

UNIVERSITÉ TOULOUSE III - PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse 2020/TOU3/2090

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Arthur SAVEROT

Le 14 décembre 2020 à Toulouse

**TROUBLES DU CYCLE VEILLE-SOMMEIL DANS LA MALADIE
D'ALZHEIMER**

Directrice de thèse : Madame la Professeure Anne ROUSSIN

JURY

Président : Monsieur le Professeur Bruno GUIARD
1er assesseur : Madame la Professeure Anne ROUSSIN
2ème assesseur : Monsieur le Docteur Pierre-Hervé LUPPI

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020**

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

Table des matières

Liste des abréviations.....	3
Liste des figures.....	5
Introduction.....	6
I . Epidémiologie.....	8
A . Un problème de santé publique - aspect médical.....	8
1 . En France.....	8
2 . Dans le monde.....	8
B . Le coût des soins – aspect économique.....	9
C . La projection sociale de la maladie.....	10
D . Préconisations.....	10
II . Physiopathologie.....	11
A . La pathologie amyloïde.....	12
B . La taupathie.....	14
C . L’inflammation.....	16
D Dysfonction mitochondriale et stress oxydatif.....	17
E . L’atteinte cholinergique.....	17
F . Physiopathologie globale.....	18
III . Les facteurs de risque.....	20
A . Facteurs de risque non modifiables.....	20
B . Facteurs de risque modifiables.....	20
IV . Physiologie du sommeil et des rythmes biologiques.....	22
A . Fonctions et physiologie des rythmes circadiens.....	23
B . Fonctions du sommeil.....	26
C . Physiologie du sommeil.....	27
D . Le système orexinergique.....	30
1 . Orexine et sommeil.....	30
2 . Orexine, homeostasie énergétique et alimentation.....	31
3 . Les neurones à MCH.....	32
V . Modifications de la structure du sommeil chez l’Homme.....	33
A . Sommeil et vieillissement.....	33

B . Troubles du cycle veille-sommeil.....	34
1 . Troubles des rythmes circadiens veille-sommeil.....	34
2 . Insomnies.....	35
3 . Le syndrome d'apnées du sommeil (AOS).....	36
4 . Autres troubles du sommeil.....	37
VI . Sommeil, rythmes circadiens et maladie d'Alzheimer.....	38
A . Des troubles du sommeil en amont de la maladie ?.....	38
1 . Troubles respiratoires du sommeil et maladie d'Alzheimer.....	40
B . Des troubles du sommeil pendant la phase préclinique ?.....	41
C . La maladie clinique responsable de troubles du sommeil ?.....	43
D . Quelles sont les origines de ces troubles du CVS ?.....	44
1 . Troubles de la transmission orexinergique.....	45
2 . Troubles des rythmes circadiens veille-sommeil.....	47
E . Une relation à double-sens.....	48
VII . Prévention et traitements.....	50
A . Prévention.....	50
1 . Prévention primaire – définition.....	51
2 . Prévention secondaire – définition.....	51
3 . Prévention tertiaire – définition.....	52
4 . L'hygiène de sommeil.....	53
a . Les mesures d'hygiène de sommeil.....	53
b . Exemples d'interventions.....	56
5 . Prise en charge des troubles respiratoires du sommeil.....	57
B . Traitements.....	58
1 . Action sur la transmission orexinergique.....	58
2 . Approche chronobiologique.....	60
a . La mélatonine.....	60
b . Agonistes des récepteurs à la mélatonine.....	64
c . La photothérapie.....	65
d . Couplage photothérapie/mélatonine.....	67
e . Mesures comportementales.....	68
Conclusion et perspectives.....	69
Bibliographie.....	73

Liste des abréviations

A.

AAC = angiopathie amyloïde cérébrale

Ach = acétylcholine

AOS = Apnées obstructives du sommeil

APP = Protéine précurseur de l'amyloïde

ARNm = Acide RiboNucléique messenger

B.

BF = prosencéphale basal

C.

CPAP = ventilation en pression positive continue

CVS = Cycle Veille-Sommeil

D.

DMN = Réseau du mode par défaut

DORAs = antagonistes duels des récepteurs à l'orexine

E.

EEG = ElectroEncéphaloGraphie ou ElectroEncéphaloGramme

EMG = ElectroMyoGraphie ou ElectroMyoGramme

EHPAD = Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

ESA = Equipe spécialisées Alzheimer

F.

FR = Facteur de risque

H.

HAS = Haute Autorité de Santé

I.

INSERM = Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

ISF = liquide interstitiel cérébral

L.

LC = locus coeruleus

LDT = noyau tegmental laterodorsal

LH = hypothalamus latéral

M.

MA = Maladie d'Alzheimer

MCH = Hormone concentrant la mélanine

N.

NFTs = enchevêtrements neurofibrillaires

P.

PPT = noyau pedonculopontin

S.

SCN = noyaux suprachiasmatiques

SDB = désordres respiratoires du sommeil

SL/SWS = Sommeil lent

SNC = Système nerveux central

SJSR = Syndrome des jambes sans repos

SP = Sommeil Paradoxal

T.

TMN = noyau tubéromammilaire

U.

USLD = Unité de soins de longue durée

V.

VLPO = noyau préoptique ventrolateral

vPAG = substance grise periaqueducule ventrale

W.

WASO = temps éveillé après endormissement

WK = éveil

Liste des figures

Figure 1. Schéma de l'hypothèse de la cascade amyloïde.....	13
Figure 2. Représentation des mécanismes possibles d'agrégation de protéine tau induite par A β	16
Figure 3. Horloge circadienne humaine et exemples de fonctions.....	24
Figure 4. Réaction de l'organisme à la lumière : variations circadiennes de la production de mélatonine.....	25
Figure 5. Réseaux de l'éveil.....	28
Figure 6. Réseaux du sommeil.....	29
Figure 7. Représentation schématique des différents troubles des rythmes circadiens.....	34
Figure 8. Déséquilibre de la balance veille et sommeil par hyperactivité relative des transmissions orexinergiques.....	46
Figure 9. La relation à double-sens entre le sommeil et la MA, créant un cercle vicieux.....	49
Figure 10. Définitions de la prévention dans la MA.....	53

Introduction

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative fréquente chez le sujet âgé qui représente en ce sens un problème important de santé publique. C'est le type de démence le plus fréquent, conduisant progressivement et irrémédiablement à la perte de fonctions intellectuelles dont la mémoire est l'exemple typique. Selon la définition de l'OMS, « la démence est un syndrome, généralement chronique ou évolutif, dans lequel on observe une altération de la fonction cognitive (...) plus importante que celle que l'on pourrait attendre du vieillissement normal. Elle affecte la mémoire, le raisonnement, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage, le langage et le jugement. La conscience n'est pas touchée. Une détérioration du contrôle émotionnel, du comportement social ou de la motivation accompagne souvent, et parfois précède, les troubles de la fonction cognitive. ».

Ce déclin cognitif, auquel peuvent donc s'ajouter des troubles comportementaux, aboutit à une perte d'autonomie qui va rendre nécessaire la présence quasi-permanente d'un aidant, de soignants et aboutir dans un grand nombre de cas en une institutionnalisation. La démence de type Alzheimer est connue pour présenter comme trouble cognitif le plus fréquent et précoce une amnésie, causée par des atteintes au niveau de l'hippocampe et du cortex entorhinal.. On observe également chez les malades ce que l'on appelle un syndrome aphaso-aproxo-aphasique. Le patient présentera alors des problèmes d'expression, de compréhension, de langage, des difficultés dans la reconnaissance des objets et personnes ainsi qu'une incapacité à effectuer des gestes simples du quotidien. Ainsi, peu à peu le patient devient totalement dépendant, d'autant plus que des troubles non-cognitifs comme des troubles de l'humeur, du comportement, de la personnalité, psychotiques ou encore d'éléments de conduite élémentaire (sommeil, appétit) peuvent s'ajouter au tableau global.

Depuis quelques années, de nombreux chercheurs s'intéressent aux perturbations des rythmes biologiques, et notamment du cycle veille-sommeil, fréquemment associées à la maladie d'Alzheimer. En effet, on observe chez nombre de patients déments des troubles du sommeil se traduisant entre autres par une somnolence diurne et une fragmentation du sommeil nocturne pouvant être associée à des déambulations ou une confusion... Considérer la maladie d'Alzheimer comme une maladie des rythmes biologiques et étudier les liens entre le cycle veille-sommeil et sa physiopathologie semble alors être une démarche pertinente, et ce d'autant plus que les troubles du sommeil sont très fréquents au sein de la population française...

L'objectif de de cet exposé est de proposer la documentation des liens connus entre la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer et les perturbations du cycle veille-sommeil. Pour cela nous consacrerons d'abord une première partie synthétique traitant d'une part de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer puis d'autre part des bases physiologiques du sommeil en définissant notamment ses rôles et ses troubles associés. Par la suite, nous essaierons dans une deuxième partie de tisser un lien entre la maladie et les troubles du sommeil, selon l'état d'avancement de la pathologie. Pour terminer, en utilisant les informations obtenues dans les parties antérieures, nous étudierons de nouveaux moyens de lutte contre cette pathologie. Ces derniers pourront être pharmacologiques (modulation du sommeil) ou des mesures préventives favorisant une meilleure qualité de sommeil de la population (à risque ou non) et pouvant apporter des résultats dans la diminution de l'incidence de la MA.

I. Epidémiologie

Les démences sont des pathologies caractérisées par un déclin des fonctions cognitives, comportementales et fonctionnelles. Parmi elles, la maladie d'Alzheimer représente la forme la plus commune (60 à 70 % des cas) mais on peut également citer les démences la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy ainsi que la démence fronto-temporale [1]. La MA est également la maladie neurodégénérative la plus fréquente en France [2] et va être responsable, de symptômes majeurs comme une amnésie, une aphasie, une agnosie et une apraxie aboutissant plus généralement à une perte d'autonomie importante justifiant une institutionnalisation. Les démences représentent une charge lourde en France et dans le monde entier en terme de santé publique et l'OMS a d'ailleurs préconisé, dans des rapports en 2012 et 2015, de considérer la MA et les démences comme une priorité majeure de santé publique [3][4].

A. Un problème de santé publique - aspect médical

1. En France

Actuellement, en France, 900 000 personnes sont atteintes par la maladie d'Alzheimer, bilan qui devrait être porté à 2,1 millions d'ici 2040 chez les plus de 65 ans [5]. 1 à 2 % des cas ont moins de 65 ans (il s'agit principalement des formes familiales héréditaires évoquées dans le chapitre « facteurs de risque ») [5][9-10], tandis qu'au-delà de 65 ans, 2 à 4 % des personnes et au-delà de 80, 15 %. On note également que les femmes sont plus touchées que les hommes, avec un sex-ratio de 1,5. On dénombre 225000 personnes diagnostiquées par an, soit un nouveau cas toutes les trois minutes [5]. De plus, comme toutes les maladies chroniques lourdes, les victimes ne sont pas seulement les personnes atteintes, on compte en effet deux à trois millions de personnes directement concernées par la maladie en incluant les aidants [6]. Ces derniers sont en effet indispensables dans la prise en charge de la MA et des démences, étant donné qu'elles représentent la première cause de dépendance lourde du sujet âgé et la première cause d'entrée en institution [7].

2. Dans le monde

En 2015, on estime à environ 50 millions le nombre de personnes affectées par une démence dont 35 millions par la MA dans le monde [8]. Au niveau de la population, la situation évolue rapidement : on dénombre chaque année près de 10 millions de nouveaux cas. Les données présentées ici incluent tous les types de démence car au niveau mondial, les chiffres sont

publiés ainsi, mais les tendances sont semblables pour la MA. Environ 5 % des personnes âgées de plus de 60 ans sont atteints de démence et 20 % au-delà de 80 ans [11]. Le taux de prévalence double donc tous les 5 ans. On estime, à l'horizon 2050, qu'il y aura 152 millions de personnes touchées par une démence [5]. D'après certaines projections, la maladie d'Alzheimer spécifiquement devrait toucher en 2030 et 2050 respectivement 74,7 et 131,5 millions de personnes [11].

B. Le coût des soins – aspect économique

La maladie d'Alzheimer est la première cause de dépendance et d'institutionnalisation du sujet âgé, à cause de la perte d'autonomie engendrée chez les patients (en France par exemple, on compte 250 000 malades d'Alzheimer en institution sur 850 000 selon le rapport de la fondation Médéric Alzheimer [12]). Trois types de coûts sont à calculer : les coûts médicaux directs, les coûts de soins sociaux directs (employés et soins professionnels à domicile, résidences, institutions pour personnes âgées...) ainsi que le soin des coûts informels (non payés, souvent prodigués par un aidant). Selon le « World Alzheimer Report » [8] de 2015 s'intéressant à l'impact global des démences, leur coût s'élève à 818 milliards de dollars américains (contre 604 en 2010 soit une augmentation de 35,4%) soit 1,01 % du PIB mondial. Ils pourraient s'élever à 2000 milliards de dollars à l'horizon 2030.

En France, selon le rapport de la fondation Médéric Alzheimer, le coût de la maladie d'Alzheimer serait de 32 milliards d'euros par an. 5,3 milliards pour les coûts médicaux et paramédicaux du secteur sanitaire (hospitalisation, soins paramédicaux de ville, médicaments, établissement du diagnostic), 3,7 pour la prise en charge des soins par le secteur médicosocial (EHPAD, USLD, ESA), 14 pour l'aide informelle prodiguée par l'entourage (hygiène, aide à la marche et aux activités de la vie quotidienne) ainsi que 9,3 pour la prise en charge professionnelle de la dépendance (4,3 à domicile, 1,4 en institution et 3,6 en coûts d'hébergement) [12]. Cela correspond alors à 37000 euros par an et par patient en comptabilisant les 850 000 malades. Selon la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie, pour un résident, le coût médian d'un EHPAD (prix hébergement et tarif dépendance) en 2018 en France est de 1 977 euros par mois [13] (pour une retraite médiane de 1760e [14]). Cela représente donc un coût massif pour les 250000 patients institutionnalisés à cause de la maladie d'Alzheimer et leur entourage. De plus, le délai moyen d'attente en EHPAD public est d'environ 8 mois selon UFC que choisir et avec le vieillissement de la population, ce temps devrait être amené à augmenter lui aussi considérablement. La maladie et les démences apparentées représentent donc une charge économique très importante pour notre société et les patients touchés, soit 1,5 % du PIB et cette

proportion devrait s'accroître dans les prochaines années du fait du vieillissement attendu de la population française. [15]

C. La projection sociale de la maladie

La projection sociale de la maladie est aujourd'hui très négative, faisant notamment écho à la « folie » dans l'imaginaire collectif. C'est notamment le cas car les démences sont méconnues. Selon le « World Alzheimer Report » de 2019 [16], 2/3 de la population mondiale et 62 % des professionnels de santé dans le monde pensent que la démence fait partie du vieillissement normal. 60 % du grand public ne pense pas qu'il existe des services adéquats pour les personnes atteintes de démences et pour les aidants et 40 % que les professionnels de santé ignorent les personnes atteintes de démence. Les patients et aidants se sentent parfois honteux vis à vis de leur entourage. Ainsi 35 % des aidants dans le monde a déclaré avoir déjà caché le diagnostic de démence d'un membre de la famille à au moins une personne. Les patients sont également moqués (en Asie du Sud-Est et en Afrique par exemple, près de 2/3 des personnes atteintes de démence ont déclaré que des gens avaient plaisanté au sujet de leurs symptômes) et ont une diminution de leur qualité de vie conséquente, notamment au niveau du traitement qu'ils subissent dans leurs relations amoureuses et intimes. Les aidants quant à eux, du fait de leur rôle et de leurs responsabilités, sont 50 % à déclarer que leur santé s'est détériorée et 60 % que leur vie sociale a été altérée.

D. Préconisations

Le rapport de 2015 préconise qu'étant donné les coûts sociétaux de la maladie (tant en termes économiques et sociaux qu'individuels), la recherche sur les démences devrait être augmentée. Comme nous l'avons vu, les démences ne posent pas problème seulement au niveau de la santé de l'individu touché mais également au sein de leur entourage jouant le rôle d'aidant. Il est donc un problème de santé, social et économique. Selon le rapport, les investissements à effectuer doivent être équilibrés entre la prévention, le traitement, les soins et le remède. Ici nous nous intéresserons notamment à l'aspect préventif car, étant donné qu'aujourd'hui, les essais cliniques ne sont pas encore fructueux, l'identification de facteurs de risque et la protection de la population vis à vis de ces derniers paraît pertinente et importante. De plus, les méthodes d'imagerie progressant, certains mécanismes expliquant notamment les liens entre qualité du sommeil, risque cognitif et maladie d'Alzheimer ont pu être mis en évidence et pourront pourquoi pas faire l'objet de mesures de prévention. [17] Nous étudierons également de nouvelles voies pharmacologiques qui pourraient être utiles dans la prise en charge de la pathologie.

II. Physiopathologie

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative progressive multifactorielle qui aboutit à la forme la plus fréquente de démence de l'adulte. Elle est caractérisée par une perte progressive des fonctions cognitives, une perte de mémoire, une altération des fonctions synaptiques avec perte neuronale massive, aboutissant à une perte d'autonomie et une mort prématurée. Les symptômes cognitifs sont principalement dus à l'atteinte de régions cérébrales responsables de la transmission cholinergique que l'on sait importante pour les fonctions cognitives et notamment mnésiques. Ainsi, logiquement, les traitements actuels sont axés sur la restauration de l'activité cholinergique normale par le biais soit d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (rivastigmine, galantamine, donepezil, produisant une action directe) soit de l'inhibition de l'activité glutamatergique via la memantine (produisant une action indirecte).

Aujourd'hui, il n'existe pas réellement d'alternative à ces molécules pour lutter contre la maladie et leur efficacité est modeste et ne fait pas en tout cas pas consensus. Leur service médical rendu a d'ailleurs été réévalué comme insuffisant par la Commission de la transparence de la HAS en 2016 et leur déremboursement par l'Assurance Maladie a par la suite été déclaré depuis le 1^{er} août 2018. Cependant, si la HAS estime qu'ils ne sont pas suffisamment efficaces et que le rapport bénéfice-risque qui leur est associé est insuffisant, ce n'est pas le cas des sociétés savantes telles que la Fédération des Centres Mémoire, la Fédération Française de Neurologie, la Société Française de Neurologie, la Société Française de Gériatrie et de Gérontologie, la Société de Neuropsychologie de Langue Française, l'Association des neurologues Libéraux de Langue Française ainsi que France Alzheimer. Ces dernières estiment que, d'après les dernières données scientifiques, la balance bénéfice/risque est favorable [18-20] et que donc, leur efficacité sur les symptômes est réelle (et d'autant plus en synergie avec des mesures non pharmacologiques) et leur profil de sécurité est assuré et bien connu [21].

Dans tous les cas, ces traitements sont purement symptomatiques et, même s'ils sont capables de diminuer l'intensité des symptômes cognitifs et de réduire certains comportements problématiques, n'ont donc aucune action sur les mécanismes de fond de la maladie. Or, une connaissance profonde de ces derniers est nécessaire afin de trouver des traitements capables de modifier la physiopathologie de la MA. Si aucun traitement de fond n'a encore aujourd'hui été trouvé, par manque de connaissances précises sur les mécanismes de la maladie, énormément de progrès ont été effectués. Depuis la première description de la maladie effectuée par le Dr Alois Alzheimer en 1905, de nombreux processus responsables de la physiopathologie de la maladie ont été identifiés. On sait maintenant que ce désordre multifactoriel est causé par plusieurs mécanismes, les deux plus connus et caractéristiques étant les dépôts amyloïdes et

la dégénérescence neurofibrillaire due à une taupathie auxquels on peut ajouter une inflammation (associant microgliose et une astrogliose), une perte synaptique et neuronale ainsi qu'une atrophie cérébrale marquée [22-26]. Ils sont en eux-mêmes toxiques pour le système nerveux et sont en plus responsables comme nous allons le voir d'une inflammation et d'un stress oxydatif qui auto-entretient le processus pathologique associé.

A. La pathologie amyloïde

On observe dans le cerveau des patients atteints de la maladie, majoritairement dans la substance grise, ce que l'on appelle des dépôts amyloïdes. Ce sont des agrégats protéiques sous forme de structure insoluble en feuillet β plissé. Biochimiquement, ils sont dus à une agrégation et une compaction de plus en plus importante du peptide $A\beta$. Ce dernier est un fragment issu du clivage protéolytique d'une glycoprotéine transmembranaire, l'APP (pour amyloid precursor protein), protéine ubiquitaire présente chez toutes les espèces animales et dans tous les types cellulaires). La fragmentation d'APP s'effectue par l'intermédiaire d'enzymes dites sécrétases capables d'agir sur des sites spécifiques. Parmi elles, l' α -secretase est responsable de la voie métabolique dite « non amyloïdogénique », plutôt neuroprotectrice (figure 1. partie gauche) et La β -secretase est, quant à elle, le point de départ de la voie « amyloïdogénique » (figure 1. partie droite). Cette dernière enzyme clive APP de manière à produire à terme les peptides $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$ et c'est notamment ce dernier peptide qui est la clef du mécanisme physiopathologique de la pathologie amyloïde. Par une séquence spontanée d'agrégation et de compaction, $A\beta_{42}$ va être capable de former des dimères, des oligomères puis des protofilaments, des filaments et enfin des fibrilles qui seront responsables de dépôts en feuillets β plissés non solubles que l'on appellera plaques amyloïdes ou plaques séniles. C'est ce qu'on appelle l'hypothèse de la cascade amyloïde (figure 1).

Les oligomères d' $A\beta_{42}$ sont issus de la coopération entre les neurones et les astrocytes et sont cytotoxiques. Ils induisent un stress oxydatif et promeuvent l'hyperphosphorylation de la protéine tau (que nous étudierons dans la partie suivante), résultant en effets cytotoxiques sur les synapses et les mitochondries induisant le processus neurodégénératif. Les fragments $A\beta_{40}$ quant à eux ne présentent pas les mêmes capacités d'agrégation et sont donc moins nocifs : c'est l'augmentation du ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ dans la MA qui va notamment être un marqueur de l'évolution de la maladie ainsi que de la formation de plaques séniles.

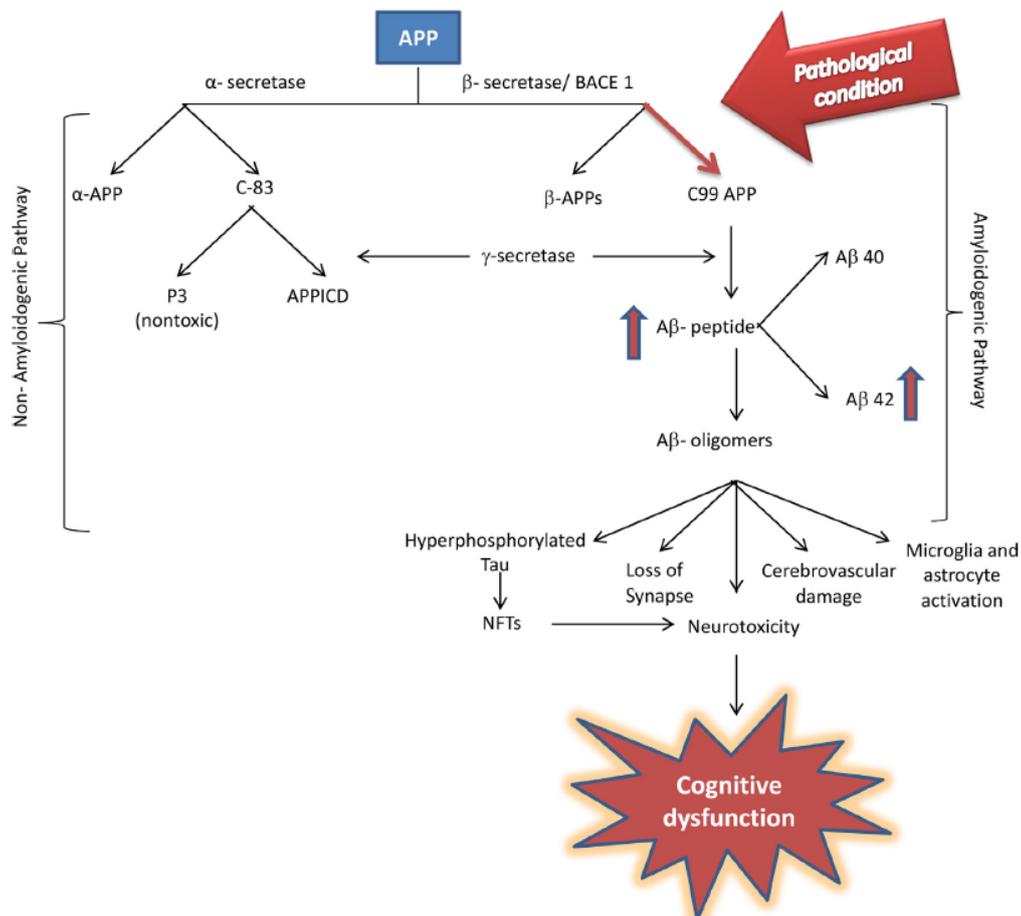


Figure 1. Schéma de l'hypothèse de la cascade amyloïde [27]

A gauche, la voie non-amyloïdogénique, non pathogène et à droite, la voie amyloïdogénique pathogène. Dans la physiopathologie de la MA, il existe un déséquilibre entre ces deux voies, en faveur de la voie amyloïdogénique, qui va engendrer une dysfonction cognitive.

Histologiquement, les dépôts amyloïdes vont être responsables de structures extracellulaires localisées dans le parenchyme cérébral appelées plaques amyloïdes, plaques séniles ou encore plaques neuritiques, qui sont des structures caractéristiques de la maladie. Quand ces dépôts sont retrouvés dans la paroi des vaisseaux sanguins, on appelle cela une angiopathie amyloïde cérébrale (AAC). Cela se caractérise par des dommages neurovasculaires, par vasoconstriction pathologique et altération des parois, favorisant le processus d'inflammation.

La formation des plaques serait un phénomène tardif dans l'évolution de la maladie [28] et ce sont les oligomères A β 42 qui seraient les premiers responsables de la destruction de l'intégrité des fonctions cérébrales par altération des fonctions synaptiques [28], avant agrégation finale sous forme de plaques séniles. Cependant, ces dernières, une fois formées, peuvent être responsables

d'une activation de la microglie qui, jouant son rôle de cellule immunitaire et sécrétant des cytokines pro inflammatoires (IL-1 β , TNF α , IFN γ), va créer un environnement inflammatoire nocif. S'en suit une activation des neurones et astrocytes de la région qui vont par réaction produire davantage d'oligomères A β 42, favorisant ainsi leur dispersion. Ce dernier point est particulièrement important pour la suite : les peptides amyloïdes sont des produits du métabolisme neuronal et leur quantité est intimement liée à l'activité neuronale (leur production augmente en parallèle de l'activation des cellules). Par ailleurs, il a été observé que les oligomères A β 42 étaient capables de se propager par « contagion » aux cellules environnantes (astrocytes, oligodendrocytes...) qui deviendront à leur tour productrices d'A β [28][29], accélérant ainsi le développement de la pathologie. Ce résultat a notamment été observé in vivo chez des animaux chez lesquels une injection de protéines amyloïdes cérébrales malformées était capable d'induire une amyloïdogenèse (de manière similaire aux prions). [29] Ce phénomène s'observe également avec les protéines tau hyperphosphorylées et induit de la même manière la destruction des oligodendrocytes, cellules ayant un rôle métabolique important pour le fonctionnement neuronal.

Pour conclure, on observe dans la MA des facteurs favorisant la nocivité de la « voie amyloïdogénique » : l'augmentation de la production de peptides A β , du ratio A β 42/A β 40 et des dépôts amyloïdes ainsi que la diminution de la clairance d'A β (par dépassement des capacités de l'organisme). Ces phénomènes vont précocement induire la destruction neuronale et neurovasculaire par la présence en grande quantité d'oligomères A β 42. D'autre part ils vont également permettre la formation de plaques séniles responsables de réactions inflammatoires via notamment l'activation de la microglie. Le tout aboutissant à une neurodégénérescence aboutissant à des dysfonctions cognitives puis une démence.

B. La taupathie

La protéine tau est, physiologiquement, essentielle dans la stabilité des microtubules qui vont être déterminants pour la conservation ou la modification de la structure de la cellule, la communication intracellulaire... Le processus responsable de cet aspect de la pathologie est une polymérisation excessive de protéines tau hyperphosphorylées constituant des enchevêtrements neurofibrillaires (ou fibres tortueuses ou NFTs pour Neurofibrillary Tangles) intracellulaires responsables de pertes neuronales et synaptiques. Les facteurs favorisant cette hyperphosphorylation sont ceux activant la réponse immunitaire (via l'activation de la microglie et des astrocytes), les dépôts amyloïdes en font donc partie. La libération de molécules pro-inflammatoires comme NF-kB, TNF α , ou autres interleukines, en plus de provoquer des dommages neuronaux va induire une activation de nombreuses kinases (enzymes responsables de phosphorylation), aboutissant à l'hyperphosphorylation des protéines tau intracellulaires et ainsi

à leur agrégation en NFTs insolubles. Tau n'est alors plus capable d'interagir avec les microtubules et donc d'assurer sa fonction. Ainsi, les neurones vont perdre de leur fonction et notamment de plasticité cérébrale, causant à terme une neurodégénérescence et participant au déclin cognitif.

Des travaux chez les souris ont montré que des taux élevés de protéine tau (et l'hyperphosphorylation qui s'en suit) étaient induits par de fortes concentrations en peptide Aβ [30]. De nombreux modèles in vitro et in vivo supportent en effet l'hypothèse d'une interdépendance entre l'accumulation de peptides Aβ et l'agrégation de protéine tau. [31-32] Directement ou indirectement, les protéines amyloïdes pathologiques sont capables de favoriser l'hyperphosphorylation de protéine tau, comme l'expose la figure ci-dessous. Parmi les mécanismes théorisés, on retrouve : les interactions directes entre Aβ et les neurones, l'inflammation induite par Ab, ou encore l'interaction directe entre les protéines Aβ pathologiques et les protéines tau, aboutissant à leur hyperphosphorylation [30].

