



HAL
open science

Les modifications du sommeil et du cycle veille/sommeil au cours du vieillissement : approche par actimétrie et imagerie cérébrale

Marion Baillet

► To cite this version:

Marion Baillet. Les modifications du sommeil et du cycle veille/sommeil au cours du vieillissement : approche par actimétrie et imagerie cérébrale. Sciences agricoles. Université de Bordeaux, 2017. Français. NNT : 2017BORD0950 . tel-01730799

HAL Id: tel-01730799

<https://theses.hal.science/tel-01730799>

Submitted on 13 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

École doctorale n°154 : Sciences de la Vie et de la Santé

pour obtenir le grade de docteur délivré par

L'Université de Bordeaux

Spécialité doctorale : Neurosciences

présentée et soutenue publiquement par

Marion Baillet

le 19 décembre 2017

**Les modifications du sommeil et du cycle veille/sommeil au cours
du vieillissement
Approche par actimétrie et imagerie cérébrale**

Directeur de thèse : **Willy Mayo**

Jury

Mme. Géraldine Rauchs	CR, INSERM, Université de Caen	Rapporteur
M. Michel Audiffren	Pr, Université de Poitiers	Rapporteur
Mme. Hélène Amieva	Pr, Université de Bordeaux	Président
Mme. Isabelle Bourdel- Marchasson	PU-PH, CHU, Université de Bordeaux	Examinateur
M. Jean-Marie Robine	DR, INSERM, Université de Montpellier	Examinateur
Mme. Gwenaëlle Catheline	MCU, EPHE, Paris	Membre invité
M. Willy Mayo	CR, INSERM, Université de Bordeaux	Directeur de thèse

Les modifications du sommeil et du cycle veille/sommeil au cours du vieillissement : approche par actimétrie et imagerie cérébrale

Résumé

Les altérations du sommeil et du cycle veille/sommeil au cours du vieillissement constituent des facteurs de risque de l'apparition d'un déclin cognitif et de l'évolution vers une démence. Pour autant, le lien entre ces altérations et les modifications cérébrales liées à l'âge reste encore peu connu. L'objectif de cette thèse a été de déterminer si les modifications du sommeil et du cycle veille/sommeil constituaient un marqueur de fragilité cérébrale pouvant être associé à l'apparition de troubles cognitifs chez des personnes âgées de la population AMImage.

Nous avons d'abord montré que le désaccord existant entre les questionnaires de sommeil et les mesures objectives en actimétrie est dépendant de l'état émotionnel, renforçant ainsi l'intérêt d'utiliser une méthode de mesure objective du sommeil (Baillet et al., 2016). Puis, grâce à l'imagerie cérébrale, nous avons observé qu'une faible amplitude du cycle veille/sommeil est associée à une altération de la microstructure de la substance blanche, suggérant ainsi une origine vasculaire (Baillet et al., 2017). Nous avons également observé qu'une faible qualité de sommeil est associée à une charge amyloïde plus importante au sein des régions frontales, suggérant un déficit de clairance du peptide β -amyloïde lors du sommeil.

Ainsi, les perturbations du sommeil et du cycle veille sommeil chez les personnes âgées seraient associées à deux processus physiopathologiques distincts aboutissant à une fragilité cérébrale. Considérés comme des facteurs de risque modifiables, des interventions visant à améliorer leur qualité offriraient une stratégie prometteuse afin de réduire le déclin cognitif au cours du vieillissement.

Mots clés : sommeil, cycle veille/sommeil, actimétrie, Imagerie par Résonance Magnétique, Tomographie par Emission de Positons, vieillissement.

Sleep and activity/rest cycle disturbances during aging: an actigraphic and brain imaging study

Abstract

Sleep and activity/rest cycle disturbances represent risk factors for the development of cognitive decline and dementia in aging. However, the association between these disturbances and cerebral modifications during aging remains to be explored. The aim of this thesis was to determine if sleep and activity/rest cycle disturbances could constitute a cerebral frailty factor for the development of cognitive decline and dementia in older adults (AMImage cohort). First, we have shown that the discrepancy measured between self-reported sleep questionnaires and actigraphy - used as an objective technique - is influenced by the subject's mood (Baillet et al., 2016). These results strengthen the use of an objective technique to measure sleep. Thanks to brain imaging, we observed that a reduced 24-h amplitude of the activity/rest cycle is associated with disruption of white matter structural integrity. Our results suggest that cerebral frailty associated with age-related activity/rest cycle dysfunction has a vascular origin (Baillet et al., 2017). Then, we observed that a poor sleep quality is associated with high cerebral amyloid burden, mainly circumscribed to frontal regions. This may be due to a deficit of amyloid- β peptide clearance from the brain during sleep. To conclude, sleep and activity/rest cycle disturbances in older adults may be associated with two separate physiopathological processes leading to cerebral frailty. As sleep and activity/rest cycle are modifiable risk factors, interventions to improve their quality could offer a potential useful strategy for reducing the burden of cognitive impairment and dementia in old age.

Keywords: sleep, activity/rest cycle, actigraphy, Magnetic Resonance Imaging, Positron Emission Tomography, aging.



Équipe Neuroimagerie et Cognition Humaine
dirigée par le Professeur Igor Sibon et le Directeur de Recherche Jöel Swendsen

Institut des Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine, UMR 5287, CNRS, Ecole
Pratique des Hautes Etudes, Université de Bordeaux

Zone nord Bât. 2A - 2^{ème} étage, case 22, 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux cedex, France

REMERCIEMENTS

Je tiens en premier lieu à remercier les Professeurs Michèle Allard, Joel Swendsen et Igor Sibon pour m'avoir accueillie au sein de leur équipe de recherche alors que la recherche était encore obscure pour moi. Je souhaite particulièrement exprimer toute ma gratitude à Michèle Allard qui m'a apporté son aide lors de ma préparation au concours de l'école doctorale de l'Université de Bordeaux.

Je suis reconnaissante envers mon jury de thèse : le Docteur Géraldine Rauchs, les Professeurs Michel Audiffren, Hélène Amieva, Isabelle Bourdel-Marchasson et Jean-Marie Robine. C'est un immense honneur que vous me faites en acceptant d'être juge de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon respect. Un remerciement particulier au Docteur Géraldine Rauchs. J'ai été extrêmement ravie quand vous vous êtes manifestée pour être rapporteur de ce travail, et je vous en suis sincèrement reconnaissante. Je vous remercie également pour la gentillesse et bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard durant le congrès NeuroFrance à Bordeaux.

Je souhaite également remercier mon directeur de thèse le Docteur Willy Mayo pour son encadrement tout au long de ce travail qui n'a pas toujours été des plus facile. Je ne vous remercierai jamais assez pour avoir cru en mes capacités et pour m'avoir poussé à préparer au mieux le concours d'entrée de l'école doctorale. Mes pensées se dirigent ensuite vers le Docteur Gwenaëlle Catheline, une encadrante de l'ombre mais ô combien essentielle dans la réalisation de ce travail. Vous n'étiez pas obligée de vous investir mais vous l'avez fait même si l'actimétrie n'était encore pour vous qu'une science des plus occultes. Je vous remercie également pour votre soutien aussi bien personnel que professionnel et honnêtement, cette thèse c'est également grâce à vous.

Bien évidemment, comment oublier les filles du laboratoire avec qui j'ai pris un réel plaisir de travailler au quotidien. Je tiens particulièrement à remercier Charlotte pour tout, tout simplement, Marie V., pour toutes tes anecdotes professionnelles et moins professionnelles, Sharmila pour ta bonne humeur, Elodie pour ta patience au quotidien, Léna pour ce soutien mutuel dont j'avais besoin lors de l'écriture de nos manuscrits, Maud pour toutes ces discussions et ces moments de doutes, Maeva pour ton amour des feux d'artifices, Manon, non Matlab n'aura pas notre peau et Alexandra, pour sa joie de vivre communicative. Mais qu'est-ce que j'aurais fait sans vous, sans votre bonne humeur quotidienne, sans votre aide. Merci pour tous les moments passés avec vous.

Je remercie également toutes les personnes de l'équipe Neuroimagerie et cognition humaine qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de cette thèse. Merci au Docteur Ernesto Sanz-Arigita, pour ses encouragements et son engouement pour ce travail. Je suis heureuse d'avoir pu faire votre connaissance et je serais ravie de vous voir continuer à travailler sur ces données. Merci au Docteur Georges Di Scala, mon colocataire de bureau, qui a vu sa tranquillité bouleversée quand je suis arrivée. Je vous remercie pour votre gentillesse, vos bons conseils dans cette dernière ligne droite, votre bonne humeur et de l'humour dont vous avez fait preuve au quotidien. Je tiens à particulièrement à remercier Bixente Dilharreguy, ingénieur IRM, pour son aide, sa bonne humeur (le plus souvent taquine) et toutes ces discussions sur GOT qui n'intéressaient qu'une poignée de personnes. Même si Casteljalous ne remplacera jamais Hendaye, j'espère un jour vous voir en terrasse du Casino en regardant ce magnifique lac qu'est le lac de Clarens.

Je souhaite également exprimer toute ma gratitude aux ARC, Caroline Buisson et Sandrine Fouchet pour leur aide, leur gentillesse et leur disponibilité. On oublie souvent que cette thèse c'est aussi grâce à leur travail acharné donc merci. Caroline, je te suis reconnaissante pour tout. Je suis heureuse d'avoir pu travailler avec quelqu'un comme toi. Un grand merci également aux manipulateurs radio du CHU de Bordeaux, et particulièrement à Martine Bordessoules et Loïc Gerlier avec qui j'ai passé de très bons moments, notamment à l'IRM.

Je voudrais remercier les membres du Centre de Recherche INSERM U1219, le Professeur Jean-François Dartigues et les Docteurs Karine Pérès et Catherine Helmer, pour leur collaboration et leur avis sur ces travaux. Merci également à Isabelle Perrot, Data Manager et à Mélanie Le Goff, Statisticien pour leur aide sur les données des populations AMI et 3C.

Je voudrais également remercier l'UF de Biologie pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser une mission d'enseignement au sein de l'Université de Bordeaux. Merci au Professeur Denis Combes, mon responsable, au Professeur Valérie Fénelon et au Docteur Pascal Fossat pour leur accueil, leur gentillesse et pour m'avoir permis de découvrir l'enseignement universitaire.

Mes derniers remerciements vont à ma famille. A mes parents, je vous remercie pour le soutien que vous m'avez apporté depuis tant d'années. Vous qui avez toujours cru en moi et qui m'avez toujours encouragé dans le parcours du combattant qu'impose les études universitaires. A ma sœur Julie, elle qui me supporte au quotidien dans des moments pas toujours évidents. Merci pour tout l'aide que tu m'as apporté sur l'écriture de ce manuscrit et dis-toi que je te rendrai la pareille dans deux ans ! La peine doit être égale au crime.

« Un peu de sommeil vous remet de bien des choses »

Bilbo, Le Hobbit, J.R.R. Tolkien

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES TABLEAUX	14
LISTE DES ABREVIATIONS	15
PREFACE	16
PARTIE 1 : CYCLE VEILLE/SOMMEIL	18
CHAPITRE 1 : AU COURS DU VIEILLISSEMENT	19
I. Le sommeil	19
a. Introduction générale sur le sommeil.....	19
b. Stades de sommeil mesurés en polysomnographie	19
c. Modifications de l’architecture du sommeil au cours du vieillissement.....	22
II. Le cycle veille/sommeil	24
a. Actimétrie	24
i. Principe.....	24
ii. Paramètres du cycle veille/sommeil et du sommeil mesurés en actimétrie	26
b. Modifications du cycle veille/sommeil au cours du vieillissement	27
III. La perception du sommeil	29
a. Les questionnaires d’évaluation du sommeil	29
b. Modifications de la perception du sommeil au cours du vieillissement	30
IV. Synthèse des modifications du sommeil et du cycle veille/sommeil au cours du vieillissement	33
CHAPITRE 2 : IMPLICATION DANS LE FONCTIONNEMENT COGNITIF	34
I. Sommeil et mémoire.....	34
II. Sommeil et cognition au cours du vieillissement	37
a. Durée de sommeil	37
b. Qualité de sommeil	41
c. Sommeil et maladie d’Alzheimer	42
III. Cycle veille/sommeil et cognition au cours du vieillissement.....	43
IV. Synthèse des relations entre le sommeil, le cycle veille/sommeil et la cognition au cours du vieillissement.....	44
CHAPITRE 3 : OBJECTIFS DE LA RECHERCHE.....	45

PARTIE 2 : POPULATION AMIMAGE	46
I. Présentation de la population AMImage	47
a. Contexte	47
b. Données socio démographiques, cognitives et cliniques	47
c. Imagerie par Résonance Magnétique	48
d. Evaluation en vie quotidienne	49
i. Evaluation écologique instantanée	49
ii. Actimétrie	50
II. Résultats d'actimétrie de la population AMImage2	55
a. Description générale	55
b. Analyses exploratoires	58
c. Analyses préliminaires : relation avec la cognition	61
III. Article 1 - Comparaison des mesures objectives et subjectives du sommeil chez l'individu âgé : rôle de l'état émotionnel	63
a. Introduction	63
b. Article	63
IV. Conclusion	71
 PARTIE 3 : CYCLE VEILLE/SOMMEIL ET MODIFICATIONS CEREBRALES AU COURS DU VIEILLISSEMENT	 74
I. Revue de la littérature	75
a. Etudes en post-mortem	75
b. Etudes en Imagerie par Résonance Magnétique	76
i. Modifications du volume et de l'épaisseur corticale	76
ii. Modifications de l'intégrité de la substance blanche	78
II. Article 2 - Cycle veille/sommeil et altération de l'intégrité de la substance blanche au cours du vieillissement	82
a. Introduction	82
b. Article	82
III. Conclusion	91

PARTIE 4 : CYCLE VEILLE/SOMMEIL ET PEPTIDE β -AMYLOÏDE AU COURS DU VIEILLISSEMENT	93
I. Revue de la littérature	94
a. Le peptide β -amyloïde	94
i. Rappels sur le peptide β -amyloïde	94
ii. Régulation de la clairance du peptide β -amyloïde par le cycle veille/sommeil	96
b. Sommeil et accumulation du peptide β -amyloïde au cours du vieillissement	98
i. Données sur les porteurs de l'allèle ϵ 4 du gène de l'Apolipoprotéine E	98
ii. L'analyse du liquide céphalorachidien et du plasma	99
iii. Tomographie par Emission de Positons	101
II. Article 3 - Qualité de sommeil et charge amyloïde au cours du vieillissement	103
a. Introduction.....	103
b. Article	103
III. Conclusion	120
 PARTIE 5 : DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES	 124
 ANNEXES	 131
REFERENCES.....	134

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Hypnogramme d'un individu jeune obtenu à partir d'un enregistrement polysomnographique représentant les transitions entre les différents stades de sommeil au cours de la nuit : éveil (wake), sommeil paradoxal (REM), sommeil lent léger (nREM1, nREM2) et profond (SWS). Adapté de Pace-Schott and Spencer, 2011.	21
Figure 2. Représentation des effets de l'âge sur les durées des stades de sommeil lent léger (N1 ou Stage 1 et N2 ou Stage 2), profond (N3 ou SWS), du sommeil paradoxal (REM), des éveils après endormissement (WASO) et de la latence d'endormissement (Sleep Latency) en minutes. Adapté de Ohayon et al., 2004.	22
Figure 3. Hypnogrammes d'un individu jeune (panel du haut) et d'un individu âgé (panel du bas) montrant la réorganisation des différents stades au cours de la nuit ainsi que la fragmentation du sommeil plus importante chez l'individu âgé. Adapté de Pace-Schott and Spencer, 2011.	23
Figure 4. Exemple d'un actimètre de poignet (MotionWatch 8®, Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK).	25
Figure 5. Représentation du modèle de régulation du sommeil par le processus homéostatique (rouge) et circadien (bleu). Adapté de Silver and Rainbow, 2013.	26
Figure 6. Illustration graphique des paramètres issus de l'analyse paramétrique ou cosinor. Adapté de Hsueh et al., 2013.	27
Figure 7. Exemple de l'activité enregistrée par actimétrie sur plusieurs jours (actogramme) chez un individu jeune adulte (panel du haut) et un individu de plus de 80 ans (panel du bas). Adapté de Huang et al., 2002.	28
Figure 8. Présentation des réponses obtenues au PSQI chez des individus jeunes (ronds), âgés (triangles) et insomniaques (losanges) pour les différents items de l'échelle (panel de gauche) et pour le score global (panel de droite). Adapté de Buysse et al., 1991.	31
Figure 9. Représentation des différents niveaux de qualité de sommeil rapportés en fonction du nombre d'affections médicales. Adapté de Foley et al., 2004.	32
Figure 10. Représentation de la double association entre la durée de sommeil rapportée et les performances cognitives. Adapté de Ramos et al., 2016.	39
Figure 11. Représentation du suivi longitudinal de la population AMI.	48
Figure 12. Représentation des paramètres de cycle veille/sommeil sur un actogramme MotionWatch 8® d'un individu de la population AMIImage2.	52
Figure 13 . Représentation des paramètres de sommeil sur un actogramme MotionWatch 8® d'un individu de la population AMIImage2.	54
Figure 14. Associations entre la qualité de sommeil et les modifications du volume des régions corticales.	78

Figure 15. Associations entre la qualité de sommeil rapportée et l'intégrité des faisceaux de substance blanche. Adapté de Sexton et al., 2017	80
Figure 16. Diagramme de flux des participants AMImage2 inclus dans l'article 2.....	82
Figure 17. Exemple d'un examen TEP qualifié de « négatif » (A) et de « positif » (B) après marquage des plaques amyloïdes par le ¹⁸ F-Flutemetamol.....	96
Figure 18. Schématisation du fonctionnement du système glymphatique chez des individus jeunes. Adapté de Jessen et al., 2015	97
Figure 19. Schématisation des deux hypothèses représentant les relations entre le sommeil et le dépôt des plaques amyloïdes.	98
Figure 20. Association entre la durée de sommeil rapportée et la charge amyloïde. Adapté de Spira et al., 2013.....	102
Figure 21. Diagramme de flux des participants EDUMA inclus dans l'article 3.	103
Figure 22. Exemple de la relation observée entre la charge amyloïde de la région orbitale latérale et la fragmentation du sommeil chez les 58 participants de la population EDUMA.	121
Figure 23. Actogrammes de deux individus (A et B) aux profils d'activité différents au cours de la nuit mais ayant un paramètre de fragmentation du sommeil similaire.....	122

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Principales modifications du sommeil et du cycle veille/sommeil au cours du vieillissement.....	33
Tableau 2. Caractéristiques des participants AMImage2.....	57
Tableau 3. Comparaison des paramètres de cycle veille/sommeil et de sommeil obtenus dans la population AMImage2 avec ceux de la littérature. Adapté de Hatfield et al., 2004, Huang et al., 2002 et Lauriola et al., 2016.....	58
Tableau 4. Relation entre les paramètres de cycle veille/sommeil, de sommeil, d'activité diurne et les variables démographiques.....	59
Tableau 5. Relations entre les paramètres de cycle veille/sommeil, de sommeil et d'activité diurne.....	61
Tableau 6. Relations entre les paramètres de sommeil et d'activité diurne.	61
Tableau 7. Relation entre les paramètres de cycle veille/sommeil, de sommeil, d'activité diurne et le score libre au test de Grober et Buschke au suivi T6.	62
Tableau 8. Paramètres d'acquisition des séquences IRM de la population AMImage2.	132
Tableau 9. Caractéristiques des participants AMImage2 et 3 Cités Bordeaux.	133
Tableau 10. Paramètres de sommeil des participants AMImage2 et 3 Cités Bordeaux.....	133

LISTE DES ABREVIATIONS

Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
APA	Allocation Personnalisée d'Autonomie
SWS	Slow Wave Sleep - Sommeil Lent Profond
REM	Rapid Eye Movement - Sommeil Paradoxal
WASO	Wake After Sleep Onset - Eveils Après Endormissement
SWA	Slow Wave Activity - Activité à Ondes lentes
PSQI	Pittsburg Sleep Quality Index - Index de Qualité du Sommeil de Pittsburg
MMSE	Mini Mental State Examination
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MCI	Mild Cognitive Impairment - Troubles Cognitifs Légers
AMI	Agrica MSA IFR de Santé Publique Approche Multidisciplinaire Intégrée
MSA	Mutuelle Sociale Agricole
CES-D	Center for Epidemiologic Studies-Depression
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NINDS-AIREN	National Institute of Neurologic Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
DSM-III-R	Diagnostic and Statistical Manual, third revision
EMA	Ecological Momentary Assessment - Evaluation Ecologique Instantanée
RA	Amplitude Relative
IV	Variabilité Intra-jour
IS	Stabilité Inter-jours
FI	Index de Fragmentation
IMC	Index de Masse Corporelle
A β	Peptide β -amyloïde
APP	β -Amyloid Precursor Protein
ApoE	Apolipoprotéine E
TEP	Tomographie par Emission de Positons

PREFACE

De façon paradoxale, l'augmentation de la durée de vie, corollaire de l'amélioration de la qualité de vie, constitue aujourd'hui un important problème de santé publique. En effet, le nombre de personnes âgées ne cesse de croître en France et dans le monde. L'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) estime qu'en 2050, 22,3 millions de français auront 60 ans ou plus contre 12,6 millions en 2005, soit une hausse de 80% en 45 ans. Selon les chiffres de projection de l'Organisation Mondiale de la Santé, ce nombre passerait de 900 millions à 2 milliards dans le monde entre 2015 et 2050, soit une hausse de 10%. Toutefois, l'augmentation du nombre de personnes âgées pourrait se traduire par une hausse de la perte d'autonomie, c'est-à-dire l'impossibilité pour une personne d'effectuer par elle-même certaines tâches de la vie courante, dans son environnement habituel. La prise en charge de cette dépendance est devenue aujourd'hui un enjeu socio-économique réel en considérant qu'actuellement en France environ 8% des personnes de plus de 60 ans perçoivent l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA) contre 4,7% en 2002. En fournissant cette aide, le coût de l'APA a été estimé à plus de 5 milliards d'euros, un budget qui devrait atteindre 11,2 milliards d'euros à l'horizon 2040 soit, 0,6 point du Produit Intérieur Brut selon l'Insee (Insee Analyses, 2013).

La perte d'autonomie est engendrée par de nombreux facteurs qu'ils soient physiques comme les fractures liées aux chutes ou les difficultés à se lever et/ou psychiques comme la dépression ou l'apathie. Elle peut également résulter d'altérations sur le plan cognitif. Bien que le déclin des fonctions cognitives soit variable d'un individu à l'autre, certaines fonctions commencent à décliner dès l'âge de 50 ans (Hedden and Gabrieli, 2004). Cette diminution, inhérente au processus de vieillissement, peut dans certains cas devenir pathologique et aboutir à long terme à l'apparition de démence, dont la forme la plus courante est la maladie d'Alzheimer. Selon les projections du World Alzheimer Report de 2015, 46,8 millions de personnes dans le monde sont atteintes de démence et ce chiffre devrait augmenter à 74,7 millions en 2030 et 131,5 millions d'ici 2050 (World Alzheimer Report, 2015). Il est toutefois important de souligner que, contrairement aux méthodes de projection, les études épidémiologiques rapportent une stabilité, et même un déclin de la prévalence et de l'incidence de la démence dans les pays occidentaux malgré le vieillissement de la population. Bien qu'aucun facteur n'ait été réellement identifié, cette diminution serait associée à une amélioration des conditions de vie, du système de santé ou encore un meilleur accès à l'éducation (Wu et al., 2017).

Dans le cas particulier de la démence de type Alzheimer, les traitements médicamenteux disponibles présentent une efficacité qui reste modeste. Ce sont en effet pour la plupart des traitements qui visent les symptômes, agissant donc sur les conséquences de la maladie et non sur la ou les cause(s). Face à cette efficacité relative, la Recherche se concentre désormais sur l'identification de facteurs de risque, détectables précocement lorsque la pathologie est encore silencieuse, afin de contrer la mise en place du processus neurodégénératif chez des individus à risque.

Dans ce contexte, de nombreux travaux suggèrent que les troubles du sommeil et du cycle veille/sommeil constitueraient des facteurs de risque du déclin cognitif et de la survenue de démence chez les personnes âgées. Notons de plus que son caractère modifiable en fait une cible potentielle pour l'amélioration de la prise en charge des individus à risque.

PARTIE 1 : CYCLE VEILLE/SOMMEIL

CHAPITRE 1 : AU COURS DU VIEILLISSEMENT

I. Le sommeil

a. Introduction générale sur le sommeil

Longtemps considéré comme passif, le sommeil est un état comportemental et physiologique actif qui se caractérise par une perte partielle et réversible des rapports sensitifs et moteurs de l'organisme avec l'environnement (Billiard, 2010 pour revue). Bien que le sommeil soit un phénomène physiologique largement étudié, il ne semble pas exister de consensus sur ses véritables fonctions. Chez l'Homme, il joue un rôle essentiel dans la maintenance de la santé mentale et physique ainsi que dans le bien-être tout au long de la vie (Cappuccio et al., 2010 pour revue). D'un point de vue évolutif, le sommeil est présent dans la grande majorité du monde animal, aussi bien chez les espèces vertébrées que les invertébrées (Allada and Siegel, 2008 pour revue). Mis à part les modifications comportementales qui l'accompagnent, cet état se définit d'un point de vue électrophysiologique par différents stades caractérisés par des activités électriques cérébrales distinctes. Ces dernières ont été observées chez les mammifères, les oiseaux et plus récemment les reptiles (Shein-Idelson et al., 2016), suggérant ainsi l'existence d'un circuit cérébral ancestral commun de régulation du sommeil chez les vertébrés.

L'examen clinique de référence permettant d'enregistrer les différents stades de sommeil au cours d'une nuit est la polysomnographie. Elle repose principalement sur la mesure de trois types d'activités : cérébrale, musculaire et oculaire qui, lorsqu'elles sont combinées, permettent de déterminer avec précision l'architecture du sommeil. De plus, plusieurs paramètres végétatifs tels que la fréquence cardiaque, la respiration, la saturation de l'oxygène dans le sang ou encore la pression sanguine peuvent également être évalués. Ils permettent, entre autres, de diagnostiquer diverses pathologies du sommeil comme l'apnée du sommeil.

b. Stades de sommeil mesurés en polysomnographie

Les différentes informations obtenues grâce à la polysomnographie permettent de décrire précisément plusieurs stades de vigilance : la veille, le sommeil lent et le sommeil paradoxal (**Figure 1**).

La veille

L'état de veille se caractérise par la présence de deux types d'ondes cérébrales dont l'apparition est modulée en fonction de l'ouverture et de la fermeture des yeux. Le rythme bêta, dont la fréquence est située aux alentours de 13 Hz et plus, prédomine chez la personne éveillée avec les yeux ouverts. *A contrario*, lorsque les yeux se ferment, le rythme bêta disparaît

progressivement pour laisser place à un rythme plus lent appelé rythme alpha (8-13 Hz ; Petit et al., 2004 pour revue).

Les ondes cérébrales rapides caractéristiques de l'état de veille vont progressivement ralentir au fur et à mesure de l'entrée de l'individu dans les différents stades de sommeil lent.

Le sommeil lent

D'après la classification de l'Académie Américaine de Médecine du Sommeil parue en 2007, le sommeil lent est constitué du sommeil lent léger représenté par les stades N1 et N2 et du sommeil lent profond représenté par le stade N3 (Iber et al., 2007).

Le stade N1 correspond à un stade de somnolence, de transition entre l'éveil et le sommeil et représente moins de 5% de la durée totale de sommeil. La fréquence des oscillations cérébrales diminue, le rythme thêta apparaît (4 - 8 Hz). Le tonus musculaire est présent et les mouvements oculaires ralentissent. Le stade N2, qui succède à l'endormissement, est quant à lui beaucoup plus important car il représente 50% du temps total de sommeil. Il est caractérisé par la présence d'ondes spécifiques, les complexes K qui représentent des événements de large amplitude ($> 75 \mu\text{V}$) et de basse fréquence ($< 4 \text{ Hz}$) ainsi que les fuseaux de sommeil qui consistent en un train d'ondes à plus haute fréquence (ondes sigma, 12-16 Hz ; Crowley et al., 2002b). A ce stade, le rythme thêta est conservé, le tonus musculaire maintenu mais les mouvements oculaires disparaissent (Billiard, 2010; Blain and Dauvilliers, 2010; Brown et al., 2012; Petit et al., 2004 pour revues).

S'en suit le stade N3 du sommeil lent profond, aussi appelé Slow Wave Sleep (SWS), caractérisé par l'apparition d'oscillations lentes (0,7 - 0,8 Hz) et d'ondes delta (1 - 4 Hz) et représente 20% du sommeil total. C'est à ce stade que les fonctions physiologiques ralentissent avec notamment une baisse du tonus musculaire (Billiard, 2010; Blain and Dauvilliers, 2010; Brown et al., 2012 pour revues).

Cette nouvelle classification des stades de sommeil lent vient modifier l'ancienne description de 1968, qui séparait le sommeil lent profond en stade III et IV (Blain and Dauvilliers, 2010 pour revue).

Le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal, aussi appelé Rapid Eye Movement (REM) représente environ 25% du sommeil total. Il se caractérise par une activité cérébrale intense et désynchronisée proche de l'état de veille (rythmes alpha, bêta et thêta), une atonie musculaire et des mouvements oculaires rapides. Les fonctions biologiques telles que la respiration ou le rythme

cardiaque deviennent irrégulières (Billiard, 2010; Blain and Dauvilliers, 2010; Brown et al., 2012; Petit et al., 2004 pour revues).

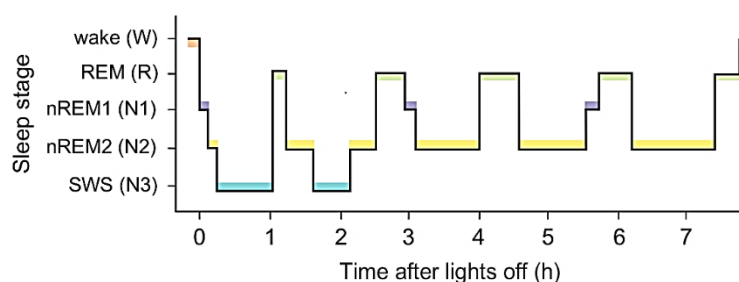


Figure 1. Hypnogramme d'un individu jeune obtenu à partir d'un enregistrement polysomnographique représentant les transitions entre les différents stades de sommeil au cours de la nuit : éveil (wake), sommeil paradoxal (REM), sommeil lent léger (nREM1, nREM2) et profond (SWS). Adapté de Pace-Schott and Spencer, 2011.

Chez l'Homme, l'enchaînement des stades de sommeil lent et paradoxal constitue un cycle de sommeil d'une durée de 90 minutes environ se répétant 4 à 5 fois au cours d'une nuit. En début de nuit, les cycles de sommeil comportent une majorité de sommeil lent profond (jusqu'à 80% du temps total de sommeil) et peu de sommeil paradoxal. A l'inverse, en fin de nuit les derniers cycles sont plus riches en sommeil paradoxal alternant avec le stade N2 du sommeil lent léger (Peigneux et al., 2001 pour revue). Notons également que l'architecture du sommeil varie au cours de la vie.

Grâce à l'enregistrement en polysomnographie, il est possible de calculer des paramètres renseignant sur la durée de sommeil mais aussi sur sa qualité. La durée de sommeil est définie comme étant le temps entre l'endormissement et le réveil en excluant la durée des éveils après endormissement (Wake After Sleep Onset, WASO). Plusieurs paramètres de qualité de sommeil peuvent également être calculés comme la latence d'endormissement (durée entre le coucher et le début du sommeil), le nombre d'éveils nocturnes ainsi que la durée totale de ces éveils après endormissement et l'efficacité de sommeil (rapport entre la durée de sommeil et le temps passé au lit multiplié par 100). Bien que moins utilisé en polysomnographie, un index de fragmentation du sommeil peut également être calculé. Il correspond au nombre d'interruptions brèves (quelques secondes) et répétées du sommeil et peut être utilisé comme un indicateur général de la qualité de sommeil (Haba-Rubio et al., 2004). Notons que la durée et la latence des différents stades de sommeil peuvent également être évaluées lors de cet examen.

c. Modifications de l'architecture du sommeil au cours du vieillissement

Le vieillissement s'accompagne de nombreuses modifications de l'architecture du sommeil qui témoignent généralement d'une diminution de la capacité des individus à initier et/ou à maintenir le sommeil au cours de la nuit (Mander et al., 2017a pour revue).

Dans une méta analyse regroupant plus de 3 000 participants, Ohayon et collaborateurs (Ohayon et al., 2004) ont reporté que le vieillissement était associé à :

- Une augmentation de la latence d'endormissement. Faible chez l'enfant, elle augmente en moyenne de 10 minutes entre 20 et 80 ans (**Figures 2 et 3**) ;
- Une diminution de la durée de sommeil. A partir de 18 ans, la durée de sommeil diminue d'environ 10 minutes par décennie ;
- Une augmentation du nombre et de la durée des éveils après endormissement ainsi qu'une diminution d'efficacité de sommeil qui diminue de 3% par décennie à partir de 40 ans (95% à 20 ans à moins de 80% à 80 ans ; **Figures 2 et 3**) ;
- Une réorganisation importante des différents stades de sommeil conduisant à une diminution du pourcentage de temps passé en sommeil lent profond (stade N3) et en sommeil paradoxal ainsi qu'une augmentation du pourcentage de temps passé en sommeil lent léger (stades N1 et N2 ; **Figures 2 et 3**).

Il est important de prendre en compte que l'ensemble de ces modifications ont été décrites pour des gammes d'âge couvrant la grande majorité de la durée de vie. Ces paramètres deviennent toutefois plus stables au-delà de 60 ans à l'exception de l'efficacité de sommeil qui continue de diminuer (Ohayon et al., 2004).

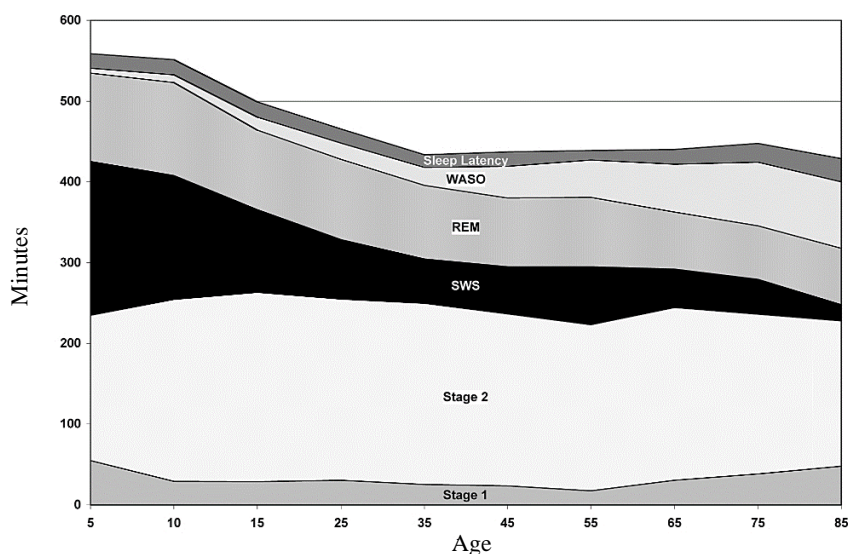


Figure 2. Représentation des effets de l'âge sur les durées des stades de sommeil lent léger (N1 ou Stage 1 et N2 ou Stage 2), profond (N3 ou SWS), du sommeil paradoxal (REM), des éveils après endormissement (WASO) et de la latence d'endormissement (Sleep Latency) en minutes. Adapté de Ohayon et al., 2004.

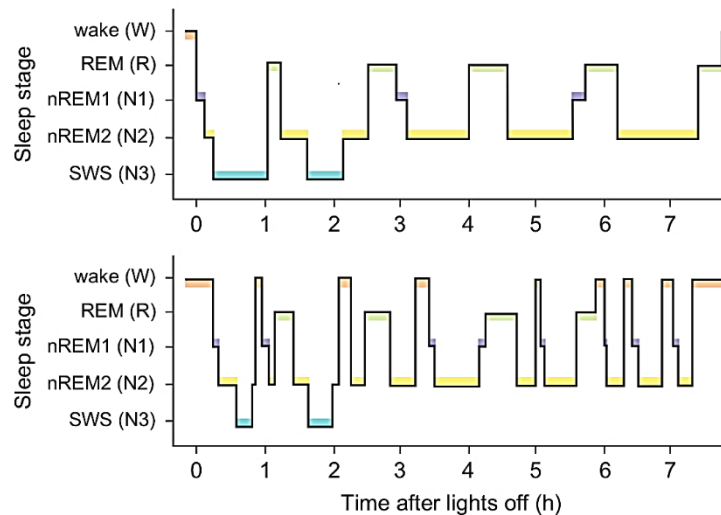


Figure 3. Hypnogrammes d'un individu jeune (panel du haut) et d'un individu âgé (panel du bas) montrant la réorganisation des différents stades au cours de la nuit ainsi que la fragmentation du sommeil plus importante chez l'individu âgé. Adapté de Pace-Schott and Spencer, 2011.

Outre les modifications globales de l'architecture du sommeil, il existe également de nombreuses modifications des caractéristiques électriques des ondes cérébrales au cours du vieillissement. Ces dernières interviennent notamment au cours du sommeil lent dont la plus décrite est la diminution, chez les individus âgés, de la puissance spectrale des bandes caractéristiques de basses fréquences appelées activité en ondes lentes ou Slow Wave Activity (SWA, 0,5 - 4,5 Hz, comprend les oscillations lentes et les ondes delta ; Landolt et al., 1996; Sprecher et al., 2016). La puissance spectrale des ondes thêta et sigma retrouvées au cours du sommeil lent diminue également avec l'avancée en âge (Sprecher et al., 2016). Les ondes lentes (oscillations lentes et ondes delta) mesurées durant le sommeil lent subissent également des changements importants avec l'âge, notamment une diminution de leur amplitude ainsi que de leur densité (Carrier et al., 2011; Dubé et al., 2015). Il en est de même pour les fuseaux de sommeil ainsi que les complexes K, marqueurs physiologiques du stade N2 du sommeil lent, dont l'amplitude et la densité sont réduites avec l'avancée en âge (Colrain et al., 2010; Crowley et al., 2002b, 2002a, 2004).

Toutefois, malgré la grande quantité d'informations fournies par la polysomnographie, le matériel nécessaire à l'acquisition des données est coûteux et difficile à mettre en place sur de larges populations. En effet, la polysomnographie a un caractère relativement invasif car elle nécessite la pose de nombreuses électrodes sur le scalp, et elle est généralement réalisée en milieu hospitalier au sein d'un laboratoire de sommeil. Même si certaines études suggèrent la possibilité de réaliser cet examen dans l'environnement personnel de l'individu sur de larges populations (Smagula et al., 2016), cette pratique reste très peu courante. En effet, elle est complexe et coûteuse car elle nécessite la formation de techniciens afin d'assurer la mise en

place et le suivi du matériel nécessaire à domicile. De ce fait, une autre technique, l'actimétrie, a été développée afin d'obtenir des informations sur le sommeil mais également sur le cycle veille/sommeil en vie quotidienne.

II. Le cycle veille/sommeil

a. Actimétrie

i. Principe

Comme décrit dans la partie précédente, la polysomnographie est la méthode de référence pour étudier le sommeil en laboratoire de sommeil. Toutefois, elle reste difficile à utiliser 1/ en vie quotidienne, 2/ sur plusieurs nuits et 3/ ne permet pas d'évaluer le cycle veille/sommeil qui implique d'obtenir des informations en continu sur plusieurs jours.

Grâce aux nombreuses avancées technologiques, le développement de nouveaux systèmes portatifs permettant d'enregistrer l'activité de l'individu sur 24 heures ont vu le jour (van Someren, 2011 pour revue). Ces systèmes, appelés actimètres, contiennent l'équipement nécessaire pour capter, amplifier, filtrer et stocker les accélérations occasionnées par les mouvements de l'individu, le tout dans un dispositif de la taille d'une montre (**Figure 4**). L'accélération du mouvement peut être mesurée dans un ou plusieurs plan(s) de l'espace, les études actuelles utilisant des accéléromètres triaxiaux capables de détecter l'accélération des mouvements dans trois plans de l'espace à savoir vertical (x), antéro-postérieur (y) et médio-latéral (z). Les actimètres sont généralement portés autour du poignet non dominant, dans l'environnement naturel du participant sur des durées allant de plusieurs jours à plusieurs mois ; d'autres modèles d'actimètres, non détaillés ici, se portent au niveau de la hanche, du bas du dos ou de la cheville. Depuis la première description de la relation entre les mouvements du poignet et le sommeil (Kupfer et al., 1974), l'actimétrie est devenue en l'espace de quelques années un outil de choix dans les travaux portant sur l'étude du cycle veille/sommeil (Sadeh, 2011 pour revue). Les algorithmes présents dans les actimètres sont basés sur l'observation selon laquelle le sommeil se caractérise par un faible niveau d'activité ainsi que de plus longues périodes d'immobilité, contrairement à l'état de veille (Cole et al., 1992; Sadeh et al., 1994).



