



HAL
open science

Relation entre les perturbations du cycle veille-sommeil et la charge amyloïde cérébrale chez les sujets âgés

Eric Ettore

► **To cite this version:**

Eric Ettore. Relation entre les perturbations du cycle veille-sommeil et la charge amyloïde cérébrale chez les sujets âgés. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02341713

HAL Id: dumas-02341713

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02341713v1>

Submitted on 31 Oct 2019

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.



Faculté de médecine de Nice

RELATION ENTRE LES PERTURBATIONS DU CYCLE VEILLE-SOMMEIL ET LA
CHARGE AMYLOIDE CEREBRALE CHEZ LES SUJETS AGES

Thèse présentée et soutenue publiquement en vue de l'obtention du
Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Par

Eric ETTORE

Octobre 2018

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Philippe ROBERT

Président

Madame la Professeur Florence ASKENAZY

Assesseur

Monsieur le Professeur Michel BENOIT

Assesseur

Monsieur le Professeur Marc RAUCOULES-AIME

Assesseur

Monsieur le Docteur Renaud DAVID

Assesseur et directeur de thèse

UNIVERSITE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

Liste des professeurs au 1^{er} Septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUE Patrick
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. DELLAMONICA Jean Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservatrice de la bibliothèque	Mme AMSELLE Danièle
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc
M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIÈRE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CANIVET Bertrand
M. CASSUTO Jill-patrice
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DESNUELLE Claude
M. DOLISI Claude
M. FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves

M. GRELLIER Patrick
M. GRIMAUD Dominique
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André
M. JOURDAN Jacques
M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. ORTONNE Jean-Paul
M. PRINGUEY Dominique
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. ZIEGLER Gérard

MCA Honoraires

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
		Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FENICHEL Patrick	Médecine Interne (53.01)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Ophtalmologie (55.02)
M.	GASTAUD Pierre	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GILSON Éric	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Nutrition (44.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	HOFMAN Paul	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	ICHAÏ Carole	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Physiologie- médecine vasculaire
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Pneumologie (51.01)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MARTY Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MICHIELS Jean-François	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Génétique (47.04)
Mme	PAQUIS Véronique	Neurochirurgie (49.02)
M.	PAQUIS Philippe	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROBERT Philippe	O.R.L. (55.01)
M.	SANTINI Joseph	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	THYSS Antoine	
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme ASKENAZY-GITTARD Florence		Pédopsychiatrie (49.04)
M. BAQUÉ Patrick		Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. BARRANGER Emmanuel		Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BÉRARD Étienne		Pédiatrie (54.01)
Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence		Cancérologie – Génétique (47.02)
M. BONGAIN André		Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme BREUIL Véronique		Rhumatologie (50.01)
M. CASTILLO Laurent		O.R.L. (55.01)
M. DE PERETTI Fernand		Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M. DRICI Milou-Daniel		Pharmacologie Clinique (48.03)
M. FERRARI Émile		Cardiologie (51.02)
M. FERRERO Jean-Marc		Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. GIBELIN Pierre		Cardiologie (51.02)
M. GUGENHEIM Jean		Chirurgie Digestive (52.02)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel		Cancérologie – Radiothérapie (47.02)
M. LONJON Michel		Neurochirurgie (49.02)
M. MOUNIER Nicolas		Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. PADOVANI Bernard		Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. PICHE Thierry		Gastro-entérologie (52.01)
M. PRADIER Christian		Épidémiologie, Économie de la Santé et
Mme RAYNAUD Dominique		Prévention (46.01)
M. ROSENTHAL Éric		Hématologie (47.01)
M. SCHNEIDER Stéphane		Médecine Interne (53.01)
M. STACCINI Pascal	(46.04)	Nutrition (44.04)
M. THOMAS Pierre		Biostatistiques et Informatique Médicale
		Neurologie (49.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01) Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALIER Nicolas	
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01) Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	SADOUL Jean-Louis	
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGREGES

Mme LANDI Rebecca Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
	BERNARD-POMIER	
Mme	Ghislaine	Immunologie (47.03) Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	BRONSARD Nicolas	
	BUREL-VANDENBOS	
Mme	Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
	MUSSO-LASSALLE	
Mme	Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03) Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TESTA Jean	(46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	HURST Samia	Thérapeutique (48.04)
M.	PAPA Michel	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale (53.03)
Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne Médecine Interne Option
M.	BROCKER Patrice	Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation Coordination prélèvements d'organes
M.	JAMBOU Patrick	Chirurgie maxilo-faciale
M.	ODIN Guillaume	Onco-Hématologie
M.	PEYRADE Frédéric	Psychiatrie
M.	PICCARD Bertrand	Santé Publique
M.	QUARANTA Jean-François	

REMERCIEMENTS

A Notre maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur ROBERT,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury et de juger ce travail.

Au cours de mon internat, vous m'avez accueilli dans votre service et fait participer à de nombreux projets de recherches, ce qui m'a fait découvrir puis renforcer mon intérêt pour ce domaine.

Vous m'avez beaucoup apporté et permis de progresser, votre dynamisme et votre rigueur scientifique est un modèle pour nous.

Je suis fier de faire parti de vos élèves et de pouvoir continuer à travailler au sein de votre équipe de recherche.

A travers ce travail, veuillez trouver l'expression de mon plus grand respect.

A notre maître,

Madame le Professeur ASKENAZY,

C'est un grand honneur que vous nous faites d'accepter de juger ce travail.

J'ai eu la chance d'avoir été interne dans votre service à deux reprises.

J'admire le dévouement que vous apportez à la formation universitaire.

Les formations cliniques et scientifiques reçues dans votre service m'ont permis de beaucoup progresser et d'orienter mes choix professionnels.

A travers ce travail, veuillez trouver l'expression de mon plus grand respect.

A notre maître,

Monsieur le Professeur BENOIT,

C'est un grand honneur que vous nous faites d'accepter de juger ce travail.

Lors de mon internat, j'ai eu la chance de pouvoir travailler à vos côtés et j'ai pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles.

J'admire votre engouement à partager vos connaissances et votre disponibilité auprès des internes.

Je suis fier de pouvoir continuer à travailler dans votre service.

A travers ce travail, veuillez trouver l'expression de mon plus grand respect.

A Notre maître,

Monsieur le Professeur RAUCOULES-AIME,

C'est un grand honneur que vous nous faites d'accepter de juger ce travail.

Lors de mon dernier semestre d'internat, j'ai eu la chance de pouvoir travailler à vos côtés pendant les séances d'ECT. J'ai pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles.

J'admire votre regard sur les pathologies psychiatriques et votre soutien à notre discipline.

A travers ce travail, veuillez trouver l'expression de mon plus grand respect.

A notre maître,

Monsieur le Docteur DAVID,

Renaud, tu m'as fait l'honneur de diriger ce travail.

Tout au long de mon internat tu as su m'orienter et me guider dans mes choix professionnels.

J'ai beaucoup appris et progressé à tes côtés et ton soutien a toujours été précieux.

J'ai eu la chance de t'avoir comme directeur de Master II et de thèse.

Tes qualités humaines et ta bonne humeur ont toujours rendu le travail agréable et plaisant.

Ça me donnerait presque envie de refaire une thèse !

En bref, difficile d'imaginer un meilleur directeur de thèse que toi.

J'espère que nous pourrions continuer à travailler ensemble, mais surtout reprendre le vélo !

A mes parents et ma sœur,

Je vous aime plus que tout, sans vous rien n'aurait été possible.

A Christian,

Tu as toujours été là et nous a toujours soutenu, on a vraiment de la chance de t'avoir.

A la famille, JR, Charly et Gérard.

A mes amis,

Aux pejhones, Manu, Gautier, FX et tout ces souvenirs.

A Audrey et Justine qui cadrait le groupe.

A Estelle et Thib le couple parfait.

A la team Manon, Pierre, Arda, Léo, Quinal, Alex, Célia, Rémy.

A ma marraine Camille.

A ma fillote Maude.

A mes chefs,

A Laurent, un énorme merci pour ton soutien et ton aide dans les moments difficiles, sans toi ça aurait été clairement plus compliqué. Je suis vraiment content de bosser avec toi, j'espère qu'il y aura des grosses sessions surf !

Au Dr Serret, Merci pour tout ce que vous m'avez appris, je garde un super souvenir de ce stage, de votre bonne humeur et passion de la pédopsy.

A Ségolène, j'ai adoré travailler avec toi, quel plaisir de partager tes connaissances et ta bonne humeur, je regrette quand même cette pizza aux truffes...

A Jean-François, j'ai adoré bosser avec toi, j'ai appris pleins de choses. En fait, on n'a pas l'impression de travailler grâce à ta joie de vivre et ton sens de l'humour !

A Nicolas, je suis content de t'avoir connu à Monaco, j'espère qu'on va se retrouver au squash !

Au Dr Szekely, merci pour ton engouement à partager tes connaissance... et pour ma lere sismo !

Au Dr Aubin, merci pour ce stage.

A Aurélie, merci de m'avoir formé aux troubles cognitifs.

A Stéphanie, j'ai adoré ce stage, en grande partie grâce à toi, j'ai vraiment progressé à tes côtés, toujours dans la bonne humeur.

A Valérie qui m'a initié dans mon nouveau métier, tu as toujours été de bon conseil.

A Nathalie, je suis ton plus grand fan d'entretien !

Au Dr Dor, merci pour ce que vous m'avez appris.

A Louise-Emilie, j'ai quand même fait ma 1ere garde avec toi !

A Anna qui m'a remis dans le droit chemin.

A Laure, je regrette de pas avoir été ton interne, je pense que ça aurait été vraiment cool.

A Bruno, je suis fan de tes cours depuis l'externat et tu soutiens l'OGCN.

A Camille, heureusement que tu mets l'ambiance au M.

A Claire et la phénoménologie.

A mes co-internes,

A Brian, Camille, Etienne que je suis heureux d'avoir rencontré même si vous n'êtes pas très bons au baby. Et bien sur à Marion, Léa et Hélène.

A Ariane et Célia, heureusement que vous êtes là pour mettre un peu d'ordre dans tout ça.

A Caro, Tommy et Marianne, sans vous ça aurait été compliqué ce 1^{er} semestre !

A Gwladys, parce que la MPR c'était quand même un stage et pour ton soutien dans mon choix de spécialité !

A Anamaria, parce que t'es chiante mais heureusement que t'es là.

Aux potes de l'AIPN,

Maeva, Vitto et Laura parce que les restau réunions c'était cool quand même.

Aux équipes,

A Cécile et Camille et à la pétanque.

Au M1A, à Sandra, Maelle, Magalie, Virginie, Alex, Christelle, Gilles et Michelle, l'équipe parfaite ! Je vous en veux pas trop Mag et Maelle promis !

A l'équipe de Monaco grâce à qui aller en stage = vacances, j'ai adoré ces 6 mois même si je suis nul au concours photo.

A Carine, Evelyne, Nana, Sarah, Magalie, Isa, Roxane, Elodie, Benji, Sonia, Mélanie.

A toute l'équipe du CMRR avec qui ça a toujours été un plaisir de travailler.

Le meilleur pour la fin, à Léa et notre dolce vita.
Merci pour le soleil et ton soutien incommensurable.

Table des matières

1	Introduction.....	19
1.1	Définition biologique de la maladie d'Alzheimer.....	19
1.2	Caractériser les stades de la maladie d'Alzheimer par des biomarqueurs	20
1.3	Sommeil et maladie d'Alzheimer.....	22
1.3.1	Le sommeil normal	22
1.3.2	Le sommeil au cours du vieillissement.....	23
1.3.3	Sommeil et maladie d'Alzheimer	26
1.3.4	Impact du sommeil sur la transition entre la phase préclinique et la phase symptomatique de la maladie d'Alzheimer.	28
1.3.5	Peptide β amyloïde et sommeil.....	30
1.3.6	Hypothèses physiopathologiques.....	32
2	Objectifs.....	42
3	Matériels et méthodes.....	43
3.1	Avant propos concernant l'étude INSIGHT	43
3.2	Rationnel de l'étude	43
3.3	Participants.....	43
3.4	Outils d'évaluation	44
3.4.1	Evaluation cognitive	44
3.4.2	Actigraphie.....	44
3.4.3	IRM cérébral	48
3.4.4	PET-TDM amyloïde	48
3.5	Analyses statistiques	49
4	Résultats.....	50
4.1	Caractéristiques des patients	50
4.2	Analyses comparatives.....	55
4.3	Analyses de corrélation.....	61
5	Discussion	67
6	Conclusion	81
7	Annexes	83
8	Références.....	89

Abréviations :

APOE : Apolipoprotéine E

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

BMI : Body Mass Index

CATI : Centre pour l'Acquisition et le Traitement des Images

CIM : Classification Internationale des Maladies

CPM : Coups Par Minutes

CSF : Cerebrospinal Fluid

DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux

EEG : Electroencéphalogramme

GABA : Acide Gamma Amino-Butyrique

HR : Hazard Ration

IC : Intervalle de Confiance

IMC= Indice de Masse Corporelle

ISF : Interstitial Fluid = Liquide interstitiel

LC : Locus Coreleus

LE : Latence d'Endormissement

LCR : Liquide céphalo-Rachidien

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI : Mild Cognitive Impairment

MMSE : Mini Mental State Examination

NMDA : Acide N-Méthyl D-Aspartique

OR : Odd Ratio

PA : Personne-Année

RR : Risque Relatif

SLP : Sommeil Lent Profond

SNC : Système Nerveux Central

SUVr : Ratio d'Absorption Standard

SWA : Slow Wave Activity

TTL : Temps Total passé au Lit

TTS : Temps Total de Sommeil

WASO : Wake After Sleep Onset

1 Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est la première cause de démence dégénérative dans le monde. Sa prévalence actuelle est estimée à 6-8% après 65 ans et l'incidence augmente de façon exponentielle avec l'âge, variant d'environ 2,4 pour 1000 personnes-année (PA) entre 65 et 69 ans à plus de 50 pour 1000 PA après 85 ans. [1]

En raison du vieillissement de la population, le nombre de personnes démentes est estimé actuellement à environ 46 millions au niveau mondial et pourrait atteindre plus de 131 millions en 2050. (Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015 : The Global Impact of Dementia).

Il s'agit donc d'un véritable enjeu de santé publique, d'autant que la MA ne se résume pas à des troubles de la mémoire ou des symptômes neuro-psycho-comportementaux, elle retentit également sur l'autonomie, l'état de santé somatique global ainsi que sur l'entourage.

1.1 Définition biologique de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par une dégénérescence neuronale progressive qui débute habituellement au niveau des régions cérébrales temporales internes puis s'étend au reste du cerveau.

Il existe deux types de lésions identifiées à ce jour comme étant à l'origine de cette mort neuronale.

Premièrement, l'accumulation et l'agrégation extra cellulaire au niveau cérébral de la protéine β amyloïde, formant à terme les plaques amyloïdes.

Deuxièmement, l'augmentation de la phosphorylation de la protéine Tau, protéine de structure des neurones, qui serait à l'origine de la dégénérescence neuro-fibrillaire et en partie induite par la toxicité des plaques amyloïdes.

Il est important de souligner qu'il existe plusieurs formes de la MA.

Elles diffèrent principalement par l'âge de survenue des symptômes et leurs évolutions.

On distingue les formes :

- Précoce, correspondant à 1% des cas environ et survenant généralement avant 50 ans.

Il s'agit d'une forme familiale avec une transmission monogénique.

- Avec agrégation familiale, représentant 5 à 8% des cas. Le déclin cognitif survient le plus souvent entre 55 et 60 ans.

- Sans agrégation familiale, dans la très grande majorité des cas (> 90%).

Il s'agit de formes à début tardif, en général après 60 ans.

Ces formes sont alors définies comme « sporadiques ».

1.2 Caractériser les stades de la maladie d'Alzheimer par des biomarqueurs

On distingue classiquement deux phases dans la maladie d'Alzheimer.

Tout d'abord, la phase d'expression clinique, phase la plus tardive, se définit par la présence de troubles cognitifs comprenant des troubles de la mémoire épisodique, des altérations des fonctions exécutives, une désorientation temporo-spatiale ou encore des modifications psychologiques et comportementales.

Ces derniers peuvent être objectivés par l'intermédiaire d'échelles cliniques que l'on regroupe sous le terme de bilan neuropsychologique.

Cependant, plus récemment il a été identifié une phase préclinique de la maladie d'Alzheimer caractérisée par l'absence de symptômes cliniques mais la présence de biomarqueurs spécifiques. [2]

En effet, l'existence de biomarqueurs a été validée par l'étude en phase préclinique de la forme familiale autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer. [3]

La présence de ces biomarqueurs permet de donner une signature biologique de la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer.

Ces biomarqueurs vont pouvoir mettre en évidence la protéine A β et Tau de plusieurs façons :
Premièrement par la mesure de leurs concentrations dans le liquide céphalorachidien (LCR) grâce à une ponction lombaire.

Deuxièmement, par la mesure de leurs dépôts cérébraux caractérisées par un PET-TDM amyloïde ou Tau, techniques d'imageries cérébrales basées sur l'administration d'un radio traceur spécifiquement dirigé contre les plaques amyloïdes et Tau.

Dans le premier cas, la mesure des concentrations protéiques dans le LCR va permettre d'extrapoler la présence de ces molécules au niveau cérébral alors que dans le second cas, par le PET-TDM, les dépôts cérébraux de ces protéines seront visualisés directement.

Enfin, il a été montré que la présence de ces biomarqueurs diagnostiquant la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer étaient présents 15 à 25 ans avant les premiers symptômes cliniques [4] ; [3] ; [5].

D'où l'importance de leurs détections pour une prise en charge la plus précoce possible de cette maladie.

Néanmoins, de récentes études s'attachant à mieux définir le diagnostic et les stades de la maladie d'Alzheimer proposent de mieux caractériser cette phase préclinique.

Alors que cette dernière est définie par la cooccurrence de la pathologie amyloïde et Tau mis en évidence par leurs biomarqueurs respectifs, certains auteurs se proposent de distinguer une phase antérieure nommée phase asymptotique à risque, définie cette fois comme la mise en évidence isolée d'une pathologie amyloïde ou Tau. [3]

Nous allons nous intéresser plus particulièrement, dans le cadre de notre étude, à l'évaluation de la pathologie amyloïde.

En phase asymptotique à risque, cette dernière pourra alors être mise en évidence par les biomarqueurs précédemment cités (décroissance du peptide A β 42 dans le LCR et dépôts amyloïdes cérébraux au PET-TDM).

Bien que le PET-TDM amyloïde et le taux soluble de A β 42 dans le LCR mesurent deux aspects différents de la pathologie amyloïde : pour le premier l'agrégation cérébrale d'A β 42 en plaques amyloïdes et pour le second, le niveau de monomères solubles dans le LCR qui est indirectement relié aux plaques amyloïdes, ces différences biologiques se montrent extrêmement concordantes.

En effet, une étude récente montre qu'en dichotomisant individuellement les participants en amyloïde positif ou négatif, les marqueurs LCR et PET-TDM se montrent en accord de 80 à 90%.

De plus, le PET-TDM apparaît comme étant plus fortement prédictif du déclin cognitif et de l'atrophie cérébrale, ce qui supporte l'idée que le PET-TDM est l'outil de mesure le plus précis notamment sur la progression de la maladie [6]

1.3 Sommeil et maladie d'Alzheimer

1.3.1 Le sommeil normal

Veille et sommeil se répartissent sur le nyctémère suivant une alternance différente en fonction de l'âge et des conditions physiologiques. En début de vie, l'organisation est polyphasique, puis se structure progressivement pour devenir biphasique chez l'adulte. Dans cette organisation duelle, le sommeil se définit par la succession de sommeil lent et de sommeil paradoxal sur une nuit de quatre à six cycles.

Ces cycles peuvent être entrecoupés par de brèves phases de veille calme ou micro-éveils, ou encore par des éveils, contribuant à la fragmentation du sommeil.

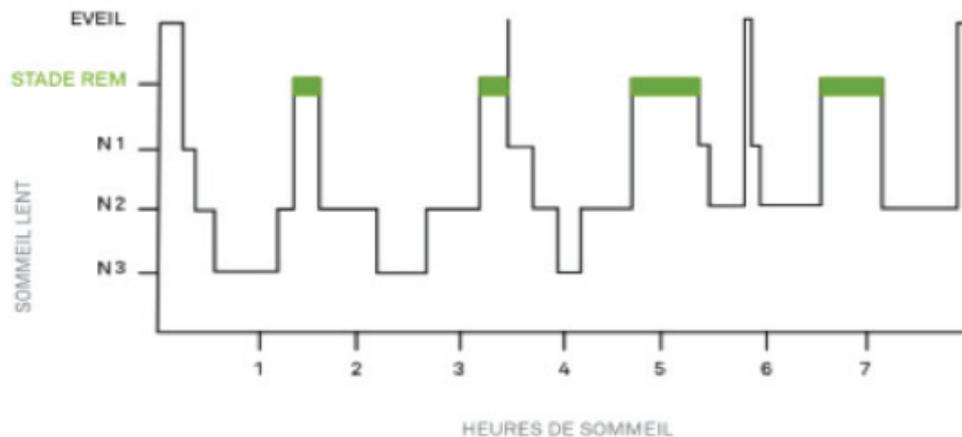


Figure 1 : Exemple d'hypnogramme chez l'adulte sain composé de quatre cycles de sommeil lent et de sommeil paradoxal.