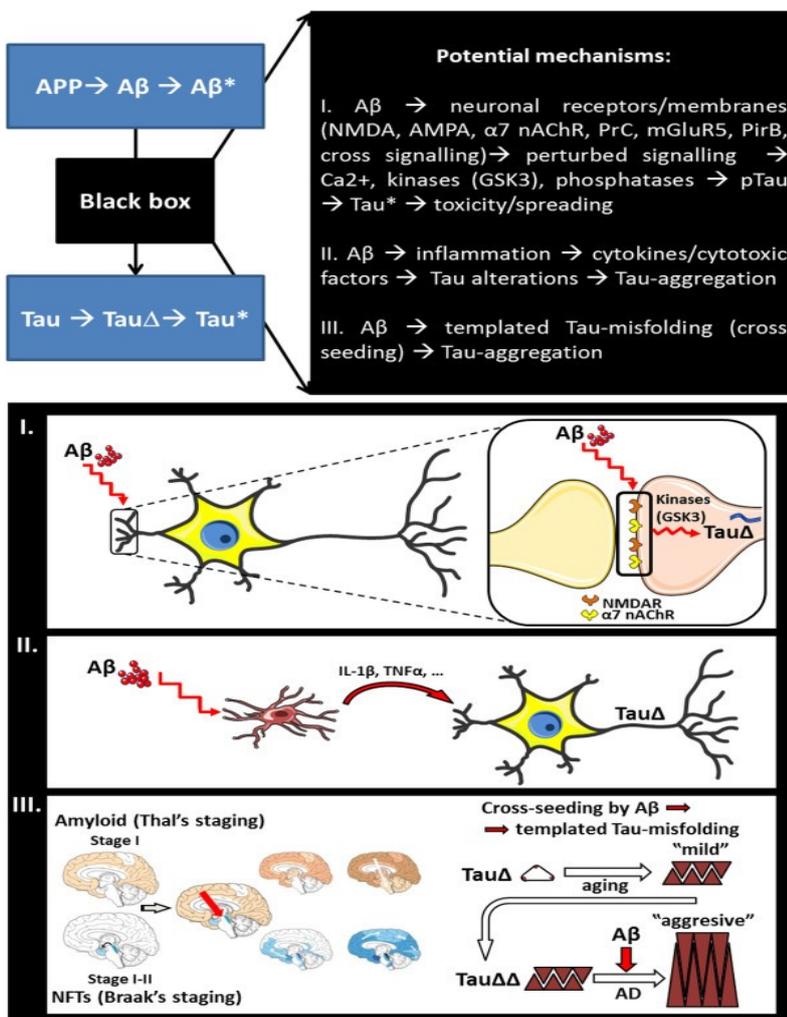


Figure 2. Représentation des mécanismes possibles d'agrégation de protéine tau induite par Aβ.

Modifié à partir de Servier Medical Art et de Jucker, Walker et al [31], Thal et al [32] et Braak et Braak et al. [33]

C. L'inflammation

Le processus inflammatoire est une caractéristique importante de la MA. Comme nous l'avons vu, les peptides A β , et notamment sous forme de plaques, sont capables de déclencher une réaction inflammatoire. Il a par la suite été démontré que cette dernière était capable d'exacerber la pathologie amyloïde ainsi que la taupathie [34-35]. La microglie est ainsi un point central de l'évolution de la MA. En effet, son activation a un double effet sur la progression de la pathologie. D'une part on observe, par stimulation de la phagocytose, une augmentation de la clairance et de la dégradation du peptide A β . Cela se concrétise par une réduction de son accumulation et donc une du risque de neurotoxicité et de dépôts amyloïdes cérébraux. Cependant cet effet est largement compensé à terme par l'activation prolongée de la microglie qui provoque la libération de cytokines pro-inflammatoires contribuant aux dommages et pertes neuronaux. Dans la MA, on a donc un déséquilibre entre la réponse immunitaire favorable et défavorable, en faveur de la deuxième.

D'autre part, les plaques A β formées vont être responsables d'une inflammation locale et donc de la présence de hautes concentrations en cytokines pro-inflammatoires, qui elles-mêmes favorisent la production d'A β et l'hyperphosphorylation de tau, créant un cercle vicieux difficilement contrôlable. D'autre part, l'angiopathie amyloïde, par endommagement des vaisseaux, va également induire un recrutement de facteurs inflammatoires se surajoutant à cette cascade physiopathologique.

D. Dysfonction mitochondriale et stress oxydatif

Les mitochondries subissent une atteinte causée par les pathologies amyloïde et tau. Leur métabolisme oxydatif est ainsi perturbé, aboutissant à une mort neuronale précoce. [36-37] Cette dysfonction mitochondriale est associée à un dépassement des mécanismes antioxydants physiologiques. Non seulement ces derniers sont altérés mais en plus les fragments A β accumulés favorisent la production de facteurs pro-oxydants [38] pouvant provoquer des altérations de l'ADN. Ce stress oxydatif induit par la MA est un facteur essentiel de l'évolution de la pathologie. De manière caractéristique des maladies neurodégénératives, il existe un cycle entre stress oxydatif et inflammation, l'un entretenant l'autre. [38-39] Ces pathologies, comme lors du vieillissement dans une moindre mesure, sont en effet accompagnées d'un niveau d'oxydation des protéines, lipides et acides nucléiques élevé [40].

E. L'atteinte cholinergique

Depuis les années 1970, l'hypothèse la plus explorée pour expliquer le déclenchement des symptômes de la maladie est l'hypothèse cholinergique. Les fonctions cholinergiques seraient affectées à un stade précoce de la maladie, notamment au niveau du prosencéphale basal (BF pour basal forebrain) et seraient responsables des dysfonctions cognitives. En effet, les analyses de cerveaux post-mortem ainsi que la mesure des niveaux de choline acetyltransferase (CAT, enzyme responsable de la synthèse de l'acétylcholine (Ach)) chez les patients MA ont permis de mesurer respectivement la perte de neurone et la perte de fonction [41-42], et ce notamment dans les régions néocorticales et hippocampiques [43]. L'Ach est un neurotransmetteur connu pour jouer un rôle dans la modulation de l'apprentissage, de la mémoire et de diverses fonctions cognitives [44-45] et même dans des fonctions comportementales [46]. L'approche thérapeutique logique est alors celle d'une restauration de la fonction cholinergique. Cependant, même si une amélioration légère à modérée est observée avec des traitements cholinergiques, ils restent insuffisants pour ralentir ou bloquer la maladie [47]. En effet, si la transmission cholinergique joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la maladie, elle ne représente aucunement sa cause.

Le prosencéphale basal est la structure cérébrale la plus importante dans la production d'Ach et par extension la structure efférente cholinergique principale du système nerveux central (SNC). Un noyau est particulièrement dans la transmission cholinergique : le noyau basal de Meynert ou *nucleus basalis* (nbM). Ce dernier fournit des afférences au neocortex tout entier [48] par l'intermédiaire d'un groupe de neurones, dit Ch4, qui représente le plus important des 4 groupes de neurones cholinergiques du prosencéphale basal (jusqu'à 90 % des neurones de ce noyau sont cholinergiques). [48] Aux stades précoces de la maladie, la perte neuronale cholinergique est notable au sein du cortex entorhinal et du prosencéphale basal. Ce dernier est par la suite particulièrement touché et, aux stades plus avancés de la maladie, c'est jusqu'à 90 % de ses neurones cholinergiques qui sont perdus. Concrètement, on peut assimiler la perte cholinergique centrale lors de la physiopathologie de la MA à la dégénérescence du nBM. [50-51]

Physiologiquement, Ch4 émet des projections vers toutes les structures néocorticales mais ce sont celles innervant les régions temporales qui sont les plus touchées dans le vieillissement de type Alzheimer. Cela rend cohérent les atteintes notables de la mémoire et du langage chez ces patients. Point particulièrement important pour cet exposé également, le nBM joue un rôle dans la régulation de l'éveil/de la vigilance ainsi que du cycle veille-sommeil (CVS). [50] Or, on sait que l'intégrité de ce dernier est essentielle pour la préservation d'un grand nombre de fonctions cognitives. [49] Il est d'ailleurs également intéressant de signaler que les transmissions cholinergiques centrales suivent un rythme circadien avec notamment des taux élevés pendant

l'éveil (WK) et le sommeil paradoxal (SP) en comparaison à ceux observés pendant le sommeil lent (SL). [49-50] Cela pourrait également expliquer les résultats modérés de médicaments visant à restaurer la fonction cholinergique dans la maladie : il semble important de prendre en compte l'heure d'administration et la demi-vie de la molécule afin d'être le plus efficace dans la prise en charge. [50]

On sait qu'il existe des troubles des rythmes biologiques en lien avec l'âge lors de l'évolution de la MA que nous développerons ultérieurement. Cette dysfonction cholinergique et notamment du BF pourrait-elle être jouer un rôle dans les troubles du cycle veille-sommeil observés dans la MA ?

F. Physiopathologie globale

Il existe donc plusieurs phénomènes biologiques entremêlés qui permettent d'obtenir une idée globale des mécanismes ayant cours dans le cerveau d'une personne atteinte par la MA. La pathologie amyloïde en est un élément clef. En effet, les oligomères A β 42 (de manière précoce) puis les plaques séniles obtenues par leur agrégation (plus tardive), sont capables de favoriser directement ou indirectement un stress oxydatif, un environnement inflammatoire, une agrégation de protéine tau, une dysfonction mitochondriale qui aboutiront à terme à une altération des fonctions synaptiques et une mort neuronale. Un cercle vicieux se crée ensuite, chaque élément pris séparément pouvant en favoriser d'autres... Les atteintes notables sont principalement cognitives et mnésiques, par altération des réseaux cholinergiques cérébraux et notamment du BF, dont il est intéressant de noter qu'il est impliqué dans la régulation du CVS.

Empêcher la formation de peptides A β semble donc être une voie intéressante afin de limiter la physiopathologie de la MA. Pour cela, déterminer des facteurs favorisant leur production ou diminuant leur clairance est nécessaire. De nombreuses thérapeutiques sont d'ailleurs en cours de recherche à ce sujet (vaccins, inhibiteurs de sécrétases...) mais peinent à montrer des résultats probants. Viser la pathologie amyloïde seule ne semble pas suffisant pour lutter efficacement contre la maladie qui, nous l'avons vu, une fois déclarée, met en jeu beaucoup d'acteurs. [52] Cependant, si lutter contre la pathologie amyloïde une fois déclarée est insuffisant, il pourrait être intéressant d'associer cette voie d'action à une autre pour obtenir des effets plus probants. Sinon, empêcher l'apparition de la maladie amyloïde, notamment par certains axes de prévention pourrait être pertinent. Car si les troubles cognitifs dans la MA sont aujourd'hui les plus connus, ils ne sont pas les seuls aspects cliniques importants. On observe également dans cette pathologie une dérégulation des rythmes circadiens et notamment veille-sommeil. Et c'est sur ces derniers que

nous allons focaliser notre exposé, en essayant de déterminer les rôles que tiennent ces perturbations dans la physiopathologie de la MA que nous venons de décrire.

III. Les facteurs de risque

La MA est une maladie multifactorielle causée par l'interaction entre facteurs génétiques et environnementaux. Il existe des facteurs de risque ainsi que des facteurs protecteurs de l'apparition et du développement de la maladie. Nous allons brièvement les citer en nous attardant principalement sur les facteurs modifiables, pouvant faire l'objet de mesures préventives.

A. Facteurs de risque non modifiables

La majorité des cas de MA sont sporadiques, c'est à dire sans cause génétique. Le facteur de risque principal est l'âge : le taux de prévalence double tous les 5 ans à partir de 65 ans jusqu'à atteindre 20 % de la population à 80 ans. A l'âge peut ensuite s'ajouter un risque génétique. Parmi eux, le principal est l'allèle e4 de du gène codant pour l'apolipoprotéine E ou ApoE (65 % des cas pour 20 % de la population). 10 % des porteurs hétérozygotes et 33 % des porteurs homozygotes de cet allèle auront développé la MA à 75 ans. Ce type de population « commence à faire l'objet de travaux spécifiques pour préparer des programmes de prévention secondaire » d'après le Haut conseil de la santé publique, méthodes de prévention que nous étudierons dans la dernière partie de cet exposé. [53]

Il existe aussi des formes précoces de la maladie, c'est à dire à déclenchement avant 65 ans. Ce sont des formes génétiques/familiales qui se transmettent selon un mode autosomique dominant et sont dus à des mutations de gènes impliqués dans la voie amyloïdogène (APP ou présénilines PS1 et PS2). Cependant, elles ne représentent que 5 % des cas [54]

Nous ne rentrerons pas dans les détails de ces FR sur lesquels, finalement, il n'est pas possible d'agir directement pour nous concentrer sur ceux sur lesquels des actions sont possibles pour diminuer la prévalence et l'incidence de la maladie, et notamment **le sommeil**.

B. Facteurs de risque modifiables

On sait que la MA est une maladie multifactorielle. L'identification des différents facteurs modifiables favorisant son développement est donc critique pour la réussite de la prévention et de la prise en charge de la pathologie. On connaît aujourd'hui par exemple l'importance des facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, diabète, obésité, hypercholestérolémie, athérosclérose...) ainsi

que des facteurs psychosociaux (niveau d'éducation, d'engagement social, activité professionnelle...) en tant que FR de la MA. Par exemple, le niveau d'éducation permet la constitution d'une réserve cognitive plus importante favorisant les mécanismes de compensation lors d'un déficit neuronal [55-56]. C'est d'ailleurs pour cela qu'on a vu la prévalence des démences diminuer jusqu'à rejoindre celle des hommes au cours de ce siècle. Elles étaient en effet bien moins éduquées il y a cent ans de par la place sociale accordée au genre féminin. Aujourd'hui, grâce aux avancées sociales obtenues par les femmes et même si l'égalité homme-femme n'est pas encore totalement acquise, l'égalité devant l'éducation tend à gommer ces différences face aux démences. Le régime méditerranéen, l'activité physique ou les activités sociales semblent eux aussi protecteurs mais sans doute en partie vis à vis de leur bénéfice sur la santé cardiovasculaire ou psychique [57-58]. D'ailleurs, d'un point de vue psychique, la dépression semble être un facteur de risque de démence et de MA [59-60] mais les résultats des études ne sont pas forcément convaincants.

Le sommeil peut également représenter un FR de MA. Il se modifie au cours du vieillissement physiologique, tant en quantité qu'en qualité, et la prévalence des troubles du sommeil augmente avec l'âge. Or, il a été montré qu'une fragmentation accrue du sommeil pouvait être responsable d'une diminution des performances cognitives et, chez les personnes démentes, on observe une diminution de la qualité du sommeil ainsi qu'une augmentation de la prévalence des troubles du sommeil en comparaison à la population générale du même âge. Une méta-analyse [61] associe d'ailleurs à une augmentation de 49 % le risque de MA chez les sujets atteints de troubles du sommeil, quels qu'ils soient (19 % de risque supplémentaire (à l'exception de l'insomnie) pour les démences toutes causes confondues).

Il pourrait également exister un lien entre la consommation de benzodiazépines et le risque de survenue de démence, même si le lien de causalité n'a pas encore été formellement établi. [53] Étant donné leur large utilisation comme hypnotiques et leur emploi très fréquent chez les personnes âgées de fait plus à risque de démences, cela nous intéresse particulièrement. Réguler le sommeil en amont pourrait non seulement être bénéfique sur la maladie mais permettrait également d'éviter un usage fréquent de benzodiazépines et ainsi éviter les effets indésirables associés.

Les liens entre les troubles du sommeil et l'apparition de démence sont donc établis et les troubles du sommeil seraient un FR d'apparition de la MA. Cependant, il est parfois difficile de déterminer si les troubles du sommeil influencent directement ou indirectement la maladie ou bien s'ils en sont une cause ou un symptôme... Par exemple, des troubles du sommeil peuvent être d'une part des FR de déclin cognitif mais également des FR cardiovasculaires, eux-mêmes FR de

déclin cognitif... [62] Le sommeil n'est donc peut-être pas directement un facteur capable de modifier la physiopathologie de la maladie. Pour déterminer au mieux cela, il faut mettre en place des études de suivi de patients de longue durée, associant dans l'idéal imagerie, recherche de biomarqueurs, suivi polysomnographique... Ces études sont longues, complexes et coûteuses mais, en l'absence de traitement curatif de la maladie, il est important d'explorer de manière précise et profonde des pistes alternatives aux voies connues actuellement. Nous nous proposons par la suite de faire le bilan des recherches effectuées traitant du lien entre les troubles du sommeil et les rythmes circadiens veille-sommeil afin de déterminer s'ils peuvent représenter un levier intéressant d'action et de prévention dans la lutte contre la MA. Mais d'abord, il semble important d'exposer les fonctions et la physiologie du sommeil ainsi que ses perturbations, que l'on peut retrouver chez l'Homme.

IV. Physiologie du sommeil et des rythmes biologiques

Le sommeil et les rythmes circadiens sont intimement liés et influent l'un sur l'autre. Etant donné leur importance présumée dans la physiopathologie de la MA, il semble important d'en décrire les rôles, les mécanismes physiologiques et les interactions qu'ils entretiennent.

A. Fonctions et physiologie des rythmes circadiens

Les rythmes biologiques sont essentiels et très conservés dans le monde vivant, on peut les observer des cyanobactéries aux humains en passant par les végétaux [63-64]. Ils sont considérés comme des modifications comportementales cycliques permettant à l'organisme de s'adapter au mieux aux changements environnementaux quotidiens, mensuels ou annuels. Ils peuvent être de plusieurs types, en fonction de leur périodicité :

- les rythmes circadiens se reproduisent tous les 24h environ, c'est le cas par exemple du cycle veille-sommeil qui va particulièrement nous intéresser ici.
- les rythmes ultradiens se reproduisent plusieurs fois par jour, c'est le cas par exemple des clignements d'yeux ou encore des cycles du sommeil.
- les rythmes infradiens se reproduisent quant à eux moins d'une fois par jour, c'est le cas du cycle ovarien chez la femme ou de l'hibernation par exemple chez d'autres mammifères.

L'organisme subit dans la journée une alternance d'états de veille et de sommeil que l'on appelle cycle veille-sommeil (CVS). Ce dernier est donc régulé par un rythme circadien proche de 24h, au même titre que la quasi-totalité des fonctions biologiques telles que la température corporelle, la pression artérielle, la production d'hormones, la fréquence cardiaque, les capacités cognitives, l'humeur, la mémoire, la production d'urine, la pousse des cheveux... Concernant le sommeil, on observe par exemple un pic de mélatonine en fin de journée pour favoriser l'endormissement, un sommeil plus profond pendant la nuit associé à un pic d'hormone de croissance (afin de favoriser les métabolismes protéique, lipidique et osseux), une température corporelle diminuée pendant la nuit jusqu'à tôt le matin, des contractions intestinales diminuées la nuit, un pic de cortisol favorisant l'éveil le matin [65], éveil étant maximal du milieu de matinée jusqu'en fin d'après-midi, une consolidation mnésique pendant le sommeil nocturne... Pour attester de l'importance des rythmes biologiques, il a d'ailleurs récemment été observé que deux tiers des gènes codant pour des protéines sont exprimés de manière cyclique dans les différents tissus des primates et 82 % d'entre eux codent pour des protéines ciblées par des médicaments

existants ou futurs. [66] De quoi rendre compte de l'importance de l'horloge biologique dans l'horaire d'administration des médicaments par exemple...

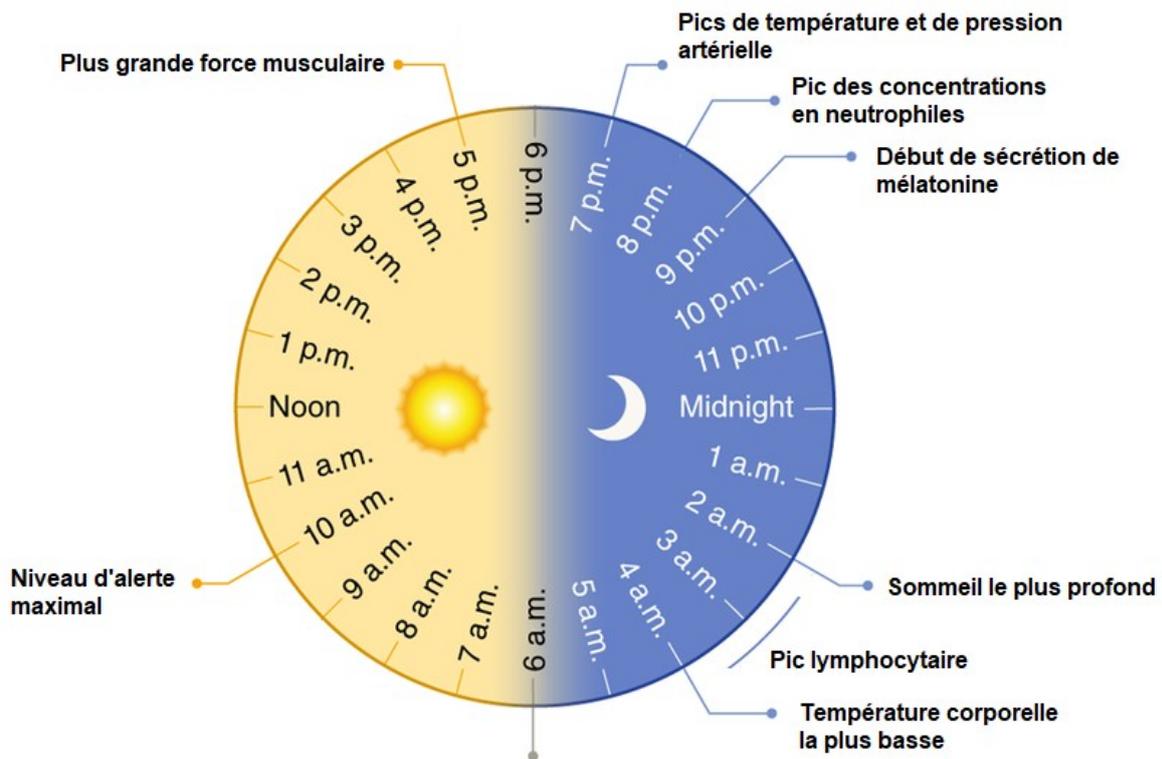


Figure 3. Horloge circadienne humaine et exemples de fonctions. On observe bien ici le caractère circadien de grandes fonctions de l'organisme et notamment du cycle veille-sommeil et de l'immunité. Adapté de Masri et al. [67]

Le système circadien, chez les mammifères, est principalement sous l'influence d'une horloge interne centrale se situant dans l'**hypothalamus antérieur** et représentée par les noyaux suprachiasmatiques (SCN). L'activité électrique de leurs neurones oscille sur une période d'environ 24h et produit un rythme qui est dit endogène car généré de manière autonome. [68] Comme ce rythme n'est pas tout à fait de 24h et est soumis à une variabilité interindividuelle, la présence de resynchroniseurs externes est nécessaire afin de caler le rythme biologique avec la journée physique de 24h. Le plus puissant d'entre eux est la lumière. C'est pourquoi l'utilisation d'écrans avant de se coucher est déconseillée : la luminosité qu'ils produisent retarde l'apparition du sommeil en perturbant l'horloge interne. En effet, la rétine des mammifères, est capable de produire des réponses non visuelles à la lumière [69], via un signal capté par les cellules ganglionnaires à mélanopsine et remontant aux SCN via le tractus rétino-hypothalamique. Ces différentes réponses peuvent se traduire par une synchronisation de l'horloge biologique, une augmentation de la température corporelle, une modulation de l'activité cérébrale ou bien une régulation des taux de mélatonine...

La mélatonine est une hormone synthétisée à partir de la sérotonine par la glande pinéale ou épiphyse pendant la phase d'obscurité du cycle circadien chez l'Homme. C'est une des molécules principales par laquelle les SCN influencent les rythmes circadiens [70]. En effet, sa sécrétion s'effectue sous contrôle de l'horloge centrale qui exerce sur elle une inhibition indirecte. La journée, les SCN sont actifs et la production de mélatonine est donc inhibée tandis que la nuit, étant inactifs, la glande pinéale peut produire l'hormone. [71] Ainsi, la sécrétion de mélatonine débute 2h avant l'heure de coucher habituelle de l'individu afin de le préparer au sommeil [72] et peut être perturbée, comme nous l'avons dit plus tôt, par une exposition lumineuse. Cette hormone joue un rôle complexe sur le sommeil, d'une part par ses effets circadiens sur la régulation du cycle veille-sommeil et d'autre côté par son effet promoteur direct du sommeil. [73] En plus de cela, la mélatonine influence de nombreuses fonctions parmi lesquelles on peut citer la température corporelle, la maturation sexuelle, l'humeur, l'immunité, les mécanismes anti-oxydants, la fonction cardiovasculaire... [74]

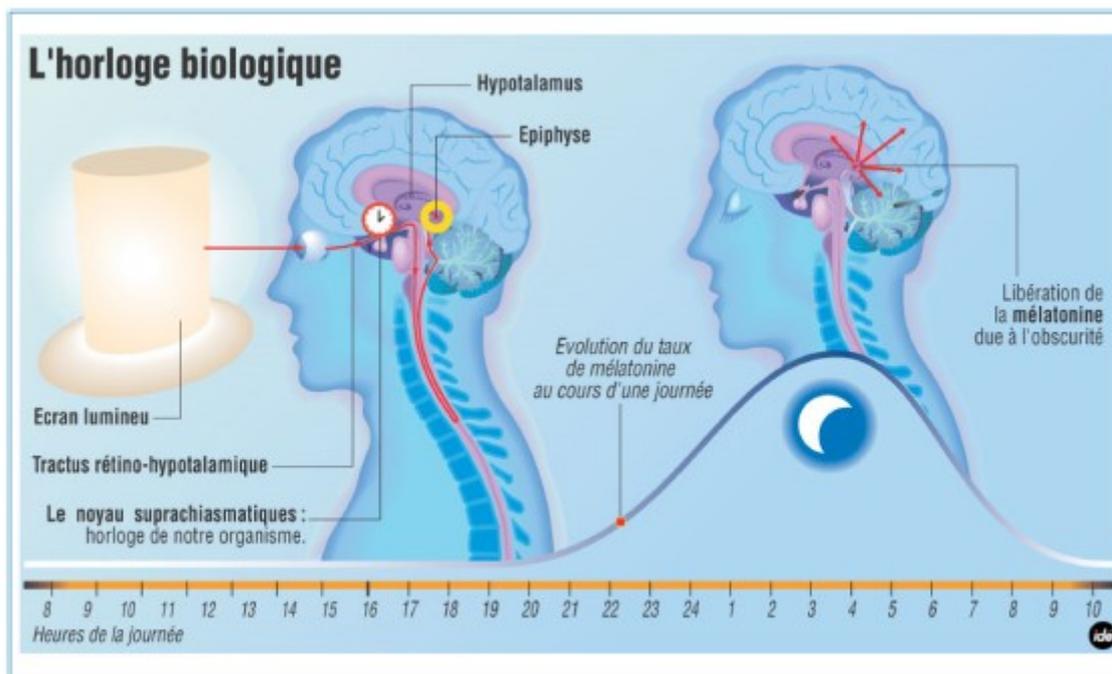


Figure 4. Réaction de l'organisme à la lumière : variations circadiennes de la production de mélatonine. [75]

Il existe d'autres synchroniseurs, périphériques, parmi lesquels on peut citer l'alimentation (via des signaux hépatiques), l'exercice physique ou la température corporelle (signaux musculaires) qui vont avoir une influence, même si elle est moindre, sur les rythmes circadiens. [64]

Les SCN sont donc capables, comme nous l'avons vu, notamment via son action sur la glande pinéale, de réguler les rythmes circadiens d'autres régions cérébrales et d'organes périphériques à travers l'organisme [64][76]. Cela s'effectue par l'intermédiaire du système nerveux autonome. Toutes les grandes fonctions de l'organisme sont soumises à des rythmes circadiens. On peut parmi elles citer la digestion, l'immunité, la cognition mais également donc le cycle veille-sommeil. Pour ce dernier, cela s'effectue par l'intermédiaire de la mélatonine mais également d'autres circuits impliquant une molécule importante à citer pour la suite : l'**orexine**.

B. Fonctions du sommeil

On passe près d'1/3 de notre vie à dormir et ce phénomène est conservé au sein de tout le monde animal alors qu'il nous rend vulnérable en diminuant notre état de conscience, notre tonus musculaire et donc notre vigilance et réactivité vis à vis du monde extérieur. Cela démontre que c'est un phénomène essentiel pour l'organisme (les effets d'une privation de sommeil sont d'ailleurs délétères, on meurt d'ailleurs plus rapidement de privation de sommeil que de privation de nourriture). Les fonctions exactes du sommeil restent en partie un mystère et ne font pas consensus au sein de la communauté scientifique [77] même si il semble être crucial pour de nombreuses fonctions biologiques [78] dont la mémoire et l'apprentissage [79-80], le métabolisme (cérébral notamment) [77][81], l'immunité...[82] Il est également nécessaire pour la maturation cérébrale et l'apprentissage, expliquant notamment pourquoi les bébés, sans cesse en remodelage ont un besoin de sommeil accru. [78] Un autre des rôles importants que joue le sommeil est sa fonction glymphatique, c'est à dire favorisant la clairance de métabolites et toxines cérébraux en augmentant la capacité d'échange entre le LCR et le liquide interstitiel. [83-84] En effet, l'activité neuronale élevée pendant le sommeil induit la formation de nombreux produits du métabolisme comme le CO₂, les ions H⁺, le lactate, les **peptides Aβ** (biomarqueurs caractéristiques de la MA) qu'il est nécessaire d'évacuer pour un bon fonctionnement cérébral.

Le sommeil est constitué d'une suite de 3 à 5 cycles de 90 minutes en moyenne (cela peut varier en fonction de l'individu) eux-mêmes formés de l'alternance entre des phases de sommeil lent (SL) et des phases de sommeil paradoxal (SP). [85] Pendant le sommeil lent, à des phases de sommeil léger succèdent des phases de sommeil plus profond. En parallèle, les fonctions de l'organisme ralentissent elles aussi de plus en plus (activité cérébrale, tonus musculaire, respiration, activité cardiaque...). Le SP présente lui une forte activité cérébrale (équivalente à celle observée lors de l'éveil) couplée à une atonie musculaire, état donc paradoxal tel que nommé par Michel JOUVET, son découvreur [86]. Au cours de l'état d'éveil, l'activité corticale est désynchronisée à l'EEG, les neurones s'activant de manière indépendante selon le rôle qu'ils doivent jouer.