Figure 4. Exemple d'un actimètre de poignet (MotionWatch 8®, Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK, <http://www.camntech.com/products/motionwatch/motionwatch-8-overview>).

L'actimétrie est une technique robuste dont le taux de sensibilité a été estimé à plus de 90% chez des individus « sains », c'est-à-dire qu'elle est capable de détecter plus de 9 fois sur 10 si un individu est réveillé ou endormi. Toutefois, sa capacité à détecter l'éveil est quant à elle plus réduite (spécificité de l'ordre de 40% ; Sadeh, 2011 pour revue). Parmi plusieurs avantages qui lui sont associés à savoir peu coûteuse, facile à mettre en place sur de larges populations et moins invasive, son principal atout est qu'elle demeure à ce jour la seule technique écologique en vie quotidienne capable d'enregistrer sur plusieurs jours, et ce de manière objective, le cycle veille/sommeil de l'individu. Elle constitue ainsi une alternative prometteuse face à la polysomnographie (De Weerd, 2014).

Chez l'Homme, le cycle veille/sommeil est régi par un rythme biologique dit circadien (*circa* : « proche de » et *dies* : « un jour ») dont la période est de 24 heures. Selon la modélisation mathématique du pharmacologue Alexander A. Borbély, le cycle veille/sommeil obéit à une double régulation, homéostatique et circadienne. La régulation homéostatique (ou processus S) permet de rééquilibrer le besoin de sommeil par rapport au temps passé à l'état de veille tandis que la régulation circadienne (ou processus C) représente la variation régulière de la propension au sommeil et à la veille au cours d'une journée de 24 heures (Borbély, 1982 ; **Figure 5**). La régulation circadienne est sous le contrôle d'une horloge biologique interne composée de régulateurs centraux comme le noyau suprachiasmatique, mais aussi périphériques (Borbély et al., 2016). C'est notamment grâce aux expériences d'isolement temporel complet que l'existence d'une horloge interne, dont la période est proche de 24 heures, a été découverte chez l'Homme. En effet, elle est capable de conserver la rythmicité de certaines variables physiologiques comme l'alternance de la veille et du sommeil en l'absence de synchroniseurs environnementaux (appelés *Zeitgeber*) ; la période endogène de l'horloge biologique humaine en dehors de toute influence environnementale est de 24,2 heures (Czeisler

et al., 1999). La lumière représente certainement le synchroniseur externe principal du cycle veille/sommeil chez l'Homme (Claustrat, 2014 pour revue).

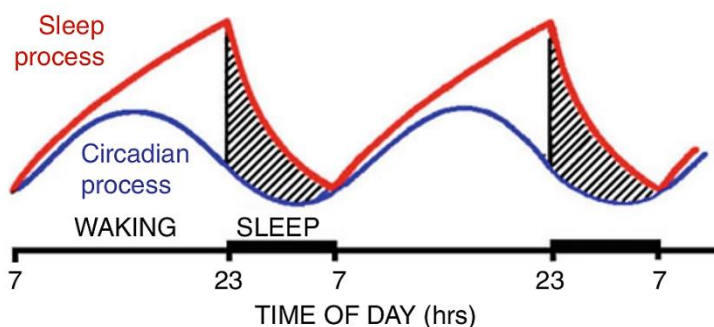


Figure 5. Représentation du modèle de régulation du sommeil par le processus homéostatique (rouge) et circadien (bleu). Adapté de Silver and Rainbow, 2013.

Chez l'Homme, cette double régulation résulte en la production d'un cycle veille/sommeil biphasique. Il se compose alors d'une phase d'éveil unique d'environ 16 heures durant la journée qui contient la majorité de l'activité et d'une phase de sommeil unique de 8 heures en moyenne qui se déroule la nuit.

ii. Paramètres du cycle veille/sommeil et du sommeil mesurés en actimétrie

En enregistrant les mouvements de l'individu sur 24 heures, l'actimétrie permet ainsi de distinguer les deux états de vigilance que sont la veille et le sommeil ainsi que leur alternance. Il existe aujourd'hui deux approches permettant de réaliser une description du rythme circadien d'activité mesuré sur 24 heures ou du cycle veille/sommeil. La première approche, appelée paramétrique ou cosinor (**Figure 6**), tend à assimiler le cycle veille/sommeil à une courbe sinusoïdale afin d'en extraire plusieurs mesures du cycle incluant le mesor (activité moyenne au cours des 24 heures), l'amplitude (différence entre le pic maximal ou minimal d'activité et le mesor), la période du cycle ainsi que son acrophase (pic maximal d'activité au cours des 24 heures). Bien que cette approche ait été appliquée avec succès dans les études de chronobiologie évaluant le rythme circadien *per se* (température corporelle ou niveaux hormonaux), elle semble cependant moins appropriée pour décrire le cycle veille/sommeil chez l'Homme, qui n'est la plupart du temps pas assimilable à une courbe sinusoïdale. C'est pour cela qu'une deuxième approche dite « non paramétrique » a été décrite par le neurobiologiste Eus van Someren à la fin des années 1990. Selon cette approche, trois types de paramètres peuvent être calculés sur 24 heures pour décrire le cycle veille/sommeil : l'**amplitude relative** (différence entre l'activité définie sur les 10 heures les plus actives et celle des 5 heures les moins actives divisée par la somme des deux activités), la **fragmentation du cycle sur 24 heures** (fréquence des

interruptions de l'activité par du repos ou des siestes et du sommeil par des éveils nocturnes) ainsi que la **stabilité du cycle** (répétition du pattern d'activité sur la période d'enregistrement ; Gonçalves et al., 2015 pour revue ; van Someren et al., 1999).

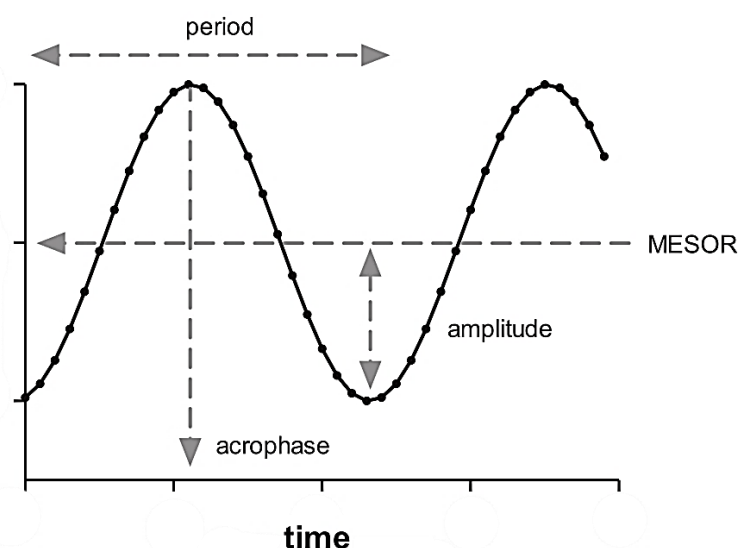


Figure 6. Illustration graphique des paramètres issus de l'analyse paramétrique ou cosinor. Adapté de Hsuchou et al., 2013

Concernant le sommeil, l'actimétrie permet de calculer des paramètres de quantité comme la **durée de sommeil** mais aussi des paramètres estimant sa qualité comme la **latence d'endormissement** ou encore la **fragmentation du sommeil**. Même s'ils sont moins précis, ces paramètres issus de l'actimétrie ont été validés par rapport à ceux obtenus en polysomnographie (Sadeh, 2011 pour revue).

b. Modifications du cycle veille/sommeil au cours du vieillissement

Les études actimétriques ont ainsi permis de montrer que le vieillissement n'était pas seulement accompagné de modifications du sommeil mais aussi du cycle veille/sommeil mesuré sur 24 heures (**Figure 7**). Parmi celles-ci, une avance de phase a pu être observée chez les individus âgés résultant d'un lever et d'un coucher anticipés par rapport aux individus plus jeunes (Blain and Dauvilliers, 2010; van Someren et al., 1993 pour revues). De plus, l'activité mesurée durant la période de jour diminue avec l'âge (Huang et al., 2002; van Someren et al., 1993 pour revue). Cette diminution, associée à une augmentation de l'activité mesurée durant la nuit (éveils nocturnes), conduit à une réduction de l'amplitude du cycle veille/sommeil (Hofman and Swaab, 2006 pour revue; Huang et al., 2002; van Someren et al., 1993 pour revue). Cette modification est considérée par certains auteurs comme la modification la plus importante du cycle veille/sommeil survenant avec l'âge (Huang et al., 2002; van Someren et al., 1993 pour

revue). L'avancée en âge se traduit également par un cycle veille/sommeil plus fragmenté, c'est-à-dire que les périodes d'activités sont plus fréquemment interrompues par du repos et les périodes de sommeil par des éveils nocturnes (Huang et al., 2002; Luik et al., 2013). Malgré quelques résultats contradictoires dans la littérature, il semblerait que le cycle veille/sommeil devienne plus stable au cours du vieillissement et que cette stabilité soit plus importante chez les femmes (Luik et al., 2013).

Concernant le sommeil, l'actimétrie permet également de retrouver les modifications globales de l'architecture du sommeil décrites en polysomnographie au cours du vieillissement (Huang et al., 2002; Yoon et al., 2003). En effet, en comparant des individus jeunes adultes (21-34 ans), adultes (36-44 ans), âgés (61-79 ans) et plus âgés (plus de 80 ans), Huang et collaborateurs ont montré une diminution de la durée de sommeil (5 h 51 ± 38 min chez les individus de plus de 80 ans contre 6 h 45 ± 35 min chez les individus jeunes) et de la qualité de sommeil au cours du vieillissement. La diminution de qualité se traduisait, entre autres, par une augmentation de la latence d'endormissement (20 ± 7 min contre 7 ± 3 min), de la fragmentation du sommeil (46 ± 5 contre 26 ± 3, paramètre fréquemment utilisé en actimétrie) ainsi qu'une diminution de son efficacité (77 ± 5 contre 89 ± 9 ; Huang et al., 2002 ; **Figure 7**).

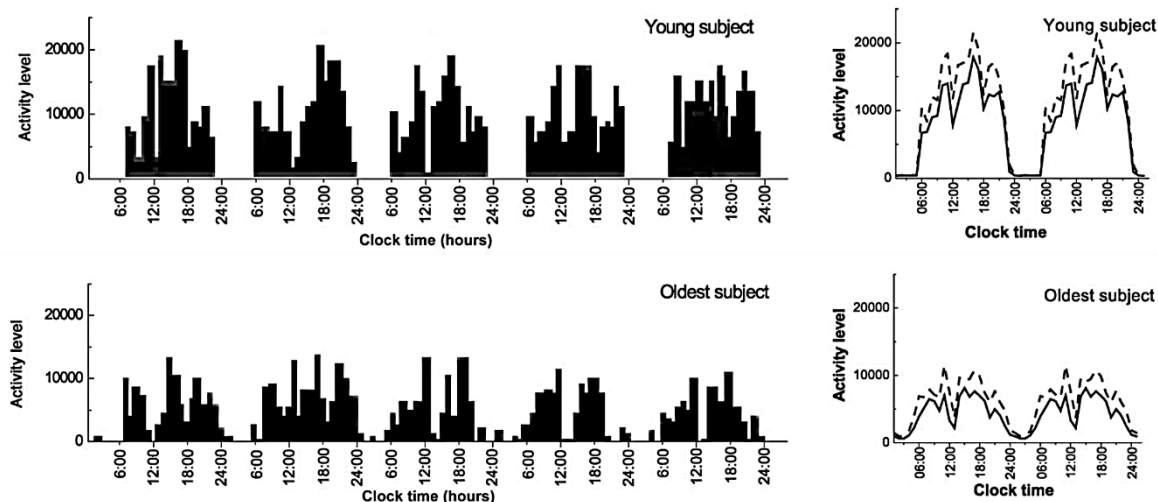


Figure 7. Exemple de l'activité enregistrée par actimétrie sur plusieurs jours (actogramme) chez un individu jeune adulte (panel du haut) et un individu de plus de 80 ans (panel du bas). Adapté de Huang et al., 2002.

L'activité en journée (6 heures à 22 heures) est plus élevée chez l'individu jeune alors que l'activité de nuit (22 heures à 6 heures) est plus élevée chez l'individu âgé. Le panel de droite représente la moyenne (trait plein) ainsi que l'écart type (trait pointillé) de l'activité moyenne enregistrée pour les deux participants.

Toutefois, l'actimétrie est une technique de mesure du sommeil relativement récente. De ce fait, une grande partie des études en population ont utilisé une autre technique reposant sur des questionnaires afin d'évaluer le sommeil.

III. La perception du sommeil

a. Les questionnaires d'évaluation du sommeil

Les études épidémiologiques sont nombreuses à favoriser une méthode d'évaluation du sommeil dite « subjective » qui repose sur des questionnaires. Les principaux avantages sont leur faible coût (système « papier - crayon »), leur rapidité à mettre en place et leur facilité d'utilisation sur de larges populations puisqu'ils ne nécessitent pas de techniciens qualifiés pour assurer le traitement des données.

Il existe un grand nombre de questionnaires de sommeil standardisés permettant d'évaluer la quantité et qualité de sommeil et éventuellement de dépister certains troubles, permettant ainsi un accès aisé au diagnostic. Le questionnaire de sommeil le plus utilisé est l'Index de Qualité du Sommeil de Pittsburg ou PSQI développé par Daniel J. Buysse au début des années 1990 (Buysse et al., 1989). Mis en place initialement pour mesurer la qualité de sommeil dans les pathologies psychiatriques, son utilisation s'est rapidement étendue à d'autres populations et en particulier aux personnes âgées (Buysse et al., 1991). Le PSQI est un questionnaire d'autoévaluation composé de 19 questions regroupées en 7 composantes incluant une évaluation de la qualité subjective du sommeil, de sa latence, de sa durée, de son efficacité, des éventuels troubles du sommeil (éveils nocturnes, ronflement, problème de respiration par exemple), de l'utilisation d'une médication pour le sommeil et de la somnolence diurne. Son objectif est d'évaluer la qualité du sommeil rétrospectivement sur le mois écoulé ainsi que différentes conditions médicales qui pourraient l'affecter. Ce questionnaire a le principal avantage de classer les individus en « bons » ou « mauvais » dormeurs sur la base d'une valeur seuil. En effet, un score global au PSQI supérieur à 5 points permet de distinguer les « mauvais » dormeurs des « bons » dormeurs avec une sensibilité de 89,6% et une spécificité de 86,5% (Buysse et al., 1989). Parmi les autres questionnaires « similaires » au PSQI, le questionnaire de sommeil de l'hôpital Saint Mary est utilisé pour évaluer la quantité et la qualité de sommeil sur les dernières 24 heures (Ellis et al., 1981). Pour une évaluation globale du sommeil, l'agenda de sommeil rempli nuit par nuit par le participant est quelque fois utilisé.

Bien que certaines études utilisent ces échelles standardisées, la plainte subjective de sommeil est plus largement évaluée à travers de simples questions, en général tirées du PSQI. Par exemple, la quantité de sommeil est souvent évaluée grâce à la question « Combien d'heures dormez-vous en général par nuit ? ». Concernant la qualité de sommeil, les questions utilisées évaluent généralement plusieurs symptômes, notamment reliés à l'insomnie (difficultés d'initiation et de maintien du sommeil, réveil matinal précoce).

Malgré leur importance dans les études cliniques et épidémiologiques, ces questionnaires sont néanmoins sujets à débat car ils peuvent être influencés par l'état émotionnel de l'individu et par les biais de mémoire rétrospective en particulier chez les personnes âgées. Les travaux examinant la concordance entre les questionnaires de sommeil et la polysomnographie ou l'actimétrie sont nombreux dans la littérature (Cespedes et al., 2016; Grandner et al., 2006; Kaplan et al., 2017b, 2017a; Kline et al., 2010; Landry et al., 2015a; Lauderdale et al., 2008; Regestein et al., 2004; Silva et al., 2007; Van Den Berg et al., 2008). Sur une étude regroupant plus de 900 participants de plus de 55 ans, Van Den Berg et collaborateurs ont montré que l'estimation subjective de la durée de sommeil effectuée grâce au PSQI était, pour 34% des participants, différente de plus d'une heure par rapport à la durée de sommeil mesurée par actimétrie. Des analyses plus approfondies leur ont permis de mettre en évidence que cette discordance était entre autres augmentée chez les hommes et associée à un faible score au test du Mini Mental State Examination (MMSE) évaluant le fonctionnement cognitif global (Van Den Berg et al., 2008).

b. Modifications de la perception du sommeil au cours du vieillissement

Si comme nous l'avons décrit ci-dessus, le vieillissement s'accompagne de modifications physiologiques et objectivées du sommeil, il se traduit également par une modification de la perception subjective du sommeil.

Dans leurs travaux sur le PSQI, Buysse et collaborateurs ont observé que les individus âgés rapportaient une mauvaise qualité de sommeil, principalement une diminution de sa quantité et de son efficacité lorsqu'ils sont comparés à des individus plus jeunes (Buysse et al., 1991, **Figure 8**). Lors de la classification en « bons » et « mauvais » dormeur, 97% des individus jeunes étaient classés comme étant des « bons » dormeurs alors que ce taux était seulement de 68% chez les individus âgés.

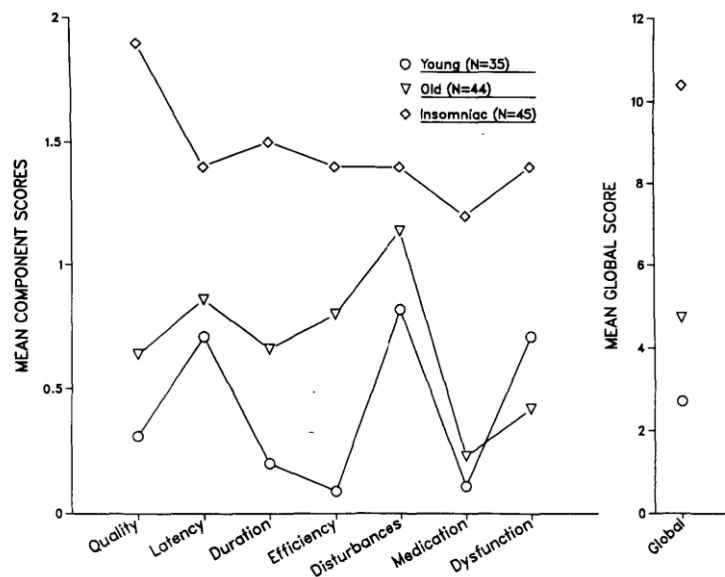


Figure 8. Présentation des réponses obtenues au PSQI chez des individus jeunes (ronds), âgés (triangles) et insomniaques (losanges) pour les différents items de l'échelle (panel de gauche) et pour le score global (panel de droite). Adapté de Buysse et al., 1991.

Les études épidémiologiques ont également observé que les personnes âgées se plaignaient fréquemment de leur sommeil, notamment d'un ou plusieurs des trois symptômes reliés à l'insomnie (difficulté d'initiation, de maintien du sommeil et un réveil matinal précoce ; Ancoli-Israel, 2009; Ohayon, 2002 pour revues). En effet dans une large étude américaine, incluant plus de 9 000 participants de plus de 65 ans, Foley et collaborateurs ont montré que 57% des personnes se plaignaient d'une mauvaise qualité de sommeil, particulièrement de difficultés pour l'initier et le maintenir (Foley et al., 1995). De manière similaire, il a été montré sur plus de 1 000 participants, que la plainte de sommeil la plus communément rapportée était la difficulté d'initiation et de maintien du sommeil (45%), suivie du ronflement (33,3%) et de la somnolence diurne (27,1% ; Reid et al., 2006). Dans une étude française portant sur la population des 3 Cités, plus de 70% des personnes rapportaient au moins un symptôme relié à l'insomnie et la difficulté de maintien du sommeil était la plainte la plus couramment observée. Dans cette étude, Jaussent et collaborateurs ont montré que la plainte de sommeil était plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. En effet, les femmes rapportaient le plus souvent deux ou trois des symptômes reliés à l'insomnie alors que les hommes n'en rapportaient qu'un seul (Jaussent et al., 2011).

Il apparaît néanmoins que, bien qu'associée à l'âge, la plainte de sommeil chez les personnes âgées soit la plupart du temps dépendante de facteurs socio-démographiques et secondaire à une ou plusieurs comorbidité(s) médicale et psychiatrique (Ancoli-Israel, 2009; Vaz Fragoso and Gill, 2007 pour revues). En effet, il a été montré que la plainte de sommeil était : 1/ plus importante chez les femmes (Blazer et al., 1995; Maggi et al., 1998; Roberts et

al., 2000), 2/ au sein de la population caucasienne (Blazer et al., 1995; Phillips and Mannino, 2005), 3/ associée à un faible niveau d'éducation et statut socio-économique (Blazer et al., 1995; Phillips and Mannino, 2005; Roberts et al., 2000), 4/ à des problèmes de santé (Blazer et al., 1995; Foley et al., 1995, 1999; Phillips and Mannino, 2005; Roberts et al., 2000) et 5/ à une symptomatologie dépressive (Blazer et al., 1995; Chang et al., 2014; Foley et al., 1999; Maggi et al., 1998; Paudel et al., 2008; Phillips and Mannino, 2005; Roberts et al., 2000). La plainte de sommeil peut également être associée à divers traitements médicamenteux à visée cardiovasculaire (bêta-bloquants), respiratoire (bronchodilatateurs, décongestionnants), anti-inflammatoire (corticostéroïdes, antihistaminiques), mais aussi des antidépresseurs, des hypnotiques et des molécules agissant sur le système dopaminergique (Ancoli-Israel, 2009; Vaz Fragoso and Gill, 2007 pour revues). Foley et collaborateurs ont observé que seulement 7% des participants déclaraient une insomnie en l'absence de l'ensemble des facteurs décrits ci-dessus (Foley et al., 1999). La relation entre la plainte de sommeil et l'état de santé a également été étudiée dans une étude américaine menée par la Fondation Nationale du Sommeil sur des personnes de plus de 55 ans. Une mauvaise qualité de sommeil était rapportée chez presque la moitié des participants présentant quatre affections médicales ou plus alors que seulement 10% des personnes sans affection médicale rapportaient une plainte. Les affections médicales évaluées incluaient entre autres plusieurs facteurs cardiovasculaires comme l'obésité, le diabète, les maladies cardiaques, l'hypertension mais aussi la douleur physique, la dépression et les maladies pulmonaires (Foley et al., 2004 ; **Figure 9**).

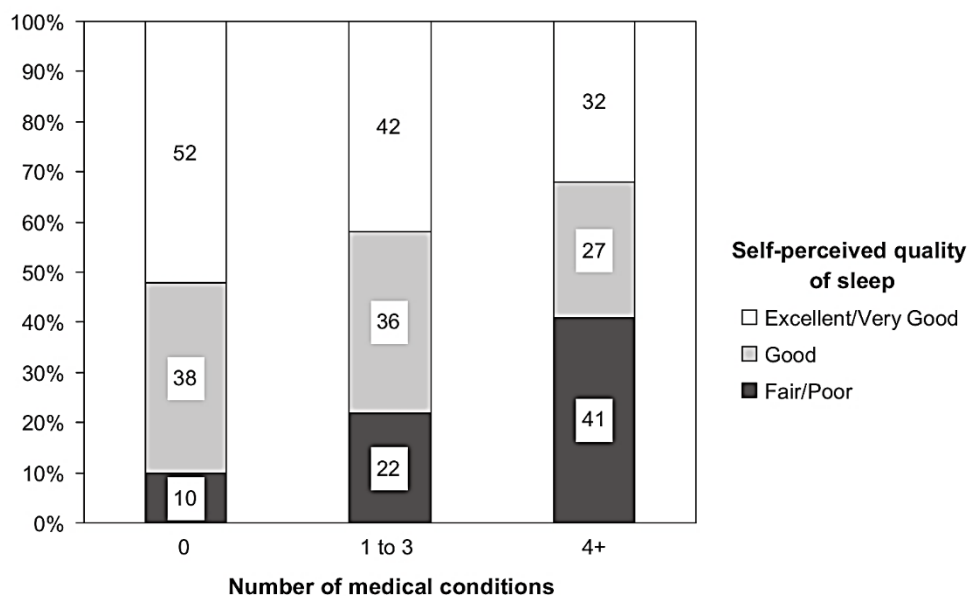


Figure 9. Représentation des différents niveaux de qualité de sommeil rapportés en fonction du nombre d'affections médicales. Adapté de Foley et al., 2004.

Bien que la plainte de sommeil, soit souvent considérée comme un facteur purement psychologique, une étude récente d'une équipe néerlandaise parue dans la revue *Nature Genetics* a mis en évidence un profil génétique constitué de 7 gènes associés aux symptômes de l'insomnie (Hammerschlag et al., 2017).

IV. Synthèse des modifications du sommeil et du cycle veille/sommeil au cours du vieillissement

L'ensemble des modifications du sommeil et du cycle veille/sommeil observées au cours du vieillissement est résumé ci-dessous (**Tableau 1**).

Tableau 1. Principales modifications du sommeil et du cycle veille/sommeil au cours du vieillissement.

Variables	Modifications
<u>Sommeil (polysomnographie^a, actimétrie^b)</u>	
Durée de sommeil ^{a,b}	-
Latence d'endormissement ^{a,b}	+
Nombre et durée des éveils après endormissement ^{a,b}	+
Efficacité de sommeil ^{a,b,1}	-
Sommeil lent léger, % ^a	+
Sommeil lent profond, % ^a	-
Sommeil paradoxal, % ^a	-
<u>Cycle veille/sommeil (actimétrie)</u>	
Pic d'activité durant la journée	←
Activité de jour	-
Amplitude relative	-
Fragmentation du cycle	+
Stabilité du cycle	+
<u>Perception du sommeil (questionnaires)</u>	
Durée de sommeil	-
Efficacité de sommeil	-
Latence d'endormissement	+
Difficultés d'initiation, de maintien, et réveil précoce	+

¹L'efficacité de sommeil est la seule variable qui continue de diminuer après 60 ans.

- : Diminution
- + : Augmentation
- ← : Avancé

CHAPITRE 2 : IMPLICATION DANS LE FONCTIONNEMENT COGNITIF

I. Sommeil et mémoire

Bien que le sommeil soit un phénomène physiologique largement étudié, sa fonction première reste énigmatique. Parmi les nombreuses fonctions qui lui sont données, comme la conservation de l'énergie (Berger and Phillips, 1995) ou encore la restauration tissulaire (Adam and Oswald, 1977), le sommeil joue un rôle important dans le fonctionnement cognitif, en particulier dans la consolidation de la mémoire.

Les premières observations remontent aux années 1880, au cours desquelles, le philosophe Hermann Ebbinghaus publia une célèbre série d'études sur lui-même à propos de l'oubli suite à un apprentissage de syllabes sans signification. Il suggéra déjà à cette époque, que l'oubli semblait réduit lorsqu'une phase de sommeil intervenait après l'apprentissage (Ebbinghaus, 1885). Quarante ans plus tard, Jenkins et Dallenbach ont répliqué ces résultats en observant que la rétention de syllabes sans signification au cours du temps était meilleure après une nuit de sommeil qu'après un temps équivalent d'éveil (Jenkins and Dallenbach, 1924). Dès lors, de nombreuses études ont montré que le sommeil jouait un rôle primordial dans la consolidation de la mémoire (Diekelmann et al., 2009; Diekelmann and Born, 2010; Maquet, 2001; Pace-Schott and Spencer, 2011; Peigneux et al., 2001; Rasch and Born, 2013; Rauchs et al., 2005; Stickgold, 2005; Stickgold and Walker, 2005 pour revues). Il semble toutefois important de préciser que ces informations proviennent en grande majorité d'études basées sur des expériences de privation de sommeil, en particulier chez l'individu jeune, suite à une tâche d'apprentissage. Cependant, la privation de sommeil engendre un stress qui pourrait à lui seul sous-tendre certaines associations observées entre sommeil et mémoire (Bonnet, 2011; Scullin and Bliwise, 2015a pour revues).

Dans une étude princeps, Plihal et Born ont montré que la consolidation de la mémoire déclarative était perturbée lors d'une privation de sommeil durant la première partie de la nuit, riche en sommeil lent profond. *A contrario*, ils ont observé que la consolidation de la mémoire procédurale était quant à elle affectée par une privation de sommeil en deuxième partie de nuit, riche en sommeil paradoxal (Plihal and Born, 1997, 1999). Les deux stades de sommeil ont longtemps été considérés comme jouant un rôle distinct dans la consolidation des différents types de mémoire : consolidation de la mémoire déclarative par le sommeil lent profond et de la mémoire procédurale par le sommeil paradoxal (concept du *dual-process hypothesis*, Rasch and Born, 2013 pour revue). Néanmoins, des études plus récentes révèlent une complexité de ces relations et indiquent plutôt un rôle conjoint des deux stades de sommeil sur les deux types de mémoires. Il a ainsi été montré que la consolidation de la mémoire déclarative et en

particulier épisodique était associée à une durée plus importante de sommeil lent profond (Barrett and Ekstrand, 1972; Tucker et al., 2006), à une densité plus élevée des fuseaux de sommeil durant le sommeil lent (Clemens et al., 2005; Gais et al., 2002; Mednick et al., 2013; Schabus et al., 2004; Schmidt et al., 2006) mais aussi à une durée de sommeil paradoxal plus longue qui interviendrait dans la consolidation des aspects spatiaux (Rauchs et al., 2004) et émotionnels (Wagner et al., 2001). La consolidation en mémoire procédurale semble associée à la durée de sommeil paradoxal (Fischer et al., 2002; Karni et al., 1994; Smith et al., 2004; Verleger et al., 2008; Wagner et al., 2003, 2007) mais aussi à la densité des fuseaux de sommeil (Fogel and Smith, 2006; Walker et al., 2002). Il faut également noter que le sommeil, et notamment le sommeil paradoxal, jouerait un rôle important dans la régulation des émotions et de la mémoire émotionnelle (van der Helm and Walker, 2009 pour revue).

L'effet du sommeil sur la consolidation de la mémoire épisodique interviendrait selon deux modèles : un modèle d'homéostasie synaptique (Tononi and Cirelli, 2006) et un modèle de « dialogue hippocampo-néocortical » (Buzsáki, 1996). Ces modèles, bien que différents, décrivent tous deux un rôle important du sommeil lent profond sur la consolidation mnésique. Selon le modèle d'homéostasie synaptique, l'encodage de nouvelles informations durant l'éveil provoquerait une augmentation de l'efficacité synaptique. Au cours du sommeil lent profond, les synapses suractivées durant l'éveil seraient maintenues alors que celles n'ayant pas présenté de « surrégime » seraient éliminées (Tononi and Cirelli, 2006). Bien que ce modèle soit encore exploré (Diering et al., 2017), le plus cité aujourd'hui est le modèle du « dialogue hippocampo-néocortical ». Selon ce concept, les traces mnésiques déclaratives, initialement encodées au sein de l'hippocampe, sont par la suite réactivées au sein des cellules hippocampiques lors des épisodes de sommeil lent profond puis transférées progressivement vers différentes aires néocorticales pour un stockage à long terme (Buzsáki, 1996). Plusieurs études ont en effet montré que les cellules de lieu hippocampiques, qui déchargent ensemble lorsque l'animal se trouve dans un endroit spécifique de l'environnement, ont tendance à s'activer ensemble durant la phase de sommeil lent profond qui suit la phase d'exploration (phénomène de réactivations hippocampiques ; Kudrimoti et al., 1999; Skaggs and McNaughton, 1996; Wilson and McNaughton, 1994). Chez l'Homme, la privation de sommeil durant 35 heures (Yoo et al., 2007) ou plus simplement une perturbation légère du sommeil réduisant le sommeil lent profond (Van Der Werf et al., 2009) provoque une diminution de l'activité de l'hippocampe, mesurée lors d'une tâche d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) fonctionnelle (Box 1), et des performances mnésiques associées. En mesurant le débit sanguin cérébral, Peigneux et collaborateurs ont montré que bien qu'activé lors d'une tâche de navigation spatiale dans une ville virtuelle, l'hippocampe était à nouveau activé au cours des épisodes de sommeil lent

profond suivant cet apprentissage. De manière intéressante, l'activation de l'hippocampe durant le sommeil lent profond était corrélée positivement aux performances des individus mesurées le lendemain (Peigneux et al., 2004). Dans une autre étude, Rasch et collaborateurs ont observé que la réactivation de la mémoire durant le sommeil lent profond - par la présentation d'une odeur précédemment proposée lors de la phase d'apprentissage - provoquait une amélioration de presque 10% des performances des individus lors de la réalisation d'une tâche de mémoire impliquant la localisation d'objets. En plus de réactiver la mémoire, la présentation de l'odeur était associée à une activation de l'hippocampe plus importante lors du sommeil lent profond au cours d'une tâche d'IRM fonctionnelle (Box 1; Rasch et al., 2007). La connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe et le cortex médian préfrontal semble également augmentée deux jours après un apprentissage mnésique chez des individus non privés de sommeil, suggérant un transfert d'information entre l'hippocampe et le néocortex (Gais et al., 2007). De manière intéressante, quelques mois après l'apprentissage, le rappel mnésique n'implique plus l'hippocampe mais le cortex préfrontal médian, renforçant l'hypothèse du stockage des souvenirs à long terme dans les régions corticales (Gais et al., 2007; Takashima et al., 2006).

Box 1. L'IRM fonctionnelle

Le cerveau est une structure hautement hiérarchisée assimilable à un réseau. Au sein de ce réseau, les différentes régions cérébrales sont reliées entre elles de manière directe et indirecte. L'IRM fonctionnelle permet de cartographier ces relations. Son principe repose sur la désoxyhémoglobine, molécule paramagnétique, qui lorsqu'elle est présente crée une inhomogénéité locale du champ magnétique. Elle est ainsi utilisée comme le reflet d'une activité hémodynamique des structures vasculaires à proximité des neurones (effet Blood Oxygen Level Dependent, BOLD, Ogawa et al., 1990).

Les séquences d'IRM fonctionnelles peuvent être effectuées lors de la réalisation d'une tâche motrice ou cognitive afin d'induire l'activation de régions spécifiques mesurée au travers d'une augmentation du signal BOLD. Elles peuvent également être réalisées au repos afin de mesurer l'activité spontanée du cerveau au repos et d'étudier l'architecture fonctionnelle intrinsèque cérébrale de chaque individu. En IRM fonctionnelle d'activation ou de repos, la connectivité fonctionnelle entre deux régions cérébrales correspond à la corrélation du décours temporel du signal BOLD entre ces deux régions.

II. Sommeil et cognition au cours du vieillissement

Le sommeil jouerait donc un rôle clé dans la consolidation de la mémoire chez l'individu jeune. Face au déclin mnésique et aux modifications du sommeil qui apparaissent au cours du vieillissement, de nombreuses études se sont intéressées aux associations entre les modifications du sommeil et le fonctionnement cognitif des individus âgés (Brewster et al., 2015; D.W. Kang et al., 2017; Scullin and Bliwise, 2015a; Spira et al., 2014a; Yaffe et al., 2014 pour revues). Ainsi, il est possible que 1/ les perturbations du sommeil chez les individus âgés conduisent à un déficit de consolidation mnésique suggérant un lien causal direct ou que 2/ les perturbations du sommeil constituent un facteur de risque de déclin cognitif et de démence au cours du vieillissement.

a. Durée de sommeil

Dans un article publié en 2015, la Fondation Nationale du Sommeil apporte des recommandations sur la durée de sommeil la plus « appropriée » selon l'âge, sur la base d'une revue minutieuse de la littérature effectuée par un panel de 18 scientifiques. Bien que la quantité de sommeil soit propre à chaque individu, cette étude recommande 7 à 8 heures de sommeil pour les personnes de plus de 65 ans (Hirshkowitz et al., 2015). Néanmoins, selon une étude américaine de grande envergure regroupant plus de 50 000 personnes de plus de 45 ans, 35,2% des individus estiment leur durée de sommeil en dehors de cette recommandation. En effet, 31,1% des personnes rapportent une durée de sommeil inférieure à 6 heures tandis que 4,1% déclarent une durée supérieure à 10 heures (Y. Liu et al., 2013).

Les associations entre la durée de sommeil et le fonctionnement cognitif au cours du vieillissement ont été très étudiées dans la littérature, en grande partie par des études épidémiologiques évaluant le sommeil *via* des questionnaires dans lesquels l'individu doit estimer en moyenne sa durée de sommeil (Devore et al., 2016; Scullin and Bliwise, 2015a; Yaffe et al., 2014 pour revues). Ces études, qu'elles soient transversales ou prospectives, apportent des informations qui restent néanmoins quelques fois contradictoires.

Courte durée de sommeil

En effet, une courte durée de sommeil rapportée a été associée à une plainte cognitive plus importante (Gamaldo et al., 2017; Ohayon and Vecchierini, 2005) ainsi qu'à de plus faibles performances cognitives (Tworoger et al., 2006) et à un déclin cognitif plus élevé (Keage et al., 2012; Niu et al., 2016). Au sein d'une population chinoise, Lo et collaborateurs ont montré que chaque diminution d'une heure de la durée de sommeil était associée à une augmentation de 0,67% du déclin annuel des performances cognitives (Lo et al., 2014).

Longue durée de sommeil

Pour autant, une longue durée de sommeil rapportée, supérieure à 9 ou 10 heures, serait également associée à de plus faibles performances cognitives (Auyeung et al., 2013; Chiu et al., 2016; Faubel et al., 2009; Loerbroks et al., 2010; Malek-Ahmadi et al., 2016; Miller et al., 2014; Ramos et al., 2013; Schmutte et al., 2007; Tsapanou et al., 2017) ainsi qu'à un risque plus élevé de présenter un déclin cognitif et de développer une démence (Benito-León et al., 2014, 2013, 2009; Johar et al., 2016; Westwood et al., 2017). Par ailleurs, les individus rapportant un allongement de leur durée de sommeil - moins de 9 heures au début de l'étude mais plus de 9 heures lors de la phase de suivi - présentaient de plus faibles performances cognitives (Loerbroks et al., 2010) et une augmentation du risque de développer une démence, en particulier de type Alzheimer (Westwood et al., 2017).

Courte et longue durées de sommeil

Cependant, il semblerait que les deux observations précédentes ne soient pas exclusives et qu'une association en U inversé existerait entre durée de sommeil rapportée, cognition et risque de démence (**Figure 10** ; Blackwell et al., 2011a; Bokenberger et al., 2017; Chen et al., 2016; Devore et al., 2014; Ferrie et al., 2011; Gildner et al., 2014; Potvin et al., 2012; Ramos et al., 2016; Schmutte et al., 2007; Virta et al., 2013; Xu et al., 2011). En effet, dans une étude mondiale regroupant des individus de plus de 50 ans de 6 pays différents, Gildner et collaborateurs ont montré que les individus rapportant une durée de sommeil inférieure à 6 heures et supérieure à 9 heures présentaient tous deux de plus faibles performances de mémoire et de fluence verbale (Gildner et al., 2014). C'est dans l'étude de Withehall II que Ferrie et collaborateurs ont été parmi les premiers à montrer que la modification de la durée de sommeil au cours du temps mesurée chez des adultes de plus de 45 ans pouvait être délétère sur le plan cognitif (Ferrie et al., 2011). En effet, une réduction (inférieure à 6, 7 ou 8 heures) ainsi qu'un allongement (supérieur à 7 ou 8 heures) de la durée de sommeil rapportée étaient associés à une diminution des performances cognitives globales ainsi que de plusieurs domaines cognitifs testés à savoir le raisonnement, le vocabulaire et la fluence sémantique. Selon les auteurs, la réduction de la durée de sommeil correspondait à une augmentation de 5 à 8 ans d'âge sur le plan cognitif. De manière similaire, l'allongement de la durée de sommeil était équivalent à une augmentation de 4 à 7 ans d'âge sur le plan cognitif. De manière surprenante, aucune association avec la mémoire épisodique verbale n'a été observée dans cette étude. Récemment, une courte et une longue durée de sommeil rapportées (inférieure à 6 heures et supérieure à 9 heures) ont été associées à une augmentation du risque de présenter un déclin cognitif ainsi que de développer une démence (Bokenberger et al., 2017; Chen et al., 2016). Plusieurs auteurs ont toutefois observé que la relation entre durée de sommeil et faibles performances cognitives

semblait être plus importante pour de longues durées de sommeil (Blackwell et al., 2011a; Ramos et al., 2016).