Le sommeil est divisé en trois stades en fonction de la « profondeur » du sommeil. Les stades un et deux correspondent au sommeil lent léger, et le stade trois au sommeil lent profond.

Les données électroencéphalographiques (EEG) sur enregistrement du sommeil en polysomnographie permettent de caractériser ces trois stades [7]:

- Le sommeil lent léger est réparti en :
 - o Stade 1 avec une activité EEG thêta et des mouvements oculaires lents
 - o Stade 2 avec une activité EEG thêta associée à des fuseaux du sommeil (ou spindles) et des complexes K (grandes ondes biphasiques)
- Le sommeil lent profond est caractérisé par une activité EEG delta supérieure à 20%
- Le sommeil paradoxal se définit par une activité EEG thêta associée à des ondes en dents de scie, des mouvements oculaires rapides et une atonie musculaire

Le sommeil lent léger correspond schématiquement à 50% du temps total de sommeil et le sommeil lent profond approximativement à 25%, de même que le sommeil paradoxal.

Le sommeil lent profond est majoritaire en début de nuit.

A l'inverse, le sommeil paradoxal augmente au fur et à mesure des cycles de sommeil.

1.3.2 Le sommeil au cours du vieillissement

La connaissance des caractéristiques du sommeil normal et des modifications induites par le vieillissement sont un prérequis nécessaire à la compréhension des troubles du sommeil dans la MA.

Avec l'âge, le sommeil nocturne tend à diminuer alors que la durée totale de sommeil sur le nyctémère reste relativement stable du fait de l'augmentation du nombre et de la durée des siestes. [8]

Cliniquement, le processus de vieillissement est associé à une capacité à s'endormir relativement conservée mais une capacité à se ré-endormir altérée, ainsi qu'un sommeil plus instable, plus fragmenté avec une augmentation des éveils intra-sommeil. [9]

Une méta-analyse [10] sur plus de 3000 participants va dans le même sens, montrant que :

- L'augmentation de la latence d'endormissement augmente seulement de dix minutes en moyenne entre l'âge de 20 et 80 ans
- La durée de sommeil diminue à partir de l'âge de 18 ans d'environ 10 minutes par décennie
- L'augmentation du nombre et la durée des éveils après endormissement est importante avec une baisse de l'efficacité du sommeil de 3% par décennie

La répartition du sommeil redevient progressivement polyphasique avec des difficultés tant pour maintenir le sommeil que l'éveil. L'architecture du sommeil est plus fragmentée et le sommeil apparaît sensiblement plus fragile. [11]

Par ailleurs, il existe une tendance naturelle lors du vieillissement à l'avance de phase, c'est à dire à un coucher plus précoce et un lever également plus anticipé.

Enfin, il existe une importante réorganisation des différents stades de sommeil conduisant à une diminution du temps passé en sommeil lent profond (N3) et en sommeil paradoxal, ainsi qu'une augmentation du pourcentage de temps passé en sommeil lent léger (stades N1 et N2). [10]

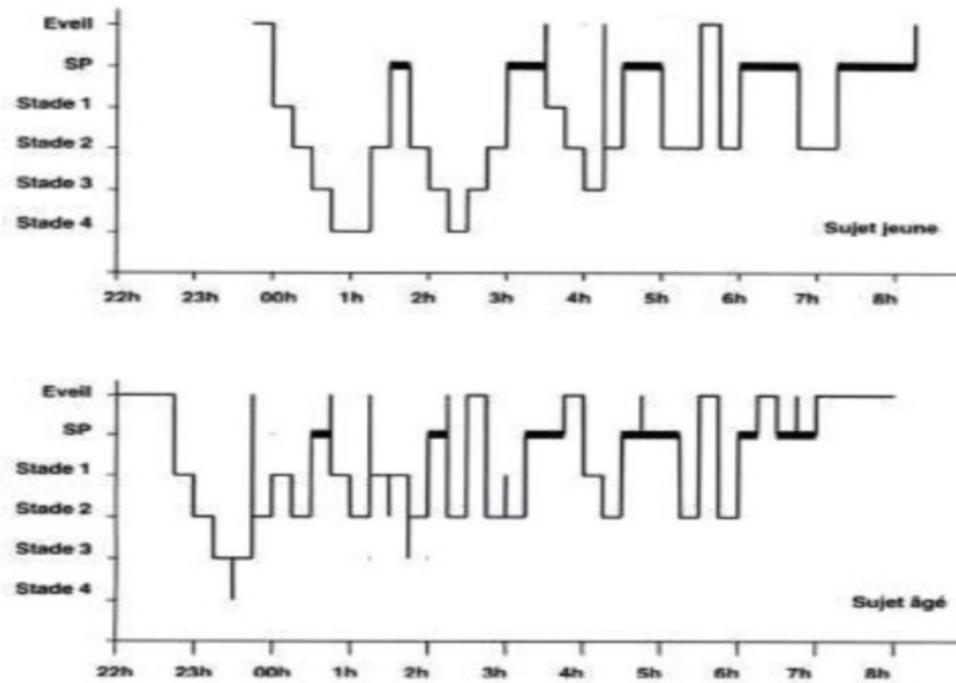


Figure 2 : Comparaison entre l'hypnogramme d'un sujet jeune et d'un sujet âgé.

On retrouve une avance de phase avec un coucher et lever plus précoce, un sommeil polyphasique avec de nombreux éveils nocturnes, ainsi que la faible présence de sommeil lent profond, uniquement en début de nuit.

Au delà des modifications de l'architecture globale du sommeil, il existe également de nombreuses modifications des caractéristiques électriques EEG au cours du vieillissement. Ces modifications interviennent notamment au cours du sommeil lent profond, où il existe une diminution de l'amplitude et de leur densité des ondes lentes aussi appelées Slow Wave Activity. [12]

Les spindles et ondes thêta et complexes K du sommeil lent léger diminuent également dans leur amplitude et leur densité. [13] ; [14] ; [15]

1.3.3 Sommeil et maladie d'Alzheimer

Les troubles du sommeil retrouvés au cours de la MA portent tout d'abord sur le sommeil de nuit.

En effet, les études polysomnographiques montrent des modifications de l'architecture du sommeil avec une exagération de celles retrouvées lors du processus de vieillissement chez les sujets sains. Certains auteurs les qualifient d'« hypervieillesse ». [16]

Il existe cependant certaines particularités [17]:

- L'augmentation du nombre et de la durée des éveils
- L'augmentation de la durée du stade 1 donc du sommeil lent léger
- La réduction du pourcentage de sommeil lent profond
- La réduction du pourcentage de sommeil paradoxal progressivement associé à la sévérité de l'atteinte
- La latence d'apparition du sommeil paradoxal, le nombre d'épisodes de sommeil paradoxal et leur densité restent inchangés au début de la maladie [18]
- La disparition progressive des graphoéléments (notamment complexe K) [19]
- Une diminution en nombre et en intensité des spindles [20]
- Une baisse du temps de sommeil total et de l'index d'efficacité du sommeil [20]

Les troubles du sommeil dans la MA portent donc sur le sommeil de nuit. Toutefois, il semble exister au cours de l'évolution de la maladie, une altération du rythme veille-sommeil. [20]

Effectivement, les éveils nocturnes vont s'aggraver pour aboutir à une vraie fragmentation du sommeil associée à un éveil matinal précoce et donc à une réduction importante du temps de sommeil.

Les sujets atteints de la MA vont pouvoir présenter une agitation nocturne liée à un ralentissement psychomoteur et à une somnolence diurne.

Plus les troubles cognitifs progressent, plus le temps passé au lit augmente avec de nombreuses siestes dans la journée, et plus les éveils nocturnes sont prolongés. Dans les formes très évoluées, on assiste donc à une inversion du rythme repos-activité ou veille-sommeil.

A ce stade de la maladie, l'impact sur l'entourage est majeur, les sujets passant de nombreuses heures à somnoler ou à dormir en journée alors que les déambulations sont fréquentes la nuit. [21]

Dans le cadre de ces troubles circadiens, le syndrome crépusculaire a été décrit. Il est caractérisé par une hyperactivité locomotrice, une agitation, et parfois des comportements agressifs ou violents. Ces comportements sont volontiers associés à une désorientation temporo-spatiale ou une confusion. Le début est souvent en fin d'après-midi avec une aggravation dans la soirée pouvant aboutir à des déambulations nocturnes incontrôlables. [22]

Ces altérations pourraient être secondaires à des lésions du noyau supra-chiasmatique, siège de l'horloge biologique. Les perturbations des autres rythmes circadiens neurohormonaux (cortisol, vasopressine, mélatonine) et du rythme de la température corporelle vont dans le sens de cette hypothèse. [20]

La baisse de l'amplitude et le retard de phase du rythme de la température pourrait d'ailleurs être associé à la sévérité du syndrome crépusculaire. [23]

En plus des perturbations du sommeil nocturne et des rythmes circadiens, il a été montré que la privation de sommeil lent profond et/ou de sommeil paradoxal, n'étaient pas suivies, contrairement aux sujets sains, d'un rebond de sommeil les nuits suivantes, suggérant ainsi une altération ou une perte de l'homéostasie du sommeil. [24]

Enfin, il semble exister un parallélisme entre la gravité des troubles du sommeil et la sévérité de la démence. [25]

De ce fait, la présence de troubles du sommeil est associée à une plus grande prévalence d'agressivité et de troubles comportementaux, [26] ainsi qu'à une survie plus brève chez les sujets en institution. [27]

1.3.4 Impact du sommeil sur la transition entre la phase préclinique et la phase symptomatique de la maladie d'Alzheimer.

Comme nous l'avons vu, les sujets atteints de la MA présentent volontiers des troubles du sommeil tel qu'une fragmentation du sommeil et/ou une perturbation des rythmes circadiens. La prévalence de ces symptômes est estimée à environ 45% des sujets atteints de la MA. L'hypothèse physiopathologique était alors que la dégénérescence des voies neuronales qui régulent les schémas veille-sommeil serait responsable de cette symptomatologie. [28]

Toutefois, au début des années 2000, plusieurs auteurs ont tenté d'apporter une explication neurophysiologique aux effets du sommeil lent profond sur le processus de consolidation mnésique.

Deux hypothèses semblent pouvoir expliquer ce phénomène : l'homéostasie synaptique et le « dialogue hippocampo-néocortical ».

L'homéostasie synaptique consisterait en un système de plasticité cérébrale. L'éveil donnerait lieu à une potentialisation synaptique dans les réseaux corticaux associés à l'apprentissage. Et, afin d'éviter un état de « sur régime », les ondes lentes du SLP permettraient un recalibrage synaptique en éliminant certaines connexions faibles tout en préservant les synapses potentialisées. L'homéostasie synaptique est donc préservée.

Le « dialogue hippocampo-néocortical » serait un mécanisme d'encodage présent la journée entre l'hippocampe et les réseaux néocorticaux. Lors du sommeil, en particulier le SLP, les traces mnésiques acquises la journée seraient réactivées par le biais de nombreuses répétitions renforçant alors les connexions et permettant une résistance à l'oubli.

La synchronisation neuronale induite par les ondes lentes du SLP favoriserait ces interactions. [29]

Fort de ces conclusions, il est alors légitime de se demander si les troubles du sommeil pourraient, au stade préclinique de la MA, être impliqués dans le processus de dégradation cognitive.

Plusieurs études vont dans le sens de cette hypothèse.

Tout d'abord parce que les études de prévalence révèlent une oscillation de 14 à 59% des troubles du sommeil à un stade précoce de la MA [30].

Egalement parce que la prévalence tend à augmenter chez les sujets porteurs de l'allèle APOE e4, allèle codant pour l'Apo-lipoprotéine E impliquée dans le métabolisme du peptide amyloïde et étant considérée comme un facteur de susceptibilité génétique multipliant par 2 à 15 le risque de développer une MA si respectivement un ou deux allèles sont mutés. [31]

Mais aussi parce que les études de cohortes prospectives semblent aller dans ce sens.

Une étude ayant suivi des sujets en EHPAD pendant 7 ans a montré que 25 des 150 patients ayant développé une MA présentaient plus fréquemment et plus intensément des troubles du sommeil lors de la phase préclinique comparés aux sujets contrôles. [32]

Une autre cohorte prospective ayant suivi 1282 sujets cognitivement sains a mesuré leurs rythmes circadiens par l'intermédiaire d'un actigraphe. Les résultats montraient que la perturbation des rythmes circadiens (amplitudes plus faibles et pics décalés) étaient prédictifs d'un développement d'un MCI ou d'une MA avec un Odds ratio (OR) : 1,83 (95% IC : (1,29-2,61)). [33]

De nombreuses études ont également montré les liens entre troubles du sommeil et rythmes circadiens et le risque prédictif de développer un MCI ou une démence chez les sujets cognitivement sains.

Deux méta-analyses récentes résument ces résultats.

La première a inclus 27 études observationnelles avec 69 216 participants et montre que les individus présentant un trouble du sommeil avaient un risque relatif (RR) de 1,55 (95%, IC : (1,25-1,93)) ; RR= 1,65 (95%, IC : (1,45-1,86)) ; RR= 3,78 (95%, IC : (2,27-6,30))

respectivement de développer une MA, des troubles cognitifs et une MA préclinique comparé au sujets sains. Une mauvaise efficacité du sommeil était associée au plus haut risque parmi les troubles du sommeil, suivi de la latence d'endormissement et des réveils nocturnes. [34]

La deuxième a inclus 9 études longitudinales composées de 198 232 patients sur une moyenne de suivi de 12,14 ans. Les résultats ont montré que comparés aux sujets sains, les individus rapportant des troubles du sommeil avaient un RR= 1,49 (95%, IC : (1,25-1,78)) de développer une MA. Le trouble du sommeil associé au risque le plus élevé était l'insomnie. [35]

Nous venons de voir que les troubles du sommeil pourraient être impliqués dans la transition entre la phase préclinique et la phase symptomatique de la MA.

Nous pourrions alors nous demander s'il existe un lien entre les troubles du sommeil et la phase asymptomatique à risque de la MA, et plus particulièrement avec la charge amyloïde. En effet, l'impact du sommeil sur l'évolution de la MA, est-il lié au peptide A β et à la charge amyloïde ?

1.3.5 Peptide β amyloïde et sommeil

Afin d'étayer ce lien entre sommeil et peptide A β , une étude princeps en 2013 a mesuré les perturbations du sommeil par actigraphie et la quantité de peptide A β dans le LCR chez 142 individus. Les résultats montraient que les sujets ayant une charge amyloïde élevée (correspondant à une quantité A β < 500pg/ml dans le LCR) présentaient une efficacité du sommeil plus faible ainsi qu'une durée plus importante des éveils après l'endormissement. Par ailleurs, les sujets présentant une charge amyloïde élevée étaient plus somnolents la journée. La somnolence diurne était évaluée par le nombre de siestes avec un seuil fixé à plus de trois siestes par semaine. Cependant, aucune différence de durée de sommeil n'était présente entre les deux groupes. [36]

Une autre étude a également montré qu'une mauvaise efficacité du sommeil, soit le rapport entre le temps passé au lit et le temps effectif de sommeil, était associée à une charge amyloïde plus importante mesurée par ponction lombaire. Mais ce paramètre était également associé à de plus faibles performances cognitives lors de bilan neuropsychologiques. [37]

Deux études plus récentes ont complété ces observations en montrant qu'une mauvaise qualité du sommeil, évaluée par des questionnaires du sommeil, était associée à une augmentation de la charge amyloïde mesurée par ponction lombaire. Les résultats montraient également une augmentation des protéines Tau totale et phosphorylée ainsi que des marqueurs de l'inflammation dans le LCR. [38] ; [39]

De plus, il est intéressant de noter que les associations entre biomarqueurs du LCR et la qualité du sommeil n'étaient pas dépendant de l'atrophie cérébrale. [39]

Deux autres études n'ont pas montré de lien entre taux plasmatique de peptide A β et qualité du sommeil [40] ; [41]. Cependant la faible relation entre le taux de peptide A β plasmatique et dans le LCR pourrait expliquer ces résultats. [42]

Par ailleurs, une expérience induisant une fragmentation du sommeil sur des modèles murins de MA a montré à terme une augmentation de la déposition amyloïde cérébrale. [43]

Des résultats intéressants ont été obtenus par mesure de la charge amyloïde directement par PET-TDM. En effet, une courte durée de sommeil rapportée par questionnaire du sommeil était liée à une augmentation de la charge amyloïde calculée globalement au niveau du cortex et spécifiquement au sein du précuneus. Une faible qualité de sommeil était également associée à une charge amyloïde élevée mais uniquement au niveau du précuneus. [44]

D'autres études, mesurant le sommeil par questionnaire et la charge amyloïde par PET-TDM, retrouvent qu'une faible qualité du sommeil et en particulier une latence d'endormissement allongée étaient associées à une charge amyloïde plus importante au niveau cortical [45] et notamment au niveau des régions frontales [38] ; [46]. En revanche, la durée de sommeil n'était pas associée à la charge amyloïde dans ces deux études.

Par ailleurs il est intéressant de noter qu'indépendamment de la charge amyloïde, les réveils nocturnes étaient négativement corrélés avec le volume de matière grise de la région insulaire. [46]

Il semble donc exister plusieurs preuves d'un lien entre déposition cérébrale de peptide A β et la fragmentation du sommeil. Toutefois, des études avec une évaluation objective des troubles du sommeil semblent nécessaires afin de confirmer ces observations.

Nous pouvons à présent nous poser la question des mécanismes physiopathologiques sous-tendant cette association.

1.3.6 Hypothèses physiopathologiques

1.3.6.1 Une régulation circadienne du peptide A β

Une étude chez des sujets sains, a mesuré toutes les heures pendant 36 heures les taux solubles dans le LCR du peptide A β . Les résultats ont montré que le peptide A β suivait une fluctuation circadienne [47] avec une augmentation de la quantité lors de l'éveil et une diminution au cours du sommeil.

De nombreux auteurs se sont donc posé la question des mécanismes à l'origine de cette régulation circadienne. Nous allons passer en revue les cinq principaux mécanismes possiblement à l'origine de cette variation circadienne.

1) *L'activité synaptique*

Il a été montré que les formes solubles du peptide A β étaient libérées durant l'activité synaptique. [48]

Cette hypothèse pourrait expliquer entre autre l'augmentation de la libération du peptide A β lors de la veille. Alors que la baisse d'activité neuronale lors du sommeil expliquerait la diminution de la libération de ce peptide. [49]

Néanmoins, durant le sommeil, l'activité électrique et métabolique du cerveau est préservée, notamment au niveau de la connectivité cortico-corticale durant le sommeil léger (stade N1 et N2). Une réduction de la connectivité fronto-pariétale apparaît cependant avec le sommeil lent profond (stade N3 ou « Slow Wave Activity »).

La production d'A β pourrait donc diminuer lors de la baisse de l'activité neuronale du sommeil et en particulier lors du stade N3 (Slow Wave Activity). [50] ; [51] ; [52]

Une étude cherchant à confirmer cette hypothèse a étudié la quantité de peptide A β dans le LCR tout au long de la journée. Il a été montré que le taux le plus bas de peptide A β dans le LCR était à 10 heures du matin. [53]

Or, il est maintenant connu qu'il existe une durée de 6 heures pour que le peptide A β soluble au niveau cérébral atteigne le LCR. [54]

La première étude concluait donc que le taux soluble d'A β cérébral était au plus bas autour de 4 heures du matin, soit l'heure où la SWA est la plus représentée lors du sommeil.

Au total, la faible activité neuronale à son paroxysme en stade N3 (SWA) semble être impliquée dans la diminution du peptide A β la nuit et donc dans sa variation nyctémérale.

2) *Le système glymphatique*

Selon plusieurs études, la clairance d'A β semble guidée par l'intermédiaire de nombreuses protéases ainsi que par phagocytose par les cellules gliales.

Ensuite, la clairance du peptide A β semble également liée à sa capacité à passer la barrière hémato-encéphalique et à être réabsorbée dans le LCR. [55] ;[56] ;[57]

Plus récemment, l'existence d'une circulation para-vasculaire du SNC a été mise en évidence.

Il a été démontré que le LCR agit dans le parenchyme cérébral comme la lymphe, en éliminant les substances interstitielles par un processus facilité par les cellules gliales.

Il a donc été nommé le système glymphatique (un système lymphatique dépendant de la glie).

