

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1585

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Fleur GERARD

le 13 Septembre 2022

**La macroarchitecture du sommeil comme empreinte de la pathologie.
Étude dans trois populations : Maladie d'Alzheimer précoce, encéphalites auto-
immunes et population contrôle.**

Directeur de thèse : Dr Jonathan CUROT

JURY

Monsieur le Professeur Jérémie PARIENTE	Président
Monsieur le Professeur Jean-Marc OLIVOT	Assesseur
Monsieur le Docteur Jonathan CUROT	Assesseur
Madame le Docteur Rachel DEBS	Assesseur
Madame le Docteur Laure PETER-DEREX	Membre invité
Monsieur le Docteur Lionel DAHAN	Membre invité

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maïeutique et Paramédicaux
Tableau des personnels HU – Mars 2022
Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe
Professeur BOUTAULT Franck
Professeur CARON Philippe
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur GRAND Alain
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MARCHOU Bruno
Professeur PERRET Bertrand
Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur RIVIERE Daniel
Professeur ROUGE Daniel

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maïeutique et Paramédicaux

P.U. - P.H

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAVAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H
2ème classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeurs Associés

Professeur Associé de Médecine Générale

M. ABITTEBOUL Yves
Mme BOURGEOIS Odile
M. BOYER Pierre

M. CHICOULAA Bruno
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. PIPONNIER David
M. POUTRAIN Jean-Christophe

M. STILLMUNKES André

Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène

Mme MALAUAUD Sandra

FACULTE DE SANTE

Département Médecine Maïeutique et Paramédicaux

MCU-PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie Mme AUSSEIL-	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie Mme CANTERO	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dev. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie	MOREAU Marion	Physiologie
pathologiques		M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie Mme DE	M. PILLARD Fabien	Physiologie
GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELMAS Clément	Cardiologie	RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	SABOURDY Frédérique	Mme
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SAUNE Karine	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et	Mme SIEGFRIED Aurore	Bactériologie Virologie
cytologie		M. TAFANI Jean-André	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. TREINER Emmanuel	Biophysique
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	Mme VALLET Marion	Immunologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. VERGEZ François	Physiologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VIJA Lavinia	Hématologie
M. GANTET Pierre	Biophysique		Biophysique et médecine nucléaire
M. GASQ David	Physiologie		
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie
M. ESCOURROU Emile

Maitres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme FREYENS Anne
Mme LATROUS Leïla
Mme PUECH Marielle

Remerciements

Monsieur le Professeur Jérémie PARIENTE,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Neurologie

Je te remercie de me faire l'honneur de présider ce jury.

Merci tout d'abord de m'avoir donné le goût de la neurologie lors de mon premier passage en B8 en fin d'année 2016 en tant qu'externe.

Je te suis très reconnaissante de la richesse de ton enseignement dans les services et en consultation. Ton enthousiasme et ton implication dans la médecine et la recherche scientifique sont très inspirants.

Sois assuré de mon profond respect et de ma gratitude.

Monsieur le Professeur Jean Marc OLIVOT

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Neurologie

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Je vous suis reconnaissante de votre investissement dans l'apprentissage du vasculaire pour les internes.

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Jonathan CUROT

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier

Neurologie

Je te remercie de m'avoir encadrée pour ce travail tout au long de cette année. Je te vois un peu comme un superman capable de gérer avec brio les multiples facettes de son activité professionnelle.

Merci pour ta rigueur et la richesse de ton enseignement. Ce fut un plaisir et une véritable chance de travailler à tes côtés.

Ton engagement dans le domaine médical et scientifique est un véritable exemple.

Sois assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Rachel DEBS

Praticien Hospitalier

Neurologie

Je te remercie de ta bienveillance tout au long de notre formation et dans l'encadrement de ce travail.

Merci de me permettre de profiter encore de ton enseignement dans le domaine du sommeil lors des prochains mois.

Trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Laure PETER-DEREX

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier

Neurologie

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail et de nous faire bénéficier de votre expertise reconnue dans ce domaine.

Soyez assurée de mon profond respect et de toute ma gratitude.

Monsieur le Docteur Lionel DAHAN

Maître de conférences des Universités

Neurosciences

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.

Merci de m'avoir permis de participer au projet de recherche d'EREMAD et de votre implication dans cette recherche.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.

A Antoine,

Parce que partager ta vie est source de tellement de bonheur,

Parce que ton soutien infaillible m'est essentiel,

Merci pour tout cet amour.

Je t'aime pour toujours.

A Papa et Maman,

Ce travail, je le soutiens pour vous. J'espère vous rendre fiers.

Merci d'avoir toujours cru en moi et m'avoir poussée à aller plus loin.

Merci de m'avoir inculqué vos belles valeurs, je vous en suis tellement reconnaissante.

Merci de m'accompagner dans cette vie, vous m'êtes indispensables.

Je vous aime.

A ma Pommette,

Aux histoires que tu me racontais pour m'endormir pour mes 7 ans,

Aux soirées passées au téléphone pendant ma PACES en faisant la vaisselle en pyj pour mes 17 ans,

A ton soutien infaillible encore aujourd'hui pour mes 27 ans.

Tu as toujours été là, merci.

Je suis si fière de toi petite sœur,

Je t'aime.

PS : Reviens vite de Paris, de Madrid, de Genève, de Bruxelles, tu me manques.

A ma famille,

A tous mes grands-parents, Mamou, pour tes sauts dans les vagues toujours en forme & à JPétou l'épicurien, Papou & Carole pour le partage de vos passions, les balades à la campagne et le théâtre, Papoune pour tes histoires d'enfance si passionnantes et Mutti pour m'avoir transmis ton amour pour la lecture (et les allergies au pollen). Merci surtout pour votre soutien même de loin pendant toutes ces années. Merci d'avoir pris soin de moi depuis toujours.

Les cousins Gégé, Philippe, et Patricia, grosse pensée pour vous tous. Lilian et Julie, je suis trop heureuse que vous ayez rejoint le Sud, et de voir s'épanouir la petite Louise.

~

A ma belle-famille.

Virginie, merci pour tous ces moments de partage précieux, de complicité au Times Up, de rires et de sushis ! Bises à Manu le meilleur des aboyeurs.

Vic', à ces longues heures de chansons (et de K-pop !) et nos parties de jeux infinies, c'est toujours un plaisir !

Jean-François, votre humour légendaire n'aura de cesse que de me faire rire. Merci de m'avoir entraînée dans la Grande Cour des Coincheurs. Marie, Docteur Radis, merci pour les pauses café (sans café) en B8 et pour tes super playlists. J'ai hâte de voir grandir Fédé et le petit Oscar. Maminette et Cécile merci pour votre bienveillance et surtout pour m'avoir appris à apprécier le vin.

~

Sabine, merci pour ces week-ends reposants dans la verdure de Saint-Sul' et pour ces discussions toujours si intéressantes. Porcinet, je suis heureuse de te voir t'épanouir dans ta contrée lointaine.

~

A la meilleure team canard !

Lolo et Chantal, vous faites partie de la famille. Merci pour ces instants partagés depuis toujours.

Françoise, en plus d'avoir été la meilleure maîtresse de tous les temps, merci pour tous ces moments à sillonner l'Europe.

A mes amis,

Chloy, merci de m'accompagner depuis le collège. Te voir vivre si intensément est un si bel exemple.

Joule, Sophie, Tommy, ces 14 années de triathlon à vos côtés m'ont forgée. Il n'y a pas de mot pour décrire l'intensité de ces moments. Merci pour tout.

Elise, Iris, et tous les copains du Lycée, après 10 ans c'est toujours un plaisir de vous revoir et de se rendre compte que nous n'avons pas changé. Big Lolo et Robinou, les RAID au bout de la France sont gravés en moi.

Etienne, tu étais un modèle pour moi. Tu me manques tellement.

~

A tous les Niii, merci. Maintenant c'est pour la vie !

Thibs, merci pour ton amitié si précieuse depuis 9 ans, tout est si simple avec toi. A Inès, qui s'occupe tellement bien de nous pendant nos week ends.

Jojo, merci de m'avoir laissée percer ta carapace d'orthopédiste afin de pouvoir vivre toutes ces moments intenses à tes côtés. J'apprécie tellement ton caractère franc contrastant avec ta sensibilité touchante.

Merci à Antoine d'être là pour veiller sur toi (et aussi pour nous préparer de merveilleuses pâtes gorgonzola/speck).

Fanny, la force tranquille. Saches le, les bébés ont tellement de chance de t'avoir. Merci de me faire autant rire avec ta naïveté mignonne et tes mots saugrenus ; et d'avoir toujours une présence calme et apaisante.

Mathou, mon Ariégeoise préférée. Cela me manque de ne pas te voir tous les jours. J'attends avec impatience que St Etienne te délivre enfin (en espérant qu'on ne t'ait pas volé ton accent !).

Noémie, à toutes ces années partagées (oh oh, coup de queue). Mag, merci d'avoir dit la phrase qui a scellé notre amitié « toi aussi t'as un prénom de fleur, c'est trop cool ». Clairounette, à toutes nos discussions (et potins) et à tes joues qui font plop plop. Cacao, à toutes ces années depuis la P2 et ce semestre fou à Albi.

Marie la mamie merci pour ta bonne humeur constante. Camille, Clément, Clémou, merci pour ces 6 premières années de médecine ensemble.

Teresa, merci pour nos 6 années côte à côte.

~

Nathan & Sarah, Justine, Estelle, Chounie, Wiwi, Julien, Léna, Marie... et tous les autres, je suis si heureuse de partager ces moments de vie avec vous, à Toulouse, à Vidouze et ailleurs.

A toutes ces belles rencontres pendant cet internat,

A mes démons.

Je n'ose pas imaginer ce qu'aurait été cet internat sans vous. Merci d'être toujours là. Nono, ma brunette pétillante et pailletée, je ne m'ennuie jamais avec toi. Ma Loulou, merci pour ta bonne humeur au quotidien et la vision de ta remontée sur le lit avec les fameuses pâtes. L'inébranlable Ky, merci pour ton positivisme constant et ta techno juive (sans oublier la dédicace à « Tony Truant » !). Lolotte, la plus folle d'entre nous, merci pour ton regard quand tu as deux verres à la main.

Bref, « Acceptez ma rengaine, elle veut juste vous dire qu'elle vous aime ».

Merci à Max, Baptiste et Clément de si bien se potentialiser avec Antoine...

~

Clémence, tu as été ma grande sœur pendant mes premiers 6 mois d'internat, merci pour tout.

A mes copains d'Albi City. Ce fut un semestre de folie. Manon et Elorie, vivement nos prochaines escapades et escalades ensemble. Hugui, merci de m'avoir supportée quelques mois dans ce petit bureau sans clim'. Jeep et Sophy, merci pour tous ces moments festifs et sportifs. Axelle, Julien, Noelly, Alex, Dede, Mathieu, et tous les autres, à nos soirées mémorables.

Mélanight, ta bonne humeur et tes bons gâteaux m'auront fait du bien pendant ces deux semestres ensemble. Te voir être devenue une chef si épanouie me fait très plaisir. Charlottine (ou bien parfois Solange), merci de nous avoir apaisés à de nombreuses reprises grâce à ta petite voix. Clairou, à ce semestre aux explos et au Dr Love, et surtout à ce M2 musclé qui nous aura permis de partager tant. Pierrot, mon modèle de la neurologie, Stitch te dit merci. Kim, à ces matins tôt à papoter en salle des internes pendant que tu déjeunais ton porridge. Juliette, à ces quelques mois de B8. Gaby et Jojo, mes deux excellents co-internes, ce fut magique de partager ces six mois avec vous.

Aurélie et Antoine, co-internes de COVID, heureusement que vous étiez là pour partager ces sandwiches végétariens de l'internat. Marie la Limougeaude, à ces longues journées en B8 et à nos tests de personnalité.

Aux plus vieux devenus grands : Julien, Eve, Méryl, Guillaume, Adrien, Anaïs (Bohemian Rhapsody for ever), Anne, Marine, Amandine, Marie.

Et à tous mes co-internes avec qui je n'ai pas encore eu la chance de partager un semestre.

A Adèle la plus douce, j'admire tellement ta patience ; à Paupau et ta joie de vivre communicative ; à Cécile et Apolline.

A Fofa et ta grave maladie : « quand je bois de l'alcool, je suis bourré », à Celso et Paulo les rois de la techno, à Matthieu le plus cool des bretons, et à Toto et ses lunettes de vitesse. A Loupav, un plaisir de te retrouver après ces années de solfège ruthénoises (team cancre).

Aux plus jeunes, Ducos et sa voiture pleine de déguisements ; Ameline, pour le souvenir ému de ta prestation sur la chanson F***** ; Romane la reine du barbeuc, merci pour tes mimes si bons (le chips qui fait peur !), Laure, Alexane, et Martin, pour la vision de toi accrochant une spirale pour les mouches, vêtu d'un crop-top.

Valoche, tellement déçue de ne pas avoir partagé ce semestre avec toi. Teddy, merci de nous avoir laissé t'habiller de papier alu.

A tous nos week end à perdre des points de vie, à Monsieur Pétrovitch et au Dr Chevalier, aux cordes d'habits, aux chèvres bière-rhum, aux D(B)ixit géants, à notre chasse à l'homme tant attendue, à nos soirées et nos Olympiades (équipe rouge cœur cœur). Merci !

~

Jordan, le meilleur des psychiatres, je retiens nos discussions autour d'un bon plat au restaurant et d'un verre de vin (enfin... plusieurs), à Toulouse, Grenoble ou Lyon. Alexis, merci pour ces moments à sillonner la France et à Toulouse pendant cette année de master. Tu m'as sauvée de tant de pétages de plomb informatiques, merci pour ta patience infaillible.

Merci à tous mes copains de M2. Abdu et Thomas, de si belles découvertes. Merci pour votre humour ravageur et nos parties de billard endiablées, vous avez fait briller le pavillon Baudot. Spéciale dédicace à Maëlle pour sa bonne humeur et ses belles valeurs. (PS : j'espère toujours que tu vas venir faire kiné dans le service hihi). Julia, à nos instants de râles quotidiens, et surtout pour m'avoir sauvée dans Brainstorm tant de fois. Une dernière fois je te dis, hasta mañana. Amel, ce fut un plaisir de partager ce bureau avec toi. Eva, Perrine, Enzo, Sarah, Hannah (x2), Atika, Lucie, Natacha, Lise, Aurélie, Elisabeth, Nadine, Julien, je vous souhaite une bonne continuation. Belle promo Flamme Flamme Flamme !

~

Vincent, tu as su guider mes premiers pas dans la neurologie, merci infiniment. Zoé, merci pour ton apprentissage de l'inflammatoire. Florence, c'est toujours un plaisir d'apprendre à tes côtés, merci pour ta patience, ta douceur et pour ton aide précieuse dans ce projet. Marie (B), merci de m'avoir tant appris, j'admire ton travail et tes qualités humaines. Jasmine, merci pour ta fraîcheur et ta joie de vivre, tu es un modèle. Camille, merci pour ta bonne humeur et tes histoires croustillantes. Blandine et Pascal, merci pour votre gentillesse, apprendre avec vous est une vraie chance. Marie (D) et Agnès merci pour votre apprentissage de l'épileptologie. Merci aux incroyables Parkinsonologues : Fabienne, merci pour ta bienveillance, Margherita pour ta bonne humeur et Clémence pour ta touche de folie.

Merci à l'équipe d'Albi pour ce stage en début d'internat. Vous m'avez beaucoup appris et toujours avec gentillesse. Virginie, Florian, Elisabeth et Christophe merci. Spéciale dédicace à Carine et Emilie, les meilleures co-équipières de l'Ekiden.

Merci à tous les chefs pour votre aide et le partage de votre expérience, en particulier pendant les gardes : Cédric, Fleur, Marianne, Louis, Nicolas, Lionel, Alain, Jonathan et Damien. Merci au Professeur Chollet pour l'apprentissage du vasculaire en début d'internat.

Merci aux équipes paramédicales : infirmières, infirmiers, aide-soignant(e)s, kinés, orthophonistes, neuropsychologues, secrétaires, assistantes sociales... Heureusement que vous êtes là au quotidien. Merci en particulier pour votre soutien pendant les gardes, pour les discussions et les goûters dans les services à 5h du mat quand on n'en peut plus.

A ceux sans qui ce travail aurait été impossible,

Merci Luc de m'avoir permis de participer à ce beau projet qu'est EREMAD. Merci aussi pour votre apprentissage tout au long de cet internat.

Merci à Anna pour ton aide dans EREMAD. Ta rigueur et la qualité de ton travail est un véritable exemple pour moi.

Merci à Béatrice, pour ton implication dans EREMAD et surtout la création de MA-Réal !

Merci à toute l'équipe du CIC (en particulier Brigitte) pour votre aide et pour m'aider à avancer dans les méandres administratifs de la recherche.

Merci à Samuel, pour ton investissement et ton aide précieuse pour la partie statistique.

Merci au Docteur Thalamas, de nous avoir aiguillé pour la méthodologie.

Merci à l'équipe DYNAMO du CerCo pour tous leurs conseils tout au long de l'année.

Merci à Emmanuel Barbeau et à Mélanie pour leur encadrement pendant cette année de recherche.

Table des matières

Introduction.....	21
1. Le sommeil physiologique	23
1.1. <i>Organisation chronobiologique du sommeil</i>	23
1.2. <i>Modifications de l'activité cérébrale pendant le sommeil.....</i>	25
1.3. <i>Le sommeil et son vieillissement physiologique chez la personne âgée.....</i>	26
2. Le sommeil, clé de voûte de la consolidation mnésique	27
2.1. <i>Un transfert d'informations hippocampo-néocortical lors du sommeil</i>	27
2.2. <i>Quel impact de la réserve cognitive sur le sommeil et la consolidation mnésique ?.....</i>	29
3. Le sommeil comme biomarqueur de la pathologie	31
4. Altérations du sommeil et MA.....	34
4.1. <i>Une relation bidirectionnelle entre le sommeil et la MA.....</i>	35
4.2. <i>Des modifications de l'architecture du sommeil dans la MA</i>	36
4.3. <i>Liens entre les modifications de la macroarchitecture du sommeil et les performances cognitives dans la MA</i>	39
5. Le sommeil dans les EAI.....	40
5.1. <i>Des perturbations de la macroarchitecture du sommeil</i>	40
5.1. <i>Physiopathologie des troubles du sommeil dans les EAI</i>	43
Objectifs & hypothèses.....	45
Matériel & Méthodes	46
1. Sélection de la population d'étude	46
1.1. <i>Sélection des patients MA et contrôles appariés.....</i>	46
1.2. <i>Sélection des patients EAI et contrôles appariés</i>	48
1.3. <i>Cadre réglementaire.....</i>	49
2. Déroulement de l'étude	49
3. Analyse des données	50
3.1. <i>Analyse du sommeil.....</i>	51
3.2. <i>Analyse des données neuropsychologiques.....</i>	54
4. Analyses statistiques	56
4.1. <i>Statistiques descriptives</i>	56
4.2. <i>Analyses univariées</i>	56
4.3. <i>Analyses multivariées.....</i>	57
Résultats.....	58
1. Populations	58
1.1. <i>Population MA et contrôles.....</i>	58
1.2. <i>Population EAI et contrôles</i>	60
2. Un allègement du sommeil dans la MA par rapport aux contrôles	61
3. Un allègement et une déstructuration du sommeil plus complexe dans les EAI par rapport aux contrôles .	64
4. Un allègement du sommeil différent entre la MA et les EAI	68

5.	Des baisses de performances mnésiques corrélées aux modifications de l'architecture du sommeil.....	71
5.1.	<i>Au sein de la population MA</i>	<i>71</i>
5.2.	<i>Au sein de la population EAI.....</i>	<i>73</i>
Discussion	75	
1.	La confirmation d'un allègement pathologique du sommeil dans la MA	76
2.	Un allègement du sommeil dans les EAI	78
3.	Un allègement du sommeil différent dans les deux pathologies.....	82
4.	Mise en évidence de liens entre l'architecture du sommeil et les performances mnésiques	82
4.1.	<i>Pas d'influence de la réserve cognitive sur le sommeil.....</i>	<i>83</i>
4.2.	<i>Une instabilité du sommeil associée à de meilleures performances dans les EAI et la MA.....</i>	<i>84</i>
4.3.	<i>Des liens entre une modification de l'activité gamma pendant le sommeil et les performances cognitives</i>	<i>85</i>
4.4.	<i>Des relations variables entre sommeil et performances mnésiques selon le test choisi</i>	<i>85</i>
5.	Intégrer la polysomnographie en routine dans le diagnostic des troubles cognitifs.	86
Conclusion	89	
Bibliographie.....	91	
Annexes	103	
Annexe 1 :	Critères diagnostiques et bases physiopathologiques de la MA.....	103
Annexe 2 :	Critères diagnostiques et bases physiopathologiques des EAI	104
Annexe 3 :	CRIq (Nucci et al., 2012).....	105
Annexe 4 :	fNART (Mackinnon & Mulligan et al., 2005) (Adaptation française du « National Adult Reading Test »)	108
Annexe 5 :	Définition, épidémiologie et critères diagnostiques du SAOS	109
Annexe 6 :	Comparaison de la composition spectrale du signal en N1 dans les trois populations.	110
Annexe 7 :	Tableaux de corrélations entre les données neuropsychologiques et la macroarchitecture du sommeil dans la MA.....	111
Annexe 8 :	Tableaux de corrélations entre les données neuropsychologiques et les analyses de composition spectrale dans la MA.....	112
Annexe 9 :	Tableau de comparaison du sommeil selon la RC chez les patients MA et tableaux de corrélations entre le sommeil et la RC pour les populations MA et leurs contrôles.	113
Annexe 10 :	Tableaux de corrélations entre les données neuropsychologiques et la macroarchitecture du sommeil dans les EAI.....	115
Annexe 11 :	Tableaux de corrélations entre les données neuropsychologiques et les analyses de composition spectrale dans les EAI.....	116

Liste des abréviations

AAA : amnésie antérograde autobiographique	RLRéal : rappel libre du MA-Réal
AIC : anomalies épileptiques intercritiques	RTD16 : rappel total différé du RL RI 16
Ac : anticorps	RTI16 : rappel total du RL RI 16
aMCI : forme amnésique de MCI	RTRéal : rappel total du MA-Réal
CAP : cycling alternating pattern	SAOS : Syndrome d'Apnées Obstructives du sommeil
EAI : encéphalite auto-immune	SCN : noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus
ECG : électrocardiogramme	SD : déviation standard par rapport à l'âge, le sexe et le niveau d'éducation
EEG : électroencéphalogramme	SEEG : stéréo-encéphalographie
EMG : électromyogramme	TF : temps-fréquence
EOG : électro-oculogramme	TSPT : trouble de stress post-traumatique
IAH : index d'apnées hypopnées horaire	TST : temps de sommeil total
LCS : liquide céphalo-spinal	VLPO : noyau ventro-latéral pré-optique (hypothalamus)
MA : maladie d'Alzheimer	
MCI : mild cognitive impairment soit trouble cognitif mineur	
MMS : mini-mental state (Folstein et al., 1975)	
MPI : maladie de Parkinson idiopathique	
NREM : sommeil non-REM	
N1 : stade de sommeil lent léger N1	
N2 : stade de sommeil lent léger N2	
N3 : stade de sommeil lent profond N3	
OL : ondes lentes	
PA : personne âgée	
PSG : polysomnographie	
RBD : "REM Behavior Disorder" pour trouble du comportement en sommeil paradoxal	
RC : réserve cognitive	
REM : "Rapid Eye Movements" pour sommeil paradoxal	
RLD16 : rappel libre différé du RL RI 16 (van der Linden et al., 2004)	
RLI16 : rappel libre du RL RI 16	

Introduction

Un médecin spécialiste du sommeil, est capable, en interprétant un enregistrement de polysomnographie (PSG), d'identifier des altérations à la fois sur le plan de la macro- et de la microarchitecture du sommeil d'un patient, permettant d'orienter le diagnostic vers des processus psychopathologiques ou neurologiques particuliers. Des modifications de l'hypnogramme et de la chronobiologie du sommeil (rythme, enchaînement et durée des différents cycles) deviennent des indices pour repérer un cadre pathologique, parfois encore non diagnostiqué. Les exemples les plus connus sont la dépression, où certains paramètres altérés deviennent des marqueurs du diagnostic et font aujourd'hui partie des critères phénotypiques (éveil précoce, allongement de la durée de sommeil paradoxal), la narcolepsie ou encore le trouble anxieux généralisé. Nous nous sommes donc demandés si cela pouvait être élargi à d'autres populations de patients, en particulier aux sujets atteints de maladie d'Alzheimer (MA) ou d'encéphalite auto-immune (EAI), pathologies pour lesquels des troubles du sommeil ont été décrits mais relégués au second plan du tableau syndromique (Muñoz-Lopetegi et al., 2020; Zhang et al., 2022). Identifier un pattern spécifique d'altération de l'architecture du sommeil pourrait : (1) servir de biomarqueur (non invasif) supplémentaire, utile aux cliniciens pour accélérer le diagnostic ; (2) aider à mieux préciser le phénotype de ces pathologies, les explorations du sommeil demeurant encore trop anecdotiques dans la prise en charge de ces malades ; et (3) aider à comprendre certains processus à l'origine de la dégradation cognitive, en particulier mnésique.

Pourquoi regrouper ces deux pathologies ? En effet, elles touchent des sujets d'âges différents, n'ont pas les mêmes mécanismes physiopathologiques (inflammatoire/auto-immun vs neurodégénératif/neuro-évolutif) **ni le même pronostic.** La MA est une maladie neuro-évolutive fréquente, survenant habituellement chez la personne âgée et responsable typiquement d'un trouble mnésique antérograde, évoluant ensuite progressivement vers une atteinte des fonctions symboliques (langage, praxies, gnosies) et menant à une perte d'autonomie (Dubois et al., 2014) **(Annexe 1)**. Les EAI quant à elles sont des maladies rares et correspondent à une atteinte inflammatoire de l'encéphale, souvent liée à la présence d'un anticorps (Ac) dirigé contre un composant du système nerveux central. Il s'agit d'un groupe hétérogène, pouvant toucher des sujets de tout âge et être responsables de symptômes diverses dont des troubles de la mémoire, une épilepsie, des troubles psycho-comportementaux et des mouvements anormaux (Graus et al., 2016) **(Annexe 2)**. Les EAI sont divisées en différents groupes en fonction de l'Ac qui leur est associé

: les Ac à cibles intracellulaires cytoplasmiques (= groupe 1 : Ac anti-Hu, Ac anti-Yo, Ac anti-MA2...), les Ac à cibles membranaires (= groupe 2 : Ac anti-rNMDA, Ac anti-LGI1, Ac anti-CASPR2, Ac anti-IgLON5, Ac anti-DPPX...), les Ac à cibles synaptiques intracellulaires (= groupe 3 : Ac anti-GAD...), les Ac à cible anti-astrocytaire (= groupe 4 : Ac anti-GFAP) et sans Ac associé (=groupe 5) (Graus et al., 2016; Honnorat, 2014).

Cependant, certains points communs peuvent être identifiés. Tout d'abord, elles ont un tropisme, certes non exclusif, pour la région temporale et sont dans la majorité des cas accompagnées d'une atteinte mnésique. Une épilepsie focale secondaire peut en compliquer l'évolution dans les deux cas, ainsi que des troubles comportementaux parfois. De plus, une altération du sommeil est presque toujours retrouvée, avec vraisemblablement toutefois des caractéristiques spécifiques à chacune des deux maladies, ce que les séries limitées de patients ou les méthodes d'enregistrement dans la littérature ne sont pas en mesure de démontrer à notre connaissance. C'est ce point que nous allons essayer de préciser dans ce travail. **Mis face à ressemblances, il peut parfois exister des difficultés diagnostiques devant un tableau clinique, pour différencier une MA d'une EAI.** Une étude a en effet rapporté quels pouvaient être les "drapeaux rouges" à rechercher devant une démence, et qui pourraient orienter vers un diagnostic d'EAI (Bastiaansen et al., 2021). En particulier, un déclin cognitif rapidement progressif ou une aggravation de la sévérité des crises épileptiques au cours de la maladie seraient plutôt en faveur d'une EAI. **Aussi, la mise en évidence de caractéristiques spécifiques de l'altération du sommeil dans ces deux entités, agissant comme des empreintes de la pathologie, pourrait-elle donner des arguments supplémentaires pour l'un ou l'autre de ces diagnostics ?**

Dans cette introduction, nous discuterons tout d'abord du sommeil physiologique, puis de son rôle essentiel dans le processus de consolidation mnésique. Nous essayerons ensuite de montrer en quoi le sommeil *peut et doit* être considéré comme un *biomarqueur* de la pathologie, en se basant sur les exemples de certaines maladies connues pour présenter une altération du sommeil relativement spécifique. Enfin, nous étudierons quelles sont les modifications connues du sommeil dans les deux pathologies d'intérêt.

1. Le sommeil physiologique

1.1. Organisation chronobiologique du sommeil

Le sommeil est un état physiologique caractérisé par une diminution de l'état de conscience ayant plusieurs fonctions essentielles dont : la maturation cérébrale, le nettoyage du système nerveux central par le biais du système lymphatique (Xie et al., 2013), la régulation métabolique (Spiegel et al., 1999), l'amélioration des fonctions immunitaires (Bryant et al., 2004) et la consolidation mnésique (Diekelmann & Born, 2010; Klinzing et al., 2019).

Sur le plan physiologique, l'alternance veille/sommeil est sous la dépendance de deux processus :

- Des processus homéostatiques qui augmentent la propension au sommeil au fur et à mesure que la période de veille augmente. L'adénosine semble jouer un rôle essentiel dans ce mécanisme car elle s'accumule pendant les périodes de veille, et à partir d'une certaine concentration, va pouvoir inhiber l'activité neuronale stimulant la veille et activer les circuits de la promotion du sommeil, en particulier au niveau des neurones du noyau ventrolatéral pré-optique (VLPO) de l'hypothalamus (Porkka-Heiskanen et al., 1997).
- Des processus circadiens qui visent à synchroniser l'organisme et l'alternance du rythme jour/nuit. C'est le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus (SCN) qui prend le rôle d'horloge biologique, dont le rythme est proche des 24h. Son principal synchroniseur est l'alternance lumière/obscurité (Saper et al., 2005). La régulation circadienne du sommeil est également en partie sous-tendue par la sécrétion hormonale circadienne de mélatonine et de cortisol. L'hypocrétine (ou orexine) est un neurotransmetteur sécrété au niveau de l'hypothalamus, qui joue également un rôle dans le maintien de l'éveil (Pizza et al., 2022).

Les besoins de sommeil diffèrent d'un individu à l'autre, chez l'adulte, ils sont en moyenne de 7 à 8h. L'organisation chronobiologique du sommeil est très précise, et présente chez tous les humains. Elle se compose d'une succession de plusieurs cycles de sommeil, dont le nombre varie en fonction des individus (de 3 à 6 généralement). Chaque cycle dure environ 1h30 et est divisé en plusieurs stades de sommeil, qui se succèdent dans l'ordre suivant (Fuller et al., 2006) (**Figure 1**) :

- Le stade N1 (5% du temps de sommeil total (TST)), fait partie du sommeil lent léger. Sur un tracé d'électroencéphalographie (EEG), le rythme de fond de l'activité cérébrale se ralentit, avec des oscillations se situant dans la bande thêta à 4-7 Hz.
- Le stade N2 (50% du TST) appartient aussi au sommeil lent léger. Sur l'EEG, apparaissent les figures physiologiques du sommeil comme les fuseaux (ou spindles) et les complexes K. Les fuseaux correspondent à un groupe d'ondes rythmiques d'amplitude croissante puis décroissante, souvent associées à un complexe K. Ils sont générés au niveau des neurones gabaergiques du noyau réticulaire du thalamus (De Gennaro & Ferrara, 2003). Les complexes K sont caractérisés par une courte phase positive puis d'une phase négative plus lente de 350-550 ms et suivies d'une phase positive de 900 ms. Ils sont produits au niveau du cortex (De Gennaro et al., 2017).
- Le stade N3 ou sommeil lent profond (20-25% du TST), est caractérisé par l'apparition d'ondes lentes (OL) delta à 1-3 Hz et la persistance des fuseaux.
- Le stade REM (Rapid Eye Movement) ou sommeil paradoxal (25% du TST), durant lequel le tracé EEG se rapproche de la veille. Il existe des mouvements oculaires rapides sur l'électro-oculographie (EOG) et une atonie à l'électromyographie (EMG).

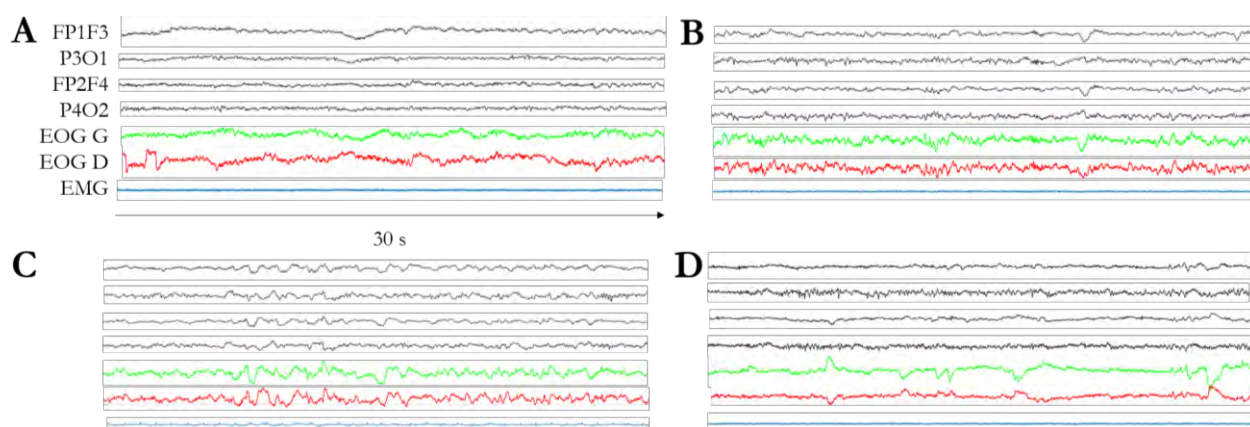


Figure 1 : Tracés EEG pendant les différents stades de sommeil chez un de nos patients contrôle. **A** : Tracé en N1, l'activité cérébrale se ralentit. **B** : Tracé en N2, on peut observer un fuseau ainsi qu'un complexe K. **C** : Tracé en N3, on observe des OL delta fréquentes et un fuseau en fin de tracé. **D** : Tracé en REM, l'activité cérébrale se réaccélère. On observe des mouvements oculaires sur les EOG et une atonie à l'EMG.

La proportion de temps passé dans les différents stades de sommeil dans un même cycle varie au cours de la nuit. En début de nuit, la proportion de N3 est plus importante qu'en fin de nuit. A l'inverse, celle du REM augmente en seconde partie de nuit. Cette organisation chronobiologique particulière correspond à la macroarchitecture du sommeil (**Figure 2**).

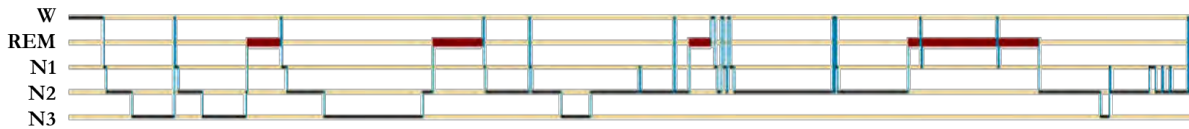


Figure 2 : Hypnogramme normal d'une nuit de sommeil. En ordonnée sont représentés les différents stades d'éveil : W pour veille ("wake"), REM (représenté en rouge sur l'hypnogramme), N1, N2 et N3. En abscisse, il s'agit du temps d'enregistrement ; habituellement entre 7 et 9h. Sur cet hypnogramme, on observe 4 cycles de sommeil complets.

La microarchitecture du sommeil est, elle, définie par les caractéristiques des oscillations présentes pendant le sommeil, dont les fuseaux et les complexes K par exemple.

1.2. Modifications de l'activité cérébrale pendant le sommeil

Des variations d'amplitude ou de fréquence du signal, visibles sur les EEG existent en fonction des stades. L'analyse de la composition spectrale a pour but de mettre en évidence les différentes fréquences qui composent le signal. Elle permet la réalisation d'atlas sur l'activité cérébrale intracrânienne "normale" (Frauscher et al., 2018) ou bien sur la variabilité régionale du sommeil (Ellenrieder et al., 2020) sur des enregistrements en stéréo-encéphalographie (SEEG). Sur des EEG de scalp, elle peut aussi aider à la cotation du sommeil dans les différents stades.

L'analyse spectrale permet de représenter l'ensemble des bandes de fréquence sur un même graphe pour pouvoir identifier leur abondance respective (Rey & Philip-Joët, 2006). Elle est réalisée par transformée de Fourier rapide ou bien par la technique de Morlet Wavelet (transformée en ondelettes). On obtient une analyse temps-fréquence-amplitude du signal EEG, avec une séparation des bandes de fréquence. L'amplitude du signal, ou puissance spectrale, mesurée en μV^2 , est habituellement représentée par un spectre colorimétrique (**Figure 3**). L'analyse spectrale du sommeil peut être réalisée sur des époques courtes ou sur l'ensemble du tracé de PSG (**Figure 4**), permettant de coter le sommeil dans les différents stades : la fréquence du signal est généralement située dans la bande alpha en veille (8-12 Hz), dans la bande thêta (4-7 Hz) en sommeil lent léger (stades N1 et N2), sur lequel se rajoutent les fuseaux (12-16 Hz) et les complexes K (<1 Hz) à partir du N2. Le N3 est caractérisé par une fréquence dans la bande delta (< 4 Hz) en raison de la présence d'OL, et en REM, l'activité cérébrale rejoint celle de la veille.

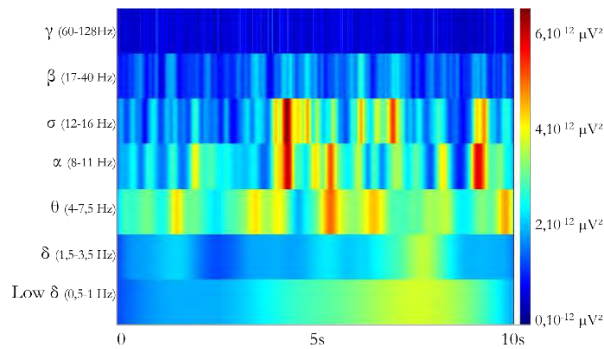


Figure 3 : Analyse temps-fréquence (TF) réalisée sur le logiciel Brainstorm (Tadel et al., 2011) pour le patient AR08 pendant le sommeil N1, sur le couple d'électrodes P3-O1. En ordonnée, les bandes de fréquence sont représentées par les lettres grecques correspondantes. En abscisse, le temps est exprimé en secondes sur une époque de 10 secondes. L'échelle colorimétrique représente la puissance (ou amplitude) du signal dans chaque bande de fréquence et s'exprime en μV^2 .

