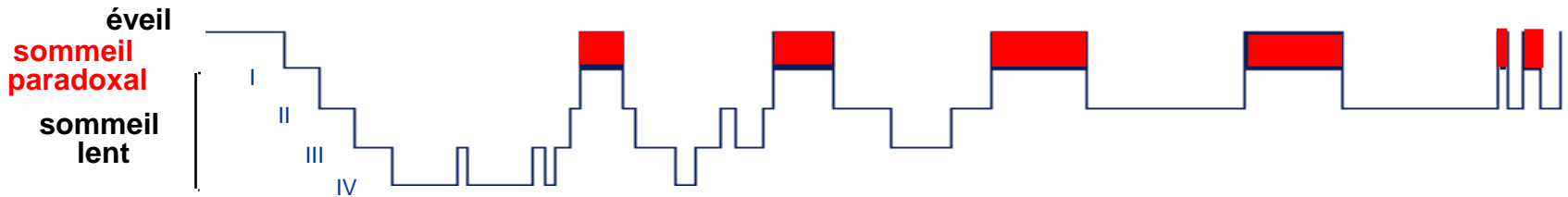
les inhibiteurs de la recapture de 5-HT diminuent le sommeil

**SYSTÈME SERONINERGIQUE**

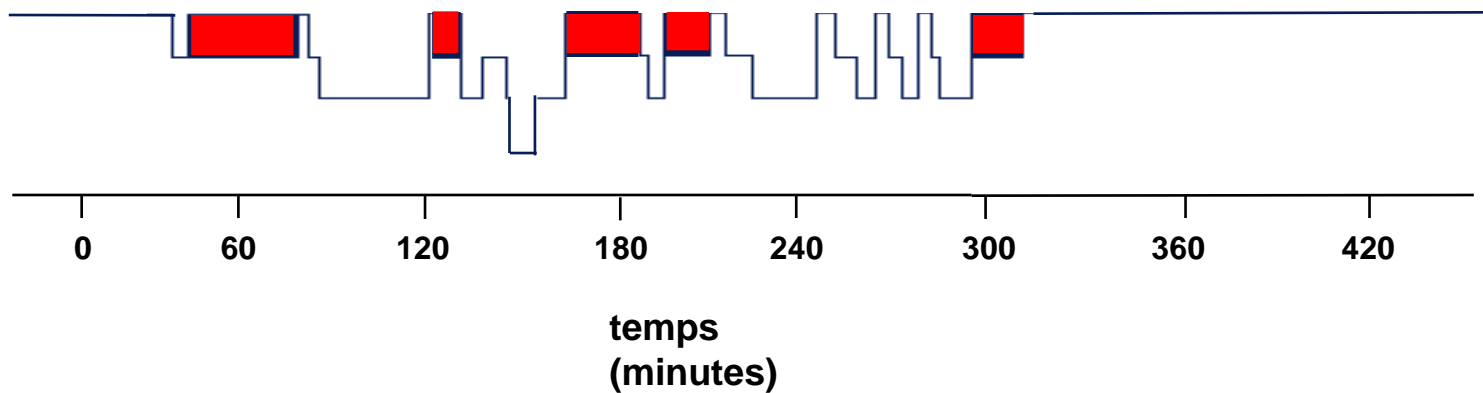


# Organisation du sommeil chez le patient déprimé

## sujet témoin



## patient déprimé



- Insomnie d'endormissement
- Survenue précoce du sommeil paradoxal
- Absence de sommeil lent profond
- Réveil précoce
- Fragmentation du sommeil