[58]

C'est donc ce système qui permettrait la clairance des métabolites du cerveau par l'intermédiaire d'échange entre le LCR et le liquide interstitiel au niveau du système vasculaire cérébral.

Par la suite, une autre étude a montré que les échanges entre le LCR et le tissu interstitiel sont augmentés pendant le sommeil chez les souris, permettant ainsi l'élimination des métabolites qui s'accumulent généralement au cours de l'éveil.

Pendant l'éveil, cependant, l'élimination de ces métabolites ou de ces traceurs inertes du cerveau n'était pas aussi efficace.

L'étude a montré qu'il y avait une augmentation de 60% de l'espace interstitiel du parenchyme cérébral chez les souris pendant le sommeil, par rapport à l'espace trouvé pendant l'éveil. De même, le sommeil augmentait le flux convectif de l'espace para-veineux.

[59]

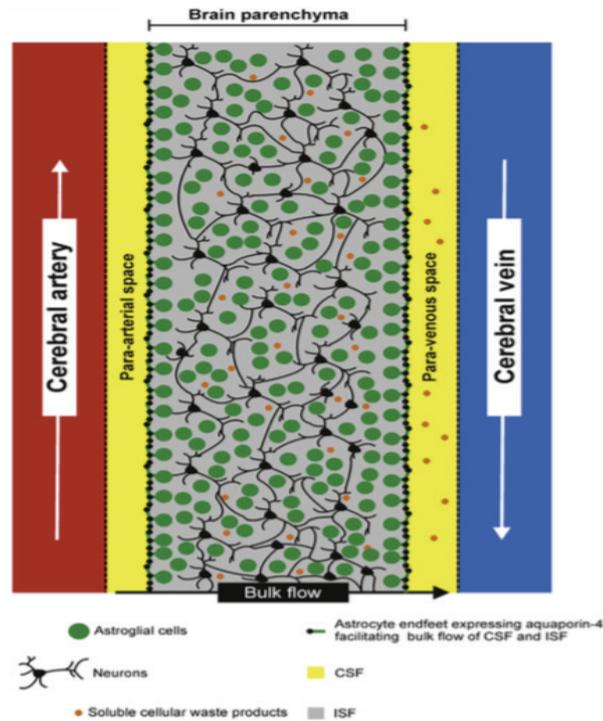


Figure 3 : Schématisation du fonctionnement du système glymphatique de sujets jeunes. Le liquide céphalorachidien (CSF) pénètre le tissu cérébral par la voie péri-artérielle, élimine les métabolites contenus dans l'espace interstitiel (ISF) et s'évacue ensuite le long des veines. [60]

Par l'intermédiaire de ce mécanisme, il a été observé que la clairance du peptide A β était deux fois plus rapide durant le sommeil par rapport à l'éveil. [59]

Au total, cela pourrait expliquer que la fragmentation du sommeil de nuit entraîne une diminution de la capacité du système glymphatique à éliminer le peptide A β .

3) *L'Orexine*

Certains neuropeptides, impliqués dans la régulation du cycle veille-sommeil, pourraient également contribuer à la variation circadienne du peptide A β .

Un des candidats pourrait être le peptide hypothalamique Orexin-A (Hypocrétine 1) dont le niveau est augmenté lors de la veille. [61]

En effet, une étude chez les souris transgénique Tg 2576 : un modèle murin de la MA, a montré qu'une injection cérébroventriculaire d'orexine, augmentait à la fois l'éveil et le taux de peptide A β dans le LCR.

A l'inverse, les auteurs ont montré qu'une injection intracérébroventriculaire d'un antagoniste des récepteurs de l'orexine (ALMOREXANT) diminuait les taux solubles de peptides A β dans le LCR. [47]

De plus, ils ont montré qu'une injection d'antagoniste des récepteurs de l'orexine tous les jours pendant huit semaines réduisait la formation de plaques amyloïdes cérébrales.

Dans le sens de cette étude, d'autres auteurs ont montré que chez des souris transgéniques, un « Knocked out » (ou suppression) du gène de l'orexine, induisait une réduction de la pathologie amyloïde. [62]

Chez l'homme, une étude a quantifié le taux de peptide A β dans le LCR chez les patients narcoleptiques, une pathologie marquée par la dégénérescence progressive des neurones à orexine et donc avec un taux faible d'orexine dans le LCR.

Les résultats ont montré que les narcoleptiques présentaient un taux soluble de peptide A β dans le LCR plus bas que les sujets sains. [63]

Enfin, une étude a mesuré le taux soluble d'orexine et du peptide A β chez des sujets MCI, des sujets avec une « autre pathologie neurologique » et des sujets contrôles. Les résultats montraient une corrélation positive entre le taux d'orexine et du peptide A β . [64]

Cependant, d'autres études chez les patients narcoleptiques mesurant le taux de LCR de peptides A β et d'orexine, n'ont pas retrouvé de lien. [65]

Finalement, ces études vont dans le sens d'un lien entre le neuropeptide orexine et le rythme nyctéméral du peptide A β . L'absence d'orexine pourrait avoir un effet protecteur sur la genèse des plaques amyloïdes.

Enfin, il a été montré que des altérations du cycle nyctéméral pouvait aussi augmenter le stress oxydatif et altérer les fonctions de la barrière hémato encéphalique (BHE).

[66] ;[67] ;[68] ;[69] ;[70]

Ces deux altérations semblent également contribuer au développement ou à la progression de la MA. [71]; [72]

4) *Le stress oxydatif*

Plusieurs études chez l'animal ont montré que la perte de sommeil augmentait le stress oxydatif dans le cerveau, [66]; [67]; [73]; [74] suggérant qu'il pourrait s'agir d'un mécanisme sous-jacent à l'association entre la perte de sommeil et la MA. Par exemple, dans une étude chez la souris [73], trois nuits d'éveil prolongé ont augmenté les signes de stress oxydatif dans les neurones locus coeruleus (LC). Il faut cependant noter que d'autres études chez la souris n'ont pas trouvé de signes d'augmentation du stress oxydatif dans le cortex à l'aide de paradigmes de privation totale de sommeil [75]. Certaines régions cérébrales semblent être plus sensibles aux dommages cellulaires pouvant entraîner la mort cellulaire suite à des perturbations du sommeil.

5) *Altération de la BHE*

Les neurones exigent un approvisionnement quasi continu en métabolites énergétiques, leurs réserves énergétiques étant limitées. Cela nécessite un échange continu de métabolites entre le plasma en circulation et le cerveau. Ce taux élevé d'échange moléculaire implique également que les neurones soient exposés à de nombreux facteurs potentiellement nocifs. La BHE est constituée de cellules endothéliales qui tapissent les capillaires cérébraux et régulent étroitement le flux de nutriments, d'ions et de fluides afin d'empêcher le cerveau de pénétrer de manière incontrôlée les toxines, ainsi qu'un flux défavorable de métabolites du système nerveux central à la périphérie. [76]

Les dysfonctions de la BHE comme la perte de cellules endothéliales ou la perte des protéines impliquées dans les jonctions serrées sont susceptibles d'être à l'origine du développement et de la progression de la MA en empêchant la clairance du peptide A β et en induisant son accumulation.

De nouvelles preuves suggèrent que la perturbation du sommeil peut altérer la fonction de la BHE [69]; [70]. Par exemple, six jours de restriction du sommeil chez la souris, ont entraîné une diminution de l'expression des protéines de jonction serrée par les cellules endothéliales de la BHE [70]. Cette réduction s'est accompagnée d'une augmentation de la perméabilité paracellulaire de la BHE aux petites substances qui, dans des conditions physiologiques, atteignent principalement le cerveau via un autre système de transport saturable situé à la BHE [70].

En résumé, nous venons de voir qu'une altération du cycle veille-sommeil pouvait induire : une diminution du sommeil NREM 3 (SWA), une dysfonction du système glymphatique, une dysrégulation de neurotransmetteurs tels que l'orexine, une augmentation du stress oxydatif et une altération de la BHE.

Ces modifications physiopathologiques pourraient être à l'origine d'une perte de la rythmicité circadienne du peptide A β et donc à son accumulation cérébrale.

Une étude récente illustre bien cette conclusion : des auteurs ont évalué les variations circadiennes du peptide A β dans le LCR chez des sujets âgés avec un dépôt amyloïde, des sujets âgés sans dépôts amyloïdes et des sujets jeunes contrôles.

Les résultats montraient des variations circadiennes du peptide A β dans le LCR chez les sujets contrôle, mais il existait une diminution proportionnelle de la fluctuation circadienne avec l'âge et les dépôts amyloïdes. En effet, les sujets avec dépôts amyloïdes présentaient une perte de 30% de rythmicité circadienne du peptide A β comparés au sujets contrôles [77].

Nous avons donc vu le lien entre les altérations du cycle veille-sommeil, l'accumulation du peptide amyloïde et la perte de sa rythmicité circadienne.

Nous pouvons alors nous demander s'il existe également un lien entre les altérations du cycle veille-sommeil et la dégénérescence des hippocampes, structures cérébrales où débute généralement la dégénérescence neuronale lors de la MA.

S'agit-il d'un seul mécanisme entre troubles du sommeil, accumulation de peptide A β et dégénérescence des hippocampes ?

Ou alors s'agit-il de deux mécanismes distincts mais possiblement intriqués ?

1.3.6.2 Interactions entre sommeil et neurogenèse hippocampique.

Les précurseurs neuronaux sont uniques dans leur capacité à s'auto-renouveler et à donner naissance à des lignées neuronales et gliales. Dans le cerveau mammifère adulte, la grande majorité de ces précurseurs subissent une différenciation terminale et ne peuvent plus se diviser. Cependant, la zone subgranulaire et la zone sous-ventriculaire maintiennent une forme unique de plasticité et produisent continuellement de nouveaux neurones à l'âge adulte [78]; [79]. Ces cellules nées chez l'adulte deviennent fonctionnellement intégrées dans les circuits neuronaux et possèdent des propriétés biologiques distinctes [80]; [81].

Or, il a été montré que ces cellules progénitrices exprimaient les gènes de l'horloge circadienne. Et, l'expression de ces gènes permet d'apporter une rythmicité circadienne à plusieurs systèmes de l'organisme [82].

Il est donc possible que des perturbations dans la synchronisation ou l'amplitude de ces rythmes induisent ou amplifient des effets anti-neurogenèse.

Pour étudier cela, certains auteurs ont voulu éliminer les rythmes circadiens au niveau cellulaire par la suppression du gène d'horloge *Bmal1*. Ils ont alors retrouvé que la durée du sommeil n'était pas diminuée mais très fragmentée chez ces souris [83]. L'effet de la délétion de *Bmal1* sur la neurogenèse de l'hippocampe a été évalué dans trois études qui, ensemble, révèlent un phénotype dépendant du temps. À 5 semaines, la prolifération cellulaire chez les souris *Bmal1* $-/-$ par rapport aux souris contrôle est considérablement élevée [84], alors qu'à 8 semaines, elle est normale [85]. À 10-15 semaines, elle est considérablement réduite [86].

Suite à une privation de sommeil, on pourrait donc s'attendre à une suppression de la prolifération cellulaire neuronale plusieurs semaines après l'événement [87]. À ce jour, une seule étude sur la privation totale de sommeil a examiné la neurogenèse en utilisant le marqueur neuronal NeuN associé à BrdU.

Trois semaines après 96 heures de privation totale de sommeil, les rats ont présenté une réduction de 40% des nouvelles cellules et une réduction de 47% du pourcentage de nouvelles cellules exprimant un phénotype neuronal, ce qui a réduit de 60% le nombre de nouveaux neurones [88].

Par la suite, une étude sur la fragmentation du sommeil avec réduction du temps de sommeil a mis en évidence des résultats similaires sur la neurogenèse [89].

Une altération du rythme circadien veille-sommeil pourrait donc à terme, avoir un impact négatif sur la neurogenèse hippocampique.

Par la suite, une variété de protocoles sur modèles murins a cherché à élucider les mécanismes pouvant être à l'origine de cet effet. Il semble s'en dégager trois.

Tout d'abord, la suppression de la neurogenèse pourrait se faire, entre autre, par l'activation de la voie des glucocorticoïdes [90]; [91]; [92]; [93].

Ensuite, un état pro inflammatoire induit par de nombreuses cytokines participerait également à cette suppression [94]; [95]; [96]; [97]; [98]; [99]; [100].

Enfin, le dernier acteur pourrait impliquer le glutamate.

En effet, les récepteurs NMDA et le glutamate jouent un rôle essentiel dans la plasticité synaptique [101]. Leur activation module à la fois la prolifération de progéniteurs cellulaires mais aussi la neurogenèse dans le gyrus dentelé [102].

De plus, les nouveaux neurones qui ne reçoivent pas assez d'influx synaptiques médiés par le récepteur NMDA, sont perdus. A l'opposé, un excès d'activation pourrait avoir les mêmes effets délétères [87].

Effectivement, chez la drosophile, il a été montré que la privation de sommeil régulait à la hausse les récepteurs NMDA dans les neurones, ce qui augmentait l'excitabilité neuronale et pouvait conduire à la mort neuronale [103]; [104]. Cette augmentation de l'activité neuronale lors de la privation de sommeil a également été retrouvée dans des études chez le rongeur [105].

Or, l'excès d'activation neuronale, nous l'avons vu, augmente l'accumulation du peptide A β . Un cercle vicieux pourrait alors se mettre en place car le peptide A β pourrait induire une activation chronique des récepteurs NMDA et conduire à nouveau à l'excitotoxicité et la mort cellulaire [106].

En conclusion, il est probable qu'il existe plusieurs voies de signalisation intriquées pouvant expliquer le lien entre fragmentation du sommeil, accumulation du peptide A β et altération de la neurogenèse hippocampique.

Premièrement, la fragmentation du sommeil semble induire une suppression de la neurogenèse hippocampique par l'intermédiaire de l'activation de glucocorticoïdes et de cytokines inflammatoires.

Deuxièmement, la fragmentation du sommeil pourrait également induire une hyperexcitabilité neuronale par l'intermédiaire des récepteurs NMDA et du glutamate.

Ce phénomène entraînerait la suppression de la prolifération de la neurogenèse cellulaire.

En parallèle, la fragmentation du sommeil induit une accumulation du peptide A β par les mécanismes exposés plus haut, dont l'altération du système glymphatique participant à nouveau à l'hyperexcitabilité neuronale et donc à l'altération de la neurogenèse hippocampique.

Il pourrait donc exister un lien assez direct entre fragmentation du sommeil et accumulation du peptide A β alors que l'altération de la neurogenèse hippocampique serait secondaire à plusieurs mécanismes intriqués impliquant le peptide A β . Ces mécanismes pourraient participer à l'explication de l'atrophie hippocampique retrouvée dans la MA à un stade plus tardif.

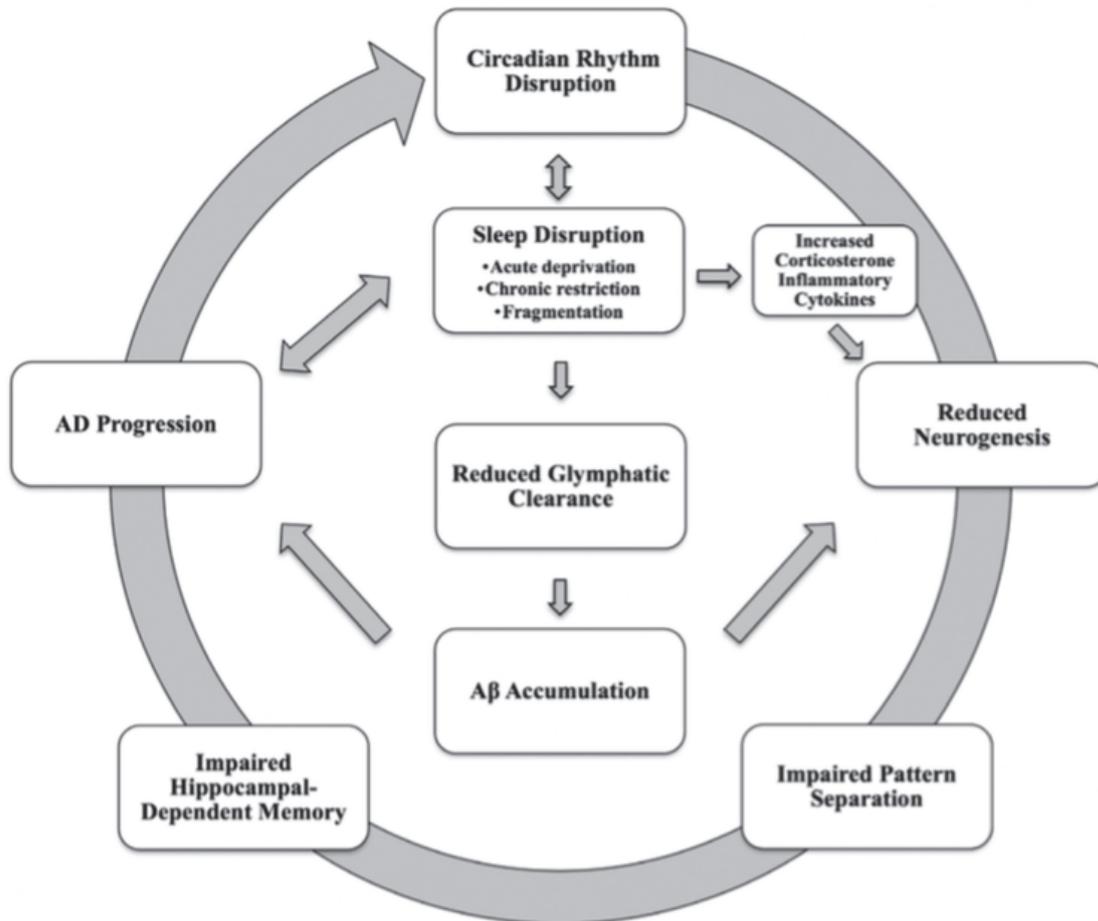


Figure 4 : Voie possible par laquelle le sommeil et les troubles du rythme circadien contribuent au déclin cognitif dans la MA [87].

2 Objectifs

La présence de troubles du sommeil est fréquente et précoce chez les sujets atteints de la Maladie d'Alzheimer. Ils apparaissent généralement lors de la phase asymptomatique de la maladie et donc plusieurs années avant l'apparition de troubles cognitifs.

Le rationnel de notre étude est de pouvoir mesurer de manière objective cette symptomatologie précoce, dans une population en phase asymptomatique de la maladie d'Alzheimer identifiée par un biomarqueur très précoce.

L'intérêt de l'étude est donc d'identifier une population à un stade préclinique de la Maladie d'Alzheimer et de mesurer son association avec un symptôme précoce de la maladie.

L'objectif est de comparer les paramètres du sommeil mesurés objectivement par l'intermédiaire d'un accéléromètre portatif sur sept périodes consécutives de 24h chez les sujets âgés asymptomatiques à risque pour la maladie d'Alzheimer caractérisés par un PET-TDM amyloïde positif, avec des sujets contrôles sains caractérisés par un PET-TDM amyloïde négatif.

Notre hypothèse est que les sujets avec un dépôt cérébral amyloïde significativement positif devraient avoir un sommeil plus perturbé que les sujets sains.

3 Matériels et méthodes

3.1 Avant propos concernant l'étude INSIGHT

INSIGHT (INveStIGATION of AlzHeimer's PredicTors in Subjective Memory Complainers) est un essai promu par l'INSERM en collaboration avec l'ICM, l'IHU-A-ICM et Pfizer ayant bénéficié d'une aide de l'Etat au titre des « Investissements d'Avenir » (ANR-10-AIHU-06) ». Il a été promu en collaboration avec le CHU de Bordeaux (coordination CIC-EC7), promoteur de la cohorte MEMENTO et financé par la Fondation Plan Alzheimer.

De plus, l'étude a été soutenue par AVID/Lilly.

L'équipe de recherche CoBTeK, membre de l'UNS et coordonnée par le Pr ROBERT à l'Institut Claude Pompidou (ICP) à Nice s'est associée avec l'Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer (IM2A) dans le cadre de l'étude INSIGHT en tant que spécialiste de l'analyse du mouvement par actigraphie.

3.2 Rationnel de l'étude

L'étude INSIGHT est une cohorte prospective observationnelle.

Les critères d'inclusion sont :

- Tout sujet âgé volontaire de plus de 70 ans
- Présentant une plainte mnésique subjective

Les critères de non-inclusion sont : toutes pathologies psychiatriques ou somatiques décompensées.

Enfin, les critères d'exclusion sont : tous les effets indésirables graves, sortie volontaire du patient ou décision du promoteur.

3.3 Participants

Tout volontaire consultant en centre mémoire pour une plainte mnésique subjective présentant un bilan cognitif sain pouvait, s'il répondait aux critères d'inclusions, être inclus dans l'étude après accord éclairé et partage d'une information claire, loyale et appropriée des bénéfices et risques de l'étude.