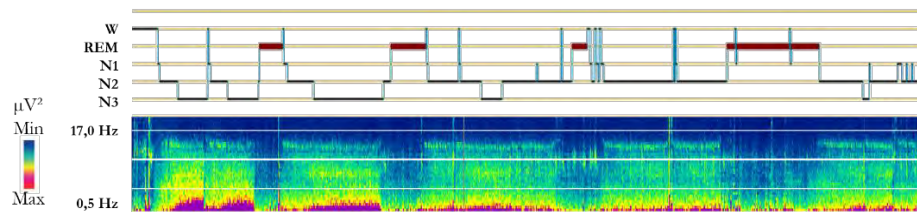


Figure 4 : Analyse TF réalisée automatiquement sur le logiciel Deltamed fonctionnant sur Natus® (Natus Neurology Incorporated) pour le sujet VW10 sur une nuit de PSG associée à l'hypnogramme. L'analyse TF a été faite sur T3-O1 sur les bandes de fréquences de 0,5 Hz à 17 Hz. La puissance est représentée par l'échelle colorimétrique. Les modifications de puissance du signal dans les différentes bandes de fréquence suivent les changements de stades visibles sur l'hypnogramme.

1.3. Le sommeil et son vieillissement physiologique chez la personne âgée

Chez les personnes âgées (PA), le maintien du sommeil devient plus difficile car il est fragmenté par de nombreux éveils nocturnes. Elles développent aussi une propension plus importante à faire des siestes dans la journée. Ces modifications semblent liées en partie à des perturbations de l'homéostasie du sommeil en raison d'une altération des sécrétions hormonales chez les PA (Li et al., 2018).

Sur les PSG, une augmentation des latences de sommeil, de la proportion de N1 et de N2, et du nombre d'éveils nocturnes est mise en évidence, ainsi qu'une diminution du TST, de l'efficacité de sommeil, et de la proportion de N3 et de REM (Ohayon et al., 2004) (Figure 5). La composition spectrale du sommeil se perturbe également avec l'âge avec une diminution de la puissance dans les bandes delta, alpha, sigma et bêta pendant les stades N2 et le N3 (Djonlagic et al., 2021).

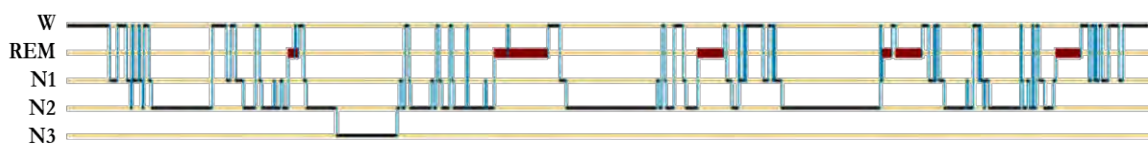


Figure 5 : Hypnogramme normal d'une nuit de sommeil chez un sujet contrôle âgé, avec une diminution des proportions de N3 et de REM et une augmentation des éveils nocturnes.

En résumé, l'organisation chronobiologique du sommeil correspond à sa macroarchitecture et donc à la succession des différents stades de sommeil selon un ordre clair, avec néanmoins des modifications physiologiques survenant avec l'avancée en âge. Ceci peut être évalué sur des PSG. L'activité cérébrale se modifie au cours des changements de stades et peut être mesurée avec plus de précision sur des analyses temps-fréquence (TF) où des outils de décomposition du signal permettent de démasquer des variations de la composition de chaque stade, non visibles à l'œil nu. Seuls des enregistrements de sommeil de qualité permettent d'obtenir des résultats fiables.

2. Le sommeil, clé de voûte de la consolidation mnésique

2.1. *Un transfert d'informations hippocampo-néocortical lors du sommeil*

La consolidation mnésique épisodique dépend de l'hippocampe, où les neurones permettent l'encodage rapide d'une information pendant la veille (Nadel & Moscovitch, 1997). Ils s'associent ensuite à des neurones néocorticaux pour former la trace mnésique de l'épisode. La réactivation de cette trace résulte en la création d'une nouvelle au niveau de l'hippocampe, se distribuant aussi aux neurones néocorticaux. La création de traces multiples facilitera ainsi l'extraction d'informations factuelles d'un épisode.

Pendant le sommeil, les représentations hippocampiques sont réactivées de manière répétée et se propagent par les réseaux de la mémoire associative jusqu'au néocortex (Ji & Wilson, 2007; Klinzing et al., 2019; Sirota et al., 2003). Le N3 synchronise l'activité neuronale grâce à un triple couplage entre différentes oscillations cérébrales : les ripples hippocampiques, les fuseaux thalamiques et les OL néocorticales (Khodagholy et al., 2017; Klinzing et al., 2019; Latchoumane et al., 2017) (**Figure 6**). Ceci facilite la transmission d'informations réactivées de l'hippocampe vers le néocortex où les phénomènes de consolidation réorganiseront les réseaux. Le REM semble avoir un rôle de stabilisateur du processus via la consolidation synaptique¹ (Diekelmann & Born, 2010). Les contributions séquentielles de ces différents stades de sommeil sont nécessaires à la consolidation mnésique (Giuditta et al., 1995). Le maintien de la macroarchitecture du sommeil et de son organisation chronobiologique avec la succession des différents stades est donc indispensable à un bon fonctionnement mnésique.

¹ La consolidation synaptique consiste en des changements moléculaires et cellulaires au niveau des synapses, permettant de les renforcer. Elle survient dans les minutes à heures suivant l'encodage (Clopath, 2012).

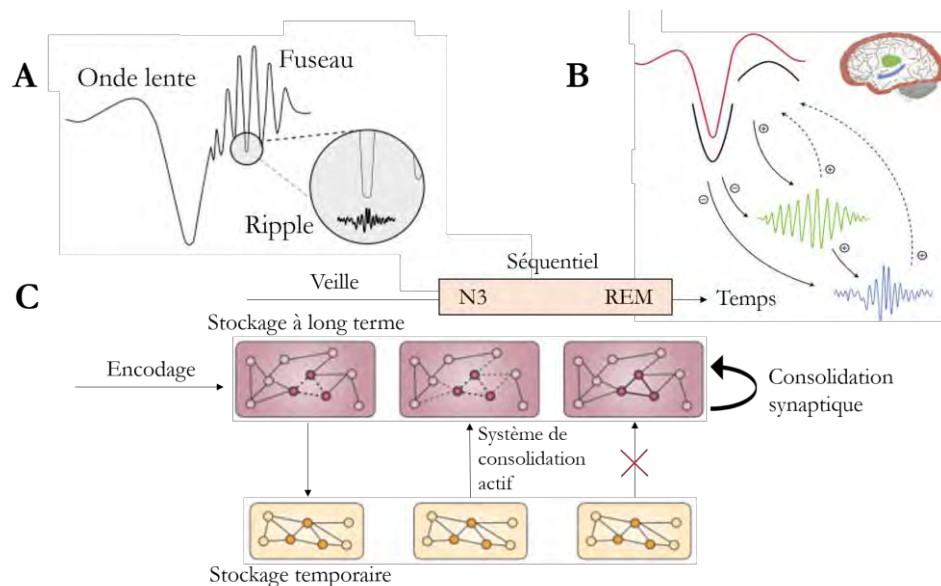


Figure 6 : **A** : Triple couplage entre les OL corticales, les fuseaux thalamiques et les ripples hippocampiques. Les ripples accompagnent les réactivations mnésiques dans les réseaux hippocampiques et se nichent au niveau des creux excitables des fuseaux. Ces derniers sont imbriqués avec la partie haute des OL néocorticales (Klinzing et al., 2019). **B** : Les différentes régions cérébrales impliquées sont le néocortex en rouge, le thalamus en vert et l'hippocampe en bleu. La partie basse des OL permet d'envoyer un signal de synchronisation en supprimant les autres oscillations alors que la partie haute des OL permet d'entraîner la génération des fuseaux qui eux, vont stimuler la production des ripples pour synchroniser l'ensemble des oscillations et permettre les réactivations au niveau hippocampique. Dans le sens inverse, les fuseaux se propagent au néocortex pour faciliter les processus de consolidation synaptique (Klinzing et al., 2019). **C** : Contributions séquentielles du N3 et du REM pour la consolidation mnésique à long terme (Diekelmann & Born, 2010).

Lorsque le sommeil est perturbé, la consolidation mnésique se fait moins bien. Une étude ayant comparé les performances en mémoire déclarative sur une tâche d'association de paires de mots (Plihal & Born, 1997) après une PSG entre des patients présentant une insomnie primaire et des sujets sains, a mis en évidence que les insomniaques avaient une consolidation mnésique significativement moins bonne que les contrôles, et que les scores mnésiques étaient corrélés au temps passé en N3 (Backhaus et al., 2006). Une équipe marseillaise s'est quant à elle intéressée à l'impact de la survenue d'activités épileptiques intercritiques (AIC) hippocampiques pendant le sommeil non-REM (NREM) sur les performances mnésiques chez des patients épileptiques explorés en SEEG (Lambert et al., 2020). Le rappel en mémoire verbale à une semaine de l'apprentissage d'une liste de mots (RL RI 16, Van der Linden et al., 2004) était négativement corrélé à la fréquence des AIC hippocampiques dans le non-REM (NREM) si elle était supérieure à 1/13 minutes, alors qu'il n'y avait pas de relation avec les AIC survenant pendant la veille. La survenue d'AIC au niveau de l'hippocampe pendant le sommeil altère donc les processus de consolidation mnésique, probablement en perturbant les réseaux hippocampo-néocorticaux. En effet, chez le rongeur, la survenue d'AIC hippocampiques induit une réduction des ripples, et prend leur place ensuite lors du couplage vers le cortex (Gelinas et al., 2016). Les AIC stimulent des neurones néo-corticaux et,

comme elles diffusent des informations inutiles, entrent en concurrence avec les véritables éléments informatifs liés à l'apprentissage. Les AIC détournent donc le vrai rôle des oscillations et perturbent ainsi la consolidation mnésique.

Une altération de la macro- et microarchitecture du sommeil pourrait donc être un marqueur de l'atteinte cognitive, en particulier mnésique, et expliquer une part des troubles cognitifs présents dans certaines pathologies neurologiques et psychiatriques.

Pour résumer, le sommeil, siège de la consolidation mnésique, dépend : (1) d'une bonne organisation de la macroarchitecture du sommeil car les rôles successifs des différents stades de sommeil sont indispensables au processus, et (2), de la préservation de sa microarchitecture car le triple couplage entre les OL, les fuseaux et les ripples sont essentiels aux réactivations mnésiques et transits d'informations. Ainsi, il paraît important d'évaluer plus précisément les liens entre le sommeil et la mémoire sur le plan clinique.

2.2. Quel impact de la réserve cognitive sur le sommeil et la consolidation mnésique ?

La consolidation de la mémoire est dépendante de la qualité de sommeil, mais la réserve cognitive (RC) peut aussi influencer les performances mnésiques. Cette notion a été introduite par Stern devant le fait qu'il ne semble pas y avoir de relation directe entre le degré de lésions cérébrales et leurs conséquences cliniques (Stern, 2002). Il faut la différencier de la réserve cérébrale qui est un processus passif dépendant de la taille du cerveau et du nombre de neurones (Katzman et al., 1988), alors que la RC correspond au fait de faire face à la pathologie en utilisant de manière plus efficace les réseaux neuronaux préexistants ou en recrutant des réseaux alternatifs. La prise en compte du niveau d'éducation, de l'activité professionnelle et des occupations (activités sociales, intellectuelles et physiques) par des questionnaires validés (le CRIq par exemple, (Massimo Nucci et al., 2012), **Annexe 3**) ou la réalisation de tests de lecture de mots irréguliers (la NART, (Nelson, 1982), **Annexe 4**) peuvent être des bons moyens de l'évaluer.

En dehors de toute atteinte pathologique, une revue sur le lien entre la RC et les performances cognitives a montré que le niveau d'éducation était corrélé avec de meilleurs scores en mémoire épisodique, en mémoire de travail, en langage, et dans les fonctions exécutives et visuo-spatiales (Opdebeeck et al., 2016). En revanche, les données sont hétérogènes concernant le lien entre l'activité professionnelle et les fonctions cognitives. Enfin, l'engagement dans des activités de loisirs

est associé à de meilleures performances sur les plans mnésique épisodique, des fonctions exécutives et visuo-spatiales et du langage.

Une RC basse est également un facteur de risque de développer une MA (Stern et al., 1994). En effet, les patients ayant été à l'école moins de 8 ans ou ayant un faible temps de loisirs ont un risque 2,2 fois plus important de développer une MA. Ceux avec une haute RC diminuent leur risque de démence de 46% (Valenzuela & Sachdev, 2006).

Cependant, le lien entre la réserve cognitive et la MA est plus compliqué que cela. En effet, les patients atteints de MA et présentant une haute RC auraient une progression de la maladie plus rapide et une mortalité plus précoce (Stern et al., 1999). Ce phénomène peut être expliqué par le fait que les patients avec une haute RC peuvent tolérer un stade d'atteinte pathologique plus important et donc que le moment où les fonctions cognitives seront affectées surviendra plus tardivement. Il existe ainsi un point commun pour l'ensemble des patients où la pathologie est trop sévère pour maintenir les fonctions cognitives (**Figure 7**). Les patients avec une haute RC auront une pathologie plus avancée au début des troubles cognitifs (Stern, 2012). Sur le plan physiopathologique, l'influence de la RC sur le développement de la MA est peu connue. Il semblerait qu'une bonne connectivité vers le reste de la substance grise du cerveau du cortex latéral préfrontal gauche soit un de ses substrats. Elle aurait un effet bénéfique sur l'atteinte mnésique en diminuant l'hypométabolisme du précunéus retrouvé dans la MA (Franzmeier et al., 2017). Chez des sujets sains, il existerait une association entre la RC et la qualité de sommeil d'une part, et entre la RC et la fatigue perçue d'autre part (Kerner et al., 2021). Une autre étude a aussi recherché chez des sujets sains un lien entre la proportion de N3, stade clé de la consolidation mnésique (Klinzing et al., 2019) par rapport au temps de sommeil total (TST) et la RC (Ourry et al., 2021). Les individus avec une haute RC toléreraient mieux les effets négatifs de la diminution de la proportion de N3 sur les performances en mémoire épisodique (pas de précision sur le test effectué). Il s'agit de la seule étude à notre connaissance ayant évalué le lien entre sommeil et RC sur un enregistrement de PSG. Mais, ce lien n'a jamais été exploré dans la MA et aucune étude ne s'est intéressée à l'évaluation de la RC dans les EAI et encore moins à son rapport avec le sommeil.

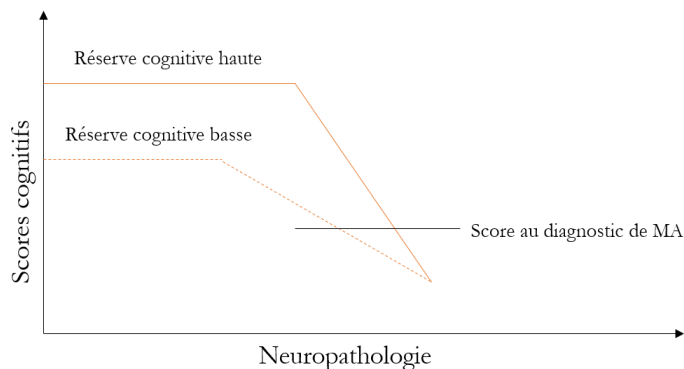


Figure 7 : Evolution des performances cognitives chez les patients MA en fonction de leur RC (Stern et al., 2012).

Bien que le rôle de la RC dans l'évolution des troubles cognitifs ait été bien mis en évidence, aucune étude n'a recherché l'existence d'un lien entre celle-ci et l'architecture du sommeil dans la MA et les EAI. Il paraît pourtant intéressant de savoir si la composition du sommeil pourrait refléter la RC, en particulier chez les patients.

3. Le sommeil comme biomarqueur de la pathologie

Une de nos hypothèses est que le sommeil, de par son organisation chronobiologique et l'intrication de ses macroarchitecture et microarchitecture, puisse être considéré comme une empreinte ou un biomarqueur de la pathologie complétant les éléments cliniques et paracliniques déjà disponibles (comme par exemple les données du bilan neuropsychologique standard, l'IRM encéphalique et les biomarqueurs Tau et amyloïde dans le LCR dans la MA). Des patterns d'altérations du sommeil assez spécifiques ont été observées dans plusieurs maladies *psychiatriques* (*syndrome dépressif, anxiété, trouble de stress post-traumatique*). Cependant, le sommeil des pathologies *neurologiques* en dehors de la narcolepsie et de la maladie de Parkinson (MPI) a été moins étudié et reste peu intégré à "l'algorithme" diagnostique (**Tableau 1, Figures 8 et 9**). Le Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil (SAOS)² provoque aussi des altérations de la macroarchitecture du sommeil (**Annexe 5**), corrélées à la sévérité³ du trouble (évaluée par l'index d'apnées-hypopnées horaire (IAH)).

² Diagnostic posé devant la survenue d'au moins 5 événements d'obstruction respiratoire pendant le sommeil (= IAH > 5), associé à des symptômes (sommolence diurne ou deux parmi : suffocation pendant le sommeil, sommeil non réparateur, réveils nocturnes, fatigue diurne, troubles de la concentration).

³ SAOS léger = 5 < IAH < 15, SAOS modéré = 15 < IAH < 30, SAOS sévère = IAH > 30

Pathologie	Symptômes cliniques	Etude de la macroarchitecture du sommeil	Analyse composition spectrale	Référence
Dépression	Insomnie d'endormissement, éveils nocturnes, réveil précoce le matin.	Augmentation de la latence d'endormissement et du nombre d'éveils nocturnes, raccourcissement du TST, diminution de l'efficacité de sommeil. Augmentation de la proportion de REM et diminution de sa latence.	Diminution de l'intensité de l'activité lente delta dans le premier cycle de sommeil comparativement au second.	Riemann et al., 2001 ; Wichniak et al., 2013 ; Wichniak et al., 2000 ; Kupfer et al., 1990
Trouble anxieux généralisé	Insomnie, sommeil interrompu ou agité et non satisfaisant (critères diagnostiques du DSM V).	Diminution du TST et de l'efficacité de sommeil. Latence d'endormissement et proportion de N2 augmentées de manière corrélée à la sévérité du trouble. Durée et nombre de stades composant le REM diminués et latence du REM allongée.		Benca et al., 1992 ; Horváth et al., 2016
Trouble de stress post-traumatique (TSPT)	Nombreux éveils nocturnes.	Augmentation de la latence de REM et de l'index de mouvements de jambes.	Diminution de puissance dans les bandes de fréquence basses en frontal droit pendant le NREM, corrélée à la sévérité de l'insomnie et aux réactivations de souvenirs négatifs. Augmentation de puissance dans les bandes de fréquences basses en occipital pendant le REM, corrélée à la sévérité des cauchemars et à l'insomnie.	De Boer et al., 2020
SAOS	Eveils nocturnes, apnées et hypopnées.	Fragmentation du sommeil en lien avec des éveils nocturnes. Diminution des proportions de REM et de N3, corrélée à la sévérité du SAOS avec en contrepartie une augmentation de la proportion de N2. Augmentation de la latence de REM.	Ralentissement de l'activité cérébrale en veille.	Puskás et al., 2017 ; Bianchi et al., 2010
Narcolepsie	Perte d'atonie en REM fréquente.	Raccourcissement de la latence de REM inférieure à 15 min. Augmentation du TST, des éveils nocturnes, de l'index de changement de stade, de la proportion de N1, de l'index de mouvements de jambes et de l'index apnées-hypopnées horaires (IAH). Efficacité de sommeil et proportions de N2 et N3 diminuées.		Andlauer et al., 2013. Dauvilliers et al., 2007 ; Y.Zhang et al., 2021
Maladie de Parkinson (MPI)	Insomnie, syndrome des jambes sans repos, troubles du comportement en sommeil paradoxal = RBD (REM Behavior Disorder) avec perte d'atonie en REM et rêves agités. Prévalence de RBD à 42% dans la MPI, augmentant avec l'âge et la durée d'évolution de la maladie.	Diminution du TST, de l'efficacité de sommeil, des proportions de N3 et de REM ainsi qu'une augmentation de la latence de REM et des mouvements périodiques des membres. Densité de fuseaux plus faible mais de plus longue durée et de plus grande amplitude.		Ratti et al., 2015 ; X. Zhang et al., 2017 ; Y Zhang et al., 2020 ; Christensen et al., 2015

Tableau 1 : Caractéristiques spécifiques des perturbations du sommeil dans différentes pathologies psychiatriques et neurologiques ainsi que dans le SAOS.

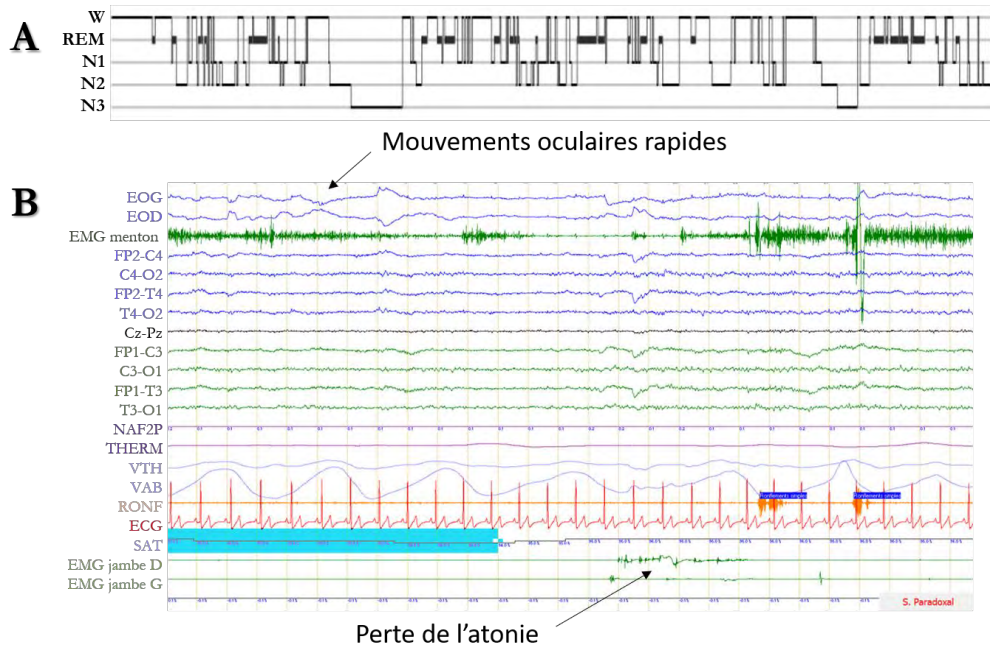


Figure 8 : Utilité du caractère multimodal de la PSG pour le diagnostic de narcolepsie, enregistrée au CHU de Toulouse, chez un patient n'appartenant pas à notre cohorte. **A** : Sur l'hypnogramme, endormissement en REM associé à des éveils nocturnes fréquents. **B** : Sur le tracé de PSG, on observe une perte d'atonie en REM.

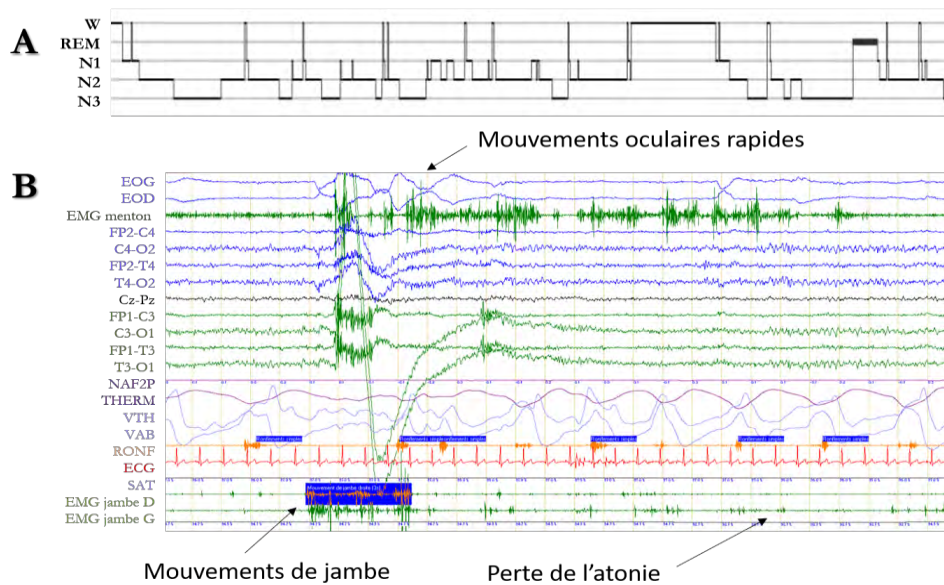


Figure 9 : Utilité du caractère multimodal de la PSG pour le diagnostic de MPI, enregistrée au CHU de Toulouse, chez un patient n'appartenant pas à notre cohorte. **A** : Sur l'hypnogramme, fragmentation du sommeil avec des éveils nocturnes et une diminution du N3 et du REM. **B** : Sur le tracé de PSG, présence d'une perte d'atonie en REM avec des mouvements évocateurs de RBD. Les RBD surviennent généralement tôt dans l'évolution de la maladie, avant même les symptômes moteurs et sont des signes précoces d'atteinte dopaminergique au niveau des centres du sommeil.

D'après ces différents exemples, le sommeil peut être considéré comme un biomarqueur de certaines pathologies, car une combinaison de modifications spécifiques de plusieurs paramètres de la nuit de sommeil peut être identifiée dans chacune de ces entités (Figure 10). Néanmoins, en

dehors de la narcolepsie et de la MPI, ce sont surtout des pathologies psychiatriques qui ont été décrites. Notre but serait donc d'identifier aussi dans la MA et les EAI un pattern spécifique d'altérations du sommeil. Mais que savons-nous du sommeil dans les deux pathologies d'intérêt de ce travail ?

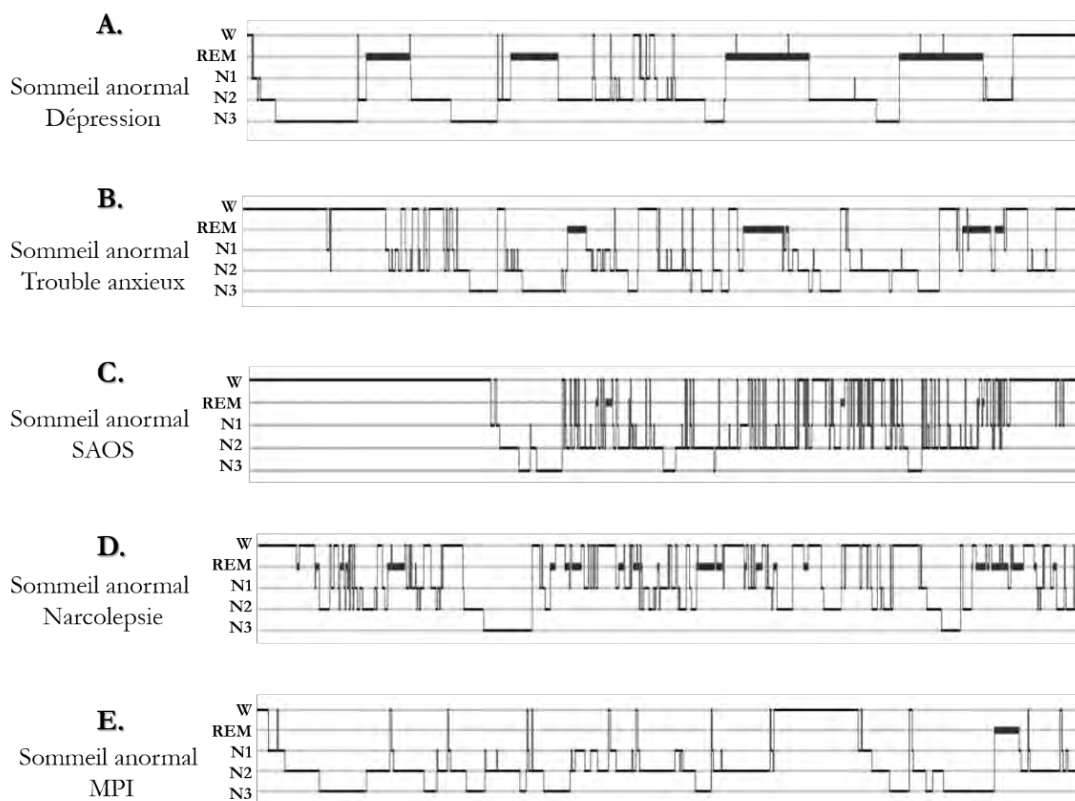


Figure 10 : Modifications de l'architecture du sommeil typiques de certaines pathologies, représentées sur des hypnogrammes de patients, issus des PSG enregistrées au CHU de Toulouse. **A** : Hypnogramme d'un patient atteint de dépression avec raccourcissement de la latence de REM et augmentation de la proportion de REM. **B** : Hypnogramme d'un patient atteint d'un trouble anxieux avec augmentation de la latence d'endormissement et des éveils nocturnes. **C** : Hypnogramme d'un patient atteint de SAOS, appartenant à notre cohorte avec une importante fragmentation du sommeil et une diminution des proportions de N3 et de REM. **D** : Hypnogramme d'un patient atteint de narcolepsie avec endormissement en REM et une fragmentation du sommeil. **E** : Hypnogramme d'un patient atteint de MPI avec diminution du N3 et du REM et de nombreux éveils.

4. Altérations du sommeil et MA

Dès un stade précoce aMCI (forme amnésique de trouble cognitif léger "MCI" pour Mild Cognitive Impairment), les patients se plaignent de leurs nuits. Les troubles du sommeil toucheraient en effet environ 45% des patients MA (Moran et al., 2005). Cliniquement, ils peuvent développer une insomnie puis une agitation nocturne et une somnolence diurne, amenant parfois à une complète inversion du rythme nyctéméral (Peter-Derex et al., 2015). La prévalence de maladies du sommeil comme le SAOS est également élevée. Au stade MCI, elle est de 27% (Mubashir et al., 2019) et elle augmente avec l'avancée de la maladie. Au stade démentiel, elle est estimée à 89,5% (Gehrman et al., 2003).

4.1. Une relation bidirectionnelle entre le sommeil et la MA

Le titre de l'article de Lucey décrit bien le lien entre la MA et le sommeil : "it's complicated: the relationship between sleep and Alzheimer's disease in humans" (Lucey, 2020).

Tout d'abord, la MA est un facteur de risque de développer des troubles du sommeil et plusieurs éléments semblent en être la cause : La dysrégulation du noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus (SCN) en partie liée aux dépôts amyloïdes de la MA, induit une perte des neurones à ce niveau ainsi qu'une baisse de sécrétion de différents peptides impliqués dans la genèse du rythme circadien et de sa synchronisation (Van Erum et al., 2018). En parallèle, le nombre d'astrocytes au niveau du SCN augmente et l'ensemble de ces perturbations provoque une dysfonction du SCN alors que ce noyau est considéré comme l'horloge biologique du corps, conditionnant l'organisation du cycle veille-sommeil. Le système hypocrétinergique est également altéré et surexprimé au cours de la MA (C. Liguori et al., 2014). Le taux d'hypocrétine dans le LCS augmente et est associé au déclin cognitif.

A l'inverse, les troubles du sommeil peuvent aussi favoriser la survenue de MA. Les patients ayant des troubles du sommeil ont un risque de survenue de démence 1,19 fois plus important que ceux qui n'en n'ont pas (Shi et al., 2018). L'insomnie est un facteur de risque spécifique de MA alors que le SAOS favorise toutes les causes de démence (neuro-évolutives, vasculaires, ...). Les troubles du sommeil peuvent également être considérés comme des promoteurs de la MA. Le SAOS pourrait en effet induire la survenue de maladies neurodégénératives via deux mécanismes : la fragmentation du sommeil et l'hypoxie intermittente. Ces processus favorisent les troubles cognitifs en facilitant la déposition de peptides amyloïdes A β (Villa et al., 2005). Il existe aussi une augmentation des taux d'hypocrétine et d'amyloïde dans le LCS (liquide céphalo-spinal) des patients atteints de SAOS et il a également été découvert que l'augmentation d'hypocrétine favorise la production de Tau-phosphorylée chez des patients sains. Ces données nous laissent supposer que le SAOS peut favoriser les processus neuropathologiques menant au développement de MA (C. Liguori et al., 2019). Enfin, l'activation de la réponse inflammatoire semble être une autre origine possible du lien entre les perturbations du sommeil et le risque de démence (Irwin & Vitiello, 2019). En effet, les troubles du sommeil induisent une augmentation des signaux d'inflammation comme par exemple la voie de NF- κ B (nuclear factor- κ -B) permettant l'expression de certains gènes et la production de cytokines pro-inflammatoires. Un état d'inflammation systémique pourrait être ainsi à l'origine d'altérations de la microglie, et favoriser l'aggravation des troubles cognitifs dans la MA (Holmes, 2009). Ces hypothèses sont décrites dans la figure ci-dessous (**Figure 11**) (Musiek & Holtzman,

2016). Il existe ainsi une relation bidirectionnelle entre le sommeil et le développement de maladies neuro-évolutives. Le sommeil pourrait devenir une cible thérapeutique intéressante pour différer la survenue de la MA (Lucey, 2020).

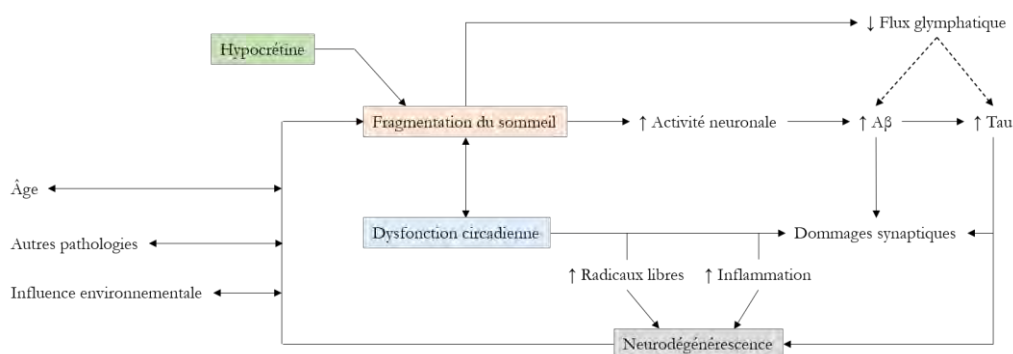


Figure 11 : Relation bidirectionnelle entre troubles du sommeil et neurodégénérescence (Musiek & Holtzman, 2016). Le taux d'A β augmente lors de privation de sommeil (Kang et al., 2009) car elle est responsable d'une diminution de la clairance des peptides amyloïdes (Xie et al., 2013), ce qui favorise leur agglomération, menant ainsi au développement de la MA.

4.2. Des modifications de l'architecture du sommeil dans la MA

Chez des patients MCI déjà, ont été rapportées une diminution significative du TST et de l'efficacité de sommeil et une augmentation des éveils nocturnes et des latences de sommeil (en particulier de la latence du REM) (D'Rozario et al., 2020). Il existe également une augmentation de la proportion de N1 et une diminution de la proportion de REM en comparaison avec des contrôles sains.

Dans la MA, on observe les mêmes modifications, mais de manière plus marquée (Bliwise, 1993), et les proportions du N3 et du REM par rapport au TST paraissent diminuées (Petit et al., 2004). L'identification des différents stades et en particulier du stade N3 peut néanmoins être difficile chez les patients MA en raison du ralentissement de l'activité cérébrale qui existe aussi en période de veille (Peter-Derex et al., 2015). Une très récente revue de la littérature corrobore ces différents résultats avec la mise en évidence d'une diminution du TST, de l'efficacité de sommeil, de la proportion de N3 et de REM et de la densité de REM chez les patients atteints de MA (Zhang et al., 2022). En parallèle, a été objectivée une augmentation significative de la proportion de N1, des latences de sommeil et des éveils nocturnes comparativement à des sujets sains.

Il semble ainsi que la déstructuration du sommeil s'aggrave au cours de l'évolution de la maladie (Figure 12).

Des modifications de la macroarchitecture ont déjà été rapportées dans la littérature, mais si on regarde avec plus d'attention les études recensées par la plus récente revue, on peut y observer quelques lacunes (Zhang et al., 2022). Tout d'abord, les populations de patients MA sont souvent

hétérogènes. En effet, les sujets sont fréquemment inclus à des stades différents de la maladie tout en étant classés dans le même groupe pour les analyses. Il peut également manquer des informations concernant leurs antécédents, pouvant mener à des biais dans l'interprétation des résultats. Par exemple, il peut ne pas être précisé si la présence d'un SAOS ou d'un syndrome anxiodépressif fait partie des critères d'exclusion, alors que ces pathologies peuvent perturber l'architecture du sommeil (Bonakis et al., 2013). De plus, les montages EEG sont peu précis, ne comprennent seulement entre 1 et 21 électrodes (une seule étude avec 21 électrodes : (Brunetti et al., 2020)). Enfin, la présence d'AIC intercurrentes n'est parfois pas non plus recherchée alors qu'elles sont fréquentes dans la MA, et que leur survenue pendant le sommeil pourrait impacter la consolidation mnésique (B. Szabo et al., 2022).

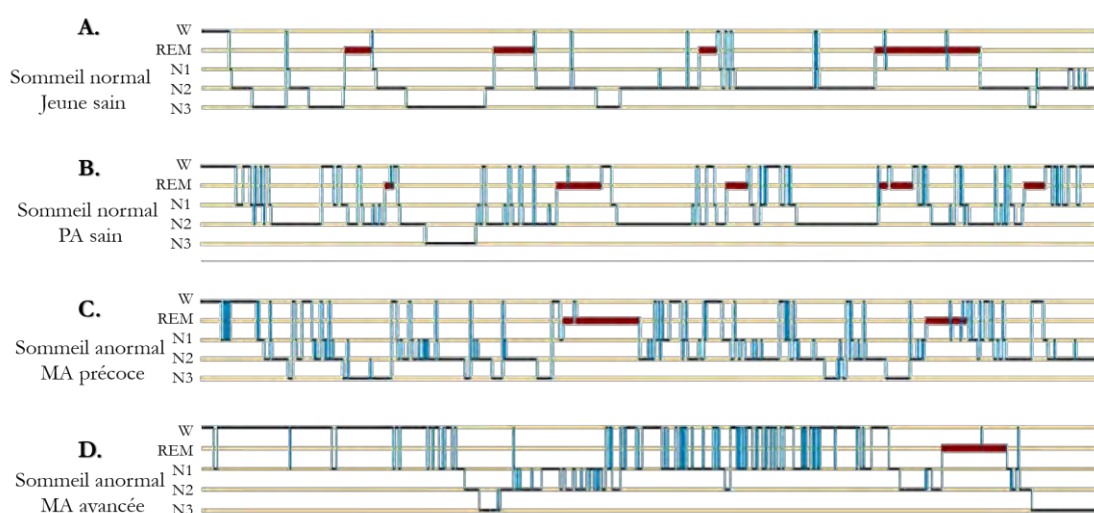


Figure 12 : Comparaison d'hypnogrammes de sujets contrôles sains et de sujets atteints de MA à différents stades évolutifs. A. Hypnogramme normal d'un sujet jeune sain. B. Hypnogramme normal d'une PA avec modifications physiologiques liées à l'âge. C. Hypnogramme d'un de nos patients atteint de MA à un stade précoce avec diminution du temps passé en REM. D. Hypnogramme d'un patient MA à un stade plus avancé avec une fragmentation du sommeil et une diminution du temps passé en N3 et en REM.