L'endormissement est le résultat de l'interaction entre deux types de processus : homéostatiques ou bien circadiens. [87] Les processus homéostatiques créent le besoin de sommeil à mesure que la période de veille se prolonge, par accumulation de substances. Un exemple marquant est celui de l'adénosine, produit par le métabolisme énergétique, qui va, plus sa concentration sera élevée, favoriser la somnolence et l'endormissement. [88] La caféine, connue pour ses propriétés stimulantes favorisant l'éveil fonctionne d'ailleurs en bloquant l'action de l'adénosine. Les processus circadiens, comme nous l'avons vu, synchronisent l'organisme et le sommeil avec l'alternance jour-nuit retrouvée dans l'environnement en fonction de l'intensité lumineuse générale. Ici, on peut rappeler la mélatonine qui est en majorité responsable de l'induction du sommeil. L'horloge centrale (les NSC), va rentrer en communication avec la glande pinéale (ou épiphyse) située à l'arrière de l'hypothalamus, provoquant la libération de mélatonine le soir au moment du coucher afin de favoriser l'endormissement.

C. Physiologie du sommeil

Les réseaux impliqués dans le sommeil et l'éveil sont nombreux et intriqués les uns avec les autres. Pour anecdote, la grippe espagnole, responsable d'une épidémie particulièrement mortelle (de 20 à 50 millions de morts selon l'Institut Pasteur) à la suite de la première guerre mondiale, pouvait être responsable d'encéphalite. Ainsi, certains patients touchés se sont retrouvés dans le coma tandis que d'autres étaient devenus insomniaques, à tel point qu'ils en décédaient. Un neurologue autrichien, Constantin Von Economo, a décidé d'étudier les cerveaux de ces patients après leur décès afin de déterminer s'il existait des lésions caractéristiques associées à la symptomatologie exprimée. Il découvrit en effet que les patients léthargiques/comateux présentaient une atteinte de l'hypothalamus latéral ou de la partie haute du mésencéphale tandis que les malades insomniaques étaient touchés au niveau de l'hypothalamus antérieur (contenant la région préoptique). [89] Il donna ainsi les noms de centre de l'éveil à la première région et de centre du sommeil à la seconde. Cette vision s'avérera réductrice par la suite, après la découverte de davantage de zones impliquées dans la régulation du CVS que nous allons brièvement décrire ci-dessous.

La régulation de l'éveil et de la vigilance est sous le contrôle de plusieurs systèmes encéphaliques sous-corticaux et du tronc cérébral. [90-91] On y retrouve différents groupes cellulaires ou systèmes monoaminergiques/cholinergiques, liés entre eux et au thalamus dans le sens d'une activation (cf figure 5.). Un système d'importance dans notre sujet est celui de l'**hypothalamus latéral**, contenant des neurones à **orexine** et à hormone concentrant la mélanine (MCH). Les neurones à orexine ont une activité maximale pendant l'éveil, qui diminue pendant le sommeil lent et disparaît totalement pendant le sommeil paradoxal (c'est l'inverse pour les

neurones à MCH). Ils jouent un rôle dans la physiopathologie de la MA et à ce feront donc à ce titre l'objet d'un chapitre.

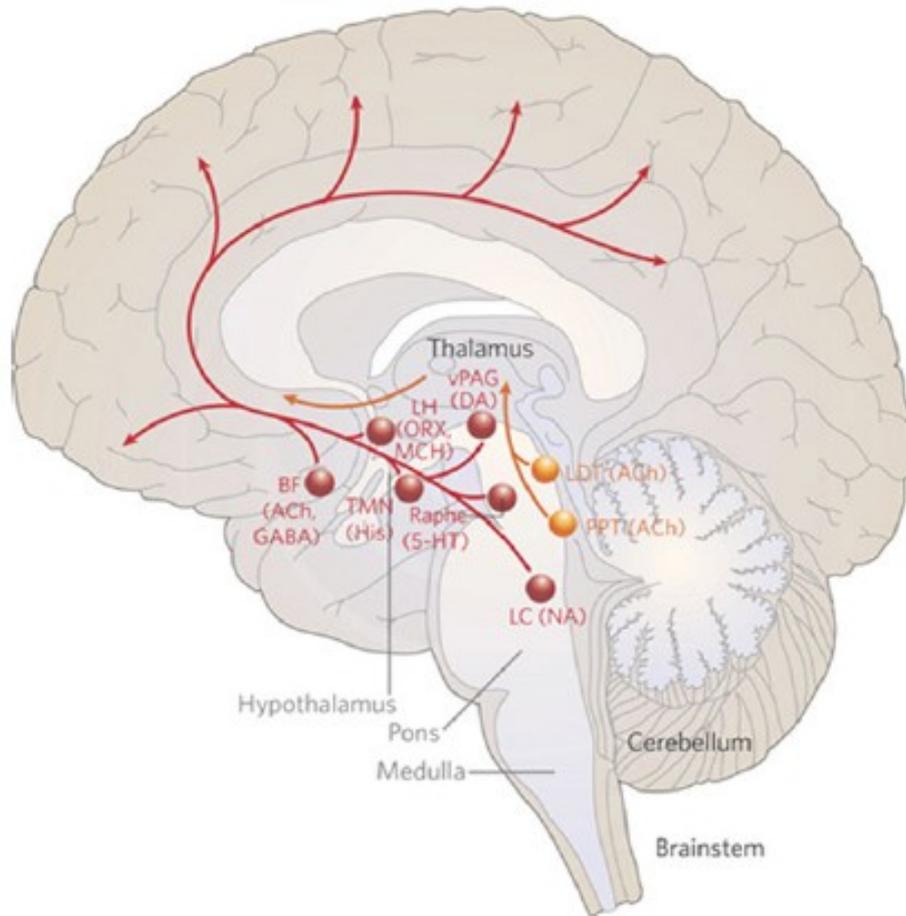


Figure 5. Réseaux de l'éveil [70]

LDT et PPT = Noyau tegmental laterodorsal et noyau pedunculo pontin (neurones à Ach)

LH = Hypothalamus Lateral (neurones à orexine ou MCH)

vPAG = Substance grise périaqueducale ventrale (neurones à dopamine)

BF = télencéphale basal (neurones à Ach et à GABA)

TMN = noyau tubéromammilaire (neurones à histamine)

Raphe = noyaux du raphé (neurones à sérotonine)

LC = locus coeruleus (neurones à dopamine)

Tous ces noyaux envoient des projections activatrices vers les autres systèmes de l'éveil, le thalamus ou encore le cortex (directement ou indirectement) afin de favoriser l'éveil et la vigilance.

Les centres du sommeil, quant à eux, appartiennent notamment à l'hypothalamus antérieur et plus particulièrement au noyau préoptique ventrolatéral (VLPO), GABAergique et galaninergique. Ce dernier exerce une action inhibitrice par ses projections sur les principaux centres d'éveil (à savoir les noyaux du raphé, le LC, le LH et le BF). [70] En effet, une augmentation de l'activité du VLPO induit une diminution de celle de tous ces noyaux. De manière réciproque, les centres d'éveil sont également capables d'inhiber le VLPO et donc de favoriser l'éveil (via la sérotonine, la noradrénaline et l'acétylcholine). [91] Le VLPO reçoit également des afférences des noyaux suprachiasmatiques (horloge interne) et a une activité rythmique en phase avec ces derniers. On note également une propension au sommeil dépendante de la température intracérébrale, suivant un rythme circadien. Or, le VLPO s'avère être anatomiquement proche des centres de thermo-régulation et on peut facilement imaginer, et nous le développerons plus tard, qu'il existe un lien entre la balance énergétique, la régulation métabolique et le sommeil. Ces derniers phénomènes font notamment entrer en jeu l'**orexine**, neurotransmetteur de l'hypothalamus latéral.

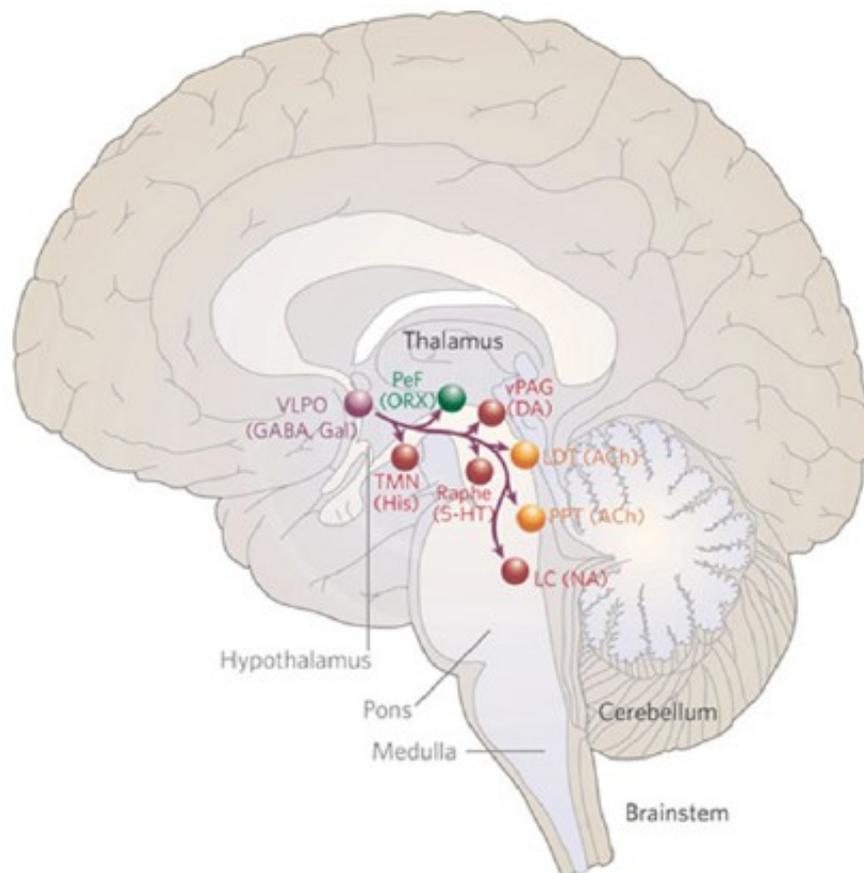


Figure 6. Réseaux du sommeil [70]

VLPO = noyau préoptique ventrolatéral

Le VLPO est capable d'inhiber les principaux centres de l'éveil mais peut également subir une inhibition réciproque. Ainsi les deux états sont incompatibles : quand les centres d'éveil sont actifs, ils inhibent le VLPO et inversement.

D. Le système orexinergique

Les orexines (aussi appelées hypocrélines) sont des neuropeptides sécrétés par l'hypothalamus latéral. Les deux appellations font appel à leur rôle dans le métabolisme alimentaire. L'orexine (du grec orexis = appétit) vient du fait que le LH est historiquement impliqué dans la gestion de la prise alimentaire. [92] L'hypocrétine vient du fait que les neurones l'exprimant sont dans l'hypothalamus et que la molécule est très semblable aux sécrétines intestinales (jouant un rôle dans la digestion par stimulation de la sécrétion du suc pancréatique notamment). [93] Ces neurones sont capables d'intégration des informations externes et internes de nature très distinctes (environnementales, physiologiques, émotionnelles...). Ils sont connectés à des noyaux impliqués dans la régulation du sommeil, la thermorégulation, les comportements alimentaires, des systèmes autonomes et endocrines, l'activité physique, la récompense et les émotions et projettent très largement dans tout le cerveau. [94] On compte environ 70 000 neurones à orexine dans le cerveau humain, avec des projections vers le noyau thalamique paraventriculaire (PVH), le noyau arqué (Arc, neurones à neuropeptides Y (NPY) et à protéine apparentée à Agouti (AGRP) et donc impliqué dans les comportements alimentaires) et les **centres de l'éveil** dont les noyaux du raphé dorsaux, le LC, le BF et le TMN. [92][94-95]

Les neurones orexinergiques sont également influencés par de nombreux facteurs, neurotransmetteurs, signaux... impliqués notamment dans les comportements alimentaires et de boisson (glucose, leptine, ghréline, cholecystokinine, arginine-vasopressine...) et le métabolisme (niveaux de CO₂, ATP...) qui démontre clairement le lien entre le niveau de métabolisme et l'activité neuronale de ces neurones [94-95]. Sommeil et métabolisme sont donc, comme nous allons le voir, très liés. Pour y voir plus clair, nous allons développer les liens entre certaines grandes fonctions de l'organisme et le système orexinergique, en mettant bien sûr l'accent sur le sommeil.

1. Orexine et sommeil

Le système orexinergique de l'hypothalamus latéral est crucial dans la régulation du CVS. [94-96] C'est, comme nous l'avons vu, un centre de l'éveil connu, interagissant avec les autres centres de l'éveil, le thalamus et le cortex. Cependant, il possède une importance particulière. En effet, il est indispensable pour l'intégrité de l'éveil, alors que des lésions d'autres centres de l'éveil peuvent être asymptomatiques ou presque, grâce à un système de compensation assuré notamment par la redondance des circuits. [97] Quand les transmissions orexinergiques sont déficientes, cela peut provoquer la narcolepsie (excès de somnolence diurne, cataplexie...). [98] C'est donc un système clef dans promotion de l'activation corticale et comportementale.

L'activité de ces neurones suit un rythme circadien, elle est élevée pendant l'éveil et à l'arrêt pendant le sommeil, qu'il soit lent ou paradoxal (de la même manière que les neurones noradrénergiques du LC). [96] Expérimentalement chez les rats, les niveaux d'orexine dans l'hypothalamus latéral sont plus élevés pendant la phase active (exploration, alimentation, toilettage...) et diminués pendant la phase de repos (éveil calme, sommeil...). Les SCN, horloge interne de l'organisme exercent donc un contrôle sur l'activité de ces neurones. De nombreuses projections directes vers l'hypothalamus ont d'ailleurs déjà été mises en évidence, cependant, pas directement vers les neurones orexinergiques... [95] Pendant le sommeil, leur inhibition serait due aux afférences qu'ils reçoivent de neurones GABAergiques et galaninergiques actifs pendant le sommeil localisés notamment dans l'aire préoptique ventrolatérale (VLPO). Logiquement, le taux de décharge des neurones à orexine est corrélé positivement à l'activité musculaire (visible à l'EMG) et à l'activité corticale (ondes gamma rapides à l'EEG). Point également intéressant, les neurones à orexine commencent à décharger avant l'activation de l'EEG caractéristique de l'éveil, ils pourraient donc anticiper l'éveil et préparer les centres de l'éveil à s'activer. De la même manière, ils sont capables de répondre très rapidement à des stimuli sensés éveiller la vigilance pendant le sommeil, avant activation de l'EEG. [92] Ils sont également activés lors de conditions sensorimotrices ou émotionnelles particulières, similaires à celles provoquant la cataplexie chez les animaux narcoleptiques.

Si les taux d'orexine cérébraux jouent donc un rôle dans la régulation des comportements veille-sommeil, en promouvant l'éveil, l'inverse a également été mis en évidence expérimentalement. En effet, le comportement animal semble capable de réguler l'activité orexinergique : la privation de sommeil peut notamment induire des changements dans les taux d'orexine et de mRNA de son précurseur dans les régions hypothalamiques. [96]

2. Orexine, homeostasie énergétique et alimentation

Les neurones orexinergiques ne sont pas seulement impliqués dans le CVS par leur action stabilisatrice sur les neurones promouvant l'éveil. Ils sont également capables d'intégration des indices humoraux reflétant le statut métabolique de l'organisme (ghréline, glucose, leptine, acides aminés, CO₂, pH...) et innervent des régions contrôlant le métabolisme et l'alimentation. Grâce à cela, ces neurones vont pouvoir ajuster le degré d'éveil en fonction de la balance énergétique. [92] [99-100] Ainsi, quand cette dernière est négative (manque de nourriture, excès d'exercice...), l'état d'éveil et de vigilance/alerte est favorisé pour faciliter la recherche de nourriture. Expérimentalement, chez les souris sans neurone à orexine, on a pu noter une incapacité à la vigilance induite par le jeûne. De manière concrète une hypoglycémie va conduire à une activation des neurones orexinergique et inversement pour une hyperglycémie. La leptine, hormone de la

satiété est capable d'inhiber les neurones à orexine et le phénomène inverse est observé avec la ghréline, hormone de la faim. [99] Les neurones orexinergiques semblent donc être des senseurs métaboliques et démontrent qu'il existe une forte relation fonctionnelle entre le comportement alimentaire et le CVS. [99-100]

D'un autre côté, la modulation de la transmission orexinergique entraîne une modulation parallèle du métabolisme et de l'activité. Par exemple une diminution de cette transmission va avoir tendance à diminuer l'activité et le métabolisme de l'organisme, du fait de la somnolence induite. Ainsi, on a pu remarquer chez les narcoleptiques une prise de poids chez au déclenchement de leur maladie. Expérimentalement, les souris orexine-KO sont narcoleptiques, obèses et hypométaboliques. [100] La relation entre le métabolisme, alimentation et sommeil est donc complexe et est intéressante à explorer. Dans tous les cas, les neurones orexinergiques semblent jouer un rôle important dans l'homeostasie énergétique, en modulant notamment les niveaux d'éveil.

3. Les neurones à MCH

Il est intéressant ici de dire un mot sur les neurones à MCH, qui sont également des peptides de l'hypothalamus latéral. Ils ont exactement la fonction inverse de l'orexine : [95][101]

- ils sont inactifs pendant l'éveil et actifs pendant le sommeil et donc induisent le sommeil.
- leur activation diminue l'activité motrice, la température corporelle et le métabolisme.
- les souris MCH-KO sont hyperactives, hypermétaboliques et donc maigres.
- la narcolepsie est provoquée par un déséquilibre MCH/orexine en faveur de ces neurones.

Ils sont moins connus que les neurones orexinergiques dans la physiopathologie de la MA et nous les étudierons donc peu, mais il était important de noter leur existence et leurs fonctions car le rôle complémentaire des neurones à MCH et des neurones à orexine pourrait participer à la régulation normale de l'éveil et des perturbations pourraient contribuer aux différents symptômes retrouvés dans les troubles du CVS.

V. Modifications de la structure du sommeil chez l'Homme

Physiologiquement, l'architecture du sommeil est propre à chaque individu et varie en fonction de l'âge : il n'est pas le même chez un nouveau-né que chez une personne âgée. Des troubles du sommeil et certaines pathologies, et notamment neurodégénératives, peuvent également être responsables de modifications de la structure du sommeil. C'est une fonction essentielle qui, si elle est perturbée, peut avoir des effets délétères sur l'individu ou être un symptôme d'une maladie sous-jacente.

A. Sommeil et vieillissement

Le vieillissement physiologique s'accompagne de modifications de l'architecture du sommeil. Globalement, le temps total de sommeil ainsi que son efficacité diminuent jusqu'à l'âge de 60 ans. En cause, des modifications physiologiques, des changements de modes de vie ainsi qu'une fréquence de troubles du sommeil plus élevée. [102] On observe notamment une diminution des taux de SL profond, qui devient minoritaire et laisse place à un SL plus léger, rendant la personne âgée plus sensible aux stimuli externes et donc aux réveils nocturnes. Les stades les plus profonds du sommeil pouvant même totalement disparaître après 90 ans. [103] Cela aboutit à une fragmentation du sommeil avec finalement une augmentation du temps éveillé après endormissement (Wake After Sleep Onset ou WASO en anglais), qui est un critère important de mesure de la qualité de sommeil. [102-107] L'endormissement et le réveil sont également plus précoces et le délai d'endormissement est augmenté. Finalement la durée de sommeil nocturne diminue, une somnolence diurne s'installe et des siestes en journée deviennent indispensables. [104].

La production et la sécrétion de mélatonine deviennent également de moins en moins efficace avec l'âge, pouvant être une explication de l'augmentation de la fréquence des troubles du sommeil de la personne âgée. [107] Les rythmes circadiens perdent en amplitude et se décalent dans le même temps. On observe en effet une avance de phase (cf troubles du rythme circadiens), aboutissant à une somnolence plus précoce, en début de soirée et un éveil plus matinal. [108] D'autres troubles du sommeil augmentent en fréquence avec l'âge. C'est le cas de l'insomnie, de l'apnée du sommeil ainsi que du syndrome de jambes sans repos. [104]

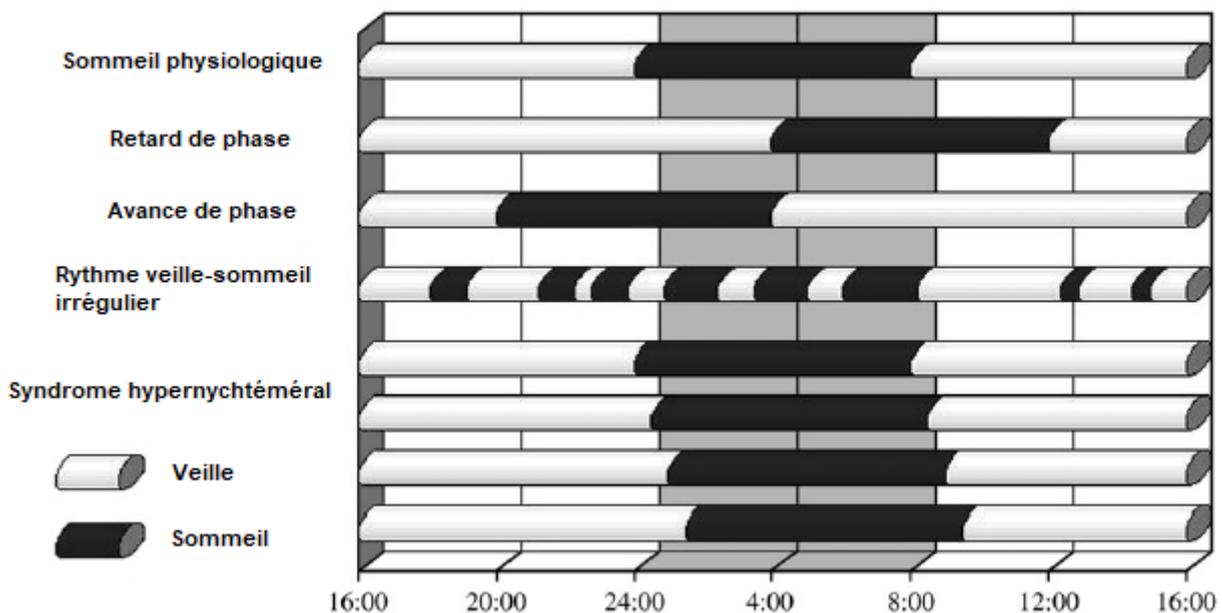
Le sommeil devient donc plus fragile avec l'âge et étant donné que ses perturbations seraient un FR de démence, une amélioration de ces symptômes pourrait être utile chez les personnes âgées qui, de fait, sont également plus à risque d'être touchées.

B. Troubles du cycle veille-sommeil

Les troubles du sommeil sont polymorphes. Il est parfois difficile d'en prendre conscience pour les personnes atteintes et sont parfois donc peu diagnostiqués et encore moins traités, malgré les conséquences délétères qu'ils peuvent avoir.

1. Troubles des rythmes circadiens veille-sommeil

Les troubles des rythmes circadiens veille-sommeil correspondent à une désynchronisation entre l'horloge interne biologique et le cycle lumière-obscurité environnemental. Cela se caractérise cliniquement en général par des insomnies, une somnolence diurne excessive ou les deux. [109] Il existe six troubles des rythmes circadiens reconnus et parmi eux, quatre impliquent une altération du système circadien endogène [110]: le retard de phase, l'avance de phase, le rythme veille-sommeil irrégulier et le syndrome hypertychéméral (rythme différent de 24h ou encore libre-court), ce dernier touchant principalement les non-voyants [111]. Les deux premiers peuvent par exemple être dus à un changement de l'environnement lumière-obscurité, ce sont les décalages horaire (jet-lag) et le travail posté de nuit.



Certaines maladies comme la dépression, l'anxiété, le cancer pourraient être mis en cause dans la désynchronisation de l'horloge interne. Il existe également des comportements individuels dont une mauvaise hygiène de sommeil et de lumière qui peuvent induire ou aggraver des désynchronisations circadiennes. [110] Par exemple, l'exposition aux écrans LED des ordinateurs, télévisions, téléphones le soir avant de se coucher implique une baisse de somnolence avec regain de vigilance et retarde l'endormissement de l'organisme. Cela va aboutir, si l'heure de lever n'est ensuite pas retardée, à des dettes de sommeil, nocives et facteurs de troubles du rythme circadien.

Une perturbation de la chronobiologie peut entraîner des réponses somatiques sérieuses. En effet, les troubles des rythmes circadiens veille-sommeil sont associés à une augmentation du risque de **somnolence, de troubles du sommeil**, de troubles métaboliques et cardiovasculaires (HTA, AVC, dyslipidémies, maladies coronariennes, diabète de type 2), de cancers, d'infections, **d'altération des fonctions cognitives, de dépression**, d'anxiété, de troubles de l'humeur chez les personnes âgées, d'accidents et de manière importante pour nous, de **maladies neurodégénératives comme Alzheimer**. [110] On observe d'ailleurs de manière catastrophique chez les travailleurs de nuit une augmentation de la prévalence et de l'incidence de toutes les pathologies citées ci-dessus. Cependant, même en dehors de cette catégorie de population, la lumière serait la cause d'une perte de 2h de sommeil par rapport à il y a 100 ans et de 1h30 par rapport à il y a 50 ans. De plus, 45 % des 25-45 ans considèrent dormir moins que nécessaire. Cela est inquiétant tant le sommeil est un facteur crucial de bonne santé.

2. Insomnies

Les insomnies sont polymorphes et peuvent correspondre à des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes avec difficultés de réendormissement, une sensation de sommeil non récupérateur, un réveil trop précoce... Elles se définissent par une « insatisfaction liée à la quantité ou la qualité du sommeil » selon l'institut sommeil vigilance [113]. Il en résulte en général dans la journée une sensation de fatigue, de manque d'énergie, de somnolence diurne, de troubles de l'attention et de la concentration ou de perturbation de l'humeur. Elles peuvent être secondaires à une hyperthyroïdie, un reflux gastro-œsophagien, un asthme, des rhumatismes et douleurs ou bien à d'autres dysfonctions associées au sommeil telles que le syndrome des jambes sans repos (SJSR) ou encore des apnées du sommeil (AOS). Certaines peuvent également être dues à une hygiène de vie et de sommeil non optimale. L'anxiété et la dépression font aussi partie des facteurs pouvant favoriser une insomnie, d'abord transitoire, puis chronique par conditionnement et auto entretien (recherche du sommeil à tout prix, peur de ne pas s'endormir). Ce dernier phénomène s'appelle l'insomnie psychophysiologique.

L'insomnie chronique est caractérisée par fréquence d'au moins trois fois par semaine depuis au moins trois mois. D'après AMELI [114], en France, en 2017, elle touche 13,9 % des adultes de 18 à 75 ans (16,9 % des femmes et 9,1 % des hommes). Selon une méta-analyse, 50 % de la population à 65 ans serait quant à elle atteinte [115]. Selon l'INSV, un français sur 5 souffre d'insomnie (sévère dans 9 % des cas). Une autre étude associe les troubles du sommeil et particulièrement l'insomnie (51%) et autres troubles du sommeil (excès de somnolence diurne, mouvements du sommeil, troubles des rythmes circadiens) à un risque augmenté de 49 % de risque de MA. [116]

On voit que l'insomnie est un trouble du sommeil très fréquent en France et dans le monde. Etant donné les conséquences que cela peut avoir sur la santé, en favorisant notamment l'apparition de démences, il semble essentiel d'en diminuer la prévalence et l'incidence, par des mesures curatives ou préventives.

3. Le syndrome d'apnées du sommeil (AOS)

Il s'agit de troubles respiratoires pendant le sommeil et leur fréquence augmente avec l'âge, le surpoids et l'obésité par exemple. Ils consistent en des arrêts respiratoires pouvant se répéter à de multiples reprises pendant le sommeil (jusqu'à plusieurs centaines de fois) et fragmentant ainsi le sommeil, le rendant moins efficace et donc moins récupérateur. Ils sont connus pour augmenter le risque cardiovasculaire, d'hypertension artérielle, de diabète de type 2, favoriser la fatigue, la somnolence diurne (et tout ce que cela implique) mais sont également un FR bien documenté de la maladie de Parkinson.

Les signes retrouvés dans cette pathologie sont les ronflements bruyants, des pauses respiratoires nocturnes avec répercussions dans la journée où l'on va souvent voir associée une somnolence excessive. Ils touchent environ 5 à 7 % de la population mondiale et 8 apnéiques sur 10 ne sont pas au courant qu'ils en sont victimes. [117] C'est donc un problème peu connu dans la population générale et par conséquence peu diagnostiqué et encore moins traité...

4. Autres troubles du sommeil

Il existe de nombreux autres troubles du sommeil, moins importants pour notre sujet mais pouvant diminuer la qualité du sommeil. Parmi elles on peut citer les parasomnies, phénomènes anormaux se produisant pendant le SL profond et le SP (sommambulisme, bruxisme, énurésie, troubles du comportement en sommeil paradoxal, sexsomnies...). Elles sont le plus souvent favorisées par des maladies neurodégénératives ou des éléments extérieurs comme le stress, la fièvre, certains médicaments... On peut aussi citer le syndrome des jambes sans repos (SJSR) ou la narcolepsie. Pour cette dernière il est intéressant de répéter qu'elle est due à un déficit de transmission du système orexinergique, important dans la physiopathologie de la MA. En effet, il existe des liens entre orexine, troubles du sommeil et maladie d'Alzheimer et nous allons les étudier dans la prochaine partie.

Nous venons de lister les principaux troubles du sommeil retrouvés chez l'Homme. Les perturbations du CVS peuvent favoriser l'apparition de nombre de pathologies, et notamment les démences de type Alzheimer. La somnolence diurne est d'ailleurs un symptôme caractéristique des désordres neurodégénératifs (et particulièrement de la MA), étant associée à des déficits cognitifs mais en plus à un risque accru de déclin cognitif [118]. Il est donc important de déterminer le plus précisément possible des facteurs de vie quotidienne qui sont déterminants pour la qualité du sommeil. Une fois cette tâche effectuée, en terme de santé publique, cela pourrait être pertinent dans la prévention de maladies, dont la MA qui nous intéresse ici, mais également en accidentologie et en médecine du travail (notamment en étudiant l'environnement à mettre en place pour les travailleurs de nuit).