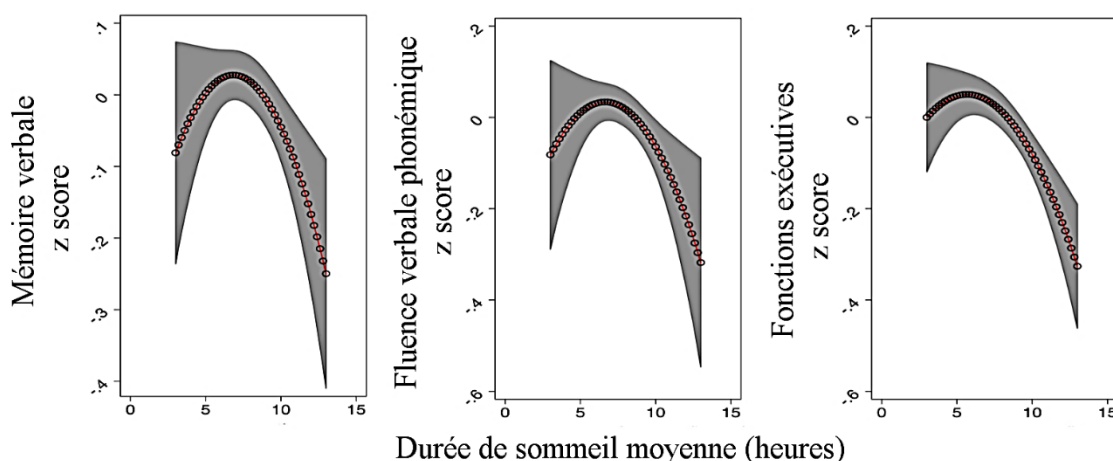


Figure 10. Représentation de la double association entre la durée de sommeil rapportée et les performances cognitives. Adapté de Ramos et al., 2016.

Test de mémoire verbale : Brief-Spanish English Verbal Learning Test ; test de fluence verbale : Controlled Oral Word Association Test of the Multilingual Aphasia Examination ; test des fonctions exécutives : Digit Symbol Substitution test of the Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised.

De manière générale, la grande majorité des études épidémiologiques ont montré une relation entre la durée de sommeil et le fonctionnement cognitif au cours du vieillissement. Quant à savoir si les performances cognitives sont plutôt associées à une courte ou à une longue durée de sommeil rapportée, la littérature reste contradictoire sur ce sujet mais l'hypothèse la plus vraisemblable est celle d'une double association (courbe en U inversé). Ainsi, les origines physiopathologiques sous-tendant l'augmentation ou la diminution de la durée de sommeil pourraient être différentes, engendrant des conséquences distinctes sur le fonctionnement cognitif. Deux revues de la littérature mentionnent toutefois que l'effet de la durée du sommeil - évaluée subjectivement - sur la cognition serait faible. Les différentes études seraient également difficiles à comparer entre elles à cause de populations et de méthodologies différentes (Devore et al., 2016; Scullin and Bliwise, 2015a pour revues). En effet, certaines études n'ont observé aucune association entre performances cognitives et durée de sommeil qu'elle soit rapportée de manière subjective (Adam et al., 2014; Blackwell et al., 2014; Luoju et al., 2017; Nebes et al., 2009; Saint Martin et al., 2012; Waller et al., 2016) ou mesurée de manière objective par actimétrie ou polysomnographie (Blackwell et al., 2006, 2014; Lafortune et al., 2014; Yaffe et al., 2007).

Bien que peu nombreuses mais possédant un nombre d'individus comparable aux études épidémiologiques, quelques études actimétriques ont observé une relation modérée entre la durée de sommeil et le fonctionnement cognitif des individus âgés. En effet, une longue durée

de sommeil mesurée en actimétrie est associée à de plus faibles performances cognitives globales et de fluence verbale (Blackwell et al., 2011a; Spira et al., 2017b). Une courte durée est quant à elle associée aux performances attentionnelles (Miyata et al., 2013). La variabilité de la durée de sommeil mesurée sur seulement 3 jours en actimétrie serait associée à un risque 1,4 fois plus élevé de présenter un profil de troubles cognitifs légers (MCI, Mild Cognitive Impairment) ou de développer une démence (Diem et al., 2016). Notons qu'un individu MCI a un risque élevé de développer une démence comme la maladie d'Alzheimer. En utilisant la polysomnographie, quelques études ont apporté de plus amples informations concernant la relation entre la durée des différents stades de sommeil et le vieillissement cognitif. Concernant le rôle du sommeil dans la consolidation de la mémoire, une récente revue de Scullin et Bliwise a montré que « *dans la plupart des études, les individus âgés montrent une diminution voire une absence de consolidation mnésique [procédurale et épisodique] par le sommeil* » (Scullin and Bliwise, 2015a pour revue, p. 118). Cette observation suggère que la consolidation mnésique induite par le sommeil décrite chez les individus jeunes serait affaiblie ou diminuée chez les individus âgés, notamment la consolidation de mémoire déclarative (Gui et al., 2017). D'autres études aux résultats surprenants semblent montrer que ce serait plutôt le sommeil paradoxal qui serait associé au fonctionnement cognitif au cours du vieillissement. En effet, une diminution du temps passé en sommeil paradoxal ainsi qu'une augmentation de celui passé en stade N1 de sommeil lent léger sont associées à de plus faibles performances cognitives globales, exécutives et attentionnelles (Blackwell et al., 2011b) ainsi qu'à un déclin de ces performances sur plus de 3 ans de suivi (Song et al., 2015). De manière similaire, Pase et collaborateurs ont observé qu'une faible durée de sommeil paradoxal ainsi qu'une augmentation de sa latence étaient associées à une augmentation de 9% du risque de développer une démence, en particulier de type Alzheimer, après plus de 10 ans de suivi. Ce résultat était sous-tendu par la présence d'hypopnées, définies par une réduction du flux respiratoire associée à une désaturation artérielle en oxygène, durant le sommeil paradoxal (Pase et al., 2017). Le rôle du sommeil paradoxal dans le fonctionnement cognitif chez les personnes âgées a également été retrouvé dans des études plus anciennes (Feinberg et al., 1967; Spiegel et al., 1999). Afin d'expliquer ces résultats, la principale hypothèse émise est celle d'un dysfonctionnement du système cholinergique (Pase et al., 2017; Scullin and Bliwise, 2015b). L'origine de la voie cholinergique se trouve au sein des noyaux pédonculopontin et tegmental latérodorsal situés au niveau de la jonction mésopontique (Saper et al., 2010 pour revue). Ils projettent majoritairement vers les noyaux du thalamus mais également sur d'autres structures incluant l'hypothalamus latéral et la partie basale du télencéphale antérieur (basal forebrain ; Hallanger et al., 1987; Satoh and Fibiger, 1986). L'activation de ces neurones cholinergiques par optogénétique chez la souris durant le sommeil lent suffit à induire un épisode de sommeil

paradoxal (Van Dort et al., 2015). Il est aujourd'hui admis que le vieillissement et la démence sont associés à un dysfonctionnement du système cholinergique conduisant *in fine* à des perturbations des fonctions cognitives (Schliebs and Arendt, 2011 pour revue). Ainsi, ce dysfonctionnement pourrait expliquer à la fois la perturbation du sommeil paradoxal et le déclin cognitif chez les personnes âgées.

b. Qualité de sommeil

En parallèle des études menées sur la durée de sommeil, les études épidémiologiques se sont également attachées à étudier les relations entre la qualité de sommeil et le fonctionnement cognitif des individus âgés.

Elles semblent montrer qu'une mauvaise qualité de sommeil perçue est associée à une augmentation des plaintes cognitives (Gamaldo et al., 2017; S.-H. Kang et al., 2017; Tardy et al., 2015), une diminution des performances cognitives globales (Amer et al., 2013; Auyeung et al., 2013; Chang-Quan et al., 2012; Gildner et al., 2014; Sampaio et al., 2014; Tworoger et al., 2006; Waller et al., 2016), particulièrement lors de tâches de mémoire (Miller et al., 2014; Nebes et al., 2009; Tsapanou et al., 2017), exécutives (Miller et al., 2014; Nebes et al., 2009; Waller et al., 2016) et d'aptitudes mnésiques et exécutives non verbales (Schmutte et al., 2007; Waller et al., 2016). Les individus rapportant une faible qualité de sommeil présentent également un déclin cognitif plus important (Jelicic et al., 2002; Johar et al., 2016; Niu et al., 2016; Potvin et al., 2012; Virta et al., 2013) et un plus haut risque de démence lors de la phase de suivi (Benedict et al., 2015; Hahn et al., 2014; Luoju et al., 2017). En effet, Benedict et collaborateurs ont montré que ces individus présentaient un risque 1,5 fois plus important de développer une démence de type Alzheimer (Benedict et al., 2015). Toutefois, l'association entre la qualité de sommeil rapportée et les performances cognitives des individus âgés n'est pas systématiquement retrouvée (Adam et al., 2014; Blackwell et al., 2011a, 2014; Cavuoto et al., 2016; Keage et al., 2012; Ohayon and Vecchierini, 2005; Saint Martin et al., 2012). De manière intéressante, certaines études ont montré que la symptomatologie dépressive était un modérateur du lien entre qualité de sommeil et cognition (Hahn et al., 2014; Jelicic et al., 2002; Sutter et al., 2012). En effet, Sutter et collaborateurs ont montré qu'une pauvre qualité de sommeil perçue était associée à une diminution des performances exécutives, uniquement chez les personnes présentant une symptomatologie dépressive élevée (Sutter et al., 2012).

Ces observations ont été retrouvées au sein d'études, à grande majorité américaine et canadienne, mesurant la qualité de sommeil de manière objective grâce à l'actimétrie (Blackwell et al., 2006, 2011a, 2014; Cavuoto et al., 2016; Cochrane et al., 2012; Diem et al., 2016; Lim et al., 2012, 2013a; Miyata et al., 2013; Spira et al., 2017b). Au sein de la Study of

Osteoporotic Fractures, les femmes ayant une mauvaise qualité de sommeil présentaient de faibles performances cognitives globales ainsi que de faibles performances aux tests évaluant les fonctions exécutives (Blackwell et al., 2006), la mémoire épisodique et la fluence verbale sémantique (Spira et al., 2017b). Après 5 ans de suivi en moyenne, une faible efficacité de sommeil (inférieure à 75%) et une latence d'endormissement élevée (plus de 40 minutes) étaient associées respectivement à un risque 1,4 et 1,5 fois plus élevé de présenter un profil de MCI ou de développer une démence (Diem et al., 2016). Ce risque était encore plus élevé lorsque la variabilité (écart-type) de l'efficacité était prise en compte ; ce dernier résultat est néanmoins à nuancer à cause d'un calcul de cette variabilité sur seulement 3 nuits d'enregistrement actimétrique (Diem et al., 2016). En se basant sur un paramètre mesurant la fragmentation du sommeil, Lim et collaborateurs ont montré qu'une valeur élevée de fragmentation était associée à de plus faibles performances cognitives de mémoire sémantique, de mémoire de travail, de vitesse perceptive et de capacités visuo-spaciales ; aucune relation n'a été trouvée avec la mémoire épisodique (Lim et al., 2012). Ces auteurs ont également observé que les individus présentant une fragmentation du sommeil élevée avaient également un risque 1,5 fois plus important de développer une démence de type Alzheimer après plus de 3 ans de suivi (Lim et al., 2013a).

c. Sommeil et maladie d'Alzheimer

Dans la démence de type Alzheimer, les troubles du sommeil sont similaires à ceux observés au cours du vieillissement mais sont beaucoup plus sévères si bien que certains auteurs les qualifient d' « hyper vieillissement » (Landry and Liu-Ambrose, 2014 pour revue). En effet, la progression de la démence s'accompagne d'une diminution de la durée de sommeil, d'éveils nocturnes plus nombreux et plus longs conduisant à une fragmentation importante du sommeil et à une diminution de son efficacité. La durée du sommeil lent léger augmente alors que celles du sommeil lent profond et paradoxal diminuent (Bliwise, 2004, 1993; Cipriani et al., 2015; McCurry and Ancoli-Israel, 2003; Peter-Derex et al., 2015; Villa et al., 2015; Wu and Swaab, 2007 pour revues). De manière intéressante, ces troubles du sommeil ont également été décrits durant le stade de MCI (da Silva, 2015 pour revue). En effet, Hita-Yañez et collaborateurs ont montré une fragmentation importante du sommeil lent profond ainsi qu'une diminution de la durée du sommeil paradoxal au sein d'un groupe de 25 individus MCI (Hita-Yañez et al., 2012, 2013). En plus de présenter des altérations du sommeil mesurées objectivement par polysomnographie, les individus MCI présentent également une moins bonne perception de leur sommeil (Beaulieu-Bonneau and Hudon, 2009; Hita-Yañez et al., 2013). L'ensemble de ces résultats laissent donc suggérer que les troubles du sommeil seraient déjà présents lors du stade de MCI, chez des individus présentant un risque important de développer une démence.

III. Cycle veille/sommeil et cognition au cours du vieillissement

Bien que moins étudiées, les modifications du cycle veille/sommeil au cours du vieillissement sont également associées au fonctionnement cognitif des individus (Cochrane et al., 2012; Luik et al., 2015; Oosterman et al., 2009) ainsi qu'au risque de développer, à long terme, des troubles cognitifs ainsi qu'une démence (Tranah et al., 2011; Walsh et al., 2014). En effet, une fragmentation élevée du cycle veille/sommeil est associée à de plus faibles performances exécutives (Luik et al., 2015; Oosterman et al., 2009) et mnésiques (Oosterman et al., 2009). Étonnamment, les deux études précédentes ont observé des résultats contradictoires quant à la stabilité du cycle veille/sommeil. En effet, Luik et collaborateurs ont rapporté qu'une stabilité élevée du cycle était associée à de meilleures performances cognitives (Luik et al., 2015) alors qu'Oosterman et collaborateurs n'ont observé aucune relation (Oosterman et al., 2009). La différence d'âge et du nombre d'individus entre les deux études - 144 individus de 69,5 ans en moyenne dans l'étude d'Oosterman contre 1723 individus de 62 ans en moyenne pour l'étude de Zuurbier - peuvent expliquer ce désaccord.

Grâce à une étude longitudinale, Tranah et collaborateurs ont été les premiers à montrer l'influence des modifications du cycle veille/sommeil sur l'apparition du déclin cognitif et de démence au cours du vieillissement. En effet, ils ont étudié par actimétrie le cycle veille/sommeil de femmes âgées de 80 ans en moyenne, 5 ans avant qu'elles ne soient soumises à un diagnostic de MCI et de démence. Les auteurs ont ainsi mis en évidence qu'une diminution de l'amplitude et de l'activité moyenne (ou mesor) du cycle veille/sommeil étaient associées à un risque plus important (1,5 en moyenne) de présenter un profil MCI ou de développer une démence après 5 ans de suivi. Ce risque était encore plus élevé (1,8 en moyenne) chez les femmes présentant une acrophase tardive c'est-à-dire supérieure à 15 h 51 (Tranah et al., 2011). Sur cette même population, Walsh et collaborateurs ont observé que ces modifications du cycle veille/sommeil étaient associées à de plus faibles performances exécutives évaluées lors de la phase de suivi (Walsh et al., 2014).

Dans le cadre de la démence de type Alzheimer, plusieurs études en actimétrie ont montré que le cycle veille/sommeil était également altéré. En effet, il est moins ample à cause d'une diminution de l'activité diurne et une augmentation de l'activité nocturne (Ghali et al., 1995a; Harper et al., 2004; Hatfield et al., 2004; Satlin et al., 1995; van Someren et al., 1996; Volicer et al., 2012, 2001; Witting et al., 1990) et plus fragmenté de par un nombre important de siestes ainsi que d'éveils nocturnes (Jacobs et al., 1989; Pat-Horenczyk et al., 1998). Il est à noter également une diminution de la répétition du pattern d'activité sur plusieurs jours démontrant une perte de la stabilité du cycle veille/sommeil avec la pathologie (Hatfield et al., 2004; Witting et al., 1990). Pour finir, les patients déments présentent un décalage de leur profil

d'activité vers la droite si bien que l'acrophase correspondant au pic d'activité mesuré dans la journée devient plus tardive (Ghali et al., 1995b; Satlin et al., 1995; Volicer et al., 2001). Toutefois, face à une littérature quelque peu contradictoire il est important de prendre en compte l'institutionnalisation ou non des patients déments. Les altérations du cycle veille/sommeil semblent en effet être plus importantes chez les patients hospitalisés que chez ceux vivant à domicile (van Someren et al., 1996). Hatfield et collaborateurs ont d'ailleurs montré que les troubles du cycle veille/sommeil étaient visibles chez des patients vivant à domicile qui présentaient une démence avancée. De par cette observation, les auteurs ont finalement suggéré que ces troubles faisaient partie intégrante de la symptomatologie comportementale de la démence de type Alzheimer et ne représentaient en aucun cas un artefact de l'institutionnalisation (Hatfield et al., 2004).

IV. Synthèse des relations entre le sommeil, le cycle veille/sommeil et la cognition au cours du vieillissement

Comme décrit précédemment, de nombreuses études ont montré que rapporter une courte ou une longue durée de sommeil était associé aux performances cognitives ainsi qu'au risque de développer une démence. Il est toutefois important de noter qu'elles ont majoritairement utilisé des questionnaires de sommeil et que, au contraire, peu d'études utilisant une méthode d'enregistrement objective du sommeil ont retrouvé cette relation. Contrairement aux données contradictoires sur la durée de sommeil, une mauvaise qualité de sommeil semble être associée au fonctionnement cognitif et au risque de démence, qu'elle soit mesurée de manière subjective ou objective. De plus, la technique d'actimétrie a permis de montrer que non seulement les modifications de sommeil mais aussi du cycle veille/sommeil sont associées à un déclin cognitif plus important chez les personnes âgées. De manière intéressante, ces perturbations du sommeil et du cycle veille/sommeil mesuré sur 24 heures, observées au cours du vieillissement, ont également été retrouvées dans le stade de MCI et dans la démence de type Alzheimer.

Cependant, bien que le lien entre les altérations du sommeil, du cycle veille/sommeil et du fonctionnement cognitif soit établi, leurs relations avec les modifications cérébrales au cours du vieillissement restent quant à elles très peu connues.

CHAPITRE 3 : OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

Ce manuscrit est réalisé sous la forme d'une thèse sur articles. Trois questions de recherche seront présentées de manière successive dans chaque partie. Ce travail repose sur une double approche méthodologique d'évaluation du sommeil, du cycle veille/sommeil par actimétrie ainsi que de l'état cérébral par imagerie cérébrale. Il a 3 objectifs principaux :

- 1) Notre premier objectif était de déterminer l'intérêt d'utiliser une méthode d'évaluation objective du sommeil. Il s'est basé sur l'analyse conjointe de deux méthodes d'évaluation du sommeil : l'actimétrie comme méthode objective et un auto-questionnaire administré en vie quotidienne au travers d'un appareil électronique portable (évaluation écologique instantanée) comme méthode subjective. Grâce à leur utilisation simultanée en vie quotidienne, nous avons déterminé la concordance entre ces deux techniques de mesure sur un groupe de personnes âgées ainsi que les facteurs susceptibles de l'influencer, en particulier l'état émotionnel.
- 2) Notre second objectif visait à étudier le lien entre les modifications du sommeil, du cycle veille/sommeil et les modifications structurales du cerveau au cours du vieillissement. Afin de répondre à cet objectif, deux types de séquences en Imagerie par Résonance Magnétique ont été utilisées : l'imagerie anatomique a permis de déterminer les modifications du volume de la substance grise et l'imagerie de diffusion a permis quant à elle d'évaluer les altérations d'intégrité de la substance blanche.
- 3) Notre troisième objectif était de déterminer les associations entre les modifications du sommeil et l'accumulation du peptide β -amyloïde survenant au cours du vieillissement. L'utilisation du radiotracer ^{18}F -Flutémétamol en imagerie par Tomographie à Emission de Positons a permis de quantifier *in vivo* les plaques amyloïdes.

PARTIE 2 : POPULATION AMIMAGE

I. Présentation de la population AMImage

a. Contexte

Financée par un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), la cohorte AMImage est une étude ancillaire de la cohorte AMI (Agrica MSA IFR de Santé Publique Approche Multidisciplinaire Intégrée), étude épidémiologique de cohorte prospective débutée en 2007. Elle regroupe 1002 sujets et son principal objectif est d'étudier l'impact du milieu agricole sur la santé et le vieillissement avec une attention particulière pour les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer (Pérès et al., 2012). Elle rassemble des retraités agricoles, vivant en milieu rural dans le département de la Gironde et tirés au sort sur la base de la sécurité sociale agricole (Mutualité Sociale Agricole, MSA). Les critères d'inclusion de la cohorte AMI sont les suivants :

- Etre âgé de 65 ans ou plus ;
- Vivre dans une commune rurale de la Gironde ;
- Etre affilié à la MSA ;
- Avoir travaillé dans le milieu agricole pendant au moins 20 ans ;
- Avoir terminé son activité professionnelle dans le milieu agricole.

Le programme de recherche AMImage, débuté en 2009, a pour principal but d'étudier des marqueurs d'imagerie dans les phases très précoces des démences. Les participants de la population AMImage ont été tirés au sort sur la base de données de la cohorte AMI afin de participer à une étude en imagerie cérébrale. A l'heure actuelle, deux passations d'IRM ont été effectuées. La première, appelée AMImage1, a été effectuée entre 2009 et 2011 et regroupe 316 sujets. La seconde passation d'IRM, appelée AMImage2, a inclus 200 sujets et s'est déroulée entre septembre 2012 et juin 2014 (**Figure 11**). Le travail de cette thèse a uniquement été basé sur les participants de la population AMImage2.

b. Données socio démographiques, cognitives et cliniques

Les participants inclus au sein de la cohorte AMI ont bénéficié de plusieurs examens effectués à domicile. A l'inclusion (T0), des informations ont été récoltées sur le statut sociodémographique (âge, sexe, statut marital, niveau d'études), psychopathologique avec notamment l'évaluation de la symptomatologie dépressive (Center for Epidemiologic Studies-Depression scale, CES-D, Radloff, 1977), l'environnement social et matériel ainsi que la dépendance en vie quotidienne. Le fonctionnement cognitif a également été évalué grâce à une batterie complète de tests neuropsychologiques comprenant, entre autres, une évaluation des performances cognitives globales grâce au MMSE (Folstein et al., 1975), de la mémoire épisodique *via* le test de Grober et Buschke (Grober et al., 1988) et de la fluence verbale

sémantique par le Set Test d'Isaacs (Isaacs and Kennie, 1973). Un bilan de santé a également été effectué et inclut des données relatives aux habitudes alimentaires, à la consommation d'alcool ou encore de tabac, des mesures anthropométriques et de la pression sanguine ainsi qu'une évaluation de la force musculaire. Pour finir, un prélèvement sanguin a été réalisé dans le but de constituer une biothèque, comprenant notamment des données génétiques.

Le diagnostic de démence a été déterminé lors d'une réunion de consensus réunissant médecins gériatres et neurologues. Il a été défini selon les critères NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association ; McKhann et al., 1984) pour la maladie d'Alzheimer, les critères NINDS-AIREN (National Institute of Neurologic Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences ; Román et al., 1993) pour la démence vasculaire, et les critères DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual, third revision ; DSM-III-R, 1987) pour la maladie de Parkinson.

La cohorte AMI a de plus bénéficié d'un suivi longitudinal durant lequel la grande majorité des évaluations cliniques ainsi que le diagnostic de démence à l'inclusion ont été répétés lors de visites de suivi à domicile (T2, T4 et T6). Un suivi téléphonique a également été programmé entre la visite d'inclusion (T0) et de premier suivi (T1 ; **Figure 11**).

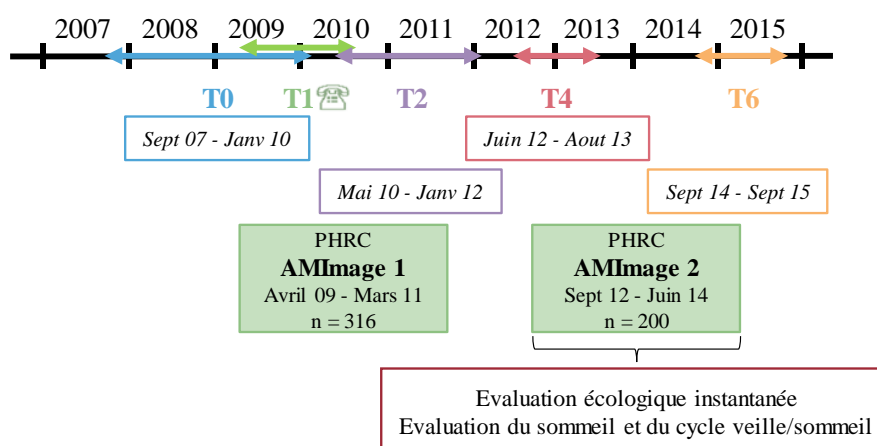


Figure 11. Représentation du suivi longitudinal de la population AMI.

c. Imagerie par Résonance Magnétique

Les participants inclus dans la population AMImage2 ont bénéficié d'un examen IRM réalisé sur une IRM 3T Philips ACHIEVA®. D'une durée totale de 50 minutes, il a comporté des séquences anatomique (3D pondérées en T1 et en T2 ainsi que 2D FLAIR), de diffusion et fonctionnelle au repos. L'ensemble des acquisitions effectuées ont été alignées sur le plan

passant par la commissure antérieure - commissure postérieure. Les paramètres d'acquisition de chaque séquence sont détaillés dans le **Tableau 8** en Annexe 1.

d. Evaluation en vie quotidienne

i. Evaluation écologique instantanée

L'évaluation écologique instantanée ou EMA (Ecological Momentary Assessment) consiste à utiliser des appareils électroniques portatifs (smartphones par exemple) dans le but d'opérer des questionnaires électroniques brefs plusieurs fois par jour. Cette méthode permet ainsi de collecter de manière ambulatoire des données répétées portant sur l'état émotionnel, le comportement et les expériences de l'individu en vie quotidienne (Shiffman et al., 2008). L'EMA apporte un complément d'informations aux échelles psychométriques classiquement utilisées dans les protocoles cliniques et de recherche, et a été développé afin de répondre à plusieurs enjeux.

Tout d'abord, la mesure en temps réel a pour principal objectif de limiter les biais de mémoire rétrospective. Bien que leur apport soit considérable, les échelles psychométriques traditionnelles incluent en général des questions portant sur des expériences que l'individu doit résumer sur une période définie allant de l'instant présent à plusieurs mois précédant l'évaluation. Les données recueillies avec ces échelles traditionnelles peuvent être biaisées chez l'individu âgé en raison des troubles de mémoires épisodiques pouvant influencer l'évaluation subjective des événements et des expériences passées (Nyberg et al., 2012).

D'autre part, la validité écologique constitue un aspect important de l'évaluation comportementale. Les échelles psychométriques sont, en grande majorité, réalisées dans un environnement hospitalier et non familial, susceptible d'introduire une modification physiologique inhabituelle sous l'effet du stress (effet « blouse blanche », Pickering et al., 1988). L'utilisation d'appareils électroniques portatifs en EMA permet la mesure des comportements dans l'environnement naturel de l'individu et ainsi réduire l'impact de facteurs confondants.

Finalement, le recueil de mesures répétées plusieurs fois par jour est important car il permet d'évaluer les fluctuations comportementales et les liens prospectifs entre les différentes variables mesurées. Par opposition, les échelles psychométriques traditionnelles sont capables de capturer l'état de l'individu à un instant donné ou sous forme de résumé sur une période de temps plus ou moins longue au risque de masquer la variabilité de cet état au cours du temps. En effet, n'importe quel état s'exprime sur un continuum de sévérité et est susceptible de varier, parfois même au cours de la journée. Une étude de grande envergure menée par une équipe

américaine sur le réseau social Twitter a mis en évidence la fluctuation de l'état émotionnel au cours des saisons, de la semaine, voire même au sein d'une même journée (Golder and Macy, 2011). Notons également que la cognition est capable de fluctuer au cours de la journée (Gamaldo and Allaire, 2016).

La technologie EMA a été validée au sein d'une grande variété de populations cliniques comme l'accident vasculaire cérébral (Johnson et al., 2009b) ou encore la schizophrénie (Johnson et al., 2009a) mais également au sein de populations de personnes âgées (Cain et al., 2009 pour revue). Elle a également été utilisée avec succès au sein de la population AMImage, dont la complétion des participants était satisfaisante avec un taux avoisinant 80% (Allard et al., 2014; Schweitzer et al., 2016).

A la suite du deuxième examen IRM, un smartphone (Samsung Galaxy® S 4.2) a été remis aux participants du deuxième suivi de la population AMImage pour une durée d'une semaine. Les questionnaires électroniques étaient délivrés 5 fois par jour et chacun avait une durée moyenne de 5 minutes. Pour plus de confort, les participants avaient la possibilité de déterminer l'heure avant et après laquelle ils ne souhaitent pas être dérangés. Ces questionnaires ont permis de récolter une grande variété de données concernant les activités physiques ou non physiques, les interactions sociales, la consommation de substances (alcool, thé, café, etc.) ou encore le fonctionnement cognitif. Chaque matin, lors de la première sonnerie, une évaluation subjective de la quantité et de la qualité du sommeil était proposée. La durée de sommeil perçue a été évaluée grâce à la question « Approximativement combien d'heures avez-vous dormi ? » (réponse sur une échelle de 1 heure à 10 heures ou plus). La perception subjective de la qualité de sommeil a quant à elle été évaluée grâce à la question « Quand vous vous êtes levé ce matin, à quel point vous sentiez-vous reposé ? » (réponse sur une échelle de Likert de 1 très fatigué à 7 complètement reposé). Ces questions étaient suivies par une évaluation de l'état émotionnel de l'individu, « A quel degré vous sentez-vous heureux en ce moment ? » (réponse sur une échelle de Likert de 1 pas du tout à 7 extrêmement).

ii. Actimétrie

Le cycle veille/sommeil a été enregistré par actimétrie. Cette technique permet de mesurer de manière non invasive et ce sur 24 heures, l'activité ou les mouvements de l'individu grâce à un dispositif appelé actimètre. Les actimètres utilisés lors de cette étude sont des MotionWatch 8® (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK). Cet appareil, semblable à une montre, est équipé d'un capteur de lumière ainsi que d'un accéléromètre triaxial capable d'enregistrer l'accélération des mouvements dans les trois directions de l'espace. Ces accélérations sont détectées puis sommées par intervalle de temps prédéfini, appelé « *epoch* ».

Lors de la programmation de l'actimètre, plusieurs « *epoch* » peuvent être choisies par l'expérimentateur (1, 2, 5, 15, 30 secondes ou 1 minute). Au cours de ce travail, nous avons choisi une « *epoch* » d'une minute correspondant à l'intervalle de temps utilisé dans la majorité des études en actimétrie. Ainsi, l'ensemble des mouvements détectés est sommé pour chaque minute. En termes d'intensité, l'accélération des mouvements est mesurée en unité arbitraire, le « *count* » correspondant à 1 d'intensité d'activité.

Comme pour l'EMA, un actimètre a été remis aux participants du deuxième suivi de la population AMImage à la suite de l'examen IRM. Il a été porté au poignet de la main non dominante pour une durée de 7 jours et 8 nuits. Les données collectées ont ensuite été téléchargées et analysées grâce au logiciel MotionWare®. Dans un premier temps, un actogramme est généré pour chaque participant, c'est-à-dire une représentation graphique de l'activité de l'individu pendant la période d'enregistrement (**Figure 12**). Il permet de distinguer les périodes d'éveil caractérisées par une forte activité, des périodes de sommeil définies par une faible activité et ainsi d'établir visuellement une première inspection de la qualité du cycle veille/sommeil. L'analyse de l'actogramme a été facilitée grâce à un agenda de sommeil, rempli par les participants, sur lequel est renseigné l'heure du coucher, du lever, les éventuels éveils nocturnes ou encore les siestes. De plus, il a été demandé aux participants d'appuyer sur un bouton au centre de l'actimètre afin de marquer visuellement les heures de coucher et de lever. Par la suite, plusieurs paramètres peuvent être calculés par le logiciel MotionWare® à partir des données recueillies : les paramètres de cycle veille/sommeil calculés sur 24 heures et les paramètres de sommeil calculés exclusivement sur les périodes de sommeil.

Paramètres de cycle veille/sommeil

Les paramètres de cycle veille/sommeil sont calculés grâce à l'approche dite non paramétrique (Non-Parametric Circadian Rhythm Analysis ; van Someren et al., 1999; Gonçalves et al., 2015), qui assimile le cycle veille/sommeil à une courbe non sinusoïdale. En théorie, ces paramètres sont calculés sur une période de 24 heures et de ce fait prennent en compte l'activité diurne et nocturne. Afin d'assurer la fiabilité des mesures, ils sont moyennés sur l'ensemble de la période d'enregistrement soit dans notre cas 7 jours. Selon ce type d'analyse, trois paramètres peuvent être calculés (**Figure 12**) :

- L'**amplitude relative** (RA) représente la différence d'activité entre la période d'éveil et de sommeil. Elle est calculée comme étant la différence entre la séquence des 10 heures les plus actives (M10 ; généralement au cours de la période d'éveil) et la séquence des 5 heures les moins actives (L5 ; généralement au cours de la période de sommeil), divisée par la somme des deux activités (L5 + M10). Elle peut varier entre 0

et 1 ; une amplitude relative élevée (proche de 1) reflète un contraste marqué entre les activités d'éveil et de sommeil et de ce fait un cycle veille/sommeil robuste. Une faible amplitude relative, de l'ordre de 0,8, a été observée dans la maladie d'Alzheimer (Hatfield et al., 2004).

- La **variabilité intra-jour** (IV ou fragmentation du cycle) quantifie la fréquence des transitions égales ou supérieures à 1 heure entre les périodes d'éveil et de sommeil sur une période de 24 heures. Un individu présente au cours d'une journée, une période d'activité (éveil) suivie d'une période d'inactivité (sommeil) stables. Dans certaines conditions, des interruptions de la période d'éveil par des périodes de repos (siestes par exemple) et du sommeil par des éveils nocturnes peuvent être observées. Théoriquement, la variabilité intra-jour peut varier entre 0 et 2, en considérant que la norme est en général inférieure à 1. Dans les conditions pathologiques comme la maladie d'Alzheimer, une variabilité intra-jour élevée, c'est-à-dire supérieure à 1, est reportée (Hatfield et al., 2004).
- La **stabilité inter-jours** (IS ou stabilité du cycle) évalue la répétition, ou la corrélation, des profils d'activité entre les différents jours d'enregistrement. Le profil d'activité mesuré sur une plage d'une heure est comparé à celui de la même heure les jours suivants. Ce paramètre représente la force de couplage du cycle veille/sommeil à des synchroniseurs environnementaux ou Zeitgeber. La stabilité inter-jours varie de 0 à 1. Une faible stabilité inter-jours, c'est-à-dire inférieure à 0,4, est observée dans la maladie d'Alzheimer (Hatfield et al., 2004).

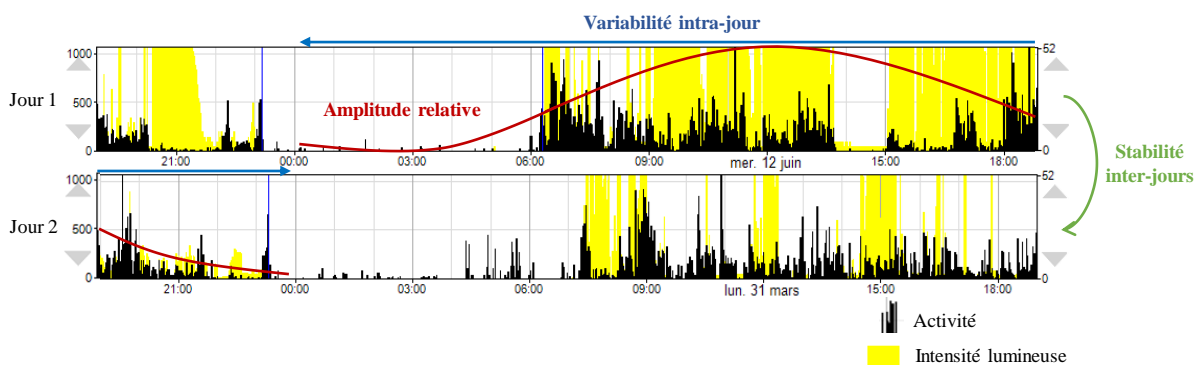


Figure 12. Représentation des paramètres de cycle veille/sommeil sur un actogramme MotionWatch 8® d'un individu de la population AMImage2.

Les barres bleues correspondent au marquage par le participant du coucher et du lever après appui sur le bouton central de l'actimètre.

Paramètres de sommeil

Les paramètres de sommeil ont été calculés après traitement de l'actogramme. Les heures de coucher, d'endormissement, de réveil et de lever ont été définies pour chaque nuit par l'expérimentateur à l'aide de l'agenda de sommeil, de l'appui sur le bouton central de l'actimètre, de l'activité du participant ainsi que de l'intensité lumineuse. Afin de mettre en évidence un éventuel biais de jugement, deux expérimentateurs ont réalisé ce traitement sur un échantillon de 54 individus. Comme attendu, les heures de coucher, de lever ainsi que la durée de sommeil étaient fortement corrélées ($r \geq 0,95$, corrélation de Pearson, $p > 0,05$ test de Student apparié). Plus susceptibles d'être influencées, les latences d'endormissement et de lever (durée entre le réveil et le lever) n'étaient pas significativement différentes entre les deux expérimentateurs ($r \geq 0,85$, corrélation de Pearson, $p > 0,05$ test de Student apparié), démontrant ainsi un faible effet de l'expérimentateur sur le traitement des enregistrements actimétriques.

Contrairement aux paramètres de cycle veille/sommeil, un seuil de sensibilité doit être appliqué lors du calcul des paramètres de sommeil. Il est défini comme étant le seuil à partir duquel l'algorithme déterminera si le mouvement mesuré sera considéré comme de l'éveil. Tout au long de ce travail, un seuil de 40 counts/minute a été appliqué ; un mouvement supérieur à 40 counts survenant durant la période de sommeil est considéré comme un éveil alors qu'un mouvement inférieur à 40 counts est comptabilisé comme du sommeil. Afin de calculer les différents paramètres de sommeil, l'échelle de temps utilisée est de l'ordre de la minute. Dans un premier temps, chaque paramètre est calculé nuit par nuit pour être ensuite moyenné sur l'ensemble des nuits enregistrées. Les paramètres les plus communément utilisés sont les suivants (**Figure 13**) :

- La **durée de sommeil** est définie comme étant la durée entre l'endormissement et le réveil en excluant les périodes considérées comme de l'éveil par l'algorithme, exprimée en heures minutes.
- La **durée des éveils après endormissement (WASO)** correspond à la durée totale des éveils définis par l'algorithme après l'endormissement, exprimée en heures minutes.
- La **latence d'endormissement** est définie comme la durée entre le coucher et le début du sommeil, exprimée en heures minutes.
- L'**efficacité de sommeil** correspond au rapport entre la durée de sommeil et le temps passé au lit, exprimée en pourcentage.
- Le **nombre d'éveils nocturnes** correspond au nombre total d'éveils supérieurs à 1 minute définis par l'algorithme durant le sommeil.
- L'**index de fragmentation** (FI ou fragmentation du sommeil) est la somme du pourcentage du temps passé en mouvement durant le sommeil et du pourcentage de

phases immobiles inférieures ou égales à une minute. Ce paramètre prend en compte l'ensemble des mouvements et n'est pas affecté par le seuil de sensibilité de 40 counts. L'index de fragmentation est considéré comme un indicateur de l'agitation nocturne et est souvent utilisé comme le reflet de la qualité du sommeil. Par exemple, une valeur de 20 signifie que 20% du sommeil est fragmenté. Une fragmentation du sommeil élevée et donc une mauvaise qualité de sommeil est observée au cours du vieillissement (Huang et al., 2002).

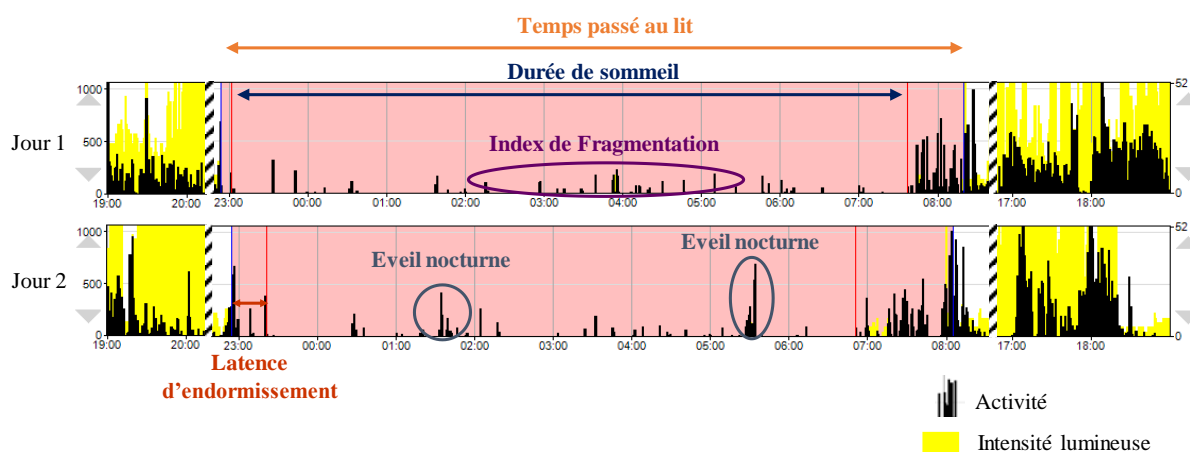


Figure 13 . Représentation des paramètres de sommeil sur un actogramme MotionWatch 8® d'un individu de la population AMImage2.