81 participants ont été inclus et répartis en deux sous groupes après avoir passé l'examen d'imagerie par PET-TDM amyloïde : un premier sous-groupe présentant une charge amyloïde négative et un second sous-groupe, une charge amyloïde positive.

Les participants devaient ensuite porter un accéléromètre pendant sept périodes consécutives de 24 heures, permettant ainsi de mesurer objectivement le rythme nyctéméral.

13 participants ont été exclus sur décision du promoteur pour des raisons soit de durée incomplète de portage de l'accéléromètre (inférieur à sept jours et nuits) soit à cause d'un port inhomogène (une ou plusieurs interruptions durant les sept jours et nuits rendant les données ininterprétables).

Au total, 68 participants ont donc poursuivi l'étude.

3.4 Outils d'évaluation

3.4.1 Evaluation cognitive

Le test principal utilisé afin de conclure à un fonctionnement cognitif sain ou pathologique était le Mini Mental State Examination (MMSE).

Cet outil présentant l'intérêt d'être rapide d'utilisation et d'avoir d'excellente sensibilité et spécificité (respectivement 87% et 82% dans l'étude princeps) pour une valeur seuil de 24/30 [107]. Dans une étude épidémiologique française (PAQUID) la sensibilité, paramètre le plus important dans le cas de notre étude, s'est révélé être à 100% [108].

D'autres tests cognitifs permettant d'évaluer le statut cognitif des participants ont été réalisés mais ne sont pas détaillés dans ce travail.

3.4.2 Actigraphie

Le sommeil et l'activité physique quotidienne ont été évalué par l'intermédiaire d'un accéléromètre 3 axes (GT3X+, Actigraph Corp®, Pensacola, FL, USA). Il s'agit d'un dispositif portatif, de la taille d'une montre, fixée au poignet non dominant.



Figure 5 : Un actigraphe GTX3+

L'actigraphe permet alors d'enregistrer le niveau d'activité motrice.

Ce dernier est retranscrit de manière brute en coups/minutes (CPM).

Cela correspond aux nombres d'accélération du bras, supérieures au seuil de déclenchement de l'appareil, réalisées dans les 3 dimensions de l'espace.

Les « coups » correspondent au résultat de la combinaison de l'accélération échantillonnée des 3 axes.

Ils sont alors analysés par un logiciel (ActiLife® ; Actigraph Corp.) qui permet d'extrapoler, à l'aide d'algorithme de traitement de l'information brute cette mesure en activité physique grâce à l'équation de Freedson [109].

Concernant l'évaluation du sommeil, nous avons utilisé l'algorithme de Cole-Kripke.

Ce dernier a été validé pour l'analyse du sommeil chez des sujets adultes et fonctionne en utilisant des époques de 60 secondes. Il permet de scorer des périodes de « veille » et des périodes de « sommeil » en analysant les « coups » par minutes [110]; [111]. En deçà du seuil prédéfini par l'algorithme, ce dernier scamera « sommeil ».

Il a été montré que la mesure du sommeil par actigraphie utilisant ce type d'algorithme était comparable aux analyses du sommeil par polysomnographie [112].

L'intérêt supplémentaire de l'analyse par actigraphie est que le sommeil soit mesuré dans ses conditions habituelles au domicile.

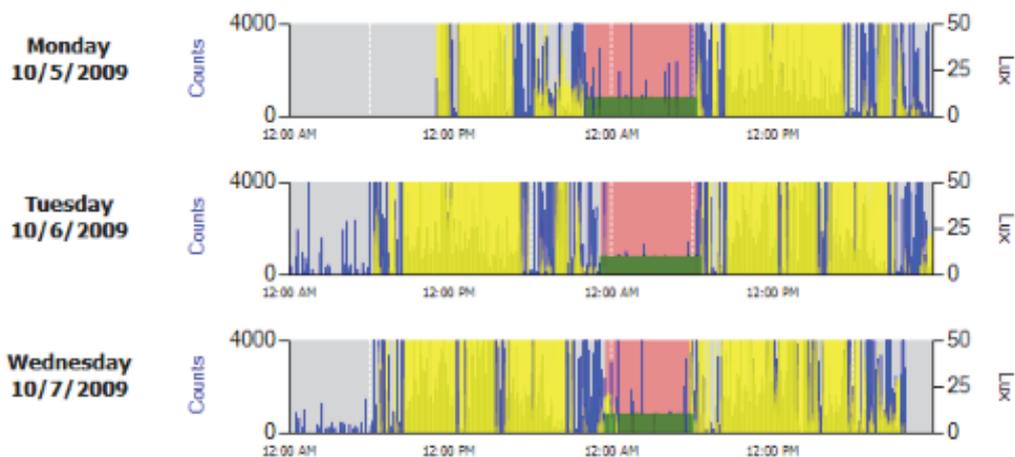


Figure 6 : Exemple de mesure du rythme veille-sommeil par actigraphie

Les « coups » par minutes sont représentés en bleu, la zone rose correspond au sommeil

La zone jaune correspond aux moments d'exposition à la lumière

Les participants ont également rempli un agenda du sommeil indiquant l'heure de coucher et de lever ainsi que les éveils nocturnes et les siestes durant la journée (Cf Annexe1).

De plus, l'actigraphe nous informe également sur la présence de lumière ainsi que sur la position du sujet par l'intermédiaire d'un inclinomètre.

Ces outils ont permis d'affiner les analyses brutes du sommeil.

Grace à l'analyse des données actigraphiques par le logiciel (ActiLife® ; Actigraph Corp.) toujours en comparaison avec les agendas du sommeil, plusieurs paramètres ont été individualisés :

- Le début du sommeil : Il correspond à la première minute où l'algorithme score « sommeil ».
- La Latence d'Endormissement (LE) : Durée en minute entre le coucher et la première époque scorée « sommeil ».
- Le temps total « dans le lit » (TTL) : Durée en minutes entre le coucher et le lever.
- Le Temps Total de Sommeil (TTS) : Nombre de minutes scorées « sommeil » entre le moment du coucher et du lever.
- Les éveils nocturnes ou « Wake After Sleep Onset » (WASO) : Il s'agit du nombre de minutes scorées « veille » au total durant la période de sommeil.

- Le nombre d'éveils nocturnes : Nombre d'éveils > 1 minute (scorées « veille ») pendant le sommeil.
- La moyenne des éveils nocturnes : Il s'agit de la durée moyenne en minutes des éveils nocturnes.
- L'efficacité du sommeil : Elle correspond au rapport entre le temps total « dans le lit » (TTL) et le temps total de sommeil (TTS) en pourcentage.
- Les siestes : Périodes de plus de quinze minutes scorées « sommeil » durant la journée, en accord avec les agendas du sommeil [113].

Cependant, comparé à la polysomnographie, le paramètre « éveil nocturne » est volontiers surestimé par l'analyse actigraphique [149].

Une étude a comparé les éveils nocturnes mesurés par actigraphie et par polysomnographie chez les sujets atteints de la maladie de Parkinson [114].

Les auteurs ont analysé les données actigraphiques en définissant un éveil nocturne de trois manières différentes :

- A partir d'une minute de « veille »
- A partir de cinq minutes consécutives de « veille »
- A partir de dix minutes consécutives de « veille »

Les résultats ont montré que de définir en actigraphie un éveil nocturne à partir de cinq minutes de « veille » donnait la meilleure approximation des éveils nocturnes retrouvés en polysomnographie.

Tenant compte de ces résultats, nous avons défini le paramètre « WASO 2 ». Le but étant de ne tenir compte que des éveils nocturnes durant plus de 5 minutes d'affilés.

Par conséquent, le nombre et la moyenne des éveils nocturnes, le temps total de sommeil ainsi que l'efficacité du sommeil étaient modifiés. Ils ont été respectivement nommés : « Nombre d'éveils nocturnes 2 », « Moyenne des éveils nocturnes 2 », « TTS 2 » et « Efficacité 2 ».

3.4.3 IRM cérébral

Les participants ont également bénéficié d'une imagerie cérébrale structurale par IRM 3 Tesla Magnetom VERIO system (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany).

Les images ont été acquises après une standardisation des processus d'imagerie par une équipe spécialisée en neuroimagerie (CATI pour « Centre pour l'Acquisition et le Traitement des Images »), <http://cati-neuroimaging.com>.

Cette équipe a centralisé les IRM et a vérifié et traité leurs qualités afin d'obtenir des données standardisées.

Le protocole d'IRM comprenait des séquences 3D-T1 qui ont été utilisées pour évaluer les volumes de substance grise et blanche grâce à la cartographie statistique paramétrique [115]. Les volumes hippocampiques droit, gauche et leurs moyennes ont également été mesuré grâce au logiciel SACHA [116]; [117].

D'autres séquences IRM ont été pratiqué mais ne sont pas détaillées dans cette étude [118].

3.4.4 PET-TDM amyloïde

Cet examen d'imagerie cérébrale permet de mesurer une activité métabolique ou moléculaire (ici la présence de plaques amyloïdes cérébrales) grâce aux émissions produites par les positons issus d'un produit radioactif.

En effet, avant que le sujet passe le scanner cérébral, lui est injecté un radiotracer, composé d'un isotope radioactif associé à une molécule spécifiquement dirigée contre les plaques amyloïdes.

Il est ainsi possible de localiser et quantifier les plaques amyloïdes.

Les PET-TDM ont été réalisé 50 minutes après une injection de 370MBq (10mCi) de 18-F-florbetapir [119]. Les images ont été également reconstruites et analysées par le CATI.

Nous avons ensuite calculé les ratios d'absorption standardss (SUVr) en faisant la moyenne de l'activité corticale des régions d'intérêts suivants :

- Le cingulum postérieur droit et gauche
- Le cingulum antérieur droit et gauche
- Le cortex oribo-frontal droit et gauche
- Le lobe pariétal droit et gauche

- Le Précunéus droit et gauche
- Le lobe temporal droit et gauche

Le seuil SUVr déterminant une absorption anormale a été défini conformément aux études récentes par PET-TDM amyloïde [120]; [121].

Le seuil fixé pour le dépôt de peptide β amyloïde positif versus négatif était de 0,7918 [122].

3.5 Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites à l'aide de la fréquence et du pourcentage, et les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de la moyenne, de l'écart-type de la médiane et des 1ers et 3èmes quartiles.

Nous avons utilisé le test de Shapiro afin de vérifier que notre échantillon était issu d'une population normalement distribuée. Puis, nous avons utilisé le test paramétrique t de Student et le test non paramétrique de Wilcoxon pour les variables quantitatives et le test du Khi2 pour les variables qualitatives afin de comparer les deux groupes.

Enfin, nous avons effectué des analyses statistiques de corrélations afin d'évaluer l'association entre deux variables, par l'intermédiaire des corrélations de Spearman et de Pearson.

Les résultats seront présentés avec leurs écarts types signifiés entre parenthèses.

Enfin, une régression logistique a été réalisée pour chaque variable d'intérêt, en ajustant les résultats sur l'âge, le sexe, le MMSE et la dépression. Les intervalles de confiances à 95% ont été indiqués.

Une p-valeur inférieure ou égale à 0.05 est considérée comme significative.

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R, version 3.3.0.

4 Résultats

4.1 Caractéristiques des patients

L'étude INSIGHT a ciblé 363 individus, 23 ne répondaient pas aux critères d'inclusions et 22 n'ont pas accepté de participer à l'étude.

318 patients étaient donc inclus dans la cohorte. Parmi eux, 81 ont accepté de porter l'actigraphe pendant sept jours et sept nuits.

6 participants avaient porté l'actigraphe moins de 7 jours et nuits et 7 et 7 autres participants avaient un portage inhomogène rendant les données inexploitable.

Au total, 68 patients ont été inclus.

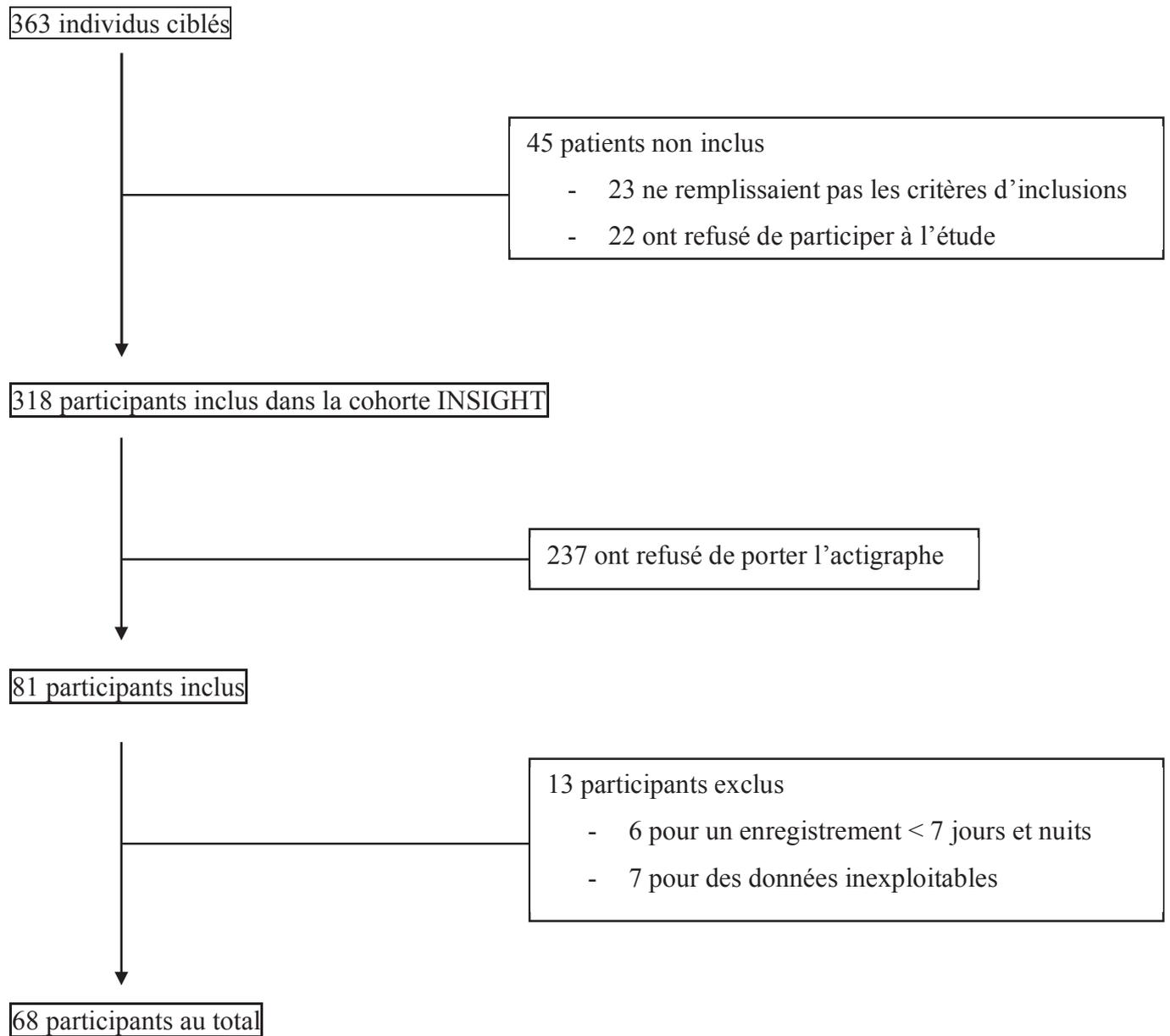


Figure 7 : Flow-chart de l'étude

Notre étude a donc réuni 68 participants dont l'âge moyen était 76,69 ans (3,56), le genre féminin était prédominant (70,1 %). Le score moyen de MMSE était de 28,63 (0,95).

Les 68 participants ont été réparti en 2 groupes, le groupe A+ représentant les individus ayant une charge amyloïde positive, c'est-à-dire une charge amyloïde supérieure au seuil défini préalablement, et le groupe A- correspondant aux individus ayant une charge amyloïde considérée comme négative, donc en deçà du seuil.

Le genre féminin était représenté à 37,8% (n=17) dans le groupe A- et à 17,4% (n=4) dans le groupe A+, tandis que le genre masculin était représenté à 62,2% (n=28) dans le groupe A- et à 82,6% (n=19) dans le groupe A+.

Les participants ont dormi en moyenne 7 heures et 37 minutes avec une latence d'endormissement de 31 minutes. Les éveils nocturnes duraient en moyenne 31 minutes pour environ 3 éveils d'une dizaine de minutes. L'efficacité moyenne était de 88,17%.

23,5% des participants dormaient moins de 7 heures et 38,2% faisaient plus de 3 siestes par semaines.

Les comorbidités des participants sont présentées dans le Tableau 1.

Concernant l'imagerie cérébrale, la moyenne du SUVr global et régional en PET-TDM amyloïde et les volumes hippocampiques en IRM sont également présentés dans le Tableau 1.

	Moyenne (écart type)
Sexe féminin	70,1%
Age	76,7 (3,56)
BMI	25,77 (5,92)
MMSE	28,63 (0,95)
Dépression	23,5%
Médicaments hypnotiques	0%
Maladies cardiaques	73,5%
Maladies pulmonaires (SAHOS)	0,03%

Tableau 1a : Caractéristiques sociodémographiques et comorbidités des patients.

BMI : Body Mass Index. MMSE : Mini Mental State Examination.

SAHOS : Syndrome d'apnée-hypopnée obstructif du sommeil.

<u>Paramètres du sommeil</u>	Moyenne (écart type)
Latence d'endormissement (LE)	31,27 (17,19)
Temps total au lit (TTL)	519,99 (58,48)
Temps Total de Sommeil 1 (TTS 1)	447,53 (49,88)
Temps Total de Sommeil 2 (TTS 2)	457,64 (51,38)
Eveils nocturnes 1 (WASO 1)	41,45 (20,67)
Eveils nocturnes 2 (WASO 2)	31,39 (19,19)
Nombre d'éveils nocturnes 1	10,99 (4,43)
Nombre d'éveils nocturnes 2	3,08 (1,76)
Durée moyenne des éveils 1	4,05 (1,66)
Durée moyenne des éveils 2	9,72 (3,07)
Efficienc 1	86,20 (4,97)
Efficienc 2	88,17 (4,93)
Siestes < 3 par semaines	61,8%
TTS (1 et 2) > 420 mn	76,5%

Tableau 1b : Caractéristique des patients au niveau des paramètres du sommeil

LE : Latence d'endormissement. TTL : Temps total passé au lit.

TTS : Temps Total de Sommeil. WASO : Wake After Sleep Onset ou Eveils nocturnes

<u>Imagerie cérébrale</u>	Moyenne (écart type)
Volume hippocampique droit	2,74 (0,27)
Volume hippocampique gauche	2,62 (0,30)
Volume hippocampique moyen	2,68 (0,26)
PET-TDM cortical SUVr	0,80 (0,20)
PET-TDM precuneus droit SUVr	0,77 (0,21)
PET-TDM precuneus gauche SUVr	0,78 (0,21)
PET-TDM temporal droit SUVr	0,84 (0,21)
PET-TDM temporal gauche SUVr	0,82 (0,19)
PET-TDM pariétal droit SUVr	0,81 (0,23)
PET-TDM pariétal gauche SUVr	0,80 (0,23)
PET-TDM orbitofrontal droit SUVr	0,87 (0,20)
PET-TDM orbitofrontal gauche SUVr	0,90 (0,21)
PET-TDM cingulum antérieur droit SUVr	0,77 (0,19)
PET-TDM cingulum antérieur gauche SUVr	0,74 (0,19)
PET-TDM cingulum postérieur droit SUVr	0,75 (0,21)
PET-TDM cingulum postérieur gauche SUVr	0,76 (0,21)
PET-TDM positif	35,3%

Tableau 1c : Caractéristiques des patients en imagerie cérébrale

SUVr : Ratio d'absorption standard.

4.2 Analyses comparatives

La comparaison entre les groupes amyloïdes positifs (A+) et négatifs (A-) a montré des différences significatives en terme de qualité et de quantité de sommeil sur sept jours d'enregistrement. (Tableau 2)

En effet, les sujets présentant un statut amyloïde positif avaient une latence d'endormissement deux fois supérieure aux sujets avec un statut amyloïde négatif.

Le groupe A+ se réveillaient dans la nuit environ treize minutes de plus que dans le groupe A- avec en moyenne un réveil nocturne supplémentaire et des durées d'éveils plus longs.

L'efficacité du sommeil dans le groupe A+ était de sept pourcent inférieure au groupe A-.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le temps total passé au lit et le temps total de sommeil. Néanmoins, il y avait 62,5% des sujets du groupe A+ qui présentaient un sommeil court (≤ 7 heures).

Enfin, le sommeil de jour, représenté par les siestes, était faible chez les sujets du groupe A-, 90,5% faisant moins de 3 siestes par semaine.

