

## **DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT**

**(Arrêté du 25 mai 2016)**

Date de la soutenance : **02 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur Yanlong HOU**

Titre de la thèse : Mécanismes non-visuels impliqués dans la régulation veille-sommeil par la lumière chez les souris et les humains

### **Résumé**



Le sommeil et l'éveil sont deux états comportementaux essentiels chez les animaux, l'alternance entre eux étant régie par l'interaction des systèmes circadien et homéostatique. Le système circadien est principalement régulé par des signaux environnementaux, en particulier la lumière, tandis que le système homéostatique dépend de la durée de l'éveil antérieur, les périodes d'éveil plus longues entraînant une plus grande demande de sommeil. Avec les progrès technologiques, les lampes à incandescence, fluorescentes et LED sont depuis devenues les principales sources de lumière artificielle la nuit. L'allongement des heures d'éclairage a apporté une grande commodité à notre vie, mais a également entraîné des effets négatifs. Dans le contexte de l'horloge circadienne, les effets de la lumière sur les fonctions physiologiques sont omniprésents. Les perturbations circadiennes courantes sont le décalage horaire social et le travail posté. À court terme, l'exposition à la lumière peut altérer gravement le sommeil, la cognition et l'humeur, tandis que les effets chroniques à long terme incluent des risques accrus de troubles métaboliques, de problèmes cardiovasculaires et de cancer. En dehors du cadre circadien, la lumière peut avoir des effets aigus, comme l'endormissement des rongeurs nocturnes. Chez l'homme, elle entraîne une augmentation de la température

corporelle, une amélioration de la vigilance, de l'attention et des temps de réaction. Cependant, la lumière artificielle ne disparaît pas lorsque nous nous endormons. Les lumières des lampadaires, des panneaux d'affichage des bâtiments et des appareils électroniques restent allumées toute la nuit. On ne sait pas encore si ce type de lumière de faible intensité affecte notre physiologie et il faut élucider les mécanismes sous-jacents à ces effets. À l'aide de modèles de souris knockout génétique et de techniques DREADD, l'implication de l'histamine et de l'orexine dans la régulation du sommeil par la lumière a été étudiée. De plus, dans un environnement de laboratoire hautement contrôlé, les effets potentiels de la lumière de faible intensité pendant le sommeil sur les fonctions physiologiques humaines ont été étudiés. Chez les souris, les souris HDC<sup>-/-</sup> et Orexin<sup>-/-</sup> ont toutes deux montré une réponse réduite aux impulsions lumineuses pendant la nuit biologique par rapport aux souris de type sauvage. Cependant, les souris HDC<sup>-/-</sup> ont montré une réponse plus retardée (25 contre 15 minutes après l'allumage de la lumière) et une plus grande réduction de l'amplitude, à la fois du comportement et de l'activité corticale, que les souris Orexin<sup>-/-</sup>. Chez les souris hM4Di-HDC-cre, leur réponse à une seule impulsion lumineuse est similaire à celle des souris HDC<sup>-/-</sup> après une inhibition chimio génétique aiguë des neurones histaminiques par le ligand DREADD deschloroclozapine (0,3 mg/kg, per os), la lumière induisant le SWS de manière significative par rapport à l'administration de solution saline (induction du SWS : 15 contre 6 minutes,  $p = 0,0016$ ). Ces résultats indiquent que les neurotransmetteurs d'éveil histamine et orexine sont tous impliqués dans les effets d'induction du sommeil par la lumière chez les souris nocturnes, et l'histamine est essentielle pour susciter une réponse immédiate et soutenue à la lumière chez les souris. Dans l'étude humaine, la lumière de faible intensité pendant le sommeil a affecté l'architecture du sommeil, entraînant une fragmentation accrue du sommeil, avec une augmentation significative de l'éveil après l'endormissement dans la condition de 20 lux. La température corporelle et les niveaux de glucose ont également été affectés, bien que selon des schémas temporels variables. Au-delà de ses effets durant la nuit, l'exposition lumineuse influence la sensibilité à la lumière matinale et les fonctions cognitives du lendemain. Ainsi, la lumière de faible intensité durant la période de sommeil impacte en partie les fonctions physiologiques humaines.

**Mots-clés :** lumière, sommeil, circadien, humain, souris,