Les barres bleues correspondent au marquage par le participant du coucher et du lever après appui sur le bouton central de l'actimètre. La plage rose représente la période de sommeil du coucher au lever définie après traitement de l'actogramme. Les barres rouges correspondent à l'endormissement et au réveil.

L'algorithme utilisé dans l'actimètre MotionWatch 8® pour calculer les paramètres de sommeil a été validé sur une population de 70 individus : 54 adultes suspectés de présenter des pathologies du sommeil (âge moyen 53 ± 16 ans ; 61% de femmes) et 19 jeunes adultes sans pathologie (âge moyen 28 ± 5 ans ; 47% de femmes). Trois seuils de sensibilité ont été comparés : 80, 40 et 20 counts. Plus le seuil diminue plus la sensibilité de détection de l'éveil durant le sommeil augmente (sensibilité : $80 < 40 < 20$). La durée de sommeil moyenne des 54 individus présentant une suspicion de pathologies du sommeil mesurée en polysomnographie était de $5\text{ h }40 \pm 69$ min. En actimétrie, elle était de $6\text{ h }40 \pm 38$ min avec le seuil de 80 counts, $6\text{ h }21 \pm 42$ min avec le seuil de 40 counts et $6\text{ h }05 \pm 48$ min avec le seuil de 20 counts. Seule la durée de sommeil mesurée avec le seuil de 80 counts était significativement supérieure à celle obtenue en polysomnographie. Pour un seuil de 20 count, les mesures de latence d'endormissement et d'efficacité de sommeil étaient en accord avec celles obtenues en polysomnographie pour les deux groupes. Cette concordance n'a cependant pas été observée pour les paramètres mesurant la durée des éveils après endormissement et le nombre d'éveils

nocturnes (poster présenté lors du congrès European Sleep Research Society de 2012, Elbaz et al., 2012). Dans nos travaux, l'utilisation d'un seuil de sensibilité de 40 counts pourrait avoir comme effet de sous-estimer les paramètres de sommeil qui en dépendent comme la durée de sommeil, la durée des éveils après endormissement, le nombre d'éveils nocturnes et l'efficacité de sommeil. Une étude a toutefois montré que le seuil de sensibilité de 20 counts de l'actimètre Actiwatch 7® (génération antérieure au MotionWatch 8® de la firme CamNtech®) améliorerait de seulement 7% la détection des périodes d'éveils durant le sommeil par rapport au seuil de 40 counts (spécificité de 54,6% pour le seuil de 20 counts et de 47,7% pour le seuil de 40 counts ; van de Wouw et al., 2013), suggérant ainsi que cette sous-estimation est minime.

Paramètre d'activité diurne

Notons que suite à la définition des plages de sommeil, il est possible de calculer un paramètre d'**activité diurne** qui équivaut à la moyenne de l'intensité de l'activité pendant la période de jour entre le réveil et l'endormissement. Cette mesure est moyennée sur la durée de l'enregistrement (7 jours) et s'exprime en counts/minute.

II. Résultats d'actimétrie de la population AMImage2

a. Description générale

Le protocole d'actimétrie a été présenté à **187** participants de la population AMImage2. Il a été relativement bien accepté avec seulement **11** refus (6%). Différentes conditions ont d'autre part conduit à l'exclusion de :

- **4** individus pour non-respect du protocole. En effet, l'actimètre n'a pas été porté sur une durée suffisamment longue (supérieure à 5 jours) afin de calculer de manière fiable les paramètres de cycle veille/sommeil et de sommeil ;
- **10** individus à cause d'actimètres défectueux ;
- **7** individus montrant, lors de l'entretien, des difficultés à comprendre le protocole ;
- **4** individus à cause de divers empêchements (voyage, allergie au plastique et malaise lors de l'examen IRM) ;
- **8** individus ayant porté l'actimètre mais présentant des pathologies diagnostiquées du sommeil comme l'insomnie (l'actogramme confirmait la présence de plages importantes d'activité durant la nuit ; 1 individu), l'apnée du sommeil (4 individus) et le syndrome des jambes sans repos (3 individus) ;
- **25** individus déclarant la prise d'une médication - le plus souvent des benzodiazépines ou des hypnotiques apparentés aux benzodiazépines - pour améliorer la qualité de leur sommeil.

Les paramètres de cycle veille/sommeil n'ont également pas pu être calculés pour 3 participants à cause de retraits importants et répétés de l'actimètre au cours de la journée seulement, ce qui a néanmoins permis de traiter les paramètres de sommeil (individus non exclus).

Finalement, **118** participants ont été inclus dans les analyses qui vont suivre. Cet échantillon est composé à 43% de femmes (n=51) et l'âge moyen était de $76,7 \pm 4,5$ ans (minimum : 65 ans, maximum : 90 ans). Les caractéristiques de la population sont représentées dans le **Tableau 2**. Les évaluations cognitives, psychopathologiques et cliniques du suivi T4 sont les plus proches de l'examen IRM. Elles ont en effet été réalisées environ 10 mois avant l'examen (300 ± 128 jours, minimum : 99 jours, maximum : 694 jours) et sont de ce fait considérées comme « concomitantes ».

Tableau 2. Caractéristiques des participants AMImage2.

Paramètres	Moyenne \pm SD ou % (n)	min - max
n	118	
<u>Données socio-démographique</u>		
Age	76,7 \pm 4,5	65 - 90
Sexe (% de femmes)	43% (51)	-
Niveau d'études		-
< Certificat d'étude	30% (35)	
> Certificat d'étude	70% (83)	
<u>Données cognitives, psychopathologiques et cliniques au suivi T4</u>		
MMSE	27 \pm 1,9	22 - 30
Donnée manquante : 0		
Grober et Buschke score libre	24,6 \pm 7,2	7 - 43
Données manquantes : 2		
Isaac 15 secondes	27,6 \pm 5,7	13 - 47
Données manquantes : 1		
Temps de marche ¹	3,4 \pm 0,9	1,5 - 6,3
Données manquantes : 17		
CES-D	4,5 \pm 5,7	0 - 32
Données manquantes : 9		
Index de masse corporelle	26,2 \pm 3,6	17 - 37,5
Données manquantes : 1		
Allèle ϵ 4 de l'apolipoprotéine E ²	26% (25)	-
Données manquantes : 21		
<u>Paramètres de cycle veille/sommeil</u>		
Amplitude relative	0,91 \pm 0,06	0,64 - 0,98
Fragmentation du cycle (IV)	0,80 \pm 0,22	0,41 - 1,47
Stabilité du cycle (IS)	0,66 \pm 0,12	0,30 - 0,84
Données manquantes : 3		
<u>Paramètres de sommeil</u>		
Durée de sommeil	07:29 \pm 00:52	04:51 - 09:28
Durée des éveils après endormissement	00:42 \pm 00:20	00:09 - 01:45
Latence d'endormissement	00:12 \pm 00:14	00:00 - 01:16
Efficacité de sommeil	87,1 \pm 5,4	70,6 - 96,0
Nombre d'éveils nocturnes	20,6 \pm 7,8	4,9 - 49
Fragmentation du sommeil (FI)	31,5 \pm 11,2	9,1 - 56,3
<u>Paramètre d'activité</u>		
Activité diurne	209,3 \pm 74,7	68 - 453
Données manquantes : 3		

SD : écart type.

¹Le temps de marche correspond au temps en secondes mis pour parcourir 3 mètres.

²Facteur de risque génétique associé au développement de la maladie d'Alzheimer.

b. Analyses exploratoires

Lorsque les données d'actimétrie de notre population sont comparées à celles de populations d'âge similaire, les paramètres actimétriques obtenus sont globalement meilleurs (Hatfield et al., 2004; Huang et al., 2002; Lauriola et al., 2017), suggérant que le cycle veille/sommeil et le sommeil des participants AMImage2 sont relativement préservés (**Tableau 3**). En effet, le cycle veille/sommeil est plus ample indiquant une distinction plus nette entre les périodes d'activité au cours de la journée et d'inactivité la nuit. Il est également plus stable sur la semaine d'enregistrement et moins fragmenté sur 24 heures. Le sommeil est également préservé avec une durée de sommeil moyenne de 7 h 29 et de meilleurs paramètres de qualité. En effet, la durée des éveils après endormissement et la latence d'endormissement sont plus courtes, l'efficacité de sommeil plus élevée et la fragmentation du sommeil plus faible. Les paramètres d'actimétrie au sein de notre population sont comparables à ceux décrits dans une étude récente de Lauriola et collaborateurs sur une population 10 ans plus jeune (64 ans en moyenne ; Lauriola et al., 2017). Pour finir, l'intensité moyenne de l'activité diurne est de $209,3 \pm 74,7$ counts/minute qui correspond à une activité d'intensité légère chez des individus de plus de 55 ans (Landry et al., 2015b). Cette activité diurne est significativement inférieure à celle observée chez 10 jeunes hommes (âge : $21 \pm 1,2$ ans), dont la moyenne est de $330,7 \pm 82,4$ counts/minute ($p < 0,001$, analyse de variance).

Tableau 3. Comparaison des paramètres de cycle veille/sommeil et de sommeil obtenus dans la population AMImage2 avec ceux de la littérature. Adapté de Hatfield et al., 2004, Huang et al., 2002 et Lauriola et al., 2016.

Variables	Population AMImage2	Hatfield, 2004	Huang, 2002 ¹	Lauriola, 2017 ²
n	118	19	32	38
Age	76,9	71,8	75,5	64
<u>Paramètres de cycle veille/sommeil</u>				
Amplitude relative	0,91	0,88	0,83	-
Fragmentation du cycle (IV)	0,80	0,81	1,22	-
Stabilité du cycle (IS)	0,66	0,58	0,59	-
<u>Paramètres de sommeil</u>				
Durée de sommeil	07:29	-	06:03	06:58
Durée des éveils après endormissement	00:42	-	-	00:55
Latence d'endormissement	00:12	-	00:18	00:06
Efficacité de sommeil	87,1	-	79,1	87
Nombre d'éveils nocturnes	20,6	-	-	15
Fragmentation du sommeil (FI)	31,5	-	44,7	-

¹Les paramètres de cycle veille/sommeil et de sommeil ont été moyennés pour le groupe d'individus âgés de 61 à 79 ans et celui de 80 à 91 ans. Pour calculer les paramètres de sommeil, le seuil de sensibilité utilisé était de 40 counts/minutes.

²Aucune indication n'a été rapportée sur le seuil de sensibilité choisi afin de calculer les paramètres de sommeil. Par souci de lisibilité, seulement les moyennes ont été rapportées.

Dans les analyses suivantes, nous nous sommes focalisés sur les 3 paramètres de cycle veille/sommeil (amplitude relative, fragmentation et stabilité), 3 paramètres de quantité et qualité de sommeil (durée de sommeil, latence d'endormissement et fragmentation du sommeil) ainsi qu'au paramètre représentant l'intensité moyenne de l'activité diurne.

Associations entre les paramètres actimétriques et les variables démographiques, psychopathologiques et cliniques

Comme attendu, nous observons sur notre échantillon que plus les individus sont âgés plus l'intensité de l'activité diurne diminue (**Tableau 4**). Par contre, de manière générale il n'y a pas d'effet d'âge sur les paramètres de cycle veille/sommeil et de sommeil et ce malgré un intervalle compris entre 65 et 90 ans. D'autre part, notons que les effets classiques de l'âge sur la cognition sont observés dans cette population. En effet, l'avancée en âge est associée à une diminution des performances cognitives testées à savoir le score à 15 secondes au Set Test d'Isaac ($r = -0,226$, $p = 0,014$) et le score libre au test du Grober et Buschke ($r = -0,350$, $p < 0,001$) ; une tendance est observée pour le score total au MMSE ($r = -0,174$, $p = 0,06$). Concernant les différences entre les hommes et les femmes, les femmes présentent un cycle veille/sommeil plus stable que celui des hommes ($0,697 \pm 0,10$ contre $0,628 \pm 0,13$), une fragmentation du sommeil plus faible ($29,1 \pm 10,8$ contre $33,4 \pm 11,2$) ainsi qu'une activité diurne plus élevée ($230,7 \pm 82,6$ contre $193,9 \pm 64,8$). De plus, nous observons comme attendu une relation significative entre l'amplitude du cycle, l'indice de masse corporelle (IMC) et la symptomatologie dépressive ($r = -0,237$, $p = 0,011$ et $r = -0,245$, $p = 0,011$; non présentés dans le Tableau 4). Finalement, le niveau d'études et la présence de l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E ne sont pas associés aux paramètres actimétriques au sein de notre échantillon.

Tableau 4. Relation entre les paramètres de cycle veille/sommeil, de sommeil, d'activité diurne et les variables démographiques.

Variables	Age r	Sexe F	Niveau d'études F
<u>Paramètres de cycle veille/sommeil</u>			
Amplitude relative	-0,162	0,736	0,836
Fragmentation du cycle (IV)	0,143	0,104	0,283
Stabilité du cycle (IS)	-0,172	9,785**	0,001
<u>Paramètres de sommeil</u>			
Durée de sommeil	0,144	0,003	0,368
Latence d'endormissement	-0,013	0,044	0,228
Fragmentation du sommeil (FI)	-0,033	4,280*	0,717
<u>Paramètre d'activité</u>			
Activité diurne	-0,251**	7,139**	2,577

Corrélations de Pearson, r ; analyse de variance, ANOVA, F.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Associations entre les paramètres actimétriques

Une forte association entre les différents paramètres de cycle veille/sommeil a été observée (**Tableau 5**). De manière intéressante, cette analyse permet de mettre en évidence que l'amplitude relative du cycle est un paramètre global permettant de rendre compte à la fois des événements diurnes et nocturnes. En effet, une amplitude élevée est significativement associée à une faible fragmentation du cycle sur 24 heures ainsi qu'à une stabilité plus importante du cycle sur la période d'enregistrement. Elle est également associée à une durée de sommeil plus longue ainsi qu'à une plus faible fragmentation du sommeil. La latence d'endormissement est la seule variable indépendante de l'amplitude du cycle. Cette dernière observation est cependant à nuancer car, même si nous n'avons pas observé un biais de jugement important sur ce paramètre, il demeure dépendant de l'expérimentateur. Une relation inverse entre la fragmentation du cycle mesurée sur 24 heures et la stabilité du cycle mesurée sur 7 jours a également été notée. De manière surprenante, aucune relation n'a été observée entre la fragmentation du cycle et les paramètres de sommeil, en particulier la fragmentation du sommeil. Ce résultat suggère qu'au sein de notre population, la fragmentation du sommeil ne serait pas suffisamment importante en termes d'intensité et de durée pour significativement impacter le paramètre de fragmentation du cycle veille/sommeil. Cependant, il est néanmoins important d'émettre une réserve sur l'interprétation de cette association sachant que ces paramètres ont été calculés sur différentes échelles de temps. En effet, l'échelle de temps utilisé lors du calcul des paramètres de sommeil est de l'ordre de la minute contrairement au paramètre de fragmentation du cycle qui tient compte de l'activité sur des plages d'une heure ou plus. De manière surprenante, plus la stabilité est élevée plus la latence d'endormissement est longue dans notre population. De plus, nous observons, comme attendu, que plus le cycle veille/sommeil est stable plus la durée de sommeil et les heures de coucher/lever sont constantes¹ au cours de l'enregistrement ($r = -0,225$, $p = 0,015$ pour la durée de sommeil, $r = -0,262$, $p = 0,004$ pour le coucher et $r = -0,274$, $p = 0,003$ pour le lever, non présentés dans le Tableau 5). Finalement, une association significative entre les paramètres de cycle veille/sommeil et le niveau moyen d'activité diurne a été observée au sein de notre échantillon.

¹L'écart-type de la durée de sommeil et des heures de coucher/lever a été calculé pour estimer la variabilité de ces paramètres au cours des 5 - 7 jours d'enregistrement.

Tableau 5. Relations entre les paramètres de cycle veille/sommeil, de sommeil et d'activité diurne.

Variables	Amplitude relative	Fragmentation du cycle (IV)	Stabilité du cycle (IS)
	r	r	r
<u>Paramètres de cycle veille/sommeil</u>			
Amplitude relative	-	-	-
Fragmentation du cycle (IV)	-0,431***	-	-
Stabilité du cycle (IS)	0,303**	-0,493***	
<u>Paramètres de sommeil</u>			
Durée de sommeil	0,244**	-0,019	0,027
Latence d'endormissement	-0,095	-0,131	0,204*
Fragmentation du sommeil (FI)	-0,559***	0,032	0,032
<u>Paramètre d'activité</u>			
Activité diurne	0,279**	-0,487***	0,326***

Corrélations de Pearson, r.

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Concernant les relations entre les paramètres de sommeil, nous retrouvons une association significative entre les paramètres mesurant la quantité et la qualité de sommeil (**Tableau 6**). Dans notre population, plus l'intensité de l'activité diurne mesurée sur une semaine augmente plus la durée de sommeil diminue. De plus, aucune relation entre l'intensité de cette activité et la qualité de sommeil (latence d'endormissement, fragmentation du sommeil) n'a été observée.

Tableau 6. Relations entre les paramètres de sommeil et d'activité diurne.

Variables	Durée de sommeil	Latence d'endormissement	Fragmentation du sommeil (FI)
	r	r	r
<u>Paramètres de sommeil</u>			
Durée de sommeil	-	-	-
Latence d'endormissement	-0,244**	-	-
Fragmentation du sommeil (FI)	-0,245**	0,231*	-
<u>Paramètre d'activité</u>			
Activité diurne	-0,318***	0,109	0,089

Corrélations de Pearson, r.

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

c. Analyses préliminaires : relation avec la cognition

Parmi les 118 participants, 78 d'entre eux (âge moyen : 76,6 ± 3,9, 45% de femmes) ont bénéficié d'un suivi T6 situé à un an ou plus de l'enregistrement actimétrique (580,6 ± 118,6 jours). Ainsi, une analyse de prédiction a été réalisée afin de déterminer une possible influence des paramètres du cycle veille/sommeil et du sommeil sur les performances cognitives au sein de ce groupe.

De manière intéressante, les 3 paramètres de cycle, la fragmentation du sommeil et le paramètre d'activité diurne sont significativement associés au score libre du Grober et Buschke

dans un modèle non corrigé (**Tableau 7**, modèle A). Afin de déterminer les effets propres de ces paramètres, nous avons pris en compte plusieurs variables confondantes. Connues pour affecter les performances cognitives, ces variables sont l'âge, le sexe, le niveau d'études, le volume de l'hippocampe gauche et le volume des hypersignaux de la substance blanche. Lorsque les effets de l'âge, du sexe et du niveau d'études sont pris en compte, une amplitude élevée, une faible fragmentation du cycle ainsi qu'une faible fragmentation du sommeil sont toujours significativement associées à un meilleur score libre au test du Grober et Buschke (**Tableau 7**, modèle B). Dans notre population, le volume de l'hippocampe gauche est en moyenne de $3,5 \pm 0,5 \text{ cm}^3$ (min = $2,7 \text{ cm}^3$, max = $4,6 \text{ cm}^3$) et celui des hypersignaux de la substance blanche de $9 \pm 12,8 \text{ cm}^3$ (min = $0,006 \text{ cm}^3$, max = $60,8 \text{ cm}^3$). Les associations observées précédemment dans le modèle B ne sont pas affectées lorsque le volume de l'hippocampe gauche et celui des hypersignaux de la substance blanche sont pris en compte (**Tableau 7**, modèle C). Ainsi, ces analyses suggèrent un lien entre les altérations du cycle veille/sommeil et l'évolution à 1 an des performances de mémoire épisodique au sein de notre population. De plus, l'association significative entre le score libre au test de Grober et Buschke et le paramètre de fragmentation du sommeil suggère également un effet propre de l'activité nocturne sur le score en mémoire épisodique.

Tableau 7. Relation entre les paramètres de cycle veille/sommeil, de sommeil, d'activité diurne et le score libre au test de Grober et Buschke au suivi T6.

Variables	Modèle A <i>non ajusté</i>		Modèle B <i>ajusté par l'âge, le sexe et le niveau d'études</i>		Modèle C <i>modèle B + volume de l'hippocampe gauche¹ et des hypersignaux²</i>	
	β	p	β	p	β	p
Paramètres de cycle veille/sommeil						
Amplitude relative	0,421	<0,001	0,317	0,006	0,286	0,011
Fragmentation du cycle (IV)	-0,342	0,004	-0,250	0,028	-0,267	0,013
Stabilité du cycle (IS)	0,275	0,022	0,165	0,167	-	-
Paramètres de sommeil						
Durée de sommeil	0,004	0,975	-	-	-	-
Latence d'endormissement	-0,096	0,432	-	-	-	-
Fragmentation du sommeil (FI)	-0,342	0,004	-0,267	0,018	-0,222	0,040
Paramètre d'activité						
Activité diurne	0,243	0,044	0,130	0,280	-	-

¹Atlas de Destrieux, Freesurfer version 5.1 ; ²Boîte à outil Lesion Segmentation Toolbox version 1.1.7. Les volumes sont exprimés en pourcentage du volume total intracrânien.

β : coefficient de régression standardisé

Données manquantes : 10.

Aucune association n'a été observée entre les paramètres actimétriques et le score au MMSE ainsi que celui à 15 secondes au Set test d'Isaacs au sein de notre population. Seule la stabilité du cycle est associée au score total du MMSE ($\beta = 0,240$, $p = 0,037$) mais cet effet devient non significatif lorsque le modèle de régression est corrigé des effets de l'âge, du sexe et du niveau d'études ($\beta = 0,172$, $p = 0,118$).

III. Article 1 - Comparaison des mesures objectives et subjectives du sommeil chez l'individu âgé : rôle de l'état émotionnel

a. Introduction

Dans cet article, nous avons évalué et comparé la durée de sommeil mesurée nuit par nuit de manière objective par actimétrie et de manière subjective par EMA au sein d'un groupe de 45 participants de la population AMImage2. Nous avons également cherché à déterminer le rôle de plusieurs facteurs - âge, sexe, qualité de sommeil, état émotionnel et mémoire - dans le désaccord entre les deux mesures.

b. Article

Mood Influences the Concordance of Subjective and Objective Measures of Sleep Duration in Older Adults.

Marion Baillet, Charlotte Cosin, Pierre Schweitzer, Karine Pérès, Gwenaëlle Catheline, Joël Swendsen, Willy Mayo

Frontiers in Aging Neuroscience 2016



Mood Influences the Concordance of Subjective and Objective Measures of Sleep Duration in Older Adults

Marion Baillet^{1,2}, Charlotte Cosin^{2,3*}, Pierre Schweitzer^{2,3}, Karine Pérès^{4,5},
Gwenaëlle Catheline^{1,2,3}, Joel Swendsen^{1,2,3} and Willy Mayo²

¹ Université de Bordeaux, INCIA, UMR 5287 – Equipe Neuroimagerie et Cognition Humaine, Bordeaux, France, ² CNRS, INCIA, UMR 5287 – Equipe Neuroimagerie et Cognition Humaine, Bordeaux, France, ³ EPHE, Laboratoire Neurobiologie et Vie Quotidienne, Bordeaux, France, ⁴ Université de Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U1219 – Bordeaux Population Health Research Center, Bordeaux, France, ⁵ INSERM, ISPED, Centre INSERM U1219 – Bordeaux Population Health Research Center, Bordeaux, France

Objective/Background: Sleep plays a central role in maintaining health and cognition. In most epidemiologic studies, sleep is evaluated by self-report questionnaires but several reports suggest that these evaluations might be less accurate than objective measures such as polysomnography or actigraphy. Determinants of the discrepancy between objective and subjective measures remain to be investigated. The aim of this pilot-study was to examine the role of mood states in determining the discrepancy observed between objective and subjective measures of sleep duration in older adults.

Patients/Methods: Objective sleep quantity and quality were recorded by actigraphy in a sample of 45 elderly subjects over at least three consecutive nights. Subjective sleep duration and supplementary data, such as mood status and memory, were evaluated using ecological momentary assessment (EMA).

Results: A significant discrepancy was observed between EMA and actigraphic measures of sleep duration ($p < 0.001$). The magnitude of this difference was explained by the patient's mood status ($p = 0.020$). No association was found between the magnitude of this discrepancy and age, sex, sleep quality or memory performance.

Conclusion: The discrepancy classically observed between objective and subjective measures of sleep duration can be explained by mood status at the time of awakening. These results have potential implications for epidemiologic and clinical studies examining sleep as a risk factor for morbidity or mortality.

Keywords: aging, actigraphy, ecological momentary assessment, sleep duration, mood

OPEN ACCESS

Edited by:

Orly Lazarov,
University of Illinois at Chicago, USA

Reviewed by:

Gary N. Garcia-Molina,
Philips Research North America, USA
Timo Partonen,
National Institute for Health
and Welfare, Finland

*Correspondence:

Charlotte Cosin
charlotte.cosin@ephe.sorbonne.fr

Received: 26 April 2016

Accepted: 13 July 2016

Published: 26 July 2016

Citation:

Baillet M, Cosin C, Schweitzer P,
Pérès K, Catheline G, Swendsen J
and Mayo W (2016) Mood Influences
the Concordance of Subjective
and Objective Measures of Sleep
Duration in Older Adults.
Front. Aging Neurosci. 8:181.
doi: 10.3389/fnagi.2016.00181

INTRODUCTION

Sleep has been proposed to serve as the biological “housekeeper,” helping to restore and repair the brain ranging from metabolite clearance (Xie et al., 2013) to cognitive functioning (Bonnet, 2011). Across normal aging, changes of sleep patterns and particularly sleep duration, have been extensively studied in the literature (Ohayon et al., 2004). Recent epidemiologic findings suggest that sleep duration plays an important role in cognitive functions and influences the risk of dementia mortality in older adults (Benito-León et al., 2014; Lo et al., 2016). Beyond cognition, sleep duration has important effects on a variety of medical conditions, including

obesity, diabetes and hypertension (Knutson, 2012). For these reasons, the inclusion of sleep measures is increasingly used in elderly populations.

From a methodological perspective, polysomnography (PSG) is considered as the gold standard for assessing sleep parameters including electrical activity of the brain, eye movements, muscle contraction, and heartbeat (Sadeh et al., 1995). Despite its use in clinical studies, however, PSG may be difficult to apply in large epidemiologic or cohort-based investigations due to the possible constraint of requiring one or two nights of hospitalization (Camargos et al., 2013). Actigraphy is an alternative method of sleep assessment that overcomes several of these constraints associated with PSG (Sadeh, 2011). It involves the use of a wristband with accelerometers that detect and record movements with high sensitivity and it can be used in the patient's home environment while permitting the sleep/wake cycle to be recorded over long time periods. Nonetheless, its use may also be costly when applied in large cohorts.

Faced with these methodological and economic issues, most investigations of sleep have used subjective self-report questionnaires (Ellis et al., 1981; Buysse et al., 1989; Johns, 1991; Netzer et al., 1999), presenting several advantages compared to objective techniques (e.g., inexpensive, brief and easy to use in large samples). They assess the patient's own estimates of sleep duration as well as other factors that may impact sleep duration such as comorbid conditions and medications. Despite their importance in clinical and epidemiologic research, however, these instruments are more heavily influenced by self-perception and retrospective memory biases, in particular in older adults. Numerous studies have illustrated the relative inaccuracy of these evaluations compared to objective measures in middle age and older individuals and have suggested that this discrepancy increased with male gender, poor cognitive functioning, and behavioral disability (Regestein et al., 2004; Silva et al., 2007; Lauderdale et al., 2008; Van Den Berg et al., 2008; Kline et al., 2010; Cespedes et al., 2016).

Although extensive comparisons have documented the discrepancy between objective and subjective sleep measures, the identification of their underlying causes remain to be investigated. Existing evidence in the literature suggest that sleep and mood states are closely linked and that this relationship is complex and bidirectional (Kahn et al., 2013). The aim of this pilot-study is to examine the role of mood states in determining the discrepancy observed between objective and subjective measures of sleep duration in older adults. Considering the rapid daily fluctuations of mood (Golder and Macy, 2011), we assessed mood each morning over 7 days and collected both objective and subjective estimations of sleep duration over this same period.

MATERIALS AND METHODS

Participants

This study is a part of the AMImage2 research program started in 2012 and has included 200 participants as an ancillary study of the AMI cohort, an epidemiologic prospective

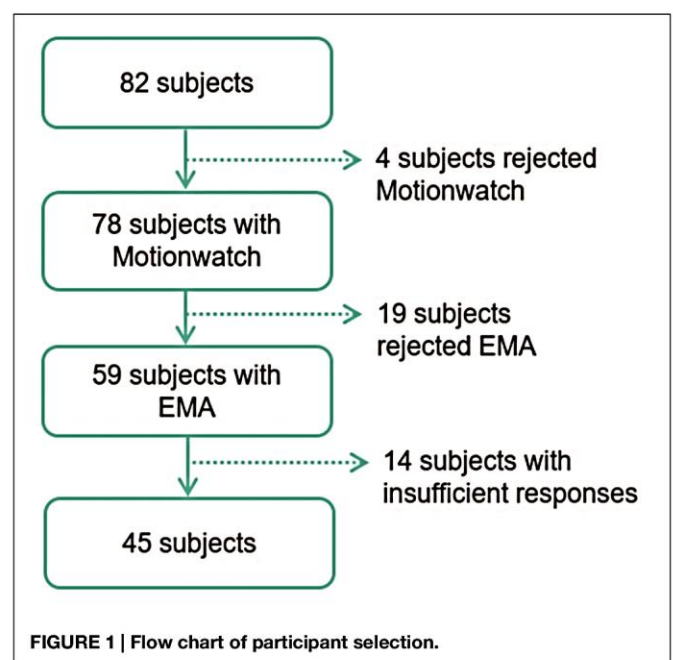
study of health and aging. A more detailed description of the AMI cohort is provided elsewhere (Pérès et al., 2012). Study procedures were approved by the regional human research review board and all participants provided written informed consent. A subsample of participants was invited in the current study. After exclusion of failed recordings due to technical problems, participants were included if they were not using sleep medications, had no sleep complaints that had led to a diagnosis of sleep disorders and did not demonstrate significant depressive symptomatology (CESD < 16). From the 82 participants who meet these criteria, a total of 45 participants were included in the present study (Figure 1).

Sleep Assessment

Objective Measures

Sleep parameters were recorded by a MotionWatch 8[®] actigraph (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK), equipped with a tri-axial accelerometer. The actigraph was placed on the non-dominant wrist during a period of 7 days and 8 nights. Participants were asked to press the event marker button in the center of the watch, when they started trying to sleep and when they woke up every day. Each participant could also complete a sleep diary indicating bedtime and waketime in order to facilitate interpretation of recordings. Activity was measured in 60 s epoch and the sensitivity threshold was set to the value of 40 counts (Cosin et al., 2015). Data were analyzed with MotionWare[®], version 1.0.3.

Actigraphy allowed for the objective estimate of Total Sleep Time (TST), defined as the period between the onset and the offset of sleep. Sleep Efficiency (SE) was also calculated as the time spent asleep divided by the time in bed (given that influence sleep perception).



Subjective Measures

We used ecological momentary assessment (EMA), consisting of a structured electronic diary technique using a Samsung Galaxy S assessing current context, psychological phenomena and their interactions in daily life (Allard et al., 2014). Participants used EMA five times per day over a 1-week period. EMA assessments started the day following the hospital visit, and for each day, starting and ending hours of assessment were adapted to the individual's typical daily schedule in order to limit sleep inertia even if this phenomenon cannot be totally excluded (Jewett et al., 1999). EMA was previously used and validated in community-dwelling elderly individuals (Bouisson and Swendsen, 2003; Allard et al., 2014). On average, each interview required less than 5 min to complete, and responses were saved in a time-stamped database.

For this study, we evaluated self-reported TST based on the question "How many hours did you sleep last night?" presented at the first assessment each morning. Participants were able to answer using a scale ranging from 0 h (no sleep at all) to 10 h or more. At least 3 nights of complete objective and subjective evaluations were required to include the participant's data in the analyses. The great majority of EMA observations were within the hours proposed, with only 1,15% endorsing "10 h or more" of sleep time.

Behavioral Assessment

Mood

Depressive symptoms were assessed using the Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CESD) for the French population (Radloff, 1977). This scale consists of a self-report questionnaire containing 20 items which evaluate the frequency of symptoms or behaviors associated with depression. A score greater than 16 is suggestive of clinically significant depression and was applied as an exclusion criterion. In order to collect information about the inter-daily fluctuations of participant's mood, we used EMA through the question: "To what degree do you feel happy now?" with responses recorded on a Likert scale of 1 (not at all) to 7 (extremely). This evaluation followed the self-reported TST questionnaire each morning at the first assessment.

Cognition

Global cognitive functions were controlled using the Mini Mental State Examination (Folstein et al., 1975). It includes 30 questions evaluating different cognitive dimensions such as time and space orientation, working memory, learning, attention, and language. A score inferior to 24 indicates poor cognitive functioning (Oosterman et al., 2008). As it might influence sleep perception, we assessed inter-daily fluctuations of episodic memory through EMA. This test consisted of the presentation of a list of 10 words followed by an immediate recall task and it occurred randomly over the course of the day.

Statistical Analysis

Simultaneous utilization of actigraphy and EMA allowed us to obtain several measurement points per participant. Each night was then associated with an objective TST, SE, subjective TST

as well as mood and episodic memory evaluations measured the following day. The agreement between subjective and objective TST was explored using a paired *t*-test. Considering that most of participants in the current study under and overestimated their TST over the week, an absolute difference between subjective and objective TST was calculated in order to obtain the magnitude of the discrepancy for each pair of observations.

To study the relationship between the magnitude of the discrepancy and SE, mood state and memory level, we used a multiple linear regression analysis using the magnitude of the discrepancy as outcome variable. We investigated possible confounds in our analyses; in that mood state assessed by EMA can be influenced by sleep duration and quality evaluated by actigraphy and memory level. For this, linear regression analysis was replicated by defining mood state as outcome variable. All analyses were performed with the IBM SPSS Statistics v.20 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Finally, we used hierarchical linear modeling which is analogous to standard regression analyses but adjusted for dependencies among observations generated by each individual. The γ coefficients from these models represent the pooled within-person association between the predictor and the occurring outcome, *t*-ratios are the test statistic values for the null hypotheses that corresponding parameters are equal to zero. The outcome variable was defined as the magnitude of the discrepancy and age, gender, SE, mood state, and memory level as predictors. We also replicated our model by defining mood state as outcome variable. These analyses were conducted using HLM, version 6.03 (Scientific Software International, Inc., Skokie, IL, USA).

RESULTS

A flow-chart of participant selection is provided in **Figure 1**. From the initial cohort of 82 subjects, 45 participants (19 women and 26 men, mean age 75) were studied. Together, participants included in the study contributed to 175 valid nights for evaluation.

Subjects who visited the research center but refused to participate in the study were significantly similar in age ($p = 0.180$, *t*-test), sex ($p = 0.892$, Chi square test), MMSE ($p = 0.275$, *t*-test) and CESD ($p = 0.569$, *t*-test). Demographic, sleep and behavioral data of the studied sample and the comparison between objective and subjective evaluations are presented in **Table 1**. On average, the magnitude of the difference between objective and subjective TST was 1 h and 29 min ($p < 0.001$).

Multiple regression analysis indicated that this magnitude was negatively associated with positive mood ($\beta = -0.281$; 95% CI: $-0.509, -0.161$; $p < 0.001$) but was not significantly associated with SE ($\beta = -0.004$; 95% CI: $-0.024, 0.023$; $p = 0.962$) or memory performance ($\beta = 0.005$; 95% CI: $-0.105, 0.113$; $p = 0.947$). In the second model, no association was found between mood states and actigraphic TST ($\beta = 0.032$; 95% CI: $-0.116, 0.176$; $p = 0.687$), SE ($\beta = -0.085$; 95% CI: $-0.032,$

TABLE 1 | Demographic, sleep and behavioral data.

Variables	Mean	±SEM	Minimum	Maximum
Demographic data				
¹ Age	75.39	±0.62	64	88
¹ Gender (female)	42 %			
Sleep data				
¹ Underestimation (%subjects)	62 %			
¹ Overestimation (%subjects)	02 %			
¹ Mixed (%subjects)	36 %			
² Actigraphic total sleep time	08:09***	±00:05	04:39	10:55
² Self-report total sleep time	06:40***	±00:06	02:00	10:00
² Sleep Efficiency	87.25	±00.60	52.8	97.5
Behavioral data				
¹ CESD	03.4	±0.52	0	12
² Happiness	05.5	±0.08	1	7
¹ MMSE	27.7	±0.25	24	30
² Episodic memory	05.0	±0.13	1	10

*** $p < 0.001$ paired t -test; ¹ $n = 45$ subjects; ² $n = 175$ nights; SEM, standard error of the mean.

0.009; $p = 0.280$) or memory level ($\beta = -0.057$; 95% CI: $-0.130, 0.059$; $p = 0.454$).

In order to account for within-subject dependence of observations, we also used multilevel modeling (Table 2). We observed a significant association between the magnitude of the discrepancy and mood states in that the more negative the state of mood was, the greater the discrepancy between the subjective and objective sleep durations was ($p = 0.020$). No association was found with the magnitude of the discrepancy and age ($p = 0.247$), gender ($p = 0.100$), SE ($p = 0.883$) and memory performance ($p = 0.438$).

This within-person association of the magnitude of the discrepancy and mood was not affected by age ($\Upsilon = -0.015$, $SE = 0.021$; t ratio = -0.742 ; $p = 0.462$) or gender ($\Upsilon = -0.040$, $SE = 0.243$; t ratio = -0.165 ; $p = 0.870$). Moreover, we did not find an association between mood state and age ($\Upsilon = -0.023$, $SE = 0.043$; t ratio = -0.532 ; $p = 0.597$), gender ($\Upsilon = -0.327$, $SE = 0.301$; t ratio = -1.084 ; $p = 0.284$), actigraphic TST ($\Upsilon = 0.081$, $SE = 0.071$; t ratio = 1.141 ; $p = 0.260$), SE ($\Upsilon = -0.006$, $SE = 0.010$; t ratio = -0.611 ; $p = 0.544$), or memory level ($\Upsilon = -0.007$, $SE = 0.029$; t ratio = -0.244 ; $p = 0.809$).

TABLE 2 | Demographic, sleep quality, mood, and cognition as predictor of the magnitude of the discrepancy.

Assessment variable	Υ coefficient	SE	df	t ratio
Magnitude of the discrepancy				
Age	0.052	0.044	42	1.174
Gender	0.487	0.288	42	1.689
Sleep efficiency	-0.003	0.019	44	-0.148
Happiness	-0.271	0.112	44	-2.420*
Episodic memory	0.050	0.064	44	0.782

* $p < 0.05$.

DISCUSSION

The principal aim of this pilot study was to identify determinants of the discrepancy between objective and subjective measures of TST in older adults. In our sample of 45 community-dwelling elderly persons, we observed a significant discrepancy between sleep quantity evaluated by actigraphy and EMA. We found that 61% of participants' nights had a magnitude of discrepancy superior to 1 h in estimation of sleep when compared to the actigraphy-based objective measure of TST. Importantly, the magnitude of this discrepancy was negatively associated with the subjective degree of positive mood at the time of awakening. There was no association between the magnitude of this discrepancy with age, gender, SE, or memory performance.

The current findings concur with previous reports indicating a discrepancy between objective and subjective measures of TST (Regestein et al., 2004; Silva et al., 2007; Lauderdale et al., 2008; Van Den Berg et al., 2008; Kline et al., 2010). As suggested by the literature, we did not use Pearson correlations to describe the concordance between subjective and objective measures because such coefficients assess only the linear relationship which may exist between two variables and not the extent of their agreement. All studies to date that have compared actigraphy and self-report measures have also averaged their results by individual, over a period of days. Such averaging of daily life variables ignores the fluctuations existing within individuals (Swendsen et al., 2000, 2011) and therefore provides less accurate indications of day-to-day phenomena.