Au-delà de l'altération de la composition chronobiologique du sommeil, quelques travaux se sont intéressés à la composition spectrale des stades de sommeil dans la MA. En effet, malgré une cotation dans des stades de sommeil identique, le sommeil N3 d'un patient MA ne semble pas "composé" de la même manière que le N3 d'un sujet sain.

Pendant le REM, il existe une diminution de puissance dans les bandes de fréquences hautes en occipito-temporal chez les patients MA par rapport à des sujets contrôles et des sujets MCI et une augmentation de puissance dans les fréquences basses en fronto-temporal chez des patients MA et MCI, comparativement aux sujets sains (D'Atri et al., 2021).

Lors du NREM, on observe une diminution de l'activité sigma en pariétal, en lien avec une réduction de la fréquence des fuseaux à la fois chez des patients MA et des patients aMCI (Gorgoni et al., 2016). Ce résultat est corroboré par une autre étude retrouvant une diminution de la puissance en alpha et en sigma chez les patients MA par rapport à des sujets contrôles, ainsi que par rapport à des sujets MCI (40 aMCI et 10 non-aMCI), mais seulement au niveau occipital, grâce à un montage EEG avec 19 électrodes (D'Atri et al., 2021). Une diminution de la puissance dans la bande de fréquence delta bas (<1Hz) en N3 est observée chez des patients atteints de maladie neuro-évolutive (dont la MA) (Bonanni et al., 2012). Pour expliquer une telle diminution de puissance dans les fréquences les plus basses en N3, il a été suggéré comme hypothèse une diminution du taux de complexes K au niveau frontal d'environ 40% chez les patients MA. L'activité delta basse < 1Hz, présente pendant le NREM pourrait en effet correspondre aux complexes K (De Gennaro et al., 2017).

Des données existent donc déjà sur les modifications de composition de l'activité cérébrale pendant le sommeil dans la MA mais les analyses TF réalisées dans la littérature ont certaines limites. Tout d'abord, aucune à notre connaissance n'a effectué d'étude TF de chaque stade de sommeil : tantôt, c'est le REM et le NREM qui sont étudiés, en associant pour le NREM le N2 et le N3 +/- le N1 (D'Atri et al., 2021; De Gennaro et al., 2017) ; tantôt un seul stade, comme le N3 (Bonanni et al., 2012) ou le REM (Brayet et al., 2015). De plus, ces analyses TF ne sont parfois réalisées que sur un couple d'électrodes, ce qui n'est pas représentatif de l'activité cérébrale globale (Bonanni et al., 2012). **Il paraît donc essentiel de préciser ces évaluations de la composition spectrale du sommeil dans la MA.**

Enfin, des modifications surviennent également à un niveau plus fin de l'analyse du sommeil. On observe en effet une diminution de la densité des fuseaux rapides (13-15 Hz) en pariétal chez les patients présentant un aMCI ou une MA, corrélée à l'altération cognitive évaluée par le Mini Mental State (MMS, (Folstein et al., 1975)) (Gorgoni et al., 2016). Une altération quantitative (diminution de la densité, de la durée, de l'amplitude et de la fréquence) et qualitative (diminution du couplage fonctionnel) des fuseaux existe dans la MA et ce, dès un stade précoce de la maladie (Weng et al., 2020). La densité en complexes K est abaissée dans la population MA et leur amplitude est réduite chez les patients MA et aMCI (S. Liu et al., 2020). La baisse de densité en complexe K chez les patients MA en frontal semble en plus corrélée au déclin cognitif, évalué par le MMS (De Gennaro et al., 2017). Les oscillations cérébrales sont donc elles aussi touchées par des modifications dans la MA,

suggérant que ces perturbations puissent être responsables d'un moins bon couplage entre fuseaux, ripples et OL corticales, source d'altération du bon déroulement des processus de consolidation mnésique. Cependant, aucune étude n'associe chez des patients MA une évaluation approfondie de cette microarchitecture avec des tests dédiés à l'évaluation de la mémoire épisodique.

4.3. Liens entre les modifications de la macroarchitecture du sommeil et les performances cognitives dans la MA

Les rares études ayant évalué le lien entre les fonctions cognitives et le sommeil ne l'ont fait que de manière succincte ou grossière via le MMS, le test du RL RI 16 (Grober & Buschke, 1987) et la BEM-144 (Signoret et al., 1991) mais sans rechercher en particulier une amnésie antérograde autobiographique (AAA) (Rauchs et al., 2008; Zhang et al., 2022).

En particulier, la diminution de temps passé en REM et en N3 serait associée à une décroissance du MMS (Zhang et al., 2022). Le ralentissement de l'activité cérébrale pendant le REM serait aussi corrélé à un trouble cognitif plus marqué, évalué par le MMS (D'Atri et al., 2021). Cependant, ce test, utile en routine clinique et facile à appliquer en recherche, ne permet d'évaluer que grossièrement les grandes fonctions cognitives.

Une étude a évalué la mémoire épisodique avec le test du RL RI 16 (Grober & Buschke, 1987) et la BEM-144 (Signoret et al., 1991), dont un rappel à long terme était effectué le lendemain matin après une PSG (Rauchs et al., 2008). Il existait alors une corrélation entre la diminution des fuseaux rapides et une baisse des performances dans les épreuves de rappel libre chez les patients atteints de MA à un stade précoce (MMS ≥ 21) mais pas de lien entre les scores mnésiques et la macroarchitecture du sommeil. Une autre étude a évalué différentes fonctions cognitives, dont la consolidation mnésique via une épreuve de rappel de mots (Stallings et al., 1995), chez des patients présentant une MA à un stade léger à modéré, séparés en deux groupes : ceux avec un sommeil profond de bonne qualité et ceux avec un allègement du sommeil (Targa et al., 2021). Ce dernier groupe aurait des troubles cognitifs plus marqués sur le plan exécutif mais pas concernant la mémoire épisodique.

Ces deux derniers travaux font partie des rares études allant au-delà d'un MMS pour approcher les liens entre troubles du sommeil et troubles mnésiques dans la MA, **des études supplémentaires avec des tests plus écologiques et proches de la plainte épisodique sont donc nécessaires pour approcher les liens entre sommeil et mémoire dans la MA, dont sa composante épisodique autobiographique.**

Pour résumer, la littérature a déjà montré que le sommeil était perturbé dans la MA sur les plans de la macroarchitecture et de la microarchitecture, et ce dès un stade précoce de la maladie. Cependant, il est nécessaire de préciser ces résultats car il existe quelques lacunes concernant l'homogénéité des populations de malades, la qualité des enregistrements (en particulier le montage EEG et la précision des analyses TF) ainsi que l'évaluation du lien entre l'atteinte cognitive et la déstructuration du sommeil.

5. Le sommeil dans les EAI

L'atteinte du sommeil n'est pas incluse dans les critères diagnostiques d'EAI. Néanmoins, les patients expriment fréquemment une plainte concernant leur qualité de sommeil, entre 52,9% (X. Liu et al., 2021) et 73% des cas (Blattner et al., 2019).

Bien avant même la découverte de son origine auto-immune, des troubles du sommeil sévères étaient déjà observés dans le syndrome de Morvan (R. Liguori, 2001). Ce syndrome a été décrit en 1890 et correspond à l'association entre une hyperexcitabilité neuronale périphérique responsable de neuromyotonies et de douleurs neuropathiques, d'une insomnie sévère, d'une dysautonomie (hyperhidrose, hyperthermie, instabilité cardiovasculaire, incontinence urinaire, dysfonction érectile), et d'une encéphalopathie avec confusion et hallucinations. Il est associé dans 80% des cas avec la présence d'Ac anti-CASPR2 (Irani et al., 2012).

Les manifestations cliniques semblent différer en fonction de l'Ac associé à l'EAI mais les plus fréquentes sont l'insomnie et les parasomnies (Muñoz-Lopetegi et al., 2020). Des mouvements périodiques des membres apparaissent souvent en cas d'EAI à Ac anti-IgLON5 ou à Ac anti-DPPX. La présence de mouvements violents pendant les rêves et de vocalisations suggérant la survenue de RBD sont également fréquents dans les EAI associées aux Ac anti-IgLON5 (Gaig et al., 2019), anti-CASPR2 (Irani et al., 2012) et anti-MA2 (Compta et al., 2007). Enfin, des éveils confusionnels surviennent dans les EAI à Ac anti-récepteurs NMDA (rNMDA). Une hypersomnie est parfois également décrite, surtout dans les EAI à Ac anti-MA2 (Dalmau, 2004).

5.1. Des perturbations de la macroarchitecture du sommeil

Blattner et collaborateurs ont pu enregistrer le sommeil de 12 patients atteints d'EAI sur des vidéo-PSG, parmi eux, 58% ont une diminution du TST (Blattner et al., 2019). Le N3 est absent dans 83%

des cas et le REM dans 33% des cas (**Figure 13**). De plus, l'atonie n'est pas préservée en REM chez 3 patients. On observe un SAOS dans 42% des cas et des mouvements périodiques des jambes chez un quart des patients. Une narcolepsie a été diagnostiquée chez un patient présentant une EAI à Ac anti-MA2. Par ailleurs, une agrypnia excitata a été découverte chez un autre patient. L'agrypnia excitata correspond à un état sévère d'insomnie associant un état confusionnel avec comportement onirique, suractivation motrice et autonome presque continue.

La plus importante cohorte concernant le sommeil des patients EAI comprend 121 patients, parmi eux, 28 ont bénéficié d'une PSG et ont été comparés à 18 sujets contrôles (X. Liu et al., 2021). On observe une réduction du TST et de l'efficacité de sommeil ainsi que des proportions de N3 et de REM chez les patients, ainsi qu'une augmentation de la latence d'endormissement, du nombre d'éveils nocturnes et de la proportion de N1. Parmi les patients EAI, un SAOS est diagnostiqué chez 16 d'entre eux, avec un IAH moyen de 10/h et des RBD sont présents chez 5 patients, dont 3 avec une EAI associée à un Ac anti-LGI1.

Enfin, dans la cohorte toulousaine de 11 patients, il a été observé une diminution significative de l'efficacité de sommeil en raison d'une micro-fragmentation du sommeil pathologique chez les patients et un cas d'agrypnia excitata associé à un Ac anti-LGI1 a également été découvert (Tisserand et al., 2022).



Figure 13 : Hypnogramme d'une nuit de sommeil chez un patient atteint d'EAI de notre cohorte, avec absence de REM et une faible proportion de N3, des éveils et réveils nocturnes surviennent fréquemment.

Les autres études disponibles se sont intéressées à des populations comprenant des patients avec une EAI associée à un seul et même type d'Ac (**Tableau 2**).

Des modifications de la macroarchitecture du sommeil ont donc été retrouvées dans de petites cohortes de patients atteints d'EAI mais il est nécessaire de réaliser d'autres investigations pour valider ou non ces perturbations. De plus, aucune étude ne s'est intéressée à la composition spectrale du sommeil chez les patients atteints d'EAI.

Référence	Type d'Ac	Symptômes cliniques	Etude de la macroarchitecture du sommeil	Commentaires supplémentaires	
Arifio et al., 2020	Ac anti-NMDA (18 patients).	100% troubles du sommeil : insomnie et éveils nocturnes à la phase aiguë (parfois précédant le diagnostic d'EAI). À distance, 78% d'hypersomnie.	N3 augmenté ou diminué. Éveils confusionnels fréquents (33%).	Dépression dans 33% des cas mais pas d'étude de son impact sur le sommeil.	
Iranzo et al., 2006 ; Cornelius et al., 2011 ; Lin et al., 2020	Ac anti-VGKC (14 patients).	Ac anti-LG11. 93% troubles du sommeil avec insomnies, RBD fréquents, épilepsie nocturne ou hypersomnie.	42,5% troubles du sommeil (51 patients).	7 patients : diminution efficacité de sommeil à 19%, perte d'atonie en REM (2/7). Proportion de N3 à 5% du TST et proportion de REM à 4% du TST.	27 patients : Diminution TST et efficacité de sommeil, diminution proportion de REM et de N3. Augmentation mouvements de jambes et proportion de N1. Perte d'atonie 8/27 et RBD 5/27.
		Ac anti-CASPR2.	45,8% troubles du sommeil (11 patients).	7 patients : Diminution TST et efficacité de sommeil. Changements de proportion des différents stades de sommeil.	
Gaig et al., 2019	Ac anti-IgLON5 (5 patients).		Réduction du TST et de l'efficacité de sommeil avec fragmentation de la nuit. Endormissement en NREM anormal avec activation motrice intense, mouvements anormaux et vocalisations puis normalisation progressive du NREM. RBD chez 100% des patients et 4/5 ont un SAOS avec un stridor.		
Compta et al., 2007	Ac anti-MA2 (case report).	Hypersomnie avec endormissements brutaux et nombreuses siestes.	Diminution du TST et de l'efficacité de sommeil à 48%. Présence d'une perte d'atonie et de RBD. Latence d'endormissement à 7 minutes en REM.	Diagnostic de narcolepsie associé à l'EAI	
Tobin et al., 2014	Ac anti-DPPX (20 patients).	Troubles du sommeil chez 9 patients avec insomnies, mouvements périodiques des membres, apnées et une hypersomnie.	3 patients : mouvements périodiques des membres 2/3, diagnostic de SAOS chez un patient et sommeil ambigu chez un autre avec survenue concomitante de sommeil REM et NREM.		

Tableau 2 : Comparaison des troubles du sommeil et des modifications de son architecture dans différents types d'EAI associées à des Ac différents.

La microarchitecture du sommeil a été moins étudiée que la macroarchitecture dans les EAI. Chez 6 patients présentant une EAI (4 EAI à Ac anti-LGI1, 1 EAI à Ac anti-glycine et 1 EAI à Ac anti-GAD) a été constatée une diminution du nombre de fuseaux (Serdaroglu et al., 2017). Paradoxalement, la microarchitecture du sommeil était préservée chez 11 patients sur 12 dans une autre étude (Blattner et al., 2019). Dans une population homogène de patients présentant une EAI à Ac anti-IgLON5, la microarchitecture du sommeil semble altérée en début de nuit, mais elle se normalise après une certaine période sans éveil (Gaig et al., 2019). Enfin, dans le syndrome de Morvan, il a pu être mis en évidence que les fuseaux sont très réduits (Provini et al., 2011).

5.1. *Physiopathologie des troubles du sommeil dans les EAI*

La physiopathologie des troubles du sommeil dans les EAI est encore mal connue et semble différer en fonction du type d'Ac impliqué. Dans la plupart des cas, les processus inflammatoires entraînant la perte neuronale induisent une dysfonction du sommeil en cas de lésion au niveau des structures impliquées dans le sommeil. C'est le cas dans l'atteinte hypothalamique responsable de narcolepsie dans l'EAI à Ac anti-Ma2 ou l'atteinte du tronc cérébral à l'origine d'une hypoventilation centrale pendant le sommeil chez les patients atteints d'EAI à Ac anti-Hu (Muñoz-Lopetegi et al., 2020).

Une étude a essayé d'identifier quels pouvaient être les facteurs de risques de survenue de troubles du sommeil rapportés de manière subjective par les patients EAI via un questionnaire (PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index, (Buysse et al., 1989)) (X. Liu et al., 2021). Ceux qui se plaignent de leur sommeil seraient plus souvent fumeurs, auraient des scores supérieurs sur l'échelle de dépression Hamilton Depression Scale (Andreas, 1931), et des performances cognitives plus basses au test de la MoCA (Nasreddine et al., 2005). Aucun type d'Ac ne semble être plus pourvoyeur de troubles du sommeil qu'un autre cependant, les patients atteints d'EAI à Ac anti-LGI1 et à Ac anti-CASPR2 semblent en décrire subjectivement (sur le PSQI) plus que les patients présentant une EAI à Ac anti-rNMDA.

Au total, peu d'auteurs se sont intéressés au sommeil dans les EAI bien qu'il semble être fréquemment altéré sur les petites cohortes étudiées. Les modifications du sommeil diffèrent en fonction du type d'anticorps, et sont parfois même spécifiques ; à tel point qu'un algorithme a été proposé pour aider au diagnostic d'EAI en fonction de la vidéo-PSG (Figure 14) (Muñoz-Lopetegi et al., 2020). Mais si un tel algorithme souligne la pertinence d'envisager le sommeil comme

biomarqueur du diagnostic d'EAI, il paraît encore perfectible. En effet, il n'est pas précis (absence de critères clairs ou de seuils pour définir les différentes perturbations du sommeil) et se base seulement sur des petites études. En plus du faible nombre de patients inclus, aucune étude n'est contrôlée par une population de sujets sains appariés, ne permettant donc pas de conclure à des résultats de manière certaine. De plus, aucun article ne traite de l'analyse de la composition spectrale du sommeil alors qu'elle pourrait aider à démasquer des altérations plus fines. Enfin, aucune étude n'a recherché de corrélation entre le sommeil et les fonctions cognitives et en particulier avec la mémoire, chez les patients souffrant d'EAI.

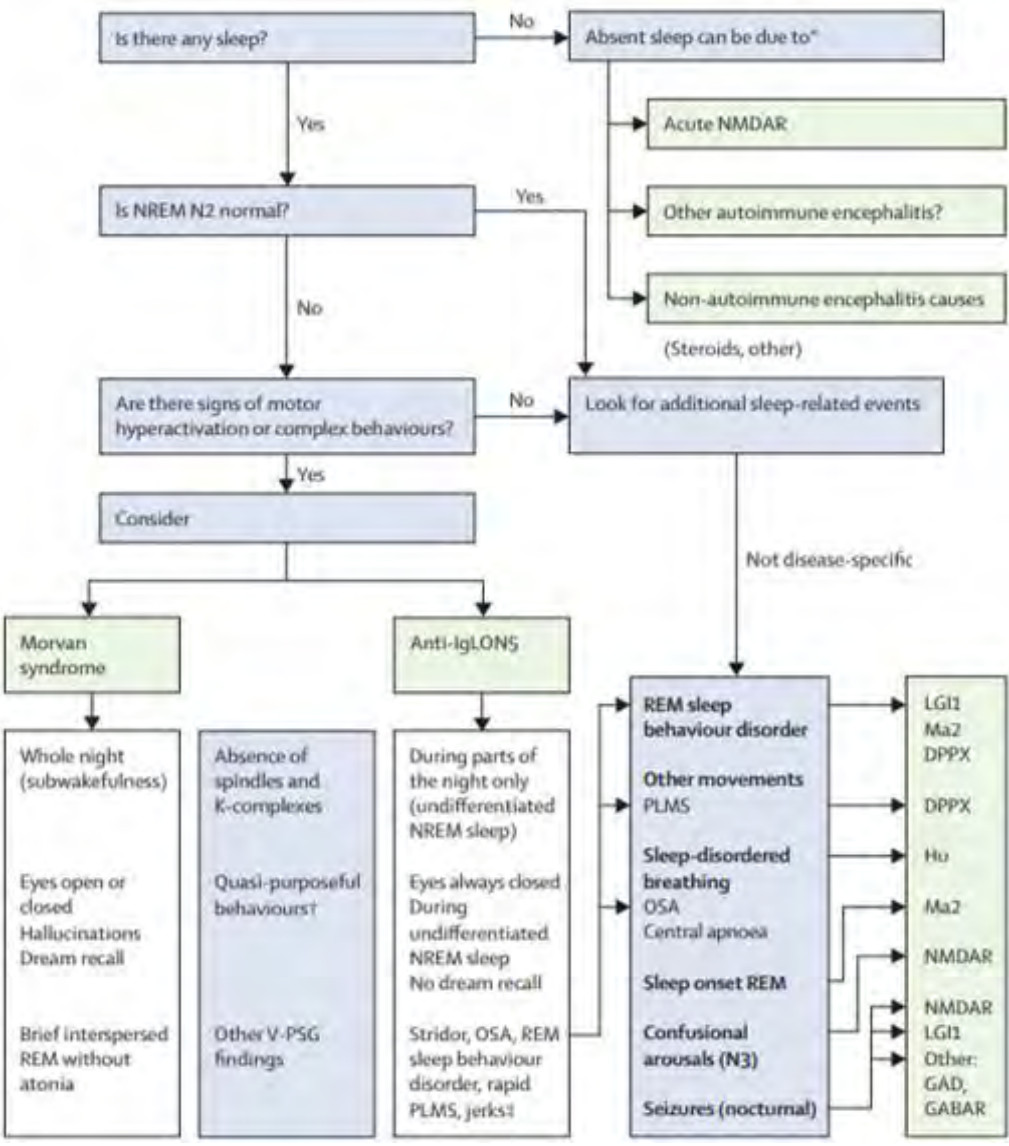


Figure 14 : Algorithme d'aide au diagnostic d'EAI après une vidéo-PSG (Muñoz-Lopetegi et al., 2020).

Objectifs & hypothèses

Comme nous l'avons vu en introduction, des patterns d'altération de l'architecture du sommeil peuvent être relativement spécifiques de quelques maladies (narcolepsie, syndrome dépressif...) et font partie intégrante de la réflexion diagnostique. Mais d'autres patterns de perturbations du sommeil, propres à d'autres entités pathologiques, peuvent-ils être identifiés afin de venir renforcer leur arsenal diagnostique ? Ainsi, existe-t-il chez les patients atteints de MA et d'EAI, une déstructuration spécifique du sommeil, telle une empreinte utile au diagnostic, à la fois positif et différentiel, et au suivi de la pathologie ? Si des troubles du sommeil ont été décrits dans ces deux entités, ils l'ont été, soit superficiellement, soit sur des populations limitées ou hétérogènes ne permettant pas de retenir des altérations spécifiques du sommeil.

Notre **objectif principal** est de décrire la macroarchitecture du sommeil dans les populations de MA, d'EAI et d'une population contrôle, puis de les comparer entre elles. Nous émettons l'hypothèse que nous arriverons à définir un profil de perturbations de l'architecture du sommeil, spécifique de chaque entité pathologique (MA, EAI), en se basant sur les principaux paramètres descriptifs de l'architecture du sommeil (les latences et proportions des différents stades, la fragmentation par les éveils nocturnes...). Le profil de l'altération du sommeil pourrait ainsi être considéré comme un biomarqueur de la pathologie, un élément permettant de donner des arguments additionnels en faveur d'un diagnostic.

Il existe également plusieurs **objectifs secondaires** à ce travail dont :

- La recherche de corrélations entre la macroarchitecture du sommeil et les données neuropsychologiques, (ainsi qu'avec la réserve cognitive dans la MA). Certains paramètres, reflétant la déstructuration de l'architecture du sommeil sont-ils liés à l'atteinte mnésique ? Les patients MA avec une haute RC ont-ils une meilleure architecture de sommeil ?
- La description et la comparaison de la composition spectrale de chaque stade d'éveil (veille, N1, N2, N3, REM), dans chaque bande de fréquence dans les différentes populations.
- La recherche de corrélations entre l'analyse de la puissance spectrale du sommeil et les performances mnésiques, uniquement dans les stades de NREM N2 et N3, clés dans la consolidation mnésique.

Matériel & Méthodes

1. Sélection de la population d'étude

Nous nous sommes intéressés à trois populations différentes : des patients atteints d'une MA à un stade précoce, des patients atteints d'une EAI et une population contrôle, appariée en âge et en sexe soit à un patient MA, soit à un patient EAI.

1.1. Sélection des patients MA et contrôles appariés

Les patients MA et leurs contrôles appariés ont participé à l'étude EREMAD (Étude de l'activité épileptique dans le sommeil paradoxal chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer), dirigée par le Dr. Lionel Dahan, dont le promoteur est le CHU de Toulouse et l'investigateur principal est le Dr. Luc Valton. Cette étude a été validée par le Comité de Protection des Personnes du CHU de Toulouse et par l'ANSM (2018-A02229-46). Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée sur le CHU de Toulouse, avec l'aide du Centre d'Investigation Clinique (CIC) et en collaboration avec le Centre de recherche Cerveau et Cognition (CerCo), le Toulouse NeuroImaging Center (ToNIC) et le Centre de Recherches en Cognition Animale (CRCA). Cette étude est prospective, contrôlée, non randomisée et en ouvert sur deux groupes de participants : un groupe de patients atteints de MA et un groupe de volontaires sains appariés en âge et en sexe aux patients.

1.1.1 Critères d'inclusion

Pour l'ensemble des participants à l'étude EREMAD :

- Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
- Consentement libre et éclairé
- Apte à comprendre les consignes et l'information donnée

Pour le groupe de patients atteints de MA, recrutés dans les consultations du Centre mémoire et langage du service de neurologie du CHU de Toulouse par le Pr. Jérémie Pariente et les Drs. Marie Rafiq, Marie Benaiteau et Jasmine Carlier :

- Âge compris entre 50 et 90 ans
- Diagnostic de MA selon les critères diagnostiques IWG2 (Dubois et al., 2014)

- Score au MMS ≥ 18 et être apte à effectuer les tests de la visite V2

Pour le groupe contrôle de l'étude EREMAD :

- Appariement en âge et en sexe aux patients MA (+/- 5 ans d'écart maximum)
- Score au MMS ≥ 25 et score au test des 5 mots de Dubois ≥ 9 (Dubois et al., 2002).

1.1.2 Critères d'exclusion

Pour tous les participants à l'étude EREMAD :

- Femmes enceintes, parturientes ou allaitantes
- Personnes privées de liberté par décision judiciaire ou administrative, hospitalisées sans consentement ou faisant l'objet d'une protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement
- Sujets présentant des contre-indications à l'IRM ou refus d'être informé d'une anomalie détectée lors de l'examen d'IRM et lors de l'exploration du sommeil
- Aphasie sévère et isolée ou apraxie ou agnosie pouvant être liée à une atrophie corticale focale
- Antécédents (ATCD) médicaux de maladie neurologique (accident vasculaire cérébral, tumeur cérébrale, encéphalite...), SAOS connu et non traité, autre maladie générale grave (cancer, maladie systémique, addiction...), dépression sévère, anxiété ou insomnie chronique sévère >3 mois au moment de l'inclusion (Beck>10) (Beck, 1961) ou antécédent de maladie psychiatrique ou d'abus de drogues illicites, épilepsie avérée
- Traitement par neuroleptique >1 prise par jour, par antiépileptique, par benzodiazépine ≥ 2 prises par jour, par antidépresseur.
- Syndrome des jambes sans repos traité par agoniste dopaminergique

Pour le groupe MA :

- Autre cause de démence
- Lésion cérébrale non dégénérative, infarctus cérébral non lacunaire, hypersignaux sévères de la substance blanche (attestés par une IRM clinique)
- Début aigu du déficit cognitif

1.2. Sélection des patients EAI et contrôles appariés

Les patients atteints d'EAI et leurs contrôles appariés ont été recrutés au sein du service de neurologie B7 Électrophysiologie cérébrale, épilepsie et sommeil du CHU de Toulouse du Dr. Denuelle et via le service de neurologie B8 Cognition, Épilepsie et Pathologies du mouvement du Pr. Jérémie Pariente pour les patients EAI. Le début de ce recrutement a été réalisé par le Dr. Camille Tisserand (Tisserand et al., 2022). Il s'agit d'une étude observationnelle et descriptive, rétrospective, monocentrique. Les patients atteints d'EAI appartiennent à la cohorte EAI du CHU de Toulouse, débutée par le Dr. Jonathan Curot (JC) puis coordonnée par le Dr. Marie Benaiteau puis le Dr. Marie Rafiq. Les données cliniques ont été récupérées via les comptes-rendus d'hospitalisation et de consultation, ainsi que les fiches de Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP) Locales et Nationales des EAI. Les participants contrôles du groupe EAI sont des patients ayant bénéficié d'une PSG dans le service de neurologie B7 Électrophysiologie cérébrale, épilepsie et sommeil du CHU de Toulouse, interprétée comme normale (PSG parfois faite sous PPC) par le somnologue référent (Dr. Rachel Debs ou Dr. Jonathan Curot). Ces contrôles sont appariés en âge et en sexe aux patients EAI.

1.2.1 Critères d'inclusion

Pour le groupe de patients atteints d'EAI :

- Diagnostic d'EAI définie ou probable selon les critères de Graus (Graus et al., 2016)
- Réalisation d'une vidéo-PSG dans le service de neurologie B7 Électrophysiologie cérébrale, épilepsie et sommeil du CHU de Toulouse, interprétée entre le 17/03/2015 et le 13/06/2022.

Pour le groupe contrôle apparié aux EAI :

- Appariement en âge et en sexe aux patients EAI (+/- 5 ans d'écart maximum)
- Réalisation d'une vidéo-PSG interprétée comme normale entre le 11/04/2019 et le 13/06/2022, dans le service de neurologie B7 Électrophysiologie cérébrale, épilepsie et sommeil du CHU de Toulouse.

1.2.2 Critère d'exclusion

Le seul critère retenu est l'opposition des patients et contrôles à la participation à l'étude.

1.3. Cadre réglementaire

Les données sont récupérées via les dossiers informatisés des patients (système informatique du CHU de Toulouse, logiciel ORBIS, AGFA Healthcare, Belgique). Ce recueil de ces données a été autorisé selon la méthodologie référente MR-004 du CNIL (Commission Nationale de l'informatique et des libertés). Après évaluation et validation par l'officier de protection des données et en accord avec la régulation générale de la protection des données, cette recherche, nommée ArchiSoPa (L'Architecture du Sommeil comme marqueur de la Pathologie), dirigée par le Dr. Jonathan Curot, est inscrite au registre officiel des études rétrospectives du CHU de Toulouse, tenu par la Direction de la Recherche et de l'Innovation (RnIPH 2022-070) et est couverte par la loi MR-004 (numéro CNIL : 22.6723 v 0). Les conditions éthiques sont respectées dans cette étude approuvée par le CHU de Toulouse.

2. Déroulement de l'étude

Pour les participants à l'étude EREMAD (patients MA et contrôles), les inclusions se déroulent sur trois visites (**Figure 15**) :

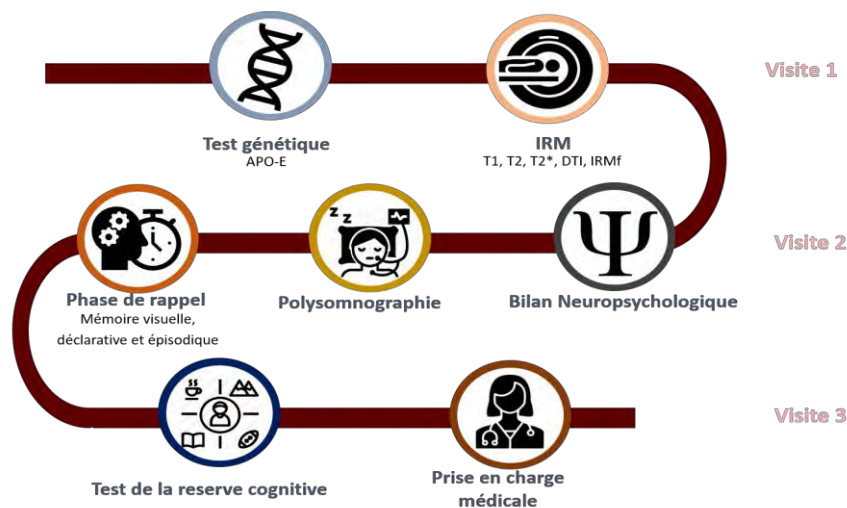


Figure 15 : Déroulement des différentes visites du protocole de recherche EREMAD (B. Szabo et al., 2022).

- Lors de la première (V1), les participants sont accueillis au CIC où ils sont informés du but de l'étude et signent le consentement. Une prise de sang pour l'analyse du polymorphisme de l'ApoE est pratiquée chez les patients uniquement. Les participants sont ensuite conduits par Anna Szabó, doctorante en neurosciences (AS) ou moi-même (FG) à la plateforme technique de ToNIC pour réaliser une IRM cérébrale structurale.

- Lors de la seconde (V2), ils effectuent un bilan neuropsychologique ainsi qu'un nouveau test écologique de la mémoire épisodique "MA-Real" (AS ou FG). Puis, une vidéo-PSG sur une nuit de sommeil est effectuée dans le service de neurologie B7 Électrophysiologie cérébrale, épilepsie et sommeil. Un test de rappel des tâches mnésiques apprises la veille est réalisé le lendemain matin, suivi de questionnaires concernant l'état émotionnel et la qualité de sommeil subjective des participants.

- La 3ème visite (V3) prend la forme d'une consultation de neurologie où sont revus l'ensemble des participants (FG) pour leur donner les résultats des examens réalisés au cours de l'étude et débiter une prise en charge médicale si nécessaire. A l'interrogatoire sont également recherchés des éléments pouvant orienter vers une épilepsie clinique et une évaluation de la RC est effectuée.

Pour le groupe EAI et leurs contrôles appariés, les participants ont bénéficié d'une vidéo-PSG sur une nuit de sommeil dans le service de neurologie B7 Électrophysiologie cérébrale, épilepsie et sommeil au cours de leur suivi médical. Certains des patients EAI ont aussi réalisé, sur une autre visite, un bilan neuropsychologique complet dans l'unité de neuropsychologie du CHU de Toulouse.

3. Analyse des données

Nous avons sélectionné (FG, JC) seulement certaines données issues des enregistrements de PSG et des bilans neuropsychologiques.

Les données cliniques ont été recueillies (FG) de manière rétrospective via les dossiers informatisés des patients (système informatique du CHU de Toulouse, logiciel ORBIS, AGFA Healthcare, Belgique).

Voici les variables retenues pour les analyses :

- Données démographiques : âge et sexe.
- ATCD médicaux séparés en plusieurs catégories : cardiaques, endocriniens, néphrologiques, chirurgicaux, hématologiques, oncologiques, rhumatologiques, pneumologiques, psychiatriques, gastro-entérologiques, neurologiques.
- Caractérisation de l'EAI pour le groupe EAI : groupe et type d'Ac.
- Délai entre le diagnostic et la réalisation de la PSG pour le groupe EAI (en mois).

- Prise d'un traitement antiépileptique ou antidépresseur (pour le groupe EAI et leurs contrôles uniquement car ceci fait partie des critères d'exclusion de l'étude EREMAD).

3.1. Analyse du sommeil

3.1.1 Étude de la macroarchitecture du sommeil

Pour les participants à l'étude EREMAD, la vidéo-PSG est effectuée sur une nuit sur le logiciel Deltamed fonctionnant sur Natus® (Natus Neurology Incorporated) incluant :

27 électrodes d'EEG (**Figure 16**) posées selon le système international 10-20 (FP1, FP2, FPz, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, T3, T4, T5, T6, Pz, P3, P4, Oz, O1, O2) dont 6 électrodes au niveau temporal bas (F9, F10, T9, T10, P9, P10), un EOG au niveau des canthus externes gauches et droits, un EMG du menton et des deux jambiers antérieurs, un enregistrement de la pression nasale et de la thermistance, un enregistrement des sons oro-pharyngés par un microphone trachéal, des ceintures thoraciques et abdominales enregistrant les mouvements, une oxymétrie, un ECG et un monitoring audio et vidéo synchronisé.

Pour les patients atteints d'EAI et leurs contrôles, la vidéo-PSG est effectuée de la même manière. La seule différence est le montage EEG qui est moins complet, avec 20 électrodes (FP1, FP2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, T3, T4, T5, T6, Pz, P3, P4, O1, O2, A1) pour la majorité des patients EAI et 11 électrodes (FP1, FP2, C3, C4, T3, T4, O1, O2, Cz, Pz, A1) pour les contrôles et quelques-uns des patients EAI (**Figure 16**).

L'analyse de la macroarchitecture du sommeil a été réalisée par les Drs. Rachel Debs, Jonathan Curot, Camille Tisserand ou Claire Georges selon les critères de l'AASM (American Academy of Sleep Medicine, (Berry, 2015)). Pour les participants à l'étude EREMAD, cette analyse est réalisée en aveugle du groupe auquel appartient le sujet.

Les données d'intérêt que nous avons retenu pour ce travail sont (FG, JC) :

- Le **TST** en minutes,
- Le **nombre d'éveils nocturnes** non liés à des événements respiratoires (éveils et micro-éveils),
- Les **latences** des différents stades de sommeil (N1, N2, N3, REM) en minutes,
- L'**index de changement de stade** par heure (Index CHS) et la **latence de changement de stade** en minutes (Lat CHS),

- Le **temps** (en minutes) et les **proportions de temps passé dans les différents stades** de sommeil par rapport TST (N1, N2, N3, REM),
- L'**IAH**, et la **proportion de désaturations** au cours du sommeil sur le TST (Prop désaturations),
- L'**index de mouvements de jambes** par heure (Index MVTJB),
- La **présence ou non d'AIC**.

Certains de ces paramètres, comme de nombreux éveils nocturnes, un index de changement de stade ou de mouvements de jambes important ou un IAH élevé, sont des marqueurs d'une certaine **instabilité du sommeil**.

3.1.2 *Étude de la composition spectrale du sommeil*

L'analyse de la composition spectrale des différents stades de sommeil a été effectuée pour chaque patient (FG) sur le logiciel Brainstorm (Tadel et al., 2011) fonctionnant sous Matlab 2019a (Mathworks, USA). Nous avons choisi certaines régions d'intérêt :

- Pour les participants à l'étude EREMAD et la plupart des patients atteints d'EAI, ont été étudiés les couples suivants en montage bipolaire : fronto-temporal : F7-T3 et F8-T4 ainsi que FP1-T3 et FP2-T4, pariéto-occipital : P3-O1 et P4-O2, et frontal : FP1-F3 et FP2-F4.
- Pour quelques patients atteints d'EAI et les contrôles des EAI, ont été étudiés les couples suivants en bipolaire : fronto-temporal : FP1-T3 et FP2-T4.

Nous avons sélectionné sur le tracé EEG, dix périodes de 10 secondes (Ellenrieder et al., 2020; Frauscher et al., 2018), dans chaque stade du sommeil sur plusieurs cycles différents tout au long de la nuit, ainsi que dix périodes de 10 secondes de veille, si possible avant l'endormissement (**Figure 16**). Sur ces différentes périodes nous avons vérifié sur le tracé brut l'absence d'artéfacts majeurs et le signal a été filtré pour meilleure analyse visuelle avec un filtre passe haut de 0.5 Hz, un filtre passe bas de 128 Hz et un filtre notch à 50 Hz.

Après application d'un filtre notch à 50 Hz et à son harmonique de 100 Hz lors du pré-processing, l'analyse TF est réalisée en utilisant la technique de Morlet Wavelet. Celle-ci a pour avantage de conserver la résolution temporelle des données d'origine qui a une distribution gaussienne dans le domaine fréquentiel (Cohen, 2019). L'analyse TF a été faite dans sept bandes de fréquences différentes (Ruby et al., 2021) : delta bas ou low delta (0.5-1 Hz), delta (1.5-3.5 Hz), thêta (4-7.5 Hz),

alpha (8-11 Hz), sigma (12-16 Hz), bêta (17-40 Hz) et gamma (60-128 Hz) (**Figure 17**). La puissance est ainsi mesurée selon une fréquence d'échantillonnage de 1024 par seconde pour les patients ayant participé à l'étude EREMAD et de 256 par seconde pour les patients atteints d'EAI et leurs contrôles. Nous avons ensuite calculé les moyennes de ces puissances sur Matlab afin d'obtenir un seul chiffre de puissance pour chaque bande de fréquence, pour chaque stade de sommeil, pour chacun des couples d'intérêt.