VI. Sommeil, rythmes circadiens et maladie d'Alzheimer

De nombreuses études s'intéressent aux liens entre les troubles du sommeil et la maladie d'Alzheimer. En effet les troubles du sommeil sont encore davantage marqués chez les patients atteints par la MA [119] et leur prévalence peut atteindre 40 % [120], 50 % [121] voire 66% selon les études [137]. A cela, s'ajoute le fait que l'intensité des troubles du sommeil est corrélée à l'intensité des troubles cognitifs chez la personne âgée et chez les patients atteints par la MA [122]. Ils représentent également un facteur majeur d'institutionnalisation, par adoption de comportements nocturnes dangereux et perte d'autonomie. Expérimentalement, que ce soit chez l'humain ou sur modèle animal, les relations entre le sommeil, la MA et le déclin cognitif commencent à être démêlées. Cependant, beaucoup reste encore à faire, notamment dans la clarification d'une question : les troubles du sommeil sont-ils une cause ou un symptôme de la maladie d'Alzheimer ? C'est la question à laquelle nous allons essayer d'apporter des éléments de réponse dans ce chapitre. La compréhension des mécanismes par lesquels les troubles circadiens veille-sommeil interagissent avec la physiopathologie de la MA est cruciale : elle pourrait permettre l'identification de cibles spécifiques qui pourraient être visées non seulement chez les individus sains d'âge moyen, dans une optique préventive, que chez des patients atteints, dans une optique curative.

A. Des troubles du sommeil en amont de la maladie ?

Comme nous l'avons vu auparavant, une baisse de la qualité du sommeil est un facteur de risque pour de nombreuses pathologies. Elle peut en effet être associée à des problèmes cardiovasculaires tels que l'HTA, l'infarctus, des troubles dépressifs... mais également à une diminution des performances cognitives (démences) et un risque accru de mort neuronale (maladies neurodégénératives). [121] Il est d'ailleurs intéressant de noter que des troubles cardiovasculaires, facteurs de risque de la MA, peuvent être provoqués par une mauvaise hygiène de sommeil ou des troubles du sommeil.

Expérimentalement, chez la souris, il a été montré que le CVS intervenait dans la régulation des taux de peptide β -amyloïdes pathogènes dans le cerveau. [123-124] Il est même possible de manipuler le sommeil de ces animaux de manière à influencer la pathologie amyloïde. Par exemple, une déprivation chronique de sommeil augmente la quantité de dépôts amyloïdes intracérébraux tandis qu'une augmentation de la quantité de sommeil résulte en une diminution du nombre de plaques dans des modèles expérimentaux [125]. Le système circadien, contrôlant le CVS chez les mammifères, a-t'il alors un rôle dans les processus neurodégénératifs associés à la

MA ? Dans un grand nombre de maladies psychiatriques et neurologiques, des perturbations du sommeil et des rythmes circadiens sont en tout cas très souvent mis en évidence... et s'avèrent être néfastes en terme de morbi-mortalité. [123]

Les taux d'A β dans le liquide interstitiel cérébral (IS), que ce soit chez l'Homme ou chez la souris, augmentent avec l'activité synaptique. [126-127] Physiologiquement, ils suivent donc un rythme circadien, la production étant élevée pendant l'éveil et faible pendant le sommeil. Pathologiquement, comme nous l'avons vu, la quantité d'éveil peut être augmentée lors de troubles du sommeil comme l'insomnie et l'AOS. La production d'A β augmente alors, en parallèle de la diminution de son élimination (diminution du rôle glymphatique du sommeil). De manière assez représentative, physiologiquement, le réseau du mode par défaut (DMN) se désactive pendant le sommeil et principalement le SL : Il n'existe alors plus d'activité basale productrice d'A β . Une diminution de l'activité du sommeil et du SL va ainsi conduire à une réactivation du DMN ainsi qu'à une relative augmentation de l'activité synaptique et métabolique neuronale. Ainsi les taux d'A β solubles dans le LCR vont diminuer parallèlement, favorisant leur séquestration dans l'ISF en plaques séniles ainsi que l'atténuation du cycle circadien associé aux concentrations cérébrales d'A β . [126] Chez des personnes saines, il a été trouvé une corrélation entre la quantité et qualité du sommeil et la quantité de dépôts amyloïdes analysés par TEP. [127]

Chez l'Homme, il semblerait que des changements dans la production d'A β de l'ordre de 25 à 40 % puissent protéger totalement ou causer la MA. [126] Cela suggère alors qu'une augmentation de la quantité et de la qualité de SL pourrait diminuer ou prévenir l'accumulation d'A β en amont de la maladie.

Comme nous l'avons déjà évoqué, le vieillissement implique de profonds changements cérébraux qui vont induire des modifications de nombreux paramètres du sommeil (efficacité, WASO, architecture, fréquence des troubles...). L'effet net logique de la perturbation de ces paramètres du sommeil chez l'adulte âgé est l'augmentation relative de l'activité synaptique et métabolique pendant la période de sommeil par rapport aux populations plus jeunes. La concentration d'A β dans l'ISF ne diminue alors pas comme espéré pendant le sommeil et les variations nyctémérales de l'A β s'atténuent alors. Les taux en A β pendant le sommeil sont maintenus à un niveau relativement haut (25 % de plus que pendant le sommeil normal), favorisant ainsi les dépôts amyloïdes qui, par voie de conséquence pourraient participer aux mécanismes pathologiques associés à la MA. Les régions les plus à risque proposées dans le modèle de **Lucey en 2013** [126] sont les zones métaboliquement les plus actives, appartenant au DMN. Les dépôts amyloïdes y provoquent des dysfonctionnements des réseaux, synapses aboutissant à une altération cognitive typique.

1. Troubles respiratoires du sommeil et maladie d'Alzheimer

Parmi les troubles pouvant être observés dans la population générale et lors du vieillissement pouvant amener à une baisse de la qualité du sommeil, on peut citer les troubles respiratoires du sommeil (SDB) dont l'apnée obstructive du sommeil (AOS) fait partie. Leurs liens avec la maladie d'Alzheimer sont très documentés. Comme nous l'avons évoqué, on peut admettre que des troubles du sommeil favorisent l'accumulation de peptide β -amyloïde et ainsi les symptômes de la maladie par la suite.

Il a été montré que 70 % des hommes et 56 % des femmes après 65 ans ont un index apnée/hypopnée (AHI) ≥ 10 , comparé respectivement à 15 et 5 chez les 30-60 ans. [128] l'AHI est un indicateur d'apnées du sommeil qui calcule le nombre d'événement ayant lieu par heure de sommeil. Cet indicateur est important et a fait l'objet d'études chez les patients déments notamment. Les patients avec un AHI élevé n'ont pas forcément conscience qu'ils ont des problèmes respiratoires de nuit et ne vont donc pas forcément chercher à les traiter. Cela peut pourtant avoir des conséquences néfastes sur la santé : d'une part la qualité de sommeil est diminuée et d'autre part l'hypoxie cérébrale est augmentée. Or, nous savons que ces deux paramètres sont des facteurs susceptibles de favoriser le déclenchement et le développement de la MA.

Il a été montré que l'intensité du déclin cognitif ou la sévérité des symptômes cognitifs chez les patients MA étaient corrélées à la sévérité de l'hypoxie et non au taux de fragmentation du sommeil produit par les symptômes respiratoires [129]. Cependant, les effets de la baisse de la qualité du sommeil sur le développement de la MA dans le cadre des SDB ne semble pas à exclure, comme nous allons l'explorer plus tard. La haute prévalence de SDB chez les adultes âgés pourrait donc augmenter le risque de déclin cognitif chez des personnes appartenant de fait à un groupe à risque de développement de démence du fait de leur âge. Il a d'ailleurs été proposé que l'AOS soit capable de provoquer la MA [130]. Cela a d'ailleurs été corroboré par les résultats d'une étude menée par Liguori en 2019 [131] comparant les concentrations en A β 40 et 42, tau et orexine dans le LCR et les enregistrements polysomnographiques de patients souffrant d'AOS, de MA et de contrôles. Ils ont observé que la structure du sommeil était atteinte de manière similaire entre les patients AOS et les patients MA et que l'index apnée-hypopnée était corrélé positivement avec le ratio A β 42/A β 40 et les concentrations en orexine du LCR. Leur conclusion est que la fragmentation du sommeil et l'hypoxie intermittente provoquée par l'AOS peut favoriser l'activation du système orexinergique et de la dysrégulation cérébrale du métabolisme d'A β . Ainsi, l'AOS pourrait être une cause de la MA. Il a également été reporté que la présence de SDB était associée à un déclin cognitif plus précoce que la normale [132].

De plus, il est intéressant de noter que les patients déments auraient davantage de chance de développer des SDB que les non-déments, ce qui nous amènerait à penser, comme nous allons le voir plus tard, qu'il existe une relation à double sens entre les troubles du sommeil et la MA (en tout cas vis à vis des SDB...). En effet, la prévalence de ces troubles respiratoires du sommeil est 40 à 70 fois supérieure chez les patients MA en comparaison à celle de la population générale [133][134] et peut atteindre jusqu'à 70 % de cette population [146]. Il a également été montré que la sévérité des SDB était corrélée à la sévérité des symptômes cognitifs ainsi qu'à l'intensité de l'agitation [129]. Or, nous savons, que c'est une des raisons de la difficulté de prise en charge, de la dépendance et de l'institutionnalisation des patients MA. Il est donc très intéressant de trouver de nouvelles voies pour mieux diagnostiquer et traiter ces troubles spécifiques du sommeil, les SDB, dans la prise en charge des malades Alzheimer voire en prévention de la déclaration de la maladie.

Selon Johnson et al [135], les désordres du sommeil SDB devraient être considérés comme un facteur de risque modifiable des démences. Ils accordent d'ailleurs une place particulière dans leur étude aux porteurs de l'allèle APOE-e4 pour lesquels le risque semble plus élevé. Kadotani en 2001 [136] avait lui aussi également montré par l'expérience que les probabilités d'apparition de troubles du sommeil modérés à sévères chez les personnes porteuses de l'allèle e4 du gène de l'APOE étaient significativement supérieures à celles de la population générale.

B. Des troubles du sommeil pendant la phase préclinique ?

Comme nous venons de l'étudier, des troubles du sommeil dans la population générale seraient susceptibles de favoriser le déclenchement de la démence de type Alzheimer. Nous allons maintenant explorer les troubles du sommeil durant la phase préclinique. Sont-ils plus fréquents ? Si oui, peuvent-ils représenter un nouveau facteur de diagnostic précoce ? Pourra-t'on agir dessus dans le but de retarder ou d'empêcher le déclenchement de la maladie ?

Les perturbations du CVS et des rythmes circadiens sont des symptômes fréquemment retrouvés chez les patients MA. Ils ont d'abord été considérés comme des conséquences tardives des processus neurodégénératifs associés à la maladie, théorie aujourd'hui battue en brèche par les résultats des dernières recherches. [123] On sait notamment, grâce aux progrès dans l'imagerie, que les aires cérébrales impliquées dans le sommeil et les mécanismes d'éveil sont touchés de manière assez précoce dans la MA, expliquant l'apparition de ce type de symptômes

[18]. D'autres auteurs vont plus loin et estiment que les troubles du sommeil pourraient même être prédictifs de la neurodégénérescence [121][137] et donc jouer un rôle significatif dans l'avancement de la pathologie et la progression de la maladie. Il semble en effet qu'il existe une corrélation entre les changements dans la qualité et la quantité de sommeil et la charge cérébrale en peptide A β chez des adultes sans trouble cognitif apparent [138][139]. Dans tous les cas, la présence de troubles du sommeil au cours de la progression à travers les stades précliniques et cliniques de la maladie souligne le rôle important que le sommeil pourrait jouer dans la pathologie et sa progression.

Aujourd'hui, des études montrent que, durant la phase préclinique, il existe des modifications physiopathologiques notables chez les individus atteints. D'une part, on peut déjà observer à ce stade des perturbations du CVS, qui apparaissent donc tôt dans le développement de la maladie, avant les symptômes cognitifs. [123][125][140] D'autre part, 10 à 15 ans avant le début de la phase clinique, la présence d'agrégats insolubles d'A β 42 a été mise en évidence dans le cerveau et le LCR de personnes atteintes. [140-141] Associé au fait que la quantité et la qualité de sommeil déclinent avec l'âge mais encore davantage dans la MA, on peut émettre l'hypothèse que l'agrégation A β pourrait donc entraîner des perturbations du CVS.

Ainsi, des personnes en MA préclinique présentent un sommeil médiocre en qualité et insuffisant en quantité. [124] Pendant cette période, il existe une perte neuronale et synaptique conséquente dans les régions cérébrales touchées pouvant notamment être liées à la régulation du CVS. On a en effet des preuves de la diminution de la connectivité fonctionnelle entre les réseaux cérébraux affectés par les dépôts. [141] Il peut alors sembler intéressant d'étudier les liens entre les perturbations du sommeil et les dépôts amyloïdes lors de cette phase préclinique. Cela pourrait devenir une piste à explorer pour la détection précoce et la prise en charge des patients afin d'éviter ou du moins retarder l'apparition des symptômes cognitifs et de la dépendance. Gabelle et al, en 2016 montre d'ailleurs dans son étude qu'un temps de sommeil inférieur à 6h ou une faible qualité de sommeil étaient associées à des dépôts amyloïdes corticaux et au niveau du precuneus [139]. Des personnes âgées présentant une somnolence diurne, dans cette étude, avaient d'ailleurs davantage de dépôts que les personnes non sujettes à ces troubles. Similairement, des sujets cognitivement normaux à risque de MA présentaient des taux de dépôts A β associés à une faible efficacité du sommeil et une fréquence de sieste plus élevée.

Une étude menée par Ju et son équipe en 2013 [140] s'est focalisée sur notre population d'intérêt ici, c'est à dire des patients asymptomatiques (sans atteinte cognitive donc) mais présentant des biomarqueurs de la maladie. Les individus étudiés se trouvent avoir une qualité de sommeil plus dégradée que les témoins et ce même après ajustement en fonctions d'autres

facteurs de risque (allèle APO e4, âge, sexe...). Cela se traduit par une moindre efficacité du sommeil (plus léger), une plus grande difficulté d'endormissement ainsi qu'une augmentation du nombre de réveils intra-sommeil. Elle conclue notamment que les dépôts amyloïdes dans la phase préclinique de la MA étaient associés à une diminution de la qualité de sommeil mais pas de la quantité.

S'il a bien été établi que la pathologie amyloïde interagissait avec le sommeil et les rythmes circadiens, la pathologie tau, d'autre part, pourrait également contribuer de manière importante dans les perturbations du sommeil dans la MA. L'équipe de Holth [137] nous expose un faisceau d'indices allant dans ce sens. D'une part, la pathologie tau est présente dans beaucoup de centres du sommeil avant même l'apparition de la maladie amyloïde. D'autre part, chez des modèles murins surexprimant la protéine tau, on observe des perturbations du sommeil, sans présence de maladie amyloïde. Ces observations semblent d'ailleurs cohérentes avec la haute prévalence des troubles du sommeil dans les taupathies (paralyse supra-nucléaire progressive, démence fronto-temporale...). Il existe donc aujourd'hui également une nécessité de comprendre encore mieux les interactions entre tau et le sommeil ainsi que le rôle de cette conjonction avec la pathologie A β ...

Les perturbations du CVS pourraient donc être un des symptômes les plus précoces dans la MA préclinique, précédant souvent l'apparition des symptômes [125][140]. De plus, les troubles du CVS ou des rythmes circadiens veille-sommeil dans la MA sont proportionnels à la sévérité des troubles cognitifs [121][142-143]. Il semble donc important de l'étudier afin de mieux pouvoir anticiper la maladie pour pouvoir la prévenir ou du moins retarder son déclenchement puis son avancée.

C. La maladie clinique responsable de troubles du sommeil ?

Nous avons vu que les troubles du sommeil étaient des FR potentiels de la maladie d'Alzheimer et qu'ils pouvaient également des marqueurs précoces de son apparition. La maladie est-elle en elle-même responsable de troubles du sommeil ? En fait, la réponse a déjà été en partie apportée dans la partie précédente consacrée aux troubles du sommeil pendant la phase préclinique. Les mécanismes physiopathologiques de la MA vont entraîner une altération de réseaux cérébraux impliqués dans la régulation du CVS et donc favoriser une baisse de la quantité et de la qualité du sommeil chez les personnes atteintes.

Les troubles du CVS ont en effet une forte prévalence dans la MA et représentent une cause majeure d'institutionnalisation et sont fortement associées aux autres symptômes comportementaux et psychologiques de la démence dans les stades précoces de la MA [144]. On note par exemple pour rappel une réduction du temps de sommeil nocturne, une plus grande fragmentation du sommeil, une déambulation nocturne, une somnolence diurne... Parmi ces derniers, un trouble caractéristique de la MA est le « sundowning ». Il s'agit de troubles comportementaux fréquents chez le sujet dément se présentant principalement en fin d'après-midi ou début de soirée sous la forme d'une confusion, une agitation, une déambulation, une désorganisation de la pensée, baisse de l'attention... [125][145] Ces symptômes sont très handicapant vis à vis de la qualité de vie du patient mais aussi de l'aidant. En effet, non seulement le degré d'atteinte du CVS est proportionnel à la sévérité des symptômes cognitifs, ce qui favorise la dysautonomie et la difficulté de communication, mais on note également des comportements pouvant potentiellement remettre en cause la sûreté/sécurité des patients tels qu'une impatience, une déambulation nocturne, une somnolence diurne associée à un ralentissement, les signes étant de plus en plus prononcés au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Ainsi, cliniquement, presque 70% des patients MA présenteraient des troubles du sommeil [137] avec principalement des troubles respiratoires du sommeil et des insomnies. Des mesures d'actigraphie ont pu démontrer chez les MA une altération des rythmes veille-sommeil avec réduction de l'amplitude du CVS et la présence d'insomnies ainsi que de siestes diurnes. C'est ce qui nous permet d'affirmer que la MA ne dégrade pas seulement les capacités physiques et psychiatriques du malade mais est également une **maladie des rythmes biologiques**.

En plus d'être une cause majeure d'institutionnalisation des patients MA, les troubles du CVS sont également la première cause de mésusage des psychotropes. Ces derniers vont s'avérer être contre-productifs car leur action sédatrice va altérer encore davantage l'architecture du sommeil et donc aggraver les symptômes cognitifs. Il pourrait donc être possible, par une meilleure étude et connaissance des troubles du sommeil au cours de la MA, d'éviter de nombreuses institutionnalisations et de mésusages médicamenteux et tout ce que cela implique.

D. Quelles sont les origines de ces troubles du CVS ?

Deux principaux mécanismes semblent entrer en jeu dans la physiopathologie des troubles du CVS dans la MA : la surexpression de la transmission orexinergique et les troubles des rythmes circadiens veille-sommeil.

1. Troubles de la transmission orexinergique

Comme nous l'avons déjà étudié, les voies orexinergiques contribuent à la régulation du CVS en favorisant et en maintenant les niveaux d'éveil. Il a été mis en évidence que dans la MA, les taux en orexine dans le LCR sont liés de manière proportionnelle à une détérioration du sommeil qui, quant à lui est, nous le savons, associé au déclin des facultés cognitives. Les fonctions orexinergiques semblent surexprimées, en lien avec la progression et la sévérité de la maladie : on observe alors un déséquilibre dans les réseaux de neurotransmetteurs utiles à la régulation du CVS avec pour résultat, une favorisation de l'éveil et donc une diminution de la quantité et de la qualité de sommeil (augmentation du nombre d'éveils transitoires et de l'insomnie).

Expérimentalement, chez des souris transgéniques développant une pathologie amyloïde, l'inactivation du gène orexine (orexine-KO) a pu permettre une diminution des taux d'A β cérébraux associés donc logiquement à une augmentation du temps de sommeil. La modulation de la transmission orexinergique et ses effets sur le sommeil semblent donc capable d'influencer le développement de la pathologie amyloïde cérébrale. [124][139] Il a également été montré que, chez l'animal, la libération d'orexine suivait une fluctuation selon cycle de 24h circadien similaire à celui de la protéine A β du liquide cérébral interstitiel. En effet, on sait que la libération d'A β dans l'ISF dépend de l'activité synaptique or, la transmission orexinergique est seulement fonctionnelle pendant l'éveil. D'autre part, la concentration locale d'A β dans l'ISF est prédictive du déclenchement et du taux de dépôt amyloïde dans la région cérébrale impliquée. Une modification de ces concentrations sur des semaines ou mois peut également prédire le risque de dépôts de plaques. [147] On voit bien ici que des modulations de l'activité de l'orexine sont capables d'entraîner des modifications du CVS et ainsi de favoriser, de par une augmentation de la concentration en A β de l'ISF, des dépôts sous forme de plaques [147]. Ces dernières, comme nous l'avons vu, vont ensuite être nocives pour le fonctionnement cérébral et synaptique, provoquant notamment une inflammation locale capable d'auto-entretenir le processus physiopathologique responsable de la MA clinique. Il est intéressant de noter également que la privation de sommeil était un facteur engendrant du stress. Or, ce dernier est connu pour favoriser la pathologie A β [148-150]. Étudier le rôle du stress dans la MA pourrait donc également être intéressant pour une meilleure compréhension de la physiopathologie et des FR de la maladie.

Chez l'Homme, Gabelle et son équipe ont essayé, en 2016, de déterminer si les changements du CVS retrouvés dans la MA étaient seulement liés aux niveaux en orexine ou si d'autres systèmes, histaminergiques par exemple, pouvaient être impliqués (on sait par ailleurs que les malades à un stade avancé de la MA peuvent présenter une dégénérescence du TMN).

[139] Ils en sont arrivés à la conclusion que chez les patients MA spécifiquement, on retrouvait davantage d'orexine dans le LCR mais pas d'histamine ou de ses métabolites. L'hypothèse alors amenée est qu'une augmentation des taux d'orexine dans le LCR chez les patients MA pourraient être le résultat d'un mécanisme compensatoire impliquant le LH dans un contexte de neurodégénérescence associé à la pathologie. Par exemple, les neurones cholinergiques du BF et du vPAG ayant, pour rappel, un rôle dans la promotion de l'éveil disparaissent massivement lors de la pathologie. Cela peut entraîner une uprégulation des autres systèmes de vigilance dont font partie les neurones orexinergiques. Même aux stades précoces de la maladie, cela pourrait contribuer aux altérations du sommeil souvent rapportées chez ces patients. L'implication du TMN a par contre était écartée dans le processus, renforçant ainsi l'hypothèse d'une implication clef des voies orexinergiques dans la pathogenèse de la MA.

Il existe donc une hyperactivité orexinergique en lien avec les troubles du sommeil retrouvés dans la MA (fragmentation, insomnie...) ainsi qu'avec la pathologie amyloïde. Par quels mécanismes cela se met-il en place ? La réponse n'a pas encore été scientifiquement apportée mais nous pouvons émettre des hypothèses. On peut penser qu'une neurodégénérescence des noyaux du VLPO, principale région promotrice de l'éveil, pourrait être responsable de cette sur-activation relative de la transmission orexinergique. En effet, sans inhibition fonctionnelle de l'hypothalamus latéral par ce centre du sommeil, ce dernier ne peut être stabilisé. Ce déficit d'inhibition pourrait être dû à une perte de sensibilité des VLPO vis-à-vis de signaux biologiques (homéostatiques par les concentrations en orexine ou circadiens par un signal provenant du SCN ou de l'action de la mélatonine). On sait par ailleurs que la pathologie amyloïde touche largement et précocement l'hypothalamus, ce qui rendrait cette hypothèse cohérente. [137]

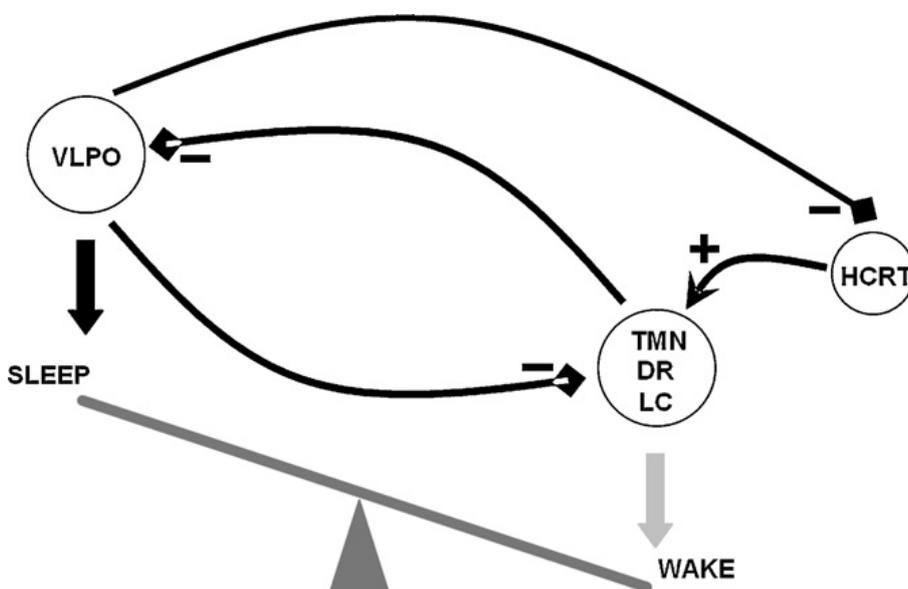


Figure 8. Déséquilibre de la balance veille et sommeil par hyperactivité relative des transmissions orexinergiques. [70]

HCRT = neurones à orexine

2. Troubles des rythmes circadiens veille-sommeil

Dans la MA, on observe de manière précoce des troubles des rythmes circadiens. Ces derniers diminuent en amplitude et on observe un retard de phase. [151] Les régions cérébrales impliquées dans la régulation des cycles circadiens sont touchées par la dégénérescence de manière précoce dans la maladie, et notamment les noyaux suprachiasmatiques [152-154]. La mélatonine perd également la rythmicité de sa sécrétion [155] et ses concentrations sont diminuées dans le LCR et les glandes pinéales de patients en phase préclinique de la maladie [156-157]. Les taux circulants de mélatonine diminuent en parallèle de la progression de la maladie. Or nous savons que la mélatonine est un vecteur primordial de synchronisation (via l'action de la lumière). C'est la première raison pour laquelle les rythmes circadiens sont perturbés dans la MA. D'autre part, des modifications physiologiques et de mode de vie chez les personnes âgées peuvent accentuer ses symptômes : des déficits neurosensoriels et notamment visuels (déficience du tractus rétino-hypothalamique) peuvent empêcher une action correcte de la lumière et la réduction de l'activité (socioprofessionnelle, sportive) diminue son exposition.

Une des questions à déterminer étant bien sûr si la déficience relative en mélatonine est la **cause** ou la **conséquence** de la dégénération, ou les deux... Cela étant dit, ces altérations des rythmes circadiens via notamment la baisse des taux circulants de mélatonine vont entraîner un retard de phase. Le sommeil est alors retardé et le phénomène de « sundowning » apparaît. Ces perturbations circadiennes se retrouvent également au sein d'autres systèmes, qui voient l'amplitude de leur rythme diminuer : la température corporelle, l'activité motrice, l'éveil, la sécrétion hormonale...

Ces troubles des rythmes circadiens veille-sommeil vont donc entraîner une fragmentation accrue du sommeil qui, on le sait est associée à une diminution des performances cognitives et une augmentation des dépôts amyloïdes typiques de la MA, maillons essentiels de la chaîne physiopathologique. On peut émettre plusieurs hypothèses quant à l'origine de ces troubles du sommeil, et notamment de sa fragmentation, en lien avec le système orexinergique. En effet, il existe également un lien entre les SCN et les VLPO d'une part et les SCN et le LH d'autre part. Une altération des SCN ou des rythmes circadiens (via une altération de la production ou sécrétion de mélatonine) pourrait :

- Faire perdre aux VLPO leur rythme circadien et ainsi faire qu'ils n'induisent plus une inhibition du LH suffisante pendant la nuit, favorisant la fragmentation du sommeil.
- Faire perdre aux noyaux orexinergiques du LH leur capacité de production/sécrétion circadienne. Ainsi, cette dernière ne suivrait plus une rythmicité jour/nuit et l'orexine

serait également davantage présente dans l'organisme la nuit, favorisant la fragmentation du sommeil.

D'autre part, la perte de la rythmicité sur d'autres fonctions (température, digestion etc...) va également pouvoir engendrer une désynchronisation des fonctions de l'organisme, favorisant la fragmentation du sommeil et ses troubles en général.

E. Une relation à double-sens

Nous avons donc vu dans ce chapitre qu'il est compliqué de différencier les liens entre les troubles du sommeil et la MA en amont et en aval diminution de la qualité ou de la quantité de sommeil va pouvoir entraîner une augmentation de la concentration des protéines amyloïdes (notamment par défaut d'élimination nocturne pendant le SL) qui, à son tour, va engendrer une baisse de la qualité du sommeil ainsi que la dégradation des fonctions cognitives associée à la démence.

Pour conclure, nous pouvons établir essayer un modèle de la relation réciproque entre les perturbations du CVS et la MA. La présence de plaques amyloïdes et d'enchevêtrements neurofibrillaires peut provoquer, à terme, une altération des fonctions cérébrales, notamment celles impliquées dans le CVS. Cela va pouvoir aboutir notamment à une surexpression des fonctions orexinergiques, impliquées dans la promotion de l'éveil et ainsi induire des troubles du sommeil tels qu'une fragmentation ou une insomnie. Ainsi, la diminution du temps passé en sommeil lent pendant la journée (entendre dans le sens 24h) et donc en parallèle, l'augmentation de l'activité neuronale globale, va être responsable d'une augmentation de la production de métabolites, et notamment de peptide A β . Les fonctions de clairance de l'espace interstitiel cérébral vont alors être dépassées, entraînant une accumulation non contrôlée de ce peptide pathologique. Ce dernier va alors être capable, comme nous l'avons décrit dans le chapitre alloué à la physiopathologie, de s'agréger, d'être neurotoxique et responsable d'une inflammation locale qui va mener à terme, à l'auto-entretien du processus physiopathologique associé. Nous sommes donc en présence d'un cercle vicieux dont les troubles du sommeil peuvent être le point de commencement.