Based on analyses of both between and within-person variance, several variables suspected to explain sleep misestimation were examined. Concerning the possibility that sleep duration estimates can be mediated by global cognitive functioning (Van Den Berg et al., 2008), we evaluated episodic memory capacity in light of evidence that this cognitive function shows a linear life-long decline (Hedden and Gabrieli, 2004). However, by assessing episodic memory performances each day through EMA, we observed that short term memory was not significantly implicated as an explanation for the difference between subjective and objective measures of sleep in older adults. This suggests that sleep duration misestimation may not be related simply to an inability to remember the number of hours slept. Sleep quality might represent another possible factor of the misestimation of sleep duration (Van Den Berg et al., 2008). In the current study we evaluated SE, an actigraphic indicator of sleep quality, and we did not observe any association between sleep misestimation and SE. It is important to note, however, that our sample was free of sleep complaints that had led to a diagnosis of sleep disorders, sleep medication and depressive symptoms. Considering the high comorbidity between these conditions with cognitive impairment, neuropsychological performances and SE, this result may be considered as consistent with previous findings (Dawson et al., 2008; Yaffe et al., 2011).

In the current study, we report an influence of mood states on the discrepancy between objective and subjective measures. This result is consistent with previous investigations suggesting associations between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), which is the most widely used self-report scale to assess subjective

sleep parameters, and depressive symptoms, stress and anxiety (Grandner et al., 2006; Buysse et al., 2008). Although these studies showed a link between subjective sleep and mood, none of them evaluated the association of objective sleep duration and quality with mood. Our supplemental analyses showed that mood states were not influenced by sleep quantity or sleep quality evaluated by actigraphy the previous night. However, actigraphy cannot give insights into sleep architecture and it is possible that, for example, slow wave sleep adversely affects mood leading to the underestimation of total sleep duration (Bonnet, 1985; Finan et al., 2015). In addition, in our study mood was not associated with demographic variables and episodic memory. These results strengthen our primary hypothesis that a subjective feeling of insufficient sleep duration may be due to negative mood at the moment of sleep estimation. Considering that aging is associated with more positive overall emotional well-being and with greater emotional stability (Carstensen et al., 2011), any bias introduced by emotional instability is likely to have been small.

Actigraphy is being used increasingly in clinical and research studies as it has the advantage of providing objective information on sleep habits for several days consecutively in the patient's natural sleep environment. Despite the fact that actigraphy has been validated in healthy subjects (Sadeh et al., 1995; Ancoli-Israel et al., 2003), it is not an exact sleep-wake indicator. It may slightly overestimate sleep in the case of participants resting quietly in their bed but who are actually awake, but this potential overestimation is probably limited to a matter of minutes (Sadeh and Acebo, 2002). Considering that the majority of our data reflects underestimation of sleep for a period longer than 1 h, bias introduced by the actigraphy device is likely to have been minor.

Concerning EMA, the feasibility of electronic ambulatory assessments has been previously demonstrated in healthy geriatric samples, as well as in elderly patients with neurological disorders (Cain et al., 2009; Johnson et al., 2009a,b). The benefits of EMA include the ability to provide momentary assessments of memory performance that may influence subjective evaluations, and the assessments provided in real-time reduce retrospective biases that may characterize other research methods. To our knowledge, the current study is the first to use computerized methods capable of confirming the temporal nature of associations between the magnitude of the discrepancy and its possible determinants in daily life.

REFERENCES

- Allard, M., Husky, M., Catheline, G., Pelletier, A., Dilharreguy, B., Amieva, H., et al. (2014). Mobile technologies in the early detection of cognitive decline. *PLoS ONE* 9:e112197. doi: 10.1371/journal.pone.0112197
- Ancoli-Israel, S., Cole, R., Alessi, C., Chambers, M., Moorcroft, W., and Pollak, C. P. (2003). The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep* 26, 342–392.
- Benito-León, J., Louis, E. D., Villarejo-Galende, A., Romero, J. P., and Bermejo-Pareja, F. (2014). Long sleep duration in elders without dementia increases risk of dementia mortality (NEDICES). *Neurology* 83, 1530–1537. doi: 10.1212/WNL.0000000000000915
- Bonnet, M. H. (1985). Effect of sleep disruption on sleep, performance, and mood. *Sleep* 8, 11–19.
- Bonnet, M. H. (2011). "Acute sleep deprivation," in *Principles and Practice of Sleep Medicine*, eds M. H. Kryger, T. Roth, and W. C. Dement (Philadelphia, PA: Saunders), 54–66.
- Bouisson, J., and Swendsen, J. (2003). Routinization and emotional well-being: an experience sampling investigation in an elderly French sample. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 58, 280–282. doi: 10.1093/geronb/58.5.P280
- Buysse, D. J., Hall, M. L., Strollo, P. J., Kamarck, T. W., Owens, J., Lee, L., et al. (2008). Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *J. Clin. Sleep Med.* 4, 563–571.

Despite its increasing relevance to elderly populations, sleep remains a complex phenomenon to measure. Recent reviews suggest that health outcomes associated with sleep duration, in particular cognitive impairments, depend on how sleep duration is evaluated (Devore et al., 2016; Lauderdale et al., 2016). Considering the high prevalence of health outcomes associated with self-reported sleep duration, it may measure an important aspect of health that is not captured by objective techniques. It is important to note that this pilot-study utilized a sample of moderate size and we believe that further studies are needed to confirm our results in a larger cohort of elderly people. In addition, extending research of the discrepancy between both subjective and objective sleep evaluations throughout the lifespan would allow a better comprehension of this phenomenon. This research completes previous studies showing a discrepancy between both methods of sleep duration but also those reporting that perceived sleep quality is also different from what is objectively measured (Grandner et al., 2006; Buysse et al., 2008; Landry et al., 2015). These results could have important implications for epidemiologic studies examining sleep as a risk factor for morbidity and mortality.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MB, CC, WM, GC, and KP designed research. MB performed statistical analyses. PS and JS developed Ecological Momentary Assessment devices. MB, CC, WM, and JS wrote the paper.

FUNDING

The AMI project was funded by AGRICA (CAMARCA, CRCCA, CCPMA PREVOYANCE, CPCEA, AGRI PREVOYANCE), Mutualité Sociale Agricole (MSA) de Gironde, Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole (CCMSA), and Caisse Nationale pour la Solidarité et l'Autonomie (CNSA). The AMImage2 project was supported by grants from DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins) and the association France Alzheimer.

ACKNOWLEDGMENT

We are grateful to Caroline Buisson for her technical assistance.

- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., and Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 28, 193–213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
- Cain, A. E., Depp, C. A., and Jeste, D. V. (2009). Ecological momentary assessment in aging research: a critical review. *J. Psychiatr. Res.* 43, 987–996. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.01.014
- Camargos, E. F., Louzada, F. M., and Nóbrega, O. T. (2013). Wrist actigraphy for measuring sleep in intervention studies with Alzheimer's disease patients: application, usefulness, and challenges. *Sleep Med. Rev.* 17, 475–488. doi: 10.1016/j.smrv.2013.01.006
- Carstensen, L. L., Turan, B., Scheibe, S., Ram, N., Ersner-Hershfield, H., Samanez-Larkin, G. R., et al. (2011). Emotional experience improves with age: evidence based on over 10 years of experience sampling. *Psychol. Aging* 26, 21–33. doi: 10.1037/a0021285
- Cespedes, E. M., Hu, F. B., Redline, S., Rosner, B., Alcantara, C., Cai, J., et al. (2016). Comparison of self-reported sleep duration with actigraphy: results from the hispanic community health study/study of Latinos Sueño Ancillary Study. *Am. J. Epidemiol.* 183, 561–573. doi: 10.1093/aje/kwv251
- Cosin, C., Sibon, I., Poli, M., Allard, M., Debruxelles, S., Renou, P., et al. (2015). Circadian sleep/wake rhythm abnormalities as a risk factor of a poststroke apathy. *Int. J. Stroke* 10, 710–715. doi: 10.1111/ijvs.12433
- Dawson, J., Boyle, J., Stanley, N., Johnsen, S., Hindmarch, I., and Skene, D. J. (2008). Benzodiazepine-induced reduction in activity mirrors decrements in cognitive and psychomotor performance. *Hum. Psychopharmacol.* 23, 605–613. doi: 10.1002/hup.961
- Devore, E. E., Grodstein, F., and Schernhammer, E. S. (2016). Sleep duration in relation to cognitive function among older adults: a systematic review of observational studies. *Neuroepidemiology* 46, 57–78. doi: 10.1159/000442418
- Ellis, B. W., Johns, M. W., Lancaster, R., Raptopoulos, P., Angelopoulos, N., and Priest, R. G. (1981). The St. Mary's Hospital sleep questionnaire: a study of reliability. *Sleep* 4, 93–97.
- Finan, P. H., Quartana, P. J., and Smith, M. T. (2015). The effects of sleep continuity disruption on positive mood and sleep architecture in healthy adults. *Sleep* 38, 1735–1742. doi: 10.5665/sleep.5154
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Golder, S. A., and Macy, M. W. (2011). Diurnal and seasonal mood vary with work, sleep, and daylength across diverse cultures. *Science* 333, 1878–1881. doi: 10.1126/science.1202775
- Grandner, M. A., Kripke, D. F., Yoon, I.-Y., and Youngstedt, S. D. (2006). Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index: investigation in a non-clinical sample. *Sleep Biol. Rhythms* 4, 129–139. doi: 10.1111/j.1479-8425.2006.00207.x
- Hedden, T., and Gabrieli, J. D. E. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 87–96. doi: 10.1038/nrn1323
- Jewett, M. E., Wyatt, J. K., Ritz-De Cecco, A., Khalsa, S. B., Dijk, D. J., and Czeisler, C. A. (1999). Time course of sleep inertia dissipation in human performance and alertness. *J. Sleep Res.* 8, 1–8. doi: 10.1111/j.1365-2869.1999.00128.x
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540–545.
- Johnson, E. I., Grondin, O., Barrault, M., Faytout, M., Helbig, S., Husky, M., et al. (2009a). Computerized ambulatory monitoring in psychiatry: a multi-site collaborative study of acceptability, compliance, and reactivity. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 18, 48–57. doi: 10.1002/mpr.276
- Johnson, E. I., Sibon, I., Renou, P., Rouanet, F., Allard, M., and Swendsen, J. (2009b). Feasibility and validity of computerized ambulatory monitoring in stroke patients. *Neurology* 73, 1579–1583. doi: 10.1212/WNL.0b013e318c0d466
- Kahn, M., Sheppes, G., and Sadeh, A. (2013). Sleep and emotions: bidirectional links and underlying mechanisms. *Int. J. Psychophysiol.* 89, 218–228. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.05.010
- Kline, C. E., Zielinski, M. R., Devlin, T. M., Kripke, D. F., Bogan, R. K., and Youngstedt, S. D. (2010). Self-reported long sleep in older adults is closely related to objective time in bed. *Sleep Biol. Rhythms* 8, 42–51. doi: 10.1111/j.1479-8425.2009.00422.x
- Knutson, K. L. (2012). Does inadequate sleep play a role in vulnerability to obesity? *Am. J. Hum. Biol.* 24, 361–371. doi: 10.1002/ajhb.22219
- Landry, G. J., Best, J. R., and Liu-Ambrose, T. (2015). Measuring sleep quality in older adults: a comparison using subjective and objective methods. *Front. Aging Neurosci.* 7:166. doi: 10.3389/fnagi.2015.00166
- Lauderdale, D. S., Chen, J.-H., Kurina, L. M., Waite, L. J., and Thisted, R. A. (2016). Sleep duration and health among older adults: associations vary by how sleep is measured. *J. Epidemiol. Community Health* 70, 361–366. doi: 10.1136/jech-2015-206109
- Lauderdale, D. S., Knutson, K. L., Yan, L. L., Liu, K., and Rathouz, P. J. (2008). Sleep duration: how well do self-reports reflect objective measures? The CARDIA Sleep Study. *Epidemiology* 19, 838–845. doi: 10.1097/EDE.0b013e318187a7b0
- Lo, J. C., Groeger, J. A., Cheng, G. H., Dijk, D.-J., and Chee, M. W. L. (2016). Self-reported sleep duration and cognitive performance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 17, 87–98. doi: 10.1016/j.sleep.2015.08.021
- Netzer, N. C., Stooohs, R. A., Netzer, C. M., Clark, K., and Strohl, K. P. (1999). Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann. Intern. Med.* 131, 485–491. doi: 10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00041
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., and Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 27, 1255–1273.
- Oosterman, J., van Harten, B., Vogels, R., Gouw, A., Weinstein, H., Scheltens, P., et al. (2008). Distortions in rest-activity rhythm in aging relate to white matter hyperintensities. *Neurobiol. Aging* 29, 1265–1271. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.014
- Pérez, K., Matharan, F., Allard, M., Amieva, H., Baldi, I., Barberger-Gateau, P., et al. (2012). Health and aging in elderly farmers: the AMI cohort. *BMC Public Health* 12:558. doi: 10.1186/1471-2458-12-558
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D scale a self-report depression scale for research in the general population. *Appl. Psychol. Meas.* 1, 385–401. doi: 10.1177/014662167700100306
- Regestein, Q. R., Friebely, J., Shifren, J. L., Scharf, M. B., Wiita, B., Carver, J., et al. (2004). Self-reported sleep in postmenopausal women. *Menopause* 11, 198–207. doi: 10.1097/01.GME.0000097741.18446.3E
- Sadeh, A. (2011). The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med. Rev.* 15, 259–267. doi: 10.1016/j.smrv.2010.10.001
- Sadeh, A., and Acebo, C. (2002). The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep Med. Rev.* 6, 113–124. doi: 10.1053/smrv.2001.0182
- Sadeh, A., Hauri, P. J., Kripke, D. F., and Lavie, P. (1995). The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. *Sleep* 18, 288–302.
- Silva, G. E., Goodwin, J. L., Sherrill, D. L., Arnold, J. L., Bootzin, R. R., Smith, T., et al. (2007). Relationship between reported and measured sleep times: the sleep heart health study (SHHS). *J. Clin. Sleep Med.* 3, 622–630.
- Swendsen, J., Ben-Zeev, D., and Granholm, E. (2011). Real-time electronic ambulatory monitoring of substance use and symptom expression in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 168, 202–209. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10030463
- Swendsen, J. D., Tennen, H., Carney, M. A., Affleck, G., Willard, A., and Hromi, A. (2000). Mood and alcohol consumption: an experience sampling test of the self-medication hypothesis. *J. Abnorm. Psychol.* 109, 198–204. doi: 10.1037/0021-843X.109.2.198
- Van Den Berg, J. F., Van Rooij, F. J. A., Vos, H., Tulen, J. H. M., Hofman, A., Miedema, H. M. E., et al. (2008). Disagreement between subjective and actigraphic measures of sleep duration in a population-based study of elderly persons. *J. Sleep Res.* 17, 295–302. doi: 10.1111/j.1365-2869.2008.00638.x
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., et al. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 342, 373–377. doi: 10.1126/science.1241224

Yaffe, K., Laffan, A. M., Harrison, S. L., Redline, S., Spira, A. P., Ensrud, K. E., et al. (2011). Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA* 306, 613–619. doi: 10.1001/jama.2011.1115

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2016 Baillet, Cosin, Schweitzer, Pérès, Catheline, Swendsen and Mayo. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

IV. Conclusion

Les différentes analyses exploratoires effectuées indiquent que les participants de notre population présentent un cycle veille/sommeil et un sommeil préservés. La préservation de ces paramètres pourrait provenir de l'exclusion des individus présentant des pathologies du sommeil diagnostiquées comme l'apnée. En effet, elle est associée à une fragmentation importante du sommeil due à l'occurrence d'éveils brefs et répétés au cours de la nuit (Slater and Steier, 2012). Dans cette population préservée, nous retrouvons une association entre le cycle veille/sommeil, le sommeil, et le fonctionnement cognitif, particulièrement la mémoire épisodique. De manière générale, nous n'observons aucune relation entre l'âge et les paramètres de cycle veille/sommeil et de sommeil. Cependant, les effets de l'âge décrits dans la littérature sont des études en vie entière et non sur des populations de plus de 65 ans (Huang et al., 2002; Ohayon et al., 2004). Comme mentionnés dans l'étude d'Ohayon et collaborateurs, ces effets seraient atténués après 60 ans (Ohayon et al., 2004), pouvant expliquer l'absence d'association dans notre population. De plus, l'effet du sexe sur la qualité de sommeil que nous observons est fréquemment rapporté et serait associé à plusieurs facteurs psychosociaux et physiologiques, notamment à la diminution de sécrétion de la testostérone chez les hommes (Mallampalli and Carter, 2014; Mander et al., 2017a pour revues). La différence de stabilité du cycle veille/sommeil entre les hommes et les femmes a également été rapportée au sein d'autres populations (Luik et al., 2013), suggérant que les femmes présentent un cycle d'activité plus stable et donc plus « routinier » que celui des hommes. Cette différence peut être expliquée par un facteur générationnel ou encore le mode de vie rural de notre population (entretien de la maison et préparation des repas par les femmes par exemple). De plus, nous avons observé que les femmes présentent une activité diurne supérieure à celle des hommes. Ce résultat ne peut pas être expliqué par l'âge car aucune différence n'existe entre ces deux groupes mais les femmes présentent un IMC plus faible que celui des hommes ($25,4 \pm 0,6$ contre $26,9 \pm 0,4$, $p = 0,030$, analyse de variance). Compte tenu de la relation qui existe entre le cycle veille/sommeil, le sommeil et l'IMC (Luik et al., 2013), l'effet du sexe sur la stabilité du cycle veille/sommeil, la fragmentation du sommeil et l'activité diurne pourrait en partie être sous-tendu par cette différence.

Afin de mettre en évidence l'intérêt d'utiliser une méthode d'enregistrement objective du sommeil en population, nous avons, dans l'article 1, comparé la durée de sommeil mesurée nuit par nuit de manière objective par actimétrie et de manière subjective par EMA au sein d'un groupe de 45 participants de la population AMImage2. En accord avec la littérature, nous avons observé que la durée de sommeil rapportée subjectivement au travers des questionnaires en EMA n'est pas en accord avec les mesures objectives du sommeil en actimétrie (différence

moyenne de 1 h 30). Nous avons par la suite montré que la **différence entre ces deux techniques de mesure - subjective contre objective - est fortement influencée par l'état émotionnel de l'individu**. En effet, plus la personne est « triste » plus le désaccord entre les deux techniques est élevé. Non présentées dans l'article, des analyses supplémentaires ont également montré que plus la personne est « triste » plus elle rapporte un sommeil de mauvaise qualité (t ratio = 6,424, $p < 0,001$). Cette étude souligne ainsi l'intérêt d'utiliser une méthode d'évaluation objective du sommeil en population. Ce résultat est d'autant plus important qu'il a été observé au sein d'un groupe de personnes âgées présentant un score cognitif global (MMSE) supérieur à 24, pas de symptomatologie dépressive (score CES-D inférieur à 16) et ne rapportant ni traitements médicamenteux pour le sommeil ni pathologies du sommeil diagnostiquées. Ainsi, les questionnaires de sommeil semblent capturer un autre aspect du sommeil non détecté par les mesures objectives. Il est possible par exemple qu'ils reflètent la satisfaction face à son propre sommeil et ce de manière indépendante de la réalité. Selon une étude française, 18,6% des personnes âgées de 65 à 75 ans se disent en effet insatisfaits de leur sommeil (Beck et al., 2007). Malgré l'utilisation importante de ces questionnaires et en particulier du PSQI au sein des études épidémiologiques, leur validité face à des mesures objectives du sommeil obtenues en polysomnographie ou actimétrie reste limitée. La cause de cette différence réside probablement dans la nature de la population étudiée. En effet, dans son article princeps, Buysse et collaborateurs ont montré qu'un score supérieur à 5 au PSQI permettait d'identifier 88,5% des patients insomniaques ou présentant un trouble dépressif majeur vis-à-vis d'individus ne rapportant aucune plainte de sommeil (Buysse et al., 1989). Toutefois, la plainte de sommeil mesurée par ce type de questionnaire est différente dans le cadre clinique et de recrutement en population pour des études épidémiologiques. En effet, lorsqu'un individu décide par lui-même d'aller consulter un spécialiste à propos de son sommeil, la plainte devient alors la principale motivation de consultation à tel point qu'elle représente un handicap pour le plaignant. *A contrario*, lorsque la plainte de sommeil est évaluée en population générale dans les études épidémiologiques, elle n'a dans la plupart des cas pas fait l'objet d'une consultation, et de ce fait n'a pas la même signification. Ainsi, la plainte de sommeil relevée en clinique serait probablement plus proche du sommeil réel et donc plus associée à l'enregistrement du sommeil que celle mesurée en population générale. Ce type de différence est similaire à celle observée vis-à-vis de la plainte mnésique et la difficulté de déterminer un concept de MCI en population générale. Notre analyse suggère que la plainte de sommeil en population générale est plus influencée par l'état émotionnel de l'individu que par le sommeil en lui-même. Cependant, il est nécessaire de pouvoir étudier les effets du sommeil sur la cognition au sein de larges populations et, malgré leur manque de validité, ces

informations proviennent principalement des études épidémiologiques utilisant pour la plupart des questionnaires de sommeil.

**PARTIE 3 : CYCLE VEILLE/SOMMEIL ET MODIFICATIONS
CEREBRALES AU COURS DU VIEILLISSEMENT**

I. Revue de la littérature

Bien que le vieillissement soit associé à de nombreuses modifications cérébrales de la substance grise et de la substance blanche (Lockhart and DeCarli, 2014), peu d'études ont évalué leur relation avec les modifications du sommeil et du cycle veille/sommeil chez les individus âgés.

a. Etudes en *post-mortem*

Deux études histopathologiques récentes ont mis en évidence une relation entre le sommeil, le cycle veille/sommeil - enregistrés par actimétrie - et le nombre de neurones au sein de régions cérébrales impliquées dans la maintenance des états de veille et de sommeil ainsi qu'à leur alternance. Lim et collaborateurs ont montré qu'une mauvaise qualité de sommeil était associée à une diminution du nombre de neurones galaninergiques au sein du noyau intermédiaire chez les individus âgés ; cette relation était observée aussi bien chez les individus âgés non déments que déments (Lim et al., 2014). Le noyau intermédiaire chez l'Homme serait l'homologue du noyau ventrolatéral préoptique du rat (Lim et al., 2014). Chez l'animal, ce noyau, galaninergique et GABAergique, joue un rôle clé dans le maintien du sommeil (Sherin et al., 1996; Szymusiak et al., 1998). Une lésion neurotoxique de cette région induit en effet une diminution de 60 à 70% des ondes delta associée à une diminution de 50 à 60% du temps de sommeil lent (Lu et al., 2000). Ce noyau projette sur la majorité des régions du système d'éveil, particulièrement au niveau du noyau tubéromammillaire de l'hypothalamus (Sherin et al., 1996; Steininger et al., 2001). En revanche, dans cette étude, Lim et collaborateurs ont observé que la qualité de sommeil n'était pas associée au nombre de neurones au sein de deux autres populations - neurones exprimant le peptide vasoactif intestinal et ceux exprimant la combinaison de peptides aginine-vasopressine - du noyau suprachiasmatique, suggérant une spécificité anatomique de leurs résultats au sein du noyau intermédiaire (Lim et al., 2014). Cette même équipe a observé par la suite qu'une faible amplitude du cycle veille/sommeil était associée à une diminution du nombre de neurones exprimant le peptide vasoactif intestinal au sein du noyau suprachiasmatique chez les individus âgés (Wang et al., 2015).

De manière plus générale, une faible durée de sommeil lent profond évaluée par polysomnographie a été associée à une atrophie cérébrale plus importante lors de l'autopsie. La diminution de la quantité d'oxygène dans le sang, mesurée grâce à l'indice SpO2 (saturation « pulsée » en oxygène), semblait également être associée à de nombreuses lésions cérébrales incluant les micro-infarctus cérébraux, les corps de Lewy et lorsqu'elle intervient durant le sommeil paradoxal, une gliose ainsi qu'une perte cellulaire au niveau du locus coeruleus (Gelber et al., 2015). Dans une autre étude, une fragmentation du sommeil élevée, mesurée par

actimétrie, était associée à une sévérité plus importante d'artériosclérose et d'infarctus macroscopiques sous-corticaux après autopsie. Les auteurs n'ont cependant observé aucune association avec d'autres lésions cérébrales comme l'athérosclérose, l'angiopathie amyloïde cérébrale ou encore les macro-infarctus corticaux et les micro-infarctus corticaux et sous-corticaux (Lim et al., 2016b).

b. Etudes en Imagerie par Résonance Magnétique

i. Modifications du volume et de l'épaisseur corticale

La diminution de sommeil lent profond au cours du vieillissement serait associée à une diminution de l'épaisseur corticale, majoritairement au niveau des régions frontales (Dubé et al., 2015). Dans une récente étude, Mander et collaborateurs ont comparé l'activité à ondes lentes, le volume du cortex préfrontal médian ainsi que les performances en mémoire épisodique entre des individus jeunes et âgés. Ces différentes analyses et observations leur ont permis de proposer un modèle selon lequel l'atrophie du cortex préfrontal médian serait associée à une diminution de l'activité à ondes lentes chez les individus âgés. Cette diminution d'activité serait à son tour associée à une diminution des capacités de consolidation mnésique. Ils ont également rapporté que l'altération de la consolidation mnésique, observée chez les individus âgés, était associée à une persistance de l'activité hippocampique et une diminution de la connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe et le cortex préfrontal médian durant le processus de remémoration (Box 1 ; Mander et al., 2013).

Par la suite, plusieurs études se sont intéressées à la relation entre la durée et la qualité de sommeil mesurées grâce à des questionnaires et le volume de substance grise (Branger et al., 2016; Lo et al., 2014; Sexton et al., 2014; Spira et al., 2016a; Stoffers et al., 2012). Chez des individus âgés de 18 à 56 ans non insomniaques, la plainte d'un réveil précoce - symptôme relié à l'insomnie - était associé à une diminution de volume au sein de la région orbitofrontale inférieure gauche (Stoffers et al., 2012). Au vu de l'implication de cette région dans l'insomnie chronique (Altena et al., 2010), les auteurs ont émis l'hypothèse que cette région constituait un substratum anatomique spécifique de l'insomnie. Au cours de 8 ans de suivi, Spira et collaborateurs ont observé quant à eux que des durées de sommeil rapportées inférieures et supérieures à 7 heures étaient associées à une diminution de l'épaisseur corticale des régions temporale et frontale majoritairement au sein de l'hémisphère gauche chez 122 individus de 66 ans en moyenne (Spira et al., 2016a). En revanche, Lutsey et collaborateurs n'ont rapporté aucune association entre la quantité de sommeil rapportée et le volume de plusieurs régions cérébrales (hippocampe, régions frontales et pariétales) évaluées 15 ans après au sein d'un groupe de plus de 300 individus (Lutsey et al., 2016). Dans une autre étude, Branger et

collaborateurs ont montré qu'un nombre élevé d'éveils rapporté au cours de la nuit était associé à une diminution de volume au sein de l'insula (Branger et al., 2016). Dans les études précédentes, les relations entre les paramètres de sommeil et l'atrophie cérébrale étaient confinées à quelques régions cérébrales. Cependant, une étude longitudinale récente a décrit un effet plus diffus. En effet, Sexton et collaborateurs ont observé qu'une atrophie importante et diffuse de plusieurs régions cérébrales incluant des régions frontales, pariétales et temporales - évaluée entre le début et le premier suivi de l'étude - était prédictive d'une pauvre qualité de sommeil, évaluée peu de temps après le premier suivi. Dans cette étude, aucune association avec le volume de l'hippocampe n'a été observée (**Figure 14A** ; Sexton et al., 2014). Une étude longitudinale portant sur 66 participants n'a cependant observé aucune relation entre le sommeil mesuré par questionnaire et les modifications de volume de la substance grise sur 2 ans de suivi, bien que ces auteurs ont rapporté une association entre une courte durée de sommeil et une augmentation de la taille ventriculaire (Lo et al., 2014).

A ce jour, seules deux études se sont intéressées à la relation entre la qualité de sommeil mesurée en actimétrie et le volume des régions cérébrales chez des individus âgés. Lim et collaborateurs ont montré qu'une forte fragmentation du sommeil mesurée en actimétrie était associée à une diminution du volume de substance grise, particulièrement au sein des régions orbitales latérales et frontales inférieures au sein d'un groupe de 141 individus. De plus, cette association semblait robuste et indépendante de plusieurs variables telles que l'âge, le sexe, le niveau d'études, la symptomatologie dépressive, différents facteurs cardiovasculaires et l'utilisation de traitements pour le sommeil (**Figure 14B** ; Lim et al., 2016a). Dans une étude récente, Lauriola et collaborateurs ont évalué le sommeil par actimétrie ainsi que le volume de différentes régions cérébrales entre des individus rapportant une plainte cognitive non objectivée par des tests neuropsychologiques (n=32) et des personnes ne présentant aucune plainte (n=38). Ils ont observé que les individus avec une plainte cognitive présentaient une diminution de la qualité de leur sommeil. Cependant, aucune modification du volume cérébral et en particulier du lobe temporal médian n'a été observée (Lauriola et al., 2017). De manière intéressante, ces auteurs ont contrôlé la présence d'apnée du sommeil en utilisant le dispositif ApneaLink Air® contenant une canule nasale, une ceinture thoracique ainsi qu'un oxymètre de pouls. Sous-diagnostiquée en population générale et non prise en compte dans la majorité des études en actimétrie, l'apnée du sommeil est néanmoins associée à des modifications cognitives et cérébrales au cours du vieillissement (Torelli et al., 2011). Si l'on considère que la plainte cognitive constitue un stade préclinique de la maladie d'Alzheimer (Jessen et al., 2014), cette étude suggère donc que les modifications de sommeil précèderaient les modifications cérébrales au sein de cette population (Lauriola et al., 2017).

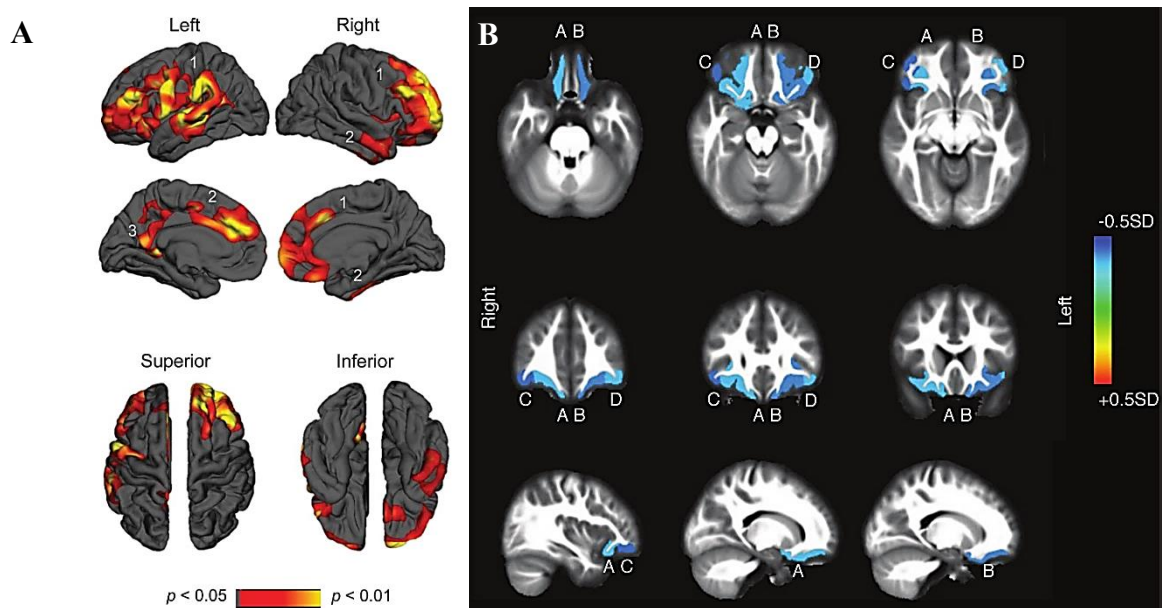


Figure 14. Associations entre la qualité de sommeil et les modifications du volume des régions corticales.

- A. Une faible qualité de sommeil rapportée est associée à une augmentation de l'atrophie corticale au niveau des régions frontales, pariétales et temporales. Adapté de Sexton et al., 2014
- B. Une faible qualité de sommeil mesurée par actimétrie est associée à un volume cortical plus faible au sein des régions orbitofrontales latérales (A et B) et pars orbitalis du gyrus frontal inférieur (C et D). Adapté de Lim et al., 2016a

ii. Modifications de l'intégrité de la substance blanche

De nombreuses études évaluant la relation entre le sommeil, le cycle veille/sommeil et l'intégrité de la substance blanche ont focalisé leur recherche sur la présence d'hypersignaux. Observables sur des IRM pondérées en T2, ces anomalies de signal reflètent des modifications de l'intégrité de la substance blanche. Elles sont très fréquemment observées chez les individus âgés (90% de prévalence chez les personnes de plus de 60 ans) et sont localisées autour des ventricules cérébraux (en périventriculaire) ou dans la substance blanche profonde (de Leeuw et al., 2001). Il a été montré que ces hypersignaux sont associés à de nombreuses modifications tissulaires incluant de la démyélinisation, des pertes axonales et de la gliose (Fazekas et al., 1993) et une multitude de facteurs de risque vasculaire comme l'hypertension, le diabète ou encore le tabac (Jeerakathil et al., 2004). Il est admis aujourd'hui que les hypersignaux de la substance blanche sont reliés à des processus pathologiques vasculaires et en particulier à la maladie des petits vaisseaux (Pantoni, 2002). Leur présence a été associée à une longue durée de sommeil rapportée seulement chez les individus diabétiques (Ramos et al., 2014) ainsi qu'à une pauvre qualité de sommeil évaluée grâce au PSQI (Del Brutto et al., 2015). Yaffe et collaborateurs ont montré, au sein d'une population de plus de 600 individus de 45 ans en

moyenne, qu'une faible durée de sommeil rapportée (inférieure à 6 heures) était associée à une altération de la substance blanche mesurée après 5 ans de suivi (Yaffe et al., 2016). Cette altération incluait une augmentation du volume des hypersignaux en région pariétale ainsi que de la vitesse de diffusion des molécules d'eau (diffusivité moyenne) mesurée en imagerie de diffusion (Box 2) au sein des régions frontales, pariétales et temporales. Les modifications de fraction d'anisotropie initialement observées dans les régions occipitales et pariétales n'étaient plus significatives après ajustement par des facteurs démographiques (âge, sexe, ethnie, niveau d'études), cardiovasculaires (hypertension, accident vasculaire cérébral ou ischémique transitoire, usage de tabac et activité physique) et par la symptomatologie dépressive. De manière intéressante, ces auteurs n'ont cependant rapporté aucune association entre la durée de sommeil et les performances cognitives dans cette population. Dans une autre étude, Sexton et collaborateurs ont observé qu'une mauvaise qualité de sommeil mesurée par le PSQI sur 448 individus était associée à une modification des paramètres du tenseur de diffusion (fraction d'anisotropie, diffusion axiale et radiale ; Box 2), majoritairement au niveau des régions frontales (**Figure 15** ; Sexton et al., 2017). En subdivisant les différents items du PSQI, cette observation était uniquement retrouvée pour la latence d'endormissement. De plus, aucune association n'a été rapportée avec le volume des hypersignaux et le nombre de fois où les participants ont rapporté une mauvaise qualité de sommeil sur 16 ans. Dans cet échantillon, les individus ayant une mauvaise qualité de sommeil ne différaient pas en termes de fonctionnement cognitif par rapport à des individus dont la qualité de sommeil était supérieure. Pour finir, Lutsey et collaborateurs n'ont rapporté aucune association entre la quantité de sommeil perçue et le volume des hypersignaux de la substance blanche évalué 15 ans après au sein d'un groupe de plus de 300 participants (Lutsey et al., 2016).

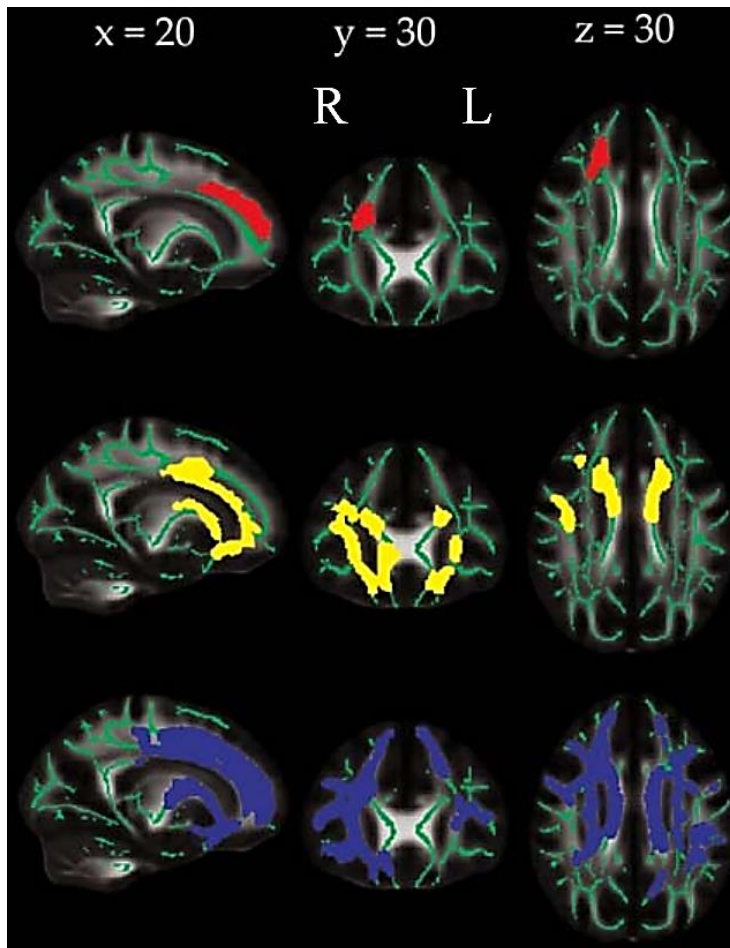


Figure 15. Associations entre la qualité de sommeil rapportée et l'intégrité des faisceaux de substance blanche. Adapté de Sexton et al., 2017

Une faible qualité de sommeil rapportée est associée à une réduction des paramètres du tenseur de diffusion (fraction d'anisotropie en rouge, diffusivité axiale en jaune et radiale en bleu).

Box 2. L'IRM de diffusion

Le cerveau est une structure hautement hiérarchisée assimilable à un réseau. Au sein de ce réseau, les différentes régions cérébrales sont reliées entre elles de manière directe et indirecte. L'IRM de diffusion permet de cartographier les relations directes ou structurelles entre les régions. C'est une technique d'imagerie permettant d'établir une cartographie indirecte *in vivo* de la microstructure de la substance blanche en se basant sur la diffusion des molécules d'eau dans les tissus. Les données obtenues grâce à cette méthode renseignent sur l'organisation des faisceaux de substance blanche (fraction d'anisotropie) ainsi que leur intégrité *via* différents paramètres mesurant la vitesse des molécules d'eau au sein du tissu (diffusivité moyenne, axiale et radiale ; Le Bihan et al., 2001).

De nombreuses études ont observé une diminution globale de l'intégrité de la substance blanche, mesurée à travers les indices de fraction d'anisotropie et de diffusivité, au cours du vieillissement (Sullivan and Pfefferbaum, 2006).

Là encore, seulement deux études ont évalué le lien entre le cycle veille/sommeil mesuré par actimétrie et l'intégrité de la substance blanche chez des individus âgés. Oosterman et collaborateurs ont observé qu'une faible amplitude et stabilité du cycle veille/sommeil, mesurées par actimétrie sur 162 individus, étaient associées à un volume plus important d'hypersignaux profonds au niveau des régions frontales (Oosterman et al., 2008) ; la relation avec l'amplitude du cycle veille/sommeil étant majoritairement associée à une diminution de l'activité durant la journée. Zuurbier et collaborateurs ont quant à eux observé une association entre la fragmentation du cycle veille/sommeil et le volume des hypersignaux de la substance blanche sur plus de 900 individus. Toutefois, aucune association n'a été observée entre le volume des hypersignaux et la stabilité du cycle, la durée de sommeil et la durée des éveils après endormissement (Zuurbier et al., 2015). Ces résultats ne peuvent cependant pas être comparés à l'étude précédente d'Oosterman et collaborateurs en raison de l'absence d'utilisation du paramètre évaluant l'amplitude du cycle veille/sommeil.

Finalement, très peu d'études en neuroimagerie ont décrit les relations entre les paramètres de sommeil et de cycle veille/sommeil objectivés et les modifications structurelles cérébrales chez les individus âgés.