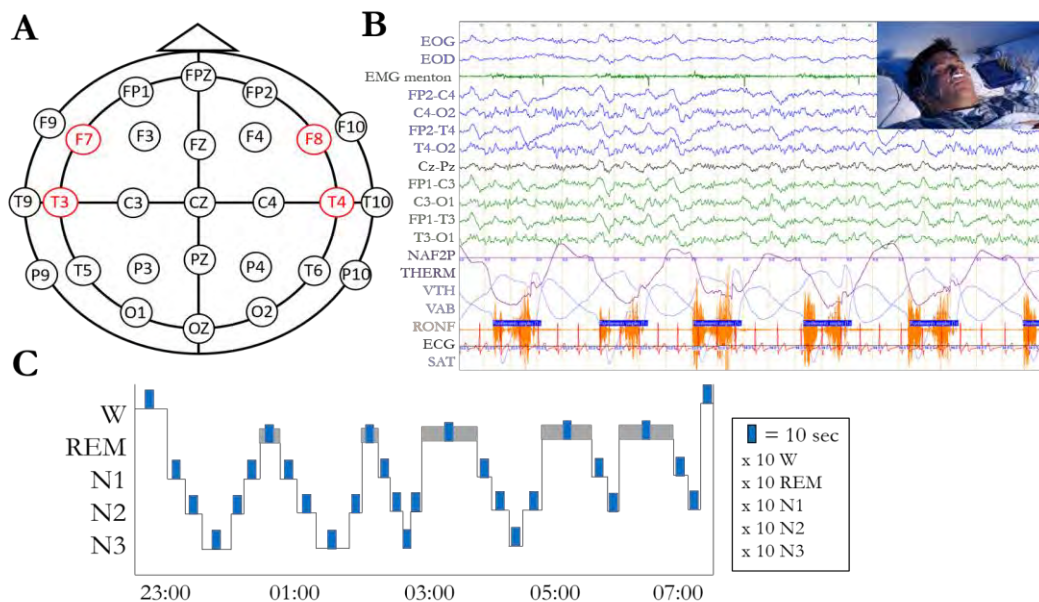


Figure 16 : **A** : Montage EEG utilisé dans l'étude EREMAD. Les électrodes en rouge sont celles retenues pour les analyses statistiques **B** : PSG avec montage EEG de 11 électrodes. **C** : Schéma de sélection des époques pour l'analyse TF : 10 époques de 10 secondes dans chaque stade d'éveil (W, REM, N1, N2, N3) tout au long du sommeil, dans plusieurs cycles différents. NAF2P = respiration nasale, THERM = thermistance naso-buccale, VTH = mouvements thoraciques, VAB = mouvements abdominaux, RONF = ronflements, SAT = saturimètre.

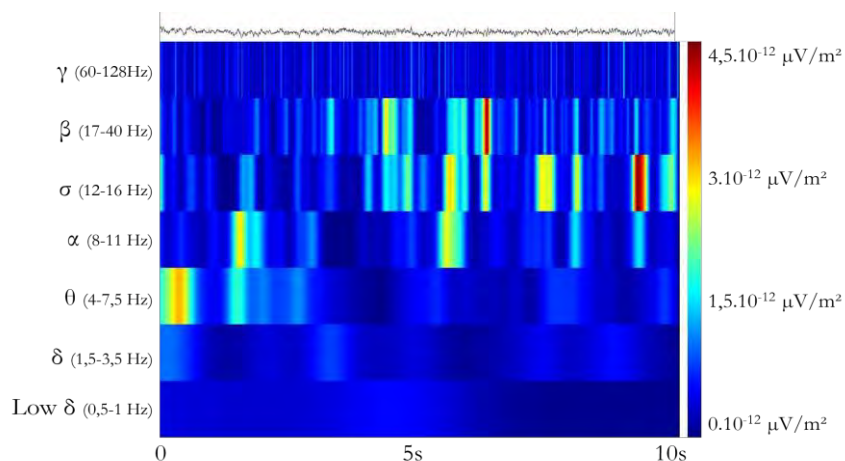


Figure 17 : Analyse TF sur une époque de 10 secondes de sommeil N1, chez le patient CX17, sur F7-T3. En haut, on observe le tracé brut du signal et en dessous, l'analyse TF du signal dans les différentes bandes de fréquence.

Pour une meilleure visualisation des résultats, une normalisation est effectuée en appliquant la fonction $1/f$ avec f =fréquence (Latreille et al., 2020). En effet, comme la puissance des coefficients TF est toujours plus faible dans les hautes fréquences par rapport aux basses fréquences, le signal transporte moins de puissance dans les oscillations rapides que dans les réponses cérébrales lentes. La diminution de puissance observée est de $1/f$. La normalisation multiplie la puissance de chaque bande de fréquence avec la valeur de fréquence. Cette normalisation permet d'obtenir des cartes TF plus lisibles.

Nous avons gardé (FG, JC) seulement certains couples d'électrodes lors des analyses statistiques descriptives : F7-T3, F8-T4 pour les patients MA et leurs contrôles, et FP1-T3 et FP2-T4 pour tous afin d'obtenir une comparabilité entre les différents groupes pathologiques. Les analyses de corrélations avec les données neuropsychologiques ont été réalisées seulement pour les puissances qui étaient modifiées chez les patients par rapport à leurs contrôles, en N2 et en N3 (stades clés de la consolidation mnésique), sur F7-T3 et F8-T4 pour les patients MA et leurs contrôles et FP1-T3 et FP2-T4 pour les patients EAI.

3.2. Analyse des données neuropsychologiques

Pour les participants à l'étude EREMAD, l'examen neuropsychologique est conduit par AS ou FG sous la responsabilité de Mme Béatrice Lemesle (neuropsychologue référente de l'étude). Pour les patients atteints d'EAI qui en ont effectué un, les bilans neuropsychologiques ont été réalisés par les neuropsychologues du service de neuropsychologie du CHU de Toulouse.

Parmi l'importante batterie de test, nous avons sélectionné seulement certains scores pour les analyses descriptives (FG, JC) :

- Évaluation globale des fonctions cognitives : score au **MMS**.
- Mémoire visuelle : déviation standard (**SD**) par rapport à la norme pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation au **DMS 48 différé** (Barbeau et al., 2004) ; **SD** pour le **rappel de la figure de Rey** (Rey et al., 1941).
- Mémoire verbale : score au **rappel immédiat**, **score brut "RLI16"** et **SD au 1er rappel libre**, **score brut "RTI16"** au **1er rappel total**, **score brut "RLD16"** et **SD au rappel libre différé** et **score brut "RTD16"** au **rappel total différé** au RL RI 16 (Van Der Linden et al., 2004).

- Attention et fonctions exécutives : **SD au test de fluence verbale** catégorique et lexicale pour la **lettre P** et pour les **animaux** (Godefroy et al., 2008).

Pour les patients MA et leurs contrôles, une des nouveautés dans ce travail est l'évaluation de l'AAA par un nouveau test écologique ciblant la mémoire épisodique autobiographique "**MA-Réal**", développé par Béatrice Lemesle, en collaboration avec les équipes de ToNIC et du CerCo, adapté de "Epireal", un test très similaire, récemment validé chez des patients épileptiques et dont la pertinence pour objectiver un oubli accéléré à court et long terme a été démontrée (Lemesle et al., 2022). Son but est d'objectiver l'oubli accéléré à long terme et l'AAA, non démasqués par les tests classiques, en particulier chez des sujets présentant une plainte mnésique subjective et notamment une plainte mnésique autobiographique. Cet outil écologique place le sujet dans une situation d'encodage incident de huit mini-événements, avec une expérience phénoménologique recrutant différentes modalités sensitives et l'évaluation d'un rappel à 12 heures, après une nuit de sommeil. La seule différence entre MA-Réal et Epireal est que le rappel est effectué après une nuit de sommeil dans MA-Réal alors que l'intervalle est de trois semaines dans Epireal (**Figure 18**). Les scores d'intérêt retenus en plus pour les patients MA et leurs contrôles sont les scores au **MA-Réal au rappel libre "RLRéal"**, au **rappel libre + indicé et au rappel total "RTRéal" (libre + indicé + reconnaissance)**, réalisés à 12h de l'encodage.

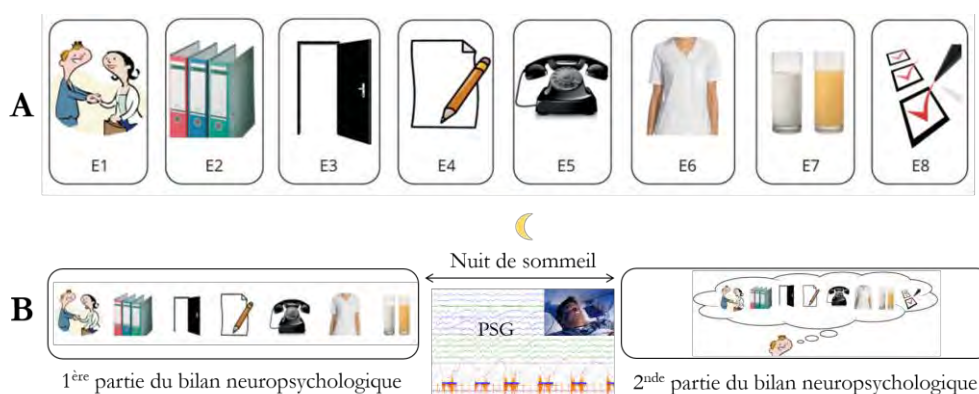


Figure 18 :Paradigme du test "MA-Real" : **A** : Réalisation pendant l'entretien neuropsychologique de 8 mini-événements, dérivés du test Epireal, (Lemesle et al., 2022). **B** : Paradigme du test avec rappel des mini-événements le lendemain matin après l'enregistrement du sommeil.

Pour les participants à l'étude EREMAD, cet examen neuropsychologique a lieu avant la PSG et un rappel est réalisé le lendemain matin pour étudier la consolidation mnésique à plus long terme.

Enfin, pour les participants à l'étude EREMAD, la RC a été évaluée par deux moyens : le CRIq (Massimo Nucci et al., 2012) dont nous retenons le **score total et les sous-scores concernant le niveau de scolarité, l'activité professionnelle et les loisirs** ; et le test de lecture de mots irréguliers : la **FNART** (Mackinnon & Mulligan, 2005) dont nous retenons **les scores ajustés pour le sexe, le niveau d'éducation ou la présence ou non de troubles cognitifs avérés**.

Par ailleurs, les patients sont divisés en plusieurs groupes en fonction de leur RC estimée par le score au CRIq total. Elle est basse pour un score inférieur ou égal à 70, moyenne-basse entre 69 et 84, moyenne entre 85 et 114, moyenne-haute entre 115 et 129 et haute pour un score supérieur ou égal à 130.

En plus des analyses descriptives comparatives entre les groupes, nous avons recherché s'il existait des corrélations entre les performances aux deux tests évaluant les performances mnésiques (RL RI 16 pour tous et MA-Réal pour les participants à EREMAD) et l'architecture du sommeil dans chaque groupe (paramètres retenus dans le paragraphe 3.1.1). Nous avons également recherché des corrélations entre les performances mnésiques et les puissances du signal (paragraphe 3.1.2) qui étaient modifiées entre les patients et leurs contrôles dans les stades NREM N2 et N3, clés dans la consolidation mnésique (Klinzing et al., 2019). Des analyses exhaustives avec prise en compte des autres stades feront l'objet d'un autre travail spécifique.

4. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec l'aide de Samuel Tessier, statisticien du pôle de neurosciences, sur le logiciel R 4.2.1 (Team RC., 2013).

4.1. Statistiques descriptives

Nous avons analysé de manière distincte les jeux de données concernant les sujets atteints de MA et leurs contrôles d'une part et les sujets atteints d'EAI et leurs contrôles d'autre part. Les variables qualitatives ont été décrites en termes de proportions et les variables quantitatives par différents paramètres de position et de dispersion comme la médiane et les quartiles. Le nombre de données manquantes a été indiqué pour chaque variable.

4.2. Analyses univariées

Nous avons comparé les groupes MA vs contrôles et EAI vs contrôles selon les différentes variables à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney-Wilcoxon pour échantillons appariés pour les

variables quantitatives et grâce au test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Les groupes MA et EAI ont été comparés selon les variables reflétant la macroarchitecture du sommeil par le test non paramétrique de Mann-Whitney-Wilcoxon pour échantillons non appariés.

Afin d'étudier la relation linéaire entre les scores de performance mnésique au RL RI 16 et au MA-Réal, et les variables reflétant la macroarchitecture du sommeil, le test de corrélation de Spearman a été utilisé car la normalité des variables n'était pas vérifiée. Ce même test a permis d'évaluer la relation entre les puissances spectrales modifiées chez les malades par rapport aux contrôles en N2 et N3 et les scores au RL RI 16 et au MA-Réal.

Enfin, pour évaluer le lien entre la RC totale catégorisée en 3 sous-groupes (moyenne, moyenne-haute, haute) et les variables reflétant la macroarchitecture du sommeil chez les patients MA, le test non paramétrique de Kruskal-Wallis a été pratiqué et nous avons également réalisé un test de corrélation de Spearman pour rechercher des corrélations entre la RC et ces mêmes paramètres reflétant la macroarchitecture du sommeil.

La significativité statistique a été fixée pour une p-value inférieure au seuil de 5% pour l'ensemble des tests.

4.3. Analyses multivariées

Afin de prendre en compte le SAOS comme facteur de confusion, un modèle de régression logistique a été mis en œuvre pour chaque variable reflétant la macroarchitecture du sommeil. Les variables âge et sexe ont été forcées dans le modèle pour prendre en compte l'appariement des groupes de patients MA et EAI avec leurs contrôles respectifs. Néanmoins, le faible nombre de malades par rapport au nombre de variables dans les modèles limite l'interprétation des résultats de ces modèles.

Résultats

1. Populations

1.1. Population MA et contrôles

Nous avons inclus 15 patients atteints de MA, appariés en âge et en sexe à 15 sujets contrôles (**Tableau 3**). Les deux groupes sont comparables en ce qui concerne l'âge, le sexe et les ATCD médicaux. L'âge médian est de 72 ans, avec une discrète prédominance féminine (53,33%).

Variabes	Contrôles, N = 15	MA, N = 15	p-value ¹
Age (Médiane [Q1-Q3])	72,00 [70,00, 74,50]	73,00 [66,50, 76,50]	0,3
Femmes, n (%)	8 (53,33%)	8 (53,33%)	1
ATCD cardiologiques, n (%)	3 (20,00%)	6 (40,00%)	0,26
ATCD endocriniens, n (%)	5 (33,33%)	4 (26,67%)	0,48
ATCD néphrologiques, n (%)	1 (6,67%)	0	1
ATCD chirurgicaux, n (%)	8 (53,33%)	3 (20,00%)	0,33
ATCD hématologiques, n (%)	1 (6,67%)	1 (6,67%)	1
ATCD oncologiques, n (%)	2 (13,33%)	2 (13,33%)	1
ATCD rhumatologiques, n (%)	4 (26,67%)	3 (20,00%)	0,79
ATCD pneumologiques, n (%)	2 (13,33%)	2 (13,33%)	0,48
ATCD psychiatriques, n (%)	0	2 (13,33%)	0,48
ATCD gastroentérologiques, n (%)	1 (6,67%)	2 (13,33%)	1
ATCD neurologiques, n (%)	0	0	1

¹Wilcoxon paired rank sum test; Fisher's exact test

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques de la population MA et leurs contrôles appariés.

En revanche, il existe des différences entre les groupes sur de nombreux tests neuropsychologiques. **Les patients sont moins performants par rapport aux contrôles au MMS, au MA-Réal, au RL RI 16 (RLI16 et SD par rapport à la norme attendue pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation, RLD16 et SD, RTI16, RTD16), au rappel de la figure de Rey et à l'évaluation de la fluence par les noms d'animaux (Tableau 4, Figures 19 et 20).**

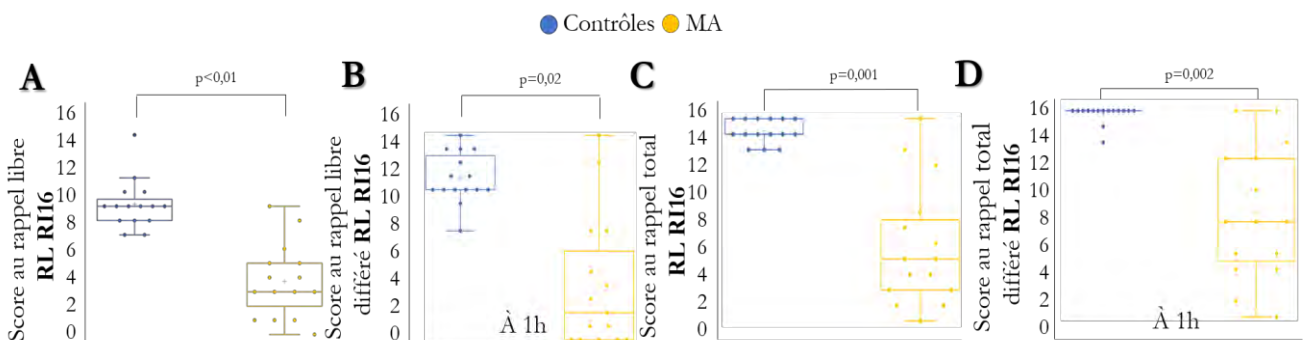


Figure 19 : Des performances mnésiques plus basses dans la MA. Comparaison des RLI16, RLD16, RTI16 et RTD16 entre les populations MA et leurs contrôles.

Seuil significativité $p < 0,05$ au test de Wilcoxon pour groupes appariés

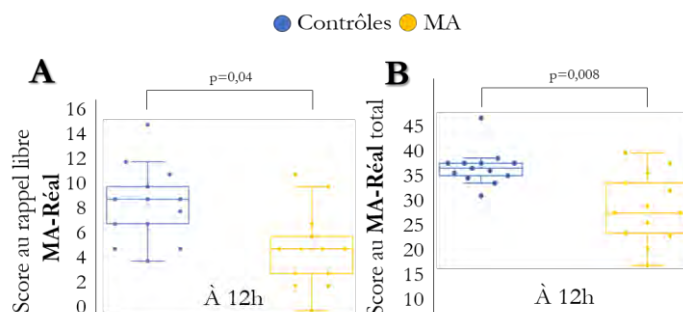


Figure 20 : Une AAA chez les patients MA. Comparaison des RL Réal et RT Réal entre les populations MA et leurs contrôles. Seuil significativité $p < 0.05$ au test de Wilcoxon pour groupes appariés

Variable (médiane [Q1-Q3])	Contrôles, N = 15	MA, N = 15	p-value ¹
MMS /30	29,00 [28,00, 29,00]	23,00 [20,50, 25,00]	0,007
SD DMS 48 différé	-1,50 [-3,02, -0,04]	-2,33 [-3,50, -0,42]	0,28
Rappel immédiat /16	16,00 [15,00, 16,00]	12,00 [11,00, 14,00]	0,002
Rappel libre (RL) /16	9,00 [8,00, 9,50]	3,00 [2,00, 5,00]	<0,001
SD RL	0,24 [-0,03, 0,44]	-2,61 [-3,12, -1,73]	<0,001
Rappel total (RT) /16	15,00 [15,00, 16,00]	7,00 [5,00, 9,50]	0,001
RL différé /16	11,00 [11,00, 13,50]	2,00 [0,00, 6,50]	0,002
SD RL différé	0,30 [-0,42, 0,74]	-4,64 [-4,96, -2,39]	0,002
RT différé /16	16,00 [16,00, 16,00]	9,00 [6,50, 13,00]	0,002
SD rappel figure de Rey	-1,94 [-2,50, -0,41]	-3,06 [-3,88, -2,22]	0,02
SD fluence P	0,94 [0,79, 2,12]	0,38 [-0,25, 1,02]	0,22
SDF fluence animaux	0,60 [0,15, 1,09]	-0,76 [-1,41, -0,48]	<0,001
RL MA-Réal /41	9,00 [6,00, 10,00]	5,00 [3,00, 6,00]	0,04
RL+Rappel indicé (RI) MA-Réal /41	28,00 [25,00, 30,00]	12,00 [10,00, 20,00]	0,002
RT MA-Réal /41	35,50 [34,25, 37,00]	27,00 [23,00, 33,00]	0,008

¹Wilcoxon paired rank sum test

Tableau 4 : Résultats aux tests neuropsychologiques dans les populations MA et contrôles

Enfin, lors de l'évaluation de la RC avec le CRIq, on ne retrouve de différence entre les groupes que sur la sous-section concernant l'activité professionnelle, où le score est significativement plus élevé chez les patients MA. Les scores au CRIq total et à la fNART ne sont pas différents entre les deux groupes (Tableau 5 et Figure 21).

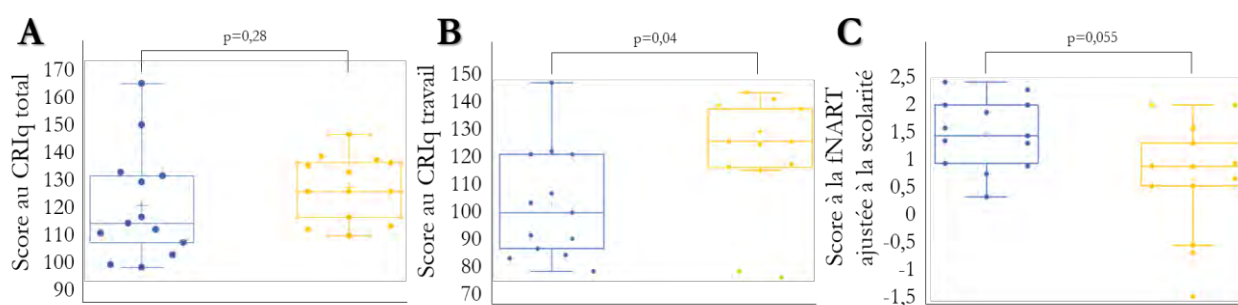


Figure 21 : Une RC similaire entre les groupes sauf pour la sous-catégorie travail du CRIq. Comparaison de plusieurs scores évaluant la RC entre la population MA et leurs contrôles appariés. A : Comparaison du score de RC au CRIq total. B : Comparaison du score au CRIq travail. C : Comparaison du score de la fNART ajustée pour le niveau de scolarité. Seuil significativité $p < 0.05$ au test de Wilcoxon pour groupes appariés.

Variabiles (médiane [Q1-Q3])	Contrôles, N = 14	MA, N = 14	p-value ¹
CRIQ scolarité	110,00 [105,50, 122,00]	116,50 [113,25, 122,25]	0,11
CRIQ travail	100,50 [88,75, 117,00]	120,50 [113,25, 129,25]	0,04
CRIQ loisirs	126,50 [109,00, 157,75]	119,50 [101,50, 132,50]	0,59
CRIQ total	114,00 [107,75, 128,75]	123,00 [112,75, 131,75]	0,28
FNART ajustée au sexe	1,06 [0,72, 1,28]	0,74 [0,34, 0,91]	0,18
FNART ajustée à la scolarité	1,19 [0,71, 1,79]	0,66 [0,28, 1,00]	0,055
FNART ajustée à la présence de démence	0,94 [0,57, 1,17]	1,04 [0,61, 1,23]	0,46

¹Wilcoxon paired rank sum test

Tableau 5 : Comparaison de la RC évaluée par le CRIq ou la fNART entre la population MA et leurs contrôles appariés. Notons qu'il existe une donnée manquante dans chaque groupe pour chaque variable.

1.2. Population EAI et contrôles

Nous avons inclus 18 patients atteints d'EAI appariés en âge et en sexe à 18 sujets contrôles (**Tableau 6**). L'âge médian est de 64,5 ans avec une prédominance masculine (78%). Les groupes sont comparables concernant les ATCD médicaux sauf pour deux pathologies. En effet, il existe un ATCD de cancer chez 28% des patients EAI, ce qui est attendu car certaines EAI se développent de manière paranéoplasique. Aussi, on retrouve plus de SAOS connus et traités dans le groupe contrôle. Cela est expliqué par les critères utilisés pour inclure les sujets contrôles.

Notre population EAI est assez hétérogène : 5 patients présentent une EAI associée à un Ac anti-LGI1, 3 à un Ac anti-CASPR2, 1 à un Ac anti-IgLON5, 1 à un Ac anti-Hu, 2 à un Ac anti-GAD, 2 à un Ac anti-rNMDA, 1 à un Ac anti-Yo et 1 à une immunofluorescence anormale mais sans Ac spécifique (**Figure 22**). Chez deux patients, aucun Ac ni immunofluorescence anormale n'a été identifiée.

Enfin, des traitements antiépileptiques sont prescrits chez 12 patients atteints d'EAI et un seul patient contrôle. Il n'y a pas de différence concernant la prise de psychotropes.

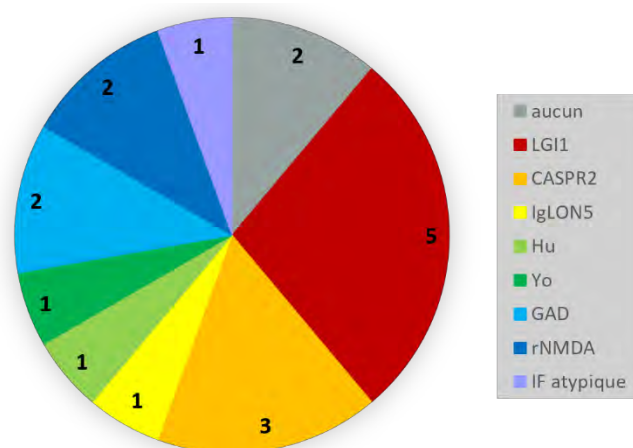


Figure 22 : Proportions des différents types d'Ac impliqués dans la population de 18 patients atteints d'EAI.

Variable	Contrôles, N = 18	EAI, N = 18	p-value ¹
Age (Médiane [Q1-Q3])	63,00 [51,50, 73,00]	64,50 [55,25, 70,50]	0,78
Femmes, n (%)	4 (22,22%)	4 (22,22%)	1
ATCD cardiologiques, n (%)	6 (33,33%)	9 (50,00%)	0,77
ATCD endocriniens, n (%)	4 (22,22%)	8 (44,44%)	0,059
ATCD néphrologiques, n (%)	0	2 (11,11%)	0,49
ATCD chirurgicaux, n (%)	2 (22,22%)	6 (33,33%)	0,59
ATCD hématologiques, n (%)	0	0	
ATCD oncologiques, n (%)	0	5 (27,78%)	0,045
ATCD rhumatologiques, n (%)	2 (22,22%)	2 (22,22%)	1
ATCD pneumologiques, n (%)	8 (44,44%)	5 (27,78%)	0,02
ATCD psychiatriques, n (%)	1 (5,56%)	1 (5,56%)	1
ATCD gastro-entérologiques, n (%)	2 (22,22%)	3 (16,67%)	1
ATCD neurologiques, n (%)	6 (33,33%)	5 (27,78%)	1
Délai diagnostic-PSG (mois)	-	35	
TYPEAC, n (%)			<0,001
Absence d'Ac	18 (100%)	2 (11,11%)	
Ac anti-LGI1	0	5 (27,78%)	
Ac anti-CASPR2	0	3 (16,67%)	
Ac anti-IgLON5	0	1 (5,56%)	
Ac anti-Hu	0	1 (5,56%)	
Ac anti-GAD	0	2 (11,11%)	
Ac anti-NMDA	0	2 (11,11%)	
Ac anti-Yo	0	1 (5,56%)	
Immunofluorescence atypique	0	1 (5,56%)	
Traitement anti-épileptique, n (%)	1 (5,56%)	12 (66,67%)	<0,001
Levetiracetam n (%)	1 (5,56%)	4 (22,22%)	
Lamotrigine n (%)	0	2 (11,11%)	
Lacosamide n (%)	0	8 (44,44%)	
Zonisamide n (%)	0	2 (11,11%)	
Oxcarbazépine n (%)	0	2 (11,11%)	
Pérampanel n (%)	0	1 (5,56%)	
Carbamazépine n (%)	1 (5,56%)	1 (5,56%)	
Eliscarbazépine n (%)	0	1 (5,56%)	
Valproate de sodium, n (%)	0	1 (5,56%)	
Prégabaline, n (%)	0	1 (5,56%)	
Traitement psychotrope, n (%)	1,00 (5,56%)	5,00 (27,78%)	0,18
Benzodiazépine n (%)	0	2 (11,1%)	
ISRS, n(%)	1	5 (27,78%)	

¹Wilcoxon paired rank sum test; Fisher's exact test

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques de la population EAI et de leurs contrôles. ISRS = inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Des tests neuropsychologiques ont été réalisés chez 11 patients atteints d'EAI mais seulement chez 2 contrôles, il ne paraît donc pas pertinent de comparer ces résultats entre les groupes.

2. Un allègement du sommeil dans la MA par rapport aux contrôles

Aucune différence sur le TST, le nombre d'éveils ou les latences de sommeil n'est observée entre les groupes. **Par contre, les proportions de temps passé dans les différents stades de sommeil diffèrent significativement pour le N1 et le N2.** En effet, **la proportion de temps passé en N1 est augmentée chez les patients** (patients : 22% [11-35%], contrôles : 11% [8-18%], p=0,048) **et il semble que ce soit aux dépens du N2 qui est diminué en durée** (patients : 119 min [89-159 min], contrôles : 177 min [146-193 min], p=0,002) **ainsi qu'en proportion** (patients : 45% [34-41%], contrôles : 54% [47-60%], p=0,003) **comparativement aux contrôles sains. Il n'y a pas de différence**

en termes de proportion pour le N3 et le REM (Tableau 7, Figures 23 et 24). Il existe une diminution non significative du TST ainsi qu'une augmentation non significative des latences de N2, de N3 et de REM.

Nous sommes marqués par un IAH médian à 23/h dans la MA. Toutefois, la proportion de découverte de SAOS au cours de l'étude reste similaire entre les groupes, bien qu'importante : 10 sujets contrôles (66,67%) et 11 patients MA (73,33%). Il n'y a pas de différence sur les autres paramètres polygraphiques comme l'index de mouvements de jambes par exemple.

Enfin, des AIC sont découvertes pendant le sommeil dans 20% des cas : 2 contrôles et 4 patients, non connus épileptiques. Celles-ci prennent le plus souvent la forme de pointes isolées temporo-basales de faible amplitude (surtout gauches, parfois droites) (Figure 32).

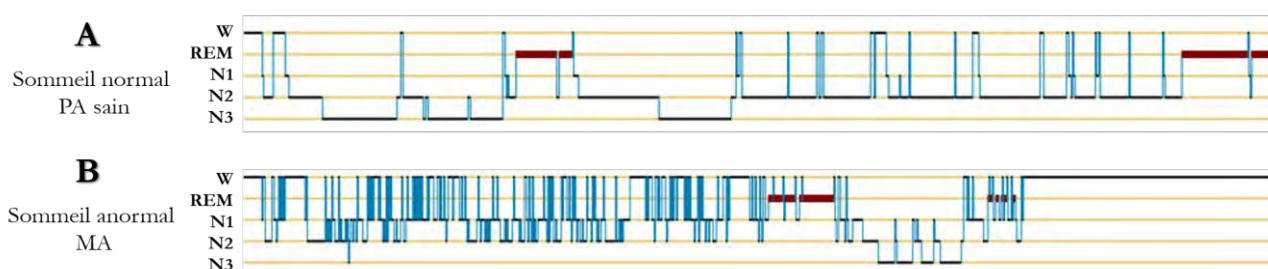


Figure 23 : Nette variation des hypnogrammes entre un sujet contrôle et un patient MA. A : Hypnogramme du sujet FP37, appartenant au groupe contrôle. B : Hypnogramme du sujet LJ29, appartenant au groupe MA, avec de très nombreux éveils, ainsi qu'un allègement du sommeil.

Variable (médiane [Q1-Q3])	Contrôles, N = 15	MA, N = 15	p-value ¹
TST (min)	344,00 [310,50, 362,50]	296,00 [257,50, 349,00]	0,055
Éveils (nombre)	77,00 [60,50, 100,00]	81,00 [58,50, 136,50]	0,36
Lat N1 (min)	17,00 [4,00, 77,00]	21,00 [9,00, 36,00]	0,91
Lat N2 (min)	11,00 [7,50, 33,00]	31,00 [22,00, 74,00]	0,21
Lat N3 (min)	38,00 [16,00, 83,50]	74,00 [40,50, 115,00]	0,28
Lat REM (min)	149,00 [81,50, 204,50]	197,00 [137,00, 279,00]	0,10
Lat CHS (min)	182,00 [123,00, 207,50]	169,00 [129,50, 236,00]	0,56
Index CHS (/heure)	23,39 [16,68, 28,80]	23,14 [17,43, 30,06]	0,72
N1 (min)	34,00 [27,00, 52,50]	54,00 [32,00, 106,50]	0,09
Prop N1 (%/TST)	0,11 [0,08, 0,18]	0,22 [0,11, 0,35]	0,048
N2 (min)	177,00 [146,00, 193,00]	119,00 [89,00, 159,50]	0,002
Prop N2 (%/TST)	0,54 [0,47, 0,60]	0,45 [0,34, 0,51]	0,003
N3 (min)	66,00 [52,50, 85,00]	58,00 [31,50, 77,00]	0,41
Prop N3 (%/TST)	0,19 [0,16, 0,25]	0,20 [0,12, 0,27]	0,93
REM (min)	57,00 [36,50, 66,50]	40,00 [33,00, 57,00]	0,17
Prop REM (%/TST)	0,15 [0,11, 0,20]	0,16 [0,12, 0,17]	0,60
IAH (/heure)	8,63 [4,10, 25,31]	23,02 [7,35, 30,54]	0,21
SAS (%)	10,00 (66,67%)	11,00 (73,33%)	1
Prop désaturations (%/TST)	0,01 [0,00, 0,08]	0,00 [0,00, 0,06]	0,73
Index MVTJB (/heure)	22,08 [10,41, 32,66]	32,23 [21,16, 46,89]	0,25

¹Wilcoxon paired rank sum test

Tableau 7 : Comparaison des variables reflétant la macroarchitecture du sommeil entre les patients MA et leurs contrôles appariés. Lat = latence, CHS = changement de stade, Prop = proportion, MVTJB = mouvements de jambes

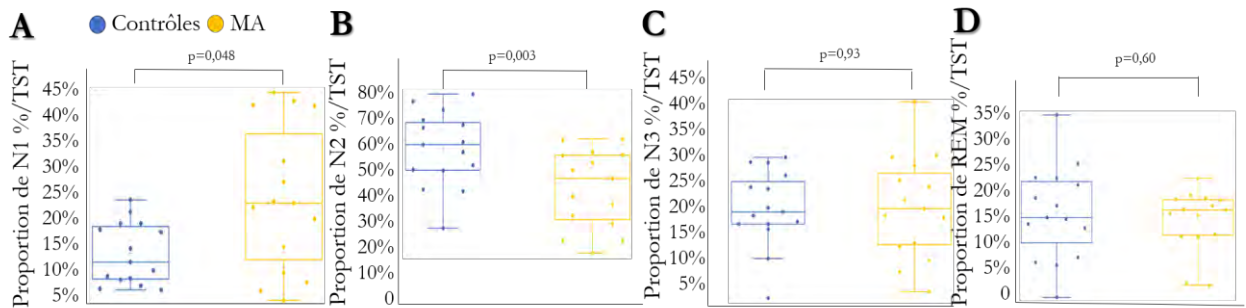


Figure 24 : Modifications des proportions des différents stades de sommeil entre les groupes MA vs contrôle. **A** : Comparaison de la proportion de N1 par rapport au TST. **B** : Comparaison de la proportion de N2 par rapport au TST. **C** : Comparaison de la proportion de N3 par rapport au TST. **D** : Comparaison de la proportion de REM par rapport au TST. Seuil significativité $p < 0,05$ au test de Wilcoxon pour groupes appariés.

Sur un modèle de régression logistique ajusté sur l'âge, le sexe et la présence ou non d'un SAOS, **trois modifications de paramètres peuvent chacune indépendamment prédire la présence d'une MA lors d'une PSG. Il s'agit de l'augmentation de la proportion de temps passé en N1, de la diminution de la durée de N2 et de la diminution de la proportion de temps passé en N2 (Tableau 8). L'allègement du sommeil, avec augmentation de la proportion de N1 (Odds ratio (OR)=3,08 [1,30-9,96], $p=0,026$) et diminution de la proportion de N2 (OR=0,29 [0,09-0,71], $p=0,019$), semble donc être une caractéristique discriminante des patients MA.** En revanche, aucune différence significative n'est observée entre les groupes pour la proportion de N3 et de REM.

	Unité	Odds Ratio ¹	95% IC ²	p-value
TST (min)	1	0,99	0,97, 1,00	0,11
Éveils (nombre)	1	1,01	0,99, 1,04	0,2
Lat N1 (min)	1	1,00	0,98, 1,02	0,7
Lat N2 (min)	1	1,01	0,99, 1,03	0,2
Lat N3 (min)	1	1,01	1,00, 1,02	0,3
Lat REM (min)	1	1,01	1,00, 1,02	0,077
Lat CHS (min)	1	1,00	0,99, 1,02	0,6
Index CHS (/heure)	1	1,01	0,91, 1,12	0,8
N1 (min)	1	1,03	1,00, 1,06	0,072
Prop N1 (%/TST)	0,1	3,08	1,30, 9,96	0,026
N2 (min)	1	0,97	0,95, 0,99	0,014
Prop N2 (%/TST)	0,1	0,29	0,09, 0,71	0,019
N3 (min)	1	1,00	0,97, 1,02	0,7
Prop N3 (%/TST)	0,1	1,06	0,45, 2,50	0,9
REM (min)	1	0,98	0,93, 1,02	0,3
Prop REM (%/TST)	0,1	0,74	0,14, 3,45	0,7
Prop désaturations (%/TST)	0,1	1,11	0,67, 1,96	0,7
Index MVTJB (/heure)	1	1,02	0,99, 1,05	0,2

¹Régression logistique ajustée sur : Age, Sexe et SAS (IAH >=5) ; ² Intervalle de confiance à 95%

Tableau 8 : Modèle de régression logistique permettant de prédire la présence ou non d'une MA d'après les variables reflétant la macroarchitecture du sommeil, ajusté sur l'âge, le sexe et la présence d'un SAOS.

Les puissances spectrales mesurées et moyennées sur 10 époques de 10 secondes, sur les couples F7-T3 et F8-T4, FP1-T3 et FP2-T4 dans les 7 bandes de fréquence (delta bas, delta, thêta, alpha, sigma, bêta et gamma) sont globalement comparables entre les groupes. Nous n'avons pas par exemple observé de différence en thêta ni en sigma (fréquence des fuseaux). Seules deux

divergences significatives entre les groupes ont été identifiées : la puissance est augmentée en gamma, pendant le N3, sur les couples F8-T4 et FP2-T4 chez les patients MA (Figures 25 et 26).