	Statut amyloïde			
	Négatif (n=45)	Positif (n=23)	P*	P**
LE (min)	21,58 (8,23)	49,04 (15)	<0,001	<0,001
Efficienc 2 (%)	90,72 (4,04)	83,49 (3,59)	<0,001	<0,001
WASO 2 (min)	26,76 (18,08)	39,88 (18,61)	0,006	0,006
Nombre éveils 2	2,73 (1,74)	3,71 (1,66)	0,026	0,005
Durée éveils 2 (min)	9,23 (2,71)	10,62 (3,53)	0,074	0,173
TTS 2 (min)	463,07 (47,72)	447,69 (57,22)	0,241	0,256
TTL (min)	510,86 (53,06)	536,72 (65,17)	0,081	0,158
Siestes \geq 3/ semaine (%)	23,1	76,9	<0,001	
Siestes <3/ semaine (%)	90,5	9,5	<0,001	
TTS 2 \leq 420 min (%)	37,5	62,5	0,009	
TTS 2 > 420 min (%)	73,1	26,9	0,009	

Tableau 2 : Comparaison des paramètres d'actigraphie du sommeil avec le statut amyloïde.

P= Test t de Student. P**= Test de Wilcoxon. Ces tests statistiques ont été utilisés pour comparer des variables quantitatives. Pour les variables qualitatives (TTS 2 \geq ou < à 420 minutes et Siestes \geq ou < 3/ semaine) le test du Khi2 a été utilisé.*

Les intervalles de confiance à 95% sont indiqués entre parenthèses. Une p-valeur \leq 0,05 est considérée comme significative.

LE : Latence d'endormissement.

WASO 2 : Wake After Sleep Onset ou Eveils nocturnes \geq 5 minutes

TTL : Temps total passé au lit. TTS 2 : Temps Total de Sommeil 2 = TTL-LE-WASO 2

Efficienc 2 : TTS 2/TTL

La durée et le nombre d'éveils « 2 » tiennent compte d'éveils nocturnes \geq 5 minutes

Sieste : Sommeil diurne \geq 15 minutes.

Après ajustement sur le sexe, l'âge, la dépression et la passation du MMSE, nous avons remarqué que plusieurs paramètres étaient significativement associés au statut amyloïde positif (Tableau 3).

Tout d'abord, la latence d'endormissement : OR=1,36 [1,18 ; 1,72] p=0,008 mais aussi le nombre d'éveils nocturnes : OR=1,64 [1,16 ; 2,41] p=0,007 ainsi que la durée totale des éveils nocturnes : OR=1,05 [1,02 ; 1,08] p=0,005.

Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre le statut amyloïde positif et le temps total passé au lit ni le temps total de sommeil.

A l'opposé, l'efficacité du sommeil s'est révélée être inversement corrélée au statut amyloïde positif : OR=0,59 [0,44 ; 0,72] p<0,001.

Enfin, une durée de sommeil inférieure à 7 heures ainsi qu'un nombre de siestes par semaine supérieur à trois étaient associés au statut amyloïde positif.

	Statut amyloïde		
	OR ajusté	[IC 95%]	P*
LE	1,36	[1,18 ; 1,72]	0,008
Efficienc 2	0,59	[0,44 ; 0,72]	<0,001
WASO 2	1,05	[1,02 ; 1,08]	0,005
Nombre éveils 2	1,64	[1,16 ; 2,41]	0,007
Durée éveils 2	1,17	[0,98 ; 1,43]	0,091
TTS 2	0,99	[0,98 ; 1,00]	0,067
TTL	1,01	[0,98 ; 1,02]	0,157
TTS ≤ 420 min	6,08	[1,67 ; 26,51]	0,009
Siestes ≥ 3/semaine	35,66	[9,04 ; 189,6]	<0,001

Tableau 3 : Facteurs associés à un statut amyloïde positif.

Pour tester les facteurs associés au statut amyloïde positif, le test t de student ou le test de Mann-Whitney Wilcoxon ont été utilisés pour les variables qualitatives et le test du Khi 2 ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour les variables quantitatives.

Des régressions logistiques ont ensuite été réalisées pour chacune de ces variables en ajustant sur l'âge, le sexe, la dépression et le MMSE. Des intervalles de confiance à 95% ont été indiqués. Une p-valeur ≤ 0,05 est considérée comme significative.*

** : Régression logistique sur l'âge, le sexe, la dépression et le MMSE*

MMSE : Mini Mental State Examination. LE : Latence d'endormissement.

WASO 2 : Wake After Sleep Onset ou Eveils nocturnes ≥ 5 minutes

TTL : Temps total passé au lit. TTS 2 : Temps Total de Sommeil 2 = TTL-LE-WASO 2

Efficienc 2 : TTS 2/TTL

La durée et le nombre d'éveils « 2 » tiennent compte d'éveils nocturnes ≥ 5 minutes

Sieste : Sommeil diurne ≥ 15 minutes.

Nous avons choisi dans notre étude de définir un éveil nocturne comme tout éveil au cours du sommeil durant au moins cinq minutes. L'objectif de ce choix était de ne pas confondre les éveils nocturnes avec des repositionnements dans le lit ou des mouvements corporels majeurs au cours du sommeil et donc de surestimer à tort les éveils nocturnes [149].

En effet, comparé à la polysomnographie, les éveils nocturnes mesurés en actigraphie donne la meilleure approximation lorsque ces derniers sont définis comme ≥ 5 minutes [114].

A titre indicatif et afin de confirmer la pertinence de cette distinction, nous avons également pratiqué des analyses statistiques avec les données brutes de l'actigraphe, considérant un éveil nocturne dès une minute. (Tableau 4 et 4bis).

Les résultats étaient globalement similaires avec une puissance statistique moins importante. Nous retrouvons la durée totale d'éveils nocturnes et la durée de l'éveil comme paramètres associés au statut amyloïde alors que l'efficacité du sommeil était inversement associée.

	Statut amyloïde			
	Négatif (n=44)	Positif (n=24)	P*	P**
LE (min)	21,58 (8,23)	49,04 (15)	<0,001	<0,001
Efficienc e 1 (%)	88,50 (4,04)	81,98 (3,59)	<0,001	<0,001
WASO 1 (min)	38,01 (20,68)	47,76 (19,52)	0,063	0,043
Nombre éveils 1	11,46 (4,54)	10,12 (4,18)	0,237	0,199
Durée éveils 1 (min)	3,45 (0,98)	5,17 (2,05)	0,001	<0,001
TTS 1 (min)	451,71 (46,46)	439,88 (55,84)	0,354	0,310
TTL (min)	510,86 (53,06)	536,72 (65,17)	0,081	0,158

Tableau 4 : Comparaison des paramètres d'actigraphie du sommeil (tenant compte d'un éveil nocturne dès 1 minute) avec le statut amyloïde.

P = Test t de Student. P** = Test de Wilcoxon. Ces tests statistiques ont été utilisés pour comparer des variables quantitatives. Les intervalles de confiance à 95% sont indiqués entre parenthèses. Une p-valeur $\leq 0,05$ est considérée comme significative.*

LE : Latence d'endormissement.

WASO 1 : Wake After Sleep Onset ou Eveils nocturnes ≥ 1 minute

TTL : Temps total passé au lit. TTS 1 : Temps Total de Sommeil = TTL-LE-WASO

Efficienc e 1 = TTS/TTL

	Statut amyloïde		
	OR ajusté	[IC 95%]	P*
LE	1,36	[1,18 ; 1,72]	0,008
Efficienc 1	0,63	[0,50 ; 0,76]	<0,001
WASO 1	1,03	[1,00 ; 1,06]	0,034
Nombre éveils 1	0,94	[0,83 ; 1,07]	0,361
Durée éveils 1	2,50	[1,56 ; 4,71]	0,001
TTS 1	0,99	[0,98 ; 1,00]	0,103
TTL	1,01	[0,98 ; 1,02]	0,157

Tableau 4 bis : Facteurs associés à un statut amyloïde positif en tenant compte des facteurs confondants (âge, sexe, dépression, MMSE) et en définissant un éveil nocturne dès 1 minute.

Pour tester les facteurs associés au statut amyloïde positif, le test t de student ou le test de Mann-Whitney Wilcoxon ont été utilisés pour les variables qualitatives.

Des régressions logistiques ont été ensuite réalisées pour chacune de ces variables en ajustant sur l'âge, le sexe, la dépression, le MMSE. Des intervalles de confiance à 95% ont été indiqués. Une p-valeur $\leq 0,05$ est considérée comme significative.*

** : Régression logistique sur l'âge, le sexe, la dépression et le MMSE*

TTS : Temps Total de Sommeil.

WASO : Wake After Sleep Onset ou Eveils nocturnes ≥ 1 minute

4.3 Analyses de corrélation

Nous avons ensuite réalisé des analyses de corrélations, dans un premier temps, entre les paramètres du sommeil et le dépôt amyloïde (SUVr global), puis entre ces mêmes paramètres et le volume hippocampique.

Concernant le SUVr global, nous avons retrouvé une corrélation négative avec l'efficacité du sommeil et une corrélation positive avec la latence d'endormissement, la durée totale des éveils nocturnes ainsi que leurs nombres et leurs durées. (Tableau 5)

	SUVr global	
	Rho Spearman	P-Spearman
LE (min)	0,614	<0,001
Efficienc 2 (%)	-0,645	<0,001
WASO 2 (min)	0,400	0,001
Nombre éveils 2	0,381	0,001
Durée éveils 2 (min)	0,239	0,05
TTS 2 (min)	-0,032	0,798
TTL (min)	0,263	0,03

Tableau 5 : Corrélation entre les paramètres du sommeil en actigraphie et le SUVr global.

Le test de Shapiro a permis de mettre en évidence une distribution non-normale des données.

Le test de Spearman a donc été utilisé pour les analyses de corrélations.

LE : Latence d'endormissement.

WASO 2 : Wake After Sleep Onset ou Eveils nocturnes \geq 5 minutes

TTL : Temps total passé au lit. TTS 2 : Temps Total de Sommeil 2 = TTL-LE-WASO 2

Efficienc 2 : TTS 2/TTL

La durée et le nombre d'éveils « 2 » tiennent compte d'éveils nocturnes \geq 5 minutes

Concernant les analyses de corrélations entre les paramètres du sommeil et la trophicité hippocampique, nous avons retrouvé une corrélation positive entre l'efficienc du sommeil et le volume hippocampique droit.

A l'inverse, une corrélation négative était retrouvée avec le nombre d'éveils nocturnes. (Tableau 6a).

Par ailleurs, nous n'avons pas mis en évidence de corrélations significatives entre les paramètres objectifs du sommeil et le volume hippocampique gauche (Tableau 6b) ou avec la moyenne entre les volumes droit et gauche (Tableau 6c).

	Volume hippocampique droit			
	Coeff. Pearson	P-Pearson	Rho Spearman	P-Spearman
LE (min)	-0,125	0,311	-0,098	0,426
Efficienc 1 (%)	0,240	0,048	0,174	0,155
Efficienc 2 (%)	0,249	0,04	0,186	0,128
WASO 2 (min)	-0,223	0,068	-0,089	0,469
Nombre éveils 2	-0,250	0,04	-0,076	0,535
Durée éveils 2 (min)	-0,032	0,797	-0,043	0,727
TTS 2 (min)	0,142	0,246	0,142	0,248
TTL (min)	0,014	0,911	0,060	0,624

Tableau 6a : Analyse de corrélation entre les paramètres du sommeil mesurés en actigraphie et le volume hippocampique droit.

Le test de Shapiro a permis de définir la distribution normale ou non-normale des données. En fonction de ces résultats, le test de Pearson et le test de Spearman ont été respectivement utilisés pour les analyses de corrélations. Les données en gras indiquent le test utilisé.

LE : Latence d'endormissement. TTL : Temps total passé au lit.

WASO 2 : Wake After Sleep Onset ou Eveils nocturnes ≥ 5 minutes

La durée et le nombre d'éveils « 2 » tiennent compte d'éveils nocturnes ≥ 5 minutes

WASO 1 : Wake After Sleep Onset ou Eveils nocturnes ≥ 1 minutes

TTS : Temps Total de Sommeil = $TTL - LE - WASO 1$

TTS 2 : Temps Total de Sommeil 2 = $TTL - LE - WASO 2$

Efficienc 1 = TTS/TTL . Efficienc 2 = $TTS 2/TTL$

	Volume hippocampique gauche			
	Coeff. Pearson	P-Pearson	Rho Spearman	P-Spearman
LE (min)	-0,040	0,745	0,024	0,846
Efficienc 1 (%)	0,116	0,348	0,061	0,623
Efficienc 2 (%)	0,130	0,290	0,077	0,531
WASO 2 (min)	-0,163	0,185	-0,093	0,452
Nombre éveils 2	-0,129	0,296	-0,034	0,781
Durée éveils 2 (min)	-0,095	0,441	-0,134	0,275
TTS 2 (min)	-0,004	0,972	0,004	0,976
TTL (min)	-0,071	0,568	-0,017	0,890

Tableau 6b : Analyse de corrélation entre les paramètres du sommeil mesurés en actigraphie et le volume hippocampique gauche

Le test de Shapiro a permis de définir la distribution normale ou non-normale des données.

En fonction de ces résultats, le test de Pearson et le test de Spearman ont été respectivement utilisés pour les analyses de corrélations. Les données en gras indiquent le test utilisé.

LE : Latence d'endormissement. TTL : Temps total passé au lit.

WASO 2 : Wake After Sleep Onset ou Eveils nocturnes ≥ 5 minutes

La durée et le nombre d'éveils « 2 » tiennent compte d'éveils nocturnes ≥ 5 minutes

WASO 1 : Wake After Sleep Onset ou Eveils nocturnes ≥ 1 minutes

TTS : Temps Total de Sommeil= TTL-LE-WASO 1

TTS 2 : Temps Total de Sommeil 2= TTL-LE- WASO 2

Efficienc 1= TTS/TTL. Efficienc 2= TTS 2/ TTL

	Volume hippocampique moyen			
	Coeff. Pearson	P-Pearson	Rho Spearman	P-Spearman
LE (min)	-0,086	0,486	-0,035	0,774
Efficienc 1 (%)	0,188	0,125	0,118	0,338
Efficienc 2 (%)	0,201	0,101	0,132	0,284
WASO 2 (min)	-0,206	0,092	-0,090	0,466
Nombre éveils 2	-0,200	0,102	-0,053	0,670
Durée éveils 2 (min)	-0,070	0,569	-0,105	0,394
TTS 2 (min)	0,070	0,572	0,074	0,550
TTL (min)	-0,033	0,788	0,022	0,86

Tableau 6c : Analyse de corrélation entre les paramètres du sommeil mesurés en actigraphie et la moyenne du volume hippocampique droit et gauche

Le test de Shapiro a permis de définir la distribution normale ou non-normale des données.

En fonction de ces résultats, le test de Pearson et le test de Spearman ont été respectivement utilisés pour les analyses de corrélations. Les données en gras indiquent le test utilisé.

LE : Latence d'endormissement. TTL : Temps total passé au lit.

WASO 2 : Wake After Sleep Onset ou Eveils nocturnes \geq 5 minutes

La durée et le nombre d'éveils « 2 » tiennent compte d'éveils nocturnes \geq 5 minutes

WASO 1 : Wake After Sleep Onset ou Eveils nocturnes \geq 1 minutes

TTS : Temps Total de Sommeil= TTL-LE-WASO 1

TTS 2 : Temps Total de Sommeil 2= TTL-LE- WASO 2

Efficienc 1= TTS/TTL. Efficienc 2= TTS 2/ TTL

Nous avons ensuite voulu rechercher si la corrélation entre les perturbations du sommeil et le dépôt amyloïde prédominait dans certaines régions cérébrales.

En effet, certaines régions cérébrales comme le précuneus et le cortex préfrontal sont connues pour être atteintes par un dépôt d'A β à un stade précoce de la MA [123].

De plus, plusieurs études ont mesuré l'association entre charge amyloïde et qualité du sommeil et retrouvaient une prédominance régionale [44] ;[124] ; [46].

Cependant, les résultats entre ces études sont discordants montrant une prédominance régionale cérébrale différente.

Enfin, d'autres auteurs ne retrouvent pas de prédominance régionale [45] ce qui semble cohérent avec d'autres études ayant montré qu'une localisation spécifique du dépôt A β était faiblement reliée à la symptomatologie [125] ; [126].

Tenant compte de ces données discordantes, nous avons donc sélectionné plusieurs régions d'intérêts (Cingulum postérieur droit et gauche, cingulum antérieur droit et gauche, les lobes orbito-frontaux, les lobes pariétaux, temporaux et le précuneus droit et gauche) afin de voir si elles étaient spécifiquement corrélées à certains symptômes de troubles du sommeil.

Les résultats n'ont pas montré de prédominance de localisation des dépôts amyloïdes cérébraux en fonction des paramètres du sommeil étudié.

Nous retrouvons une corrélation positive avec la latence d'endormissement, la durée totale et le nombre d'éveils nocturnes ainsi qu'une corrélation négative avec l'efficacité du sommeil, globalement identique dans chacune des régions d'intérêts sélectionnées. (Annexe 1)

5 Discussion

Notre étude a permis de comparer les paramètres qualitatifs et quantitatifs du sommeil mesurés de manière objective en ambulatoire pendant 7 jours et nuits par l'intermédiaire d'un actigraphe, avec la charge amyloïde cérébrale chez les sujets âgés présentant une plainte cognitive subjective.

Notre conclusion principale est que les sujets âgés avec une plainte cognitive et présentant une charge amyloïde positive avaient un sommeil significativement plus perturbé que les sujets ayant une charge amyloïde négative.

En effet, la latence d'endormissement était allongée, les réveils nocturnes plus fréquents et avec une durée totale plus longue.

De plus, leur efficacité du sommeil était de moindre qualité.

Nous avons également remarqué une tendance au sommeil diurne associée à une durée de sommeil nocturne inférieure à 7 heures chez les sujets avec une charge amyloïde positive.

Afin d'améliorer la précision de nos résultats, nous avons pratiqué des analyses d'ajustement sur ces derniers.

Notre but était de supprimer l'influence de certains facteurs de confusion tels que l'âge, le sexe, la dépression et le MMSE.

Nous avons donc ajusté nos données sur ces facteurs pouvant être en relation et faire varier à la fois le statut amyloïde et les paramètres du sommeil.

En effet, parmi les facteurs sociodémographiques, l'âge demeure le principal facteur de risque de la maladie d'Alzheimer bien que plusieurs autres facteurs aient été identifiés.

Concernant le sexe, plusieurs auteurs rapportent une prévalence plus élevée de la démence de type Alzheimer chez les femmes, quelle que soit la population d'origine [127].

De plus, le temps de sommeil est volontiers plus long chez les femmes et la prévalence de l'insomnie est plus importante [128].

Par ailleurs, certaines études ont prouvé que parmi les populations d'insomniaques, l'incidence de la dépression était élevée [129]. Effectivement, l'insomnie, quel soit le type de difficultés d'endormissement, par réveils nocturnes ou avec réveil précoce, fait partie des critères diagnostiques de la dépression.

On retrouve l'insomnie dans la classification du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) 5^{ème} édition ainsi que dans la Classification Internationale des Maladies (CIM) 10^{ème} édition.

Il était donc important de prendre en considération ce paramètre afin de ne pas attribuer injustement les perturbations du sommeil aux dépôts amyloïdes alors que la cause pourrait être la dépression.

Dans notre étude, dix-sept patients présentaient ou avaient présenté un épisode dépressif caractérisé.

De plus, la dépression est associée à une augmentation du risque de la maladie d'Alzheimer même s'il est difficile de préciser si elle représente un véritable facteur de risque ou un prodrome de la maladie.

Les symptômes dépressifs sont en effet extrêmement fréquents dans la maladie d'Alzheimer et en particulier dans les stades débutants.

Une revue de la littérature et une méta-analyse suggèrent d'ailleurs que la dépression pourrait être un facteur de risque indépendant de la maladie d'Alzheimer [130].

Enfin, le MMSE est, nous l'avons vu, un test pouvant évaluer le fonctionnement cognitif et conclure à un fonctionnement sain si le score est supérieur à 27/30.

Dans notre étude, les patients inclus présentaient tous des scores supérieurs ou égal à 27/30. Cependant, nous pouvons considérer le MMSE comme un facteur confondant car les individus ayant un score de 27/30 auront un fonctionnement cognitif moins performant et seront probablement plus à risque de développer des troubles cognitifs que les individus ayant un score de 30/30.

Nous avons pu constater que nos résultats, après ajustement, restaient dans la continuité de notre résultat principal.