II. Article 2 - Cycle veille/sommeil et altération de l'intégrité de la substance blanche au cours du vieillissement

a. Introduction

Dans cet article, nous avons cherché à déterminer les relations entre les paramètres de cycle veille/sommeil et de sommeil mesurés par actimétrie et le volume de la substance grise ainsi que l'intégrité de la substance blanche chez 58 participants de la population AMImage2. Le volume de la substance grise a été évaluée grâce la technique de Voxel Based Morphometry (VBM) et l'intégrité de la substance blanche grâce aux différents paramètres du tenseur de diffusion et aux volumes des hypersignaux. La sélection des participants pour cette étude est représentée ci-dessous (**Figure 16**).

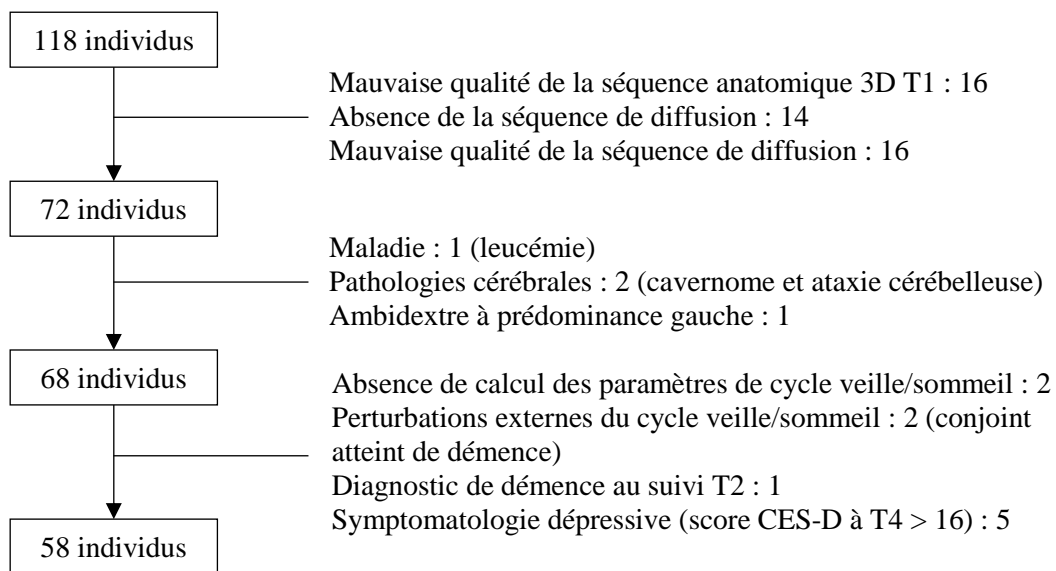


Figure 16. Diagramme de flux des participants AMImage2 inclus dans l'article 2.

b. Article

Activity/rest cycle and disturbances of structural backbone of cerebral networks in aging

Marion Baillet, Bixente Dilharreguy, Karine Pérès, Jean-François Dartigues, Willy Mayo, Gwenaëlle Catheline

NeuroImage 2016



Activity/rest cycle and disturbances of structural backbone of cerebral networks in aging



Marion Baillet^{a,b,*}, Bixente Dilharreguy^{a,b}, Karine Pérès^{c,d}, Jean-François Dartigues^{c,d}, Willy Mayo^{a,b}, Gwenaëlle Catheline^{a,b,e}

^a Université de Bordeaux, INCIA, UMR 5287 – équipe Neuroimagerie et Cognition Humaine, F-33000 Bordeaux, France

^b CNRS, INCIA, UMR 5287 – équipe Neuroimagerie et Cognition Humaine, F-33000 Bordeaux, France

^c Université de Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U1219 – Bordeaux Population Health Research Center, F-33000 Bordeaux, France

^d INSERM, ISPED, Centre INSERM U1219 – Bordeaux Population Health Research Center, F-33000 Bordeaux, France

^e EPHE, PSL Research University, F-33000 Bordeaux, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 May 2016

Accepted 20 September 2016

Available online 21 September 2016

Keywords:

Aging
Diffusion tensor Imaging
Activity/rest cycle
Actigraphy

ABSTRACT

Objective: Although aging is associated with alterations of both activity/rest cycle and brain structure, few studies have evaluated associations between these processes. The aim of this study was to examine relationship between activity/rest cycle quality and brain structural integrity in aging subjects by exploring both grey and white matter compartments.

Material and methods: Fifty-eight elderly subjects (76 ± 0.5 years; 41% female) without dementia, sleep disorders and medications were included in the analysis. Actigraphy was used to measure parameters of activity/rest cycle (24-h amplitude, 24-h fragmentation and 24-h stability) and sleep (total sleep time and sleep fragmentation) over a minimal period of 5 days. Whole brain linear regression analyses were performed on grey matter volumes maps using voxel based morphometry and on white matter integrity using tract based statistics analyses.

Results: A lower 24-h amplitude and a higher sleep fragmentation were independently associated with a reduction of white matter integrity in models including age and gender as covariates. The association between 24-h amplitude and white matter integrity decreased but remained significant in a model accounted for sleep fragmentation, indicating a specific effect of 24-h cycle disturbances. No association with grey matter volumes was observed.

Conclusion: In elderly, not only sleep but also 24-h cycle disturbances were associated with altered structural connectivity. This alteration of structural backbone networks related to activity/rest cycle disturbances in aging might constitute a cerebral frailty factor for the development of cognitive impairment.

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Knowledge on activity/rest cycle and sleep disturbances in aging mainly results from subjective self-reported questionnaires (Buysse et al., 1989; Johns, 1991), easily applied in large epidemiologic or cohort-based investigations. However, these questionnaires are subject to the influence of perception and several studies have illustrated their relative inaccuracy compared to objective measures (polysomnography, PSG), in middle age and older individuals (Buysse et al., 2008, 1991). More recently, technological advances have led to the development of mobile activity

monitoring systems (actigraphy), a non-invasive technique easy to apply in large samples. Actigraphy has been used to objectively assess global activity/rest cycle including measures of daytime activity and sleep over a long-term period in a natural environment. Previous actigraphic studies have demonstrated that aging is not only related to sleep alterations but also to activity/rest cycle disturbances including fragmentation and a reduced amplitude of the cycle (Huang et al., 2002; van Someren et al., 1993). Evidence suggest that activity/rest cycle and sleep disruptions are related to cognitive deficits (Lim et al., 2013, 2012; Luik et al., 2015; Oosterman et al., 2009; Tranah et al., 2011; Walsh et al., 2014) and may represent earliest signs of neurodegenerative diseases (Wulff et al., 2010).

Although post-mortem and magnetic resonance imaging (MRI) investigations have reported widespread age-related changes in brain structure within grey (GM) and white matter (WM; Lockhart

* Correspondence to: Bât. 2A - 2ème étage - Case 22, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.

E-mail address: marion.baillet@u-bordeaux.fr (M. Baillet).

and DeCarli, 2014), few studies have evaluated associations between activity/rest cycle and brain modifications. GM atrophy, either widespread (Sexton et al., 2014) or circumscribed to the inferior prefrontal cortex (Branger et al., 2016; Lim et al., 2016), has been associated with disturbed sleep quality assessed through self-reported and actigraphic measures. Concerning the structural state of WM, research have shown that activity/rest cycle disturbances (fragmentation and reduction of amplitude) were related to WM integrity alterations assessed through WM hyperintensities (WMH; Oosterman et al., 2008; Zuurbier et al., 2015), suggesting an association between activity/rest cycle and cerebrovascular changes.

Diffusion Tensor Imaging (DTI) enables indirect investigation of WM microstructure *via* water diffusion within brain tissues and appears as a sensitive technique to describe age-related modifications of WM (Sullivan and Pfefferbaum, 2006). During aging, a consistent decrease of fractional anisotropy of water diffusion was described in the major WM tracts indicating a decrease of their anatomical coherence (Sullivan and Pfefferbaum, 2006). Moreover, recent research indicate that DTI parameters are modified before the appearance of WMH and therefore would reflect the early phase of WM changes (Maillard et al., 2013; Pelletier et al., 2015). Whereas age-related modifications of WM have been extensively investigated with DTI, relationship between DTI modifications and actigraphic parameters in aging have not been explored yet.

The present study aims to investigate associations of activity/rest cycle assessed through actigraphy with GM atrophy and WM integrity in a population of elderly. Whole brain analyses will be conducted on GM volumes using voxel based morphometry pipeline and on WM integrity using tract based statistics analyses.

2. Material and methods

2.1. Participants

This study is a part of the AMImage research project, started in 2009 as an ancillary study of the AMI (Agrica-MSA-IFR de Santé Publique, Aging Multidisciplinary Investigation) cohort, an epidemiological prospective study on health and aging. The AMI cohort was composed of elderly people, aged ≥ 65 years retired from agriculture and living in rural settings in South-West France. A more detailed description of the AMI cohort is provided elsewhere (Pérès et al., 2012). Study procedures were approved by the regional human research review board and all participants provided written informed consent (CHU de Bordeaux). At the second follow-up of AMImage, MRI sessions were followed by an actigraphic study performed on a sub-sample of participants ($n=91$). Before analyses, all subjects were screened to exclude the following: major physical illness requiring treatment ($n=1$; leukemia), recordings containing less than 5 days ($n=5$), sleep medications ($n=14$), sleep complaints that had led to a diagnosis of sleep disorders ($n=5$), external activity/rest cycle perturbations ($n=2$), diagnosed dementia according to the National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) criteria ($n=1$) and significant depressive symptomatology ($n=5$; CESD > 16). A total of 58 elderly subjects were included in the present study.

2.2. Demographic and clinical variables

Participants' data were collected at home by a neuropsychologist to provide general information (age and gender) *via* questionnaires and to assess global cognitive functions using the Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein et al., 1975) and

depressive symptoms with the Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CESD; Radloff, 1977).

Several clinical vascular risk factors were considered, including presence/absence of hypertension (blood pressure $> 140/90$ mm Hg), of diabetes and of ischemic lesions on MRI images evaluated by a neuroradiologist.

2.3. Activity/rest cycle assessment

Activity/rest cycle was recorded by MotionWatch 8[®] actigraph (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK), equipped with a tri-axial accelerometer. This device was located at the non-dominant wrist during a period of 7 days and 8 nights, in personal environment. Activity was measured in counts (i.e. acceleration episodes) on 60s epoch and data were analyzed with MotionWare[®], version 1.0.3 (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK).

A non-parametric approach was used to quantify the 24-h activity/rest cycle, more suitable than parametric analyses for the quantitative analysis of non-sinusoidal data. According to this type of analysis, three parameters were computed, the 24-h amplitude, the 24-h fragmentation and the 24-h stability (Van Someren et al., 1999). The 24-h amplitude represents the difference between the amount of activity occurring during the daytime period and the one occurring during the nighttime period. A high 24-h amplitude reflects a robust activity/rest cycle. The 24-h fragmentation quantifies the frequency and extent of transitions between activity and rest periods, i.e., the interruption of daytime activity by sleepiness periods and nighttime period by nocturnal arousals. A high 24-h fragmentation is often reported in pathological conditions (Hatfield et al., 2004). The 24-h stability evaluates the repetition of the 24-h activity/rest cycle pattern over 7 days, i.e., the strength of coupling of the activity/rest cycle to supposedly stable environmental synchronizer (Zeitgeber).

Considering sleep analysis, a sensitivity threshold of 40 counts was applied; a movement higher than 40 counts will be classified as active whereas a movement lower than 40 counts will be classified as rest. We reported total sleep time defined as the period between the onset and the offset of sleep minus the time classified as awake by the algorithm. To assess sleep quality, sleep fragmentation was used and calculated as the sum of the percentage of time spent in mobile periods and the percentage of immobile periods less or equal to one minute. Sleep parameters used in actigraphic studies were previously validated against PSG (Sadeh, 2011).

A minimum of 5 days of actigraphic recording was required for these variables to be reliably calculated.

2.4. MRI acquisition

MRI scans were obtained using an ACHIEVA 3T scanner (Philips Medical System, Netherlands) with a SENSE 8-channel head coil. Anatomical high resolution MRI volumes were acquired in transverse plan using a 3D MPRAGE T1-weighted sequence with the following parameters: TR=8.2 ms, TE=3.5 ms, 7-degree flip angle, FOV 256×256 mm², 180 slices, no gap and voxel size of $1 \times 1 \times 1$ mm³. Two diffusion-weighted images (DTI) with opposite polarities were performed using a spin echo single shot EPI sequence with the following parameters: TR=6770 ms, TE=60 ms, 90-degree flip angle, FOV 224×224 mm², 60 slices, no gap and voxel size of $2 \times 2 \times 2$ mm³. One b0 image was acquired and diffusion gradients were applied in 21 non-collinear directions (b-value=1000s/mm²). To increase signal-to-noise ratio, the sequence was repeated in two successive runs for each polarity. All acquisitions were aligned on the anterior commissure-posterior commissure plan (AC-PC). Fluid-attenuated inversion recovery

(FLAIR) images were also obtained with the following parameters: TR=11000 ms, TE=140 ms, TI=2800 ms, 90-degree flip angle, FOV 230 × 172 mm², 24 slices of 5mm of thickness, voxel size 0.72 × 1.20 × 5 mm³.

2.5. MRI processing

2.5.1. Grey volume analysis

Brain volumes were analyzed using the Voxel-Based Morphometry toolbox (VBM8; Ashburner and Friston, 2000) implemented in SPM8. Images were denoised and segmented into grey matter (GM), white matter (WM) and cerebro-spinal fluid (CSF) maps. These maps were warped to the Montreal Neurological Institute (MNI) space with a DARTEL type non-linear registration, modulated to preserve volume information and smoothed using a Gaussian kernel with a full-width half-maximum of 8 mm. Total Intracranial Volume (TIV) was computed as the sum of the GM, WM and CSF volumes.

2.5.2. White matter integrity analysis

DTI images were pre-processed using FMRIB's Diffusion Toolbox in order to produce fractional anisotropy (FA), mean, axial and radial diffusivity (MD, AD and RD) maps. The Tract Based Spatial Statistics (TBSS) pipeline was then applied on FA maps generated during the FDT pre-processing (Smith et al., 2006). A nonlinear registration was applied to align all subjects' FA maps to the FMRIB58_FA template. These maps were projected on a study-specific mean FA skeleton template. This skeleton was created from 260 elderly subjects free of dementia and cerebral pathologies included at the first follow up of AMImage cohort. The same transformations were applied to MD, AD and RD maps.

WMH were obtained by the lesion growth algorithm (Schmidt et al., 2012) as implemented in the Lesion Segmentation Tool (LST) toolbox version 1.1.7 for SPM8. Briefly, FLAIR images were co-registered to T1 images and using intensity distribution of FLAIR images, outliers were detected and lesion belief maps were calculated for each tissue classes (GM, WM and CSF). These maps were then summed up and a lesion growth model was applied to create lesion maps. WMH volumes were extracted and expressed as a percentage of TIV.

2.6. Statistical analyses

2.6.1. Activity/rest cycle: relationship with demographic and clinical variables

Because of the non-normality of measured variables distribution, we performed Spearman correlations to assess relationship between activity/rest cycle and continuous variables namely age, global cognition score, depressive symptoms score and WMH volumes. A Kruskal-Wallis test was used to measure associations of activity/rest cycle with categorical variables namely gender, presence/absence of hypertension, of diabetes and of ischemic lesions. Statistics were performed using the IBM® SPSS® Statistics v.20 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

2.6.2. Activity/rest cycle: relationship with GM volumes

Whole brain analyses were performed using linear regressions with SPM8 to explore associations between activity/rest cycle and GM volumes extracted from VBM8 toolbox. Analyses were adjusted for age, gender and TIV. For all VBM analyses, we used a statistical threshold of $p < 0.05$ after corrections for multiple comparisons (False Discovery Rate, FDR) and a significant threshold cluster of 50 voxels.

2.6.3. Activity/rest cycle: relationship with WM microstructure

Linear regression models using FSL were computed to examine associations between activity/rest cycle and DTI indices. We first

performed four models to describe associations of DTI indices (outcomes) with each activity/rest cycle parameters (predictors), controlling for age and gender. As 24-h amplitude includes measure of nighttime activity and consequently of sleep fragmentation (both parameters are significantly correlated), we then explored which 24-h amplitude or sleep was associated with WM integrity. For this, a fifth linear regression model was computed to test the association of DTI indices with 24-h amplitude (predictor), controlling for age, gender and sleep fragmentation. Finally, to investigate a potential impact of WMH burden, we added total WMH volumes as covariate in our multivariate model. Statistical inference was based on permutation-based statistics with 5000 permutations and threshold-free cluster enhancement (TFCE), with a threshold of $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons. The WM atlas of the Johns Hopkins University was used to label significant results.

3. Results

From the initial cohort, 58 elderly with a mean age of 76 years were analyzed. Characteristics of participants and activity/rest cycle parameters are presented in Table 1.

3.1. Activity/rest cycle: relationship with demographic and clinical variables

Associations of demographic variables with activity/rest cycle (Table 2) revealed that an advanced age was associated with a lower 24-h amplitude ($\rho = -0.280$, $p = 0.033$) and that men presented a 24-h stability lower than women ($K = 15.086$, $p < 0.001$). Considering clinical factors, 24-h amplitude was negatively associated with WMH volumes ($\rho = -0.301$, $p = 0.022$; Table 2) and a trend was observed for sleep fragmentation ($\rho = 0.256$, $p = 0.052$; Table 2). None of the activity/rest cycle parameters were linked with global cognition or depressive symptoms scores, and other vascular risk factors (hypertension, diabetes and ischemic lesions).

Correlations analyses between activity/rest cycle parameters (Table 3) revealed that a less stable cycle (24-h stability) was associated with a higher 24-h fragmentation ($\rho = -0.424$, $p = 0.001$). A lower 24-h amplitude was related to a higher 24-h fragmentation ($\rho = -0.291$, $p = 0.027$) and sleep fragmentation ($\rho = -0.664$, $p < 0.001$).

Table 1
Characteristics of participants and activity/rest cycle parameters.

Variables	Mean ± SEM or %
<i>Demographic data</i>	
Age (years)	76.1 ± 0.5
Female gender	41%
<i>Behavioral data</i>	
MMSE score	27.6 ± 0.2
CESD score	3.3 ± 0.5
<i>Vascular risk factors</i>	
Hypertension	64%
Diabetes	5%
Ischemic lesions	7%
WMH volumes (% TIV)	0.6 ± 0.1
<i>Activity/rest cycle parameters</i>	
24-h amplitude	0.92 ± 0.005
24-h fragmentation	0.77 ± 0.026
24-h stability	0.67 ± 0.015
<i>Sleep parameters</i>	
Total sleep time	07:36 ± 00:05
Sleep fragmentation	32.42 ± 1.481

Table 2
Relationship of activity/rest cycle with demographic and clinical variables.

	24-h Amplitude ρ^a or K^b	24-h Fragmentation ρ^a or K^b	24-h Stability ρ^a or K^b	Sleep Fragmentation ρ^a or K^b
Age ^a	−0.280*	0.184	−0.245	0.140
Gender ^b	0.389	0.587	15.086***	0.440
MMSE ^a	0.110	−0.124	0.088	−0.149
CESD ^a	−0.187	−0.009	0.120	0.101
Hypertension ^b	0.213	0.041	0.005	0.654
Diabetes ^b	0.100	2.784	1.223	0.178
Ischemic lesions ^b	0.477	0.015	0.015	0.377
WMH volumes (% TIV) ^a	−0.301*	0.012	−0.141	0.256

^a Spearman correlation ρ ,

^b Kruskal Wallis test K ;

* $p < 0.05$,

*** $p < 0.001$.

Table 3
Relationship between activity/rest cycle parameters.

	24-h Amplitude ρ	24-h Fragmentation ρ	24-h Stability ρ
24-h Amplitude	–	–	–
24-h Fragmentation	−0.291*	–	–
24-h Stability	0.156	−0.424***	–
Sleep Fragmentation	−0.664***	0.061	0.083

Spearman correlation ρ ;

* $p < 0.05$,

*** $p < 0.001$.

3.2. Activity/rest cycle: relationship with GM volume

No significant association was found between GM volumes of brain area and activity/rest cycle parameters.

3.3. Activity/rest cycle: relationship with WM microstructure

TBSS analyses showed significant associations between DTI indices and 24-h amplitude ($p < 0.05$, TFCE corrected; Fig. 1). A diminution of 24-h amplitude was associated with lower FA values and higher diffusivity values (MD and RD) in mostly WM areas, including the corpus callosum, external and internal capsule and the fornix. No significant result was found with 24-h fragmentation or 24-h stability.

A significant association was also observed between DTI indices and sleep fragmentation. An increase of sleep fragmentation was related to a diminution of FA values ($p < 0.05$, TFCE corrected; Fig. 2). Less extended results were found with RD values ($p < 0.05$, TFCE corrected; Fig. 2) and with MD values which remained under the significant threshold ($p = 0.054$, TFCE corrected).

In a model adjusted for age, gender and sleep fragmentation, the association of 24-h amplitude with FA and RD decreased but remained significant in several WM pathways (MD did not reach significant threshold $p = 0.053$, TFCE corrected).

In the last model adjusted for age, gender and WMH volumes, the association between 24-h amplitude and DTI indices did not reach significant threshold after multiple comparisons adjustment. As shown in Fig. A.1, 4 outliers of WMH were present in our sample; while most of participants had a WMH volumes between 0 and 1.5% of TIV (0–20mL respectively), these subjects presented WMH volumes ranging from 2.3% to 3.7% of TIV (30–52 mL

respectively). When those were excluded from regression analysis, the association between 24-h amplitude and DTI indices (FA, RD and MD) remained significant after adjusting by WMH volumes in several WM areas (Fig. A.2).

4. Discussion

In this study of 58 older persons, a lower 24-h amplitude and a higher sleep fragmentation were both associated with WM microstructure alterations, independently of age and gender whereas no association was observed with GM volumes. In addition, our statistical analyses indicated that not only sleep but also 24-h cycle were associated with WM integrity in aging subjects.

Compared to other studies on elderly, we observed a higher 24-h amplitude, a higher 24-h stability and a lower 24-h fragmentation suggesting that our population was relatively preserved for activity/rest cycle (Hatfield et al., 2004; Huang et al., 2002). A higher sleep duration and quality were also observed (Huang et al., 2002). Subjects included in our study were free of diagnosed sleep disorders and sleep medication explaining their relative preservation of activity/rest cycle (Dawson et al., 2008; Sadeh et al., 1995). Despite this preservation and in accordance with the literature, we found that men presented a 24-h stability lower than women (Luik et al., 2013) and we observed an age-related alteration of the 24-h amplitude. In contrast to other studies (Huang et al., 2002; Luik et al., 2013), no age effect was observed on the 24-h fragmentation, 24-h stability and sleep fragmentation. However, this is consistent with studies suggesting that reduced 24-h amplitude is the most prominent activity/rest cycle changes in aging (Huang et al., 2002; van Someren et al., 1993). As expected, we reported an inverse correlation between 24-h stability and 24-h fragmentation (Luik et al., 2013; Zuurbier et al., 2015), but also an association between 24-h amplitude and 24-h fragmentation (Luik et al., 2013). In our population, 24-h fragmentation of the activity/rest cycle was not associated with sleep fragmentation. This suggests that 24-h fragmentation in our population of elderly would rather be related to the fragmentation of the active period than to the one of the rest period. However, the association of these two parameters should be considered with caution since these parameters were computed on different time scales; short sleep perturbations during one or several minutes might weakly impact the 24-h fragmentation parameter.

In our population of 58 community-dwelling elderly, we found an association between 24-h amplitude of the activity/rest cycle and a widespread alteration of WM integrity, whenever WMH are taking into account. Even if 24-h amplitude and sleep fragmentation are related to WM integrity disruption, results from the model accounted for sleep fragmentation suggest that not only sleep but also 24-h cycle are associated with WM integrity. Some evidence in the literature showed that physical activity influences both vascular health (Lacey et al., 2015) and WM integrity (Tseng et al., 2013). Physical activity could therefore account for a part of the association between 24-h amplitude and WM integrity observed in our population. Since actigraphy provides a measure of mean daily activity - an indirect measure of physical activity - we could test this hypothesis. In our population, no significant association was found between mean daily activity and vascular risk factors (presence/absence of hypertension, of diabetes, of ischemic lesions and WMH volumes; data not shown). Concerning WM integrity, the association between 24-h amplitude and DTI parameters (FA, MD and RD) remained significant ($p < 0.05$, TFCE corrected) in a model accounting for age, gender and mean daily activity (data not shown). This set of analyses suggests that the association between the activity/rest cycle and WM integrity is not driven by the amount of daily activity in our population. Moreover,

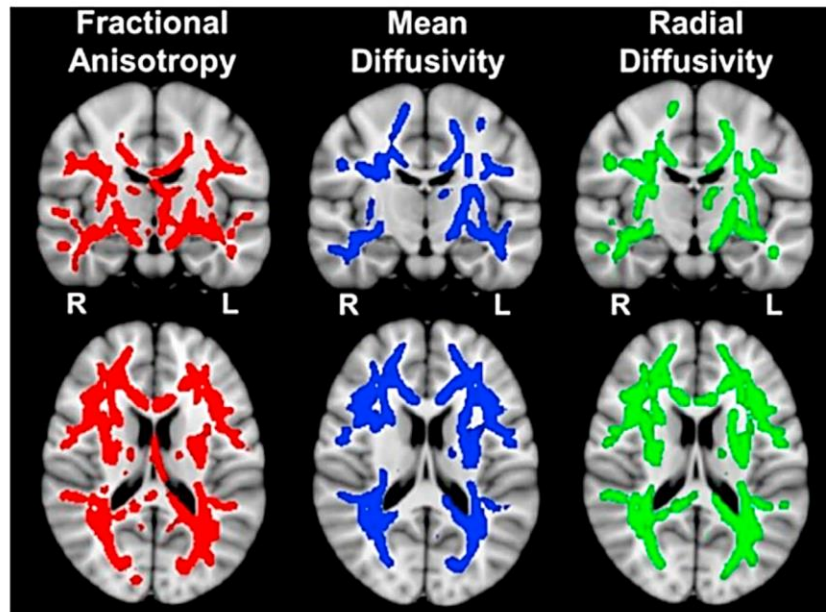


Fig. 1. White matter integrity and 24-h amplitude. A lower 24-h amplitude was associated with lower FA and higher diffusivity values (MD and RD) in the whole WM skeleton after adjustment for age and gender. Results were displayed at $p < 0.05$, TFCE corrected and overlaid on the MNI template.

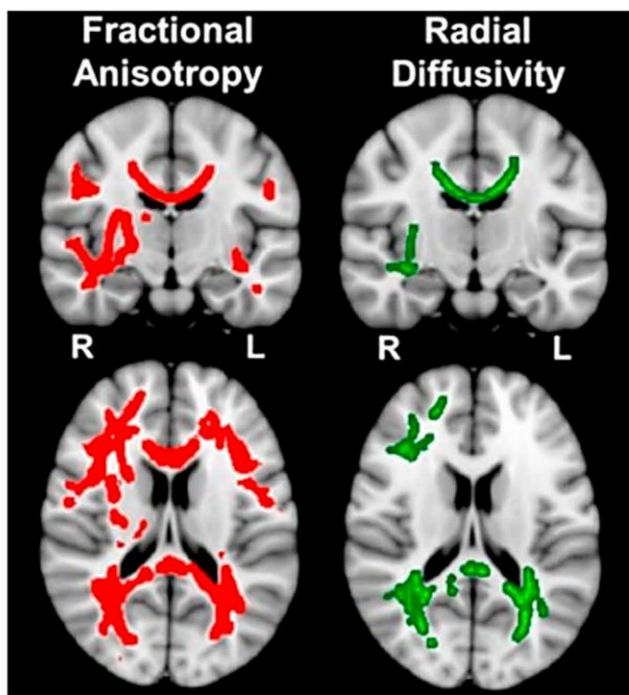


Fig. 2. White matter integrity and sleep fragmentation. A higher sleep fragmentation was associated with lower FA and higher RD values after adjustment for age and gender. Results were displayed at $p < 0.05$, TFCE corrected and overlaid on the MNI template.

regular physical practice has been shown to influence sleep quality (Youngstedt, 2005). No significant correlation between mean daily activity and sleep fragmentation was found in our population (data not shown). Noteworthy, the amount of activity measured by actigraphy does not indicate neither the intensity of physical activity nor the type of activity (aerobic or anaerobic) - both pertinent parameters of physical activity (Nelson et al., 2007).

These results highlight important findings, as they provide

evidence that 24-h amplitude alterations are associated with cerebral frailty mainly underpinned by an alteration of brain structural connectivity. Considering the relationship between cerebral WM integrity alterations and cognition (Lockhart and DeCarli, 2014), our results suggest a neuroanatomical substrate explaining the risk of cognitive impairment or dementia associated with activity/rest cycle perturbations (Lim et al., 2013, 2012; Luik et al., 2015; Oosterman et al., 2009; Tranah et al., 2011; Walsh et al., 2014).

We observed an association between 24-h amplitude and DTI indices partly impacted by WMH burden. This is in accordance with previous studies showing a significant association between disrupted activity/rest cycle and the presence of WMH (Oosterman et al., 2008; Zuurbier et al., 2015). We also observed that a lower 24-h amplitude is related to altered DTI parameters not only in regions presenting WMH (periventricular and deep WM regions) but also in peripheral normal-appearing WM. Moreover, after exclusion of 4 outliers (high volumes of WMH), the association remained significant after correction by WMH volumes. Regarding these results, it could be hypothesized that a diminution of 24-h amplitude might be associated with a global alteration of WM microstructure independently of WMH burden. WMH and DTI parameters modifications are both age-related changes observed in MRI studies (Lockhart and DeCarli, 2014). Recent studies indicate that DTI modifications and the presence of WMH are two interdependent processes occurring within different temporal windows; in that DTI changes are part of a continuum of WM degeneration with WMH being the ultimate phase (Maillard et al., 2013; Pelletier et al., 2015). Even if physiological interpretations of DTI parameters should be drawn with cautious (Wheeler-Kingshott and Cercignani, 2009), the increase of RD could reflect a dysmyelination rather than a loss of axonal integrity driven by AD modifications (Song et al., 2002). Since WMH in elderly have a vascular origin, our results suggest that cerebral frailty associated with age-related activity/rest cycle dysfunction has a sub-clinical vascular origin. Consistently, some studies have suggested that disrupted activity/rest cycle in older adults, particularly reduced 24-h amplitude measured by actigraphy, was associated with increased risk of cardiovascular disease and mortality (Paudel et al., 2011).

We did not find any association between activity/rest cycle and

GM volumes. Age-related atrophy and sleep fragmentation were sparsely investigated and inconsistent results were obtained in three previous MRI studies (Branger et al., 2016; Lim et al., 2016; Sexton et al., 2014). For one of them, sleep quality was related to widespread GM atrophy (Sexton et al., 2014) whereas for the others, sleep quality was associated with regional brain atrophy (Branger et al., 2016; Lim et al., 2016). Methodological considerations could explain these discrepancies; in two previous studies (Branger et al., 2016; Sexton et al., 2014), sleep quality was evaluated through the Pittsburgh Sleep Quality Index (Buysse et al., 1989). Considering the relative inaccuracy of these evaluations compared to objective measures in healthy individuals (Buysse et al., 2008, 1991; Grandner et al., 2006; Landry et al., 2015), results from these studies might be difficult to compare with those using actigraphy or PSG. In Lim study (Lim et al., 2016), a higher sample size, a different algorithm of segmentation (cortical thickness parameters through FreeSurfer analysis) and a more sensitive parameter (0 count as a threshold for classification of activity or rest period) might explain their higher sensitivity for GM atrophy. Moreover, subjects with diagnosed sleep disorders were not excluded from their analyses. Considering that pathological sleep situations like insomnia (Altena et al., 2010) or sleep apnea (Torelli et al., 2011) are reported to be associated with both sleep fragmentation and neuroanatomical changes especially in frontal area, these types of disorders might contribute to their results.

Methodological limitations have to be considered in interpreting our data. Firstly, this cross-sectional study was not designed to explore the causal association between activity/rest cycle and brain structure alterations. Despite its widespread use, TBSS pipeline and its skeleton approach is still questionable regarding the confining statistical testing to voxels within the skeleton (Zalesky, 2011) and the possible loss of anatomical consistency (de Groot et al., 2013). Secondly as in most actigraphic studies, individuals with undiagnosed sleep-disordered breathing in our population cannot be excluded. Finally, we did not find significant association between activity/rest cycle parameters and global cognitive status evaluated by using MMSE, which might not be sensitive enough to detect subtle inter-individual differences in healthy older adults. Another potential limitation is the generalizability of our results to other populations for two reasons. Firstly, this study was based on a small sample size of healthy individuals who accepted to participate in both MRI and actigraphic studies. Despite this selection bias, our population exhibited sufficient inter-individual variability in activity/rest cycle and WM integrity to detect associations between these parameters. Secondly, the cohort is composed by retired farmers living in rural settings, limiting the comparison with other populations living in urban areas. Facing these considerations, our study presents several strengths. To our knowledge, this is one of the first study assessing associations of activity/rest cycle through actigraphy with both measures of GM atrophy and WM integrity in a population of older individuals. All potential effects of comorbid conditions were limited with the exclusion of diagnosed sleep disorders, sleep medications (Dawson et al., 2008) and prominent depressive symptoms (Alvaro et al., 2013). We believe that further studies are needed to confirm our results in a larger cohort of elderly people.

5. Conclusion

This study showed that in our population of elderly persons, a diminution of 24-h amplitude of the activity/rest cycle was associated with a cerebral frailty of structural connectivity and suggests a neuroanatomical substrate to explain the association between activity/rest cycle and cognition. While the majority of studies focused on sleep, this one highlights the importance of activity/rest cycle on brain structure. Considering that during aging WM

microstructure alterations are often related to vascular risk factors, further studies are required to examine their links with activity/rest cycle disruptions and temporal sequences of these events.

Author disclosures

M.B., B.D., K.P., W.M. and G.C. report no disclosures. Jean-François Dartigues reports grants from IPSEN and Roche.

Study funding

The AMI project was funded by AGRICA (CAMARCA, CRCCA, CCPMA PREVOYANCE, CPCEA, AGRI PREVOYANCE), Mutualité Sociale Agricole (MSA) de Gironde, Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole (CCMSA) and Caisse Nationale pour la Solidarité et l'Autonomie (CNSA). The AMImage2 project was supported by grants from DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins). This study was achieved within the context of the Laboratory of Excellence TRAIL ANR-10-LABX-57.

Acknowledgements

The authors thank the participants and the staff of the AMI project and Caroline Buisson for her technical assistance.

Appendix A. Supporting information

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.09.051>.

References

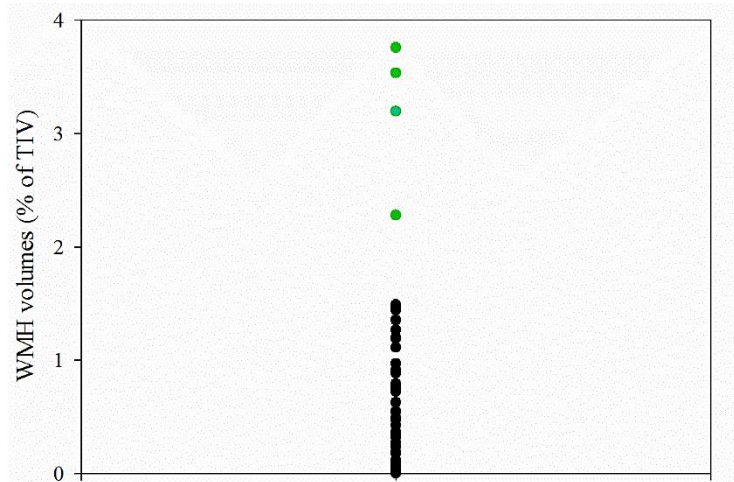
- Altena, E., Vrenken, H., Van Der Werf, Y.D., van den Heuvel, O.A., Van Someren, E.J.W., 2010. Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study. *Biol. Psychiatry* 67, 182–185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.003>.
- Alvaro, P.K., Roberts, R.M., Harris, J.K., 2013. A systematic review assessing bidirectionality between sleep disturbances, anxiety, and depression. *Sleep* 36, 1059–1068. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.2810>.
- Ashburner, J., Friston, K.J., 2000. Voxel-based morphometry—the methods. *NeuroImage* 11, 805–821. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>.
- Branger, P., Arenaza-Urquijo, E.M., Tomadesso, C., Mézenge, F., André, C., Flores, R., de, Mutlu, J., Sayette, V., de, L., Eustache, F., Chételat, G., Rauchs, G., 2016. Relationships between sleep quality and brain volume, metabolism, and amyloid deposition in late adulthood. *Neurobiol. Aging* 41, 107–114. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.009>.
- Buysse, D.J., Hall, M.L., Strollo, P.J., Kamarck, T.W., Owens, J., Lee, L., Reis, S.E., Matthews, K.A., 2008. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *J. Clin. Sleep. Med. JCSM Publ. Am. Acad. Sleep. Med.* 4, 563–571.
- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., Kupfer, D.J., 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 28, 193–213.
- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Hoch, C.C., Yeager, A.L., Kupfer, D.J., 1991. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep* 14, 331–338.
- Dawson, J., Boyle, J., Stanley, N., Johnsen, S., Hindmarch, I., Skene, D.J., 2008. Benzodiazepine-induced reduction in activity mirrors decrements in cognitive and psychomotor performance. *Hum. Psychopharmacol.* 23, 605–613. <http://dx.doi.org/10.1002/hup.961>.
- de Groot, M., Vernooij, M.W., Klein, S., Ikram, M.A., Vos, F.M., Smith, S.M., Niessen, W.J., Andersson, J.L.R., 2013. Improving alignment in Tract-based spatial statistics: evaluation and optimization of image registration. *NeuroImage* 76, 400–411. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.015>.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatry Res.* 12, 189–198.
- Grandner, M.A., Kripke, D.F., Yoon, I.-Y., Youngstedt, S.D., 2006. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index: investigation in a non-clinical sample. *Sleep. Biol. Rhythm.* 4, 129–139. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1479-8425.2006.00207.x>.