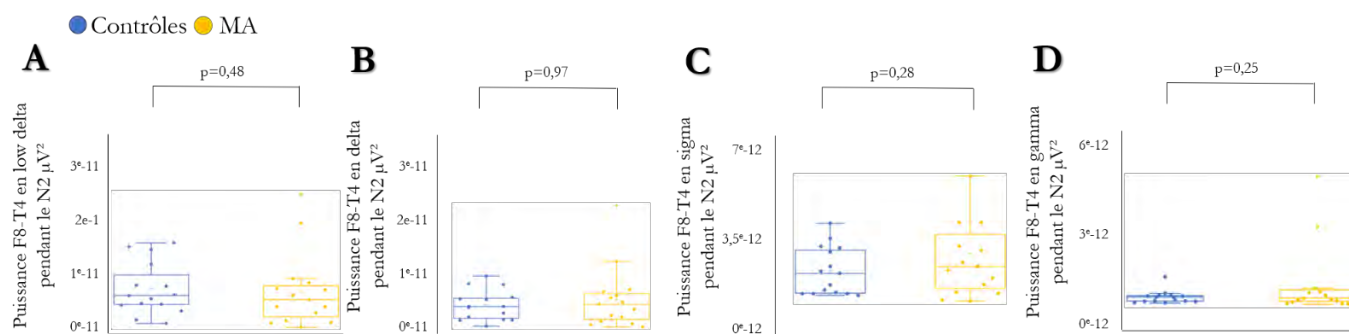


Figure 25 : Absence de modification de la composition spectrale du signal au cours du N2 en temporal droit dans les groupes MA vs contrôles. **A** : Comparaison de la puissance en low delta sur F8-T4. **B** : Comparaison de la puissance en delta sur F8-T4. **C** : Comparaison de la puissance en sigma sur F8-T4. **D** : Comparaison de la puissance en gamma sur F8-T4. Seuil significativité $p < 0.05$ par le test de Wilcoxon pour groupes appariés.

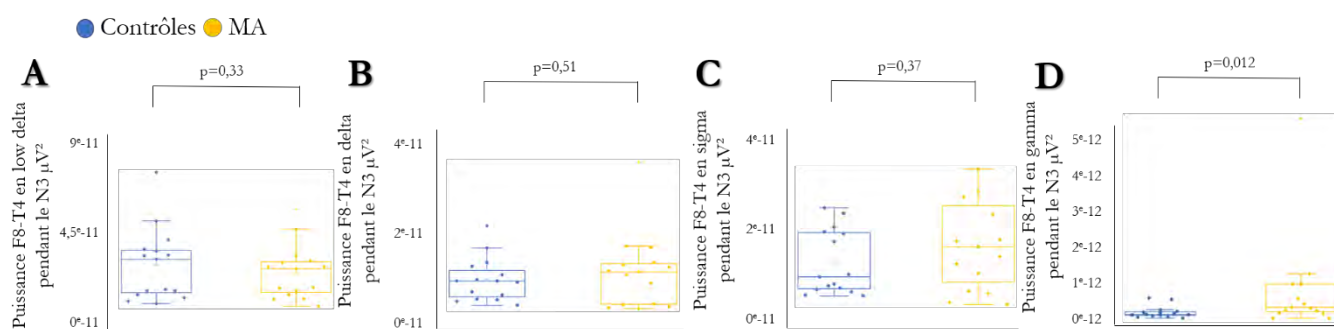


Figure 26 : Modifications de la composition spectrale du signal au cours du N3 en temporal droit dans les groupes MA vs contrôles. **A** : Comparaison de la puissance en low delta sur F8-T4. **B** : Comparaison de la puissance en delta sur F8-T4. **C** : Comparaison de la puissance en sigma sur F8-T4. **D** : Comparaison de la puissance en gamma sur F8-T4. Seuil significativité $p < 0.05$ par le test de Wilcoxon pour groupes appariés.

L'analyse du sommeil dans la MA, met donc en évidence un allègement de celui-ci avec augmentation de la proportion de N1 et diminution de la proportion de N2, ainsi qu'une augmentation de puissance en gamma pendant le N3 chez les patients, cohérente avec cet allègement du sommeil dans la MA.

3. Un allègement et une déstructuration du sommeil plus complexe dans les EAI par rapport aux contrôles

Il n'y a pas de différence significative entre les patients EAI et leurs contrôles pour le TST et le nombre d'éveils nocturnes (Tableau 9). En revanche, le temps passé en N1 (patients : 49 min [30-74 min], contrôles : 20 min [14-34 min], $p=0,003$) et sa proportion par rapport TST sont augmentés

chez les patients EAI (patients : 14% [8-21%], contrôles : 6% [4-11%], p=0,006). Il existe une augmentation significative des latences pour le N2 (patients : 23,5 min [12-47 min], contrôles : 11 [7-23 min], p=0,049) et les changements de stade chez les patients EAI (patients : 143 min [103-194 min], contrôles : 89 min [67-118 min], p=0,016) (Figures 27 et 28). Les proportions de N2 et N3 par rapport au TST sont diminuées chez les patients mais cela reste non significatif. Nous remarquons que deux patients n'ont pas de stade N3 et deux n'ont pas de stade de REM, en faveur d'une importante déstructuration de l'architecture du sommeil.

Sur le plan respiratoire, l'IAH médian est à 18/h chez les patients et un SAOS est découvert chez 14 d'entre eux (soit 82.35%). En revanche, il n'y a pas de différence entre les groupes sur les autres paramètres polygraphiques comme l'index de mouvements de jambes.

Enfin, des anomalies épileptiques sont observées chez 5 patients appartenant tous au groupe EAI (soit 14%). Il s'agit le plus souvent de pointes temporales gauches et droites. Une patiente a aussi présenté plusieurs décharges de pointes temporales gauches (Figure 32).

Variable (médiane [Q1-Q3])	Contrôles, N = 18	EAI, N = 18	p-value ¹
TST (min)	379,00 [328,25, 393,00]	353,50 [314,50, 418,50]	0,86
Éveils (nombre)	80,50 [50,50, 97,25]	68,00 [39,00, 96,00]	0,55
Lat N1 (min)	9,00 [5,00, 22,50]	18,50 [7,75, 36,50]	0,15
Lat N2 (min)	11,00 [7,25, 22,75]	23,50 [12,25, 47,25]	0,0499
Lat N3 (min)	37,50 [26,25, 67,50]	49,00 [27,25, 69,50]	0,56
Lat REM (min)	89,00 [65,50, 128,50]	132,50 [83,00, 169,50]	0,07
Lat CHS (min)	89,00 [67,50, 118,00]	143,50 [102,75, 194,50]	0,016
Index CHS (/heure)	13,13 [9,98, 16,42]	17,19 [11,00, 23,27]	0,19
N1 (min)	20,50 [14,00, 33,75]	49,00 [30,00, 74,50]	0,003
Prop N1 (%/TST)	0,06 [0,04, 0,11]	0,14 [0,08, 0,21]	0,006
N2 (min)	201,50 [163,25, 220,25]	195,00 [150,75, 241,00]	0,7
Prop N2 (%/TST)	0,55 [0,50, 0,58]	0,50 [0,48, 0,56]	0,33
N3 (min)	76,00 [58,25, 88,50]	57,50 [41,25, 68,00]	0,14
Prop N3 (%/TST)	0,21 [0,15, 0,24]	0,14 [0,10, 0,20]	0,11
REM (min)	64,50 [57,50, 76,00]	71,50 [24,75, 85,25]	0,37
Prop REM (%/TST)	0,17 [0,16, 0,21]	0,18 [0,07, 0,23]	0,28
IAH (/heure)	2,84 [1,53, 5,05]	18,04 [6,38, 30,59]	<0,001
SAS (%)	5,00 (27,78%)	14,00 (82,35%)	0,002
Prop désaturations (%/TST)	0,00 [0,00, 0,00]	0,00 [0,00, 0,01]	0,029
Index MVTJB (/heure)	0,81 [0,38, 11,00]	2,22 [0,68, 28,52]	0,38

¹Wilcoxon paired rank sum test

Tableau 9 : Comparaison des variables reflétant la macroarchitecture du sommeil entre les patients EAI et leurs contrôles appariés. Lat = latence, CHS = changement de stade, Prop = proportion, MVTJB = mouvements de jambes.

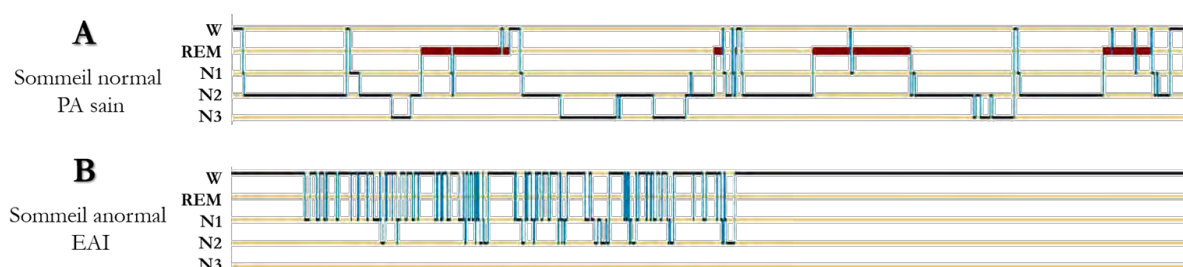


Figure 27 : Nettes variations des hypnogrammes d'un sujet contrôle et d'un patient EAI. A : Hypnogramme du sujet CS18, appartenant au groupe contrôle. B : Hypnogramme du sujet DM26, appartenant au groupe EAI, sur lequel on observe de très nombreux éveils, ainsi qu'un allègement du sommeil avec l'absence totale de N3 et de REM, soit une importante déstructuration du sommeil.

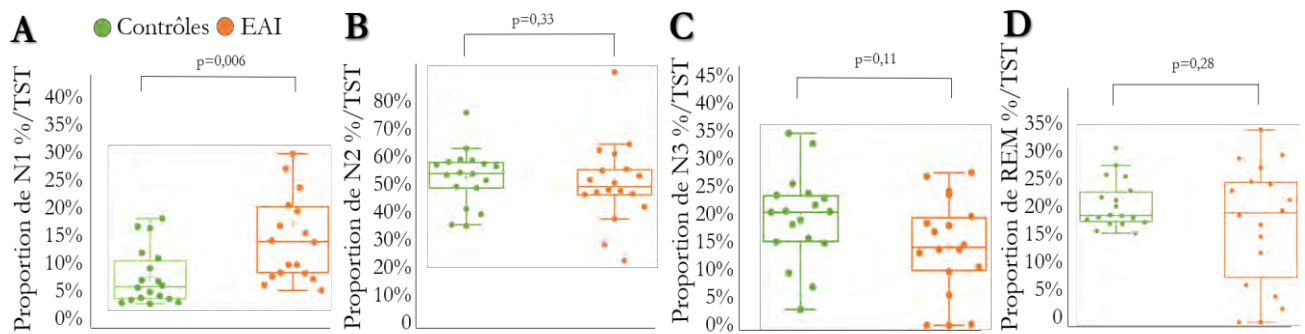


Figure 28 : Modifications de proportions de certains stades de sommeil entre les groupes EAI vs contrôle. **A** : Comparaison de la proportion de N1 par rapport au TST. **B** : Comparaison de la proportion de N2 par rapport au TST. **C** : Comparaison de la proportion de N3 par rapport au TST. **D** : Comparaison de la proportion de REM par rapport au TST. Seuil significativité $p < 0.05$ par le test de Wilcoxon pour groupes appariés.

Lorsque nous réalisons un modèle multivarié, ajusté sur l'âge, le sexe et la présence ou non d'un SAOS, **trois modifications de paramètres semblent chacune indépendamment prédire la présence d'une EAI par rapport à un contrôle sur la PSG. Il s'agit de l'augmentation de la durée et de la proportion de temps passé en N1 ainsi que l'augmentation de la proportion de temps passé en REM (Tableau 10). L'allègement du sommeil, avec augmentation du temps passé en N1 (OR=7,8 [1,56-75,88], $p=0,033$) serait une caractéristique discriminante des patients atteints d'EAI, malgré un intervalle de confiance assez large, donc un effet variable.** Par contre, l'OR étant proche de 1 pour la proportion de REM (OR=0,01), il ne semble pas y avoir de pertinence à prendre en compte ce paramètre comme élément discriminant en faveur d'une EAI. L'allongement de la latence de N2 et de la latence de changement de stade ne seraient pas non plus des marqueurs spécifiques d'un diagnostic d'EAI après ajustement sur la présence de SAOS.

	Unité	Odds Ratio ¹	95% IC ²	p-value
TST (min)	1	1,01	1,00, 1,02	0,16
Éveils (nombre)	1	0,99	0,96, 1,01	0,19
Lat N1 (min)	1	1,01	0,96, 1,07	0,65
Lat N2 (min)	1	1,03	0,98, 1,09	0,26
Lat N3 (min)	1	1,00	0,99, 1,03	0,59
Lat REM (min)	1	1,01	0,99, 1,03	0,30
Lat CHS (min)	1	1,02	1,00, 1,05	0,05
Index CHS (/heure)	1	1,08	0,93, 1,29	0,33
N1 (min)	1	1,08	1,02, 1,19	0,041
Prop N1 (%/TST)	0,1	7,8	1,56, 75,88	0,033
N2 (min)	1	1,00	0,99, 1,01	0,90
Prop N2 (%/TST)	0,1	0,77	0,35, 1,57	0,47
N3 (min)	1	0,99	0,97, 1,02	0,67
Prop N3 (%/TST)	0,1	0,46	0,12, 1,34	0,20
REM (min)	1	1,02	0,98, 1,04	0,47
Prop REM (%/TST)	0,1	1,01	1,00, 1,03	0,04
IAH (/heure)	0,1	50,65	0,76, 8411206072	0,50
SAS (%)	1	1,01	0,99, 1,05	0,50

¹Régression logistique ajustée sur : Age, Sexe et SAS (IAH ≥ 5) ; ²Intervalle de confiance à 95%

Tableau 10 : Modèle de régression logistique permettant de prédire la présence ou non d'une EAI d'après les variables reflétant la macroarchitecture du sommeil, ajusté sur l'âge, le sexe et la présence d'un SAOS.

Concernant les analyses de puissance du signal dans les différentes bandes de fréquences réalisées sur FP1-T3 et FP2-T4 chez les patients EAI et leurs contrôles, on observe de nombreuses différences significatives entre les deux groupes (Figures 29 et 30) :

- Pendant le N1, la puissance est augmentée dans toutes les bandes de fréquences sur FP1-T3 et FP2-T4 chez les patients EAI.
- **En N2, la puissance est augmentée dans les bandes bêta et gamma sur les couples FP1-T3 et FP2-T4 chez les patients EAI.**
- **En N3, on observe une augmentation de la puissance en gamma sur les couples FP1-T3 et FP2-T4 chez les patients EAI.**
- En REM, la puissance est augmentée dans la bande sigma sur les couples FP1-T3 et FP2-T4 et dans la bande gamma sur FP1-T3 chez les patients EAI.
- En veille, la puissance est augmentée dans toutes les bandes de fréquences sauf en gamma sur le couple FP1-T3 et dans toutes les bandes de fréquences sur FP2-T4 chez les patients EAI.

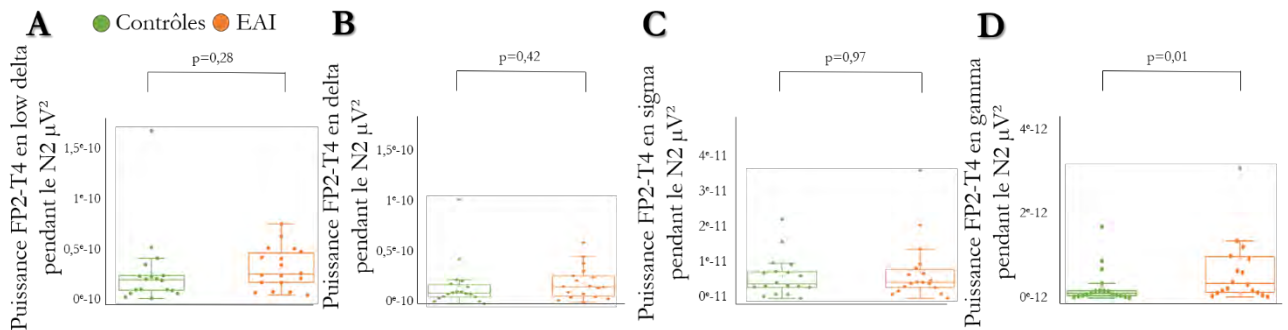


Figure 29 : Modifications de la composition spectrale du signal au cours du N2 en fronto-temporal droit dans les groupes EAI vs contrôles. **A** : Comparaison de la puissance en low delta sur FP2-T4. **B** : Comparaison de la puissance en delta sur FP2-T4. **C** : Comparaison de la puissance en sigma sur FP2-T4. **D** : Comparaison de la puissance en gamma sur FP2-T4. Seuil significativité $p < 0.05$ par le test de Wilcoxon pour groupes appariés.

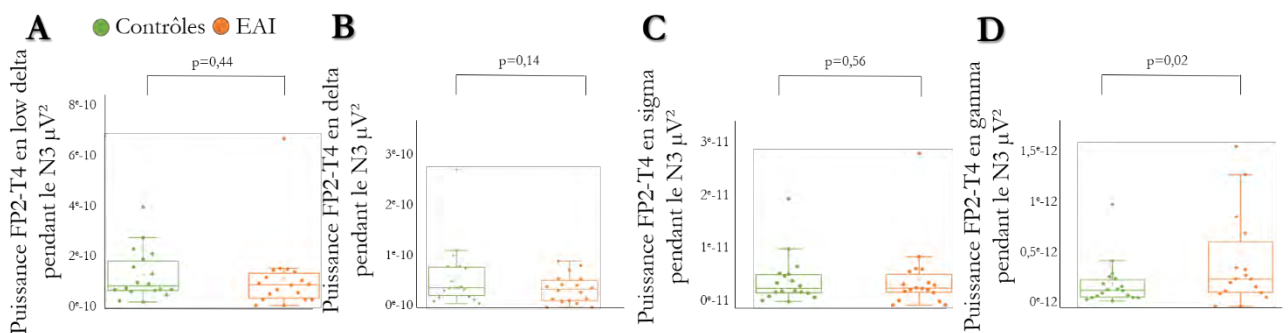


Figure 30 : Modifications de la composition spectrale du signal au cours du N3 en fronto-temporal droit dans les groupes EAI vs contrôles. **A** : Comparaison de la puissance en low delta sur FP2-T4. **B** : Comparaison de la puissance en delta sur FP2-T4. **C** : Comparaison de la puissance en sigma sur FP2-T4. **D** : Comparaison de la puissance en gamma sur FP2-T4. Seuil significativité $p < 0.05$ par le test de Wilcoxon pour groupes appariés.

Au-delà d’une simple analyse visuelle des stades du sommeil, il semble exister dans les EAI une importante déstructuration du sommeil, avec une composition spectrale différente du signal pour un même stade par rapport aux contrôles. En particulier, dans les stades N2 et N3, on observe une augmentation de puissance dans les hautes fréquences gamma, ces stades étant pourtant normalement définis avant tout par une prépondérance des oscillations lentes dans la population saine.

4. Un allègement du sommeil différent entre la MA et les EAI

La démonstration d’un allègement du sommeil à la fois dans la MA et les EAI nous a poussé à rechercher des différences entre les deux sur les paramètres reflétant l’architecture du sommeil **(Tableau 11) : Le TST est plus court chez les patients MA que dans les EAI (MA : 296 min [257-349 min] ; EAI : 353 min [314-418 min], p=0,031). La durée de N2 (MA : 119 min [89-159 min] ; EAI : 195 min [150-241 min], p=0,015) et sa proportion par rapport au TST sont significativement diminuées chez les patients MA (MA : 45% [34-54%] ; EAI : 50% [48-56%], p=0,044). En revanche, les proportions de N1, N3 et de REM ne diffèrent pas entre les deux populations (Figure 31). La latence de REM est également significativement allongée dans la MA (MA : 197 min [137-279 min] ; EAI : 132 min [83-169 min], p=0,011).**

Nous remarquons aussi que l’index de mouvements de jambe est augmenté dans la MA (MA : 32/h [21-47/h] ; EAI : 2/h [0,7-28/h], p=0,033).

Dans les deux populations, des AIC surviennent pendant le sommeil, surtout au niveau temporel. Néanmoins, les AIC dans la MA paraissent moins bien voltées, et des décharges de pointes n’ont été retrouvées seulement chez une patiente EAI **(Figure 32).**

Variable (médiane [Q1-Q3])	EAI, N = 18	MA, N = 15	p-value
TST (min)	353,50 [314,50, 418,50]	296,00 [257,50, 349,00]	0,031
Éveils (nombre)	68,00 [39,00, 96,00]	81,00 [58,50, 136,50]	0,10
Lat N1 (min)	18,50 [7,75, 36,50]	21,00 [9,00, 36,00]	0,60
Lat N2 (min)	23,50 [12,25, 47,25]	31,00 [22,00, 74,00]	0,083
Lat N3 (min)	49,00 [27,25, 69,50]	74,00 [40,50, 115,00]	0,11
Lat REM (min)	132,50 [83,00, 169,50]	197,00 [137,00, 279,00]	0,011
Lat CHS (min)	143,50 [102,75, 194,50]	169,00 [129,50, 236,00]	0,22
Index CHS (/heure)	17,19 [11,00, 23,27]	23,14 [17,43, 30,06]	0,020
N1 (min)	49,00 [30,00, 74,50]	54,00 [32,00, 106,50]	0,44
Prop N1 (%/TST)	0,14 [0,08, 0,21]	0,22 [0,11, 0,35]	0,20
N2 (min)	195,00 [150,75, 241,00]	119,00 [89,00, 159,50]	0,015
Prop N2 (%/TST)	0,50 [0,48, 0,56]	0,45 [0,34, 0,51]	0,044
N3 (min)	57,50 [41,25, 68,00]	58,00 [31,50, 77,00]	0,73
Prop N3 (%/TST)	0,14 [0,10, 0,20]	0,20 [0,12, 0,27]	0,15
REM (min)	71,50 [24,75, 85,25]	40,00 [33,00, 57,00]	0,086
Prop REM (%/TST)	0,17 [0,05, 0,22]	0,16 [0,12, 0,17]	0,33
IAH (/heure)	18,04 [6,38, 30,59]	23,02 [7,35, 30,54]	0,94
Prop désaturations (%/TST)	0,00 [0,00, 0,01]	0,00 [0,00, 0,06]	0,74
Index MVTJB (/heure)	2,22 [0,69, 28,52]	32,23 [21,16, 46,89]	0,033

¹Wilcoxon rank sum test

Tableau 11 : Comparaison des paramètres reflétant l’architecture du sommeil entre les populations MA et EAI.

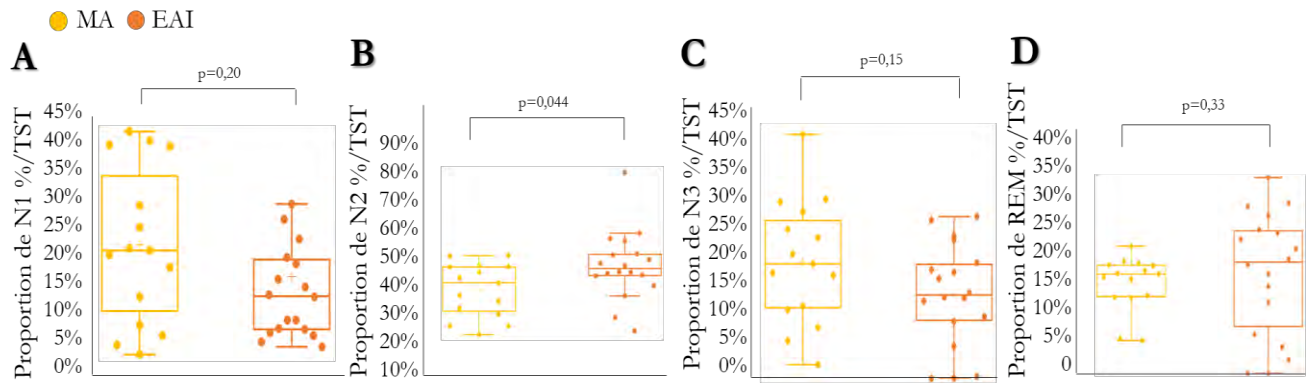


Figure 31 : Un allègement du sommeil dans la MA et les EAI mais avec un profil différent. Comparaison des proportions des différents stades de sommeil entre les populations EAI et MA. Seuil significativité $p < 0.05$ par le test de Wilcoxon pour groupes appariés.

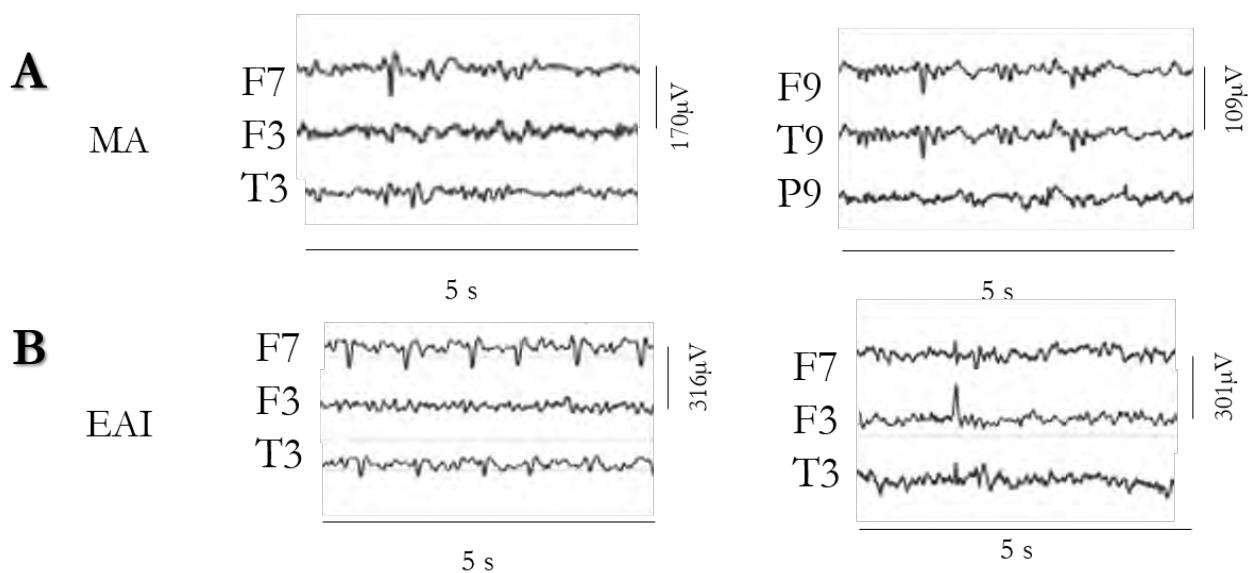


Figure 32 : Découverte d'AIC dans le sommeil chez nos patients MA et EAI. **A** : A gauche, pointe temporelle gauche enregistrée pendant le N1 chez une patiente MA, visible sur F7 et T3. A droite, pointe temporelle gauche enregistrée en N2 chez une autre patiente MA, visible sur F9 et T9. **B** : A gauche, décharge de pointes temporelles gauches enregistrée en veille chez une patiente atteinte d'EAI, visible sur F7 et T3. A droite, pointe temporelle gauche enregistrée en N2 chez un autre patient atteint d'EAI, visible sur F7 et T3.

Enfin, concernant l'analyse de la composition spectrale, des différences visuelles sont observables entre nos différents groupes à l'échelle individuelle, en particulier pendant le N2 et le N3 (**Figures 33 et 34, Annexe 6**).

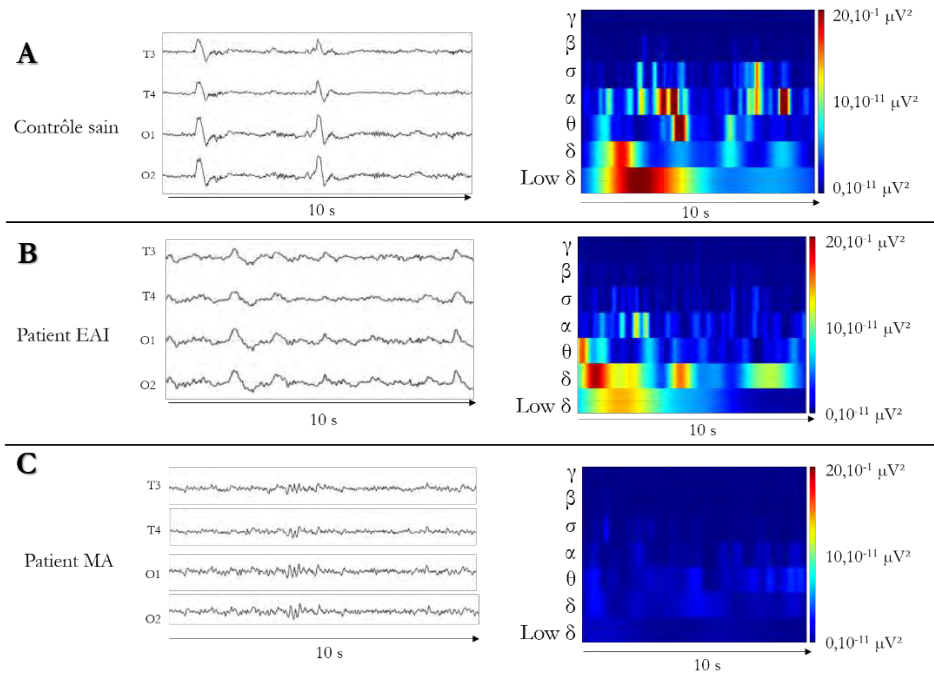


Figure 33 : Une composition spectrale différente du signal pour un même stade (N2) entre MA, EAI et contrôles. **A** : Signal EEG de la PSG chez le sujet jeune sain VW10 : complexes K associés à des fuseaux. Sur l'analyse TF, la puissance en alpha et thêta est liée à l'activité de fond. La puissance augmentée en sigma correspond à la présence des fuseaux et celle en low delta aux complexes K. **B** : Signal EEG de la PSG chez le patient EAI MM57 : microarchitecture altérée avec absence de fuseaux et des complexes K mal dessinés. L'activité cérébrale est ralentie. Sur l'analyse TF, les puissances sont augmentées dans les bandes de fréquence basses. **C** : Signal EEG de la PSG chez le patient MA DC04 : microarchitecture altérée avec absence des figures physiologiques du sommeil. Sur l'analyse TF réalisée, les puissances sont diminuées dans toutes les bandes de fréquences.

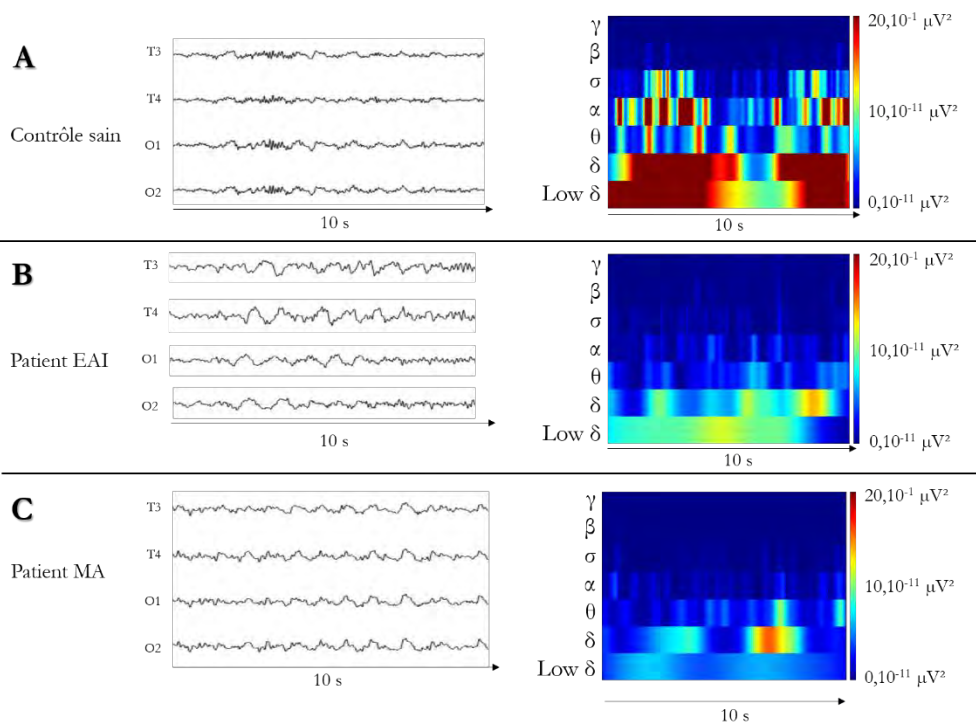


Figure 34 : Une composition spectrale différente du signal pour un même stade (N3) entre MA, EAI et contrôles. **A** : Signal EEG de la PSG chez le sujet sain VW10 : OL et un fuseau. Sur l'analyse TF, la puissance en sigma correspond aux fuseaux et celles en low delta et delta aux OL. **B** : Signal EEG de la PSG chez le patient EAI MM57 : microarchitecture altérée avec absence de fuseaux et de nombreuses OL. Sur l'analyse TF, les puissances sont diminuées dans les bandes de fréquences basses. **C** : Signal EEG de la PSG chez le patient MA DC04 : microarchitecture altérée avec absence des figures physiologiques du sommeil et des OL. Sur l'analyse TF, les puissances sont augmentées dans les bandes de fréquence delta et thêta.

5. Des baisses de performances mnésiques corrélées aux modifications de l'architecture du sommeil

5.1. Au sein de la population MA

Dans la population MA, des liens entre les scores mnésiques et certaines variables reflétant l'architecture du sommeil sont observés, alors que ce n'est pas le cas dans le groupe contrôle. Concernant l'évaluation de l'AAA, le RLRéal est négativement corrélé à la durée ($R = -0,62$; $p = 0,023$) et à la proportion de N3 ($R = -0,71$; $p = 0,007$) (Figure 35, Annexe 7). En revanche, il est positivement corrélé à l'index de changement de stade. Le RTRéal est positivement corrélé à une augmentation du nombre d'éveils, de la latence et de l'index de changement de stade, de la durée et de la proportion de temps passé en N1. Concernant le RL RI 16, il existe une corrélation positive entre les différents rappels et le nombre d'éveils, l'index et la latence de changement de stade. Les scores au RLD16 et au RTI16 sont corrélés négativement à la latence de N2.

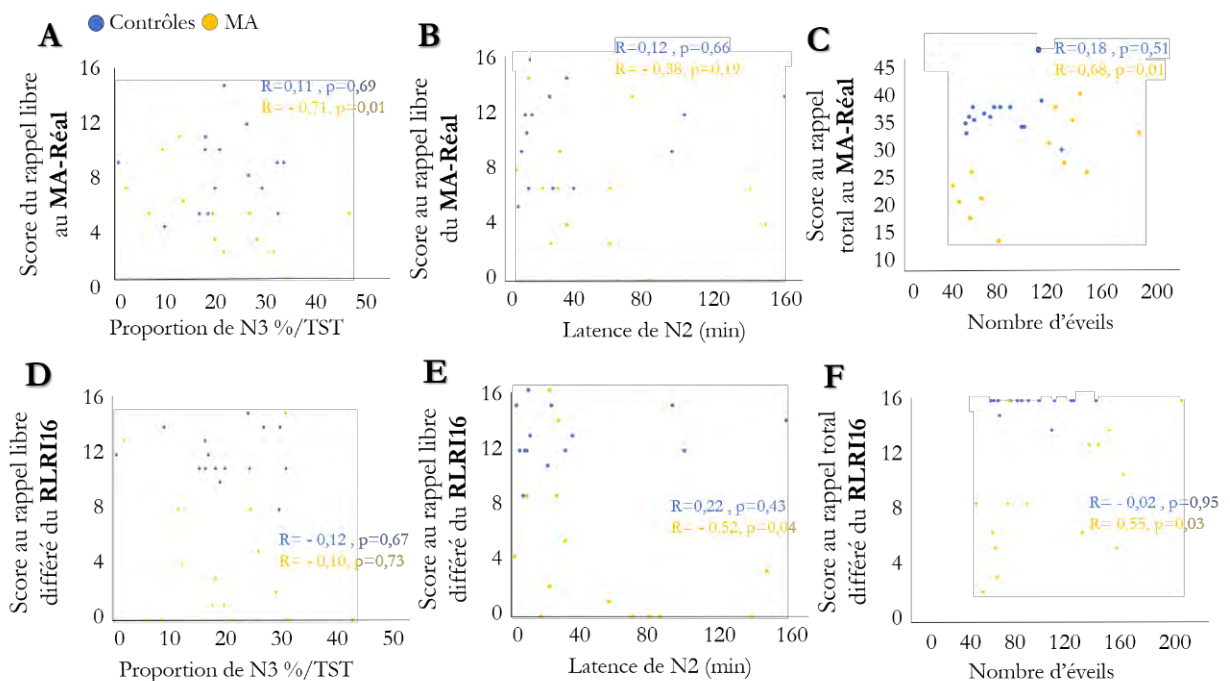


Figure 35 : Des corrélations entre les rappels sur des tâches de mémoire et des paramètres reflétant l'architecture du sommeil dans les populations MA et leurs contrôles, différentes selon le test utilisé. **A** : Corrélations entre le score du RLRéal et la proportion de N3. **B** : Corrélations entre le score du RLRéal et la latence de N2. **C** : Corrélations entre le RLRéal et le nombre d'éveils. **D** : Corrélations entre le score au RLD16 et la proportion de N3. **E** : Corrélations entre le RLD16 et la latence de N2. **F** : Corrélations entre le RLD16 et le nombre d'éveils.

Seuil significativité $p < 0,05$ par le test de corrélation de Spearman.

Nous avons également recherché s'il existait des corrélations entre les modifications de puissance observées dans la MA par rapport aux contrôles et les performances mnésiques testées par le MA-Réal et le RL RI 16 dans la MA (Figure 36 et Annexe 8) : l'augmentation de puissance en gamma

pendant le N3 n'est pas corrélée avec les scores au MA-Réal. En revanche, la puissance en gamma pendant le N3 est corrélée à de meilleurs scores aux RLI16 et RLD16.

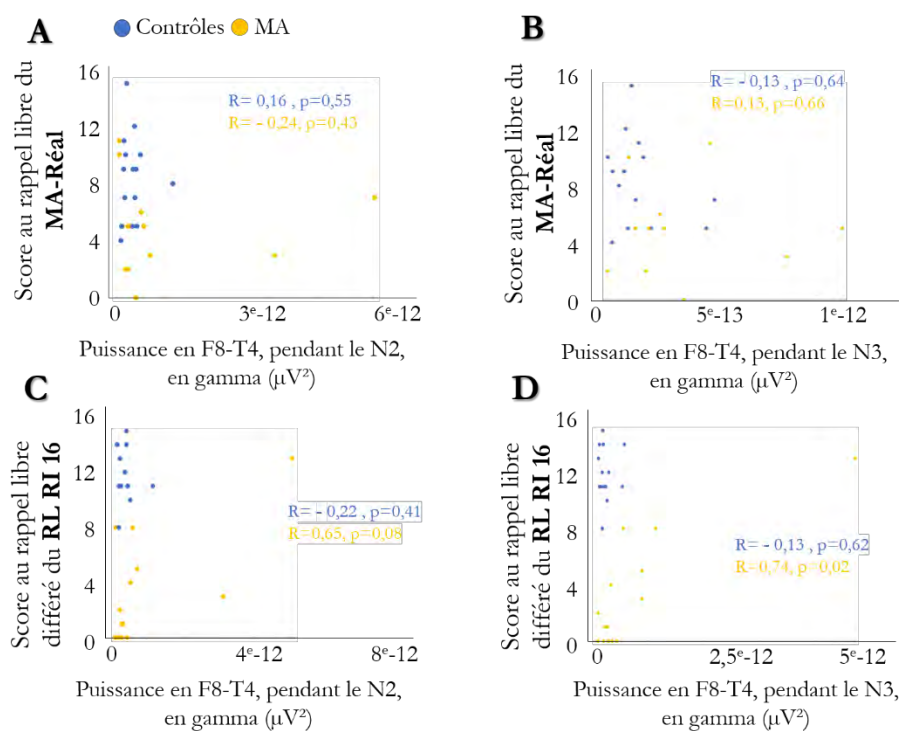


Figure 36 : Des corrélations entre les rappels sur des tâches de mémoire et certaines puissances spectrales dans les populations MA et leurs contrôles, différentes selon les tests utilisés. **A** : Corrélations entre le RL Réal et la puissance en F8-T4 en N2 en gamma. **B** : Corrélations entre le RL Réal et la puissance en F8-T4 en N3 en gamma. **C** : Corrélations entre le RLD16 et la puissance en F8-T4 en N2 en gamma. **D** : Corrélations entre le RLD16 et la puissance en F8-T4 en N3 en gamma. Seuil significativité $p < 0,05$ par le test de corrélation de Spearman.