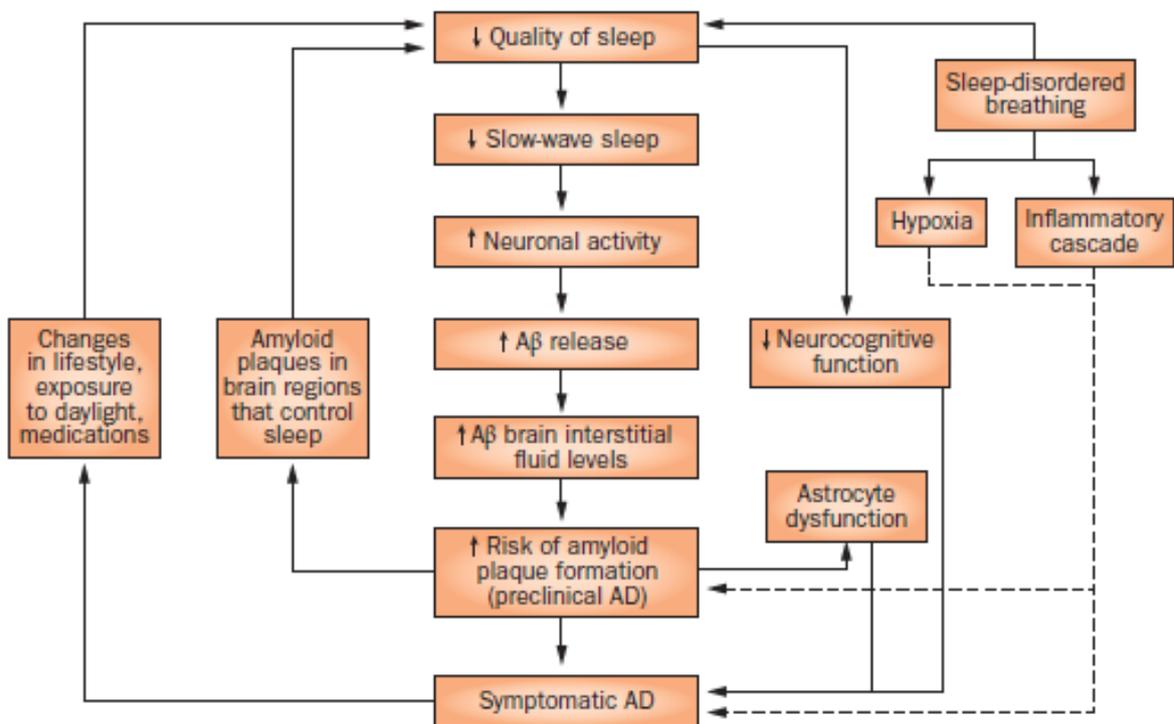


Figure 9. La relation à double-sens entre le sommeil et la MA, créant un cercle vicieux. [140]

L'étude idéale [158] à mener pour se rendre compte du phénomène en son entier devrait effectuer en parallèle des mesures du sommeil, des cycles circadiens, des biomarqueurs de la MA (Ab, tau, PET, flot glymphatique) en prenant en compte tous les facteurs modulateurs de la maladie ou du sommeil. Ces derniers peuvent être génétiques (ApoE e4, présénilines...), des comorbidités, l'exercice physique, l'exposition à la lumière environnementale et au stress... Cela nécessiterait des mesures d'actigraphie, un monitoring du sommeil basé sur des enregistrements polysomnographiques, des ponctions lombaires ainsi que des scanners cérébraux... Cela représente une étude ambitieuse et sans doute très utile quant au démêlage de tout le processus physiopathologique reliant le sommeil et la MA. Cependant, cela représente des coûts élevés ainsi qu'un protocole lourd pour des patients déjà atteints par une maladie difficile et invalidante. Par la suite, grâce aux bases posées par ce genre d'étude, il serait possible d'effectuer des études interventionnelles afin de déterminer si l'amélioration de la qualité/quantité de sommeil peut être un levier utile dans la diminution ou l'inversion du vieillissement accéléré associé à la MCI, la MA voire d'autres maladies neurodégénératives.

VII. Prévention et traitements

Les traitements disponibles actuellement pour la prise en charge de la maladie d'Alzheimer sont purement symptomatiques et ont une efficacité modeste et contestée. De plus, peu de moyens de prévention sont connus ou en tout cas mis en place pour diminuer les risques d'apparition ou d'évolution de la maladie.

En considérant la maladie d'Alzheimer également comme une maladie des rythmes biologiques, de nouvelles perspectives de prise en charge ou de prévention peuvent être imaginées. Le sommeil étant à priori un acteur important de la physiopathologie de la maladie, nous allons étudier dans cette partie par quel biais il est possible de l'utiliser comme levier pour améliorer la prévention ou la prise en charge des personnes à risque ou atteintes par cette affection pour le moment incurable. Les troubles du sommeil et des rythmes circadiens sont très fréquents chez les patients MA et les médicaments aujourd'hui utilisés pour calmer l'agitation et induire le sommeil sont principalement des benzodiazépines qui, de par leur action GABAergique, peuvent être responsables de troubles cognitifs (amnésie antérograde, confusion) et du sommeil (sommolence diurne, risques de chute) et ne sont donc pas adaptés à la prise en charge des patients MA. Il est donc important de trouver des voies alternatives pour traiter ce genre de troubles dans la maladie, d'autant plus qu'il est suspecté que l'usage à long terme de ces calmants/hypnotiques pourrait être un facteur de risque de MA...

A. Prévention

La prévention, selon l'OMS, est « l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps ». [159] Comme nous l'avons vu, le sommeil est un déterminant critique de bonne santé en général. S'il est insuffisant, que ce soit en quantité ou en qualité, il peut favoriser l'apparition de nombreuses maladies et notamment de pathologies neurodégénératives comme la MA. Ainsi, une bonne hygiène de sommeil peut représenter un facteur préventif protecteur majeur vis à vis de démences de type Alzheimer. A propos de cette dernière, Le Haut conseil de santé publique en France, dans son rapport en 2018, estime que l'on peut envisager de prévenir quatre aspects des démences [53] :

- la MA à un stade plus précoce que la démence
- le déclin des fonctions cognitives
- le déclin d'autres fonctions plus spécifiques (mémoire, attention, fonctions exécutives...)
- l'apparition de biomarqueurs (atrophie cérébrale, plaques amyloïdes, maladie tau...)

Il existe plusieurs types de prévention (primaire, secondaire et tertiaire), en fonction du moment auquel on agit durant le processus physiopathologique. Nous allons les rappeler en quelques mots et ensuite déterminer, à partir de ce que nous avons vu dans cet exposé, quelles mesures préventives peuvent être appliquées afin de diminuer l'incidence et la prévalence de la MA. Ici, nous allons nous focaliser sur les aspects préventifs pertinents dans la MA et en lien avec le sommeil. Cela est important car, nous l'avons vu, ils représentent un facteur de risque modifiable de la pathologie. Ils peuvent être en partie responsable du déclenchement de la maladie et, comme nous l'avons vu, sont fréquemment retrouvés lors de la phase préclinique (des dizaines d'années avant le déclenchement des symptômes, en parallèle de l'apparition de biomarqueurs cérébraux et de signes pathologiques).

1. Prévention primaire – définition

La prévention primaire s'applique avant l'apparition de la maladie. Elle consiste en les actes visant à diminuer l'incidence d'une pathologie dans la population soit une diminution de l'apparition de nouveaux cas ou encore le retardement de l'âge de début. Les principales mesures possibles sont : l'information, l'éducation sanitaire, l'amélioration de la nutrition, l'amélioration de l'environnement... [160] afin de diminuer, au niveau individuel, les conduites à risque ainsi qu'au niveau de la population, les risques en termes environnementaux et sociétaux. Pour être efficace, il est nécessaire d'identifier précisément les facteurs susceptibles de modifier l'incidence des pathologies et donc les causes, les facteurs de risque et les facteurs protecteurs. C'est par exemple le cas des campagnes de protection contre les MST, visant à promouvoir l'usage du préservatif.

Dans la MA, ce type de prévention pourrait donc s'appliquer aux individus sains dans la population générale, sans lésion typique ni présence de biomarqueurs. Par exemple, une bonne hygiène de sommeil pourrait permettre une réduction de l'incidence de la MA.

2. Prévention secondaire – définition

La prévention secondaire est l'ensemble des mesures prises au tout début de la maladie, visant à diminuer la prévalence de cette dernière dans la population. Elle correspond par exemple aux actes s'opposant à l'évolution de la pathologie ou permettant la disparition des facteurs de risque. Le dépistage, étant donné son rôle dans la détection d'une atteinte ou d'un facteur de risque, est le maillon principal de la prévention secondaire. A côté de cela, on peut retrouver le diagnostic précoce et les traitements mis en place en vue d'éviter la progression de la maladie.

Dans la MA, ce type de prévention s'applique aux patients chez les formes précliniques (asymptomatiques présentant des biomarqueurs positifs) ou chez les patients à risque de développer des troubles du sommeil et la MA (patients avec allèle ApoE e4).

3. Prévention tertiaire – définition

Ce dernier type de prévention intervient au stade où on va rechercher à « diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récives dans une population ». [161] En d'autres termes, l'objectif ici est, alors que la maladie est bien déclarée, de réduire les complications, les invalidités ou les rechutes associées.

La figure ci-après représente deux définitions possibles de la prévention de la MA. La première considère que la MA démarre avec les changements neuropathologiques tandis que la seconde estime qu'elle démarre aux premiers symptômes cliniques. Cela change les définitions des trois types de prévention dans la MA. Dans tous les cas, quelle que soit la définition choisie, le résultat est le même : il est intéressant de mettre en place des stratégies de prévention non seulement en amont des changements pathologiques au niveau cérébral (prévention primaire pure) mais également lors de l'apparition des marqueurs de la maladie, des dizaines d'années avant l'apparition des symptômes cognitifs, pour en ralentir la progression. L'information est essentielle car la population est peu informée sur la maladie, ses facteurs de risques... et un fort sentiment de honte et de culpabilité est ressenti par les malades et leur entourage entraînant un évitement des interactions sociales et à terme un rejet de la société de leur entourage. Des campagnes d'information pourraient permettre de lever les tabous sur cette pathologie fréquente, d'en améliorer la compréhension du grand public vis à vis des symptômes et donc faciliter le vécu des personnes malades et de leur entourage par une réduction de l'isolement associé à la maladie.

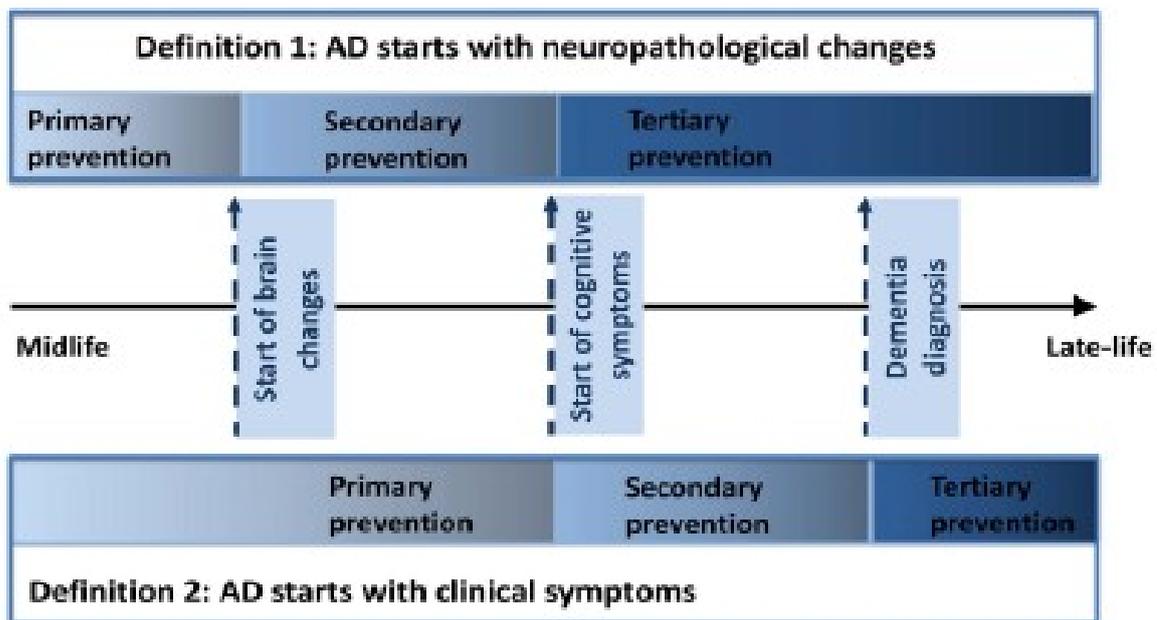


Figure 10. Définitions de la prévention dans la maladie d'Alzheimer. Selon Solomon et al. [162]

4. L'hygiène de sommeil

L'hygiène de sommeil pourrait être une mesure de prévention primaire pertinente étant donné que les troubles du sommeil et, plus globalement, une mauvaise qualité de sommeil peuvent être des facteurs de risque de l'apparition de la MA dans la population générale.

a. Les mesures d'hygiène de sommeil

Comme nous l'avons vu, le sommeil suit un rythme circadien. Les mesures d'hygiène du sommeil vont permettre de conserver une bonne synchronisation de l'organisme vis à vis de l'environnement et ainsi favoriser une bonne qualité de sommeil (facilité d'endormissement, architecture intègre, bonne vigilance diurne...). Plusieurs organismes spécialisés dans le sommeil et ses troubles (Centre d'investigation et de recherche sur le sommeil [163], les hôpitaux Bichat/Lariboisière [164], la fondation sommeil [165]) proposent en ligne des bonnes habitudes à adopter afin d'avoir une bonne hygiène de sommeil. Ce sont des conseils faciles à mettre en œuvre et efficaces dans la prévention des troubles du sommeil.

- Pour commencer, il est bien sûr conseillé de maintenir la plus grande régularité possible dans ses heures de sommeil. Il est très important de conserver notamment une heure de lever matinale constante et de se coucher le soir lorsque le besoin de dormir se fait sentir.

- Il est nécessaire de s'exposer régulièrement à la lumière. Comme nous l'avons vu, cette dernière représente le synchroniseur externe le plus puissant de l'horloge interne biologique par le biais notamment de la mélatonine. Cette hormone est inhibée par la lumière et stimulée par l'obscurité, un pic étant ainsi retrouvé au coucher et pendant la nuit. Ce point est particulièrement important car aujourd'hui, les écrans de téléphones ou d'ordinateurs produisent une très forte lumière (et notamment bleue, celle à laquelle l'organisme est le plus sensible). Or, ils sont massivement utilisés dans la population générale, et notamment le soir, comme outils de détente, de relaxation, de loisir ou de communication. Ils vont ainsi être capables d'inhiber la production de mélatonine et ainsi retarder l'apparition du sommeil et diminuer la qualité du sommeil. Ils peuvent alors exercer sur le sommeil une action doublement néfaste : ils diminuent sa quantité (par le temps passé à ne pas dormir...) et sa qualité (par l'effet de la lumière produite). Il existe de nombreuses études à ce sujet, montrant la nocivité sur le sommeil de l'utilisation d'écrans aux heures de coucher mais également de la présence d'un téléphone allumé à côté de soi pendant la nuit. [166-168] Une mesure de prévention primaire des troubles du sommeil et donc à terme d'apparition de la maladie d'Alzheimer réussissant à faire limiter l'usage des écrans aux heures de coucher pourrait donc être intéressante. Il existe également une alternative, les filtres de lumière bleue, qui peuvent être utilisés pour contrer ces effets néfastes des écrans chez les personnes massivement exposées aux écrans (même si ce n'est que l'aspect qualitatif qui serait amélioré...). [169-170] Cependant, l'usage des réseaux sociaux, et notamment de Facebook chez les adolescents (et donc pourquoi pas chez les adultes), est un facteur de diminution de la qualité de sommeil en lui-même. En effet, dans le cas des réseaux sociaux, le niveau d'alerte généré par les interactions sociales pourrait être en cause. [171]

- Il est important de limiter son temps passé allongé au lit au sommeil et aux activités sexuelles et dissocier toute activité non compatible avec le sommeil (lecture, télévision, repas) avec le lit. Ce dernier doit rester le seul et seulement un lieu de recherche de sommeil.

- Il est recommandé, lors de réveils nocturnes avec difficulté à retrouver le sommeil, de se relever et vaquer à des occupations autres en attendant le prochain cycle de sommeil. Les activités doivent par contre être relaxantes (la lecture et la musique en sont des exemples intéressants). En effet, comme nous l'avons noté auparavant, le sommeil est d'autant plus difficile à obtenir que l'on s'acharne à le trouver car cela crée une tension nerveuse importante incompatible avec une bonne efficacité d'endormissement et une bonne qualité de sommeil. De la même manière, au coucher, la

rumination de pensées va entraîner une excitation cérébrale qui va empêcher l'endormissement. Il est ainsi conseillé de régler ses préoccupations en amont de son heure de coucher ou de les reporter au lendemain.

- En cas de troubles du sommeil, si possible, il est important d'éviter les siestes afin de conserver une bonne pression de sommeil le soir tombant. Cela permet d'éviter une fragmentation du sommeil et de consolider le sommeil nocturne.

- Toute activité excitante ou faisant augmenter la température corporelle est à proscrire avant le sommeil. Cela peut aller d'une activité intellectuelle intense, à de l'exercice physique (éviter dans les quatre heures précédant le coucher [164]) en passant par un bain chaud. Cependant, il reste recommandé de conserver une activité physique régulière et quotidienne dans la journée afin de conserver un rythme veille-sommeil approprié et cohérent ainsi qu'une bonne oxygénation cérébrale.

- Comme nous l'avons évoqué, les comportements alimentaires sont physiologiquement très liés au sommeil. Ainsi, il est important de maintenir tant que possible des horaires de repas constants, en évitant des repas trop lourds en fin de soirée ou juste avant de dormir (des glucides lents semblent favoriser une bonne qualité de sommeil). Cependant, manger trop léger peut entraîner la sécrétion d'hormones stimulant l'appétit qui, comme nous l'avons vu, vont favoriser l'éveil et la vigilance. De la même manière, dans la journée, les substances stimulantes telles que le café, le chocolat les boissons gazeuses (au cola notamment), les cigarettes et l'alcool sont à limiter afin de ne pas perturber l'architecture et la qualité du sommeil. Selon la fondation sommeil, il convient de les éviter au moins 5h avant l'heure du coucher. [165] Pour aller plus loin, une bonne alimentation est utile pour permettre une bonne qualité de sommeil étant donné que le surpoids favorise l'apnée du sommeil, que l'on a vu comme étant notamment un FR d'apparition de maladies neurodégénératives comme la MP et la MA. De la même manière, une alimentation non équilibrée va favoriser l'apparition de crampes nocturnes (pour le magnésium par exemple) ou de SDJS (rôle notamment du fer dans son apparition).

- L'environnement du lieu de sommeil est également essentiel. Il doit être calme afin d'éviter les éveils nocturnes, sombre afin de conserver la production nocturne de mélatonine (et donc conserver sa libération circadienne), à température entre 18 et 19°C afin de ne pas déclencher de processus physiologiques de régulation thermique diminuant la qualité du sommeil, bien ventilé afin d'éviter la présence de polluants potentiellement nocifs pour le sommeil (d'où l'importance d'aérer sa chambre en journée).

b. Exemples d'interventions

De nombreuses recherches effectuées sur les mesures d'hygiène de sommeil nous apportent des éléments de réponse intéressants quant à leur importance. Une étude a par exemple montré, chez des adultes de 41 ans de moyenne d'âge, que la qualité de sommeil était diminuée chez les personnes pour lesquels l'environnement n'était pas optimal (bruit excessif dans la chambre, température inconfortable, activités excitantes, émotionnelles ou nécessitant une forte concentration à l'heure du coucher...). [172] Une autre étude montre que les individus insomniaques sont davantage engagés dans des pratiques inappropriées vis-à-vis du sommeil. Par exemple, ils fument, consomment de l'alcool à proximité du coucher et ont recours à des siestes plus régulièrement. Ces pratiques, effectuées pour compenser une mauvaise qualité de sommeil peuvent avoir l'effet inverse. D'une part, ils peuvent être capables de déclencher une insomnie et d'autre part une fois l'insomnie présente, de la perpétuer voire d'en exacerber les symptômes. [173] De la même manière, dans une population japonaise représentative de plus de 20000 personnes, il a été observé que les individus souffrant d'insomnie n'avaient une bonne hygiène de sommeil et que leurs capacités cognitives en étaient altérées (dans la résolution de problèmes notamment). [174] Ainsi, comme observé également chez des adolescents (en Italie et aux Etats-Unis), les différences dans la qualité de sommeil sont dues principalement à la différence de mesures d'hygiène de sommeil engagées. [175] L'hygiène de sommeil semble donc être un facteur prédictif important de la qualité de sommeil et une évaluation et des programmes d'éducation sur ce sujet semblent pouvoir être pertinents pour améliorer le sommeil dans la population générale.

Dans certaines pathologies, l'efficacité des mesures non pharmacologiques d'hygiène de sommeil a été envisagée et testée pour améliorer la qualité de vie et certains symptômes des patients. Ainsi, chez les patients atteints de cancer, une étude estime que l'intégration de mesures d'hygiène de sommeil pourrait être un service rendu aux patients plus qu'intéressant. [176] Chez des patients atteints par le VIH, dont la prévalence de l'insomnie et des troubles du sommeil est estimée à 74%, des changements de l'hygiène du sommeil ont été efficaces dans la prise en charge de ces troubles, augmentant donc leur qualité de vie des patients et les préservant des risques d'atteintes par d'autres affections secondaires une mauvaise qualité de sommeil. [177]

Des formations simples à l'hygiène de sommeil ont pu, chez des adolescents, être capables d'améliorer la qualité de sommeil (réduction du délai d'endormissement notamment). Cela pourrait représenter un moyen peu onéreux d'améliorer la qualité de sommeil dans l'immédiat et de prévenir l'apparition de troubles du sommeil ainsi que des pathologies qu'ils favorisent. [178] Chez des adolescents encore, une intervention sur le sommeil et l'hygiène de sommeil a pu

diminuer la prévalence de troubles dépressifs (que l'on sait être des facteurs de risque de troubles du sommeil mais également potentiellement de MA). [179] De la même manière, chez des adultes travaillant cette fois-ci, un programme d'éducation à l'hygiène de sommeil a pu permettre d'améliorer la somnolence diurne des individus, sans modifier le temps de sommeil nocturne, supposant donc une amélioration de sa qualité. [180]

La prévention des troubles du sommeil par une meilleure hygiène de sommeil semble donc être importante et des formations rapides pourraient être efficaces. Il pourrait être judicieux, notamment dans le monde du travail, de modifier certaines pratiques et d'effectuer ce genre d'interventions car bon nombre de gens, et c'est un problème grandissant, faute de temps, n'ont pas une quantité ou une qualité de sommeil suffisante. [181] Il peut s'agir de mesures de prévention primaire, éliminant donc un facteur de risque de MA mais également de prévention secondaire chez les personnes à risque (possédant l'allèle apoE4 par exemple) ou tertiaire pour endiguer l'évolution de la maladie, éviter l'apparition d'autres symptômes et améliorer le confort de vie chez les personnes chez qui elle est déclarée. Cependant, l'efficacité de telles mesures sur l'évolution de la maladie chez des individus atteints par la MA reste à démontrer, étant donné les dysfonctions physiologiques (orexinergiques et des réseaux impliqués dans le cycle circadien) même s'il a été montré par une étude que les mesures d'hygiène de sommeil pouvaient être mises en place chez des sujets déments, par information aux patients et aux aidants/soignants. [182]

5. Prise en charge des troubles respiratoires du sommeil

Comme nous l'avons déjà expliqué auparavant, on observe une grande prévalence des SDB chez les patients MA (33 à 70%) et les SDB sont un FR indépendant de déclin cognitif et de MA [146][183]. En effet, l'étude de Yaffe et al, en 2015 [183], a montré dans une population de 298 femmes non démentes âgées d'en moyenne 82 ans, que les patientes atteintes de SDB avaient davantage de risque de développer des symptômes cognitifs que les autres (71 % de plus de développer une MCI et 104 % une démence). Les SDB produisent une hypoxie nocturne intermittente ainsi que des perturbations du sommeil aboutissant à une somnolence diurne, qui, on le sait, peut engendrer un déficit cognitif [184]. Le traitement de référence de ces troubles consiste en un protocole de ventilation en pression positive continue nocturne (CPAP). Il est solidement démontré que cette thérapeutique permet de restaurer une fonction respiratoire normale, consolidant dans le même temps le sommeil, augmentant les taux de SL et de SP et même les symptômes cognitifs [185]. Une étude a d'ailleurs obtenu comme résultats une diminution de l'impression subjective de somnolence et une amélioration de scores neuropsychologiques (représentant la fonction cognitive) chez des patients MA à des stades légers à modérés et avec un AHI > 10 soumis au traitement CPAP. [186][187]

La pertinence de la prise en charge des SDB dans la prévention de la MA est donc ici confirmée. Il est maintenant nécessaire de mieux diagnostiquer ces affections afin de pouvoir en faire la meilleure prise en charge possible et, chez les patients atteints de la MA avec SDB, le CPAP devrait être considéré en complément de la prise en charge classique. De plus, Johnson et son équipe en 2017, concluent que les SDB devraient être considérés comme un groupe modifiable de FR de démence. [188] Ils ajoutent que l'association hypoxémie/somnolence retrouvée chez les patients atteints de SDB et risque de démence est augmenté chez les personnes possédant le gène e4 de l'apolipoprotéine E. Toutes ces données nous indiquent qu'une meilleure prise en charge des SDB pourrait être un facteur de prévention primaire d'apparition de démence dans la population générale mais également secondaire, chez les patients à risque apoEe4 chez qui ces interventions se révéleraient encore plus bénéfiques.

B. Traitements

Comme nous l'avons étudié, le sommeil est perturbé selon deux mécanismes dans la MA : d'une part la transmission orexinergique est surexprimée, favorisant l'éveil et le fractionnement du sommeil et d'autre part les rythmes circadiens veille-sommeil sont altérés par défaillance de l'horloge biologique et un déficit de mélatonine. Les options de traitement sont donc axées sur ces deux mécanismes. De plus, une étude sur des drosophiles modèles de la maladie d'Alzheimer a montré qu'un traitement des troubles du sommeil, en plus de son action prophylactique, était capable d'inverser certains symptômes de la maladie (amélioration de la qualité de sommeil, des mémoires à court-terme et long-terme...). [189] Cela pourrait donc être une option très bénéfique à ajouter aux moyens de prise en charge de la MA et une investigation plus poussée et à grande échelle chez l'Homme serait très intéressante.

1. Action sur la transmission orexinergique

Pour rappel, chez les patients MA atteints de troubles du sommeil (jusqu'à 66 % des malades selon certaines études [137][190-192]), on observe une augmentation relative de la transmission orexinergique, favorisant une fragmentation du sommeil et ainsi une moindre quantité et qualité de sommeil lent. Cela entraîne les conséquences que nous connaissons (perte de la qualité du sommeil, déficit d'élimination d'A β , déficits cognitifs et comportementaux, perte d'autonomie...). Connaissant cela, une nouvelle classe d'hypnotiques, antagoniste des récepteurs à l'orexine, pourrait être une piste pertinente dans la prise en charge des perturbations du sommeil chez les patients MA.

Jacobson et al., en 2016 [193] évoquent dans leur article les découvertes sur le système orexinergique, qu'il estime être le seul progrès notable dans le domaine du sommeil de ces dernières décennies. Pour cette équipe, les antagonistes duels des récepteurs à l'orexine (ou DORAs) représentent des molécules prometteuses dans la prise en charge des troubles du sommeil à leur origine. Ils pourraient alors être utiles dans la prévention ou le traitement des troubles cognitifs associés à la démence de type MA. Quelques études ont été effectuées chez l'animal, par Duncan et son équipe en 2019 [190] notamment, chez des souris modèles de MA préclinique présentant des troubles du sommeil. Cette dernière aboutit à la conclusion que les DORAs sont capables d'améliorer la quantité de sommeil dans les phases inactives de la journée (jour pour les souris et donc par extension nuit chez nous) et au contraire de la diminuer lors des phases supposées actives. Cependant, aucune modification de la pathologie amyloïde et de la neuroinflammation n'a été mise en évidence. Kang et al (2009) ont pour leur part réussi à démontrer que l'utilisation d'antagonistes duels des récepteurs à l'orexine permettait une augmentation de la quantité de sommeil couplée à une diminution de la quantité de dépôts A β chez des souris modèles de la pathologie. [194]

Chez l'Homme, le Suvorexant est le premier DORA ayant montré une efficacité dans le traitement de l'insomnie. Peu d'études existent encore quant à la prise en charge de l'insomnie dans la MA ou chez les patients MCI. Cependant, d'après nos connaissances actuelles, il semble pertinent de dire que l'utilisation de molécules comme les DORAs chez des patients à des stades précoces de la MA (période MCI par exemple) pourrait non seulement traiter l'insomnie mais en plus ralentir voire arrêter la progression de la maladie par leur effet inhibiteur de la pathologie amyloïde. Une étude a notamment montré que le suvorexant était capable de réduire l'intensité de troubles psychiques à l'hôpital (étude en double aveugle randomisée vs placebo). [195]

Etant donné la relation bidirectionnelle entre la progression de la MA et les troubles du sommeil et des résultats encourageants chez des animaux modèles de la pathologie, les DORAs pourraient représenter une alternative intéressante dans la prise en charge des troubles du sommeil dans la MA en régularisant les transmissions orexinergiques. Des essais cliniques plus nombreux et de plus grande ampleur sont nécessaires afin de confirmer cela. Cependant, ils représentent une classe pharmacologique intéressante et ce d'autant plus que leur profil est maintenant connu comme sûr et que leurs effets indésirables sont moindres en comparaison des hypnotiques aujourd'hui utilisés (benzodiazépines notamment).

2. Approche chronobiologique

Etant donné les désordres des rythmes circadiens observés dans la MA, une approche chronobiologique de la prise en charge pourrait être cohérente. Nous pouvons par exemple étudier la photothérapie, l'administration de mélatonine ainsi que des mesures correctrices du mode de vie qui pourraient permettre aux patients d'être davantage en phase avec leur environnement. Une amélioration de la qualité du sommeil et une régularisation des rythmes circadiens, outre une action sur la physiopathologie intrinsèque de la MA, pourraient également permettre aux patients atteints de retrouver un rythme d'activité cohérent avec l'environnement : davantage d'activités la journée et moins la nuit. Cela pourrait favoriser une augmentation de la force physique et psychique, des facultés cognitives... aboutissant pourquoi pas à terme à une meilleure réinsertion dans la vie sociale avec par conséquent une amélioration notable de la qualité de vie et de l'autonomie.

a. La mélatonine

La mélatonine, comme nous l'avons vu, est une hormone physiologique critique de la régulation des rythmes veille-sommeil produite par la glande pinéale à partir de sérotonine. Il est par ailleurs connu que lors de certaines maladies neurodégénératives comme Parkinson, Alzheimer ou encore Huntington, une dérégulation de cette hormone est retrouvée. En ce sens, elle peut représenter un levier d'action pertinent dans la prise en charge des troubles circadiens veille-sommeil associés à la MA. Actuellement, elle est utilisée dans le traitement de certains troubles du sommeil associés à la maladie de Parkinson (et notamment les TCSP, troubles du comportement en sommeil paradoxal) afin de régulariser l'architecture du sommeil. Elle peut également être prescrite ou est disponible en pharmacies d'officine sans ordonnance pour améliorer la qualité de sommeil et lutter contre l'insomnie notamment.