- Hatfield, C.F., Herbert, J., van Someren, E.J.W., Hodges, J.R., Hastings, M.H., 2004. Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. *Brain*. *J. Neurol.* 127, 1061–1074. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh129>.
- Huang, Y.-L., Liu, R.-Y., Wang, Q.-S., Van Someren, E.J.W., Xu, H., Zhou, J.-N., 2002. Age-associated difference in circadian sleep-wake and rest-activity rhythms. *Physiol. Behav.* 76, 597–603.
- Johns, M.W., 1991. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540–545.
- Lacey, B., Gollidge, J., Yeap, B.B., Lewington, S., Norman, P.E., Flicker, L., Almeida, O. P., Hankey, G.J., 2015. Physical activity and vascular disease in a prospective cohort study of older men: the Health In Men Study (HIMS). *BMC Geriatr.* 15, 164. <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-015-0157-2>.
- Landry, G.J., Best, J.R., Liu-Ambrose, T., 2015. Measuring sleep quality in older adults: a comparison using subjective and objective methods. *Front. Aging Neurosci.* 7, 166. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2015.00166>.
- Lim, A.S.P., Fleischman, D.A., Dawe, R.J., Yu, L., Arfanakis, K., Buchman, A.S., Bennett, D.A., 2016. Regional neocortical gray matter structure and sleep fragmentation in older adults. *Sleep* 39, 227–235. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.5354>.
- Lim, A.S.P., Kowgier, M., Yu, L., Buchman, A.S., Bennett, D.A., 2013. Sleep fragmentation and the risk of incident Alzheimer's disease and cognitive decline in older persons. *Sleep* 36, 1027–1032. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.2802>.
- Lim, A.S.P., Yu, L., Costa, M.D., Leurgans, S.E., Buchman, A.S., Bennett, D.A., Saper, C. B., 2012. Increased fragmentation of rest-activity patterns is associated with a characteristic pattern of cognitive impairment in older individuals. *Sleep* 35, 633–640B. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.1820>.
- Lockhart, S.N., DeCarli, C., 2014. Structural imaging measures of brain aging. *Neuropsychol. Rev.* 24, 271–289. <http://dx.doi.org/10.1007/s11065-014-9268-3>.
- Luik, A.I., Zuurbier, L.A., Hofman, A., Van Someren, E.J.W., Ikram, M.A., Tiemeier, H., 2015. Associations of the 24-h activity rhythm and sleep with cognition: a population-based study of middle-aged and elderly persons. *Sleep*. *Med.* 16, 850–855. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2015.03.012>.
- Luik, A.I., Zuurbier, L.A., Hofman, A., Van Someren, E.J.W., Tiemeier, H., 2013. Stability and fragmentation of the activity rhythm across the sleep-wake cycle: the importance of age, lifestyle, and mental health. *Chronobiol. Int.* 30, 1223–1230. <http://dx.doi.org/10.3109/07420528.2013.813528>.
- Maillard, P., Carmichael, O., Harvey, D., Fletcher, E., Reed, B., Mungas, D., DeCarli, C., 2013. FLAIR and diffusion MRI signals are independent predictors of white matter hyperintensities. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 34, 54–61. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A3146>.
- Nelson, M., Rejeski, W., Blair, S., Duncan, P., Judge, J., King, A., Macera, C., Castaneda-Sceppa, C., 2007. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American college of sports medicine and the American Heart Association. *Circulation* 116, 1094–1105.
- Oosterman, J., van Harten, B., Vogels, R., Gouw, A., Weinstein, H., Scheltens, P., Scherder, E., 2008. Distortions in rest-activity rhythm in aging relate to white matter hyperintensities. *Neurobiol. Aging* 29, 1265–1271. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.014>.
- Oosterman, J.M., van Someren, E.J.W., Vogels, R.L.C., Van Harten, B., Scherder, E.J.A., 2009. Fragmentation of the rest-activity rhythm correlates with age-related cognitive deficits. *J. Sleep. Res.* 18, 129–135. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00704.x>.
- Paudel, M.L., Taylor, B.C., Ancoli-Israel, S., Stone, K.L., Tranah, G., Redline, S., Barrett-Connor, E., Stefanick, M.L., Ensrud, K.E., 2011. Rest/activity rhythms and cardiovascular disease in older men. *Chronobiol. Int.* 28, 258–266. <http://dx.doi.org/10.3109/07420528.2011.553016>.
- Pelletier, A., Periot, O., Dilharreguy, B., Hiba, B., Bordessoules, M., Chanraud, S., Pérès, K., Amieva, H., Dartigues, J.-F., Allard, M., Catheline, G., 2015. Age-related modifications of diffusion tensor imaging parameters and white matter hyperintensities as inter-dependent processes. *Front. Aging Neurosci.* 7, 255. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2015.00255>.
- Pérès, K., Matharan, F., Allard, M., Amieva, H., Baldi, I., Barberger-Gateau, P., Bergua, V., Bourdel-Marchasson, I., Delcourt, C., Foubert-Samier, A., Fourrier-Réglat, A., Gaimard, M., Laberon, S., Maubaret, C., Postal, V., Chantal, C., Rainfray, M., Rasclé, N., Dartigues, J.-F., 2012. Health and aging in elderly farmers: the AMI cohort. *BMC Public Health* 12, 558. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-12-558>.
- Radloff, L.S., 1977. The CES-D scale a self-report depression scale for research in the general population. *Appl. Psychol. Meas.* 1, 385–401. <http://dx.doi.org/10.1177/014662167700100306>.
- Sadeh, A., 2011. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep. Med. Rev.* 15, 259–267. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2010.10.001>.
- Sadeh, A., Hauri, P.J., Kripke, D.F., Lavie, P., 1995. The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. *Sleep* 18, 288–302.
- Schmidt, P., Gaser, C., Arsic, M., Buck, D., Förschler, A., Berthele, A., Hoshi, M., Ilg, R., Schmid, V.J., Zimmer, C., Hemmer, B., Mühlau, M., 2012. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *NeuroImage* 59, 3774–3783. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.032>.
- Sexton, C.E., Storsve, A.B., Walhovd, K.B., Johansen-Berg, H., Fjell, A.M., 2014. Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. *Neurology* 83, 967–973. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000774>.
- Smith, S.M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T.E., Mackay, C.E., Watkins, K.E., Ciccarelli, O., Cader, M.Z., Matthews, P.M., Behrens, T.E.J., 2006. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage* 31, 1487–1505. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>.
- Song, S.-K., Sun, S.-W., Ramsbottom, M.J., Chang, C., Russell, J., Cross, A.H., 2002. Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *NeuroImage* 17, 1429–1436.
- Sullivan, E.V., Pfefferbaum, A., 2006. Diffusion tensor imaging and aging. *Neurosci. Biobehav. Rev.* Methodological and Conceptual Advances in the Study of Brain-Behavior Dynamics: A Multivariate Lifespan Perspective 30, pp. 749–761. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.06.002.
- Torelli, F., Moscufo, N., Garreffa, G., Placidi, F., Romigi, A., Zannino, S., Bozzali, M., Fasano, F., Giulietti, G., Djonlagic, I., Malhotra, A., Marciari, M.G., Guttman, C.R., 2011. Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. *NeuroImage* 54, 787–793. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.065>.
- Tranah, G.J., Blackwell, T., Stone, K.L., Ancoli-Israel, S., Paudel, M.L., Ensrud, K.E., Cauley, J.A., Redline, S., Hillier, T.A., Cummings, S.R., Yaffe, K., Research Group, S. O.F., 2011. Circadian activity rhythms and risk of incident dementia and mild cognitive impairment in older women. *Ann. Neurol.* 70, 722–732. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.22468>.
- Tseng, B.Y., Gundupuneedi, T., Khan, M.A., Diaz-Arrastia, R., Levine, B.D., Lu, H., Huang, H., Zhang, R., 2013. White matter integrity in physically fit older adults. *NeuroImage* 0, 510–516. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.011>.
- van Someren, E.J., Mirmiran, M., Swaab, D.F., 1993. Non-pharmacological treatment of sleep and wake disturbances in aging and Alzheimer's disease: chronobiological perspectives. *Behav. Brain Res.* 57, 235–253.
- Van Someren, E.J., Swaab, D.F., Colenda, C.C., Cohen, W., McCall, W.V., Rosenquist, P. B., 1999. Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. *Chronobiol. Int.* 16, 505–518.
- Walsh, C.M., Blackwell, T., Tranah, G.J., Stone, K.L., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Paudel, M., Kramer, J.H., Yaffe, K., 2014. Weaker circadian activity rhythms are associated with poorer executive function in older women. *Sleep* 37, 2009–2016. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.4260>.
- Wheeler-Kingshott, C.A.M., Cercignani, M., 2009. About "axial" and "radial" diffusivities. *Magn. Reson. Med.* 61, 1255–1260. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.21965>.
- Wulff, K., Gatti, S., Wettstein, J.G., Foster, R.G., 2010. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 589–599. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2868>.
- Youngstedt, S.D., 2005. Effects of exercise on sleep. *Clin. Sport. Med. Sport. Chrono.: Time* 24, 355–365. <http://dx.doi.org/10.1016/j.csm.2004.12.003>.
- Zalesky, A., 2011. Moderating registration misalignment in voxelwise comparisons of DTI data: a performance evaluation of skeleton projection. *Magn. Reson. Imaging* 29, 111–125. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2010.06.027>.
- Zuurbier, L.A., Ikram, M.A., Luik, A.I., Hofman, A., Van Someren, E.J.W., Vernooij, M. W., Tiemeier, H., 2015. Cerebral small vessel disease is related to disturbed 24-h activity rhythms: a population-based study. *Eur. J. Neurol.* 22, 1482–1487. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.12775>.

Supplemental Data

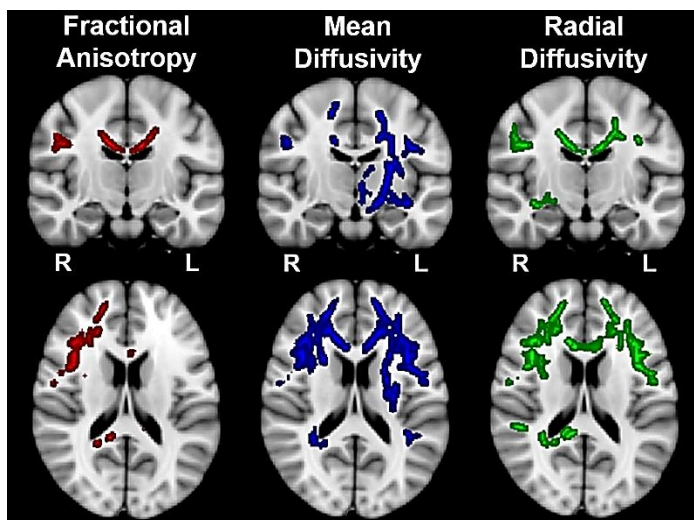
Appendix A: Figures

Figure A.1. Distribution of white matter hyperintensities volumes in 58 older subjects from the AMI cohort.



WMH volumes were expressed as percentage of TIV. Outliers are marked in green.

Figure A.2. White matter integrity and 24-h amplitude after exclusion of the 4 white matter hyperintensities outliers.



Associations between lower 24-h amplitude, lower FA and higher diffusivity values (MD and RD) after adjustment for age, gender and WMH volumes. Results were displayed at $p < 0.05$, TFCE corrected and overlaid on the MNI template.

III. Conclusion

Nous avons précédemment décrit que plusieurs études ont fait état d'une relation entre les perturbations du sommeil auto rapportées et l'épaisseur ou le volume des régions cérébrale, particulièrement des régions frontales, chez les personnes âgées. Cependant, cette relation reste faible et la présence de pathologies du sommeil comme l'apnée pourrait en partie sous-tendre cette association. Elles sont également associées à une diminution de l'intégrité de la substance blanche chez les individus âgés de par la présence des hypersignaux ainsi que la modification des paramètres du tenseur de diffusion. En utilisant l'actimétrie, quelques études ont observé une association entre les modifications du cycle veille/sommeil et la présence des hypersignaux de la substance blanche chez les individus âgés.

Dans l'article 2, nous avons déterminé les relations entre les paramètres de sommeil et de cycle veille/sommeil objectivés en actimétrie et les modifications structurelles cérébrales chez les individus AMImage2. Nous avons observé dans un premier temps que **le cycle veille/sommeil et le sommeil ne sont pas associés aux volumes de substance grise des régions cérébrales au sein la population AMImage2**. En effet, les différentes analyses en VBM n'ont pas permis de mettre en évidence ni un effet spécifique ni un effet global des paramètres de cycle veille/sommeil (amplitude, fragmentation et stabilité du cycle) et de sommeil (durée et fragmentation du sommeil) sur le volume de substance grise des régions cérébrales au sein de notre échantillon. Les modifications du cycle veille/sommeil et du sommeil au cours du vieillissement ne seraient donc pas reliées à des modifications volumétriques du cerveau mais plutôt à des altérations plus subtiles. Nous avons par la suite observé que **le cycle veille/sommeil est associé à l'intégrité des faisceaux de substance blanche chez les individus de la population AMImage2**. En effet, une faible amplitude du cycle veille/sommeil ainsi qu'une forte fragmentation du sommeil sont associées à une altération diffuse de la microstructure de la substance blanche mesurée grâce à l'IRM de diffusion. Toutefois, ces deux paramètres sont corrélés car ils contiennent tous deux des mesures de l'activité nocturne. Seule l'amplitude du cycle contient également des informations sur l'activité diurne. En corrigeant des effets de la fragmentation du sommeil, l'association entre l'amplitude du cycle et l'intégrité de la substance blanche est diminuée mais reste significative, démontrant un effet propre des événements diurnes (endormissements par exemple). Cette relation entre les paramètres de diffusion et l'amplitude du cycle veille/sommeil persiste dans un modèle prenant en compte le volume des hypersignaux, soulignant ainsi le caractère infraclinique des paramètres de diffusion sur la connectivité structurale au cours du vieillissement. Cette étude propose également que l'altération de l'intégrité de la substance blanche reliée aux modifications du cycle veille/sommeil pourrait constituer un facteur de

fragilité cérébrale pour le développement de troubles cognitifs et de démence chez les personnes âgées. Étant donné l'association entre les hypersignaux et les facteurs vasculaires au cours du vieillissement, nos résultats suggèrent que cette fragilité cérébrale a une origine vasculaire. Cependant, et ce comme dans la plupart des études en actimétrie, l'impact de l'apnée du sommeil non diagnostiquée ne peut pas être évaluée. En effet, cette pathologie a pour conséquence une fragmentation importante du sommeil avec de nombreux éveils causant une sensation de fatigue au lever ainsi qu'une plainte de somnolence diurne excessive (Epstein et al., 2009). Elle est également associée à une multitude de dysfonctionnements cardiovasculaires (Phillips, 2005). Les données de la littérature demeurent cependant contradictoires sur la prévalence de cette pathologie en population générale. Alors que certaines études font état d'une prévalence élevée chez les personnes de plus de 65 ans (70% des hommes et 56% des femmes ont un index d'apnée-hypopnée supérieur à 10 événements par heure de sommeil ; Ancoli-Israel et al., 1991), d'autres groupes rapportent une prévalence de moins de 20% chez les hommes de plus de 60 ans (pour un index identique ; Bixler et al., 1998). Cette différence est souvent sous-tendue par un syndrome d'apnée du sommeil majoritairement sous-diagnostiqué. Les signes fonctionnels qui y sont associés, comme le ronflement, sont en général tolérés par l'individu qui n'estime pas nécessaire d'aller consulter un médecin. Ainsi, cette pathologie peut être dans ce cas sous-diagnostiquée, y compris potentiellement dans notre population d'étude.

**PARTIE 4 : CYCLE VEILLE/SOMMEIL ET PEPTIDE β -
AMYLOIDE AU COURS DU VIEILLISSEMENT**

I. Revue de la littérature

Dans la première partie de ce manuscrit, les liens unissant le sommeil, le cycle veille/sommeil et la cognition chez les personnes âgées ont été décrits. Rappelons de plus que les perturbations du sommeil et du cycle veille/sommeil au cours du vieillissement prédisent un déclin cognitif plus important et peuvent conduire, dans certains cas, à des démences. Ces perturbations sont également retrouvées chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et des individus MCI, suggérant ainsi leur apparition précoce dans le décours temporel de la maladie. Les stades précliniques de la maladie d'Alzheimer ont été récemment définis par l'Institut National US sur le Vieillissement et l'Association Alzheimer US, et se composent de différentes phases dont la première est caractérisée par l'accumulation du peptide β -amyloïde ($A\beta$) dans le cerveau (Sperling et al., 2013). De manière intéressante, il a récemment été mis en évidence que cette accumulation était dépendante du cycle veille/sommeil, ouvrant ainsi une nouvelle voie de recherche prometteuse dans la découverte de nouveaux traitements capables de modifier le décours de la maladie (*disease-modifying therapy*). En effet, une intervention à ce stade offrirait aujourd'hui une opportunité unique de retarder l'apparition d'un déclin cognitif et d'une démence chez les personnes âgées.

a. Le peptide β -amyloïde

i. Rappels sur le peptide β -amyloïde

Le peptide $A\beta$ est obtenu à la suite d'un clivage enzymatique d'une protéine transmembranaire appelée protéine précurseur de l'amyloïde (β -amyloid precursor protein ou APP). Ce clivage est réalisé en deux étapes successives par les enzymes β - et γ -sécrétases produisant plusieurs peptides de tailles variables dont les isoformes les plus communes sont les peptides $A\beta_{40}$ (80 à 90%) et $A\beta_{42}$ (5 à 10%) qui diffèrent par la longueur de leur chaîne. De par son caractère plus hydrophobe, l'isoforme $A\beta_{42}$ tend à s'agréger plus rapidement et représente ainsi le principal constituant des plaques amyloïdes (McGowan et al., 2005; Murphy and LeVine, 2010 pour revue). Ces dernières constituent un des deux marqueurs histologiques de la maladie d'Alzheimer ; l'autre marqueur réside dans l'accumulation de la protéine Tau phosphorylée dans l'espace intracellulaire formant des dégénérescences neurofibrillaires (Hyman et al., 2012). Le développement dans le cerveau des plaques amyloïdes suit une séquence topographique particulière, s'accumulant en premier lieu au niveau des régions néocorticales avant d'affecter les régions sous-corticales et le cervelet (Thal et al., 2002). Les plaques amyloïdes, et les dégénérescences neurofibrillaires, sont des biomarqueurs qui apparaissent précocement dans le décours temporel de la maladie d'Alzheimer, de nombreuses années avant les premières manifestations cliniques.

Le peptide A β et les plaques amyloïdes peuvent aujourd'hui être évalués grâce à deux analyses distinctes et complémentaires : le dosage dans le liquide céphalorachidien et l'imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP). La maladie d'Alzheimer se caractérise par une diminution du taux du peptide A β 42 dans le liquide céphalorachidien due à son accumulation dans le tissu cérébral. Cette modification a également été observée chez des individus MCI évoluant vers une démence de type Alzheimer (Olsson et al., 2016). La quantité de peptide A β 40 semble quant à elle rester constante (Thal et al., 2006 pour revue). Il existe une solide concordance entre les modifications de la quantité de peptide A β 42 au sein du liquide céphalorachidien et la progression des plaques amyloïdes (Racine et al., 2016; Tapiola et al., 2009). Notons que ces mêmes observations sont également valables pour les protéines Tau totale et phosphorylée dont les concentrations dans le liquide céphalorachidien augmentent dans la maladie d'Alzheimer (Olsson et al., 2016). Les plaques amyloïdes peuvent être visualisées *in vivo* grâce à plusieurs radiotraceurs développés en imagerie TEP. Les traceurs les plus utilisés sont le Pittsburgh compound B marqué au ^{11}C (^{11}C -PiB) ainsi que des traceurs plus récents marqués au ^{18}F comme le ^{18}F -Florbetapir (anciennement AV-45), le ^{18}F -Flutémétamol ou encore le ^{18}F -Florbetaben (anciennement AV-1 ; Rowe and Villemagne, 2011 pour revue). Ces ligands sont capables de détecter de manière fiable la présence de plaques amyloïdes (Clark et al., 2012; Klunk et al., 2004; Wolk et al., 2012). De manière générale, l'imagerie des plaques amyloïdes a montré que 96% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et que 93% des individus MCI progressant vers cette maladie présentaient un examen qualifié de « positif » soit une quantité importante de plaques amyloïdes établit après évaluation visuelle (**Figure 17** ; Johnson et al., 2012 pour revue). Cependant, notons qu'environ 30% des individus sans troubles cognitifs présentent également un examen « positif », démontrant un dépôt important du peptide A β similaire à celui observé dans le cadre de la démence (Johnson et al., 2012; Rowe and Villemagne, 2011 pour revues). Par rapport aux individus dont l'examen est qualifié de « négatif », ils présentent un déclin cognitif ainsi qu'une vitesse d'atrophie cérébrale plus importants (Chételat et al., 2012; Clark et al., 2016; Doraiswamy et al., 2012, 2014; Kawas et al., 2013; Knopman et al., 2013; Mormino et al., 2014; Resnick et al., 2010; Storandt et al., 2009).

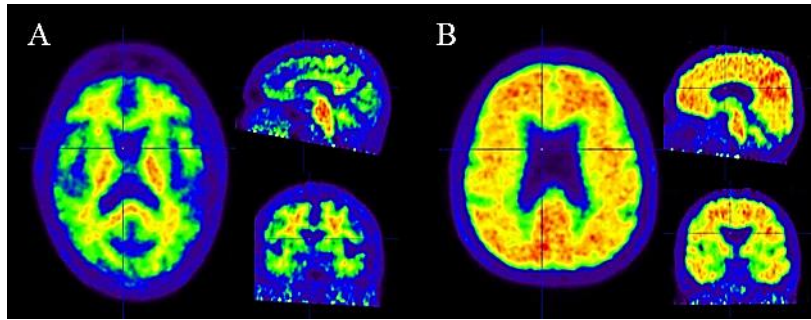


Figure 17. Exemple d'un examen TEP qualifié de « négatif » (A) et de « positif » (B) après marquage des plaques amyloïdes par le ^{18}F -Flutemetamol.

ii. Régulation de la clairance du peptide β -amyloïde par le cycle veille/sommeil

Récemment, deux études chez l'animal ont montré que la régulation du peptide $\text{A}\beta$ serait en étroite relation avec le cycle veille/sommeil. Kang et collaborateurs ont étudié les concentrations du peptide $\text{A}\beta$ dans le liquide interstitiel cérébral chez des souris porteuses d'une mutation du gène APP et chez des souris contrôles (Kang et al., 2009). Ils ont observé que la concentration de ce peptide suivait une fluctuation circadienne, soit une augmentation de sa quantité durant l'éveil et une diminution durant le sommeil - majoritairement durant le sommeil lent profond - chez les souris transgéniques. Cette fluctuation, également présente chez les souris contrôles, était associée au cycle veille/sommeil et non à l'alternance de la lumière entre les périodes de jour et de nuit. Au cours de ces travaux, les auteurs ont également montré le rôle clé du sommeil et de l'orexine dans ces fluctuations. En effet, une privation de sommeil aiguë provoquait une augmentation de la concentration en peptide $\text{A}\beta$ dans le liquide interstitiel tandis qu'une privation chronique induisait une augmentation de la formation des plaques amyloïdes. L'orexine, hormone de maintien de l'éveil dont l'effet est similaire à la privation de sommeil, serait quant à elle indispensable aux fluctuations du peptide $\text{A}\beta$. Dans la lignée de ces résultats, Xie et collaborateurs ont étudié la régulation du système glymphatique par le cycle veille/sommeil chez l'animal. Ce système, caractérisé par l'échange entre le liquide céphalorachidien et le liquide interstitiel au niveau du système vasculaire cérébral, est notamment impliqué dans la clairance des métabolites du cerveau (**Figure 18** ; Iliff et al., 2012; Jessen et al., 2015). Ils ont observé, chez l'animal, que le sommeil était caractérisé par une augmentation de l'influx du liquide céphalorachidien autour des artères, qui diminuait ensuite lors d'un éveil. Cette hausse, associée à une augmentation du volume interstitiel d'environ 60%, conduisait à un échange important entre les liquides céphalorachidien et interstitiel, et donc à une accélération de la clairance des métabolites du cerveau pendant le sommeil. Grâce à ce mécanisme, ils ont ainsi observé que la clairance du peptide $\text{A}\beta_{40}$ était deux fois plus rapide durant le sommeil par rapport à l'éveil. L'augmentation de l'influx du liquide céphalorachidien

couplée à l'augmentation de l'espace interstitiel seraient sous la dépendance de la noradrénaline (Xie et al., 2013). Ainsi selon ces observations, une perturbation du sommeil entrainerait un déficit de clairance du peptide A β durant la nuit, conduisant *in fine* à la formation de plaques amyloïde (**Figure 19**). De manière intéressante, une fluctuation circadienne de la concentration du peptide A β 40 dans le liquide céphalorachidien a également été observée chez des individus jeunes (Bateman et al., 2007; Kang et al., 2009).

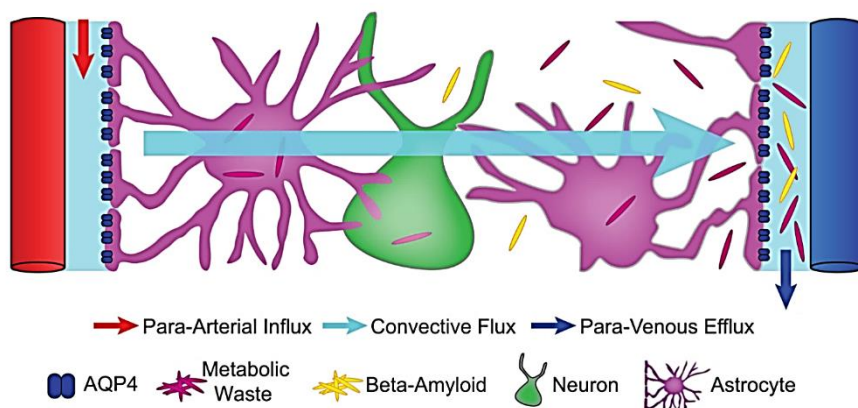


Figure 18. Schématisation du fonctionnement du système glymphatique chez des individus jeunes. Adapté de Jessen et al., 2015

Le liquide céphalorachidien pénètre dans le tissu cérébral par la voie péri artérielle, élimine les métabolites contenus dans l'espace interstitiel et s'évacue ensuite le long des veines.

AQP4 : aquaporine 4

En plus de l'hypothèse décrite ci-dessus, le lien entre le peptide A β et le sommeil reposerait également sur l'activité neuronale. Il est connu aujourd'hui que les formes solubles du peptide A β sont libérées durant l'activité synaptique (Cirrito et al., 2005) et que cette activité est plus importante durant l'éveil, comparée au sommeil (Gilestro et al., 2009). Selon cette hypothèse, l'augmentation de l'activité neuronale durant l'éveil serait responsable de l'augmentation de la libération du peptide A β . Au contraire, la diminution de l'activité neuronale durant le sommeil induirait une diminution de libération de ce peptide. De ce fait, une perturbation chronique du sommeil induirait une augmentation de l'activité neuronale durant les périodes de repos et donc une libération plus importante des formes solubles du peptide A β . Cette quantité excessive de peptide augmenterait le risque d'agrégation conduisant *in fine* à la formation de plaques amyloïdes, en particulier dans les régions cérébrales possédant des niveaux d'activité élevés (**Figure 19**).

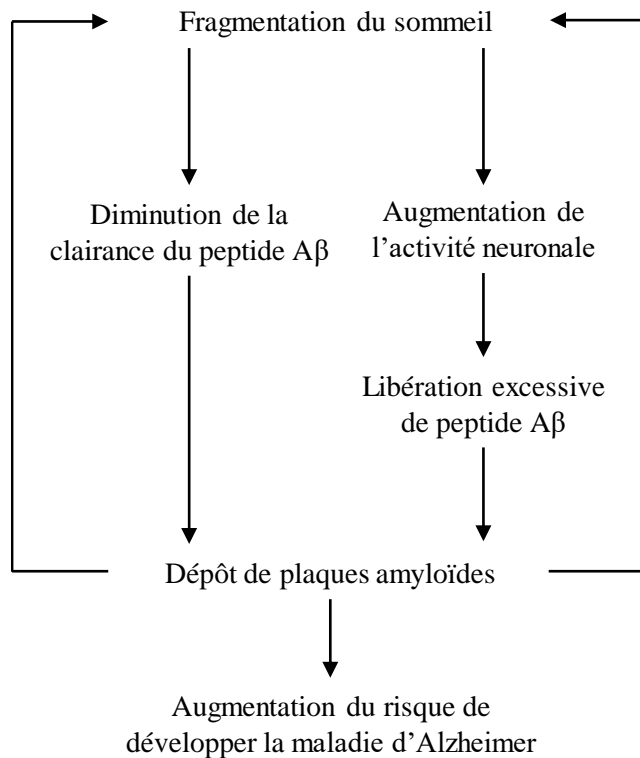


Figure 19. Schématisation des deux hypothèses représentant les relations entre le sommeil et le dépôt des plaques amyloïdes.

b. Sommeil et accumulation du peptide β -amyloïde au cours du vieillissement

i. Données sur les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'Apolipoprotéine E

Le gène de l'Apolipoprotéine E (ApoE) localisé sur le chromosome 19 est un facteur de risque génétique associé au développement de la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer (Huynh et al., 2017 pour revue). La protéine ApoE possède un rôle crucial dans le métabolisme des lipoprotéines, en particulier dans le transport du cholestérol (Mahley, 1988). Chez l'Homme, ce gène est polymorphe et existe sous trois formes alléliques différentes que sont $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$. C'est l'allèle $\epsilon 4$, qui sous forme homozygote ou hétérozygote, est associé à un risque important de développer la maladie d'Alzheimer (Huynh et al., 2017 pour revue). La présence de cet allèle est étroitement liée avec le métabolisme du peptide A β (Huynh et al., 2017; C.-C. Liu et al., 2013 pour revues). En effet, une étude a d'ailleurs montré que 40,7% des individus de 50 à 59 ans porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ présentaient des plaques amyloïdes contre seulement 8,2% des individus non porteurs (Kok et al., 2009).

Dans une étude princeps, Lim et collaborateurs ont évalué la qualité de sommeil par actimétrie ainsi que la présence des différents allèles du gène de l'ApoE au sein d'une population d'environ 700 individus (Lim et al., 2013b). Après une moyenne de 3 ans de suivi, ils ont observé une interaction significative entre la fragmentation du sommeil et la présence d'une copie de l'allèle $\epsilon 4$ sur le risque de développer une démence de type Alzheimer. En effet, une meilleure qualité de sommeil au début de l'étude atténuait l'effet de l'allèle $\epsilon 4$ de 50% sur

le risque de développer une démence ainsi que sur le déclin cognitif. Sur une étude en *post-mortem*, les auteurs ont également observé qu'une meilleure qualité de sommeil diminuait la relation entre la présence de l'allèle $\epsilon 4$ et la densité des dégénérescences neurofibrillaires ; aucune relation n'a toutefois été observée avec les plaques amyloïdes. Une courte durée de sommeil et une fragmentation élevée enregistrées par polysomnographie, et plus légèrement en actimétrie, ont également été rapportées au sein d'un petit groupe d'individus porteurs d'une copie de l'allèle $\epsilon 4$ (Drogos et al., 2016; Kahya et al., 2017). Dans ces deux études précédentes, les auteurs n'ont observé aucune modification de la qualité de sommeil subjective mesurée *via* le PSQI. Seuls Kahya et collaborateurs ont montré une fatigue journalière rapportée plus importante chez les individus porteurs d'une copie de l'allèle $\epsilon 4$ (Kahya et al., 2017). En revanche, dans une population plus large de 1 264 individus, Spira et collaborateurs ont observé que lorsque le sommeil était évalué de manière subjective à travers des questionnaires, la présence d'une copie de l'allèle $\epsilon 4$ était associée à un risque 1,4 fois plus important de rapporter une durée de sommeil inférieure à 6 heures. Chez les individus de plus de 50 ans, cet effet était conservé voire même augmenté et la présence de cet allèle était associée à une plus grande difficulté lors de la phase d'endormissement et de maintien du sommeil (Spira et al., 2017a).

ii. L'analyse du liquide céphalorachidien et du plasma

Au cours du vieillissement, la fluctuation circadienne de la quantité du peptide $A\beta$ dans le liquide céphalorachidien décrite chez les individus jeunes est atténuée (Huang et al., 2012; Lucey et al., 2017). En effet, Huang et collaborateurs ont observé que l'amplitude de la fluctuation circadienne du peptide $A\beta 42$ diminuait de 53% chez les individus âgés présentant un examen TEP négatif et de 81% chez ceux présentant un examen TEP positif comparés à des individus jeunes. Les fluctuations du peptide $A\beta 40$ étaient elles aussi affectées mais de manière moins importante. Comme attendu, ces auteurs ont rapporté une association entre les concentrations en peptide $A\beta$ et la durée de sommeil mais aucune relation n'a été observée avec la quantité d'activité durant la journée chez les individus jeunes (Huang et al., 2012).

Dans une étude princeps, Ju et collaborateurs ont examiné les associations entre les perturbations de sommeil mesurées en actimétrie et la quantité de peptide $A\beta$ mesurée dans le liquide céphalorachidien chez 142 individus. Ils ont observé que les personnes possédant une quantité de peptide $A\beta 42$ pathologique (< 500 pg/ml), suggérant une agrégation importante de plaques amyloïdes, présentaient une diminution de leur efficacité de sommeil ainsi qu'une augmentation de la durée des éveils après endormissement. Cependant, aucune différence de durée de sommeil n'était présente entre ces deux groupes (Ju et al., 2013). Seulement chez les individus dont la quantité de peptide $A\beta 42$ était considérée comme pathologique, l'efficacité

de sommeil mesurée en actimétrie était associée à de plus faibles performances cognitives lors des tâches de mémoire (Molano et al., 2017). En mesurant le sommeil par polysomnographie, deux études récentes ont montré que le sommeil lent profond serait le stade de sommeil associé à la régulation du peptide A β . Sur un groupe de 36 personnes âgées, Varga et collaborateurs ont ainsi observé qu'une faible durée de sommeil lent profond et qu'une faible activité à ondes lentes au niveau des régions frontales étaient associées à une quantité plus importante de peptide A β 42 mesurée dans le liquide céphalorachidien. Ainsi, ces auteurs ont suggéré que les perturbations de sommeil étaient d'abord associées à une augmentation de la quantité de peptide A β 42 soluble avant son accumulation en plaques amyloïdes (Varga et al., 2016). Dans une étude élégante, Ju et collaborateurs ont perturbé l'activité à ondes lentes grâce à l'utilisation de tonalités auditives durant la nuit. Ils ont ainsi observé que cette perturbation était associée à une augmentation des taux d'A β 40 et A β 42 mesurés dans le liquide céphalorachidien le lendemain matin au sein d'un petit groupe de 17 individus de 55 ans en moyenne (Ju et al., 2017). Ces auteurs ont également rapporté qu'une mauvaise efficacité de sommeil mesurée en actimétrie plusieurs jours avant la réalisation de la ponction lombaire était associée à une quantité plus importante de protéine Tau dans le liquide céphalorachidien (Ju et al., 2017). Ces résultats suggèrent ainsi l'existence de deux temporalités différentes : une association aiguë entre les perturbations du sommeil et le peptide A β ainsi qu'une relation chronique, à plus long terme, avec la protéine Tau (Mander et al., 2017b).

En utilisant des questionnaires de sommeil, deux études récentes sont venues compléter ces observations en montrant qu'une mauvaise qualité de sommeil rapportée était associée à une augmentation de la quantité de peptide A β 42, des protéines Tau totale et phosphorylée ainsi que des biomarqueurs de l'inflammation dans le liquide céphalorachidien (Fjell et al., 2017; Sprecher et al., 2017). Il est tout de même important de noter que, contrairement aux études transversales, Fjell et collaborateurs ont étudié l'effet de ces biomarqueurs sur la qualité de sommeil mesurée 1 à 2 ans après leur évaluation. De plus, les associations entre les biomarqueurs du liquide céphalorachidien et la qualité de sommeil n'étaient pas dépendantes de l'atrophie cérébrale dans cette étude (Fjell et al., 2017).

Finalement, deux études basées sur des mesures des taux plasmatiques de peptides A β 40 et A β 42 n'ont pas rapporté d'associations entre ces quantités et les modifications de la qualité de sommeil mesurée par questionnaires ou polysomnographie (Benedict et al., 2015; Sanchez-Espinosa et al., 2014). Toutefois, la faible relation entre les quantités de peptide A β dans le plasma et dans le liquide céphalorachidien peut expliquer cette observation (Toledo et al., 2013 pour revue).

iii. Tomographie par Emission de Positons

Une seule étude s'est à ce jour intéressée à déterminer le rôle du sommeil lent dans la relation entre la charge amyloïde et la consolidation de la mémoire déclarative chez des personnes âgées. Dans cette étude, Mander et collaborateurs ont observé dans un premier temps qu'une charge amyloïde plus importante au sein du cortex préfrontal médian était associée à une diminution de l'activité à ondes lentes dans cette même région. Cette diminution était à son tour prédictive d'une plus faible rétention mnésique et associée à une persistance de l'activation hippocampique durant une tâche de remémoration en IRM fonctionnelle (Box 1). Parmi plusieurs modèles évalués, le seul atteignant le seuil de significativité était un modèle dépendant du sommeil. En effet, la relation entre la charge amyloïde au niveau du cortex préfrontal et la consolidation mnésique serait indirecte et ainsi sous la dépendance du sommeil. La charge amyloïde au niveau du cortex préfrontal médian serait donc susceptible de causer la diminution de l'activité à ondes lentes qui à son tour induirait une altération de la mémoire dépendante de l'hippocampe chez les individus âgés (Mander et al., 2015).

Cependant, la grande majorité études en imagerie TEP a évalué le sommeil de manière subjective à travers l'utilisation de questionnaires (Branger et al., 2016; Brown et al., 2016; Spira et al., 2013; Sprecher et al., 2015). En effet, Spira et collaborateurs ont observé sur 70 individus qu'une courte durée de sommeil rapportée était associée à une augmentation de la charge amyloïde calculée globalement au niveau du cortex et spécifiquement au sein du précuneus (**Figure 20**). Une faible qualité de sommeil était quant à elle associée à une charge amyloïde élevée uniquement au niveau du précuneus (Spira et al., 2013). Ces auteurs ont également répliqué cette étude en enregistrant le sommeil par polysomnographie sur un petit groupe de 5 individus MCI et 8 individus non déments. Ils ont observé que la sévérité des troubles respiratoires durant le sommeil était associée à une charge amyloïde élevée au niveau du cortex et du précuneus chez les individus MCI uniquement. Aucune association avec d'autres paramètres de sommeil (durée de sommeil, des éveils après endormissement, nombre d'éveils) n'a été rapportée chez les individus MCI et non déments (Spira et al., 2014b). Bien que ces résultats soient préliminaires, notons que des relations entre l'apnée du sommeil et la quantité de peptide A β dans le liquide céphalorachidien ainsi qu'avec la charge amyloïde mesurée en imagerie TEP ont été rapportées (Bu et al., 2015; Liguori et al., 2017; Osorio et al., 2014; Yun et al., 2017). De plus, rapporter une faible qualité de sommeil, et particulièrement une longue latence d'endormissement, est également associé à une charge amyloïde plus importante au niveau cortical (Brown et al., 2016), et notamment au niveau des régions frontales (Branger et al., 2016; Sprecher et al., 2015). Ces deux études précédentes n'ont en revanche observé aucune association avec la durée de sommeil rapportée.

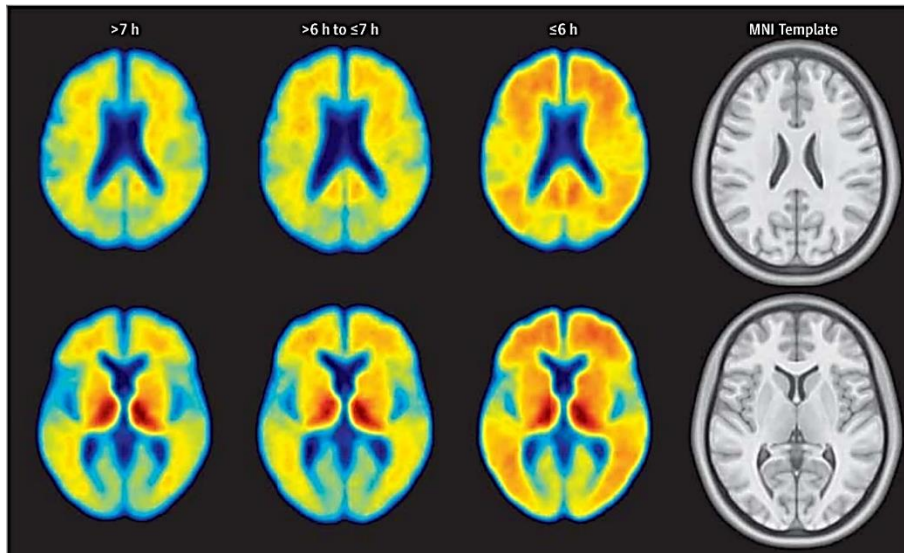


Figure 20. Association entre la durée de sommeil rapportée et la charge amyloïde. Adapté de Spira et al., 2013.

Une faible durée de sommeil rapportée (inférieure à 6 heures) est associée à une augmentation de la charge amyloïde corticale.

Toutefois, compte tenu de la subjectivité des questionnaires de sommeil, des mesures objectives sont nécessaires afin de confirmer ces observations. En effet, peu d'études en imagerie TEP ont évalué les relations entre les paramètres de sommeil objectivés et la charge amyloïde au cours du vieillissement.

II. Article 3 - Qualité de sommeil et charge amyloïde au cours du vieillissement

a. Introduction

Dans cet article, nous avons cherché à déterminer les relations entre les paramètres de sommeil mesurés par actimétrie et la charge amyloïde cérébrale sur un groupe de 58 personnes âgées. Les plaques amyloïdes ont été visualisées *in vivo* grâce à l'utilisation du radiotracteur ¹⁸F-Flutémétamol en imagerie TEP. Cette étude a été réalisée sur la population EDUMA, une étude ancillaire regroupant 120 individus issus des populations AMImage et 3 Cités Bordeaux. Dans le cadre de cette analyse, l'actimètre a été proposé sur un sous-groupe de 90 participants. Leur sélection est représentée ci-dessous (**Figure 21**).