Nous avons aussi divisé la population MA en trois groupes en fonction de leur score au CRIq total évaluant la RC : 4 patients ont une RC moyenne, 5 une RC moyenne-haute et 5 une RC haute (1 donnée manquante). **Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les trois groupes de patients MA séparés selon leur RC, concernant l'architecture du sommeil (Annexe 9).** Il existe seulement une tendance à une diminution des mouvements de jambe chez les patients avec une plus haute RC ($p = 0,08$).

Nous avons recherché des corrélations entre les données reflétant la macroarchitecture du sommeil et le score au CRIq total. **Dans le groupe MA, aucune corrélation n'a été retrouvée.** Nous observons seulement que l'index de mouvements de jambes est corrélé négativement à la RC ($p = 0,04$). Il n'y a pas d'association entre les scores de la fNART et les données de sommeil dans le groupe MA. En revanche, dans le groupe contrôle, avoir une haute RC est corrélé positivement avec l'augmentation

des éveils nocturnes, de la latence de changement de stade et de l'index de changement de stade (Figure 37 et Annexe 9).

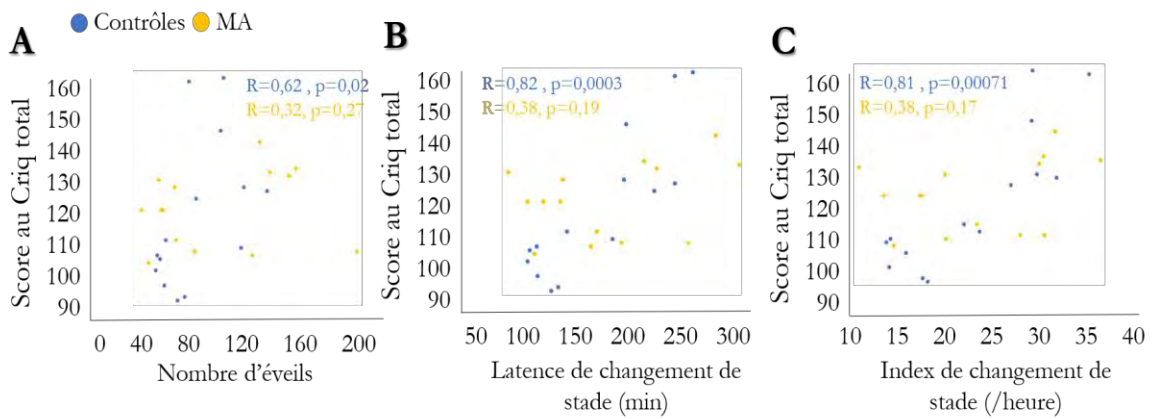


Figure 37 : Absence de corrélation entre la RC et les paramètres reflétant l'architecture du sommeil dans la MA. **A** : Corrélation entre le score au CRIq total et le nombre d'éveils. **B** : Corrélation entre le score au CRIq total et la latence de changement de stade. **C** : Corrélation entre le score au CRIq total et l'index de changement de stade. Seuil significativité $p < 0.05$ par le test de corrélation de Spearman.

5.2. Au sein de la population EAI

Dans les EAI, certains paramètres reflétant la macroarchitecture du sommeil semblent également corrélés aux performances mnésiques testées par le RL RI 16 (Figure 38, Annexe 10). En effet, le score au RLI16 est positivement corrélé aux proportions de N3 ($R=0,55$; $p=0,042$) et de REM ($R=0,54$; $p=0,045$), ainsi qu'avec la durée REM ($R=0,76$; $p=0,001$) et est négativement corrélé à la latence de REM ($R= -0,64$; $p=0,024$). Les RLD16, RTI16 et RTD16 sont corrélés positivement à l'augmentation du nombre d'éveils ($R=0,76$; $p=0,004$, $R=0,73$; $p=0,007$ et $R=0,79$; $p=0,002$ respectivement). Enfin, l'ensemble des rappels sont corrélés positivement à la proportion de REM ($R=0,74$; $p=0,004$ et $R=0,58$; $p=0,037$) et à l'index de changement de stade ($R=0,61$; $p=0,034$ et $R=0,61$; $p=0,036$).

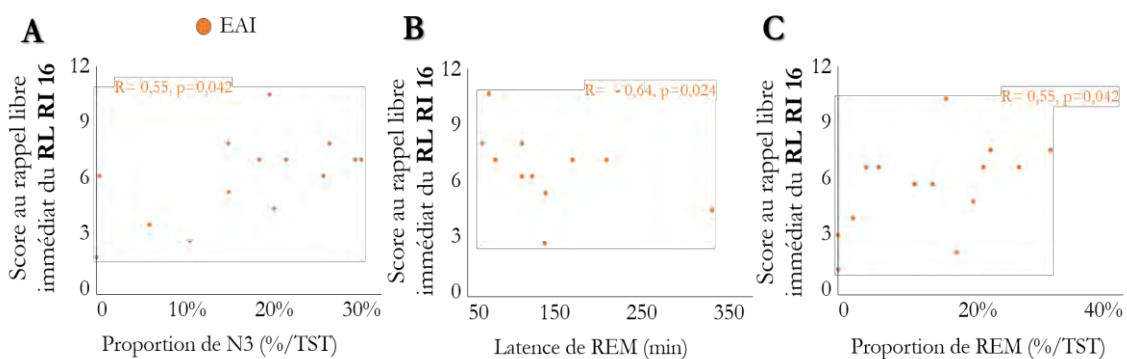


Figure 38 : Présence de corrélations entre le score au RL16 et certaines variables reflétant l'architecture du sommeil dans les EAI. **A** : Corrélation entre le RLI et la proportion de N3. **B** : Corrélation entre le RLI et la latence de REM. **C** : Corrélation entre le RLI et la proportion de REM. Seuil significativité $p < 0.05$ par le test de corrélation de Spearman.

Nous avons également recherché des corrélations entre les modifications de puissance observées dans les EAI par rapport aux contrôles et les performances mnésiques testées par le RL RI 16 (**Figure 39 et Annexe 11**) : En N2, les rappels du RL RI 16 sont tous corrélés négativement à l'augmentation de puissance en gamma, sur FP1-T3 et FP2-T4 (sauf pour le RLD où cela est observé seulement sur FP1-T3) mais pas à l'augmentation de puissance en bêta. L'augmentation de puissance en gamma en N3 sur FP1-T3 et FP2-T4 est corrélée négativement qu'avec le RTD16.

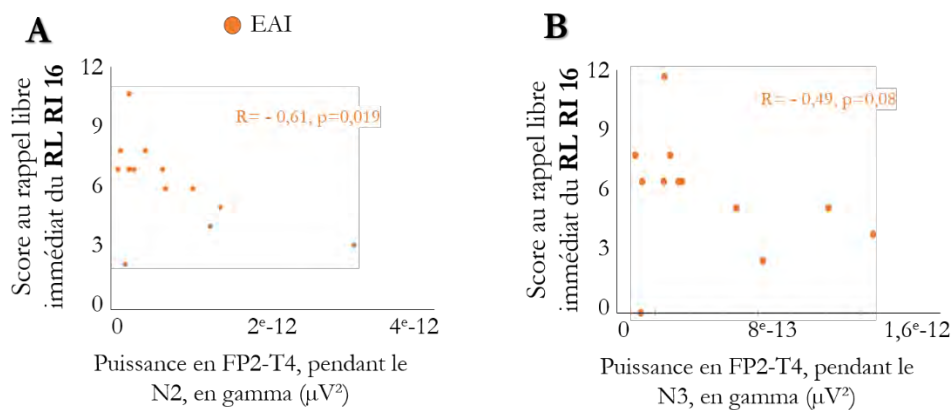


Figure 39 : Présence de corrélations entre le RL16 et certaines valeurs de puissances spectrales pendant le sommeil sur FP2-T4. **A** : Corrélations entre le RL16 et la puissance pendant le N2 en gamma. **B** : Corrélations entre le RL16 et la puissance pendant le N3 en gamma.

Seuil significativité $p < 0.05$ par le test de corrélation de Spearman.

Discussion

L'établissement d'un diagnostic de MA (Dubois et al., 2014) ou d'EAI (Graus et al., 2016) repose sur l'association de plusieurs critères, cliniques, biologiques ou d'imagerie. **L'enregistrement du sommeil par PSG pourrait lui aussi aider au diagnostic en y apportant des arguments supplémentaires. Nos résultats confirment certaines des modifications de l'architecture du sommeil déjà relevées dans la littérature, en particulier un allègement du sommeil dans la MA et les EAI. Mais nos données affinent également nos connaissances sur la façon dont est allégé le sommeil dans chacune de ces entités pathologiques.** L'analyse du sommeil a été réalisée de façon précise et exhaustive, en prenant en compte l'influence de biais majeurs sur l'architecture du sommeil comme le SAOS. Notre travail est aussi la première étude ayant évalué le lien entre la macroarchitecture du sommeil, sa composition spectrale, et les performances mnésiques dans ces deux maladies.

Dans la MA, cet allègement est observé à un stade précoce (MMS>18) compte tenu de l'homogénéité de la population et se caractérise par une augmentation de la proportion de N1, une diminution de la proportion de N2 et une élévation de la puissance en gamma pendant le N3.

Dans les EAI, la déstructuration apparaît plus complexe, avec une augmentation de la proportion de N1, mais aussi des modifications touchant la composition spectrale des différents stades du sommeil : augmentation des hautes fréquences dans le N2 et le N3.

De plus, la proportion et la durée de N2 sont plus basses dans la MA que dans les EAI, et les latences de changement de stade et de REM sont allongées chez les patients MA par rapport aux EAI.

S'il reste à démontrer que ces modifications de l'architecture sont spécifiques à chacune de ces deux entités pathologiques par des cohortes de plus grande taille, une sélection plus homogène de la population contrôle pour le groupe EAI et des modèles statistiques plus approfondis, les variations que nous avons observées par rapport au sommeil physiologique pourraient jouer le rôle d'empreinte ou de biomarqueur supplémentaire de la pathologie à la fois pour aider à orienter le diagnostic et conforter les cliniciens dans la poursuite des explorations vers une pathologie auto-immune ou neuro-évolutive.

Si pour les deux pathologies, l'instabilité du sommeil est associée à de bonnes performances mnésiques, l'augmentation de puissance dans les hautes fréquences est corrélée à de moins bonnes performances de rappel en mémoire verbale dans les EAI alors qu'elle est corrélée à de meilleurs scores mnésiques dans la MA. Ces dernières corrélations ont été obtenues par une

approche originale (ajout d'un test écologique de la mémoire épisodique autobiographique, étude de la réserve cognitive) pour rechercher un lien entre l'architecture du sommeil et l'atteinte mnésique dans la MA.

1. La confirmation d'un allègement pathologique du sommeil dans la MA

Bien que les conditions d'enregistrement (nuit à l'hôpital, nombreux capteurs) ne puissent pas représenter avec exactitude le sommeil des patients, **ce travail a mis en évidence un allègement du sommeil dans la MA, avec une augmentation significative de la proportion de temps passé en N1 et en parallèle une réduction de la proportion de N2.** Ces éléments semblent être des paramètres indépendants permettant de prédire la présence d'une MA comparativement à des sujets sains et **pourraient donc être considérés comme un biomarqueur supplémentaire en faveur de la pathologie.** Mais à ce stade, nous ne sommes pas encore capables de donner des valeurs limites/étalons qui permettraient d'appuyer le diagnostic de MA avec plus de certitude.

L'allègement du sommeil dans la MA en comparaison avec des contrôles avait déjà été montré dans la littérature (Zhang et al., 2022) ainsi qu'une augmentation des latences de sommeil, une réduction du TST et de la proportion de N3 et de REM, mais sans différence sur la proportion de N2. Notre travail retrouve une diminution non significative du TST, de la proportion de REM et de N3 ainsi qu'un allongement non significatif des latences en N2, en N3, et en REM.

Ces différences avec la littérature peuvent être dues à un manque de puissance mais aussi au fait que notre population est plus homogène que celles des précédentes études. En effet, les patients sont tous à un stade plutôt précoce de leur maladie et n'ont pas de comorbidité ou de traitement pouvant altérer le sommeil. Alors que certains travaux ne précisent pas si la présence d'un SAOS fait partie des critères d'exclusion ou bien si sa découverte pendant l'étude est prise en compte ; **nous avons ajusté nos résultats sur la présence ou non d'un SAOS comme facteur confondant lors des analyses multivariées.** Etant donné l'importante prévalence de ce diagnostic dans les populations (73,3% pour le groupe MA et 66,67% dans le groupe contrôle), il est essentiel de considérer sa présence car il est connu pour induire des modifications de la macroarchitecture du sommeil comme une fragmentation du sommeil, une diminution de la proportion de REM et de N3 ainsi qu'une augmentation significative du N2 (Bianchi et al., 2010). Enfin, alors que la plupart des montages utilisés dans la littérature ne comprennent que 11 (ou moins) électrodes de scalp, les patients MA ont bénéficié d'un montage avec 27 électrodes, dont 6 placées au niveau temporal bas. A notre

connaissance, aucune étude n'a analysé le sommeil des patients MA avec une telle précision. Avoir un montage EEG précis au niveau de la région temporale basse nous a en particulier permis de rechercher des AIC, pouvant fréquemment compliquer l'évolution de la MA (B. Szabo et al., 2022).

Nous insistons sur la découverte de cet allègement du sommeil à un stade précoce de la maladie (MMS>18) dans une population homogène de patients. Ces perturbations du sommeil pourraient donc aider à donner des arguments pour établir un diagnostic précoce de MA, comme dans la MPI où la découverte de RBD, présents parfois plusieurs années avant le début des symptômes moteurs, a une sensibilité de 40% et une spécificité de 65% en faveur d'un diagnostic de MPI (Postuma et al., 2012).

Enfin, cet allègement du sommeil n'a pas les mêmes caractéristiques que celui observé dans les autres pathologies comme la dépression et la MPI, où il n'y a pas d'augmentation de la proportion de N1 (Wichniak et al., 2000; Zhang et al., 2020) ; le SAOS et le trouble anxieux où la proportion de N2 est augmentée (Bianchi et al., 2010; Horváth et al., 2016) ou enfin la narcolepsie, où on observe surtout un raccourcissement des latences de sommeil, en particulier celle du REM (Andlauer et al., 2013).

Si nous n'observons pas de modification significative sur la durée du N3, contrairement à des travaux précédents (Zhang et al., 2022), **nous observons chez les patients MA une augmentation de puissance en gamma pendant le N3 et ce, de manière reproductible sur deux couples d'électrodes (F8-T4 et FP2-T4) dans la région temporale (droite).** Cela n'avait jamais été montré dans la littérature précédemment. Une étude avait observé une augmentation de la puissance en gamma dans la MA comparativement à des sujets sains sur un EEG, mais en veille (Wang et al., 2017). De plus, à notre connaissance, aucune étude n'avait effectué d'analyse de chaque stade de sommeil mais plutôt sur le REM et le NREM, constitué d'une fusion des stades N2 et N3 +/- N1 (D'Atri et al., 2021; De Gennaro et al., 2017) ou seulement sur un seul stade distinct (le N3 pour (Bonanni et al., 2012) et le REM pour (Brayet et al., 2015)). Aussi, les analyses TF ne sont parfois réalisées que sur un couple d'électrodes, ce qui peut ne pas être représentatif de l'activité cérébrale globale des patients (Bonanni et al., 2012) alors que nous avons étendu les analyses à plusieurs régions cérébrales. De précédents travaux avaient par contre identifié une diminution de la puissance en NREM en low delta et sigma (De Gennaro et al., 2017; Gorgoni et al., 2016) et une augmentation de puissance en low delta et delta pendant le REM. Dans notre étude, nous avons observé également une diminution de puissance en low delta en temporal antérieur gauche (F7-T3) pendant le N1 et

en fronto-temporal de manière bilatérale (F8-T4, FP1-T3, FP2-T4) pendant les N2 et N3. Cependant, ces différences ne sont pas significatives, possiblement en raison d'un manque de puissance statistique.

On pourrait supposer que la détection d'activités en gamma soit en lien avec des artéfacts musculaires mais aucune différence en termes de mouvements de jambes n'a été observée entre les deux populations. **L'autre hypothèse est qu'elle soit due à des oscillations gamma.** Celles-ci sont des activités à haute fréquence, entre 40 et 150 Hz (Lachaux et al., 2005; Tallon-Baudry & Bertrand, 1999), associées à différents processus cognitifs comme la mémoire ou l'attention (Jia & Kohn, 2011). Pendant le sommeil, ces oscillations gamma sont spontanément présentes et reflètent l'activité des réseaux neuronaux locaux. La synchronisation neuronale qui a lieu pendant le sommeil permet l'intégration de l'ensemble des activités neuronales distribuées qui sont requises dans les fonctions cognitives (Varela et al., 2001). En particulier, la synchronisation à courte distance dépend des activités les plus rapides. **Une augmentation de la puissance en gamma reflèterait la synchronisation des activités de cette bande de fréquence.** Si à ce stade, nous ne sommes pas certains de l'origine, du rôle de cet excès d'activités gamma chez les patients MA, et d'une latéralisation hémisphérique droite exclusive, **une telle augmentation dans cette bande de fréquence en N3 reste en tout cas cohérente avec l'observation plus globale d'un allègement du sommeil dans la MA, avec des activités se rapprochant de celles retrouvées normalement en veille.** Nous prévoyons d'élargir ces analyses temps-fréquence aux autres régions cérébrales enregistrées.

Cette étude permet donc de conclure à un allègement pathologique du sommeil dans la MA, avec une augmentation de la proportion de N1, une diminution de la proportion de N2 et une augmentation de puissance en gamma pendant le N3, pouvant être considéré comme un biomarqueur supplémentaire de la pathologie, et présent dès un stade précoce de la maladie.

2. Un allègement du sommeil dans les EAI

Notre travail a permis de mettre en évidence également un allègement du sommeil dans les EAI avec une augmentation de la proportion de N1, associé à un allongement des latences de N2 et de changement de stade. Cet allègement n'est pas secondaire à la présence d'un SAOS, car malgré sa prévalence importante dans notre population (82.35% contre de 42 % (Blattner et al., 2019) à

57,1% dans la littérature (X. Liu et al., 2021)), nous avons pris en compte le fait d'avoir un SAOS ou non comme facteur d'ajustement lors des analyses de régression. **D'après les analyses multivariées, l'allègement du sommeil avec augmentation de la proportion de N1 pourrait ainsi être considéré comme un biomarqueur des EAI, au sein du faisceau d'éléments cliniques et paracliniques déjà disponible.**

La seule étude contrôlée existant dans la littérature sur ce sujet avait déjà retrouvé un allègement du sommeil avec augmentation de la proportion de N1, mais également une réduction du TST, de l'efficacité de sommeil et des proportions de N3 et de REM (X. Liu et al., 2021). Nous observons une diminution mais non significative des proportions du N3 et du REM.

Plusieurs éléments peuvent expliquer l'absence de significativité à ce niveau. Tout d'abord, elle peut être en lien avec un manque de puissance en raison d'une cohorte trop petite. Une autre limite de ce travail est le fait que les sujets contrôles des EAI ne sont pas des volontaires sains (contrairement au groupe contrôle de la MA). En raison de leur mode de recrutement, ils ont généralement une plainte concernant leur sommeil et sont parfois traités pour une maladie du sommeil, comme par exemple un SAOS. Cependant, leurs PSG étaient interprétées comme normales pour qu'ils puissent être inclus dans l'étude. Malgré cela, il s'agit de la première étude à avoir comparé la macroarchitecture du sommeil de patients atteints d'EAI à une population contrôle appariée en sexe et en âge, ce qui nous permet d'avoir gagné en précision par rapport aux données de la littérature.

La population EAI est également plus hétérogène car les EAI sont associées à 7 types d'Ac différents alors qu'il n'y en a que 5 dans le travail de Liu et collaborateurs (X. Liu et al., 2021). Il aurait d'ailleurs été intéressant de rechercher des différences sur le plan du sommeil entre des EAI associées à des Ac différents. Certaines études ont évalué le sommeil dans les EAI en lien avec un seul et même type d'Ac et ont pu remarquer des atteintes particulières. Dans les EAI à Ac anti-rNMDA, l'organisation chronobiologique est altérée avec parfois même l'absence totale de certains stades (Ariño et al., 2020). Les EAI à Ac anti-IgLON5 présentent des perturbations de l'initiation du sommeil avec un NREM indifférencié se normalisant au cours de la nuit, associées à des RBD et des SAOS fréquents (Gaig et al., 2019), et les EAI à Ac anti-LGI1 ont une continuité du sommeil détruite par des mouvements hyperkinétiques et des RBD (Lin et al., 2020). Malheureusement, dans ce travail, nous avons trop peu de patients dans chaque groupe d'Ac, la prise en compte du type d'Ac comme facteur d'ajustement n'aurait pas été pertinente. Nous poursuivons les inclusions de patients pour compléter nos résultats dans un travail futur (9 patients supplémentaires ont bénéficié d'une PSG ou doivent en bénéficier depuis la rédaction de ce travail).

Nous pourrions également nous demander si les analyses du sommeil sont réalisées au bon moment pour pouvoir mettre en évidence des perturbations. En effet, dans cette pathologie, la phase aiguë peut être très bruyante cliniquement y compris sur le plan du sommeil. Dans ce travail, la PSG a été réalisée en moyenne 35 mois (entre 3 et 135 mois, soit avec une certaine hétérogénéité) après le diagnostic d'EAI, donc à distance de la phase aiguë. Le moment de réalisation de la PSG est donc plus hétérogène que pour le groupe MA. Il est possible qu'après traitement et stabilisation de la maladie, une partie des troubles du sommeil et des modifications de l'architecture du sommeil aient régressé. Les troubles du sommeil peuvent également changer au cours de l'évolution de l'EAI : dans les EAI à Ac anti-rNMDA, les patients se plaignent d'insomnie à la phase aiguë, alors qu'à distance, ils développent plutôt une hypersomnie (Ariño et al., 2020). Il serait donc important de réaliser des PSG plus précoces dans les EAI.

Enfin, dans ce groupe (contrairement aux patients MA et leurs contrôles), nous n'avons pas pu exclure les patients traités par psychotropes ou antiépileptiques malgré le fait que leur usage soit connu pour perturber le sommeil et certaines performances cognitives. En effet, les traitements antidépresseurs qui augmentent la concentration plasmatique de sérotonine (dont les ISRS), réduisent le TST et la proportion de REM et augmentent sa latence ainsi que la proportion de sommeil lent léger (Wichniak et al., 2012). Un traitement au long cours par benzodiazépine entraîne un allongement de la latence de REM, une augmentation de la proportion de N1, une diminution de la puissance en delta et une augmentation en sigma et bêta pendant le NREM ainsi qu'une augmentation de la puissance en bêta pendant le REM (Manconi et al., 2017). Notons cependant qu'aucune différence entre les groupes n'est observée en termes de consommation d'antidépresseurs ou de benzodiazépines. Concernant les traitements antiépileptiques, une revue a montré que la carbamazépine augmentait le N3 aux dépens du REM, et diminuait les latences et le nombre d'éveils nocturnes (Jain et al., 2014). Ainsi, la prise de ces traitements reste un biais pour l'interprétation de la PSG. Cependant, la comorbidité épileptique et les troubles psycho-comportementaux fréquents dans les EAI ne permettent pas d'interrompre même transitoirement ces médicaments.

Concernant l'analyse de la composition spectrale du sommeil, nous avons observé une augmentation de la puissance de manière assez globale dans toutes les bandes de fréquence en N1 et en veille chez les patients EAI. Elle est également plus importante en bêta et en gamma

pendant le N2, en gamma seulement pendant le N3 et en sigma pendant le REM. Nous n'avons pas de moyen de comparer nos résultats avec des travaux antérieurs puisqu'à notre connaissance, il n'en n'existe aucun sur ce sujet.

Une hypothèse pourrait être que cette augmentation de puissance soit due à une hyperactivité neuronale dans les EAI. La présence d'activités neuronales synchrones pathologiques pourrait ainsi induire une augmentation de puissance assez globale, en particulier dans les bandes de fréquence les plus hautes, expliquant également la survenue d'épilepsie très fréquente dans cette pathologie. Certaines de ces modifications spectrales par rapport aux sujets sains pourraient s'apparenter aux HFA (High Frequency Activity), observées dans les réseaux épileptiques (Frauscher et al., 2018), et pourraient participer à des processus cognitifs aberrants.

Notons que les fuseaux sont normalement absents du REM et donc la puissance dans la bande sigma est physiologiquement faible en sommeil paradoxal. Chez les patients EAI, nous observons pourtant une augmentation de puissance dans cette bande de fréquence en REM. Une étude avait mis en évidence la présence de fuseaux en REM chez un modèle murin d'épilepsie du lobe temporal (Gelinis et al., 2016). Les AIC induisaient en effet la création de fuseaux pendant le REM et la veille ainsi qu'un couplage pathologique avec les autres oscillations pendant le NREM, étant à l'origine d'une atteinte mnésique. Cela renforce l'hypothèse que l'augmentation de puissance chez nos patients serait due à activités neuronales synchrones pathologiques, peut être en lien avec des AIC. **Dans ce travail nous n'avons pas pu rechercher la présence de corrélations entre la survenue d'anomalies épileptiques intercritiques et la déstructuration de la composition spectrale du sommeil, car nos échantillons sont de trop petite taille pour réaliser des analyses statistiques pertinentes (seulement 5 patients avec des AIC dans le groupe EAI) mais cela reste une piste pour expliquer l'ensemble de ces modifications, à vérifier sur une cohorte plus importante.**

En conclusion, la déstructuration du sommeil dans les EAI paraît assez globale, touchant à la fois la macroarchitecture du sommeil avec un allègement du sommeil caractérisé par une augmentation de la proportion de N1, et la composition spectrale des différents stades avec une augmentation de la puissance en particulier dans les fréquences hautes.

3. Un allègement du sommeil différent dans les deux pathologies.

Malgré la démonstration d'un allègement du sommeil à la fois dans la MA et dans les EAI, des différences sont observées lorsque nous comparons les paramètres reflétant la macroarchitecture du sommeil dans ces deux pathologies. Cette comparaison n'a jamais été faite précédemment dans la littérature. **Dans la MA, le TST est raccourci et la latence de REM significativement allongée en comparaison avec les EAI.** Ces deux résultats avaient déjà été mis en évidence dans la MA mais par rapport à une population de sujets sains (Petit et al., 2004; Zhang et al., 2022). **Dans les EAI, la durée et la proportion de N2 par rapport au TST sont significativement augmentées par rapport à la MA.** Dans notre travail et dans la littérature, le N2 n'est pas surreprésenté dans les EAI comparativement aux contrôles (X. Liu et al., 2021). Il semble plutôt que cette différence entre les deux groupes de malades soit due à la diminution significative de la durée et de la proportion de N2 chez les patients MA. **En revanche, les proportions de N1, N3 et de REM ne diffèrent pas entre les deux populations.**

Enfin, on observe une importante augmentation de l'index de mouvements de jambes dans la MA par rapport aux EAI, s'inscrivant encore dans le sens d'un allègement du sommeil. Cet élément est un résultat nouveau et il ne semble pas y avoir d'augmentation de ces mouvements pendant le sommeil en comparaison avec des contrôles dans notre étude ni dans la littérature dans la MA (Bliwise et al., 2012).

Ces différents éléments pourraient permettre de donner des arguments supplémentaires en faveur d'une MA ou d'une EAI lorsque nous sommes face à un allègement du sommeil et un tableau clinique compatible avec ces deux diagnostics.

4. Mise en évidence de liens entre l'architecture du sommeil et les performances mnésiques

La littérature avait déjà observé des corrélations entre le sommeil et la cognition : le score au MMS était corrélé à une augmentation du temps passé en REM et en N3, mais ce test n'explore pas de manière approfondie la consolidation mnésique (Zhang et al., 2022). Une des seules études ayant évalué plus précisément la mémoire épisodique dans la MA n'a pas retrouvé de corrélation entre la macroarchitecture du sommeil et le rappel d'une liste de mots ou d'images (Rauchs et al., 2008). Dans les EAI, certains travaux avaient déjà évalué le sommeil et les fonctions cognitives mais sans rechercher la présence de corrélations entre celles-ci et l'architecture du sommeil (Ariño et al., 2020).

Un autre des intérêts de cette étude est l'ajout aux tests neuropsychologiques standards (RL RI 16), un test plus écologique "MA-Réal" visant à étudier l'AAA, ce qui n'a jamais été proposé à notre connaissance dans une exploration du sommeil.

Notons également que même si le SAOS pourrait influencer la mémoire de patients ne présentant pas de maladie neurologique (Wallace & Bucks, 2013), certains travaux suggèrent que les troubles cognitifs spécifiques de MA sont peu influencés par le fait d'avoir un SAOS associé (Gaeta et al., 2020). Nous ignorons en revanche quel peut être l'impact du SAOS sur les troubles cognitifs dans les EAI.

Enfin, la compréhension des mécanismes de l'altération mnésique nécessite d'étudier les relations avec les oscillations nécessaires à la consolidation mnésique, en particulier les fuseaux, les OL et les ripples (Klinzing et al., 2019). De rares études ont évalué ce lien dans la MA mais pas dans les EAI et seulement à l'aide d'un MMS pour estimer les performances cognitives globales (De Gennaro et al., 2017; Gorgoni et al., 2016). De telles interrelations peuvent s'étudier sur des SEEG chez le patient épileptique (Gelinas et al., 2016). Cependant, ces explorations sont difficilement réalisables éthiquement chez les patients atteints de MA ou d'EAI. Ils le restent néanmoins dans les modèles murins d'amyloïdopathie, ce qui nous permettrait d'approcher plus précisément le lien entre l'atteinte des oscillations cérébrales et la mémoire dans la MA (Bezzina et al., 2015).

4.1. Pas d'influence de la réserve cognitive sur le sommeil

Malgré l'impact que peut avoir la RC sur les performances mnésiques, l'absence d'observation de différence entre les groupes nous permet d'écarter le biais qu'aurait pu causer la RC lors de l'interprétation des liens entre la consolidation mnésique et le sommeil. Nous n'avons d'ailleurs observé aucune corrélation significative entre les paramètres reflétant l'architecture du sommeil et la RC au sein de la population MA mais seulement une diminution de l'index de mouvements de jambes chez les patients MA ayant une plus haute RC évaluée par le CRIq ($p=0,04$). Sachant que la survenue de mouvements peut être à l'origine d'une fragmentation du sommeil, on pourrait supposer qu'avoir une RC haute préserverait de la fragmentation du sommeil en diminuant les mouvements de jambe.

4.2. Une instabilité du sommeil associée à de meilleures performances dans les EAI et la MA

Dans la MA tout d'abord, on observe au MA-Réal une corrélation entre le RLRéal et l'augmentation de l'index de changement de stade ainsi qu'entre le RTRéal et l'augmentation du nombre d'éveils, de la latence et de l'index de changement de stade. **Ces résultats suggèrent la présence d'une corrélation entre des variables reflétant une instabilité du sommeil et de meilleures performances lors d'une tâche de rappel autobiographique.**

L'instabilité du sommeil se matérialise sur l'EEG par les Cyclic Alternating Pattern (CAP) : des activités physiologiques périodiques du sommeil NREM composées de deux phases (Parrino et al., 2012) : la phase A est en rapport avec l'éveil et la phase B correspond au retour à l'activité de base. Il existe plusieurs formes de phase A : la forme A1 constituée d'OL synchronisées, A3 de rythmes rapides et A2 d'une combinaison des deux (**Figure 40**). La forme A1 permet une consolidation du sommeil avec passage vers le N3 alors que les formes A2 et A3 induisent un allègement du sommeil (Terzano et al., 2002). Chez des sujets sains, l'instabilité du sommeil, et en particulier la présence de CAP de forme A1 est un marqueur de bon fonctionnement cognitif (Aricò et al., 2010). Le taux de CAP A1 est en particulier corrélé positivement au rappel d'une liste de mots (Brandt, 1991). L'hypothèse pour expliquer notre résultat, serait que l'instabilité du sommeil soit ici caractérisée par des CAP de forme A1, qui préserveraient les fonctions mnésiques. Cette hypothèse est renforcée par la mise en évidence au sein de la population contrôle, qu'une plus haute RC était corrélée également avec une plus importante instabilité de sommeil. Celle-ci pourrait alors être un marqueur d'une bonne réserve cognitive. Il serait utile de réaliser une étude des CAP chez nos patients, ce qui permettrait de mieux comprendre le lien entre l'instabilité du sommeil et la consolidation mnésique. Une des seules études sur les CAP dans la MA montrait que la diminution du taux de CAP et donc de l'instabilité du sommeil chez les patients, était corrélée à la sévérité des troubles cognitifs (Maestri et al., 2015).

Au RL RI 16, des corrélations sont observées entre les RLI16, RLD16, RTI16 et RTD16, et le nombre d'éveils ainsi que l'index et la latence de changement de stade. **Des paramètres reflétant l'instabilité du sommeil seraient corrélés à de meilleurs scores de performances mnésiques au RL RI 16 également,** (peut être par présence de CAP de forme A1).

Dans les EAI, certaines performances aux rappels sont aussi corrélées à une augmentation du nombre d'éveils et de l'index de changement de stade, reflétant une certaine instabilité du sommeil. Pour aller plus loin, il faudra bien entendu poursuivre ce travail par une analyse des CAP.

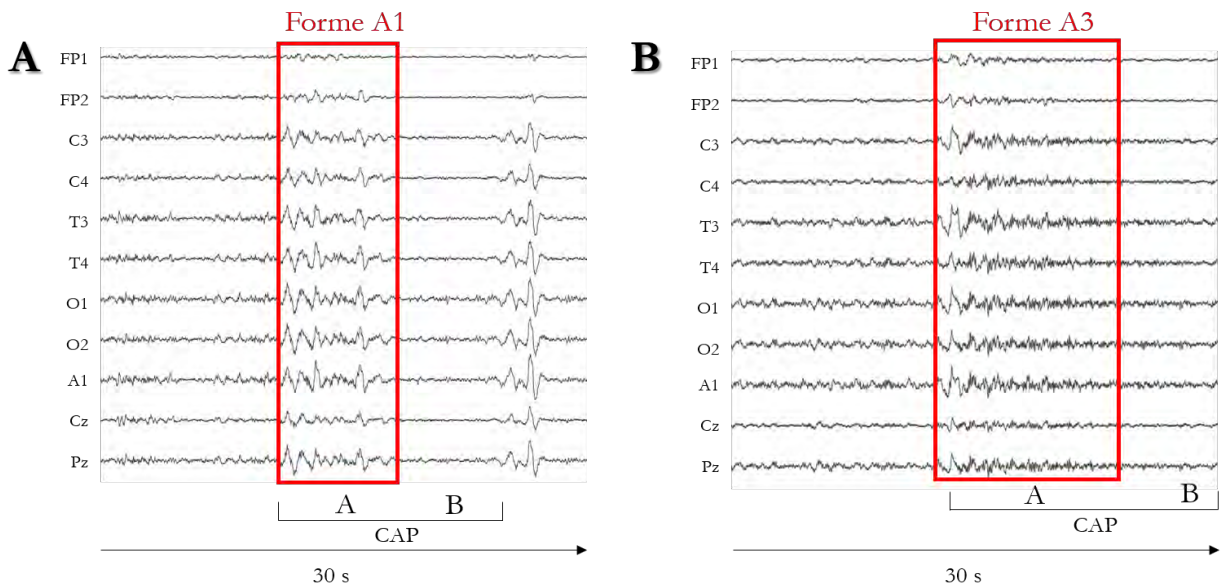


Figure 40 : Analyse des CAP chez un patient pilote de notre cohorte : le sujet sain VW10. **A** : CAP de forme A1, constitué d'OL, prédominants chez ce sujet. **B** : CAP de forme A3, formé d'activités rapides.

4.3. Des liens entre une modification de l'activité gamma pendant le sommeil et les performances cognitives

Dans la MA, la seule différence en termes de composition spectrale par rapport aux sujets contrôles est l'augmentation de puissance en gamma en temporel pendant le N3 chez les patients MA et celle-ci est corrélée à de meilleurs scores de rappel aux RLI16 et RLD16 chez les patients. Les activités gamma étant connues pour leur rôle dans l'encodage et la récupération des informations (Gruber et al., 2004), cette augmentation de puissance en gamma en N3 pourrait être un moyen compensatoire chez les patients de préserver leurs performances mnésiques.

Dans les EAI, nous avons pu observer une corrélation négative entre les différents scores de rappels du RL RI 16 et l'augmentation de puissance en gamma en N2 dans les régions fronto-temporales (FP1-T3 et FP2-T4) et également entre le RTD16 et l'augmentation de puissance en gamma en N3 en fronto-temporal, renforçant notre hypothèse selon laquelle la bande gamma refléterait dans les EAI des activités neuronales synchrones venant parasiter les processus de consolidation mnésique.

4.4. Des relations variables entre sommeil et performances mnésiques selon le test choisi

Dans la MA, le RLRéal est négativement corrélé à la durée et la proportion de N3, et le RTRéal positivement corrélé à la durée et à la proportion de N1. Ces résultats nous étonnent car le N3 est considéré comme le siège de la consolidation mnésique (Klinzing et al., 2019). Une des rares études

ayant évalué le lien entre le sommeil et la consolidation mnésique chez des patients MA n'avait pas retrouvé de corrélation, positive ou négative entre l'allègement du sommeil et les performances au rappel d'une liste de mots (Targa et al., 2021). Ensuite, les scores au RLD16 et au RTI16 sont négativement corrélés à la durée de la latence de N2 : un allongement de la latence du N2 dans la MA serait-elle un marqueur d'une atteinte des processus de consolidation mnésique ?

Dans les EAI, le score du RLI est corrélé positivement à la proportion de N3, cohérent avec le rôle majeur du N3 pour la consolidation mnésique (Klinzing et al., 2019). Ce score est également négativement corrélé à la latence du REM et positivement corrélé à sa proportion par rapport au TST. Nous expliquons ce résultat par l'importance du REM dans les processus de consolidation mnésique, en particulier via la consolidation synaptique (Diekelmann & Born, 2010). D'autres rappels du RL RI 16 sont aussi corrélés positivement à la proportion de REM.