De nombreuses études essaient de définir précisément l'action que la mélatonine peut avoir sur les mécanismes physiopathologiques et les signes cliniques de la MA (symptômes associés au CVS, symptômes cognitifs, liens avec la production de peptides A β ...) chez l'animal, des patients MA ou encore des patients MCI. Ce sont ces recherches que nous allons étudier ci-après.

Chez l'animal

L'expérimentation de l'administration de mélatonine à des souris transgéniques modèles de la MA a globalement réussi à montrer l'intérêt de cette approche dans la prise en charge de la maladie. L'effet de l'hormone a notamment été mis en évidence sur les protéines β -amyloïdes, diminuant leur taux et leur dépôt, notamment dans l'hippocampe et le cortex entorhinal (critiques pour la fonction mnésique) et le cortex [196-201]. En plus de cela, l'étude de Garcia et al. a même observé une diminution des taux cérébraux de protéine tau hyperphosphorylée. [200] On observe également logiquement une diminution du stress oxydatif [196-197][199-200][202], de l'inflammation [197][201] et une amélioration du CVS [203] avec notamment une augmentation de l'activité nocturne normale chez la souris et changements temps-dépendants de l'expression de l'acétylcholinestérase dans le BF qui comme nous l'avons vu est particulièrement touché par la MA. De manière intéressante également, en parallèle ont été observés des effets sur l'apprentissage et le mémoire chez ces animaux. Ainsi il a été montré que la mélatonine était capable de contrer les déficits d'apprentissage et de mémoire présents dans la MA. [197-198][200][202] Cependant, il existe aussi des études, bien que moins nombreuses [204], qui ne montrent pas d'effet de la mélatonine sur l'accumulation de protéine Ab, les marqueurs de stress oxydatif, les paramètres circadiens et comportementaux chez ces souris transgéniques.

L'expérimentation sur l'animal confirme donc globalement l'intérêt de l'étude de la mélatonine dans la prise en charge de la MA, étant donné son action sur la pathologie amyloïde, le stress oxydatif et certains symptômes cognitifs. Cependant, peu de lien est établi entre l'amélioration de ces symptômes et le cycle veille-sommeil. Cela a été davantage recherché chez l'Homme, comme nous allons le voir ci-après.

Chez le malade Alzheimer dément

Les troubles des rythmes circadiens veille-sommeil sont, d'après un certain nombre d'études complètes utilisant des questionnaires, de l'actimétrie, des évaluations neuropsychologiques et de la neuroimagerie, efficacement traités par la mélatonine. Après administration de cette dernière, on retrouve notamment une amélioration globale des critères associés au sommeil : disparition ou au moins atténuation du « sundowning », de l'agitation et de l'activité nocturne [205-211], augmentation du temps de sommeil [209] diminution du délai d'endormissement [205], augmentation de la qualité du sommeil [206], diminution de la somnolence diurne... [212] Sur les symptômes comportementaux et cognitifs, un « case report »

observe chez des jumeaux monozygotes que leur progression ralentit [213], et certaines voient les fonctions cognitives s'améliorer, avec notamment une réduction de l'amnésie [206][209].

Une méta-analyse effectuée en 2016 par Wang et al. a conclu que l'utilisation de mélatonine seule était capable d'améliorer le temps de sommeil nocturne mais apparemment pas les symptômes cognitifs chez les patients MA. [214] Cependant, étant donné la prévalence très élevée des troubles du sommeil dans la MA, associés à une réduction du temps de sommeil nocturne, ce résultat peut apparaître important. En effet, ce sommeil est étroitement associé au déclin des fonctions cognitives et sociales [215] et une quantité et/ou une qualité de sommeil insuffisantes sont associées à un risque accru de MA [140][216-217]. Cela étant dit, on voit l'intérêt de la prise en charge des troubles du sommeil chez les patients MA qui pourrait, si ce n'est l'inverser, atténuer la progression de la MA.

Une étude effectuée en 2014 par Wade et al. a apporté des résultats complémentaires intéressants. [218] Il s'agit d'une étude en double aveugle comparant un placebo et une administration de mélatonine à libération prolongée sur 24h sur une population de MA à des stades légers à modérés pendant 24 semaines. Les patients appartenant à la sous-catégorie présentant une insomnie comme comorbidité semblent être ceux pour lesquels les effets de l'administration de mélatonine sont les plus notables. Après les 24 semaines de suivi, cette catégorie de patients présente une amélioration des fonctions cognitives, de l'autonomie et de l'efficacité du sommeil statistiquement significative. Ici donc, chez les patients au stade léger à modéré, il n'existerait pas seulement un ralentissement de la progression de la MA mais une véritable amélioration des symptômes cognitif, et ce davantage pour les patients avec insomnie comme comorbidité. A noter que ces patients étaient déjà traités par inhibiteurs de l'acétylcholinesterase et c'est donc son association avec la mélatonine qui est évaluée ici.

Majoritairement, les études qui montrent l'efficacité de l'usage de la mélatonine sur la prise en charge des troubles du sommeil de la personne MA n'observent pas d'action bénéfique sur les symptômes cognitifs. Malgré tout, il faut noter qu'ils pourraient ralentir la progression de la maladie une fois déclarée. Également, les données obtenues par les études effectuées aujourd'hui, sont issues d'un suivi allant de quelques jours à quelques mois (pas plus de 5) et on peut se demander si ce délai n'est pas trop court pour observer chez les patients une quelconque diminution des symptômes cognitifs associés. Il est cependant à noter que quelques études obtiennent des résultats encourageants, à creuser, et mettent en évidence une **amélioration des symptômes cognitifs chez des patients à des stades légers à modérés.**

D'autres études échouent cependant à montrer une efficacité, notamment sur le « sundowning », de l'administration de mélatonine [219-220] chez des patients à des stades sévères. Cependant, les doses utilisées et la grande hétérogénéité des malades et de la maladie peuvent expliquer cette absence de résultat concluant. Des études à plus grande échelle sur des patients à des stades avancés restent nécessaires pour déterminer de l'efficacité de la mélatonine une fois la pathologie pleinement développée. Les informations obtenues sur l'administration de mélatonine à des patients à des phases plus précoces sont pour le moment plus intéressantes et utiles dans la réflexion sur de nouveaux types de prise en charge.

Chez des patients MCI

Les patients MCI sont des patients avec des atteintes cognitives sans perte d'autonomie. Il s'agit d'un stade en amont de la démence et on estime qu'environ 10 à 15 % des MCI par an deviennent déments. L'administration de mélatonine chez ces patients améliore la qualité du sommeil [221-229], les performances cognitives [221-222] ainsi que l'état dépressif. [223][226-227] Chez les patients MCI, la mélatonine semble donc être un traitement adjuvant pertinent et utile. Etant donné que cela peut représenter un stade précoce de la MA, cela semble d'autant plus intéressant. A noter également que l'état dépressif, amélioré par l'administration de mélatonine chez les MCI est un facteur favorisant l'apparition de troubles du sommeil et de troubles cognitifs (directement et indirectement).

Autres fonctions de la mélatonine

Sans rentrer dans le détail, il est intéressant de noter qu'en dehors de ses effets stabilisateurs importants sur les rythmes circadiens, la mélatonine possède une action pharmacologique directe sur les plaques amyloïdes, l'inflammation et le stress oxydatif. [230] Or, nous avons vu qu'ils étaient des maillons importants de la chaîne métabolique provoquant l'auto-entretien de la maladie. Cette synergie d'action peut donc s'avérer précieuse. Cette hormone pourrait d'ailleurs, de par ses propriétés être utilisée dans d'autres maladies neurodégénératives, ces dernières étant toujours associées à un stress oxydatif et une inflammation aboutissant à une perte neuronale. [230] D'ailleurs, dans la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA), il a été montré qu'elle était capable de retarder la progression de la pathologie et de normaliser les marqueurs sérologiques associés au stress oxydatif. [231]

La mélatonine semble être une piste sûre et efficace dans la prise en charge des troubles circadiens veille-sommeil retrouvés dans la MA. De plus, même si les données manquent de solidité à des niveaux avancés de la maladie, il semble qu'une amélioration des symptômes ou en tout cas un ralentissement de la progression de la maladie, associé à une régularisation du CVS par la mélatonine. Une prise en charge la plus précoce possible semble être la meilleure solution, les patients à des stades précoces à modérés pouvant, d'après ces études, voir améliorés leurs symptômes cognitifs par la prise en charge des troubles du sommeil. Il est donc important de détecter au plus tôt les troubles du sommeil dans la population générale afin de pouvoir prévenir ou retarder le déclenchement de la maladie. Cela reste à confirmer pour les formes plus avancées. Cela étant dit, une régulation du CVS, même sans amélioration révolutionnaire de la cognition, peut représenter une avancée importante dans la prise en charge de la maladie, dans le sens où, comme nous l'avons déjà évoqué, l'agitation/activité nocturne associées à la somnolence diurne représentent des symptômes lourds pour le patient mais aussi pour l'aidant, et représente une cause majeure d'institutionnalisation de la personne démente. De plus, étant donné les propriétés antioxydantes et anti-amyloïdes directes de la mélatonine, ce traitement semble particulièrement intéressant.

b. Agonistes des récepteurs à la mélatonine

Le ramelteon est un agoniste des récepteurs à la mélatonine bien toléré et présentant peu d'effets indésirables utilisé dans le traitement de l'insomnie dans certains pays. Il a prouvé son efficacité chez des patients âgés insomniaques, permettant une augmentation de leur temps de sommeil ainsi qu'une réduction du délai d'endormissement. D'autres molécules de la même classe existent, l'agomelatone est par exemple indiquée aux Etats-Unis dans le traitement de la dépression et est connu pour améliorer la qualité de sommeil et la fragmentation du sommeil. Le tasimelteon possède également une action sur le CVS mais ces deux molécules sont plutôt mal tolérées. Pour le moment une seule étude a essayé de déterminer l'efficacité du ramelteon sur les troubles du sommeil chez des patients MA (légers à modérés), sans réussite. [232]

L'affinité du ramelteon pour les récepteurs à la mélatonine est 6 fois plus grande que celle de la mélatonine. De plus, il ne cause ni insomnie rebond, ni sédation, ni dépendance... [233] Ses caractéristiques sont donc intéressantes pour la prise en charge des troubles des rythmes circadiens. Cependant, il existe peu de preuves claires de son efficacité dans la prise en charge de tels troubles, des recherches additionnelles explorant cette possibilité semblent donc pertinentes et importantes, dans un domaine où peu de solutions médicales existent. [234]

Les éléments exposés dans ce chapitre nous montrent que la mélatonine pourrait être une molécule intéressante dans la prise en charge des troubles du CVS. Ses taux sont diminués lors du vieillissement associé à la MA et elle possède plusieurs propriétés utiles : antioxydantes, anti-inflammatoires et régulatrices des rythmes circadiens veille-sommeil. Plus spécifiquement, des agonistes de type ramelteon pourraient être utiles dans la prise en charge des troubles des rythmes circadiens veille-sommeil et ainsi dans la prévention des dommages neuronaux supplémentaires induits par les troubles du sommeil associés à la MA (on sait en effet que la déprivation de sommeil est associée à une baisse de l'intégrité mitochondriale, un stress oxydatif et une inflammation).

c. La photothérapie

La photothérapie (anciennement appelée lumineothérapie) est un traitement utilisé pour les personnes souffrant de troubles circadiens veille-sommeil. Elle consiste en une simulation d'une exposition à la lumière du soleil dans l'espoir d'obtenir ses effets sur les rythmes circadiens que l'on sait altérés dans la MA. Parmi ces derniers, on peut notamment attendre une suppression des taux de mélatonine plasmatique durant la journée, la restauration de l'amplitude des rythmes veille/sommeil, l'augmentation de l'activité d'éveil et donc l'augmentation de l'activité neuronale dans le SCN, l'horloge biologique principale de l'organisme. C'est un moyen simple d'utilisation pouvant améliorer à la fois la cognition, la somnolence, l'humeur, le sommeil lors du vieillissement, qu'il soit normal ou pathologique. [235] Elle est prescrite et administrée par des médecins spécialistes du sommeil ou formés à la chronobiologie après évaluation précise du patient afin de proposer un traitement adapté (intensité, durée, moment et longueur d'onde d'exposition). « C'est un traitement des troubles circadiens du rythme veille-sommeil bien validé qui mérite d'être développé et ne doit pas se limiter à une prise en charge de type « bien-être » » selon Léger, en 2018 dans son rapport pour la SFRSM [236]. Il est donc encouragé de l'étudier sur des pathologies engendrant des troubles des rythmes. Elle est d'ailleurs aujourd'hui indiquée, en plus de la prise en charge des troubles circadiens, dans la dépression saisonnière, la dépression majeure comme adjuvant des antidépresseurs [237], le syndrome pré-menstruel [238] la boulimie saisonnière [239], la dépression antepartum [240] et postpartum [241].

En se focalisant sur notre sujet, il a été observé que l'exposition à la lumière a un effet positif sur le sommeil et l'humeur chez le sujet âgé et dans la maladie de Parkinson. [110][235] La photothérapie pourrait donc permettre de réduire le processus neurodégénératif en favorisant la resynchronisation de l'horloge interne et donc directement la qualité de sommeil. D'autre part, elle pourrait représenter une intervention utile en cas de besoin de compensation lors d'une réduction de l'exposition à la lumière du soleil (style de vie, confinement...).

Photothérapie et maladie d'Alzheimer

Plusieurs études ont étudié le bénéfice de la photothérapie sur les symptômes et la progression de la maladie d'Alzheimer.

Certaines n'ont pas trouvé d'efficacité sur l'agitation chez des patients avec une MA sévère. [242], chez des patients MA avec troubles du sommeil [243] ou chez des patients MA institutionnalisés présentant une agitation [244]. Il est malgré tout possible d'imaginer que les patients étudiés, dans une phase avancée de la maladie, présentaient des atteintes sévères de zones jouant un rôle essentiel dans la traduction des réponses non visuelles à la lumière. Parmi elles on peut par exemple citer un déficit du tractus rétino-hypothalamique, du SCN ou encore de la connectivité entre la glande pinéale et le SCN. De plus, les auteurs proposent également une durée d'exposition trop courte ou à une heure à laquelle le système circadien est réfractaire... [240] Des améliorations de la durée de sommeil nocturne est quand même à noter dans une de ces études, chez des patients MA institutionnalisés avec agitation donc [244]

D'autres études, plus nombreuses et plus récentes, ont montré une efficacité de la photothérapie sur certains symptômes de la MA et laissent penser que, même en phase avancée, le système circadien central reste fonctionnel et plastique. On retrouve dans certains protocoles utilisant la photothérapie une diminution de la latence d'endormissement et un temps de sommeil plus long associé une diminution de l'activité nocturne. On ne retrouve cependant pas d'amélioration des symptômes cognitifs. [245] Cette dernière étude reste cependant pilote avec peu de patients finalement inclus (7) rendant donc l'analyse statistique plus difficile. L'étude de Graf et de son équipe, en 2001, montre de la même manière par leurs résultats préliminaires que la photothérapie est capable d'améliorer les fonctions cognitives de patients déments (démence de type Alzheimer et démence vasculaire). [246] De manière intéressante, ce traitement induit également une modification des rythmes de température corporelle, signe que c'est bien les rythmes circadiens de manière globale qui sont améliorés par cette prise en charge et laisse penser à une conservation de la fonction du SCN.

Il a également été rapporté que la photothérapie pouvait jouer le rôle de synchronisateur externe, agissant donc sur les troubles des rythmes circadiens sans affecter le processus évolutif de la maladie, même si une tendance à l'amélioration des symptômes cognitifs a pu être observée chez des malades à des stades précoces. [247-248] D'autres études sur des patients institutionnalisés supportent que la photothérapie apporte un bénéfice sur l'agitation et le « sundowning ». [249-251] Autres résultats concordants, l'équipe de Rheaume a observé que la photothérapie pouvait améliorer, et même dans certains cas éliminer l'insomnie et les troubles du

comportement chez les patients MA résistants à d'autres stratégies thérapeutiques. [252] Sekiguchi et son équipe, ont pour leur part, en 2017, montré que l'efficacité de la photothérapie est la plus importante pour les malades à des stades légers à modérés de déclin cognitif et pourrait donc représenter une stratégie efficace de prise en charge de ces patients. [253] De la même manière, les résultats obtenus par Yamadera et al. en 2000 sont très intéressants pour notre sujet. En effet, ils trouvent une amélioration non seulement des troubles des rythmes circadiens mais aussi des troubles cognitifs chez les patients MA en phase précoce. [247] Ils estiment cependant qu'il est nécessaire de conduire des études avec plus de patients. Enfin une revue et méta-analyse de la photothérapie dans les troubles du sommeil conclue que ce traitement non pharmacologique est efficace sur les troubles du sommeil (rythmes circadiens et insomnie principalement) dans la population générale mais encore davantage dans la MA. [254]

Toutes les études effectuées au cours de ces 20 dernières années s'accordent sur un intérêt théorique de la photothérapie dans la prise en charge des troubles du sommeil et des rythmes circadiens dans la MA. Une majorité en a amené des indices par l'expérience et sont d'accord pour faire de la photothérapie un outil non pharmacologique utile dans la prise en charge des patients atteints par la MA. Cependant, il serait nécessaire de mener des études supplémentaires à plus grande échelle et sur une plus grande variété de patients à des stades d'avancement différents. Cela pourrait permettre une compréhension plus profonde du rôle que cette thérapie pourrait avoir sur la prise en charge des troubles des rythmes circadiens et donc indirectement sur les déficits cognitifs et comportementaux des patients. L'accent doit donc être mis sur la recherche de thérapies non pharmacologiques pour traiter les troubles du sommeil et leur prise en charge doit s'effectuer le plus précocement possible car, on l'a vu, l'efficacité de la photothérapie, du fait de la physiopathologie de la MA, semble plus grande lors des phases précoces à modérées de la maladie.

d. Couplage photothérapie/mélatonine

Logiquement, le couplage photothérapie-mélatonine pourrait être encore plus prometteur dans la prise en charge de ces troubles. L'idéal étant une exposition à la photothérapie le matin, afin de stimuler la veille associée à une administration de mélatonine le soir pour le déclenchement du sommeil. Une étude, chez des patients MA en institution a observé lors de ses essais une augmentation de l'activité diurne avec diminution de la somnolence en parallèle d'une diminution de l'activité nocturne. [255] Ainsi les patients sont davantage disponibles et aptes à participer aux activités physiques et psychosociales durant la journée. On observe également une augmentation de l'amplitude des cycles circadiens et du rythme veille-repos ce qui a pour effet d'améliorer la qualité de vie des patients, des aidants et des soignants.

e. Mesures comportementales

Afin de renforcer les rythmes circadiens, altérés dans la MA, il peut être utile de mettre en place des mesures comportementales et environnementales chez les patients atteints. Par exemple, maintenir un niveau d'activité physique, cognitif et social et cognitif en parallèle d'une exposition à la lumière, manger à des horaires fixes, faire du sport dans la journée... sont autant de mesures qui peuvent aider l'organisme à rester en phase avec l'environnement. Une bonne hygiène alimentaire (alimentation équilibrée, horaires fixes de repas), étant donné l'importance des liens entre le CVS (et notamment l'orexine) et les signaux métaboliques pourrait également être bénéfique sur les patients atteints de démences. Cela est important car, comme nous l'avons vu, les processus neurodégénératifs peuvent être amplifiés par le mode de vie des patients atteints. Il serait intéressant de déterminer l'effet de l'épidémie du SARS-CoV2 et du confinement sur la santé et les rythmes circadiens dans la population générale, saine ou malade. Un grand nombre d'études seront sans doute effectuées en ce sens...

Nous venons de le voir, l'évaluation et le traitement des troubles du sommeil chez la personne démente Alzheimer pourrait jouer un rôle clef dans la lutte contre cette pathologie. Des troubles du sommeil dans la population générale, dont l'AOS pourraient faire l'objet de campagnes de prévention, de diagnostic et de traitement. L'hygiène de sommeil doit être encouragée pour tout le monde : chez les personnes saines ainsi que chez les personnes à risque, en phase préclinique ou les malades après déclaration des symptômes et leurs aidants. Chez les personnes atteintes, la resynchronisation des rythmes biologiques par la mélatonine, la photothérapie et des modifications comportementales peuvent être utiles, le plus précocement possible. Ensuite, les traitements pharmacologiques tels que les benzodiazépines peuvent être ajoutés mais de manière très précautionneuse, étant donné le risque d'effets indésirables cognitifs et comportementaux qu'ils présentent. Cependant, de nouveaux traitements pharmacologiques tels que les DORAs pourraient représenter, dans l'avenir, des solutions sûres et efficaces de prise en charge de certains troubles du sommeil de la personne démente (ainsi que dans la population générale), en association avec des mesures non pharmacologiques.

Conclusion et perspectives

La physiopathologie de la MA est complexe et engage de nombreuses voies métaboliques. Il semble, d'après nos connaissances actuelles, difficile d'avoir une efficacité notable sur la maladie en ne visant qu'un aspect de la maladie. Cependant des actions préventives et ciblées pourraient permettre d'espérer, en complément ou non de traitement pharmacologique, des améliorations des symptômes. Il n'existe actuellement que des traitements symptomatiques de la maladie et l'intérêt de nouvelles voies d'action autorisant la modification de sa physiopathologie est donc élevé.

Il semble cohérent d'envisager les troubles du cycle veille-sommeil comme des cibles pour ce genre d'actions. En effet, il existe un faisceau de preuves nous indiquant que les troubles du sommeil, l'orexine, neuropeptide impliqué dans l'éveil, les rythmes circadiens veille-sommeil entretiennent un lien avec la pathologie amyloïde notamment. Cette dernière, même si insuffisante pour expliquer toute la physiopathologie de la MA, en est un maillon central : elle peut favoriser la taupathie (autre marqueur caractéristique de la pathologie), l'inflammation, le stress oxydatif, l'altération neurovasculaire, la dysfonction mitochondriale, la perte synaptique... tous ces acteurs étant par la suite capable de s'auto-entretenir directement ou indirectement.

Les liens entre la qualité de sommeil, les taux d'orexine et les dépôts amyloïdes sont solidement établis, que ce soit chez des modèles animaux ou chez l'Homme. En effet, les premiers biomarqueurs de la MA apparaissent de manière très précoce, durant la phase préclinique, 10 à 15 ans en amont de la déclaration des symptômes et il est intéressant de noter qu'il en est de même pour certains troubles du cycle veille-sommeil associés à la maladie... Cela n'est pas le fruit du hasard : un déficit qualitatif ou quantitatif de sommeil favorise l'éveil (via notamment une surexpression relative de la transmission orexinergique), et est associé à la diminution de la clairance de déchets métaboliques neuronaux dont font partie les peptides β -amyloïdes.

Ainsi, des troubles du sommeil dans la population générale pourraient favoriser l'apparition de la pathologie amyloïde. Cela semble cohérent avec les résultats d'études qui estiment que le risque de MA est environ 50 % plus élevé chez les patients souffrant de troubles du sommeil. Or, selon une enquête de l'Institut National Sommeil-Vigilance en 2012 [256], menée dans le but de mesurer le sommeil et la performance au quotidien de la population, 4 français sur 10 souffrent de troubles du sommeil. Cette proportion atteint même 50 % dans la tranche des 55-65 ans. Résultat marquant également, seulement 16 % des personnes souffrant de troubles du sommeil bénéficieraient d'une prise en charge (médicamenteuse pour 2/3 d'entre eux et non-

médicamenteuse pour les autres). Cela rejoint des chiffres comme ceux obtenus chez les apnéiques du sommeil, qui sont seulement 8 sur 10 à avoir connaissance de leurs troubles. Les troubles du sommeil sont donc fréquents et insuffisamment diagnostiqués et traités en France. D'autre part, la quantité de sommeil a été diminuée ces dernières années : aujourd'hui, les français dorment en moyenne 1h30 de moins qu'il y a 50 ans et moins que la durée nécessaire pour l'organisme (selon le baromètre santé sommeil 2010 [277]).

Les raisons de l'évolution de la dette et de la restriction de sommeil sont notamment liées aux conditions de travail et notamment chez les personnes âgées de moins de 45 ans (horaires de travail, temps de trajet...) mais également aux activités de loisir impliquant l'usage d'écrans ou de réseaux sociaux qui sont tous deux facteurs diminuant la quantité et altérant la qualité de sommeil. L'environnement pourrait aussi jouer un rôle, par une augmentation de la luminosité ou du bruit ambiant ainsi que des dérèglements climatiques. Le manque de prise en charge peut être dû à une méconnaissance du problème par les patients (sentiment de manque de temps ou non prise de conscience). Il est notamment important chez les patients souffrant d'apnée du sommeil pour qui le risque de MA est très augmenté de par la combinaison de la fragmentation du sommeil et des effets hypoxiques observés.

Il a été montré chez plusieurs populations (adolescents, personnes en activité, patients, et notamment déments) qu'une brève formation aux mesures d'hygiène de sommeil pouvait s'avérer utile afin de réduire l'incidence et la prévalence des troubles du sommeil. C'est une mesure de prévention primaire qui pourrait faire ses preuves dans la maladie d'Alzheimer. Plus globalement, une qualité de sommeil améliorée dans la population générale pourrait permettre de prévenir un grand nombre de pathologies (métaboliques, cardiovasculaires, psychiatriques, neurologiques) ainsi que, d'un point de vue individuel, améliorer les performances psychiques, cognitives et physiques et serait donc bénéfique. Chez les personnes à risque (porteurs du variant du gène e4 de l'apoE par exemple), en phase préclinique ou déments, ces mesures d'hygiène de sommeil pourraient également représenter des mesures de prévention secondaire et tertiaire permettant de réduire le risque d'apparition de la maladie ou de ralentir son développement.

Si les troubles du cycle veille-sommeil semblent être capables de favoriser le déclenchement de la maladie ou d'en accélérer le développement, l'inverse est également possible. En effet, les troubles du cycle veille-sommeil et la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer entretiennent une relation à double sens. La neurodégénérescence et la perte de fonction de certaines régions cérébrales impliquées dans la régulation du sommeil et des rythmes circadiens va aboutir à une surexpression relative compensatoire des transmissions orexinergiques (promotrices de l'état de veille), l'altération de fonction de l'horloge biologique

centrale ainsi que la perte de production et de rythmicité de la sécrétion de la mélatonine (principal facteur régulant les rythmes biologiques). D'autre part, les patients, perdant peu à peu leur autonomie et la régularité de leurs rythmes circadiens, vont avoir tendance à diminuer le nombre de leurs activités diurnes (physiques ou psychosociales) et à être davantage agités la nuit. Cela va entraîner chez eux une perte de repères environnementaux favorisant les dérégulations de leur rythme et donc la symptomatologie de la maladie.

Les traitements des troubles du sommeil sont aujourd'hui énormément axés sur l'emploi de benzodiazépines hypnotiques, notamment chez les personnes âgées par définition plus à risque de démences. Or, ces médicaments pourraient favoriser la survenue de la maladie d'Alzheimer et leurs effets indésirables notamment cognitifs rendent son usage déconseillé chez les personnes atteintes. D'autres classes médicamenteuses pour traiter les troubles du sommeil chez les personnes âgées et démentes seraient donc intéressantes. D'après ce que nous avons pu constater dans la MA, plusieurs traitements peuvent être proposés. Des médicaments antagonistes des récepteurs à l'orexine (DORAs), s'ils n'ont pas encore été réellement étudiés sur des patients déments, ont montré leur efficacité sur des souris modèles de la maladie d'Alzheimer dans la régulation du sommeil et la diminution des dépôts amyloïdes. De plus, leur profil est sûr et la FDA les a approuvés en tant qu'hypnotiques dans la prise en charge de l'insomnie. La mélatonine et ses agonistes ainsi que la photothérapie pourraient également être utiles dans la prise en charge des troubles des rythmes circadiens dans la maladie d'Alzheimer. De nombreuses études ont montré leur efficacité dans la diminution des dépôts amyloïdes (la mélatonine sur l'animal), la régularisation des rythmes circadiens, l'amélioration de la qualité du sommeil, de l'agitation et des troubles cognitifs chez des patients MCI ou déments. Leur efficacité semble meilleure dans le cadre d'une utilisation dans les phases précoces de la pathologie. Ces médicaments, couplés à des mesures d'hygiène de sommeil et comportementales favorisant l'activité diurne et le sommeil nocturne pourraient être largement envisagés comme faisant partie de l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge des démences de type Alzheimer.

Considérer la maladie d'Alzheimer comme une maladie des rythmes biologiques semblerait pouvoir bénéficier à sa prise en charge globale qui, aujourd'hui, reste très symptomatique. Cependant, il est important de mener des études plus poussées permettant d'une part d'établir le lien exact entre les troubles du cycle veille-sommeil et la maladie d'Alzheimer. Déterminer la place exacte de la tauopathie dans les troubles du sommeil est également une piste importante à explorer pour l'avenir. De la même manière, étudier l'influence potentielle de l'alimentation dans les dérégulations du cycle veille-sommeil dans la maladie d'Alzheimer pourrait être utile, étant donné le rôle de senseur métabolique des neurones orexinergiques. Également, le rôle du stress et de la dépression dans les troubles du sommeil et la MA doit être éclairci. On sait en effet que le manque

de sommeil induit le stress et la dépression qui sont susceptibles d'être en lien avec le développement des démences de type Alzheimer

Développer des essais thérapeutiques à plus grande échelle sur la mélatonine et ses agonistes, la photothérapie ainsi que les antagonistes de l'orexine pourraient également s'avérer utiles afin notamment de préciser les phases de la maladie à laquelle ces traitements présenteraient la plus grande efficacité. Dans l'idéal, il pourrait être envisagé que ces nouveaux moyens de prise en charge permettent de modifier le processus physiopathologique de la maladie afin d'en ralentir le développement voire de l'inverser. D'autre part, des mesures de prévention axées sur le sommeil pourraient également jouer un rôle dans la réduction de l'incidence des démences de type Alzheimer et en santé publique en général. En effet il est intéressant de noter que, d'après les éléments que nous avons en notre possession, une modulation du sommeil pourrait permettre de prévenir le développement d'une démence, le déclin des fonctions cognitives, l'apparition de biomarqueurs (et notamment amyloïdes) ainsi que d'autres fonctions spécifiques (mémoire, attention...). Pour rappel, il s'agit des quatre aspects des démences que le Haut conseil de santé publique, dans son rapport en 2018, estime que l'on peut envisager de prévenir...[53]

Si cela se confirmait par des essais à plus grande échelle, cela serait une avancée prometteuse dans la mesure où la maladie d'Alzheimer est une pathologie à fort impact en termes de santé publique, sociaux et économiques, amenée à devenir de plus en plus fréquente avec le vieillissement de la population.