Effectivement, après ajustement des résultats nous avons retrouvé que les facteurs associés au statut amyloïde étaient :

- La latence d'endormissement : OR=1,36 [1,18-1,72] ; p=0,008
- La durée totale des éveils nocturnes : OR=1,05 [1,02-1,08] ; p=0,005
- Le nombre d'éveils nocturnes: OR=1,64 [1,16-2,41] ; p=0,007
- L'efficacité du sommeil: OR= -0,59 [0,44-0,72] ; p= <0,001

Les trois premiers paramètres étaient donc significativement associés au statut amyloïde positif. A l'opposé, l'efficacité du sommeil s'est révélé être un facteur « protecteur » pour le statut amyloïde positif.

Nous avons par la suite entrepris d'analyser les corrélations entre le dépôt amyloïde global et par région d'intérêt avec les paramètres du sommeil.

Ces dernières allaient également dans le même sens que notre résultat principal.

La latence d'endormissement, le nombre d'éveils nocturnes et la durée totale des éveils nocturnes étaient corrélés positivement avec le SUVr global alors que la corrélation était négative avec l'efficacité du sommeil.

Cependant, nous n'avons pas retrouvé de localisation prédominante du dépôt amyloïde en fonction des paramètres du sommeil.

Chaque région d'intérêt était corrélée de manière indifférenciée.

Enfin, les analyses de corrélation entre le volume hippocampique et les paramètres du sommeil ont révélé des résultats intéressants.

A la différence du dépôt amyloïde global, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les volumes hippocampiques et la qualité du sommeil.

Seule une tendance était retrouvée, l'efficacité du sommeil était corrélée positivement avec le volume hippocampique droit et le nombre d'éveils nocturne, l'était négativement.

Ces résultats pourraient suggérer qu'il existe un lien plus direct et plus précoce entre les perturbations du sommeil et le dépôt amyloïde qu'avec le volume hippocampique.

Ces données semblent cohérentes avec les connaissances actuelles concernant la chronologie des tests de dépistage de la MA. Effectivement, il a été montré que l'imagerie par PET-TDM amyloïde se positivait bien avant l'apparition de l'atrophie hippocampique [5] (Cf Annexe 2).

Nos résultats pourraient aller dans le sens de l'hypothèse physiopathologique d'une régulation circadienne du peptide A β [47] avec une décroissance de ses concentrations lors du sommeil par le système glymphatique [60] ; [59].

La fragmentation du sommeil induisant assez directement une accumulation du peptide A β .

En parallèle, la neurogenèse et donc la trophicité hippocampique pourrait également être liée à la qualité du sommeil mais cette fois, à moyen terme.

Premièrement en impliquant l'activation de la voie des glucocorticoïdes, des cytokines inflammatoires ainsi que le glutamate et les récepteurs NMDA.

Deuxièmement, par l'intermédiaire du dépôt amyloïde, ayant une action de suppression de la neurogenèse.

Le lien entre sommeil et trophicité hippocampique s'expliquerait donc par l'activation de voies différentes mais intriquées avec le peptide Aβ.

Leurs rapports semblent plus indirects et à plus long terme [87].

Nos résultats vont dans le sens de l'étude de Ju et al. [36] qui retrouvait également une plus mauvaise efficacité du sommeil mesurée objectivement par actigraphie et un sommeil diurne plus fréquent chez les sujets présentant un dépôt amyloïde mesuré indirectement par ponction lombaire. Cependant, les données de notre étude concernant le sommeil diurne sont peu interprétables au vu de la faible puissance statistique de cette analyse.

De manière similaire à nos résultats, aucune différence significative a été retrouvée concernant la durée de sommeil.

De même l'étude de Spira et al. [44] montrait également une altération de la qualité du sommeil, évaluée à l'aide de questionnaires plus importante chez les sujets présentant un dépôt amyloïde mesuré en PET-TDM. Néanmoins, contrairement à notre étude, la localisation prédominait au niveau du précuneus. Nos résultats montraient également une relation significative avec cette région cérébrale mais sans prédominance par rapport aux autres régions d'intérêts.

Une autre étude a retrouvé cette association entre altération de la qualité du sommeil et dépôt amyloïde au niveau du précuneus [124]. Mais, les auteurs retrouvaient d'autres régions d'intérêts avec une prédominance de la charge amyloïde, incluant le gyrus angulaire, le gyrus cingulaire et les régions frontales.

De plus, l'étude de Spira et al. montrait également une association fortement significative avec la durée de sommeil. Une durée courte de sommeil était associée à une charge amyloïde plus importante au niveau global et spécifiquement au niveau du précuneus.

Dans notre étude, seule une tendance a été retrouvée pour les sujets ayant un sommeil ≤ 7 heures, avec la charge amyloïde. Cependant, le large écart type retrouvé et la proportion relativement faible de sujets dormant moins de 7 heures (16 sujets sur 68) nous imposent de mesurer ces résultats.

Nos résultats ont aussi des points communs avec l'étude récente utilisant aussi le PET-TDM au florbetapir pour mesurer la charge amyloïde et des auto-questionnaires pour évaluer le sommeil [46]. Effectivement, leurs résultats montraient que la latence d'endormissement était associée à une charge amyloïde plus importante. Cependant la charge amyloïde se trouvait au niveau des régions préfrontales et n'était pas globale comme dans notre étude.

Les autres paramètres du sommeil n'ont pas montré de lien avec la charge amyloïde.

Les auteurs ont également mesuré l'épaisseur corticale de plusieurs régions d'intérêts connues pour être particulièrement vulnérables aux changements liés à l'âge et à la MA, comme, entre autre, les lobes temporaux internes.

Leurs résultats vont également dans le sens de notre étude, ne retrouvant pas d'association entre les perturbations du sommeil et l'épaisseur corticale de ces zones à risques.

Cela pourrait conforter notre hypothèse d'un lien plus indirect et plus tardif entre les altérations du sommeil et la neurogenèse, en particulier au niveau hippocampique.

De manière surprenante, les auteurs rapportent un lien entre le nombre d'éveils nocturnes et l'épaisseur corticale de l'insula. L'explication rapportée est que l'insula, notamment gauche, pourrait être, entre autre, le lieu de la génération des ondes lentes (SWA) [131] et des fuseaux du sommeil [132]. Une atrophie pourrait donc altérer la génération de ces ondes et entraîner des difficultés à initier ou à maintenir le sommeil.

L'association, en particulier avec la latence d'endormissement et la charge amyloïde a également été retrouvée dans l'étude de Brown et al. Toutefois, le dépôt amyloïde était cette fois plus global et pas spécifique d'une région d'intérêt, comme le montre nos résultats [45].

Notre étude a pour avantage d'être, à notre connaissance, la seule ayant essayé de corrélérer de manière objective à la fois le sommeil par l'actigraphie et la phase pré symptomatique de la maladie d'Alzheimer par l'intermédiaire de la mesure de la charge amyloïde.

Cependant, la question de critères d'inclusions et d'exclusions plus strictes des patients pourrait être légitime. En effet, il pourrait exister certains biais de sélection dans notre étude.

En premier lieu, nous n'avons pas pris en compte les facteurs de risques cardiovasculaires chez les patients inclus. Ces facteurs pourraient influencer la performance cognitive et donc être à l'origine d'une plainte cognitive subjective.

En effet, de nombreuses études ont pu identifier l'impact des lésions vasculaires cérébrales sur le fonctionnement cognitif. Ce lien clinico-radiologique a alors été regroupé sous le terme de troubles cognitifs vasculaires.

A un stade plus avancé de troubles cognitifs, le terme de démence vasculaire est alors employé.

Les principales causes retrouvées de troubles cognitifs et démences vasculaires sont :

- Les infarctus corticaux multiples
- Les accidents vasculaires cérébraux (AVC)
- Les ischémies sous-corticales

Cette dernière catégorie a pour principale cause une atteinte des petits vaisseaux. Les deux principales lésions retrouvées sont les infarctus lacunaires et les lésions ischémiques de la substance blanche.

A la différence des infarctus corticaux multiples et des AVC, le début est souvent insidieux. La relation temporelle entre troubles cognitifs et lésions cérébrales est moins nette.

Les lésions ischémiques sous corticales arrivent volontiers chez des sujets aux facteurs de risques vasculaires déjà connus et se manifestent fréquemment par des atteintes de la substance blanche visible en IRM cérébral.

Par ailleurs, de nombreuses études ont montré qu'en terme de prévalence, les infarctus corticaux multiples sont rares comparé aux lésions ischémiques sous corticales.

Les caractéristiques neuropsychologiques des troubles cognitifs vasculaires, en particulier, les lésions ischémiques sous corticales montrent une atteinte précoce des fonctions exécutives et attentionnelles ainsi qu'un ralentissement dans la vitesse de traitement et d'exécution de l'information. La mémoire épisodique est globalement épargnée comparé aux sujets présentant des troubles cognitifs orientant vers une maladie d'Alzheimer [133].

Dans notre étude, nous pourrions donc nous questionner de l'impact des facteurs de risques cardiovasculaires sur la plainte cognitive subjective.

Et, il pourrait être opportun de faire la distinction entre une origine vasculaire et une origine dégénérative de type Alzheimer aux troubles cognitifs.

De plus, il semble exister une interaction entre le sommeil et les troubles cognitifs vasculaires. Ainsi des auteurs ont récemment étudié le sommeil par l'intermédiaire de questionnaires chez 72 sujets diagnostiqués démence vasculaire par ischémie sous corticale.

Les résultats de l'étude ont montré une corrélation positive entre les perturbations du sommeil et la sévérité des hyper intensités de la substance blanche en IRM cérébral [134].

Une autre étude a mesuré le sommeil, cette fois de manière objective par polysomnographie, chez des sujets diagnostiqués troubles cognitifs vasculaire non dément.

Comparés aux individus sains, ces sujets présentaient une augmentation du sommeil lent léger (stade 1), une diminution du sommeil en stade 2 et une diminution du sommeil lent profond (stade 3). Le sommeil paradoxal était également réduit, tout comme l'efficacité du sommeil [135].

Enfin, il pourrait donc exister une relation d'influence entre les perturbations du sommeil et les troubles cognitifs ou démences vasculaires.

Il semble donc nécessaire de prendre en considération les facteurs de risques cardiovasculaires et les lésions cérébrales vasculaires d'autant que dans notre étude, 49 sujets présentaient au moins un des trois facteurs de risques cardiovasculaires parmi l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et les coronaropathies.

De plus, les facteurs de risques comme la dyslipidémie, l'hypertension artérielle ou le diabète sont également reconnus pour être des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer [133].

Deuxièmement, la prise d'un traitement psychotrope n'a pas été pris en compte dans notre étude. Effectivement, des traitements par benzodiazépines, neuroleptiques et antidépresseurs peuvent avoir un impact sédatif et modifier l'architecture du sommeil, ce qui pourrait biaiser la mesure des paramètres du sommeil.

Tout d'abord, les benzodiazépines, en se fixant spécifiquement sur les récepteurs GABA α neuronaux, induisent principalement comme effet pharmacologique, une anxiolyse, un effet myorelaxant et anticonvulsivant. Ils peuvent aussi, et c'est ce qui nous intéresse ici, avoir un effet sédatif qui, à certaines doses, peut diminuer la vigilance.

De plus, plusieurs études dont une récente méta-analyse ont montré que comparativement aux individus n'ayant jamais consommé de benzodiazépines, ceux ayant eu une consommation passée ou actuelle, fréquente ou non, avaient un risque augmenté de démence de type Alzheimer de 49 à 55% [136]. Toutefois, il semble important de distinguer les benzodiazépines en fonction de leur demi-vie d'élimination. En effet, une cohorte prospective ayant suivi 8 240 individus sur plus de huit ans a montré que les consommateurs de benzodiazépines à demi-vie longues (> 20 heures), avaient un risque plus important et plus marqué de développer une MA (HR= 1.62 ; 1.11-2.37) comparés aux consommateurs de benzodiazépines à demi-vie courtes (HR= 1.47 ; 1.16-1.86) [137].

Ensuite, les neuroleptiques par leurs effets antagonistes du système dopaminergique, notamment au niveau de la voie cérébrale nigro-striée, vont classiquement induire un effet sédatif, parfois puissant selon la posologie.

Plusieurs études ont mesuré l'effet des traitements antipsychotiques sur l'architecture du sommeil en EEG. Les résultats peuvent différer selon les molécules mais un raccourcissement de la latence d'endormissement, une diminution des éveils nocturnes, un allongement du temps total de sommeil et une amélioration de l'efficacité du sommeil sont fréquemment retrouvés. Il n'est pas rare non plus de retrouver une augmentation des ondes lentes (SWA) du sommeil lent profond [138].

Dans notre étude, 2 patients étaient traités par antipsychotiques et 15 patients par benzodiazépines.

Au vu du nombre élevé de sujet traités par benzodiazépines, nous aurions pu considérer ce paramètre comme facteur de confusion et l'intégrer dans nos analyses d'ajustement.

Toutefois, en explorant de plus près les ordonnances des participants, seulement trois sujets dans chaque groupe présentaient une consommation quotidienne de benzodiazépines à demi-vie longue.

Une analyse d'ajustement sur ce paramètre ne semblait donc pas justifiée.

Enfin, concernant les antidépresseurs, il est important de les distinguer en fonction de leurs classes thérapeutiques.

En effet, les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (avec ou sans inhibition de la recapture de la noradrénaline) ont rarement pour effet secondaire la sédation bien que des troubles du sommeil soient fréquemment rapportés.

A l'inverse, les antidépresseurs imipraminiques ont un effet sédatif fréquemment rapporté avec une diminution de l'éveil et une augmentation du sommeil à ondes lentes.

Ici, 4 sujets étaient traités par inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et une personne par imipraminique.

Il est donc légitime de se demander si l'association entre une charge amyloïde négative et un sommeil de bonne qualité est la même si ce sommeil est induit par un traitement ou non.

De même, pouvons-nous considérer qu'une somnolence diurne sans traitement et une somnolence diurne potentiellement induite par un traitement sont identiques d'un point de vue physiopathologique en terme d'impact sur le dépôt amyloïde cérébral ?

Troisièmement, nous n'avons pas tenu compte du statut APOE dans l'ajustement de nos résultats.

Dans les formes sporadiques de la MA, le risque génétique de développer la maladie est dominé par la présence de l'allèle $\epsilon 4$ codant pour l'apolipoprotéine E. Il semblerait que cette protéine pourrait interagir avec le peptide A β en modifiant ses capacités d'agrégation et de clairance.

Elle pourrait également induire un état de neuro-inflammation et interférer avec les mécanismes de plasticité synaptique [139].

Nous avons donc négligé dans notre étude un des principaux facteurs de risque de la MA. Cependant, il a été montré que la relation entre le dépôt amyloïde cérébral et le sommeil était indépendant du génotype APOE $\epsilon 4$ [45].

Dernièrement, nous n'avons pas tenu compte de l'impact des pathologies respiratoires du sommeil comme le syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil, dans l'interprétation de nos résultats.

Une méta-analyse récente a étudié différents troubles du sommeil séparément et a mesuré le risque relatif qu'il pouvait induire sur le développement d'une MA ou d'un trouble cognitif.

Les résultats montraient que les patients atteints d'un syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil avaient un risque relatif de développer une MA plus important comparés aux autres troubles du sommeil. (RR : 2,37, 95% CI : 1,82-3,08). Les autres troubles du sommeil étudiés étaient : la quantité du sommeil, la qualité du sommeil, l'insomnie, les troubles du rythme circadien [34].

Néanmoins, dans notre étude seulement 2 sujets présentaient un syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil et étaient tous deux traités efficacement.

Concernant le design de notre étude, il est important de noter que nous n'avons pas pris en compte la protéine de structure des neurones, Tau. Cette dernière est au cœur de la cascade enzymatique responsable de la MA. En effet, une hyper phosphorylation de Tau, serait à l'origine de la dégénérescence neuro-fibrillaire.

Or, Tau pourrait avoir également un rôle important sur la qualité du sommeil.

Une étude a montré qu'une quantité augmentée de Tau phosphorylé dans le LCR était associée à un plus mauvais sommeil chez des sujets âgés sains [140].

Il serait donc intéressant de savoir si l'influence du peptide A β et de la protéine Tau sur le sommeil est reliée ou indépendante.

De plus, un marqueur de l'inflammation et de l'activation astrogliale, YKL-40, est fréquemment retrouvé en relation avec des altérations de la qualité du sommeil comme le syndrome d'apnée obstructif du sommeil [141]. Cette protéine a également été retrouvée élevée dans le LCR de sujets atteints de la MA [142].

Il est donc également possible que la protéine YKL-40 interagisse avec A β et qu'elle ait un impact sur la qualité du sommeil [39].

Dans ce contexte, une étude a mesuré les taux de YKL-40 et Tau totale et phosphorylée dans le LCR de sujets sains et leurs interactions avec la qualité du sommeil [39].

Le suivi a été mené sur trois ans et a montré que chez les sujets A β positifs, des taux élevés de YKL-40 et Tau total et phosphorylé dans le LCR, étaient prédictifs d'une mauvaise qualité du sommeil rapportée par questionnaires.

Cette étude suggère que l'impact du sommeil sur la physiopathologie de la MA est complexe et fait intervenir plusieurs acteurs. D'autres études mesurant le lien entre ces différents acteurs et le sommeil seraient intéressantes afin de mieux comprendre la complexité de l'interaction entre le peptide A β et le sommeil.

Par ailleurs, les résultats de notre étude n'apportent pas de réponse en terme de causalité entre les perturbations du sommeil et le dépôt amyloïde.

Est-ce les troubles du sommeil qui induisent un risque augmenté de dépôt amyloïde, ou est-ce la charge amyloïde qui engendre les perturbations du rythme veille sommeil ?

Dans la littérature, en fonction de la méthode et de la question posée, l'une ou l'autre de ces hypothèses a pu être confirmée.

En effet, plusieurs études ont montré que l'agrégation de plaques amyloïdes dans les zones cérébrales contrôlant le cycle veille-sommeil pourrait conduire à des perturbations du sommeil [143].

Et à l'inverse, les études montrant qu'une altération de la qualité du sommeil pourraient être responsable de l'augmentation du dépôt amyloïde, sont nombreuses [47].

Cependant, il est probable qu'une relation bidirectionnelle existe entre sommeil et charge amyloïde. Une altération de la qualité du sommeil pourrait induire une baisse des ondes lentes du sommeil puis, comme exposé plus haut, l'augmentation de l'activité neuronale et la perturbation du système glymphatique entraîneraient un risque plus important de formation de plaques amyloïdes. Mais, dans un feed-back positif, l'accumulation de plaques amyloïdes dans les régions impliquées dans le cycle veille sommeil, accentuerait les perturbations de la qualité du sommeil [144].

Nos résultats montraient donc un lien entre les perturbations du sommeil et le dépôt amyloïde global sans localisation cérébrale prédominante. Toutefois nous n'avons trouvé aucun lien significatif entre ces altérations du sommeil et la trophicité hippocampique.

Il existait tout de même une tendance pour une corrélation positive entre le volume hippocampique droit tandis qu'une corrélation négative entre le nombre d'éveils nocturnes et le volume hippocampique droit était retrouvée.

Une récente revue de la littérature s'intéressant aux relations bidirectionnelles entre le sommeil et le peptide A β dans l'hippocampe apporte plusieurs éléments de réponse [145].

Les auteurs rappellent tout d'abord que l'accumulation du peptide A β dans les structures cérébrales impliquées dans l'encodage et la consolidation en mémoire comme l'hippocampe et le cortex préfrontal sont des marqueurs précoces de la MA.

Ils rappellent également que la neurotoxicité du peptide A β est maintenant bien connue et induit une dysfonction synaptique ainsi qu'une mort neuronale conduisant au déclin cognitif.

Cependant, les auteurs expliquent que la région hippocampique n'est pas systématiquement affectée concernant la déposition amyloïde, comparée au reste du cortex.

Chez l'animal, de nombreuses études utilisant le paradigme de « privation/restriction de sommeil » afin d'induire une altération qualitative du sommeil, ont mesuré le dépôt amyloïde cérébral. Seulement deux études ont retrouvé un dépôt hippocampique associé aux troubles du sommeil, mais la plupart des autres études n'ont pas retrouvé cette localisation.

Les études chez l'homme vont dans le même sens et les auteurs concluent que les perturbations du sommeil sont en faveur d'une accumulation d'A β dans le cortex cérébral mais pas systématiquement dans les hippocampes.

De manière intéressante, une étude récente a montré qu'après une courte privation de sommeil chez l'homme, un dépôt amyloïde dans l'hippocampe droit était retrouvé par examen d'imagerie cérébrale [146].

Les auteurs ont donc cherché à expliquer les déterminants d'une accumulation spécifique du peptide A β dans l'hippocampe.

Trois acteurs sont évoqués, le système orexinergique, l'importance de la réponse inflammatoire et les gènes horloges impliqués dans la rythmicité circadienne.

Néanmoins, à ce jour ces mécanismes ne sont pas encore correctement élucidés et d'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre ces phénomènes.

Un rythme circadien correspond à un rythme biologique d'une durée de 24 heures et l'organisme en comprend de nombreux.