Si à ce stade, nous ne sommes pas en mesure d'expliquer les liens entre les performances aux RL RI 16 et MA-Réal, nous n'observons pas exactement les mêmes corrélations entre les différents scores de rappels et les paramètres reflétant l'architecture du sommeil en fonction du test utilisé pour évaluer les différents aspects de la mémoire épisodique. **Cela renforce l'intérêt d'utiliser ces épreuves ne testant pas les mêmes processus et étant complémentaires pour démasquer les liens entre sommeil et consolidation mnésique.**

5. Intégrer la polysomnographie en routine dans le diagnostic des troubles cognitifs.

Notre travail a pu montrer l'intérêt de l'analyse de la macroarchitecture du sommeil et donc de l'utilisation de la PSG comme biomarqueur supplémentaire en faveur d'un diagnostic. Les changements visibles sur l'architecture du sommeil pouvant apparaître tôt dans l'évolution de la maladie, comme nous l'avons observé dans une population homogène de patients MA à un stade précoce, la réalisation d'une PSG pourrait ainsi **accélérer la précocité du diagnostic**. Certaines modifications seraient même présentes dès un stade MCI (D'Rozario et al., 2020), le sont-elles également avant la survenue des symptômes cliniques et avant la première plainte subjective comme les RBD dans la MPI ? Concernant les EAI, les troubles du sommeil surviennent parfois avant le début des autres symptômes comme les troubles psychiatriques dans les EAI à Ac anti-rNMDA (Ariño et al., 2020), mais nous n'avons pas pu évaluer cet aspect dans notre étude car la PSG avait lieu en moyenne 35 mois après le diagnostic d'EAI.

La réalisation d'une PSG a aussi l'avantage d'être un examen non invasif, permettant de rechercher en même temps d'éventuelles comorbidités qui peuvent parfois compliquer la pathologie comme une épilepsie ou un SAOS, et nécessiter une prise en charge spécifique. L'ignorance de ces comorbidités pourrait en plus aggraver l'atteinte clinique, et en particulier cognitive, des patients (Lambert et al., 2020; Wallace & Bucks, 2013). On peut imaginer un jour, une procédure automatisée se basant par exemple sur le deep learning qui permettrait d'analyser la macroarchitecture du sommeil dans un but diagnostique, dès qu'une base de donnée suffisante de PSG dans la MA et les EAI aura été créée pour entraîner des réseaux de neurones artificiels ou des "classifieurs", comme c'est déjà le cas par exemple dans le SAOS (Korkalainen et al., 2019).

La pratique d'un enregistrement du sommeil permettrait également de préciser le phénotype clinique des patients dans chacune des pathologies. En effet, s'il est acquis que les patients avec EAI ou MA présentent des troubles du sommeil, il serait intéressant d'en préciser les spécificités cliniques à plus grande échelle. Ces spécificités cliniques sont en particulier un élément clé de la caractérisation des EAI, de la classification des anticorps et de leur rôle pathogène, en constante évolution (Muñiz-Castrillo et al., 2021; Vogrig et al., 2021).

En plus d'être un biomarqueur diagnostique, l'étude du sommeil pourrait devenir aussi un biomarqueur pronostique. En effet, nous démontrons que **certaines perturbations de l'architecture du sommeil sont corrélées à l'atteinte mnésique dans la MA et les EAI. On peut ainsi imaginer que la réalisation d'une PSG pourrait permettre d'estimer la sévérité ou le stade de l'atteinte en évaluant la dégradation de l'architecture du sommeil.** Alors que la seule différence concernant la macroarchitecture du sommeil dans des groupes aMCI et contrôles était une diminution de la proportion de REM dans le groupe aMCI, l'évaluation de l'instabilité du sommeil par les CAP a par contre montré une diminution du taux de CAP chez les patients aMCI convertisseurs comparativement aux aMCI non convertisseurs et aux contrôles sains (Carnicelli et al., 2019). Ainsi, ajouter une mesure des CAP aux données standards d'une PSG pourrait être un biomarqueur pronostique précoce, en particulier pour définir le risque de conversion vers une MA.

Bien sûr, l'intégration d'une PSG en routine diagnostique n'est pas aisée, et sera probablement réservée aux cas diagnostiques les plus complexes. Une bonne interaction entre les différentes spécialités neurologiques comme cela est par exemple le cas dans l'unité mutualisée Epilepsie et

Sommeil (Dr. Denuelle), l'unité Neurologie Cognitive et Mouvements anormaux (Pr. Pariente) et au sein de la plateforme NEUROSMART (Neurologie Structures Maladies Rares Toulouse) du CHU de Toulouse, permet un recrutement particulier de ces malades et fait converger l'intérêt des différents praticiens pour la prise en charge des maladies dans leurs différents aspects. La réalisation de montages complets par des équipes spécialisées (pour diminuer le risque d'artéfacts), avec 27 électrodes EEG permettant l'exploration des régions temporo-basales, souvent les premières atteintes dans ces deux pathologies et les plus difficilement accessibles par l'EEG standard, semblent nécessaires pour repérer des modifications parfois fines de l'architecture du sommeil. Ces montages précis permettent également de détecter des AIC au niveau temporel, pouvant compliquer l'évolution, et dont il devient possible d'évaluer l'impact sur la consolidation mnésique dans la MA (B. Szabo et al., 2022) et dans les EAI.

Conclusion

Alors que l'étude du sommeil et de ses perturbations spécifiques peuvent influencer le diagnostic dans certaines maladies psychiatriques comme la dépression, le sommeil n'apparaît qu'en arrière-plan de l'algorithme diagnostique dans beaucoup de maladies neurologiques où il est pourtant altéré, comme la maladie d'Alzheimer et les encéphalites auto-immunes. Lorsque le sommeil est étudié dans ces pathologies, les cohortes souvent limitées (EAI notamment) ou hétérogènes (MA particulièrement), l'électrophysiologie parcellaire (EEG réduits) et l'existence d'autres perturbateurs de la qualité du sommeil (SAOS par exemple) n'ont pas encore permis de conclure à un pattern d'altération du sommeil spécifique propre à la MA et propre aux EAI.

Par une analyse exhaustive du sommeil dans une cohorte homogène de patients avec une MA à un stade précoce, notre travail a permis de confirmer la présence d'un allègement du sommeil dans la MA (augmentation de la proportion de N1, une diminution de la proportion de N2, une augmentation de puissance dans les hautes fréquences en gamma pendant le sommeil lent profond) indépendant de la présence ou non d'un SAOS. Dans les EAI (tout type d'anticorps confondu), un allègement est également visible par rapport à la population saine (**augmentation de la proportion de N1**) et la déstructuration du sommeil apparaît plus complexe au sein même de chaque stade, avec des perturbations de la composition spectrale de tous les stades de sommeil (**augmentation de puissance dans tous les stades et en particulier dans les plus hautes fréquences en N2 et N3**).

S'il reste à démontrer que ces modifications de l'architecture du sommeil sont spécifiques à chacune de ces deux entités pathologiques par des cohortes de plus grande taille et une sélection plus homogène de la population contrôle (pour les EAI), les variations que nous avons observées par rapport au sommeil physiologique démontrent qu'il y a bien une place pour la polysomnographie (complète, en milieu hospitalier) comme biomarqueur diagnostique supplémentaire de ces pathologies neurologiques avec atteinte cognitive. Telles des "empreintes", les enregistrements électrophysiologiques du sommeil, s'ils sont réalisés précocement, peuvent aider à orienter le diagnostic et conforter les cliniciens dans la poursuite des explorations vers une pathologie auto-immune ou neuro-évolutive. Des modifications du spectre fréquentiel observées dans certains stades se révèlent corrélées aux scores mnésiques et suggèrent même qu'elles pourraient être des biomarqueurs de sévérité ou pronostiques de l'atteinte cognitive : dans la MA, l'augmentation de l'activité gamma dans le sommeil lent profond est corrélée positivement aux performances

mnésiques et l'augmentation de l'activité gamma dans les EAI dans le sommeil lent léger est corrélée négativement à celles-ci.

Notre étude doit se poursuivre avec d'autres travaux pour confirmer : (1) les modifications de l'architecture du sommeil que nous avons retrouvées dans chacune des maladies, (2) le lien que nous avons établi entre certains paramètres du sommeil et les performances mnésiques, en particulier par une prise en compte de la microarchitecture et (3), pour initier une base de données de PSG pour entraîner des programmes à une détection automatisée de paramètres reflétant l'architecture du sommeil, propres à chaque pathologie.

Ces éléments renforceront l'utilisation des enregistrements du sommeil comme biomarqueur supplémentaire et précoce, dans le but d'améliorer la prise en charge de ces pathologies neurologiques.

Vu et permis d'imprimer
Par délégation, la Vice-Doyenne de la Faculté de Santé
Directrice du Département Médecine Maieutique Paramédical

Professeure Odile RAUZY



Professeur Jérémie PARIENTE
Service de Neurologie
CHU Hôpital Purpan
TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9

le 22 08 2022

Bibliographie

- Andlauer, O., Moore, H., Jouhier, L., Drake, C., Peppard, P. E., Han, F., Hong, S.-C., Poli, F., Plazzi, G., O'Hara, R., Haffen, E., Roth, T., Young, T., & Mignot, E. (2013). Nocturnal Rapid Eye Movement Sleep Latency for Identifying Patients With Narcolepsy/Hypocretin Deficiency. *JAMA Neurology*, *70*(7), 891. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1589>
- Andreas, S. (1931). Hamilton Depression Scale. *Psychiatric University Hospital Zurich*, *4*.
- Aricò, D., Drago, V., Foster, P. S., Heilman, K. M., Williamson, J., & Ferri, R. (2010). Effects of NREM sleep instability on cognitive processing. *Sleep Medicine*, *11*(8), 791-798. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.02.009>
- Ariño, H., Muñoz-Lopetegi, A., Martinez-Hernandez, E., Armangue, T., Rosa-Justicia, M., Escudero, D., Matos, N., Graus, F., Sugranyes, G., Castro-Fornieles, J., Compte, A., Dalmau, J., & Santamaria, J. (2020). Sleep disorders in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*, *95*(6), e671-e684. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009987>
- B. Szabo, A., Cretin, B., Gérard, F., Curot, J., J. Barbeau, E., Pariente, J., Dahan, L., & Valton, L. (2022). Sleep : The Tip of the Iceberg in the Bidirectional Link Between Alzheimer's Disease and Epilepsy. *Frontiers in Neurology*, *13*, 836292. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.836292>
- Backhaus, J., Junghanns, K., Born, J., Hohaus, K., Faasch, F., & Hohagen, F. (2006). Impaired Declarative Memory Consolidation During Sleep in Patients With Primary Insomnia : Influence of Sleep Architecture and Nocturnal Cortisol Release. *Biological Psychiatry*, *60*(12), 1324-1330. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.051>
- Barbeau, E., Tramoni, E., Joubert, S., Mancini, J., Ceccaldi, M., & Poncet, M. (2004). Evaluation de la mémoire de reconnaissance visuelle : normalisation d'une nouvelle épreuve en choix forcé (DMS48) et utilité en neuropsychologie clinique. L'évaluation des troubles de la mémoire, 85-101.
- Bastiaansen, A. E. M., van Steenhoven, R. W., de Bruijn, M. A. A. M., Crijnen, Y. S., van Sonderen, A., van Coevorden-Hameete, M. H., Nühn, M. M., Verbeek, M. M., Schreurs, M. W. J., Sillevius Smitt, P. A. E., de Vries, J. M., Jan de Jong, F., & Titulaer, M. J. (2021). Autoimmune Encephalitis Resembling Dementia Syndromes. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, *8*(5), e1039. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001039>
- Beck, A. T. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*(6), 561. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Berry, R. B. (2015). AASM Scoring Manual Version 2.2. *American Academy of Sleep Medicine*, *7*.
- Bezzina, C., Verret, L., Juan, C., Remaud, J., Halley, H., Rampon, C., & Dahan, L. (2015). Early Onset of Hypersynchronous Network Activity and Expression of a Marker of Chronic Seizures in the Tg2576 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *PLOS ONE*, *10*(3), e0119910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119910>

- Bianchi, M. T., Cash, S. S., Mietus, J., Peng, C.-K., & Thomas, R. (2010). Obstructive Sleep Apnea Alters Sleep Stage Transition Dynamics. *PLoS ONE*, *5*(6), e11356. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011356>
- Blattner, M. S., de Bruin, G. S., Bucelli, R. C., & Day, G. S. (2019). Sleep disturbances are common in patients with autoimmune encephalitis. *Journal of Neurology*, *266*(4), 1007-1015. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09230-2>
- Bliwise, D. L. (1993). Sleep in Normal Aging and Dementia. *Sleep*, *16*(1), 40-81. <https://doi.org/10.1093/sleep/16.1.40>
- Bliwise, D. L., Trotti, L. M., Yesavage, J. A., & Rye, D. B. (2012). Periodic leg movements in sleep in elderly patients with Parkinsonism and Alzheimer's disease : PLMS in Parkinsonism and AD. *European Journal of Neurology*, *19*(6), 918-923. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03673.x>
- Bonakis, A., Economou, N.-T., Paparrigopoulos, T., Bonanni, E., Maestri, M., Carnicelli, L., Di Coscio, E., Ktonas, P., Vagiakis, E., Theodoropoulos, P., & Papageorgiou, S. G. (2013). Sleep in Frontotemporal Dementia is Equally or Possibly More Disrupted, and at an Earlier Stage, When Compared to Sleep in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *38*(1), 85-91. <https://doi.org/10.3233/JAD-122014>
- Bonanni, E., Di Coscio, E., Maestri, M., Carnicelli, L., Tsekou, H., Tiberio Economou, N., Paparrigopoulos, T., Bonakis, A., Papageorgiou, S. G., Vassilopoulos, D., Soldatos, C. R., Murri, L., & Ktonas, P. Y. (2012). Differences in EEG Delta Frequency Characteristics and Patterns in Slow-Wave Sleep Between Dementia Patients and Controls : A Pilot Study. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *29*(1), 50-54. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e318246b56d>
- Brandt, J. (1991). The hopkins verbal learning test : Development of a new memory test with six equivalent forms. *Clinical Neuropsychologist*, *5*(2), 125-142. <https://doi.org/10.1080/13854049108403297>
- Brayet, P., Petit, D., Frauscher, B., Gagnon, J. F., Gosselin, N., Gagnon, K., ... & Montplaisir, J. (2016). Quantitative EEG of rapid-eye-movement sleep: a marker of amnesic mild cognitive impairment. *Clinical EEG and neuroscience*, *47*(2), 134-141.
- Brunetti, V., D'Atri, A., Della Marca, G., Vollono, C., Marra, C., Vita, M. G., Scarpelli, S., De Gennaro, L., & Rossini, P. M. (2020). Subclinical epileptiform activity during sleep in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, *131*(5), 1011-1018. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.02.015>
- Bryant, P. A., Trinder, J., & Curtis, N. (2004). Sick and tired : Does sleep have a vital role in the immune system? *Nature Reviews Immunology*, *4*(6), 457-467. <https://doi.org/10.1038/nri1369>
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh sleep quality index : A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, *28*(2), 193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- Carnicelli, L., Maestri, M., Di Coscio, E., Tognoni, G., Fabbrini, M., Schirru, A., Giorgi, F. S., Siciliano, G., Bonuccelli, U., & Bonanni, E. (2019). A longitudinal study of polysomnographic variables in patients

- with mild cognitive impairment converting to Alzheimer's disease. *Journal of Sleep Research*, 28(5).
<https://doi.org/10.1111/jsr.12821>
- Clopath, C. (2012). Synaptic consolidation : An approach to long-term learning. *Cognitive Neurodynamics*, 6(3), 251-257. <https://doi.org/10.1007/s11571-011-9177-6>
- Cohen, M. X. (2019). A better way to define and describe Morlet wavelets for time-frequency analysis. *NeuroImage*, 14.
- Compta, Y., Iranzo, A., Santamaría, J., Casamitjana, R., & Graus, F. (2007). REM Sleep Behavior Disorder and Narcoleptic Features in Anti—Ma2-associated Encephalitis. *Sleep*, 30(6), 767-769.
<https://doi.org/10.1093/sleep/30.6.767>
- Dalmau, J. (2004). Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*, 127(8), 1831-1844.
<https://doi.org/10.1093/brain/awh203>
- Dalmau, J., & Graus, F. (2018). Antibody-Mediated Encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 378(9), 840-851. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1708712>
- D'Atri, A., Scarpelli, S., Gorgoni, M., Truglia, I., Lauri, G., Cordone, S., Ferrara, M., Marra, C., Rossini, P. M., & De Gennaro, L. (2021). EEG alterations during wake and sleep in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *iScience*, 24(4), 102386. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102386>
- De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles : An overview. *Sleep Medicine Reviews*, 7(5), 423-440.
<https://doi.org/10.1053/smr.2002.0252>
- De Gennaro, L., Gorgoni, M., Reda, F., Lauri, G., Truglia, I., Cordone, S., Scarpelli, S., Mangiaruga, A., D'atri, A., Lacidogna, G., Ferrara, M., Marra, C., & Rossini, P. M. (2017). The Fall of Sleep K-Complex in Alzheimer Disease. *Scientific Reports*, 7(1), 39688. <https://doi.org/10.1038/srep39688>
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 114-126. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>
- Djonlagic, I., Mariani, S., Fitzpatrick, A. L., Van Der Klei, V. M. G. T. H., Johnson, D. A., Wood, A. C., Seeman, T., Nguyen, H. T., Prerau, M. J., Luchsinger, J. A., Dzierzewski, J. M., Rapp, S. R., Tranah, G. J., Yaffe, K., Burdick, K. E., Stone, K. L., Redline, S., & Purcell, S. M. (2021). Macro and micro sleep architecture and cognitive performance in older adults. *Nature Human Behaviour*, 5(1), 123-145.
<https://doi.org/10.1038/s41562-020-00964-y>
- D'Rozario, A. L., Chapman, J. L., Phillips, C. L., Palmer, J. R., Hoyos, C. M., Mowszowski, L., Duffy, S. L., Marshall, N. S., Benca, R., Mander, B., Grunstein, R. R., & Naismith, S. L. (2020). Objective measurement of sleep in mild cognitive impairment : A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 52, 101308. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2020.101308>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M.-O., Jicha, G. A., Nordberg, A., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic

- criteria for Alzheimer's disease : The IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, 13(6), 614-629.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
- Dubois, B., Touchon, J., Portet, F., Vellas, B., & Michel, B. (2002). "Les 5 mots", épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Presse med*, 4.
- Duyckaerts, C., Delatour, B., & Potier, M.-C. (2009). Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathologica*, 118(1), 5-36. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0532-1>
- Ellenrieder, N., Gotman, J., Zemann, R., Rogers, C., Nguyen, D. K., Kahane, P., Dubeau, F., & Frauscher, B. (2020). How the Human Brain Sleeps : Direct Cortical Recordings of Normal Brain Activity. *Annals of Neurology*, 87(2), 289-301. <https://doi.org/10.1002/ana.25651>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Franzmeier, N., Duering, M., Weiner, M., Dichgans, M., Ewers, M., & For the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (2017). Left frontal cortex connectivity underlies cognitive reserve in prodromal Alzheimer disease. *Neurology*, 88(11), 1054-1061.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003711>
- Frauscher, B., von Ellenrieder, N., Zemann, R., Doležalová, I., Minotti, L., Olivier, A., Hall, J., Hoffmann, D., Nguyen, D. K., Kahane, P., Dubeau, F., & Gotman, J. (2018). Atlas of the normal intracranial electroencephalogram : Neurophysiological awake activity in different cortical areas. *Brain*, 141(4), 1130-1144. <https://doi.org/10.1093/brain/awy035>
- Frauscher, B., von Ellenrieder, N., Zemann, R., Rogers, C., Nguyen, D., Kahane, P., ... & Gotman, J. (2018). High-frequency oscillations in the normal human brain. *Annals of neurology*, 84(3), 374-385.
- Fuller, P. M., Gooley, J. J., & Saper, C. B. (2006). Neurobiology of the Sleep-Wake Cycle : Sleep Architecture, Circadian Regulation, and Regulatory Feedback. *Journal of Biological Rhythms*, 21(6), 482-493.
<https://doi.org/10.1177/0748730406294627>
- Gaeta, A. M., Benítez, I. D., Jorge, C., Torres, G., Dakterzada, F., Minguez, O., Huerto, R., Pujol, M., Carnes, A., Dalmasas, M., Gibert, A., Farré, R., de la Torres, M. S., Barbé, F., & Piñol-Ripoll, G. (2020). Prevalence of obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease patients. *Journal of Neurology*, 267(4), 1012-1022. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09668-4>
- Gaig, C., Iranzo, A., Cajochen, C., Vilaseca, I., Embid, C., Dalmau, J., Graus, F., & Santamaria, J. (2019). Characterization of the sleep disorder of anti-IgLON5 disease. *Sleep*, 42(9), zsz133.
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsz133>
- Gehrman, P. R., Martin, J. L., Shochat, T., Nolan, S., Corey-Bloom, J., & Ancoli-Israel, S. (2003). Sleep-Disordered Breathing and Agitation in Institutionalized Adults With Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 11(4), 426-433. <https://doi.org/10.1097/00019442-200307000-00005>

- Gelinas, J. N., Khodagholy, D., Thesen, T., Devinsky, O., & Buzsáki, G. (2016). Interictal epileptiform discharges induce hippocampal–cortical coupling in temporal lobe epilepsy. *Nature Medicine*, 22(6), 641-648. <https://doi.org/10.1038/nm.4084>
- Giuditta, A., Ambrosini, M. V., Montagnese, P., Mandile, P., Cotugno, M., Zucconi, G. G., & Vescia, S. (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behavioural Brain Research*, 69(1-2), 157-166. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00012-1](https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00012-1)
- Godefroy, O., Jeannerod, M., Allain, P., & Le Gall, D. (2008). Lobe frontal, fonctions exécutives et contrôle cognitif. *Revue neurologique*, 164, S119-S127.
- Gorgoni, M., Lauri, G., Truglia, I., Cordone, S., Sarasso, S., Scarpelli, S., Mangiaruga, A., D'Atri, A., Tempesta, D., Ferrara, M., Marra, C., Rossini, P. M., & De Gennaro, L. (2016). Parietal Fast Sleep Spindle Density Decrease in Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neural Plasticity*, 2016, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2016/8376108>
- Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R. C., Gelfand, J. M., Geschwind, M., Glaser, C. A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka, T., Irani, S. R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., Rae-Grant, A., ... Dalmau, J. (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*, 15(4), 391-404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 13-36. <https://doi.org/10.1080/87565648709540361>
- Gruber, T., Tsvilil, D., Montaldi, D., & Müller, M. M. (2004). Induced gamma band responses : An early marker of memory encoding and retrieval. *NeuroReport*, 15(11), 1837-1841. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000137077.26010.12>
- Halliday, G. (2003). Identifying severely atrophic cortical subregions in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(6), 797-806. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00227-0](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00227-0)
- Heinzer, R., Vat, S., Marques-Vidal, P., Marti-Soler, H., Andries, D., Tobback, N., Mooser, V., Preisig, M., Malhotra, A., Waeber, G., Vollenweider, P., Tafti, M., & Haba-Rubio, J. (2015). Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population : The HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(4), 310-318. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0)
- Holmes, C. (2009). Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*, 7.
- Honnorat, J. (2014). Therapeutic approaches in antibody-associated central nervous system pathologies. *Revue Neurologique*, 170(10), 587-594. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2014.07.007>
- Horváth, A., Montana, X., Lanquart, J.-P., Hubain, P., Szűcs, A., Linkowski, P., & Loas, G. (2016). Effects of state and trait anxiety on sleep structure : A polysomnographic study in 1083 subjects. *Psychiatry Research*, 244, 279-283. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.03.001>

- Irani, S. R., Pettingill, P., Kleopa, K. A., Schiza, N., Waters, P., Mazia, C., Zuliani, L., Watanabe, O., Lang, B., Buckley, C., & Vincent, A. (2012). Morvan syndrome : Clinical and serological observations in 29 cases. *Annals of Neurology*, *72*(2), 241-255. <https://doi.org/10.1002/ana.23577>
- Irwin, M. R., & Vitiello, M. V. (2019). Implications of sleep disturbance and inflammation for Alzheimer's disease dementia. *The Lancet Neurology*, *18*(3), 296-306. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30450-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30450-2)
- Jain, S. V., & Glauser, T. A. (2014). Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia*, *55*(1), 26-37.
- Ji, D., & Wilson, M. A. (2007). Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nature Neuroscience*, *10*(1), 100-107. <https://doi.org/10.1038/nn1825>
- Jia, X., & Kohn, A. (2011). Gamma Rhythms in the Brain. *PLoS Biology*, *9*(4), e1001045. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001045>
- Kang, J.-E., Lim, M. M., Bateman, R. J., Lee, J. J., Smyth, L. P., Cirrito, J. R., Fujiki, N., Nishino, S., & Holtzman, D. M. (2009). Amyloid- β Dynamics Are Regulated by Orexin and the Sleep-Wake Cycle. *Science*, *326*(5955), 1005-1007. <https://doi.org/10.1126/science.1180962>
- Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., Davies, P., Fuld, P., Renbing, X., & Peck, A. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia : A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of Neurology*, *23*(2), 138-144. <https://doi.org/10.1002/ana.410230206>
- Kerner, N., Espejo, K., Bell, S. A., Pollina, J., Goldberg, T. E., & Devanand, D. P. (2021). Association between sleep health and cognitive reserve in older adults with cognitive concerns. *Alzheimer's & Dementia*, *17*(S6). <https://doi.org/10.1002/alz.057893>
- Khodagholy, D., Gelinás, J. N., & Buzsáki, G. (2017). Learning-enhanced coupling between ripple oscillations in association cortices and hippocampus. *Science*, *358*(6361), 369-372. <https://doi.org/10.1126/science.aan6203>
- Klinzing, J. G., Niethard, N., & Born, J. (2019). Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nature Neuroscience*, *22*(10), 1598-1610. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0467-3>
- Korkalainen, H., Leppanen, T., Aakko, J., Nikkonen, S., Kainulainen, S., Leino, A., Duce, B., Afara, I. O., Myllymaa, S., & Toyras, J. (2019). Accurate Deep Learning-Based Sleep Staging in a Clinical Population with Suspected Obstructive Sleep Apnea. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 1-1. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2019.2951346>
- Lachaux, J.-P., George, N., Tallon-Baudry, C., Martinerie, J., Hugueville, L., Minotti, L., Kahane, P., & Renault, B. (2005). The many faces of the gamma band response to complex visual stimuli. *NeuroImage*, *25*(2), 491-501. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.11.052>
- Lambert, I., Tramoní-Negre, E., Lagarde, S., Roehri, N., Giusiano, B., Trebuchon-Da Fonseca, A., Carron, R., Benar, C., Felician, O., & Bartolomei, F. (2020). Hippocampal Interictal Spikes during Sleep Impact

- Long-Term Memory Consolidation. *Annals of Neurology*, 87(6), 976-987.
<https://doi.org/10.1002/ana.25744>
- Latchoumane, C.-F. V., Ngo, H.-V. V., Born, J., & Shin, H.-S. (2017). Thalamic Spindles Promote Memory Formation during Sleep through Triple Phase-Locking of Cortical, Thalamic, and Hippocampal Rhythms. *Neuron*, 95(2), 424-435.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.025>
- Latreille, V., von Ellenrieder, N., Peter-Derex, L., Dubeau, F., Gotman, J., & Frauscher, B. (2020). The human K-complex : Insights from combined scalp-intracranial EEG recordings. *NeuroImage*, 213, 116748. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116748>
- Lemesle, B., Barbeau, E. J., Milongo Rigal, E., Denuelle, M., Valton, L., Pariente, J., & Curot, J. (2022). Hidden Objective Memory Deficits Behind Subjective Memory Complaints in Patients With Temporal Lobe Epilepsy. *Neurology*, 98(8), e818-e828. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000013212>
- Li, J., Vitiello, M. V., & Gooneratne, N. S. (2018). Sleep in Normal Aging. *Sleep Medicine Clinics*, 13(1), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.001>
- Liguori, C., Mercuri, N. B., Nuccetelli, M., Izzi, F., Cordella, A., Bernardini, S., & Placidi, F. (2019). Obstructive sleep apnea may induce orexinergic system and cerebral β -amyloid metabolism dysregulation : Is it a further proof for Alzheimer's disease risk? *Sleep Medicine*, 56, 171-176. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.01.003>
- Liguori, C., Romigi, A., Nuccetelli, M., Zannino, S., Sancesario, G., Martorana, A., Albanese, M., Mercuri, N. B., Izzi, F., Bernardini, S., Nitti, A., Sancesario, G. M., Sica, F., Marciani, M. G., & Placidi, F. (2014). Orexinergic System Dysregulation, Sleep Impairment, and Cognitive Decline in Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, 71(12), 1498. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2510>
- Liguori, R. (2001). Morvan's syndrome : Peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain*, 124(12), 2417-2426. <https://doi.org/10.1093/brain/124.12.2417>
- Lin, N., Hao, H., Guan, H., Sun, H., Liu, Q., Lu, Q., Jin, L., Ren, H., & Huang, Y. (2020). Sleep Disorders in Leucine-Rich Glioma-Inactivated Protein 1 and Contactin Protein-Like 2 Antibody-Associated Diseases. *Frontiers in Neurology*, 11, 696. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00696>
- Liu, S., Pan, J., Tang, K., Lei, Q., He, L., Meng, Y., Cai, X., & Li, Z. (2020). Sleep spindles, K-complexes, limb movements and sleep stage proportions may be biomarkers for amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Sleep and Breathing*, 24(2), 637-651. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01970-9>
- Liu, X., Yu, T., Zhao, X., Yu, P., Lv, R., Wang, C., Ai, L., & Wang, Q. (2021). Risk Factors and Brain Metabolic Mechanism of Sleep Disorders in Autoimmune Encephalitis. *Frontiers in Immunology*, 12, 738097. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.738097>
- Lucey, B. P. (2020). It's complicated : The relationship between sleep and Alzheimer's disease in humans. *Neurobiology of Disease*, 144, 105031. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105031>

- Mackinnon, A., & Mulligan, R. (2005). Estimation de l'intelligence prémorbide chez les francophones. *L'Encéphale*, 31(1), 31-43. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(05\)82370-X](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(05)82370-X)
- Maestri, M., Carnicelli, L., Tognoni, G., Di Coscio, E., Giorgi, F. S., Volpi, L., Economou, N.-T., Ktonas, P., Ferri, R., Bonuccelli, U., & Bonanni, E. (2015). Non-rapid eye movement sleep instability in mild cognitive impairment : A pilot study. *Sleep Medicine*, 16(9), 1139-1145. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.04.027>
- Manconi, M., Ferri, R., Miano, S., Maestri, M., Bottasini, V., Zucconi, M., & Ferini-Strambi, L. (2017). Sleep architecture in insomniacs with severe benzodiazepine abuse. *Clinical Neurophysiology*, 128(6), 875-881. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.03.009>
- Massimo Nucci, Daniela Mapelli, & Sara Mondini. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq) : A new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clinical and Experimental Research*, 24(3). <https://doi.org/10.3275/7800>
- Moran, M., Lynch, C. A., Walsh, C., Coen, R., Coakley, D., & Lawlor, B. A. (2005). Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Medicine*, 6.
- Mubashir, T., Abrahamyan, L., Niazi, A., Piyasena, D., Arif, A. A., Wong, J., Osorio, R. S., Ryan, C. M., & Chung, F. (2019). The prevalence of obstructive sleep apnea in mild cognitive impairment : A systematic review. *BMC Neurology*, 19(1), 195. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1422-3>
- Muñiz-Castrillo, S., Hedou, J. J., Ambati, A., Jones, D., Vogrig, A., Pinto, A.-L., Benaiteau, M., de Broucker, T., Fechtenbaum, L., Labauge, P., Murnane, M., Nocon, C., Taifas, I., Vialatte de Pémille, C., Psimaras, D., Joubert, B., Dubois, V., Wucher, V., Desestret, V., ... Honnorat, J. (2021). Distinctive clinical presentation and pathogenic specificities of anti-AK5 encephalitis. *Brain*, 144(9), 2709-2721. <https://doi.org/10.1093/brain/awab153>
- Muñoz-Lopetegui, A., Graus, F., Dalmau, J., & Santamaria, J. (2020). Sleep disorders in autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*, 19(12), 1010-1022. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30341-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30341-0)
- Musiek, E. S., & Holtzman, D. M. (2016). Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science*, 354(6315), 1004-1008. <https://doi.org/10.1126/science.aah4968>
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 12.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
- Nelson, H. E. (1982). *THE NATIONAL ADULT READING TEST (NART)*. 27.
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals : Developing Normative Sleep

- Values Across the Human Lifespan. *Sleep*, 27(7), 1255-1273.
<https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>
- Opdebeeck, C., Martyr, A., & Clare, L. (2016). Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people : A meta-analysis. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 23(1), 40-60.
<https://doi.org/10.1080/13825585.2015.1041450>
- Ourry, V., Rehel, S., André, C., Gonneaud, J., Moulinet, I., Kuhn, E., ... & Medit-Ageing Research Group. (2021). Effect of cognitive reserve and amyloid deposition on sleep-dependent cognition in older adults. *Alzheimer's & Dementia*, 17, e051998.
- Parrino, L., Ferri, R., Bruni, O., & Terzano, M. G. (2012). Cyclic alternating pattern (CAP) : The marker of sleep instability. *Sleep Medicine Reviews*, 16(1), 27-45. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.02.003>
- Peter-Derex, L., Yammine, P., Bastuji, H., & Croisile, B. (2015). Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Medicine Reviews*, 19, 29-38. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.03.007>
- Petit, D., Gagnon, J.-F., Fantini, M. L., Ferini-Strambi, L., & Montplaisir, J. (2004). Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 56(5), 487-496.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.02.001>
- Pizza, F., Barateau, L., Dauvilliers, Y., & Plazzi, G. (2022). The orexin story, sleep and sleep disturbances. *Journal of Sleep Research*, 31(4). <https://doi.org/10.1111/jsr.13665>
- Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(4), 534-547.
<https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.4.534>
- Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., Thakkar, M., Bjørkum, A. A., Greene, R. W., & McCarley, R. W. (1997). Adenosine : A Mediator of the Sleep-Inducing Effects of Prolonged Wakefulness. *Science*, 276(5316), 1265-1268. <https://doi.org/10.1126/science.276.5316.1265>
- Postuma, R. B., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D. J., Hawkes, C. H., Oertel, W., & Ziemssen, T. (2012). Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(5), 617-626.
- Provini, F., Marconi, S., Amadori, M., Guaraldi, P., Pierangeli, G., Cortelli, P., Lugaresi, E., Montagna, P., & Tinuper, P. (2011). Morvan chorea and agrypnia excitata : When video-polysomnographic recording guides the diagnosis. *Sleep Medicine*, 12(10), 1041-1043.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.05.005>
- Rauchs, G., Schabus, M., Parapatics, S., Bertran, F., Clochon, P., Hot, P., Denise, P., Desgranges, B., Eustache, F., Gruber, G., & Anderer, P. (2008). Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? *NeuroReport*, 19(11), 1159-1162.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32830867c4>
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique.(Les problems.). *Archives de psychologie*.

- Rey, M., & Philip-Joët, F. (2006). Apport de l'analyse spectrale à l'analyse du sommeil. *Médecine du Sommeil*, 3(8), 43-46. [https://doi.org/10.1016/S1769-4493\(06\)70067-X](https://doi.org/10.1016/S1769-4493(06)70067-X)
- Ruby, P., Eskinazi, M., Bouet, R., Rheims, S., & Peter-Derex, L. (2021). Dynamics of hippocampus and orbitofrontal cortex activity during arousing reactions from sleep : An intracranial electroencephalographic study. *Human Brain Mapping*, 42(16), 5188-5203. <https://doi.org/10.1002/hbm.25609>
- Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063), 1257-1263. <https://doi.org/10.1038/nature04284>
- Serdaroglu, E., Tezer, F. I., & Saygi, S. (2017). Autoimmune Epilepsy and/or Limbic Encephalitis Can Lead to Changes in Sleep Spindles. *Noro Psikiyatri Arsivi*. <https://doi.org/10.5152/npa.2017.19442>
- Shi, L., Chen, S.-J., Ma, M.-Y., Bao, Y.-P., Han, Y., Wang, Y.-M., Shi, J., Vitiello, M. V., & Lu, L. (2018). Sleep disturbances increase the risk of dementia : A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 40, 4-16. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2017.06.010>
- Signoret, J. L. (1991). Batterie d'efficence mnésique. Elsevier.
- Sirota, A., Csicsvari, J., Buhl, D., & Buzsáki, G. (2003). Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(4), 2065-2069. <https://doi.org/10.1073/pnas.0437938100>
- Spiegel, K., Leproult, R., & Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The Lancet*, 354(9188), 1435-1439. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01376-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01376-8)
- Stallings, G., Boake, C., & Sherer, M. (1995). Comparison of the california verbal learning test and the rey auditory verbal learning test in head-injured patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(5), 706-712. <https://doi.org/10.1080/01688639508405160>
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 448-460. <https://doi.org/10.1017/S1355617702813248>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Stern, Y., Albert, S., Tang, M.-X., & Tsai, W.-Y. (1999). Rate of memory decline in AD is related to education and occupation : Cognitive reserve? *Neurology*, 53(9), 1942-1942. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.9.1942>
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., & Wilder, D. (1994). Influence of Education and Occupation on the Incidence of Alzheimer's Disease. *JAMA Neurology*, 7.
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm : A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2011/879716>

- Tallon-Baudry, C., & Bertrand, O. (1999). Activity in humans and its role in object representation. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(4), 12.
- Targa, A. D. S., Benítez, I. D., Dakterzada, F., Carnes, A., Pujol, M., Jorge, C., Minguéz, O., Dalmases, M., Sánchez-de-la-Torre, M., Barbé, F., & Piñol-Ripoll, G. (2021). Sleep profile predicts the cognitive decline of mild-moderate Alzheimer's disease patients. *Sleep*, 44(10), zsab117. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab117>
- Terzano, M. G., Parrino, L., Smerieri, A., Chervin, R., Chokroverty, S., Guilleminault, C., Hirshkowitz, M., Mahowald, M., Moldofsky, H., Rosa, A., Thomas, R., & Walters, A. (2002). Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Medicine*, 13.
- Tisserand, C., Debs, R., Benaiteau, M., Rafiq, M., Pariente, J., Valton, L., & Curot, J. (2022). Étude des troubles du sommeil chez les patients atteints d'une encéphalite auto-immune. *Médecine du Sommeil*, 19(1), 6. <https://doi.org/10.1016/j.msom.2022.01.048>
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia : A systematic review. *Psychological Medicine*, 36(4), 441-454. <https://doi.org/10.1017/S0033291705006264>
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., & Adam, S. (2004). II. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16).
- Van Erum, J., Van Dam, D., & De Deyn, P. P. (2018). Sleep and Alzheimer's disease : A pivotal role for the suprachiasmatic nucleus. *Sleep Medicine Reviews*, 40, 17-27. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2017.07.005>
- Varela, F., Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). The brainweb : Phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(4), 229-239. <https://doi.org/10.1038/35067550>
- Villa, C., Ferini-Strambi, L., & Combi, R. (2005). 2 The Synergistic Relationship between 3 Alzheimer's Disease and Sleep Disorders : 4 An Update. *Journal of Alzheimer's Disease*, 10.
- Vogrig, A., Péricart, S., Pinto, A.-L., Rogemond, V., Muñoz-Castrillo, S., Picard, G., Selton, M., Mittelbronn, M., Lanoiselée, H.-M., Michenet, P., Benaiteau, M., Pariente, J., Zéphir, H., Giordana, C., Montaut, S., Salhi, H., Bachoumas, P., Montcuquet, A., Letovanec, I., ... Honnorat, J. (2021). Immunopathogenesis and proposed clinical score for identifying Kelch-like protein-11 encephalitis. *Brain Communications*, 3(3), fcab185. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab185>
- Wallace, A., & Bucks, R. S. (2013). Memory and Obstructive Sleep Apnea : A Meta-Analysis. *SLEEP*. <https://doi.org/10.5665/sleep.2374>
- Wang, J., Fang, Y., Wang, X., Yang, H., Yu, X., & Wang, H. (2017). Enhanced Gamma Activity and Cross-Frequency Interaction of Resting-State Electroencephalographic Oscillations in Patients with Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 243. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00243>

- Weng, Y.-Y., Lei, X., & Yu, J. (2020). Sleep spindle abnormalities related to Alzheimer's disease : A systematic mini-review. *Sleep Medicine*, 75, 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.07.044>
- Wichniak, A., Riemann, D., Kiemen, A., Voderholzer, U., & Jernajczyk, W. (2000). Comparison between eye movement latency and REM sleep parameters in major depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250(1), 48-52. <https://doi.org/10.1007/s004060050009>
- Wichniak, A., Wierzbicka, A., & Jernajczyk, W. (2012). Sleep and Antidepressant Treatment. *Current Pharmaceutical Design*, 18(36), 5802-5817. <https://doi.org/10.2174/138161212803523608>
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., O'Donnell, J., Christensen, D. J., Nicholson, C., Iliff, J. J., Takano, T., Deane, R., & Nedergaard, M. (2013). Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*, 342(6156), 373-377. <https://doi.org/10.1126/science.1241224>
- Zhang, Y., Ren, R., Sanford, L. D., Yang, L., Zhou, J., Tan, L., Li, T., Zhang, J., Wing, Y.-K., Shi, J., Lu, L., & Tang, X. (2020). Sleep in Parkinson's disease : A systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. *Sleep Medicine Reviews*, 51, 101281. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2020.101281>
- Zhang, Y., Ren, R., Yang, L., Zhang, H., Shi, Y., Okhravi, H. R., Vitiello, M. V., Sanford, L. D., & Tang, X. (2022). Sleep in Alzheimer's disease : A systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. *Translational Psychiatry*, 12(1), 136. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01897-y>

Nombre de références : 139.