Bibliographie

- [1] World Health Organization. (2017, 9 novembre). Démence. Organisation mondiale de la Santé. <https://www.who.int/topics/dementia/fr/>
- [2] Définition et chiffres de la maladie d'Alzheimer. (2020, 9 septembre). Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres/>
- [3] WHO. Dementia: a public health priority. Geneva: WHO; 2012.
- [4] WHO. First WHO ministerial conference on global action against dementia: meeting report,. WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, , 2015.
- [5] <https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/alzheimer-en-chiffres#glossaire>
- [6] «LE SOUTIEN A L'AUTONOMIE DES PERSONNES AGEES A L'HORIZON 2030 », Conseil de l'âge du Haut Conseil de la famille, de l'enfance et de l'âge. https://www.strategie.gouv.fr/sites/strategie.gouv.fr/files/atoms/files/conseil_de_lage_saisine_personnes_agees_2030_tome_1vf.pdf p74
- [7] OPEPS : <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i2454.asp>
- [8] World Alzheimer Report 2015
- [9] Premiers repères sur la maladie. France Alzheimer. <https://www.francealzheimer.org/comprendre-la-maladie/la-maladie-dalzheimer/premiers-reperes-maladie/>
- [10] Alzheimer (maladie d'). (2019, 8 janvier). Inserm - La science pour la santé. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie#:~:text=La%20maladie%20d%27Alzheimer%20r%C3%A9sulte,m%C3%A9moire%20r%C3%A9cente%2C%20des%20fonctions%20ex%C3%A9cutives>
- [11] Dos Santos Picanco LC, Ozela PF, de Fatima de Brito Brito M, Pinheiro AA, Padilha EC, Braga FS, de Paula da Silva CHT, Dos Santos CBR, Rosa JMC, da Silva Hage-Melim LI. Alzheimer's Disease: A Review from the Pathophysiology to Diagnosis, New Perspectives for Pharmacological Treatment. *Curr Med Chem*. 2018;25(26):3141-3159. doi: 10.2174/0929867323666161213101126. PMID: 30191777.
- [12] https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/sites/default/files/2015_09_28_rapport_fma_cout_ma.pdf
- [13] <https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/vivre-dans-un-ehpad/quels-couts/cout-dun-hebergement-en-ehpad-en-2018>
- [14] https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/vue_d_ensemble.pdf
- [15] « Prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées », rapport du Haut Conseil de la Santé Publique, 2017.
- [16] World Alzheimer Report 2019
- [17] <https://presse.inserm.fr/explorer-le-cerveau-pour-comprendre-le-lien-entre-troubles-du-sommeil-et-maladie-dalzheimer/38684/>
- [18] Tan ECK , Johnell K , Garcia-Ptacek S , Haaksma ML , Fastbom J , Bell JS , Eriksson M (2018) Acetylcholinesterase inhibitors and risk of stroke and death in people with dementia, *Alzheimer's Dement* 14, 944–951.
- [19] Isik AT , Soysal P , Stubbs B , Solmi M , Basso C , Maggi S , Schofield P , Veronese N , Mueller C (2018) Cardiovascular outcomes of cholinesterase inhibitors in individuals with dementia: A meta-analysis and systematic review. *J Am Geriatr Soc* 66, 1805–1811 ;

- [20] Birks JS , Harvey RJ (2018) Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease, Cochrane Database Syst Rev 6, CD001190.
- [21] Krolak-Salmon, Pierre et al. 'France Will No More Reimburse Available Symptomatic Drugs Against Alzheimer's Disease'. 1 Jan. 2018 : 425 – 427
- [22]. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353–356. doi: 10.1126/science.1072994.
- [23]. Spiros-Jones TL, Stoothoff WH, de CA, Jones PB, Hyman BT. Tau pathophysiology in neurodegeneration: a tangled issue. *Trends Neurosci*. 2009;32(3):150–159. doi: 10.1016/j.tins.2008.11.007.
- [24]. Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature*. 2009;461(7266):916–922. doi: 10.1038/nature08538.
- [25]. Selkoe DJ. Alzheimer's disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(7):a004457. doi: 10.1101/cshperspect.a004457.
- [26]. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1(1):a006189. doi: 10.1101/cshperspect.a006189.
- [27] Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep*. 2015 Apr;67(2):195-203. doi: 10.1016/j.pharep.2014.09.004. Epub 2014 Sep 22. PMID: 25712639.
- [28] Dal Pra` I, Chiarini A, Gui L, Chakravarthy B, Pacchiana R, Gardenal E, et al. Do astrocytes collaborate with neurons in spreading the "infectious" A β and tau drivers of Alzheimer's disease? *Neuroscientist* 2014. 1073858414529828.
- [29] Eisele YS, Obermüller U, Heilbronner G, Baumann F, Kaeser SA, Wolburg H, Walker LC, Staufenbiel M, Heikenwalder M, Jucker M. Peripherally applied A β -containing inoculates induce cerebral beta-amyloidosis. *Science*. 2010 Nov 12;330(6006):980-2. doi: 10.1126/science.1194516. Epub 2010 Oct 21. PMID: 20966215; PMCID: PMC3233904.
- [30] Stancu IC, Vasconcelos B, Terwel D, Dewachter I. Models of β -amyloid induced Tau-pathology: the long and "folded" road to understand the mechanism. *Mol Neurodegener*. 2014;9:51. Published 2014 Nov 18. doi:10.1186/1750-1326-9-51
- [31] Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2013;501(7465):45–51. doi: 10.1038/nature12481.
- [32] Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H. Phases of A β deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 2002;58(12):1791–1800. doi: 10.1212/WNL.58.12.1791.
- [33] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239–259. doi: 10.1007/BF00308809.
- [34] Bhaskar, K.; Konerth, M.; Kokiko-Cochran, O.N.; Cardona, A.; Ransohoff, R.M.; Lamb, B.T. Regulation of Tau Pathology by the Microglial Fractalkine Receptor. *NIH Public Access*, 2011, 68, 19–31.
- [35]] Sy, M.; Kitazawa, M.; Medeiros, R.; Whitman, L.; Cheng, D.; Lane, T.E.; LaFerla, F.M. Inflammation Induced by Infection Potentiates Tau Pathological Features in
- [36] Cabezas-opazo, F.A.; Vergara-pulgar, K.; Perez, M.J.; Jara,C.; Osorio-fuentealba, C.; Quintanilla, R.A. Mitochondrial Dysfunction Contributes to the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2015, 2015, 1-12.

- [37] Benevento, C.E. *Disfunção mitocondrial induzida por peptídeos beta-amilóide*, Universidade Estadual de Campinas, 2011.
- [38] Dos Santos Picanco LC, Ozela PF, de Fatima de Brito Brito M, Pinheiro AA, Padilha EC, Braga FS, de Paula da Silva CHT, Dos Santos CBR, Rosa JMC, da Silva Hage-Melim LI. Alzheimer's Disease: A Review from the Pathophysiology to Diagnosis, New Perspectives for Pharmacological Treatment. *Curr Med Chem*. 2018;25(26):3141-3159. doi: 10.2174/0929867323666161213101126. PMID: 30191777.
- [39] Schwab, C.; McGeer, P. L. Inflammatory aspects of Alzheimer Disease and other neurodegenerative disorders. *J. Alzheimer Dis.*, 2008, 13, 359-369.
- [40] V. Calabrese, C. Cornelius, C. Mancuso, R. Lentile, A. M. Stella, and D. A. Butterfield, "Redox homeostasis and cellular stress response in aging and neurodegeneration," *Methods in Molecular Biology*, vol. 610, pp. 285–308, 2010.
- [41] Perry, E.K., Gibson, P.H., Blessed, G., Perry, R.H., Tomlinson, B.E., 1977. Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia: choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase activities in necropsy brain tissue. *J. Neurol. Sci.* 34, 247–265.
- [42] Perry, E.K., Perry, R., Blessed, G., Tomlinson, B., 1978. Changes in brain cholinesterases in senile dementia of Alzheimer type. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 4, 273–277.
- [43] Perry, E.K., 1986. The cholinergic hypothesis—ten years on. *Br. Med. Bull.* 42, 63–69.
- [44] Lane, R.M., Potkin, S.G., Enz, A., 2006. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 9, 101–124.
- [45] Thompson, P., Wright, D., Counsell, C.E., Zajicek, J., 2012. Statistical analysis, trial design and duration in Alzheimer's disease clinical trials: a review. *Int. Psychogeriatr.* 24, 689–697.
- [46] Terry, A.V., Buccafusco, J., 2003. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 306, 821–827.
- [47] Tayeb, H.O., Yang, H.D., Price, B.H., Tarazi, F.I., 2012. Pharmacotherapies for Alzheimer's disease: beyond cholinesterase inhibitors. *Pharmacol. Ther.* 134, 8–25.
- [48] Mesulam MM, Mufson EJ, Levey AI, Wainer BH (1983) Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical coa, diagonal band nuclei, connections of the septal areleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 214:170–197. doi:10.1002/cne.902140206
- [49] Power AE. Slow-wave sleep, acetylcholine, and memory consolidation [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 23;101(12):4331]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(7):1795-1796. doi:10.1073/pnas.0400237101
- [50] Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, Khachaturian AS, Vergallo A, Cavado E, Snyder PJ, Khachaturian ZS. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018 Jul 1;141(7):1917-1933. doi: 10.1093/brain/awy132. PMID: 29850777; PMCID: PMC6022632.
- [51] Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW et al (1981) Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 10:122–126. doi:10.1002/ana.410100203
- [52] Armstrong RA. A critical analysis of the 'amyloid cascade hypothesis'. *Folia Neuropathol*. 2014;52(3):211-25. PMID: 25310732.

- [53] « Prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées », rapport du Haut Conseil de la Santé Publique, 2017.
- [54] Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, Cedazo-Minguez A, Dubois B, Edvardsson D, Feldman H, Fratiglioni L, Frisoni GB, Gauthier S, Georges J, Graff C, Iqbal K, Jessen F, Johansson G, Jönsson L, Kivipelto M, Knapp M, Mangialasche F, Melis R, Nordberg A, Rikkert MO, Qiu C, Sakmar TP, Scheltens P, Schneider LS, Sperling R, Tjernberg LO, Waldemar G, Wimo A, Zetterberg H. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(5):455-532. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4. PMID: 26987701
- [55] Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS one* 2012; 7(6): e38268.
- [56] Letenneur L., Gilleron V., Commenges D. et al. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 66(2): 177-183.
- [57] Salvà A, Andrieu S, Fernandez E, et al. (2011). Health and nutrition promotion program for patients with dementia (NutriAlz): cluster randomized trial. *J Nutr Health Aging.* 15(10): 822-830.
- [58] Swaminathan A., Jicha G.A. (2014). Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia. *Front Aging Neurosci.* 6: 282. doi: 10.3389/fnagi.2014.00282.
- [59] Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(5): 493-8.
- [60] Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF, 3rd. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2013; 202(5): 329-35.
- [61] Shi L., Chen S. J., Ma M. Y. et al. (2017). Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* pii: S1087-0792(17)30011-4. doi: 10.1016/j.smrv.2017.06.010.
- [62] Jaussent I., Bouyer J., Ancelin M. L. et al. (2012). Excessive Sleepiness is Predictive of Cognitive Decline in the Elderly. *Sleep.* 35(9): 1201-1207.
- [63] Honma, S. The mammalian circadian system: a hierarchical multi-oscillator structure for generating circadian rhythm. *J Physiol Sci* 68, 207–219 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12576-018-0597-5>
- [64] Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS (2012) Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Ann Rev Neurosci* 35:445–462
- [65] Henrik Oster, Etienne Challet, Volker Ott, Emanuela Arvat, E. Ronald de Kloet, Derk-Jan Dijk, Stafford Lightman, Alexandros Vgontzas, Eve Van Cauter, The Functional and Clinical Significance of the 24-Hour Rhythm of Circulating Glucocorticoids, *Endocrine Reviews*, Volume 38, Issue 1, 1 February 2017, Pages 3–45, <https://doi.org/10.1210/er.2015-1080>
- [66] Mure, L.S. et al. (2018). Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues. *Science*, 359(6381), eaao0318.
- [67] Masri S, Sassone-Corsi P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms. *Nat Med.* 2018;24(12):1795-1803. doi:10.1038/s41591-018-0271-8
- [68] Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu. Rev. Physiol.* 2010;72:551–577

- [69] Prayag AS, Jost S, Avouac P, Dumortier D and Gronfier C (2019) Dynamics of Non-visual Responses in Humans: As Fast as Lightning? *Front. Neurosci.* 13:126. doi: 10.3389/fnins.2019.00126
- [70] Slats D, Claassen JA, Verbeek MM, Overeem S. Reciprocal interactions between sleep, circadian rhythms and Alzheimer's disease: focus on the role of hypocretin and melatonin. *Ageing Res Rev.* 2013 Jan;12(1):188-200. doi: 10.1016/j.arr.2012.04.003. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22575905.
- [71] Gerdin, M.J., Masana, M.I., Rivera-Bermudez, M.A., Hudson, R.L., Earnest, D.J., Gillette, M.U., Dubocovich, M.L., 2004. Melatonin desensitizes endogenous MT2 melatonin receptors in the rat suprachiasmatic nucleus: relevance for defining the periods of sensitivity of the mammalian circadian clock to melatonin. *FASEB Journal* 18, 1646-1656.
- [72] zischinsky, O., Shlitzner, A., Lavie, P., 1993. The association between the nocturnal sleep gate and nocturnal onset of urinary 6-sulfatoxymelatonin. *Journal of Biological Rhythms* 8, 199–209.
- [73] Zisapel, N., 2001. Melatonin-dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting. *Cellular and Molecular Neurobiology* 21, 605–616.
- [74] Pandi-Perumal, S.R., Zisapel, N., Srinivasan, V., Cardinali, D.P., 2005. Melatonin and sleep in aging population. *Experimental Gerontology* 40, 911–925.
- [75] Damien Leger, François Duforez, Claude Gronfier, Le traitement par la lumière des troubles circadiens du rythme veille-sommeil, *La Presse Médicale*, Volume 47, Issues 11-12, Part 1, 2018, Pages 1003-1009, ISSN 0755-4982, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.10.013>.
- [76] Weaver DR, Reppert SM (2002) Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 418:935
- [77] Krueger JM, Frank MG, Wisor JP, Roy S. Sleep function: Toward elucidating an enigma. *Sleep Med Rev.* 2016;28:46-54. doi:10.1016/j.smrv.2015.08.005
- [78] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sommeil>
- [79] Inostroza M, Born J. Sleep for preserving and transforming episodic memory. *Annu Rev Neurosci.* 2013;36:79–102.
- [80] Smith C, Peters KR. Sleep, memory, and molecular neurobiology. *Handb Clin Neurol.* 2011;98:259–272.
- [81] Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep.
- [82] Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch.* 2012;463:121–137
- [83] Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M *Science.* 2013 Oct 18; 342(6156):373-7.
- [84] [Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain](#) By Lulu Xie, Hongyi Kang, Qiwu Xu, Michael J. Chen, Yonghong Liao, Meenakshisundaram Thiyagarajan, John O'Donnell, Daniel J. Christensen, Charles Nicholson, Jeffrey J. Iliff, Takahiro Takano, Rashid Deane, Maiken Nedergaard *Science* 18 Oct 2013 : 373-377
- [85] Carskadon, M.A., & Dement, W.C. (2011). Monitoring and staging human sleep. In M.H. Kryger, T. Roth, & W.C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine*, 5th edition, (pp 16-26). St. Louis: Elsevier Saunders.
- [86] Paradoxical Sleep - A Study of its Nature and Mechanisms Jouvett M. (1965) *Progress in Brain Research*, 18 (C), pp. 20-62.
- [87] A.A. Borbely, A two process model of sleep regulation, *Hum. Neurobiol.* 1 (1982) 195.

- [88] R. Basheer, R.E. Strecker, M.M. Thakkar, R.W. McCarley, Adenosine and sleep–wake regulation, *Prog. Neurobiol.* 73 (2004) 379.
- [89] von Economo C: Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis* 1930:249-259.
- [90] Schwartz MD, Kilduff TS. The Neurobiology of Sleep and Wakefulness. *Psychiatr Clin North Am.* 2015;38(4):615-644. doi:10.1016/j.psc.2015.07.002
- [91] Fort, Patrice. (2012). Ces neurones qui nous font dormir.. médecine/sciences. 16. 1453. 10.4267/10608/1608.
- [92] Mieda M. The roles of orexins in sleep/wake regulation. *Neurosci Res.* 2017 May;118:56-65. doi: 10.1016/j.neures.2017.03.015. Epub 2017 May 16. PMID: 28526554.
- [93] Nepovimova E, Janockova J, Misik J, Kubik S, Stuchlik A, Vales K, Korabecny J, Mezeiova E, Dolezal R, Soukup O, Kobrlova T, Pham NL, Nguyen TD, Konecny J, Kuca K. Orexin supplementation in narcolepsy treatment: A review. *Med Res Rev.* 2019 May;39(3):961-975. doi: 10.1002/med.21550. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30426515.
- [94] Chieffi S, Carotenuto M, Monda V, et al. Orexin System: The Key for a Healthy Life. *Front Physiol.* 2017;8:357. Published 2017 May 31. doi:10.3389/fphys.2017.00357
- [95] Ono D, Yamanaka A. Hypothalamic regulation of the sleep/wake cycle. *Neurosci Res.* 2017 May;118:74-81. doi: 10.1016/j.neures.2017.03.013. Epub 2017 May 17. PMID: 28526553.
- [96] Yoshida Y, Fujiki N, Nakajima T, Ripley B, Matsumura H, Yoneda H, Mignot E, Nishino S. Fluctuation of extracellular hypocretin-1 (orexin A) levels in the rat in relation to the light-dark cycle and sleep-wake activities. *Eur J Neurosci.* 2001 Oct;14(7):1075-81. doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01725.x. PMID: 11683899.
- [97] Lee MG, Hassani OK, Jones BE. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *J Neurosci.* 2005 Jul 13;25(28):6716-20. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1887-05.2005. PMID: 16014733; PMCID: PMC6725432.
- [98] Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S., Charnay, Y., Nevsimalova, S., Aldrich, M., Reynolds, D., Albin, R., Li, R., Hungs, M., Pedrazzoli, M., Padigaru, M., Kucherlapati, M., Fan, J., Maki, R., Lammers, G.J., Bouras, C., Kucherlapati, R., Nishino, S., Mignot, E., 2000. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Medicine* 6, 991–997.
- [99] García-García F, Juárez-Aguilar E, Santiago-García J, Cardinali DP. Ghrelin and its interactions with growth hormone, leptin and orexins: implications for the sleep-wake cycle and metabolism. *Sleep Med Rev.* 2014 Feb;18(1):89-97. doi: 10.1016/j.smr.2013.04.003. Epub 2013 Jun 29. PMID: 23816458.
- [100] Hungs M, Mignot E. Hypocretin/orexin, sleep and narcolepsy. *Bioessays.* 2001 May;23(5):397-408. doi: 10.1002/bies.1058. PMID: 11340621.
- [101] Hassani OK, Lee MG, Jones BE. Melanin-concentrating hormone neurons discharge in a reciprocal manner to orexin neurons across the sleep-wake cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Feb 17;106(7):2418-22. doi: 10.1073/pnas.0811400106. Epub 2009 Feb 2. PMID: 19188611; PMCID: PMC2650171.
- [102] Lavoie, C.J., Zeidler, M.R. & Martin, J.L. Sleep and aging. *Sleep Science Practice* 2, 3 (2018). <https://doi.org/10.1186/s41606-018-0021-3>
- [103] Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep.* 2004; 27(7):1255–1273. [PubMed: 15586779]

- [104] Cooke JR, Ancoli-Israel S. Normal and abnormal sleep in the elderly. *Handb Clin Neurol*. 2011;98:653-65. doi: 10.1016/B978-0-444-52006-7.00041-1. PMID: 21056216; PMCID: PMC3142094.
- [105] Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep and Human Aging. *Neuron*. 2017;94(1):19-36. doi:10.1016/j.neuron.2017.02.004
- [106] Espiritu JR. Aging-related sleep changes. *Clin Geriatr Med*. 2008 Feb;24(1):1-14, v. doi: 10.1016/j.cger.2007.08.007. PMID: 18035227.
- [107] Miner B, Kryger MH. Sleep in the Aging Population. *Sleep Med Clin*. 2017;12(1):31-38. doi:10.1016/j.jsmc.2016.10.008
- [108] Monk TH. Aging human circadian rhythms: conventional wisdom may not always be right. *J Biol Rhythms*. 2005; 20(4):366–374. [PubMed: 16077155]
- [109] Manuels MSD. (Troubles du rythme circadien du sommeil. Édition professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/troubles-du-sommeil-et-de-la-vigilance/troubles-du-rythme-circadien-du-sommeil#:~:text=Dans%20les%20troubles%20du%20rythme,d%C3%A9calage%20horaire%2C%20travail%20post%C3%A9>
- [110] Chronobiologie. (2018, 1 octobre). Inserm - La science pour la santé. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/chronobiologie>
- [111] Leger D, Metlaine A, Gronfier C; et le Consensus Chronobiologie et sommeil de la Société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS). Physiologie de l'horloge biologique [Physiology of the biological clock]. *Presse Med*. 2018 Nov-Dec;47(11-12 Pt 1):964-968. French. doi: 10.1016/j.lpm.2018.10.011. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30391272.
- [112] Fahey CD, Zee PC. Circadian rhythm sleep disorders and phototherapy. *Psychiatr Clin North Am*. 2006 Dec;29(4):989-1007; abstract ix. doi: 10.1016/j.psc.2006.09.009. PMID: 17118278.
- [113] Les pathologies du sommeil. (2020, 8 mars). INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance. <https://institut-sommeil-vigilance.org/les-pathologies-du-sommeil/>
- [114] Insomnie : quelles sont les causes ? ameli.fr | Assuré. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/insomnie-adulte/definition-facteurs-favorisants>
- [115] Ohayon, M. M. (2002). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews*. 6: 97-111.
- [116] Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, Shi J, Vitiello MV, Lu L. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018 Aug;40:4-16. doi: 10.1016/j.smr.2017.06.010. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28890168.
- [117] Le syndrome d'apnée du sommeil. (2020, 30 avril). INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance. <https://institut-sommeil-vigilance.org/le-syndrome-dapnee-du-sommeil/>
- [118] Daneault V, Dumont M, Massé É, Vandewalle G, Carrier J. Light-sensitive brain pathways and aging. *J Physiol Anthropol*. 2016 Mar 15;35:9. doi: 10.1186/s40101-016-0091-9. PMID: 26980095; PMCID: PMC4791759.
- [119] Peter-Derex L, Yammine P, Bastuji H, Croisile B. Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev*. 2015 Feb;19:29-38. doi: 10.1016/j.smr.2014.03.007. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24846773.
- [120] Song, Y., Dowling, G.A., Wallhagen, M.I., Lee, K.A., Strawbridge, W.J., 2010. Sleep in older adults with Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Nursing* 42, 190–198, quiz 199–200.
- [121] Hahn EA, Wang HX, Andel R, Fratiglioni L. A change in sleep pattern may predict Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014 Nov;22(11):1262-71. doi: 10.1016/j.jagp.2013.04.015. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23954041.
- [122] Diekelmann, S., Born, J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 11, 114–126 (2010). <https://doi.org/10.1038/nrn2762>

- [123] Musiek ES, Xiong DD, Holtzman DM. Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer disease. *Exp Mol Med*. 2015;47(3):e148. Published 2015 Mar 13. doi:10.1038/emm.2014.121
- [124] Roh JH, Jiang H, Finn MB, Stewart FR, Mahan TE, Cirrito JR, Heda A, Snider BJ, Li M, Yanagisawa M, de Lecea L, Holtzman DM. Potential role of orexin and sleep modulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Exp Med*. 2014 Dec 15;211(13):2487-96. doi: 10.1084/jem.20141788. Epub 2014 Nov 24. Erratum in: *J Exp Med*. 2015 Jan 12;212(1):121. PMID: 25422493; PMCID: PMC4267230.
- [125] Lim MM, Gerstner JR, Holtzman DM. The sleep-wake cycle and Alzheimer's disease: what do we know? *Neurodegener Dis Manag*. 2014;4(5):351-62. doi: 10.2217/nmt.14.33. PMID: 25405649; PMCID: PMC4257134.
- [126] Lucey, Brendan & Bateman, Randall. (2014). Amyloid- β diurnal pattern: Possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiology of aging*. 35. 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.035.
- [127] Liao F, Zhang TJ, Mahan TE, Jiang H, Holtzman DM. Effects of growth hormone-releasing hormone on sleep and brain interstitial fluid amyloid- β in an APP transgenic mouse model. *Brain Behav Immun*. 2015;47:163-171. doi:10.1016/j.bbi.2014.09.005
- [128] Gehrman PR, Martin JL, Shochat T, Nolan S, Corey-Bloom J, Ancoli-Israel S. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003 Jul-Aug;11(4):426-33. PMID: 12837671.
- [129] Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, Taska LS, Hoch CC, Sewitch DE, Spiker DG. Sleep of healthy seniors: a revisit. *Sleep*. 1985;8(1):20-9. doi: 10.1093/sleep/8.1.20. PMID: 3992105.
- [130] Pan W, Kastin AJ. Can sleep apnea cause Alzheimer's disease? *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Nov;47:656-69. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.10.019. PMID: 25451764.
- [131] Liguori C, Mercuri NB, Nuccetelli M, Izzi F, Cordella A, Bernardini S, Placidi F. Obstructive sleep apnea may induce orexinergic system and cerebral β -amyloid metabolism dysregulation: is it a further proof for Alzheimer's disease risk? *Sleep Med*. 2019 Apr;56:171-176. doi: 10.1016/j.sleep.2019.01.003. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30799255.
- [132] Osorio RS, Gumb T, Pirraglia E, Varga AW, Lu SE, Lim J, Wohlleber ME, Ducca EL, Koushyk V, Glodzik L, Mosconi L, Ayappa I, Rapoport DM, de Leon MJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology*. 2015 May 12;84(19):1964-71. doi: 10.1212/WNL.0000000000001566. Epub 2015 Apr 15. PMID: 25878183; PMCID: PMC4433459.
- [133] Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):486-95. doi: 10.1093/sleep/14.6.486. PMID: 1798880; PMCID: PMC2756990.
- [134] Hoch CC, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, et al. Sleep-disordered breathing in normal and pathologic aging. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1986 Oct;47(10):499-503.
- [135] Johnson DA, Lane J, Wang R, Reid M, Djonlagic I, Fitzpatrick AL, Rapp SR, Charles LE, O'Hara R, Saxena R, Redline S. Greater Cognitive Deficits with Sleep-disordered Breathing among Individuals with Genetic Susceptibility to Alzheimer Disease. *The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Nov;14(11):1697-1705. doi: 10.1513/AnnalsATS.201701-052OC. PMID: 28731362; PMCID: PMC5711280.
- [136] Kadotani H, Kadotani T, Young T, et al. Association Between Apolipoprotein E ϵ 4 and Sleep-Disordered Breathing in Adults. *JAMA*. 2001;285(22):2888-2890. doi:10.1001/jama.285.22.2888

- [137] Holth J, Patel T, Holtzman DM. Sleep in Alzheimer's Disease - Beyond Amyloid. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2017 Jan;2:4-14. doi: 10.1016/j.nbscr.2016.08.002. Epub 2016 Aug 10. PMID: 28217760; PMCID: PMC5312809.
- [138] Ju YE, McLeland JS, Toedebusch CD, et al. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2013;70(5):587-593. doi:10.1001/jamaneurol.2013.2334
- [139] Gabelle A, Jaussent I, Hirtz C, Vialaret J, Navucet S, Grasselli C, Robert P, Lehmann S, Dauvilliers Y. Cerebrospinal fluid levels of orexin-A and histamine, and sleep profile within the Alzheimer process. *Neurobiol Aging*. 2017 May;53:59-66. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.011. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28235679.
- [140] Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology--a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol*. 2014 Feb;10(2):115-9. doi: 10.1038/nrneurol.2013.269. Epub 2013 Dec 24. PMID: 24366271; PMCID: PMC3979317.
- [141] Roh JH, Huang Y, Bero AW, et al. Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of β -amyloid in mice with Alzheimer's disease pathology. *Sci Transl Med*. 2012;4(150):150ra122. doi:10.1126/scitranslmed.3004291
- [142] Onen F, Onen SH (2003) Sleep rhythm disturbances in Alzheimer's disease. *Rev Med Interne* 24:165
- [143] Liguori C, Romigi A, Nuccetelli M, et al. Orexinergic System Dysregulation, Sleep Impairment, and Cognitive Decline in Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2014;71(12):1498–1505. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2510
- [144] Kabeshita Y, Adachi H, Matsushita M, Kanemoto H, Sato S, Suzuki Y, Yoshiyama K, Shimomura T, Yoshida T, Shimizu H, Matsumoto T, Mori T, Kashibayashi T, Tanaka H, Hatada Y, Hashimoto M, Nishio Y, Komori K, Tanaka T, Yokoyama K, Tanimukai S, Ikeda M, Takeda M, Mori E, Kudo T, Kazui H. Sleep disturbances are key symptoms of very early stage Alzheimer disease with behavioral and psychological symptoms: a Japan multi-center cross-sectional study (J-BIRD). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Feb;32(2):222-230. doi: 10.1002/gps.4470. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27001907.
- [145] Gehrman, P., Marler, M., Martin, J.L., Shochat, T., Corey-Bloom, J., Ancoli-Israel, S., 2004. The timing of activity rhythms in patients with dementia is related to survival. *Journals of Gerontology*.
- [146] Chong MS, Ayalon L, Marler M, Loreda JS, Corey-Bloom J, Palmer BW, Liu L, Ancoli-Israel S. Continuous positive airway pressure reduces subjective daytime sleepiness in patients with mild to moderate Alzheimer's disease with sleep disordered breathing. *J Am Geriatr Soc*. 2006 May;54(5):777-81. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00694.x. PMID: 16696743.
- [147] Liao F, Zhang TJ, Mahan TE, Jiang H, Holtzman DM. Effects of growth hormone-releasing hormone on sleep and brain interstitial fluid amyloid- β in an APP transgenic mouse model. *Brain Behav Immun*. 2015;47:163-171. doi:10.1016/j.bbi.2014.09.005
- [148] Dong H, Goico B, Martin M, Csernansky CA, Bertchume A, Csernansky JG. Modulation of hippocampal cell proliferation, memory, and amyloid plaque deposition in APPsw (Tg2576) mutant mice by isolation stress. *Neuroscience*. 2004;127(3):601-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.05.040. PMID: 15283960.
- [149] Wilson RS, Barnes LL, Bennett DA, Li Y, Bienias JL, Mendes de Leon CF, Evans DA. Proneness to psychological distress and risk of Alzheimer disease in a biracial community. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):380-2. doi: 10.1212/01.WNL.0000149525.53525.E7. PMID: 15668449.
- [150] Kang JE, Cirrito JR, Dong H, Csernansky JG, Holtzman DM. Acute stress increases interstitial fluid amyloid-beta via corticotropin-releasing factor and neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(25):10673-10678. doi:10.1073/pnas.0700148104