Nous avons d'ailleurs vu plus haut que le peptide A β semblait également subir une variation circadienne.

L'organisme est doté d'une horloge interne localisée au niveau des noyaux supra-chiasmatiques, il s'agit du chef d'orchestre de ces rythmes circadiens.

Il est clairement montré aujourd'hui que le fonctionnement de ces rythmes circadiens est optimal lorsque le chef d'orchestre est synchronisé avec la journée de 24h, c'est-à-dire avec le cycle lumière/obscurité.

Une bonne synchronisation implique donc que l'on dorme globalement lorsqu'il fait nuit et que l'on soit éveillé lorsqu'il fait jour.

Une mauvaise synchronisation des noyaux supra chiasmatiques peut donc être à l'origine d'une perturbation des rythmes circadiens.

Notre étude va dans le sens de ce postulat puisque nous avons montré qu'un mauvais sommeil nocturne accompagné d'une somnolence diurne, équivalant à une mauvaise synchronisation, modifiait le rythme circadien du peptide A β avec pour résultante, une accumulation cérébrale.

Les mécanismes expliquant la synchronisation des noyaux suprachiasmatiques par le cycle lumière obscurité sont bien établis. Ces derniers reçoivent les afférences des cellules ganglionnaires de la rétine et envoient des efférences vers les noyaux de la zone périventriculaire de l'hypothalamus responsables de nombreuses régulations circadiennes. De plus, cette zone communique avec les autres noyaux cérébraux et les organes périphériques par voie nerveuse et neurohormonale.

Or, il a été montré récemment qu'au même titre que l'environnement lumineux, l'activité physique pouvait être un synchroniseur ou « donneur de temps ».

Par exemple, l'amplitude des rythmes, notamment celui de la température, est augmentée par l'activité physique régulière et diminuée par la sédentarité.

De plus, l'activité physique, en condition expérimentale, provoque volontiers un décalage de phase de l'horloge interne.

Il est intéressant de souligner ce lien puisque plusieurs études ont également montré l'impact de l'activité physique régulière sur la charge amyloïde.

Tout d'abord chez des modèles murins de la maladie d'Alzheimer, des auteurs ont montré qu'une activité physique régulière forcée était associée à un dépôt amyloïde plus faible que chez les souris sédentaires [147].

Chez l'homme également, il a été montré que pour des individus porteurs de l'allèle APOE e4, un mode de vie plus sédentaire était associé à un dépôt de plaques amyloïdes plus important [148].

Ces données sont intéressantes car, associées aux résultats de notre étude, cela pourrait indiquer que de promouvoir un bon fonctionnement des rythmes circadiens par l'intermédiaire d'une hygiène de sommeil et d'activité physique régulière pourrait être protecteur du risque d'accumulation du peptide A β et donc sur le risque de développer une MA.

Les répercussions en terme de traitement sont également intéressantes puisque cela pourrait conduire à recommander des programmes de réadaptation et de réentraînement à l'activité physique régulière associée à une optimisation de la qualité du sommeil chez les sujets en phase présymptomatique de la MA.

Il serait donc pertinent d'étudier l'impact de programmes d'activités physiques et d'hygiène du sommeil chez des sujets en phase présymptomatique et de mesurer l'évolution de la charge amyloïde quelques années plus tard afin d'en évaluer les modifications.

6 Conclusion

Notre étude a permis de mettre en évidence une altération de la qualité du sommeil plus importante chez les sujets cognitivement sains au stade présymptomatique de la MA mesuré par PET-TDM amyloïde.

Effectivement, ces sujets ont une latence d'endormissement plus longue, un nombre et une durée totale d'éveils nocturnes plus importants ainsi qu'une plus mauvaise efficacité du sommeil.

Après ajustement sur l'âge, le sexe, la dépression et le MMSE, ces paramètres du sommeil restaient associés à l'importance de la charge amyloïde.

Nos résultats vont dans le sens des précédentes études ayant étudié le lien entre le sommeil et la charge amyloïde. Néanmoins, ces études rapportaient des localisations préférentielles du dépôt amyloïde, ce qui ne ressortait pas dans nos résultats.

Notre étude a mesuré le sommeil diurne et nocturne sur une période de 7 jours et 7 nuits consécutives, donnant une idée ponctuelle de l'hygiène du sommeil, en situation écologique à domicile grâce à la mesure actigraphique.

Il pourrait donc être intéressant d'avoir des données d'évolution à plus long terme de ces sujets en phase pré-symptomatique de la MA.

Or, les sujets inclus dans la cohorte INSIGHT devront, dans le cadre de l'étude, passer un nouvel examen d'imagerie cérébrale par PET-TDM amyloïde deux ans après l'initial, associé à une analyse actigraphique des rythmes veille/sommeil.

Une nouvelle étude du lien entre la qualité du sommeil et la charge amyloïde sera donc intéressante.

Nous pourrions avoir une idée plus précise à long terme de l'impact de la qualité du sommeil sur la charge amyloïde et le risque de développer une MA.

Nous pourrions alors confirmer un lien de causalité éventuel entre le sommeil et le dépôt amyloïde et ainsi répondre à la question de ce qui est de la cause et de la conséquence.

Dans un second temps, il pourrait être intéressant de faire pratiquer aux sujets inclus dans notre étude, un programme promouvant une meilleure hygiène de sommeil par une prise en

charge spécialisée associée à une réadaptation à l'activité physique régulière afin de voir l'impact sur les capacités cognitives et la charge amyloïde cérébrale.

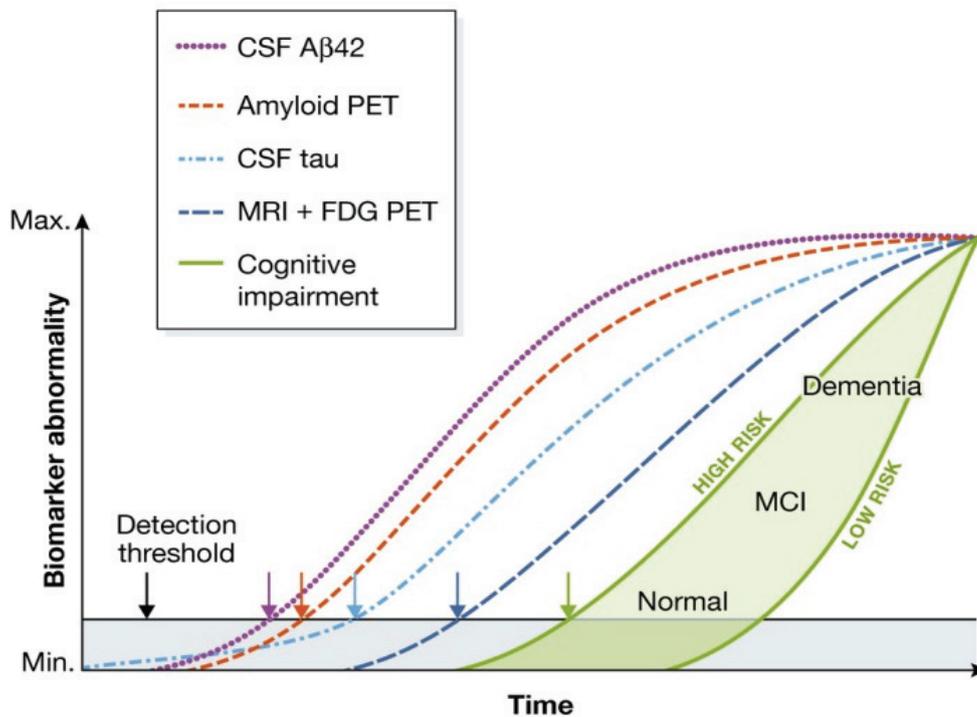
Nous pourrions alors authentifier objectivement par PET-TDM amyloïde, l'impact d'une meilleure synchronisation des rythmes circadiens sur la charge amyloïde et le risque de développer une MA.

Enfin, si ce type d'études étaient réalisées, il pourrait être pertinent d'exclure les sujets présentant des troubles cognitifs vasculaires afin de ne pas conclure à une amélioration des capacités cognitives par une amélioration des troubles cognitifs vasculaires et facteurs de risques cardiovasculaires induit par une meilleure hygiène du sommeil et la reprise d'une activité physique régulière.

7 Annexes

		Agenda de Sommeil / Activités Physiques																								
HORAIRE J1		01H	02H	03H	04H	05H	06H	07H	08H	09H	10H	11H	12H	13H	14H	15H	16H	17H	18H	19H	20H	21H	22H	23H	24H	
Sommeil/ Siestes																										
Actigraphe 'on'																X										
HORAIRE J2		01H	02H	03H	04H	05H	06H	07H	08H	09H	10H	11H	12H	13H	14H	15H	16H	17H	18H	19H	20H	21H	22H	23H	24H	
Sommeil/ Siestes																										
Actigraphe 'on'																										
HORAIRE J3		01H	02H	03H	04H	05H	06H	07H	08H	09H	10H	11H	12H	13H	14H	15H	16H	17H	18H	19H	20H	21H	22H	23H	24H	
Sommeil/ Siestes																										
Actigraphe 'on'																										
HORAIRE J4		01H	02H	03H	04H	05H	06H	07H	08H	09H	10H	11H	12H	13H	14H	15H	16H	17H	18H	19H	20H	21H	22H	23H	24H	
Sommeil/ Siestes																										
Actigraphe 'on'																										
HORAIRE J5		01H	02H	03H	04H	05H	06H	07H	08H	09H	10H	11H	12H	13H	14H	15H	16H	17H	18H	19H	20H	21H	22H	23H	24H	
Sommeil/ Siestes																										
Actigraphe 'on'																										
HORAIRE J6		01H	02H	03H	04H	05H	06H	07H	08H	09H	10H	11H	12H	13H	14H	15H	16H	17H	18H	19H	20H	21H	22H	23H	24H	
Sommeil/ Siestes																										
Actigraphe 'on'																										
HORAIRE J7		01H	02H	03H	04H	05H	06H	07H	08H	09H	10H	11H	12H	13H	14H	15H	16H	17H	18H	19H	20H	21H	22H	23H	24H	
Sommeil/ Siestes																										
Actigraphe 'on'																										
HORAIRE J8		01H	02H	03H	04H	05H	06H	07H	08H	09H	10H	11H	12H	13H	14H	15H	16H	17H	18H	19H	20H	21H	22H	23H	24H	
Sommeil/ Siestes																										
Actigraphe 'on'																										

Annexe 1 : Un agenda du sommeil



Annexe 2 : Hypothèse d'un modèle temporel intégrant les biomarqueurs de la Maladie d'Alzheimer.

Annexe 3 : Corrélation entre les paramètres du sommeil mesurés en actigraphie et le dépôt amyloïde en fonction de régions cérébrales d'intérêts.

Le test de Shapiro a permis de mettre en évidence une distribution non-normale des données.

Le test de Spearman a donc été utilisé pour les analyses de corrélations.

LE : Latence d'endormissement. TTL : Temps total passé au lit.

WASO 2 : Wake After Sleep Onset ou Eveils nocturnes ≥ 5 minutes

La durée et le nombre d'éveils « 2 » tiennent compte d'éveils nocturnes ≥ 5 minutes

TTS 2 : Temps Total de Sommeil 2 = $TTL - LE - WASO 2$

Efficienc 2 = $TTS 2 / TTL$

	Cingulum postérieur gauche	
	Rho Spearman	P-Spearman
LE	0,559	<,001
Efficienc 2	-0,590	<,001
TTL	0,182	0,138
TST 2	-0,083	0,499
WASO 2	0,352	0,003
Nombre éveils 2	0,340	0,005
Durée éveils 2	0,199	0,104

	Cingulum postérieur droit	
	Rho Spearman	P-Spearman
LE	0,637	<,001
Efficienc 2	-0,557	<,001
TTL	0,262	0,031
TST 2	0,013	0,915
WASO 2	0,282	0,020
Nombre éveils 2	0,265	0,028
Durée éveils 2	0,190	0,12

	Cingulum antérieur gauche	
	Rho Spearman	P-Spearman
LE	0,632	<,001
Efficienc 2	-0,672	<,001
TTL	0,235	0,054
TST 2	-0,089	0,471
WASO 2	0,412	<,001
Nombre éveils 2	0,413	<,001
Durée éveils 2	0,173	0,159

	Cingulum antérieur droit	
	Rho Spearman	P-Spearman
LE	0,605	<,001
Efficienc 2	-0,635	<,001
TTL	0,198	0,106
TST 2	-0,101	0,143
WASO 2	0,379	0,001
Nombre éveils 2	0,377	0,002
Durée éveils 2	0,179	0,145

	Lobe orbitofrontal gauche	
	Rho Spearman	P-Spearman
LE	0,625	<,001
Efficienc 2	-0,624	<,001
TTL	0,309	0,010
TST 2	0,021	0,867
WASO 2	0,384	0,001
Nombre éveils 2	0,383	0,001
Durée éveils 2	0,179	0,144

	Lobe orbitofrontal droit	
	Rho Spearman	P-Spearman
LE	0,589	<,001
Effcience 2	-0,616	<,001
TTL	0,262	0,031
TST 2	-0,033	0,788
WASO 2	0,367	0,002
Nombre éveils 2	0,380	0,001
Durée éveils 2	0,151	0,219

	Lobe pariétal gauche	
	Rho Spearman	P-Spearman
LE	0,557	<,001
Effcience 2	-0,632	<,001
TTL	0,263	0,031
TST 2	-0,040	0,748
WASO 2	0,408	0,001
Nombre éveils 2	0,386	0,001
Durée éveils 2	0,284	0,019

	Lobe pariétal droit	
	Rho Spearman	P-Spearman
LE	0,589	<,001
Effcience 2	-0,618	<,001
TTL	0,217	0,075
TST 2	-0,076	0,540
WASO 2	0,365	0,002
Nombre éveils 2	0,328	0,006
Durée éveils 2	0,300	0,013

	Precuneus gauche	
	Rho Spearman	P-Spearman
LE	0,574	<,001
Effcience 2	-0,611	<,001
TTL	0,251	0,039
TST 2	-0,028	0,819
WASO 2	0,374	0,002
Nombre éveils 2	0,366	0,002
Durée éveils 2	0,229	0,060

	Precuneus droit	
	Rho Spearman	P-Spearman
LE	0,620	<,001
Effcience 2	-0,634	<,001
TTL	0,289	0,017
TST 2	-0,003	0,984
WASO 2	0,392	0,001
Nombre éveils 2	0,361	0,002
Durée éveils 2	0,218	0,075

	Lobe temporal gauche	
	Rho Spearman	P-Spearman
LE	0,578	<,001
Effcience 2	-0,560	<,001
TTL	0,239	0,050
TST 2	-0,014	0,912
WASO 2	0,310	0,010
Nombre éveils 2	0,312	0,010
Durée éveils 2	0,201	0,101

	Lobe temporal droit	
	Rho Spearman	P-Spearman
LE	0,576	<,001
Effcience 2	-0,596	<,001
TTL	0,268	0,027
TST 2	-0,007	0,954
WASO 2	0,359	0,003
Nombre éveils 2	0,342	0,004
Durée éveils 2	0,222	0,069

8 Références

1. Fratiglioni, L., et al., *Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group.* Neurology, 2000. **54**(11 Suppl 5): p. S10-5.
2. Dubois, B., et al., *Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria.* Alzheimers Dement, 2016. **12**(3): p. 292-323.
3. Bateman, R.J., et al., *Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease.* N Engl J Med, 2012. **367**(9): p. 795-804.
4. Fagan, A.M., et al., *Longitudinal change in CSF biomarkers in autosomal-dominant Alzheimer's disease.* Sci Transl Med, 2014. **6**(226): p. 226ra30.
5. Selkoe, D.J. and J. Hardy, *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years.* EMBO Mol Med, 2016. **8**(6): p. 595-608.
6. Mattsson, N., et al., *Independent information from cerebrospinal fluid amyloid-beta and florbetapir imaging in Alzheimer's disease.* Brain, 2015. **138**(Pt 3): p. 772-83.
7. Orr, W.C., *Utilization of polysomnography in the assessment of sleep disorders.* Med Clin North Am, 1985. **69**(6): p. 1153-67.
8. Alapin, I., et al., *How is good and poor sleep in older adults and college students related to daytime sleepiness, fatigue, and ability to concentrate?* J Psychosom Res, 2000. **49**(5): p. 381-90.
9. Espiritu, J.R., *Ageing-related sleep changes.* Clin Geriatr Med, 2008. **24**(1): p. 1-14, v.
10. Ohayon, M.M., et al., *Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan.* Sleep, 2004. **27**(7): p. 1255-73.
11. Van Someren, E.J., *Circadian rhythms and sleep in human aging.* Chronobiol Int, 2000. **17**(3): p. 233-43.
12. Carrier, J., et al., *Sleep slow wave changes during the middle years of life.* Eur J Neurosci, 2011. **33**(4): p. 758-66.
13. Crowley, K., J. Trinder, and I.M. Colrain, *An examination of evoked K-complex amplitude and frequency of occurrence in the elderly.* J Sleep Res, 2002. **11**(2): p. 129-40.
14. Crowley, K., et al., *The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production.* Clin Neurophysiol, 2002. **113**(10): p. 1615-22.
15. Crowley, K., J. Trinder, and I.M. Colrain, *Evoked K-complex generation: the impact of sleep spindles and age.* Clin Neurophysiol, 2004. **115**(2): p. 471-6.
16. Landry, G.J. and T. Liu-Ambrose, *Buying time: a rationale for examining the use of circadian rhythm and sleep interventions to delay progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease.* Front Aging Neurosci, 2014. **6**: p. 325.
17. Petit, D., et al., *Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders.* J Psychosom Res, 2004. **56**(5): p. 487-96.
18. Jost, K., et al., *[A gerontopsychological pilot study on the sleep of the very elderly--initial experiences with the Nurnberg Gerontopsychologic Inventory].* Z Gerontol, 1993. **26**(6): p. 471-5.
19. Montplaisir, J., et al., *Sleep in Alzheimer's disease: further considerations on the role of brainstem and forebrain cholinergic populations in sleep-wake mechanisms.* Sleep, 1995. **18**(3): p. 145-8.
20. Vecchierini, M.F., *[Sleep disturbances in Alzheimer's disease and other dementias].* Psychol Neuropsychiatr Vieil, 2010. **8**(1): p. 15-23.

21. Ancoli-Israel, S., et al., *Use of wrist activity for monitoring sleep/wake in demented nursing-home patients*. *Sleep*, 1997. **20**(1): p. 24-7.
22. Martin, J., et al., *Circadian rhythms of agitation in institutionalized patients with Alzheimer's disease*. *Chronobiol Int*, 2000. **17**(3): p. 405-18.
23. Harper, D.G., et al., *Disturbance of endogenous circadian rhythm in aging and Alzheimer disease*. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005. **13**(5): p. 359-68.
24. Buysse, D.J., et al., *Rapid eye movement sleep deprivation in elderly patients with concurrent symptoms of depression and dementia*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1992. **4**(3): p. 249-56.
25. Bliwise, D.L., et al., *Observed sleep/wakefulness and severity of dementia in an Alzheimer's disease special care unit*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1995. **50**(6): p. M303-6.
26. Moran, M., et al., *Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease*. *Sleep Med*, 2005. **6**(4): p. 347-52.
27. Gehrman, P., et al., *The relationship between dementia severity and rest/activity circadian rhythms*. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2005. **1**(2): p. 155-63.
28. McCurry, S.M., et al., *Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's disease*. *Sleep Med Rev*, 2000. **4**(6): p. 603-628.
29. Tononi, G. and C. Cirelli, *Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis*. *Brain Res Bull*, 2003. **62**(2): p. 143-50.
30. Beaulieu-Bonneau, S. and C. Hudon, *Sleep disturbances in older adults with mild cognitive impairment*. *Int Psychogeriatr*, 2009. **21**(4): p. 654-66.
31. Hita-Yanez, E., M. Atienza, and J.L. Cantero, *Polysomnographic and subjective sleep markers of mild cognitive impairment*. *Sleep*, 2013. **36**(9): p. 1327-34.
32. Bidzan, L., et al., *[Sleep disorders in the preclinical period of the Alzheimer's disease]*. *Psychiatr Pol*, 2011. **45**(6): p. 851-60.
33. Schlosser Covell, G.E., et al., *Disrupted daytime activity and altered sleep-wake patterns may predict transition to mild cognitive impairment or dementia: a critically appraised topic*. *Neurologist*, 2012. **18**(6): p. 426-9.
34. Bubu, O.M., et al., *Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Sleep*, 2017. **40**(1).
35. Shi, L., et al., *Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis*. *Sleep Med Rev*, 2018. **40**: p. 4-16.
36. Ju, Y.E., et al., *Sleep quality and preclinical Alzheimer disease*. *JAMA Neurol*, 2013. **70**(5): p. 587-93.
37. Molano, J.R.V., C.M. Roe, and Y.S. Ju, *The interaction of sleep and amyloid deposition on cognitive performance*. *J Sleep Res*, 2017. **26**(3): p. 288-292.
38. Sprecher, K.E., et al., *Poor sleep is associated with CSF biomarkers of amyloid pathology in cognitively normal adults*. *Neurology*, 2017. **89**(5): p. 445-453.
39. Fjell, A.M., et al., *Neuroinflammation and Tau Interact with Amyloid in Predicting Sleep Problems in Aging Independently of Atrophy*. *Cereb Cortex*, 2018. **28**(8): p. 2775-2785.
40. Benedict, C., et al., *Self-reported sleep disturbance is associated with Alzheimer's disease risk in men*. *Alzheimers Dement*, 2015. **11**(9): p. 1090-7.
41. Sanchez-Espinosa, M.P., M. Atienza, and J.L. Cantero, *Sleep deficits in mild cognitive impairment are related to increased levels of plasma amyloid-beta and cortical thinning*. *Neuroimage*, 2014. **98**: p. 395-404.