Annexes

Annexe 1 : Critères diagnostiques et bases physiopathologiques de la MA

A Critères diagnostiques IGW-2 pour une MA typique (Dubois et al., 2014) : A+B à chaque stade

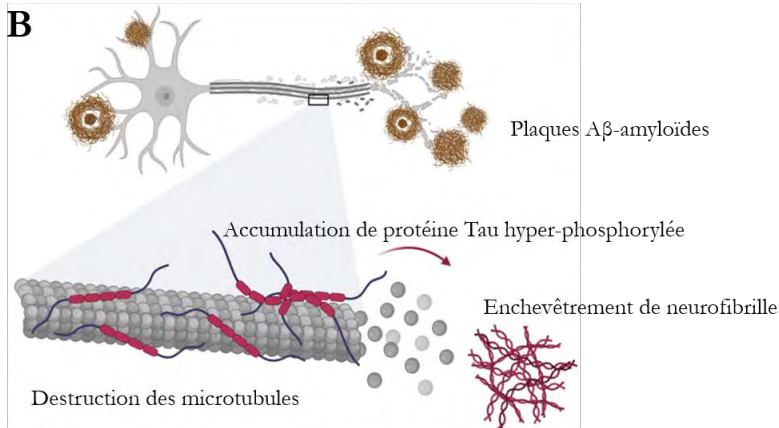
A - Un phénotype clinique spécifique :
Atteinte précoce, significative de la mémoire épisodique isolée ou bien associée à d'autres troubles cognitifs ou troubles du comportement, faisant évoquer un syndrome MCI ou syndrome démentiel incluant :

- Une altération progressive de la mémoire rapportée par le patient ou ses proches ≥ 6 mois.
- Un syndrome amnésique « hippocampique », avec une altération des performances lors des tests évaluant la mémoire épisodique comme des difficultés au rappel après contrôle de l'encodage.

B - La mise en évidence d'une physiopathologie de MA in vivo parmi :

- Une diminution du taux de $A\beta_{1-42}$ associée à une augmentation du taux de T-tau ou P-Tau dans le LCS.
- Une augmentation de la rétention d'amyloïde sur la TEP marquant l'amyloïde.
- La présence d'une mutation autosomique dominante pour la MA (PSEN1, PSEN2, APP).

B



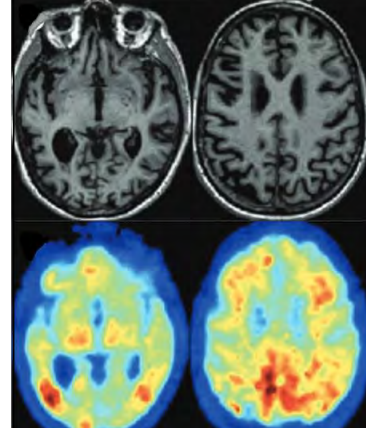
Plaques $A\beta$ -amyloïdes

Accumulation de protéine Tau hyper-phosphorylée

Enchevêtrement de neurofibrilles

Destruction des microtubules

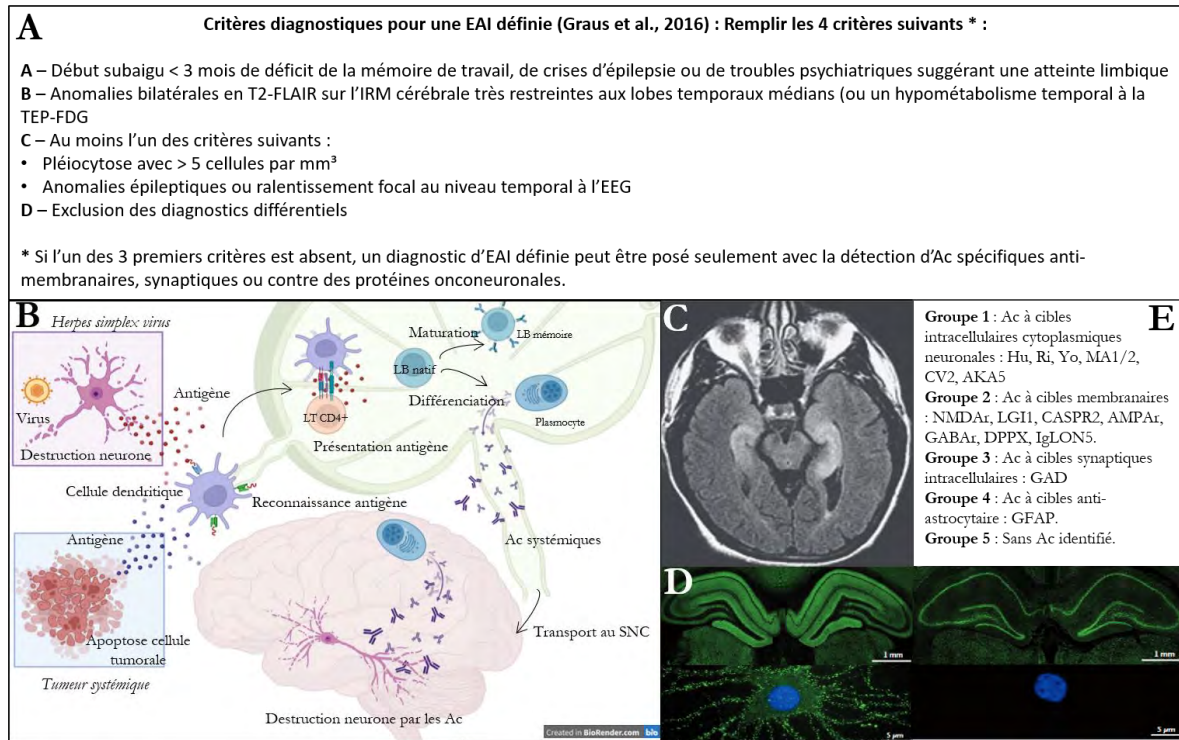
C



Created in BioRender.com

Notes : **A** : Critères diagnostiques IWG-2 pour la MA typique (Dubois et al., 2014). **B** : Physiopathologie de la MA : On observe en haut de l'image l'accumulation extracellulaire de peptides amyloïdes $A\beta$. Par un moyen encore inconnu, cette amyloïdopathie induit une accumulation intracellulaire de protéines Tau et en particulier de la forme Tau hyperphosphorylée. Celle-ci est responsable d'un enchevêtrement des neurofibrilles, on parle alors de dégénérescence neurofibrillaire (Duyckaerts et al., 2009). **C** : En haut, images typiques de l'IRM encéphalique d'un patient MA ou le pattern d'atrophie peut être considéré comme un biomarqueur indirect de la physiopathologie. Les régions les plus atteintes sont le cortex entorhinal, l'hippocampe, l'amygdale, le gyrus temporal supérieur et inférieur et le gyrus frontal moyen (Halliday, 2003). En bas, on observe les dépôts amyloïdes prédominant au niveau de la région cingulaire postérieure sur une TEP marquant l'amyloïde.

Annexe 2 : Critères diagnostiques et bases physiopathologiques des EAI



Notes : **A** : Critères diagnostiques pour une EAI définie (Graus et al., 2016). **B** : Physiopathologie des EAI : Deux triggers aux EAI sont représentés : l'infection à HSV et les tumeurs. Les antigènes relargués lors des destructions de neurones ou des cellules tumorales sont captés par les cellules dendritiques. Les lymphocytes B naïfs sont exposés aux antigènes en conjonction avec les lymphocytes T CD4+ et se différencient en plasmocytes producteurs d'Ac. Les Ac, présents ensuite au niveau du SNC vont attaquer les neurones en fonction de leur cible (Dalmau & Graus, 2018). **C** : Hypersignaux limbiques bilatéraux en faveur d'une EAI à l'IRM cérébrale (Dalmau & Graus, 2018). **D** : Sur les deux images de gauche, marquage en immunofluorescence sur un cerveau de rongeur en haut et sur une culture de neurone en bas, spécifique d'un Ac anti-membranaire. A droite, le marquage est spécifique d'un Ac intracellulaire (Dalmau & Graus, 2018). **E** : Classification des différents groupes d'EAI en fonction de l'Ac auxquelles elles sont associées (seulement quelques Ac ont été inscrits sur cette figure)(Honnorat, 2014).

Annexe 3 : CRIq (Nucci et al., 2012)

Consignes : Le CRIq peut être administré par un membre de la famille ou un aidant lorsque le participant est dans l'impossibilité de répondre en raison d'une détérioration cognitive attestée ou présumée. Veuillez cocher la case appropriée au bas du questionnaire.

Nom de famille : Prénom :

Date de naissance :/...../..... Lieu de naissance : Âge :

Domicile : Nationalité :

Statut civil : célibataire marié(e) divorcé(e) veuf(ve)

CRI-Scolarisation

Consignes : Calculer 1 pour chaque année de scolarisation et 0.5 pour tout stage de 6 mois ou plus.

Nombre d'années :

- Années de scolarisations
- Autre formation ou stage de 6 mois minimum

CRI-Travail

Instructions : Indiquer le nombre d'années de travail, arrondi sur une échelle de 5 (0-5-10-15-20, etc. Par exemple, si une personne a travaillé pendant 17 ans, inscrire 20). Le degré d'effort intellectuel et de responsabilité personnelle sert à discriminer les 5 niveaux d'activité de travail.

Nombre d'années :

- Travail manuel non qualifié (ouvrier non spécialisé, travail en campagne, serveur, opérateur de call center, baby-sitter, domestique, jardinier, etc.)
- Travail manuel qualifié (artisan ou ouvrier spécialisé, commis, coiffeur, simple employé, tailleur, infirmier, représentant, cuisinier, etc.)
- Travail qualifié non manuel (commerçant, maîtresse d'école maternelle, agent immobilier, employé de concept, prêtre, moine/sœur, musicien, etc.)
- Profession (dirigeant d'une petite entreprise, médecin, enseignant, avocat, entrepreneur, ingénieur, psychologue, etc.)
- Cadre ou professionnel à grandes responsabilités (professions intellectuelles et scientifiques de haute spécialisation, magistrat, directeur d'entreprise, etc.)

CRI-Loisirs

Consignes : Chaque point réfère à des activités régulières effectuées au cours de toute la vie adulte (c'est-à-dire à partir de 18 ans) Toute activité rémunérée doit être exclue de cette section (retourner à CRI-Travail). Inscrire les réponses selon la fréquence mentionnée pour chacune des activités (hebdomadaire, mensuelle, annuelle). La colonne années réfère au nombre d'années durant lesquelles l'activité a été menée souvent/toujours, en l'arrondissant sur une échelle de 5 (5-10-15-20, etc.). Ainsi, si une personne lit régulièrement le journal pendant 27 ans, indiquer 30 ans, même

si elle ne lit plus depuis de nombreuses années. Si une activité n'a jamais été exercée, ou exercée rarement (option Jamais/Rarement), le nombre d'années n'a pas à être indiqué. Si la fréquence d'une activité a grandement changé au cours de la vie, ne considérer que la période (le nombre d'années) durant laquelle la fréquence en était la plus élevée. Par exemple, si une personne conduisait une voiture quotidiennement pendant 40 ans, mais qu'elle ne conduisait qu'une ou deux fois par semaine pendant les 15 années suivantes, alors la réponse est souvent/toujours pendant 40 ans.

ACTIVITÉS À FRÉQUENCE HEBDOMADAIRE

2 fois par semaine ou moins / 3 fois par semaine ou plus Nombre d'années :

- Lecture de journaux et de revues
- Activités domestiques (cuisiner, faire la lessive, repasser, faire le ménage, etc.)
- Conduite (exclure la bicyclette)
- Loisirs (sports, danse, billard, échecs, jouer aux cartes, numismatique, etc.)
- Utilisation de nouvelles technologies (computer, navigateurs satellitaires, etc.)

ACTIVITÉS À FRÉQUENCE MENSUELLE

2 fois par semaine ou moins / 3 fois par semaine ou plus Nombre d'années :

- Activités sociales (partis politiques, la fréquentation de cercles, paroisse, associations culturelles, etc.)
- Cinéma, théâtre
- Jardinage, bricolage, tricotage, broderie, etc.
- S'occuper des petits enfants ou de parents âgés
- Activités de volontariat
- Activités artistiques (écrire, faire de la peinture, jouer d'un instrument, etc.)

ACTIVITÉS À FRÉQUENCE ANNUELLE

2 fois par an ou moins / 3 fois par an ou plus Nombre d'années :

- Expositions, concerts, conférences
- Voyages de plusieurs jours
- Lecture de livres

ACTIVITÉS À FRÉQUENCE FIXE

- Nombre d'enfant(s)

Nombre d'années :

- Soins des animaux domestiques
- Gestion du compte courant bancaire

Questionnaire administré par : le participant le parent/aidant

Date :/...../..... Nom de l'enquêteur :

Résultats :

CRI-Scolarisation

CRI-Travail

CRI-Loisirs

CRI Total

≤ 70 = basse, 71 : 84 = moyenne basse, 85 : 114 = moyenne, 115 : 129 = moyenne haute, ≥ 130 = haute

<http://cri.psy.unipd.it>

Annexe 4 : fNART (Mackinnon & Mulligan et al., 2005) (Adaptation française du « National Adult Reading Test »)

Nom : _____ Date : ___/___/___

Dire à l'interviewé(e) : Essayez de lire à haute voix chacun des mots suivants. Vous ne connaissez probablement pas beaucoup de ces mots, la plupart des gens ne les connaissent pas, mais essayez de les deviner. Donner la liste des mots à l'interviewé(e) (page suivante). Les incitations suivantes sont possibles : Pourriez-vous aller un petit peu plus lentement ? Pourriez-vous répéter cela ? Arrêter l'interviewé (e) si il/elle se trompe 14 fois sur 15 (mots) ou ne répond pas (ne peut pas répondre) pendant 15 secondes. Criez « Stop ! » après le dernier mot lu. (Encercler un chiffre par mot.)

Isthme (ism)	rébus (rebus)
Coccyx (koksis)	chamsin (kamsin)
Lichen (liken)	occire (oksir)
Facétie (fasesi)	gnose (gnooz)
Asthme (asm)	oignon (ojnion)
Damner (dane)	gars (ga)
Aulne (oon)	joug (ju)
Beatnik (bitnik)	aulx (oo)
Broc (bro)	prompt (pron)
Speaker (spikoer)	zinc (zèng)
Reître (retr)	gnome (gnoom)
Starter (starter)	croc (kro)
Béotien (béossien)	varech (varek)
Stagnant (stagnan)	argutie (argussi)
Pouls (pou)	charisme (karisrn)
Caecal (sekal)	charale (karal)
Scherzo (skerdzo/skerzo)	fasciste (fachist)
Choane (koan)	fuel (fjul)
Chorion (korion)	seing (sèn)
Agenda (ajènda)	chelem (chelem)

Annexe 5 : Définition, épidémiologie et critères diagnostiques du SAOS

Le SAOS est une maladie fréquente, dont les principaux facteurs de risque sont l'avancée en âge et le sexe masculin. La prévalence estimée dans la population générale est de 83% chez les hommes et 61% chez les femmes (35-75 ans) (Heinzer et al., 2015). La prévalence du SAOS de stade modéré est de 49,7% chez les hommes et 23,4% chez les femmes.

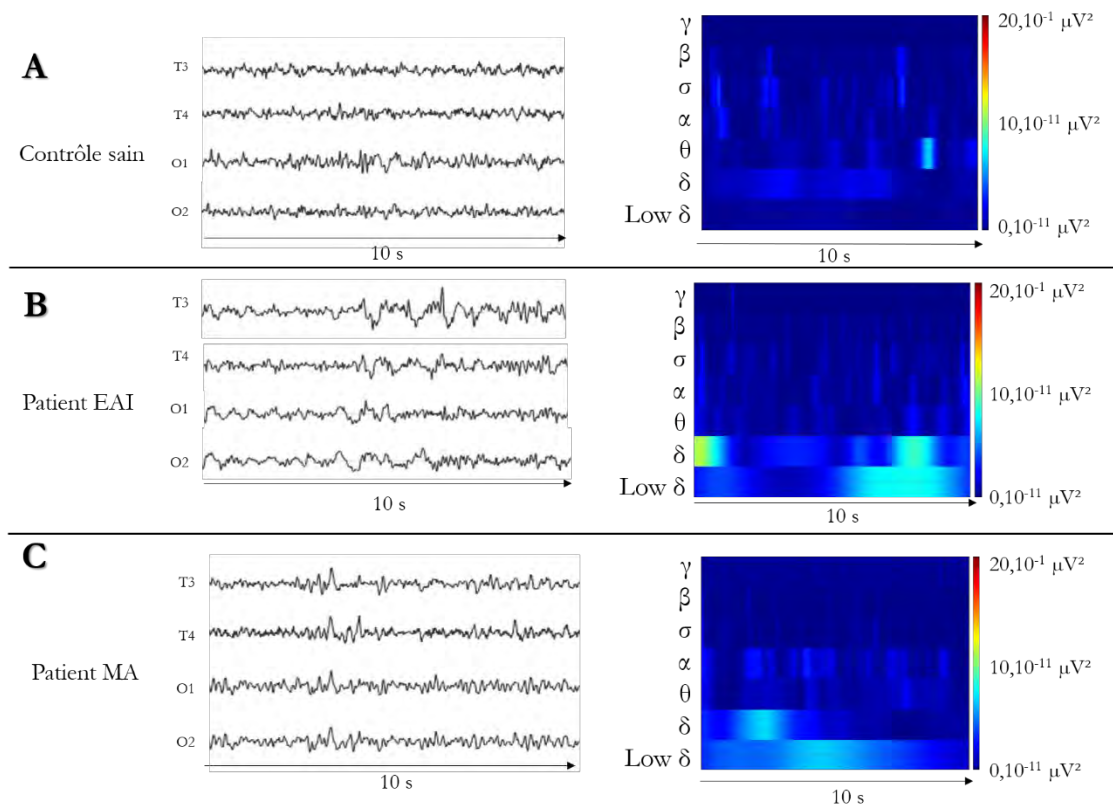
Les critères diagnostiques sont assez clairs (American Academy of Sleep Medicine Task Force., 1999).

Un patient suspect de SAOS doit remplir les critères suivants :

- A : Somnolence excessive diurne pas mieux expliquée par d'autres facteurs
ou
- B : Deux ou plus des symptômes suivants non expliqués par une autre cause : sensation d'étouffement ou suffocation pendant le sommeil, réveils récurrents pendant le sommeil, sommeil non réparateur, fatigue diurne ou troubles de la concentration.
et
- C : Survenue d'au moins 5 épisodes d'obstruction respiratoire (apnées, hypopnées, éveils liés à des efforts respiratoires) par heure pendant le sommeil.

D'après la littérature, la survenue de SAOS est augmentée dans la MA par rapport à la population générale. Une étude a évalué la prévalence du SAOS à 90.6% sur un échantillon de 128 patients présentant une MA à un stade léger à modéré (MMS ≥ 20) (Gaeta et al., 2020). Le SAOS était considéré sévère (IAH ≥ 30) pour 50 patients, soit dans 39% des cas.

Annexe 6 : Comparaison de la composition spectrale du signal en N1 dans les trois populations.



Notes : Une composition spectrale différente du signal pour un même stade (N1) entre MA, EAI et contrôles. **A** : Signal EEG de la PSG chez le sujet jeune sain VW10 : activité dans la bande thêta-alpha. Sur l'analyse TF, la puissance en alpha et thêta est liée à l'activité de fond. **B** : Signal EEG de la PSG chez le patient EAI MM57 : activité de fond ralentie avec quelques OL. Sur l'analyse TF, les puissances spectrales semblent augmentées dans les bandes de fréquence les plus basses. **C** : Signal EEG de la PSG chez le patient MA DC04 : activité de fond dans la bande thêta. Sur l'analyse TF, les puissances spectrales semblent augmentées dans les bandes de fréquence les plus basses.

Annexe 7 : Tableaux de corrélations entre les données neuropsychologiques et la macroarchitecture du sommeil dans la MA

NB : pour les variables non représentées dans les tableaux, aucune corrélation significative n'a été observée.

MA (N=13)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
Index CHS (/ heure)	0,59	0,034
N3 (min)	-0,62	0,023
Prop N3 (%/TST)	-0,71	0,007

¹Corrélations de Spearman

Tableau 12 : Corrélations entre le rappel libre du MA-Réal et certaines variables de sommeil dans la MA.

MA (N=13)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
Éveils (nombre)	0,68	0,010
Lat CHS (min)	0,73	0,004
Index CHS (/ heure)	0,69	0,009
N1 (min)	0,68	0,010
Prop N1 (%/TST)	0,71	0,007
Prop désaturations (%/TST)	0,67	0,013
IAH (/heure)	0,76	0,002

¹Corrélations de Spearman

Tableau 13 : Corrélations entre le rappel total du MA-Réal et certaines variables de sommeil dans la MA

MA (N=15)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
Éveils (nombre)	0,66	0,008
Lat CHS (min)	0,65	0,008
Index CHS (/ heure)	0,68	0,005

¹Corrélations de Spearman

Tableau 14 : Corrélations entre le rappel libre du RL RI 16 et certaines variables de sommeil dans la MA

MA (N=15)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
Éveils (nombre)	0,56	0,028
Lat N2 (min)	-0,52	0,046
Lat CHS (min)	0,61	0,016
Index CHS (/heure)	0,64	0,010

¹Corrélations de Spearman

Tableau 15 : Corrélations entre le rappel libre différé du RL RI 16 et certaines variables de sommeil dans la MA

MA (N=15)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
Éveils (nombre)	0,53	0,043
Lat N2 (min)	-0,55	0,035
Lat CHS (min)	0,65	0,009
IndexCHS (/heure)	0,69	0,005
IAH (/heure)	0,62	0,013

¹Corrélations de Spearman

Tableau 16 : Corrélations entre le rappel total du RL RI 16 et certaines variables de sommeil dans la MA

MA (N=15)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
Éveils (nombre)	0,55	0,032
Lat CHS (min)	0,68	0,005
Index CHS (/heure)	0,73	0,002
IAH (/heure)	0,56	0,029

¹Corrélations de Spearman

Tableau 17 : Corrélations entre le rappel total différé du RL RI 16 et certaines variables de sommeil dans la MA

Annexe 8 : Tableaux de corrélations entre les données neuropsychologiques et les analyses de composition spectrale dans la MA

NB : pour les variables non représentées dans les tableaux, aucune corrélation significative n'a été observée. La puissance est exprimée en μV^2 .

MA (N=15)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
F7,T3,N1,B	-0,56	0,049
F8,T4,N1,B	-0,63	0,020
F8,T4,v,B	-0,58	0,038

¹Corrélations de Spearman

Tableau 18 : Corrélations entre le rappel libre du MA-Réal et certaines puissances spectrales dans la MA.

MA (N=15)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
F7,T3,N3,G	0,57	0,026
F7,T3,,v,D	0,59	0,022
F7,T3,,v,T	0,65	0,009
F8,T4,N1,D	0,56	0,029
F8,T4,N1,A	0,63	0,012
F8,T4,N1,G	0,56	0,029
F8,T4,N2,LD	0,59	0,021
F8,T4,N2,T	0,53	0,040
F8,T4,N2,G	0,65	0,008
F8,T4,N3,LD	0,55	0,032
F8,T4,N3,G	0,67	0,007
F8,T4,,REM,D	0,60	0,019
F8,T4,,REM,T	0,60	0,017
F8,T4,,REM,A	0,55	0,034
F8,T4,v,LD	0,52	0,048
F8,T4,,v,T	0,66	0,007
F8,T4,,v,A	0,64	0,011
F8,T4,,v,S	0,58	0,023
F8,T4,,v,G	0,66	0,008

¹Corrélations de Spearman

Tableau 19 : Corrélations entre le rappel libre du RL RI 16 et certaines puissances spectrales dans la MA.

MA (N=15)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
F7,T3,N3,G	0,57	0,025
F7,T3,,v,T	0,57	0,026
F8,T4,N1,A	0,58	0,025
F8,T4,N1,G	0,58	0,024
F8,T4,N2,G	0,65	0,008
F8,T4,N3,G	0,74	0,002
F8,T4,,v,T	0,64	0,010
F8,T4,,v,A	0,68	0,006
F8,T4,,v,S	0,57	0,028
F8,T4,,v,G	0,70	0,004

¹Corrélations de Spearman

Tableau 20 : Corrélations entre le rappel libre différé du RL RI 16 et certaines puissances spectrales dans la MA.

MA (N=15)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
F7,T3,N1,B	-0,56	0,028
F8,T4,,v,G	0,53	0,040

¹Corrélations de Spearman

Tableau 21 : Corrélations entre le rappel total du RL RI 16 et certaines puissances spectrales dans la MA.

MA (N=15)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
F8,T4,,v,G	0,54	0,040

¹Corrélations de Spearman

Tableau 22 : Corrélations entre le rappel total différé du RL RI 16 et certaines puissances spectrales dans la MA.

Annexe 9 : Tableau de comparaison du sommeil selon la RC chez les patients MA et tableaux de corrélations entre le sommeil et la RC pour les populations MA et leurs contrôles.

NB : Pour les variables non représentées dans le tableau, aucune corrélation significative n'a été observée. Présence d'une donnée manquante dans le groupe MA et dans le groupe contrôle.

Variable (médiane [Q1-Q3])	Moyen (85-114), N = 4	Moyen-haut (115-129) , N = 5	Haut (≥130), N = 5	p-value ¹
TST (min)	323,00 [282,75, 373,25]	208,00 [185,00, 322,00]	302,00 [296,00, 336,00]	0,33
Éveils (nombre)	101,00 [73,00, 139,00]	59,00 [58,00, 67,00]	133,00 [126,00, 146,00]	0,13
Lat N1 (min)	17,00 [9,00, 25,00]	21,00 [21,00, 21,00]	47,00 [8,00, 69,00]	0,85
Lat N2 (min)	29,00 [24,50, 59,75]	56,00 [22,00, 79,00]	56,00 [26,00, 69,00]	0,96
Lat N3 (min)	139,50 [102,00, 164,75]	74,00 [34,00, 102,00]	71,00 [60,00, 82,00]	0,40
Lat REM (min)	301,00 [252,50, 331,75]	187,00 [130,00, 197,00]	176,00 [144,00, 263,00]	0,32
Lat CHS (min)	177,50 [151,50, 205,75]	137,00 [122,00, 139,00]	222,00 [211,00, 274,00]	0,19
Index CHS (/heure)	23,76 [18,58, 28,23]	17,49 [17,37, 19,83]	30,02 [29,57, 31,18]	0,19
N1 (min)	73,50 [33,00, 109,25]	35,00 [29,00, 38,00]	75,00 [65,00, 105,00]	0,29
Prop N1 (%/TST)	0,22 [0,11, 0,33]	0,19 [0,09, 0,21]	0,22 [0,22, 0,40]	0,53
N2 (min)	155,50 [136,25, 163,25]	94,00 [92,00, 151,00]	119,00 [92,00, 165,00]	0,64
Prop N2 (%/TST)	0,45 [0,36, 0,52]	0,47 [0,45, 0,51]	0,40 [0,35, 0,49]	0,98
N3 (min)	62,00 [40,25, 97,50]	64,00 [33,00, 92,00]	58,00 [42,00, 73,00]	0,96
Prop N3 (%/TST)	0,22 [0,14, 0,30]	0,29 [0,18, 0,30]	0,20 [0,12, 0,22]	0,66
REM (min)	47,50 [30,00, 61,25]	36,00 [36,00, 49,00]	53,00 [40,00, 54,00]	0,82
Prop REM (%/TST)	0,14 [0,11, 0,16]	0,17 [0,15, 0,17]	0,16 [0,16, 0,18]	0,44
IAH (/heure)	21,52 [16,59, 27,23]	23,02 [10,43, 23,61]	29,13 [4,27, 31,95]	0,79
SAS (%)	3 (75,00%)	4 (80,00%)	3 (60,00%)	>0,99
Prop désaturations (%/TST)	0,04 [0,00, 0,21]	0,00 [0,00, 0,00]	0,02 [0,00, 0,04]	0,48
Index MVTJB (/heure)	37,28 [29,67, 46,23]	35,08 [32,23, 123,16]	13,77 [4,24, 23,24]	0,083

¹ Kruskal-Wallis rank sum test; Fisher's exact test

Tableau 23 : Comparaison des variables du sommeil entre trois groupes de patients MA, séparés selon leur RC, évaluée par le score au CRIq total.

Variable	MA (N=14)		Contrôles (N=14)	
	Coefficient ¹	p-value	Coefficient ¹	p-value
TST (min)	-0,21	0,48	0,11	0,70
Éveils (nombre)	0,32	0,27	0,62	0,02
Lat N1 (min)	0,11	0,70	-0,20	0,50
Lat N2 (min)	0,00	0,99	-0,08	0,78
Lat N3 (min)	-0,26	0,36	-0,18	0,55
Lat REM (min)	-0,21	0,47	-0,37	0,19
Lat CHS (min)	0,38	0,19	0,82	<0,001
Index CHS (/heure)	0,38	0,17	0,81	<0,001
N1 (min)	0,28	0,34	0,50	0,066
Prop N1 (%/TST)	0,32	0,26	0,28	0,33
N2 (min)	-0,08	0,78	0,05	0,86
Prop N2 (%/TST)	-0,03	0,91	-0,21	0,47
N3 (min)	-0,27	0,34	0,12	0,68
Prop N3 (%/TST)	-0,34	0,23	0,06	0,84
REM (min)	-0,06	0,84	-0,17	0,55
Prop REM (%/TST)	0,11	0,71	-0,27	0,36
IAH (/heure)	0,20	0,49	0,34	0,23
SAS (%)	-0,02	0,94	0,23	0,43
Prop désaturations (%/TST)	-0,55	0,04	0,00	0,99

¹ Corrélations de Spearman

Tableau 24 : Corrélations entre le score total au CRIq et les variables du sommeil chez les patients MA et leurs contrôles

Variable	MA (N=14)		Contrôles (N=14)	
	Coefficient ¹	p-value	Coefficient ¹	p-value
Lat N1 (min)	0,07	0,82	0,55	0,042
Index MVTJB (/heure)	0,35	0,22	0,78	0,001

¹ Corrélations de Spearman

Tableau 25 : Corrélations significatives entre le score à la fNART ajustée selon la scolarité et les variables du sommeil chez les patients MA et leurs contrôles

Variable	MA (N=14)		Contrôles (N=14)	
	Coefficient ¹	p-value	Coefficient ¹	p-value
Lat N1 (min)	0,20	0,49	0,65	0,011
Lat N2 (min)	0,02	0,95	0,57	0,034
Lat N3 (min)	0,00	0,99	0,58	0,03
Index MVTJB (/heure)	0,33	0,25	0,67	0,009

¹Corrélations de Spearman

Tableau 26 : Corrélations significatives entre le score à la fNART ajustée selon la présence de démence et les variables du sommeil chez les patients MA et leurs contrôles.

Variable	MA (N=14)		Contrôles (N=14)	
	Coefficient ¹	p-value	Coefficient ¹	p-value
Lat N1 (min)	0,15	0,62	0,69	0,006
Lat N2 (min)	-0,05	0,86	0,60	0,024
Lat N3 (min)	-0,06	0,83	0,62	0,019
Index MVTJB (/ heure)	0,32	0,26	0,68	0,008

¹Corrélations de Spearman

Tableau 27 : Corrélations significatives entre le score à la fNART ajustée selon le sexe et les variables du sommeil chez les patients MA et leurs contrôles.

Annexe 10 : Tableaux de corrélations entre les données neuropsychologiques et la macroarchitecture du sommeil dans les EAI

NB : pour les variables non représentées dans les tableaux, aucune corrélation significative n'a été observée.

EAI (N=14)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
Lat REM (min)	-0,64	0,024
Prop N3 (%/TST)	0,55	0,042
REM (min)	0,54	0,045
Prop REM (%/TST)	0,76	0,001

¹Corrélations de Spearman

Tableau 28 : Corrélations entre le rappel libre du RL RI 16 et certaines variables de sommeil dans les EAI

EAI (N=13)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
Éveils (nombre)	0,76	0,004

¹Corrélations de Spearman

Tableau 29 : Corrélations entre le rappel libre différé du RL RI 16 et certaines variables de sommeil dans les EAI

EAI (N=13)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
Éveils (nombre)	0,73	0,007
Index CHS (/ heure)	0,61	0,034
Prop REM (%/ TST)	0,74	0,004

¹Corrélations de Spearman

Tableau 30 : Corrélations entre le rappel total du RL RI 16 et certaines variables de sommeil dans les EAI

EAI (N=13)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
Éveils (nombre)	0,79	0,002
Index CHS (/heure)	0,61	0,036
Prop REM (%/TST)	0,58	0,037

¹Corrélations de Spearman

Tableau 31 : Corrélations entre le rappel total différé du RL RI 16 et certaines variables de sommeil dans les EAI

Annexe 11 : Tableaux de corrélations entre les données neuropsychologiques et les analyses de composition spectrale dans les EAI

NB : pour les variables non représentées dans les tableaux, aucune corrélation significative n'a été observée. La puissance est exprimée en μV^2 .

EAI (N=14)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
FP1,T3,N2,G	-0,56	0,037
FP1,T3,N3,D	0,60	0,023
FP2,T4,N2,G	-0,61	0,019
FP2,T4,N3,D	0,59	0,028
FP2,T4,N3,A	0,54	0,045
FP2,T43,N3,S	0,55	0,042
FP2,T4,,REM,A	0,69	0,007
FP2,T4,,REM,S	0,55	0,040

¹Corrélations de Spearman

Tableau 32 : Corrélations entre le rappel libre du RL RI 16 et certaines puissances spectrales dans la MA.

EAI (N=13)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
FP1,T3,N2,G	-0,58	0,037
FP1,T3,N3,D	0,70	0,008
FP1,T3,N3,T	0,58	0,040

¹Corrélations de Spearman

Tableau 33 : Corrélations entre le rappel libre différé du RL RI 16 et certaines puissances spectrales dans la MA.

EAI (N=13)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
FP1,T3,N2,G	-0,61	0,027
FP1,T3,N3,D	0,60	0,030
FP1,T3,N3,T	0,60	0,028
FP2,T4,N2,G	-0,62	0,023
FP2,T4,,REM,A	0,68	0,010

¹Corrélations de Spearman

Tableau 34 : Corrélations entre le rappel total du RL RI 16 et certaines puissances spectrales dans la MA.

EAI (N=13)		
Variable	Coefficient ¹	p-value
FP1,T3,N2,G	-0,62	0,024
FP1,T3,N3,G	-0,63	0,03
FP2,T4,N2,G	-0,78	0,002
FP2,T4,N3,G	-0,615	0,037

¹Corrélations de Spearman

Tableau 35 : Corrélations entre le rappel total différé du RL RI 16 et certaines puissances spectrales dans la MA.

GERARD Fleur 2022 TOU3 1585

La macroarchitecture du sommeil comme empreinte de la pathologie.

Étude dans trois populations : Maladie d'Alzheimer précoce, encéphalites auto-immunes et population contrôle.

Thèse soutenue le 13 septembre 2022 au Centre d'Enseignements et de Congrès du CHU Pierre Paul Riquet de Toulouse.

RESUME EN FRANÇAIS :

Le sommeil, clé de la consolidation mnésique, est altéré dans la maladie d'Alzheimer (MA) et dans les encéphalites auto-immunes (EAI). Toutefois les données sur les types d'altérations du sommeil propres à chaque pathologie et leurs liens avec les troubles cognitifs sont encore parcellaires. Notre objectif est d'identifier un pattern de modifications spécifiques de l'architecture du sommeil dans ces deux entités. Sont comparés 15 patients atteints de MA précoce appariés à 15 sujets sains et 18 patients atteints d'EAI appariés à 18 contrôles, via une vidéo-polysomnographie (PSG, 21 à 27 électrodes EEG), une décomposition spectrale du signal EEG nocturne, ainsi qu'un bilan neuropsychologique cumulant des tests standards et "MA-Réal", un nouveau test écologique évaluant l'amnésie antérograde autobiographique. On retrouve un allègement du sommeil (augmentation de la proportion du sommeil léger N1, augmentation de la puissance dans les bandes de fréquences hautes en sommeil profond N3) dans les deux pathologies, avec des caractéristiques distinctes (diminution de la proportion de sommeil lent N2 dans la MA). Certaines modifications du sommeil sont également corrélées aux performances mnésiques. L'utilisation de PSG pourrait ainsi servir de biomarqueur supplémentaire pour aider au diagnostic et évaluer le pronostic des patients.

TITRE EN ANGLAIS : The macroarchitecture of sleep as a pathology fingerprint. Study in three populations : Early Alzheimer's disease, Autoimmune Encephalitis and control population.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique : Neurologie

MOTS-CLÉS : Sommeil, Maladie d'Alzheimer, Encéphalites Auto-Immunes, Mémoire, Macroarchitecture, Analyse spectrale.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Jonathan CUROT