- [151] Ancoli-Israel S, et al. variations in circadian rhythms of activity, sleep, and light exposure related to dementia in nursing-home patients. *Sleep*. 1997; 20:18–23. [PubMed: 9130329]
- [152] Swaab DF, Fliers E, partiman TS. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res*. 1985; 342:37–44. [PubMed: 4041816]
- [153] Ravid R, Swaab DF. The Netherlands brain bank- a clinicopathological link in aging and dementia research. *J Neural Transm* 1993;39:143–53 Suppl.
- [154] Stopa EG, Volicer L, Kuo-Leblanc V, Harper D, Lathi D, Tate B, Satlin A. Pathologic evaluation of the human suprachiasmatic nucleus in severe dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:29–39.
- [155] Uchida K, Okamoto N, Ohara K, Morita Y. Daily rhythm of serum melatonin in patients with dementia of the degenerate type. *Brain Res* 1996;717:154–9
- [156] Zhou, J.N.; Liu, R.Y.; Kamphorst, W.; Hofman, M.A.; Swaab, D.F. Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels. *J. Pineal Res*. 2003, 35, 125–130.
- [157] Wu, Y.H.; Feenstra, M.G.; Zhou, J.N.; Liu, R.Y.; Torano, J.S.; van Kan, H.J.; Fischer, D.F.; Ravid, R.; Swaab, D.F. Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer's disease: Alterations in preclinical and clinical stages. *J. Clin. Endocr. Metab*. 2003, 88, 5898–5906.
- [158] Cedernaes J, Osorio RS, Varga AW, Kam K, Schiöth HB, Benedict C. Candidate mechanisms underlying the association between sleep-wake disruptions and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev*. 2017 Feb;31:102-111. doi: 10.1016/j.smrv.2016.02.002. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26996255; PMCID: PMC4981560.
- [159] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/presentation_generale_rbpp_sante_mineurs_jeunes_majeurs.pdf
- [160] <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/annexes.pdf>
- [161] <http://fr.ap-hm.fr/sante-prevention/definition-concept#:~:text=-%20La%20pr%C3%A9vention%20tertiaire%20%3A%20qui%20intervient,rechutes%20cons%C3%A9cutives%20%C3%A0%20la%20maladie.>
- [162] Solomon A1, Mangialasche F, Richard E et al. (2014). Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med*. 275(3):229-50. doi: 10.1111/joim.12178.
- [163] L'hygiène du sommeil. (2011, 11 novembre). CHUV. <https://www.chuv.ch/fr/sommeil/cirs-home/patients-et-familles/bien-dormir/lhygiene-du-sommeil>
- [164] http://www.bichat-larib.com/source/docs/fiche_patient_hygiene_sommeil.pdf
- [165] Sommeil, F. (2017, 27 avril). Les 10 bonnes habitudes à adopter. Fondation Sommeil - Troubles du sommeil. <https://fondationsommeil.com/les-10-bonnes-habitudes-adopter/>
- [166] Rafique N, Al-Asoom LI, Alsunni AA, Saudagar FN, Almulhim L, Alkaltham G. Effects of Mobile Use on Subjective Sleep Quality. *Nat Sci Sleep*. 2020;12:357-364. Published 2020 Jun 23. doi:10.2147/NSS.S253375
- [167] Bossi, Arthur and Hopker, James G. (2016) Twilight: filter the blue light of your device and sleep better. *British Journal of Sports Medicine*, 51 (14). ISSN 0306-3674
- [168] Oh JH, Yoo H, Park HK, Do YR. Analysis of circadian properties and healthy levels of blue light from smartphones at night. *Sci Rep*. 2015 Jun 18;5:11325. doi: 10.1038/srep11325. PMID: 26085126; PMCID: PMC4471664.

- [169] Ayaki M, Hattori A, Maruyama Y, et al. Protective effect of blue-light shield eyewear for adults against light pollution from self-luminous devices used at night. *Chronobiol Int* 2016;33(1):134-9 doi: 10.3109/07420528.2015.1119158[published Online First: 05 January 2016].
- [170] van der Lely S, Frey S, Garbazza C, et al. Blue blocker glasses as a countermeasure for alerting effects of evening light-emitting diode screen exposure in male teenagers. *J Adolesc Health* 2015;56(1):113-9 doi: 10.1016/j.jadohealth.2014.08.002[published Online First: 03 October 2014].
- [171] Bowler, J., & Bourke, P. (2019). Facebook use and sleep quality: Light interacts with socially induced alertness. *British Journal of Psychology*, 110(3), 519-529.
- [172] Gellis LA, Lichstein KL. Sleep hygiene practices of good and poor sleepers in the United States: an internet-based study. *Behav Ther*. 2009 Mar;40(1):1-9. doi: 10.1016/j.beth.2008.02.001. Epub 2008 Jul 14. PMID: 19187812.
- [173] Catherine D. Jefferson, BS, Christopher L. Drake, PhD, Holly M. Scofield, BA, Eric Myers, BS, Tara McClure, BA, Timothy Roehrs, PhD, Thomas Roth, PhD, Sleep Hygiene Practices in a Population-Based Sample of Insomniacs, *Sleep*, Volume 28, Issue 5, May 2005, Pages 611–615, <https://doi.org/10.1093/sleep/28.5.611>
- [174] Abe, Y., Mishima, K., Kaneita, Y. et al. Stress coping behaviors and sleep hygiene practices in a sample of Japanese adults with insomnia. *Sleep Biol. Rhythms* 9, 35–45 (2011). <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2010.00483.x>
- [175] LeBourgeois MK, Giannotti F, Cortesi F, Wolfson AR, Harsh J. The relationship between reported sleep quality and sleep hygiene in Italian and American adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(1 Suppl):257-265. doi:10.1542/peds.2004-0815H
- [176] Howell, D., Oliver, T.K., Keller-Olaman, S. et al. A Pan-Canadian practice guideline: prevention, screening, assessment, and treatment of sleep disturbances in adults with cancer. *Support Care Cancer* 21, 2695–2706 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1823-6>
- [177] Webel AR, Moore SM, Hanson JE, Patel SR, Schmotzer B, Salata RA. Improving sleep hygiene behavior in adults living with HIV/AIDS: a randomized control pilot study of the SystemCHANGE(TM)-HIV intervention. *Appl Nurs Res*. 2013 May;26(2):85-91. doi: 10.1016/j.apnr.2012.10.002. Epub 2012 Dec 21. PMID: 23265919; PMCID: PMC3631581.
- [178] Jacqueline D. Kloss, Christina O. Nash, Colleen M. Walsh, Elizabeth Culnan, Sarah Horsey & Kathy Sexton-Radek (2016) A “Sleep 101” Program for College Students Improves Sleep Hygiene Knowledge and Reduces Maladaptive Beliefs about Sleep, *Behavioral Medicine*, 42:1, 48-56, DOI: [10.1080/08964289.2014.969186](https://doi.org/10.1080/08964289.2014.969186)
- [179] Dewald-Kaufmann JF, Oort FJ, Meijer AM. The effects of sleep extension and sleep hygiene advice on sleep and depressive symptoms in adolescents: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014 Mar;55(3):273-83. doi: 10.1111/jcpp.12157. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24252173.
- [180] Kakinuma M, Takahashi M, Kato N, Aratake Y, Watanabe M, Ishikawa Y, Kojima R, Shibaoka M, Tanaka K. Effect of brief sleep hygiene education for workers of an information technology company. *Ind Health*. 2010;48(6):758-65. doi: 10.2486/indhealth.ms1083. Epub 2010 Jul 1. PMID: 20616458.
- [181] Barnes, C. M. (2011). I'll sleep when I'm dead: Managing those too busy to sleep. *Organizational Dynamics*, 40(1), 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.orgdyn.2010.10.001>
- [182] McCurry SM, Gibbons LE, Logsdon RG, Vitiello M, Teri L. Training caregivers to change the sleep hygiene practices of patients with dementia: the NITE-AD project. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Oct;51(10):1455-60. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51466.x. PMID: 14511168.

- [183] Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA*. 2011;306(6):613-619. doi:10.1001/jama.2011.1115
- [184] Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012 Jun;141(6):1601-1610. doi: 10.1378/chest.11-2214. PMID: 22670023.
- [185] Kielb SA, Ancoli-Israel S, Rebok GW, Spira AP. Cognition in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS): current clinical knowledge and the impact of treatment. *Neuromolecular Med*. 2012;14(3):180-193. doi:10.1007/s12017-012-8182-1
- [186] Chong MS, Ayalon L, Marler M, Loredó JS, Corey-Bloom J, Palmer BW, Liu L, Ancoli-Israel S. Continuous positive airway pressure reduces subjective daytime sleepiness in patients with mild to moderate Alzheimer's disease with sleep disordered breathing. *J Am Geriatr Soc*. 2006 May;54(5):777-81. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00694.x. PMID: 16696743.
- [187] Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, Corey-Bloom J, Fiorentino L, Natarajan L, Liu L, Ayalon L, He F, Loredó JS. Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: a randomized controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Nov;56(11):2076-81. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01934.x. Epub 2008 Sep 15. PMID: 18795985; PMCID: PMC2585146.
- [188] Johnson DA, Lane J, Wang R, Reid M, Djonlagic I, Fitzpatrick AL, Rapp SR, Charles LE, O'Hara R, Saxena R, Redline S. Greater Cognitive Deficits with Sleep-disordered Breathing among Individuals with Genetic Susceptibility to Alzheimer Disease. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Nov;14(11):1697-1705. doi: 10.1513/AnnalsATS.201701-052OC. PMID: 28731362; PMCID: PMC5711280.
- [189] Dissel S, Klose M, Donlea J, et al. Enhanced sleep reverses memory deficits and underlying pathology in *Drosophila* models of Alzheimer's disease. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2017;2:15-26. doi:10.1016/j.nbscr.2016.09.001
- [190] Duncan MJ, Farlow H, Tirumalaraju C, Yun DH, Wang C, Howard JA, Sanden MN, O'Hara BF, McQuerry KJ, Bachstetter AD. Effects of the dual orexin receptor antagonist DORA-22 on sleep in 5XFAD mice. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2019 Feb 28;5:70-80. doi: 10.1016/j.trci.2019.01.003. PMID: 30859123; PMCID: PMC6396100.
- [191] Pistacchi, M., Gioulis, M., Contin, F. *et al.* Sleep disturbance and cognitive disorder: epidemiological analysis in a cohort of 263 patients. *Neurol Sci* 35, 1955–1962 (2014). <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1870-x>
- [192] Cipriani G, Lucetti C, Danti S, Nuti A. Sleep disturbances and dementia. *Psychogeriatrics*. 2015 Mar;15(1):65-74. doi: 10.1111/psyg.12069. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25515641.
- [193] Jacobson L.H., Chen S., Mir S., Hoyer D. (2016) Orexin OX2 Receptor Antagonists as Sleep Aids. In: Lawrence A., de Lecea L. (eds) Behavioral Neuroscience of Orexin/Hypocretin. Current Topics in Behavioral Neurosciences, vol 33. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/7854_2016_47
- [194] Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle.
Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, Fujiki N, Nishino S, Holtzman DM
Science. 2009 Nov 13; 326(5955):1005-7)
- [195] Hanazawa T, Kamijo Y. Effect of Suvorexant on Nocturnal Delirium in Elderly Patients with Alzheimer's Disease: A Case-series Study. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019;17(4):547-550. doi:10.9758/cpn.2019.17.4.547

- [196] E. Matsubara, T. Bryant-Thomas, J. Pacheco Quinto, T.L. Henry, B. Poeggeler, D. Herbert, F. Cruz-Sanchez, Y.J. Chyan, M.A. Smith, G. Perry, M. Shoji, K. Abe, A. Leone, I. Grundke-Ikbal, G.L. Wilson, J. Ghiso, C. Williams, L.M. Refolo, M.A. Pappolla, D.G. Chain, E. Neria, Melatonin increases survival and inhibits oxidative and amyloid pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease, *J. Neurochem.* 85 (2003) 1101–1108.
- [197] J.M. Olcese, C. Cao, T. Mori, M.B. Mamcarz, A. Maxwell, M.J. Runfeldt, L. Wang, C. Zhang, X. Lin, G. Zhang, G.W. Arendash, Protection against cognitive deficits and markers of neurodegeneration by long-term oral administration of melatonin in a transgenic model of Alzheimer disease, *J. Pineal Res.* 47 (2009) 82–96.
- [198] C. Spuch, D. Antequera, M. Isabel Fernandez-Bachiller, M. Isabel Rodriguez- Franco, E. Carro, A new tacrine-melatonin hybrid reduces amyloid burden and behavioral deficits in a mouse model of Alzheimer's disease, *Neurotox. Res.* 17 (2010) 421–431.
- [199] N. Dragicevic, N. Copes, G. O'Neil-Moffitt, J. Jin, R. Buzzeo, M. Mamcarz, J. Tan, C. Cao, J.M. Olcese, G.W. Arendash, P.C. Bradshaw, Melatonin treatment restores mitochondrial function in Alzheimer's mice: a mitochondrial protective role of melatonin membrane receptor signaling, *J. Pineal Res.* 51 (2011) 75–86.
- [200] Y. Garcia-Mesa, L. Gimenez-Llort, L.C. Lopez, C. Venegas, R. Cristofol, G. Escames, D. Acuna-Castroviejo, S. Sanfeliu, Melatonin plus physical exercise are highly neuroprotective in the 3xTg-AD mouse, *Neurobiol. Aging* 33 (1124) (2012) e13- 1124.e29.
- [201] G. Gerenu, K. Liu, J.E. Chojnacki, J.M. Saathoff, P. Martinez-Martin, G. Perry, X. Zhu, H.G. Lee, S. Zhang, Curcumin/melatonin hybrid 5-(4-hydroxy-phenyl)-3-oxo-pentanoic acid [2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amide ameliorates Adlike pathology in the APP/PS1 mouse model, *ACS Chem. Neurosci.* 6 (2015) 1393–1399.
- [202] Z. Feng, J.T. Zhang, Protective effect of melatonin on β -amyloid-induced apoptosis in rat astrogloma C6 cells and its mechanism, *Free Radic. Biol. Med.* 37 (2004) 1790–1801.
- [203] T.A. Bedrosian, K.L. Herring, Z.M. Weil, R.J. Nelson, Altered temporal patterns of anxiety in aged and amyloid precursor protein (APP) transgenic mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108 (2011) 11686–11691.
- [204] J. Quinn, D. Kulhanek, J. Nowlin, R. Jones, D. Pratico, J. Rokach, R. Stackman, Chronic melatonin therapy fails to alter amyloid burden or oxidative damage in old Tg2576 mice: implication for clinical trials, *Brain Res.* 1037 (2005) 209–213.
- [205] Fainstein I, Bonetto A, Brusco LI, Cardinali DP. Effects of melatonin in elderly patients with sleep disturbance. A pilot study. *Curr Ther Res.* (1997) 58:990–1000. doi: 10.1016/S0011-393X(97)80066-5
- [206] Brusco LI, Marquez M, Cardinali DP. Melatonin treatment stabilizes chronobiologic and cognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Neuroendocrinol Lett.* (1998) 19:111–5.
- [207] Mishima K, Okawa M, Hozumi S, Hishikawa Y. Supplementary administration of artificial bright light and melatonin as potent treatment for disorganized circadian rest-activity and dysfunctional autonomic and neuroendocrine systems in institutionalized demented elderly persons. *Chronobiol Int.* (2000) 17:419–32. doi: 10.1081/CBI-100101055
- [208] Cardinali DP, Brusco LI, Liberczuk C, Furio AM. The use of melatonin in Alzheimer's disease. *Neuro Endocrinol Lett.* (2002) 23(Suppl. 1):20–3.
- [209] Asayama K, Yamadera H, Ito T, Suzuki H, Kudo Y, Endo S. Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and noncognitive functions in Alzheimer type dementia. *J Nippon Med Sch.* (2003) 70:334–41. doi: 10.1272/jnms.70.334

- [210] Mahlberg R, Kunz D, Sutej I, Kuhl KP, Hellweg R. Melatonin treatment of day-night rhythm disturbances and sundowning in Alzheimer disease: an open-label pilot study using actigraphy. *J Clin Psychopharmacol.* (2004) 24:456–9. doi: 10.1097/01.jcp.0000132443.12607.fd
- [211] Mahlberg R, Walther S. Actigraphy in agitated patients with dementia. Monitoring treatment outcomes. *Z Gerontol Geriatr.* (2007) 40:178–84. doi: 10.1007/s00391-007-0420-z
- [212] Cohen-Mansfield J, Garfinkel D, Lipson S. Melatonin for treatment of sundowning in elderly persons with dementia - a preliminary study. *Arch Gerontol Geriatr.* (2000) 31:65–76. doi: 10.1016/S0167-4943(00)00068-6
- [213] Brusco LI, Marquez M, Cardinali DP. Monozygotic twins with Alzheimer's disease treated with melatonin: case report. *J Pineal Res.* (1998) 25:260–3. doi: 10.1111/j.1600-079X.1998.tb00396.x
- [214] Wang YY, Zheng W, Ng CH, Ungvari GS, Wei W, Xiang YT. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017 Jan;32(1):50-57. doi: 10.1002/gps.4571. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27645169.
- [215] Yin Y, Liu Y, Zhuang J, et al. 2015. Low-dose atypical antipsychotic risperidone improves the 5-year outcome in Alzheimer's disease patients with sleep disturbances. *Pharmacology* 96: 155–162.
- [216] Lim AS, Yu L, Kowgier M, et al. 2013. Modification of the relationship of the apolipoprotein E epsilon4 allele to the risk of Alzheimer disease and neurofibrillary tangle density by sleep. *JAMA Neurol* 70: 1544–1551.
- [217] Spira AP, Gamaldo AA, An Y, et al. 2013. Self-reported sleep and beta-amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurol* 70: 1537–1543.
- [218] Wade AG, Farmer M, Harari G, Fund N, Laudon M, Nir T, Frydman-Marom A, Zisapel N. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging.* 2014 Jun 18;9:947-61. doi: 10.2147/CIA.S65625. PMID: 24971004; PMCID: PMC4069047.
- [219] Gehrman PR, Connor DJ, Martin JL, Shochat T, Corey-Bloom J, Ancoli-Israel S. Melatonin fails to improve sleep or agitation in double-blind randomized placebo-controlled trial of institutionalized patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* (2009) 17:166–9. doi: 10.1097/JGP.0b013e318187de18
- [220] Serfaty M, Kennell-Webb S, Warner J, Blizard R, Raven P. Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* (2002) 17:1120–7. doi: 10.1002/gps.760
- [221] Jean-Louis G, von GH, Zizi F. Melatonin effects on sleep, mood, and cognition in elderly with mild cognitive impairment. *J Pineal Res.* (1998) 25:177–83. doi: 10.1111/j.1600-079X.1998.tb00557.x
- [222] Peck JS, LeGoff DB, Ahmed I, Goebert D. Cognitive effects of exogenous melatonin administration in elderly persons: a pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry.* (2004) 12:432–6. doi: 10.1176/appi.ajgp.12.4.432
- [223] Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N, Vidal MF, Furio AM, Brusco LI. Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment. *Am J Neurodegener Dis.* (2012) 1:280–91.
- [224] Wade AG, Farmer M, Harari G, Fund N, Laudon M, Nir T, et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging.* (2014) 9:947–61. doi: 10.2147/CIA.S65625
- [225] Fan Y, Yuan L, Ji M, Yang J, Gao D. The effect of melatonin on early postoperative cognitive decline in elderly patients undergoing hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth.* (2017) 39:77–81. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.03.023

- [226] Furio AM, Brusco LI, Cardinali DP. Possible therapeutic value of melatonin in mild cognitive impairment: a retrospective study. *J Pineal Res.* (2007) 43:404–9. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00491.x
- [227] Garzon C, Guerrero JM, Aramburu O, Guzman T. Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aging Clin Exp Res.* (2009) 21:38–42. doi: 10.1007/BF03324897
- [228] Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin.* (2007) 23:2597–605. doi: 10.1185/030079907X233098
- [229] Ooms S, Ju YE. Treatment of sleep disorders in dementia. *Curr Treat Options Neurol.* (2016) 18:40. doi: 10.1007/s11940-016-0424-3
- [230] G. Anderson, M. Maes, Local melatonin regulates inflammation resolution: a common factor in neurodegenerative, psychiatric and inflammatory disorders, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 13 (2014) 817–827.
- [231] J.H. Weishaupt, C. Bartels, E. Polking, J. Dietrich, G. Rohde, B. Poeggeler, N. Mertens, S. Sperling, M. Bohn, G. Huther, A. Schneider, A. Bach, A.L. Siren, R. Hardeland, M. Bahr, K.A. Nave, H. Ehrenreich, Reduced oxidative damage in ALS by high-dose enteral melatonin treatment, *J. Pineal Res.* 41 (2006) 313–323.
- [232] McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD009178. Published 2016 Nov 16. doi:10.1002/14651858.CD009178.pub3
- [233] Williams WP 3rd, McLin DE 3rd, Dressman MA, Neubauer DN. Comparative Review of Approved Melatonin Agonists for the Treatment of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders. *Pharmacotherapy.* 2016 Sep;36(9):1028-41. doi: 10.1002/phar.1822. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27500861; PMCID: PMC5108473.
- [234] Asano, Mizuki, Ishitobi, Makoto, MD, PhD, Tanaka, Yuji, Wada, Yuji, MD, PhD. Effects of Ramelteon on Refractory Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Alzheimer Disease. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(4):579-581. doi:10.1097/JCP.0b013e3182946702.
- [235] Daneault V, Dumont M, Massé É, Vandewalle G, Carrier J. Light-sensitive brain pathways and aging. *J Physiol Anthropol.* 2016;35:9. Published 2016 Mar 15. doi:10.1186/s40101-016-0091-9
- [236] Leger D, et al. Le traitement par la lumière des troubles circadiens du rythme veille-sommeil. *Presse Med.* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.10.013>
- [237] Roccaro I, Smirni D. Fiat Lux: The Light Became Therapy. An Overview on the Bright Light Therapy in Alzheimer's Disease Sleep Disorders. *J Alzheimers Dis.* 2020;77(1):113-125. doi: 10.3233/JAD-200478. PMID: 32804145.
- [238] Lam RW, Carter D, Misri S, Kuan AJ, Yatham LN, Zis AP (1999) A controlled study of light therapy in women with late luteal phase dysphoric disorder. *Psychiatry Res* 86, 185-192.
- [239] Lam RW, Goldner EM, Solyom L, Remick RA (1994) A controlled study of light therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 151, 744-750.
- [240] Wirz-Justice A, Bader A, Frisch U, Stieglitz R-D, Alder J, Bitzer J, Hösli I, Jazbec S, Benedetti F, Terman M, Wisner KL, Riecher-Rössler A (2011) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of light therapy for antepartum depression. *J Clin Psychiatry* 72, 986-993.
- [241] Corral M, Wardrop AA, Zhang H, Grewal AK, Patton S (2007) Morning light therapy for postpartum depression. *Arch Womens Ment Health* 10, 221-224.

- [242] Ancoli-Israel S, Martin JL, Gehrman P, Shochat T, Corey-Bloom J, Marler M, Nolan S, Levi L. Effect of light on agitation in institutionalized patients with severe Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003 Mar-Apr;11(2):194-203. PMID: 12611749.
- [243] Colenda CC, Cohen W, McCall WV, Rosenquist PB. Phototherapy for patients with Alzheimer disease with disturbed sleep patterns: results of a community-based pilot study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997 Sep;11(3):175-8. doi: 10.1097/00002093-199709000-00011. PMID: 9305504.
- [244] Lyketsos CG, Lindell Veiel L, Baker A, Steele C. A randomized, controlled trial of bright light therapy for agitated behaviors in dementia patients residing in long-term care. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999 Jul;14(7):520-5. PMID: 10440971.
- [245] Fontana Gasio P, Kräuchi K, Cajochen C, Someren Ev, Amrhein I, Pache M, Savaskan E, Wirz-Justice A. Dawn-dusk simulation light therapy of disturbed circadian rest-activity cycles in demented elderly. *Exp Gerontol*. 2003 Jan-Feb;38(1-2):207-16. doi: 10.1016/s0531-5565(02)00164-x. PMID: 12543279.
- [246] Graf A, Wallner C, Schubert V, Willeit M, Wilk W, Fischer P, Kasper S, Neumeister A. The effects of light therapy on mini-mental state examination scores in demented patients. *Biol Psychiatry*. 2001 Nov 1;50(9):725-7. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01178-7. PMID: 11704081.
- [247] Yamadera H, Ito T, Suzuki H, Asayama K, Ito R, Endo S. Effects of bright light on cognitive and sleep-wake (circadian) rhythm disturbances in Alzheimer-type dementia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2000 Jun;54(3):352-3. doi: 10.1046/j.1440-1819.2000.00711.x. PMID: 11186110.
- [248] Ito T, Yamadera H, Ito R, Suzuki H, Asayama K, Endo S. Effects of vitamin B12 on bright light on cognitive and sleep-wake rhythm in Alzheimer-type dementia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2001 Jun;55(3):281-2. doi: 10.1046/j.1440-1819.2001.00860.x. PMID: 11422876.
- [249] Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y, Hozumi S, Hori H, Takahashi K. Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatr Scand*. 1994 Jan;89(1):1-7. doi: 10.1111/j.1600-0447.1994.tb01477.x. PMID: 8140901.
- [250] Van Someren EJ, Kessler A, Mirmiran M, Swaab DF. Indirect bright light improves circadian rest-activity rhythm disturbances in demented patients. *Biol Psychiatry*. 1997 May 1;41(9):955-63. doi: 10.1016/S0006-3223(97)89928-3. PMID: 9110101.
- [251] Satlin A, Volicer L, Ross V, Herz L, Campbell S. Bright light treatment of behavioral and sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1992 Aug;149(8):1028-32. doi: 10.1176/ajp.149.8.1028. PMID: 1353313.
- [252] Rheaume YL, Manning BC, Harper DG, Volicer L: Effect of light therapy upon disturbed behaviors in Alzheimer patients. *Am J Alzheimer Dis* 1998; 13:291–295
- [253] Sekiguchi H, Iritani S, Fujita K. Bright light therapy for sleep disturbance in dementia is most effective for mild to moderate Alzheimer's type dementia: a case series. *Psychogeriatrics*. 2017 Sep;17(5):275-281. doi: 10.1111/psyg.12233. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28127845.
- [254] van Maanen A, Meijer AM, van der Heijden KB, Oort FJ. The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016 Oct;29:52-62. doi: 10.1016/j.smr.2015.08.009. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26606319.
- [255] Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJ, et al. Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(2):239-246. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01543.x
- [256] <https://institut-sommeil-vigilance.org/wp-content/uploads/2019/02/Enquete-2012-Performance.pdf>

[257] Beck F., Richard J.-B., Léger D., 2012 Prévalence et facteurs sociodémographiques associés à l'insomnie et au temps de sommeil en France (15-85 ans). Enquête Baromètre santé 2010 de l'Inpes, France (pdf, 146 Ko)

SLEEP-WAKE DISORDERS IN ALZHEIMER'S DISEASE

Alzheimer's disease could be considered as a biologic rhythm disorder. Indeed, sleep wake-cycle disorders are very common in the course of this pathology. They are responsible for behaviours leading to loss of autonomy and are a major cause of institutionnalization in France. These symptoms seem to be both cause and consequence of Alzheimer's disease. On the one hand, a decrease in quantity and/or quality of sleep can induce amyloid pathology, hallmark of this condition. On the other hand, lesions of brain areas involved in sleep-wake regulation, can result in sleep troubles. Links between those and cognitive impairment are well documented and then, modulation of sleep could be interesting in prevention or treatment of cognitive symptoms in Alzheimer's disease. Sleep hygiene, sleep disorders care (especially obstructive sleep apnea), a chronobiological approach (based on melatonin, bright light therapy, comportemental actions...) as well as new class of hypnotics (orexin receptor antagonists) might be interesting track to explore and show positive results.

TROUBLES DU CYCLE VEILLE-SOMMEIL DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

RESUME en français

La maladie d'Alzheimer pourrait être considérée comme une maladie des rythmes biologiques. En effet, les troubles du cycle veille-sommeil sont des symptômes très fréquents de cette pathologie. Ils sont responsables de comportements favorisant la perte d'autonomie chez les personnes atteintes et sont une cause majeure d'institutionnalisation en France. Ces symptômes semblent être à la fois cause et conséquence de la maladie d'Alzheimer. D'une part, une diminution de la quantité ou de la qualité de sommeil est capable de favoriser la pathologie amyloïde, caractéristique de cette affection. D'autre part, des lésions de zones cérébrales jouant un rôle dans la régulation du cycle veille-sommeil sont responsables de l'apparition de troubles du sommeil. Les liens entre ces derniers et les troubles cognitifs sont bien documentés et une modulation du sommeil pourrait donc être intéressante en prévention ou en traitement des symptômes cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer. Des mesures d'hygiène de sommeil, la prise en charge des troubles du sommeil (et notamment de l'apnée obstructive du sommeil), une approche chronobiologique (axée sur la mélatonine, la photothérapie, des mesures comportementales...) ainsi que de nouvelles classes d'hypnotiques (antagonistes des récepteurs à l'orexine) semblent être des pistes intéressantes à étudier et montrent des résultats encourageants.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Alzheimer, cycle veille-sommeil, rythmes circadiens, chronobiologie, mélatonine, orexine.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Université Toulouse III - Paul Sabatier
35, chemin des Maraîchers - 31400 Toulouse

Directrice de thèse : Pr. Anne ROUSSIN