42. Toledo, J.B., L.M. Shaw, and J.Q. Trojanowski, *Plasma amyloid beta measurements - a desired but elusive Alzheimer's disease biomarker*. *Alzheimers Res Ther*, 2013. **5**(2): p. 8.
43. Minakawa, E.N., et al., *Chronic sleep fragmentation exacerbates amyloid beta deposition in Alzheimer's disease model mice*. *Neurosci Lett*, 2017. **653**: p. 362-369.
44. Spira, A.P., et al., *Self-reported sleep and beta-amyloid deposition in community-dwelling older adults*. *JAMA Neurol*, 2013. **70**(12): p. 1537-43.
45. Brown, B.M., et al., *The Relationship between Sleep Quality and Brain Amyloid Burden*. *Sleep*, 2016. **39**(5): p. 1063-8.
46. Branger, P., et al., *Relationships between sleep quality and brain volume, metabolism, and amyloid deposition in late adulthood*. *Neurobiol Aging*, 2016. **41**: p. 107-114.
47. Kang, J.E., et al., *Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle*. *Science*, 2009. **326**(5955): p. 1005-7.
48. Cirrito, J.R., et al., *Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo*. *Neuron*, 2005. **48**(6): p. 913-22.
49. Gilestro, G.F., G. Tononi, and C. Cirelli, *Widespread changes in synaptic markers as a function of sleep and wakefulness in Drosophila*. *Science*, 2009. **324**(5923): p. 109-12.
50. Horowitz, S.G., et al., *Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. **106**(27): p. 11376-81.
51. Spormaker, V.I., et al., *Development of a large-scale functional brain network during human non-rapid eye movement sleep*. *J Neurosci*, 2010. **30**(34): p. 11379-87.
52. Wu, C.W., et al., *Variations in connectivity in the sensorimotor and default-mode networks during the first nocturnal sleep cycle*. *Brain Connect*, 2012. **2**(4): p. 177-90.
53. Bateman, R.J., et al., *Human amyloid-beta synthesis and clearance rates as measured in cerebrospinal fluid in vivo*. *Nat Med*, 2006. **12**(7): p. 856-61.
54. Huang, Y., et al., *beta-amyloid dynamics in human plasma*. *Arch Neurol*, 2012. **69**(12): p. 1591-7.
55. Saido, T. and M.A. Leissring, *Proteolytic degradation of amyloid beta-protein*. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012. **2**(6): p. a006379.
56. DeWitt, D.A., et al., *Astrocytes regulate microglial phagocytosis of senile plaque cores of Alzheimer's disease*. *Exp Neurol*, 1998. **149**(2): p. 329-40.
57. Bell, R.D. and B.V. Zlokovic, *Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease*. *Acta Neuropathol*, 2009. **118**(1): p. 103-13.
58. Iliff, J.J., et al., *A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta*. *Sci Transl Med*, 2012. **4**(147): p. 147ra111.
59. Xie, L., et al., *Sleep drives metabolite clearance from the adult brain*. *Science*, 2013. **342**(6156): p. 373-7.
60. Cedernaes, J., et al., *Candidate mechanisms underlying the association between sleep-wake disruptions and Alzheimer's disease*. *Sleep Med Rev*, 2017. **31**: p. 102-111.
61. Kiyashchenko, L.I., et al., *Release of hypocretin (orexin) during waking and sleep states*. *J Neurosci*, 2002. **22**(13): p. 5282-6.
62. Roh, J.H., et al., *Potential role of orexin and sleep modulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease*. *J Exp Med*, 2014. **211**(13): p. 2487-96.
63. Liguori, C., et al., *CSF beta-amyloid levels are altered in narcolepsy: a link with the inflammatory hypothesis?* *J Sleep Res*, 2014. **23**(4): p. 420-4.
64. Gabelle, A., et al., *Cerebrospinal fluid levels of orexin-A and histamine, and sleep profile within the Alzheimer process*. *Neurobiol Aging*, 2017. **53**: p. 59-66.

65. Wennstrom, M., et al., *Altered CSF orexin and alpha-synuclein levels in dementia patients*. J Alzheimers Dis, 2012. **29**(1): p. 125-32.
66. D'Almeida, V., et al., *Sleep deprivation induces brain region-specific decreases in glutathione levels*. Neuroreport, 1998. **9**(12): p. 2853-6.
67. Mathangi, D.C., R. Shyamala, and A.S. Subhashini, *Effect of REM sleep deprivation on the antioxidant status in the brain of Wistar rats*. Ann Neurosci, 2012. **19**(4): p. 161-4.
68. Ramanathan, L., et al., *Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem*. Neuroreport, 2002. **13**(11): p. 1387-90.
69. Gomez-Gonzalez, B., et al., *REM sleep loss and recovery regulates blood-brain barrier function*. Curr Neurovasc Res, 2013. **10**(3): p. 197-207.
70. He, J., et al., *Sleep restriction impairs blood-brain barrier function*. J Neurosci, 2014. **34**(44): p. 14697-706.
71. Swomley, A.M., et al., *Abeta, oxidative stress in Alzheimer disease: evidence based on proteomics studies*. Biochim Biophys Acta, 2014. **1842**(8): p. 1248-57.
72. Goldwaser, E.L., et al., *Breakdown of the Cerebrovasculature and Blood-Brain Barrier: A Mechanistic Link Between Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease*. J Alzheimers Dis, 2016. **54**(2): p. 445-56.
73. Zhang, J., et al., *Extended wakefulness: compromised metabolics in and degeneration of locus ceruleus neurons*. J Neurosci, 2014. **34**(12): p. 4418-31.
74. Silva, R.H., et al., *Role of hippocampal oxidative stress in memory deficits induced by sleep deprivation in mice*. Neuropharmacology, 2004. **46**(6): p. 895-903.
75. Gopalakrishnan, A., L.L. Ji, and C. Cirelli, *Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress*. Sleep, 2004. **27**(1): p. 27-35.
76. Winkler, E.A., A.P. Sagare, and B.V. Zlokovic, *The pericyte: a forgotten cell type with important implications for Alzheimer's disease?* Brain Pathol, 2014. **24**(4): p. 371-86.
77. Huang, Y., et al., *Effects of age and amyloid deposition on Abeta dynamics in the human central nervous system*. Arch Neurol, 2012. **69**(1): p. 51-8.
78. Altman, J., *Are new neurons formed in the brains of adult mammals?* Science, 1962. **135**(3509): p. 1127-8.
79. Aimone, J.B., et al., *Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition*. Physiol Rev, 2014. **94**(4): p. 991-1026.
80. Carlen, M., et al., *Functional integration of adult-born neurons*. Curr Biol, 2002. **12**(7): p. 606-8.
81. van Praag, H., et al., *Functional neurogenesis in the adult hippocampus*. Nature, 2002. **415**(6875): p. 1030-4.
82. Masri, S., M. Cervantes, and P. Sassone-Corsi, *The circadian clock and cell cycle: interconnected biological circuits*. Curr Opin Cell Biol, 2013. **25**(6): p. 730-4.
83. Laposky, A., et al., *Deletion of the mammalian circadian clock gene BMAL1/Mop3 alters baseline sleep architecture and the response to sleep deprivation*. Sleep, 2005. **28**(4): p. 395-409.
84. Bouchard-Cannon, P., et al., *The circadian molecular clock regulates adult hippocampal neurogenesis by controlling the timing of cell-cycle entry and exit*. Cell Rep, 2013. **5**(4): p. 961-73.
85. Rakai, B.D., et al., *Survival of adult generated hippocampal neurons is altered in circadian arrhythmic mice*. PLoS One, 2014. **9**(6): p. e99527.
86. Ali, A.A., et al., *Premature aging of the hippocampal neurogenic niche in adult Bmal1-deficient mice*. Aging (Albany NY), 2015. **7**(6): p. 435-49.

87. Kent, B.A. and R.E. Mistlberger, *Sleep and hippocampal neurogenesis: Implications for Alzheimer's disease*. Front Neuroendocrinol, 2017. **45**: p. 35-52.
88. Guzman-Marin, R., et al., *Sleep deprivation suppresses neurogenesis in the adult hippocampus of rats*. Eur J Neurosci, 2005. **22**(8): p. 2111-6.
89. Guzman-Marin, R., et al., *Hippocampal neurogenesis is reduced by sleep fragmentation in the adult rat*. Neuroscience, 2007. **148**(1): p. 325-33.
90. Meerlo, P., et al., *Sleep restriction alters the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress*. J Neuroendocrinol, 2002. **14**(5): p. 397-402.
91. Hairston, I.S., et al., *Sleep restriction suppresses neurogenesis induced by hippocampus-dependent learning*. J Neurophysiol, 2005. **94**(6): p. 4224-33.
92. Mirescu, C., et al., *Sleep deprivation inhibits adult neurogenesis in the hippocampus by elevating glucocorticoids*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(50): p. 19170-5.
93. Mueller, A.D., et al., *Sleep deprivation can inhibit adult hippocampal neurogenesis independent of adrenal stress hormones*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2008. **294**(5): p. R1693-703.
94. Everson, C.A., *Clinical assessment of blood leukocytes, serum cytokines, and serum immunoglobulins as responses to sleep deprivation in laboratory rats*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2005. **289**(4): p. R1054-63.
95. Irwin, M.R., et al., *Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation*. Arch Intern Med, 2006. **166**(16): p. 1756-62.
96. Haack, M., E. Sanchez, and J.M. Mullington, *Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers*. Sleep, 2007. **30**(9): p. 1145-52.
97. Yehuda, S., et al., *REM sleep deprivation in rats results in inflammation and interleukin-17 elevation*. J Interferon Cytokine Res, 2009. **29**(7): p. 393-8.
98. Vallieres, L., et al., *Reduced hippocampal neurogenesis in adult transgenic mice with chronic astrocytic production of interleukin-6*. J Neurosci, 2002. **22**(2): p. 486-92.
99. Monje, M.L., H. Toda, and T.D. Palmer, *Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis*. Science, 2003. **302**(5651): p. 1760-5.
100. Ekdahl, C.T., et al., *Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(23): p. 13632-7.
101. Kheirbek, M.A., L. Tannenholz, and R. Hen, *NR2B-dependent plasticity of adult-born granule cells is necessary for context discrimination*. J Neurosci, 2012. **32**(25): p. 8696-702.
102. Cameron, H.A., B.S. McEwen, and E. Gould, *Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus*. J Neurosci, 1995. **15**(6): p. 4687-92.
103. Tabuchi, M., et al., *Sleep interacts with abeta to modulate intrinsic neuronal excitability*. Curr Biol, 2015. **25**(6): p. 702-712.
104. Liu, S., et al., *Sleep Drive Is Encoded by Neural Plastic Changes in a Dedicated Circuit*. Cell, 2016. **165**(6): p. 1347-1360.
105. Vyazovskiy, V.V., et al., *Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep*. Nat Neurosci, 2008. **11**(2): p. 200-8.
106. Danysz, W. and C.G. Parsons, *Alzheimer's disease, beta-amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine--searching for the connections*. Br J Pharmacol, 2012. **167**(2): p. 324-52.
107. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J Psychiatr Res, 1975. **12**(3): p. 189-98.

108. Gagnon, M., et al., *Validity of the Mini-Mental State examination as a screening instrument for cognitive impairment and dementia in French elderly community residents*. Neuroepidemiology, 1990. **9**(3): p. 143-50.
109. Freedson, P.S., E. Melanson, and J. Sirard, *Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer*. Med Sci Sports Exerc, 1998. **30**(5): p. 777-81.
110. Cole, R.J., et al., *Automatic sleep/wake identification from wrist activity*. Sleep, 1992. **15**(5): p. 461-9.
111. Quante, M., et al., *Actigraphy-based sleep estimation in adolescents and adults: a comparison with polysomnography using two scoring algorithms*. Nat Sci Sleep, 2018. **10**: p. 13-20.
112. Cellini, N., et al., *Direct comparison of two actigraphy devices with polysomnographically recorded naps in healthy young adults*. Chronobiol Int, 2013. **30**(5): p. 691-8.
113. Samson, D.R., et al., *What is segmented sleep? Actigraphy field validation for daytime sleep and nighttime wake*. Sleep Health, 2016. **2**(4): p. 341-347.
114. Maglione, J.E., et al., *Actigraphy for the assessment of sleep measures in Parkinson's disease*. Sleep, 2013. **36**(8): p. 1209-17.
115. Ashburner, J. and K.J. Friston, *Unified segmentation*. Neuroimage, 2005. **26**(3): p. 839-51.
116. Chupin, M., et al., *Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints: method and validation*. Neuroimage, 2009. **46**(3): p. 749-61.
117. Chupin, M., et al., *Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation of the hippocampus and the amygdala: Method and validation on controls and patients with Alzheimer's disease*. Neuroimage, 2007. **34**(3): p. 996-1019.
118. Dubois, B., et al., *Cognitive and neuroimaging features and brain beta-amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): a longitudinal observational study*. Lancet Neurol, 2018. **17**(4): p. 335-346.
119. Clark, C.M., et al., *Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology*. JAMA, 2011. **305**(3): p. 275-83.
120. Cacciamani, F., et al., *Low Cognitive Awareness, but Not Complaint, is a Good Marker of Preclinical Alzheimer's Disease*. J Alzheimers Dis, 2017. **59**(2): p. 753-762.
121. Besson, F.L., et al., *Cognitive and Brain Profiles Associated with Current Neuroimaging Biomarkers of Preclinical Alzheimer's Disease*. J Neurosci, 2015. **35**(29): p. 10402-11.
122. Landau, S.M., et al., *Amyloid PET imaging in Alzheimer's disease: a comparison of three radiotracers*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **41**(7): p. 1398-407.
123. Thal, D.R., et al., *Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD*. Neurology, 2002. **58**(12): p. 1791-800.
124. Sprecher, K.E., et al., *Amyloid burden is associated with self-reported sleep in nondemented late middle-aged adults*. Neurobiol Aging, 2015. **36**(9): p. 2568-76.
125. Lehmann, M., et al., *Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease*. Brain, 2013. **136**(Pt 3): p. 844-58.
126. Rabinovici, G.D., et al., *Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia*. Ann Neurol, 2008. **64**(4): p. 388-401.
127. Bachman, D.L., et al., *Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study*. Neurology, 1992. **42**(1): p. 115-9.

128. Beck, F., J.B. Richard, and D. Leger, [*Insomnia and total sleep time in France: prevalence and associated socio-demographic factors in a general population survey*]. *Rev Neurol (Paris)*, 2013. **169**(12): p. 956-64.
129. Chang, P.P., et al., *Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study*. *Am J Epidemiol*, 1997. **146**(2): p. 105-14.
130. Ownby, R.L., et al., *Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis*. *Arch Gen Psychiatry*, 2006. **63**(5): p. 530-8.
131. Murphy, M., et al., *Source modeling sleep slow waves*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. **106**(5): p. 1608-13.
132. Schabus, M., et al., *Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. **104**(32): p. 13164-9.
133. O'Brien, J.T., et al., *Vascular cognitive impairment*. *Lancet Neurol*, 2003. **2**(2): p. 89-98.
134. Cheng, C.Y., et al., *Sleep disturbance correlates with white matter hyperintensity in patients with subcortical ischemic vascular dementia*. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2013. **26**(3): p. 158-64.
135. Zhu, M.F., et al., [*Macrostructure of sleep in patients with vascular cognitive impairment-no dementia*]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2011. **31**(2): p. 295-8.
136. Zhong, G., et al., *Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis*. *PLoS One*, 2015. **10**(5): p. e0127836.
137. Shash, D., et al., *Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: A population-based cohort study*. *Alzheimers Dement*, 2016. **12**(5): p. 604-13.
138. Gimenez, S., et al., *Effects of olanzapine, risperidone and haloperidol on sleep after a single oral morning dose in healthy volunteers*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007. **190**(4): p. 507-16.
139. Kim, J., J.M. Basak, and D.M. Holtzman, *The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease*. *Neuron*, 2009. **63**(3): p. 287-303.
140. Osorio, R.S., et al., *Orexin-A is Associated with Increases in Cerebrospinal Fluid Phosphorylated-Tau in Cognitively Normal Elderly Subjects*. *Sleep*, 2016. **39**(6): p. 1253-60.
141. Jafari, B. and V. Mohsenin, *Chitinase-3-like protein-1 (YKL-40) as a marker of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea*. *Sleep Med*, 2016. **25**: p. 87-92.
142. Craig-Schapiro, R., et al., *YKL-40: a novel prognostic fluid biomarker for preclinical Alzheimer's disease*. *Biol Psychiatry*, 2010. **68**(10): p. 903-12.
143. Mander, B.A., et al., *beta-amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation*. *Nat Neurosci*, 2015. **18**(7): p. 1051-7.
144. Ju, Y.E., B.P. Lucey, and D.M. Holtzman, *Sleep and Alzheimer disease pathology--a bidirectional relationship*. *Nat Rev Neurol*, 2014. **10**(2): p. 115-9.
145. Dufort-Gervais, J., V. Mongrain, and J. Brouillette, *Bidirectional relationships between sleep and amyloid-beta in the hippocampus*. *Neurobiol Learn Mem*, 2018.
146. Shokri-Kojori, E., et al., *beta-Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018. **115**(17): p. 4483-4488.
147. Yuede, C.M., et al., *Effects of voluntary and forced exercise on plaque deposition, hippocampal volume, and behavior in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease*. *Neurobiol Dis*, 2009. **35**(3): p. 426-32.
148. Head, D., et al., *Exercise Engagement as a Moderator of the Effects of APOE Genotype on Amyloid Deposition*. *Arch Neurol*, 2012. **69**(5): p. 636-43.

149. Slater, J.A, Btosis, T. Walsh, J. King, S. Straker, L.M. and Eastwood, P.R. Assessing sleep using hip and wrist actigraphy. *Sleep Biol Rythms*, 2015, 13 : 172-180.

Résumé :

Les troubles du sommeil sont associés à une augmentation du risque de développer des troubles cognitifs tels que les troubles cognitifs légers et la maladie d'Alzheimer. De nombreuses études récentes suggèrent que l'accumulation du peptide bêta-amyloïde (A β) et les perturbations du sommeil pourraient être liées.

Cependant, les mécanismes liant le sommeil et les modifications cérébrales sous-jacentes au déclin cognitif ne sont pas encore clairement élucidées.

Objectif: Analyser objectivement les perturbations du cycle veille-sommeil chez les personnes âgées présentant des troubles cognitifs subjectifs avec (A+) ou sans (A-) dépôt amyloïde cérébral significatif.

Méthode: Les participants (68 individus cognitivement sains avec une plainte subjective issus de la cohorte INSIGHT-preAD) ont été invités à enregistrer leur qualité de sommeil pendant sept nuit à domicile par l'intermédiaire d'un accéléromètre, et ont été divisés en deux sous-groupes (A+ et A-) en fonction de la présence d'un dépôt cérébral amyloïde significatif. Les participants ont également passé une imagerie par résonance magnétique afin de mesurer la trophicité hippocampique.

Résultats: Plusieurs paramètres du sommeil étaient significativement différents entre les deux sous-groupes.

Une latence du sommeil plus longue, des éveils nocturnes plus longs et plus nombreux ainsi qu'une plus mauvaise efficacité du sommeil étaient associés à une charge amyloïde cérébrale plus importante. Cependant, le dépôt d'A β n'était pas associé à une région cérébrale spécifique.

De plus, aucune association n'a été retrouvée entre la qualité du sommeil et la trophicité hippocampique.

Conclusion: Conformément aux données de la littérature, la qualité du sommeil évaluée objectivement était associée à un niveau plus élevé de dépôt amyloïde cérébral. Ces résultats confirment l'importance de la qualité du sommeil chez les personnes âgées.

Mot clés : Sommeil, amyloïde, Maladie d'Alzheimer, florbetapir, IRM cérébral.