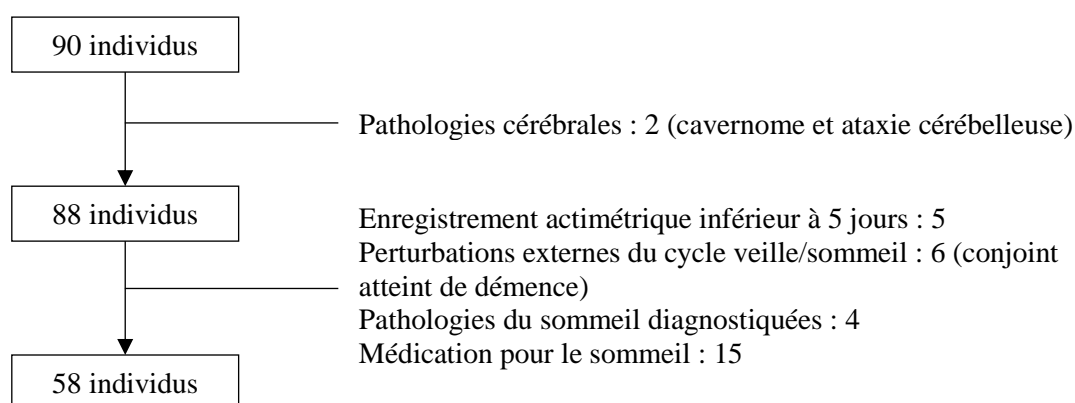


Figure 21. Diagramme de flux des participants EDUMA inclus dans l'article 3.

b. Article

Objective sleep quality assessment and cerebral β -amyloid burden in aging

Marion Baillet, Marie Meyer, Bixente Dilharreguy, Elodie Barse, Karine Pérès, Catherine Helmer, Jean-François Dartigues, Michèle Allard, Philippe Fernandez, Paolo Zanotti-Fregonara, Gwenaëlle Catheline, Willy Mayo

En preparation – JAMA Neurology

Objective sleep quality assessment and cerebral β -amyloid

burden in aging

Marion Baillet, MS^{1,2}; Marie Meyer, MD^{1,2,3}; Bixente Dilharreguy, PhD^{1,2}; Elodie Barse³, MS;
Karine Pérès, PhD^{5,6}; Catherine Helmer, PhD^{5,6}; Jean-François Dartigues, MD, PhD^{5,6,7};
Michèle Allard, MD, PhD^{1,2,4}; Philippe Fernandez, MD, PhD^{1,2,4}; Paolo Zanotti-Fregonara,
MD, PhD⁸; Gwenaëlle Catheline, PhD^{1,2,3}; Willy Mayo, PhD^{1,2}

¹ Université de Bordeaux, INCIA, UMR 5287 – équipe NeuroImagerie et Cognition Humaine, F-33000 Bordeaux, France

² CNRS, INCIA, UMR 5287 – équipe Neuroimagerie et Cognition Humaine, F-33000 Bordeaux, France

³ EPHE, PSL Research University, Laboratoire Neurobiologie et vie quotidienne, F-33000, Bordeaux, France

⁴ Service de Médecine Nucléaire, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

⁵ Université de Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U1219 – Bordeaux Population Health Research Center, F-33000 Bordeaux, France

⁶ INSERM, ISPED, Centre INSERM U1219 – Bordeaux Population Health Research Center, F-33000 Bordeaux, France

⁷ CMRR, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

⁸ Houston Methodist Research Institute, Houston, Texas, USA

INTRODUCTION

Aging is associated with well-characterized changes in sleep architecture including reduced sleep duration and quality.¹ Several studies highlighted associations between these alterations and cognitive impairments in older adults² as well as higher risk of AD dementia.³⁻⁷ This suggests that these sleep disruption may represent a risk factor and could then constitute an important potential target for disease modifying therapies.^{8,9} However, associations between brain changes underlying cognitive decline and sleep are still not completely understood. Growing evidence suggest that the accumulation of β -amyloid ($A\beta$) plaques within the brain - one of the hallmarks of the preclinical stage of AD - is closely related to the activity/rest cycle.^{10,11} In mice and young adults, $A\beta$ levels follow diurnal fluctuations where sleep is associated with decreased $A\beta$ compared to wakefulness.¹⁰ A rise of exchange between interstitial fluid (ISF) and cerebrospinal fluid (CSF) occurred during sleep and conducts to a more efficient clearance of $A\beta$ peptide from the brain by the glymphatic system.¹¹ Based on these results, several studies in middle aged and older adults have reported an association between changes of CSF $A\beta$ concentration and poor sleep quality measured by self-reported questionnaires,^{12,13} actigraphy¹⁴ and polysomnography (PSG).^{15,16} Positron Emission Tomography (PET) imaging studies revealed that high cortical $A\beta$ burden in elderly was associated with slow wave sleep disruption,¹⁷ self-reported short sleep duration and poor sleep quality.¹⁸⁻²¹ The link between cerebral amyloid burden and actigraphic measure of sleep in older adults remains unexplored so far. While PSG is the gold standard for sleep objective assessment, actigraphy allows to objectively record sleep duration and quality over a long-term period in a natural environment. This technique can be easily achieved in large samples to give insights on activity/rest cycle.²²

The aim of the present study was to investigate associations between objective sleep assessment through actigraphy and cortical $A\beta$ burden measured by PET imaging in a group of elderly. Analyses were first conducted on the whole brain and then confirmed by analyses restricted on frontal, parietal and temporal regions.

MATERIAL AND METHODS

Participants

This study is a part of the EDUMA research project, started in 2014. Participants were members of the AMI (Agrica-MSA-IFR de Santé publique, Aging Multidisciplinary Investigation) and the Bordeaux site of the 3-City cohorts, two epidemiological prospective studies on health and

aging. They were composed of elderly people, aged ≥ 65 years retired and living in Southwest France. A more detailed description is provided elsewhere.^{23,24} Study procedures were approved by the regional human research review board and all participants provided written informed consent (CHU de Bordeaux).

Within one year of PET imaging, an actigraphic study was performed on a sub-sample of participants (n=90). Before analyses, all subjects were screened to exclude the following: actigraphic recordings containing less than 5 days (n=5), sleep medications (n=15), sleep complaints leading to a diagnosis of sleep disorders (n=4), external activity/rest cycle perturbations (n=6) and significant abnormalities on structural MRI scans (n=2; cavernoma and cerebellar ataxia). Eligible participants were free of dementia. A total of 58 elderly subjects were included in the present study. The mean interval between PET scan and actigraphic data was 108.2 ± 117 days (0 - 352 days).

Sleep assessment

Sleep was recorded by MotionWatch 8 actigraph (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK), equipped with a tri-axial accelerometer. This device was placed at the nondominant wrist during a period of 7 days and 8 nights in personal environment. Activity was measured in counts (i.e. acceleration episodes) on 60 s epoch and data were analyzed with MotionWare, version 1.0.3 (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK). Participants were asked to press the event marker button in the center of the watch, when they went to bed and when they woke up every day. Each participant could also complete a sleep diary indicating bedtime and waketime in order to facilitate interpretation of recordings. Sleep parameters were calculated with a sensitivity threshold of 40 counts; a movement higher than 40 counts was classified as active whereas a movement lower than 40 counts was considered as rest. The following sleep parameters were reported:

- Sleep duration: period between the onset and the offset of sleep minus the time classified as awake by the algorithm (hours);
- Sleep onset latency: period between the lights out and the onset of sleep (minutes);
- Wake after sleep onset: sum of all wake periods defined by the algorithm between the onset and the offset of sleep (minutes);
- Number of awakenings: number of contiguous period classified as awake by the algorithm;
- Sleep fragmentation: sum of the percentage of time spent in mobile periods and the percentage of immobile periods less or equal to one minute. This parameter can be used as an index of sleep quality.

Sleep parameters used in actigraphic studies were previously validated against PSG.²⁵ A minimum of 5 days of actigraphic recording was required for these variables to be reliably calculated.

MRI acquisition

MRI scans were obtained using an ACHIEVA 3T scanner (Philips Medical System, Netherlands) with a SENSE 8-channel head coil. Anatomical high-resolution MRI volumes were acquired in transverse plan using a 3D MPRAGE T1-weighted sequence with the following parameters: TR=8.2 ms, TE=3.5 ms, 7-degree flip angle, FOV 256×256 mm², 180 slices, no gap and voxel size of 1×1×1 mm³.

Amyloid imaging

PET images were performed using a TEP-Scan Discovery RX (General Electric) 90 minutes after an intravenous bolus injection of 185 MBq ± 5% of ¹⁸F-flutemetamol ligand according to a standardized acquisition and image-processing protocol previously described.²⁶ Six frames of 5 minutes each were acquired for a total of 30 minutes of acquisition. A computerized tomography (CT) scan was performed to provide attenuation correction map before PET acquisition. PET images were reconstructed using the ordered subset expectation maximisation (OSEM) method, corrected for attenuation of annihilation radiation, scatter normalization, random events and deadtime.

PET images were processed using PMOD software version 3.3 (PMOD Technologies Ltd, Adliswil, Switzerland). All frames were first averaged to obtain a unique PET image per subject which was then coregistered to the corresponding T1-weighted image. Partial volume effect correction was achieved using the Geometric Transfer Matrix (GTM) method.²⁷ For this, structural T1-weighted images were automatically segmented to provide grey matter, white matter and cerebrospinal fluid maps using Destrieux atlas²⁸ implemented in FreeSurfer 5.3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Cerebellar grey matter (GM) fixation was used as a reference to obtain standardized uptake value ratio (SUVR) PET images.

Standard space. In a first step, PET images were warped to the Montreal Neurological Institute (MNI) space using the transformation parameters derived from the normalization of segmented T1-weighted images obtained in SPM12 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm). To constrain analysis to GM only, PET images were masked with GM masks obtained from the MRI procedure.

Native space. In a second step, regions of interest (ROI) identified in the previous standard space analysis were selected. A β fixation was calculated in the subject's native space for seven merged cortical regions from the Destrieux atlas. These regions included superior, middle and

inferior frontal regions, lateral and median orbital regions, anterior and middle parts of the cingulate cortex, the angular gyrus, superior and middle temporal regions. The correspondence with regions of Destrieux atlas were presented in Table e1. For each merged region, A β burden was calculated by the sum of each ROI's A β multiplied by its own volume and then divided by the sum of all ROI volumes.

Other Measures

Participants provided demographic data on enrollment. Global cognitive functions and depressive symptoms were assessed by a trained neuropsychologist at home using the Mini Mental State Examination (MMSE)²⁹ and the Center for Epidemiologic Studies-Depression scale (CES-D).³⁰ Several clinical factors were considered, including the body mass index (BMI) calculated as weight in kilograms divided by height in squared meter and the apolipoprotein E (APOE) genotype. Participants with one or more copies of the ϵ 4 allele were classified as APOE ϵ 4 carriers.

Statistical analyses

Analyses were conducted in two steps in order to explore associations between A β burden (outcomes) and sleep parameters (predictors). Whole brain exploratory analyses were first performed using multiple linear regressions for each sleep parameters with SPM12. Analyses were adjusted for age at actigraphic assessment, sex and the interval between actigraphy and PET scan. A statistical threshold of $p < 0.01$, uncorrected for multiple comparisons and a significant threshold cluster of 100 voxels were used. To confirm these observations, A β burden of identified brain regions was calculated in the subject's native space and then used as predictor in multiple regressions analyses using the IBM SPSS Statistics v.20 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Analyses were adjusted for age at actigraphic assessment, sex and the interval between actigraphy and PET scan. Separate model was performed for each defined cortical region. Results were considered as statistically significant when $p < 0.05$.

Sensitivity analysis

Depressive symptoms and BMI. We examined the effect of depressive symptoms and BMI giving their association with both sleep^{31,32} and A β burden.^{33,34} For this, CES-D score and BMI were entered as covariates in the model adjusted for age, sex and the interval between actigraphy and PET scan.

APOE genotype. APOE ϵ 4 carriers and noncarriers were compared using ANOVA to evaluate differences in cortical A β burden and sleep parameters. The effect of APOE ϵ 4 allele on the association between sleep and cortical A β burden was then examined by adding APOE

genotype as a covariate in the model adjusted for age, sex and the interval between actigraphy and PET scan. These last analyses were conducted in 49 elderly subjects for which APOE genotype was available.

RESULTS

Participants' characteristics

Demographic, clinical variables and sleep parameters are presented in Table 1.

Table1. Characteristics of participants and sleep parameters.

Variables	Mean \pm SD or % (No.)
<u>Demographic variables</u>	
Age at actigraphic assessment (years)	79.1 \pm 5.2
Female	45% (26)
Education	
Primary school or less	46% (27)
Secondary	21% (12)
High school and University	33% (19)
<u>Clinical Variables</u>	
MMSE score	27.7 \pm 1.8
CES-D score	4.9 \pm 5.2
BMI (kg/m ²)	26.1 \pm 4.3
¹ ApoE ϵ 4 allele positive	20% (10)
Mean cortical A β burden (SUVR)	1.4 \pm 0.3
<u>Sleep parameters</u>	
Sleep duration (minutes)	443 \pm 57
Sleep latency (minutes)	13 \pm 13
Wake after sleep onset (minutes)	41 \pm 17
Number of awakenings	19 \pm 7
Sleep fragmentation	30.1 \pm 10.5

SD: standard deviation

¹Missing values: 9

The mean age of participants at actigraphic assessment was 79 years old (range = 71 - 93 years). The mean cortical A β burden was 1.4 \pm 0.3. According to a cortical SUVR greater than 1.5, 19% of participants had a high level of cortical A β burden (2.05 \pm 0.2) and 81% had a low level of cortical A β burden (1.25 \pm 0.08). Participants had a mean sleep duration of 443 minutes, a mean sleep latency of 13 minutes and a mean sleep fragmentation of 30.1.

Whole brain analyses

Voxel wise analyses revealed that short sleep duration and high sleep fragmentation were both associated with elevated cortical A β burden in a model adjusted for age, sex and the interval between actigraphy and PET scan. These associations were mainly observed within frontal regions including superior, middle and inferior frontal regions, anterior and middle parts of the cingulate cortex. High sleep fragmentation was also associated with high A β burden within the angular gyrus and superior and middle temporal regions. No significant result was observed in the reverse contrast. No association was observed with other sleep parameters (Figure 1).

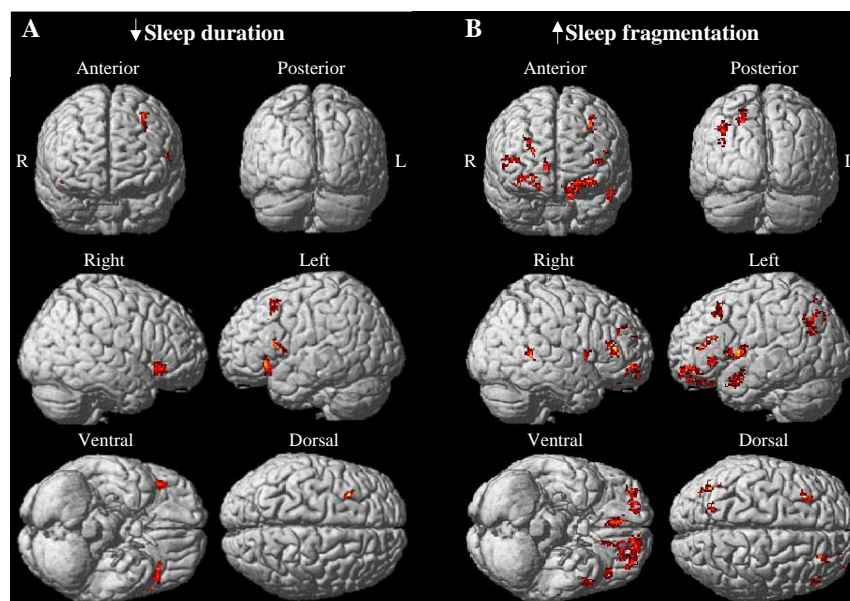


Figure 1. Associations between short sleep duration (A), high sleep fragmentation (B) and high whole brain A β burden in older adults. Analyses were adjusted for age, sex and the interval between actigraphy and PET scan. Results were displayed in the MNI space at $p < 0.01$ with a minimum cluster size of 100 voxels.

ROIs analyses

In the model adjusted for age, sex and the interval between sleep assessment and PET scan, high sleep fragmentation was related to high A β burden within the lateral orbital region ($\beta = 0.306$, 95% CI, 0.027-0.58, $p = 0.032$), the anterior part of the cingulate cortex ($\beta = 0.298$, 95% CI, 0.021-0.57, $p = 0.036$) and the middle temporal region ($\beta = 0.314$, 95% CI, 0.037-0.59, $p = 0.027$). Marginal results were observed with the midcingulate cortex ($\beta = 0.283$, 95% CI, 0.005-0.56, $p = 0.046$) and the inferior frontal region ($\beta = 0.279$, 95% CI, -0.002-0.56, $p = 0.05$). A trend was noticed for the median orbital region ($\beta = 0.265$, 95% CI, -0.01-0.54, $p = 0.063$) and the superior temporal region ($\beta = 0.270$, 95% CI, -0.01-0.55, $p = 0.060$; Figure 2). No association was found between sleep duration and A β burden; only a trend was observed with the inferior frontal region ($\beta = -0.266$, 95% CI, -0.54-0.01, $p = 0.06$).

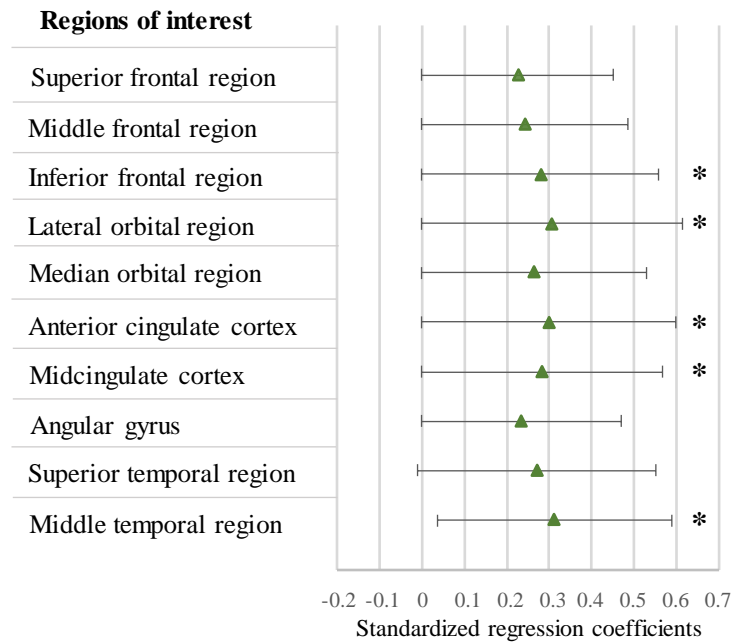


Figure 2. Associations between high sleep fragmentation and high regional A β burden in older adults. Analyses were adjusted for age, sex and the interval between actigraphy and PET scan. Errors bars indicate 95% CI.

* $p < 0.05$

Sensitivity analyses

Depressive symptoms and BMI. The adjustment for CES-D score and BMI did not significantly alter our results. Sleep fragmentation remained associated with A β burden within the lateral orbital region ($\beta=0.317$, 95% CI, 0.17-0.59, $p=0.038$) and marginally within the anterior cingulate cortex ($\beta=0.303$, 95% CI, 0.001-0.59, $p=0.049$) and the middle temporal region ($\beta=0.310$, 95% CI, 0.01-0.6, $p=0.04$). A trend was observed for the inferior frontal region ($\beta=0.294$, 95% CI, -0.007-0.58, $p=0.056$) and the midcingulate cortex ($\beta=0.281$, 95% CI, -0.01-0.55, $p=0.061$).

APOE genotype. Twenty percent of participants were APOE $\epsilon 4$ allele carriers. They had significantly higher levels of mean cortical A β burden than noncarriers (1.6 ± 0.4 vs 1.4 ± 0.3 , $p=0.038$). No difference was observed between carriers and noncarriers for sleep duration (461 ± 58 min vs 440 ± 59 min, $p=0.307$), sleep latency (11 ± 10 min vs 14 ± 13 min, $p=0.513$), wake after sleep onset (38 ± 20 min vs 42 ± 17 min, $p=0.554$), number of awakenings (17 ± 8 vs 19 ± 7 , $p=0.285$) and sleep fragmentation (30.8 ± 11.3 vs 30.3 ± 10.5 , $p=0.899$).

In a model adjusted for APOE genotype, sleep fragmentation remained associated with A β burden within the orbital lateral region ($\beta=0.340$, 95% CI, 0.04-0.67, $p=0.028$), the anterior cingulate cortex ($\beta=0.320$, 95% CI, 0.02-0.65, $p=0.037$), the middle temporal region ($\beta=0.352$, 95% CI, 0.05-0.69, $p=0.023$) and marginally within the median orbital region ($\beta=0.297$, 95% CI, 0.003-0.62, $p=0.048$) in 49 elderly subjects. A trend was observed with the midcingulate

cortex ($\beta=0.288$, 95% CI, -0.01-0.63, $p=0.062$) and the inferior frontal region ($\beta=0.299$, 95% CI, -0.01-0.65, $p=0.06$).

DISCUSSION

In this study, we observed that sleep fragmentation was associated with A β burden in several brain regions including the lateral orbital region, the anterior part of the cingulate cortex and the middle temporal region independently of age, sex, the interval between actigraphy and PET scan, depressive symptoms, BMI and APOE genotype.

The mean cortical A β burden of participants was comparable with the one previously obtained with ^{18}F -flutemetamol ligand,³⁵ albeit slightly higher than the one obtained with other ligands (^{11}C -Pittsburgh Compound B and ^{18}F -florbetapir).^{19,20} Nineteen percent of our participants had a high level of cortical A β burden, as defined by a mean cortical SUVR higher than 1.5.^{35,36} This proportion was comparable with the study of Brown et al.¹⁹ but less than the 34% reported by Spira et al.²⁰ However, these authors classified participants as having elevated cortical A β burden based on a cut off of 1.13,²⁰ explaining the higher value. It is noteworthy that our group of elderly presented a longer sleep duration and a better sleep quality compared with other studies recording sleep with actigraphy in older adults³⁷ indicating a relative preservation of our population.

In the only study using actigraphy, Ju et al. observed that sleep quality, and not sleep duration, was related to low CSF A β levels in middle aged and older adults.¹⁴ Here, extending these results with PET imaging, we also observed a significant association between A β burden and sleep fragmentation measured by actigraphy in frontal and temporal regions. This technique records daytime and nighttime activities, allowing to determine 24-h activity/rest cycle parameters and their associations with A β burden. In our group of subjects, no association was observed between 24-h activity/rest cycle parameters (24-h amplitude, 24-h fragmentation and 24-h stability)^{38,39} and A β burden, suggesting that A β plaques formation was mainly related to sleep disturbances in older adults (data not shown). This is in accordance with a study displaying that CSF fluctuations of A β levels were related with sleep but not with the amount of daytime activities.⁴⁰

Our results were also in accordance with previous PET imaging studies based on self-reported sleep quality. These studies highlighted that poor sleep quality was related to high A β burden within the whole cortex¹⁹ and especially within frontal and cingulate regions.^{18,21} Here, we observed a significant association between sleep fragmentation and A β burden within the lateral orbital region and the anterior cingulate cortex. However, self-reported short sleep duration and

poor sleep quality were also associated with high A β burden within parietal regions including the precuneus and the angular gyrus.^{20,21} In our study, we did not find such association within the precuneus and ROIs analysis did not confirm our first observation with the angular gyrus. Methodological consideration could explain these differences. In these studies, sleep duration and quality were evaluated through self-report questionnaires. While subjective sleep questionnaires are widely used, some studies have pointed out their discrepancy compared to objective measures such as PSG or actigraphy.^{41–45} Besides, these differences could also be explained by different populations. In our group, only 20% of participants were APOE ϵ 4 allele carriers while studies of Spira et al. and Sprecher et al. reported around 30%.^{20,21} In the study of Sprecher et al., more than 75% of participants had a family history of AD.²¹ These two considerations suggest that these populations may be more at risk for A β burden in the posterior part of the default mode network, brain regions especially impaired in AD.

Associations between A β burden and sleep fragmentation remained significant when adjusted for APOE genotype for several regions, suggesting that our results were not impacted by APOE genotype. The APOE ϵ 4 allele is an important genetic risk factor for AD and has been shown to be related to the metabolism of A β peptide.^{46,47} In middle aged adults, 40.7% of ϵ 4 allele carriers had brain A β plaques compared to 8.2% of noncarriers.⁴⁸ These observations are in accordance with our study in which we found a significant difference between mean cortical A β burden in ϵ 4 allele carriers and noncarriers. Recent studies have reported that the presence of the ϵ 4 allele was associated with both short sleep duration and poor sleep quality.^{49–51} However, when ϵ 4 allele carriers and noncarriers were compared in our group, no difference was observed between sleep parameters. In this study, only 10 individuals with at least one copy of the ϵ 4 allele were presented, suggesting that this small proportion may have restricted our results.

Recent evidence suggested that slow wave activity (SWA, 0.5 - 4.5 Hz) was associated with the modulation of A β . The clearance of A β peptide from the brain through the glymphatic system appeared to be more efficient during sleep rich in SWA in mice.¹¹ In human studies, SWA has been associated with CSF A β levels^{15,16} and prefrontal A β burden.¹⁷ In an elegant study, Ju et al. have shown in middle aged and older adults that a disruption of SWA using auditory tones was associated with an increase of CSF A β 40 and A β 42 levels the following morning.¹⁵ In older adults, SWA decreases mainly over the prefrontal cortex.⁵² In earliest stages of AD, A β plaques density is more important within the frontal cortex including orbital regions, cingulate cortex but also in parietal and temporal regions⁵³ Even if actigraphy cannot give insights on sleep stages, associations observed in this study between sleep fragmentation and prefrontal A β burden were in accordance with these observations. This suggests that the

prefrontal cortex, through SWA, may be a vulnerable brain region to the effects of poor sleep quality on A β burden.

Methodological limitations have to be considered toward the interpretation of our data. Firstly, this cross-sectional study was not designed to explore the causal association between sleep and A β burden. A β aggregation and sleep disturbances occur early during the preclinical phase of AD.^{5,14,54} While a bidirectional relationship between A β and sleep disturbances have been reported,^{55,56} longitudinal studies are required to determine which of sleep or A β appears first during the time-course of AD. Secondly as in most actigraphic studies, individuals with undiagnosed sleep-disordered breathing in our population could not be excluded. Several studies have reported an association between sleep apnea and both CSF A β levels and cortical A β burden.⁵⁷⁻⁶⁰ Thirdly, we used a low uncorrected statistical threshold in whole brain voxel wise analyses. However, we did not observe any significant result in the reverse contrast which strengthen our results. Fourthly, this study was based on a moderate sample size of healthy individuals relatively preserved in terms of sleep. Despite this preservation, our population exhibited sufficient inter-individual variability in sleep and A β burden to detect associations between these parameters. Facing these considerations, the principal strength of this study is the use of actigraphy. Since subjective assessment can be influenced by several factors including gender, cognitive functioning, behavioral disability and even mood,^{41,45} objective measure of sleep was required. Actigraphy is a robust technique to record sleep with a sensitivity of 90%.²⁵ Finally, voxel wise analyses allowed us to explore associations between sleep and A β burden in the whole brain and therefore did not limit our analyses to regions usually studied. A combination of this technique with ROIs analyses performed in the native space allowed us to confirm our results.

In summary, our study reported an association between sleep fragmentation and A β burden mainly circumscribed to orbital, cingulate and middle temporal regions in healthy older adults. No association was found with other sleep parameters such as sleep duration, sleep onset latency, wake after sleep onset and number of awakenings. The absence of results with activity/rest cycle parameters suggests that A β burden was mainly associated with sleep disturbances in older adults.

SUPPLEMENTARY DATA

Table e1. Correspondence between merged cortical regions used in the present study and cortical regions of Destrieux atlas.

Merged cortical regions	Cortical regions of Destrieux atlas
Superior frontal region	Superior frontal gyrus Superior frontal sulcus
Middle frontal region	Middle frontal gyrus Middle frontal sulcus
Inferior frontal region	Opercular part of the inferior frontal gyrus Triangular part of the inferior frontal gyrus Inferior frontal sulcus Vertical ramus of the anterior segment of the lateral fissure
Lateral orbital region	Orbital part of the inferior frontal gyrus Orbital gyrus Lateral orbital sulcus Orbital H-shaped sulci Horizontal ramus of the anterior segment of the lateral fissure
Median orbital region	Fronto-marginal gyrus and sulcus Transverse frontopolar gyri and sulci Gyrus rectus Subcallosal gyrus Medial orbital sulcus Suborbital sulcus
Anterior cingulate cortex	Anterior part of the cingulate gyrus and sulcus
Midcingulate cortex	Middle-anterior part of the cingulate gyrus and sulcus Middle-posterior part of the cingulate gyrus and sulcus
Angular gyrus	Angular gyrus
Superior temporal region	Lateral aspect of the superior temporal gyrus Planum polare of the superior temporal gyrus Planum temporale or temporal plane of the superior temporal gyrus Superior temporal sulcus
Middle temporal gyrus	Middle temporal gyrus

REFERENCES

1. 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.
2. Scullin MK, Bliwise DL. Sleep, cognition, and normal aging: integrating a half century of multidisciplinary research. *Perspect Psychol Sci J Assoc Psychol Sci*. 2015;10(1):97-137. doi:10.1177/1745691614556680.
3. Benedict C, Byberg L, Cedernaes J, et al. Self-reported sleep disturbance is associated with Alzheimer's disease risk in men. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2015;11(9):1090-1097. doi:10.1016/j.jalz.2014.08.104.
4. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, et al. Measures of Sleep-Wake Patterns and Risk of Mild Cognitive Impairment or Dementia in Older Women. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2016;24(3):248-258. doi:10.1016/j.jagp.2015.12.002.
5. Lim ASP, Kowgier M, Yu L, Buchman AS, Bennett DA. Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep*. 2013;36(7):1027-1032. doi:10.5665/sleep.2802.
6. Pase MP, Himali JJ, Grima NA, et al. Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. *Neurology*. August 2017:10.1212/WNL.0000000000004373. doi:10.1212/WNL.0000000000004373.
7. Westwood AJ, Beiser A, Jain N, et al. Prolonged sleep duration as a marker of early neurodegeneration predicting incident dementia. *Neurology*. February 2017:10.1212/WNL.0000000000003732. doi:10.1212/WNL.0000000000003732.
8. Mander BA, Winer JR, Jagust WJ, Walker MP. Sleep: A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer's Disease? *Trends Neurosci*. 2016;39(8):552-566. doi:10.1016/j.tins.2016.05.002.
9. Spira AP, Gottesman RF. Sleep disturbance: an emerging opportunity for Alzheimer's disease prevention? *Int Psychogeriatr*. December 2016:1-3. doi:10.1017/S1041610216002131.
10. Kang J-E, Lim MM, Bateman RJ, et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*. 2009;326(5955):1005-1007. doi:10.1126/science.1180962.
11. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373-377. doi:10.1126/science.1241224.
12. Fjell AM, Idland A-V, Sala-Llonch R, et al. Neuroinflammation and Tau Interact with Amyloid in Predicting Sleep Problems in Aging Independently of Atrophy. *Cereb Cortex N Y N 1991*. June 2017:1-11. doi:10.1093/cercor/bhx157.
13. Sprecher KE, Kosciak RL, Carlsson CM, et al. Poor sleep is associated with CSF biomarkers of amyloid pathology in cognitively normal adults. *Neurology*. July 2017:10.1212/WNL.0000000000004171. doi:10.1212/WNL.0000000000004171.
14. Ju Y-ES, 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.
15. Ju Y-ES, Ooms SJ, Sutphen C, et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- β levels. *Brain*. 2017;140(8):2104-2111. doi:10.1093/brain/awx148.

16. Varga AW, Wohlleber ME, Giménez S, et al. Reduced Slow-Wave Sleep Is Associated with High Cerebrospinal Fluid A β 42 Levels in Cognitively Normal Elderly. *Sleep*. 2016;39(11):2041-2048. doi:10.5665/sleep.6240.
17. Mander BA, Marks SM, Vogel JW, et al. β -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nat Neurosci*. 2015;18(7):1051-1057. doi:10.1038/nn.4035.
18. Branger P, Arenaza-Urquijo EM, Tomadesso C, et al. Relationships between sleep quality and brain volume, metabolism, and amyloid deposition in late adulthood. *Neurobiol Aging*. 2016;41:107-114. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.009.
19. Brown BM, Rainey-Smith SR, Villemagne VL, et al. The Relationship between Sleep Quality and Brain Amyloid Burden. *Sleep*. 2016;39(5):1063-1068. doi:10.5665/sleep.5756.
20. Spira AP, Gamaldo AA, An Y, et al. Self-reported sleep and β -amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurol*. 2013;70(12):1537-1543. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4258.
21. Sprecher KE, Bendlin BB, Racine AM, et al. Amyloid burden is associated with self-reported sleep in nondemented late middle-aged adults. *Neurobiol Aging*. 2015;36(9):2568-2576. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.004.
22. van Someren EJW. Actigraphic monitoring of sleep and circadian rhythms. *Handb Clin Neurol*. 2011;98:55-63. doi:10.1016/B978-0-444-52006-7.00004-6.
23. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003;22(6):316-325.
24. Pérès K, Matharan F, Allard M, et al. Health and aging in elderly farmers: the AMI cohort. *BMC Public Health*. 2012;12:558. doi:10.1186/1471-2458-12-558.
25. Sadeh A. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med Rev*. 2011;15(4):259-267. doi:10.1016/j.smrv.2010.10.001.
26. Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, et al. 18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial. *Ann Neurol*. 2010;68(3):319-329. doi:10.1002/ana.22068.
27. Rousset OG, Ma Y, Evans AC. Correction for partial volume effects in PET: principle and validation. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1998;39(5):904-911.
28. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage*. 2010;53(1):1-15. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.010.
29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198.
30. Radloff LS. The CES-D Scale A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1(3):385-401. doi:10.1177/014662167700100306.
31. Beccuti G, Pannain S. Sleep and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(4):402-412. doi:10.1097/MCO.0b013e3283479109.
32. Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3):329-336.

33. Harrington KD, Gould E, Lim YY, et al. Amyloid burden and incident depressive symptoms in cognitively normal older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32(4):455-463. doi:10.1002/gps.4489.
34. Vidoni ED, Townley RA, Honea RA, Burns JM, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Alzheimer disease biomarkers are associated with body mass index. *Neurology*. 2011;77(21):1913-1920. doi:10.1212/WNL.0b013e318238eec1.
35. Hatashita S, Yamasaki H, Suzuki Y, Tanaka K, Wakebe D, Hayakawa H. [18F]Flutemetamol amyloid-beta PET imaging compared with [11C]PIB across the spectrum of Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(2):290-300. doi:10.1007/s00259-013-2564-y.
36. Ikonovic MD, Buckley CJ, Heurling K, et al. Post-mortem histopathology underlying β -amyloid PET imaging following flutemetamol F 18 injection. *Acta Neuropathol Commun*. 2016;4. doi:10.1186/s40478-016-0399-z.
37. Huang Y-L, Liu R-Y, Wang Q-S, van Someren EJW, Xu H, Zhou J-N. Age-associated difference in circadian sleep-wake and rest-activity rhythms. *Physiol Behav*. 2002;76(4-5):597-603.
38. Gonçalves BSB, Adamowicz T, Louzada FM, Moreno CR, Araujo JF. A fresh look at the use of nonparametric analysis in actimetry. *Sleep Med Rev*. 2015;20:84-91. doi:10.1016/j.smrv.2014.06.002.
39. van Someren EJ, Swaab DF, Colenda CC, Cohen W, McCall WV, Rosenquist PB. Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. *Chronobiol Int*. 1999;16(4):505-518.
40. Huang Y, Potter R, Sigurdson W, et al. Effects of age and amyloid deposition on A β dynamics in the human central nervous system. *Arch Neurol*. 2012;69(1):51-58. doi:10.1001/archneurol.2011.235.
41. Baillet M, Cosin C, Schweitzer P, et al. Mood Influences the Concordance of Subjective and Objective Measures of Sleep Duration in Older Adults. *Front Aging Neurosci*. 2016;8. doi:10.3389/fnagi.2016.00181.
42. Grandner MA, Kripke DF, Yoon I-Y, Youngstedt SD. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index: Investigation in a non-clinical sample. *Sleep Biol Rhythms*. 2006;4(2):129-139. doi:10.1111/j.1479-8425.2006.00207.x.
43. Landry GJ, Best JR, Liu-Ambrose T. Measuring sleep quality in older adults: a comparison using subjective and objective methods. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:166. doi:10.3389/fnagi.2015.00166.
44. Lauderdale DS, Knutson KL, Yan LL, Liu K, Rathouz PJ. Self-reported and measured sleep duration: how similar are they? *Epidemiol Camb Mass*. 2008;19(6):838-845. doi:10.1097/EDE.0b013e318187a7b0.
45. Van Den Berg JF, Van Rooij FJA, Vos H, et al. Disagreement between subjective and actigraphic measures of sleep duration in a population-based study of elderly persons. *J Sleep Res*. 2008;17(3):295-302. doi:10.1111/j.1365-2869.2008.00638.x.
46. Huynh T-PV, Davis AA, Ulrich JD, Holtzman DM. Apolipoprotein E and Alzheimer Disease: The influence of apoE on amyloid- β and other amyloidogenic proteins. *J Lipid Res*. February 2017; jlr.R075481. doi:10.1194/jlr.R075481.

47. Liu C-C, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(2):106-118. doi:10.1038/nrneurol.2012.263.
48. Kok E, Haikonen S, Luoto T, et al. Apolipoprotein E-dependent accumulation of Alzheimer disease-related lesions begins in middle age. *Ann Neurol.* 2009;65(6):650-657. doi:10.1002/ana.21696.
49. Drogos LL, Gill SJ, Tyndall AV, et al. Evidence of association between sleep quality and APOE ϵ 4 in healthy older adults: A pilot study. *Neurology.* 2016;87(17):1836-1842. doi:10.1212/WNL.0000000000003255.
50. Kahya M, Vidoni E, Burns JM, Thompson AN, Meyer K, Siengsukon CF. The Relationship Between Apolipoprotein ϵ 4 Carrier Status and Sleep Characteristics in Cognitively Normal Older Adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* January 2017;891988717720301. doi:10.1177/0891988717720301.
51. Spira AP, An Y, Peng Y, et al. APOE Genotype and Non-Respiratory Sleep Parameters in Cognitively Intact Older Adults. *Sleep.* May 2017. doi:10.1093/sleep/zsx076.
52. Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep and Human Aging. *Neuron.* 2017;94(1):19-36. doi:10.1016/j.neuron.2017.02.004.
53. Rowe CC, Villemagne VL. Brain Amyloid Imaging. *J Nucl Med.* 2011;52(11):1733-1740. doi:10.2967/jnumed.110.076315.
54. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2011;7(3):280-292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003.
55. Holth JK, Patel TK, Holtzman DM. Sleep in Alzheimer's Disease—Beyond Amyloid. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms.* 2017;2:4-14. doi:10.1016/j.nbscr.2016.08.002.
56. Ju Y-ES, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(2):115-119. doi:10.1038/nrneurol.2013.269.
57. Bu X-L, Liu Y-H, Wang Q-H, et al. Serum amyloid-beta levels are increased in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sci Rep.* 2015;5:13917. doi:10.1038/srep13917.
58. Liguori C, Mercuri NB, Izzi F, et al. Obstructive Sleep Apnea is Associated With Early but Possibly Modifiable Alzheimer's Disease Biomarkers Changes. *Sleep.* 2017;40(5). doi:10.1093/sleep/zsx011.
59. Osorio RS, Ayappa I, Mantua J, et al. The interaction between sleep-disordered breathing and ApoE genotype on cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease in cognitively normal elderly. *Neurobiol Aging.* 2014;35(6):1318-1324. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.12.030.
60. Spira AP, Yager C, Brandt J, et al. Objectively measured sleep and β -amyloid burden in older adults: A pilot study. *SAGE Open Med.* 2014;2. doi:10.1177/2050312114546520.

III. Conclusion

Nous avons précédemment décrit que la régulation du peptide A β est dépendante du cycle veille/sommeil. En effet, la quantité cérébrale de ce peptide diminue durant le sommeil grâce à une augmentation de sa clairance *via* le système glymphatique. Chez l'Homme, plusieurs études ont observé une relation entre les perturbations du sommeil rapportées ou objectivées et la quantité de peptide A β 42 dans le liquide céphalorachidien. En imagerie TEP, une courte durée ainsi qu'une mauvaise qualité de sommeil rapportées seraient associées à une présence plus importante de plaques amyloïdes, notamment au sein des régions frontales et pariétales.

Dans l'article 3, nous avons déterminé les relations entre les paramètres de sommeil objectivés en actimétrie et l'accumulation de plaques amyloïdes en imagerie TEP chez des personnes âgées. Nous avons observé dans un premier temps qu'une **forte fragmentation du sommeil est associée à une charge amyloïde importante au sein de plusieurs régions cérébrales frontales et temporales chez les individus de la population EDUMA**. Cette relation est indépendante de l'âge, du sexe ainsi que de l'écart de temps entre l'actimétrie et l'examen TEP. Dans plusieurs analyses de sensibilité, nous avons déterminé l'effet de variables confondantes susceptibles d'impacter la qualité de sommeil et la charge amyloïde (symptomatologie dépressive, IMC, allèle ϵ 4 du gène de l'ApoE). Lorsque ces variables sont prises en compte, l'association entre la fragmentation du sommeil et la charge amyloïde diminue mais reste significative dans la région orbitale latérale, le cortex cingulaire antérieur et le gyrus temporal moyen. En revanche, la durée de sommeil est plus faiblement associée à la charge amyloïde au sein de notre groupe puisqu'en effet, les analyses en régions d'intérêt n'ont pas confirmé les associations observées lors de l'analyse en voxel sur le cerveau entier. De plus, nous avons observé que **les paramètres du cycle veille/sommeil (amplitude, fragmentation et stabilité) ne sont pas associés à la charge amyloïde chez les individus de la population EDUMA**. Ainsi, ces résultats suggèrent que l'accumulation du peptide A β est majoritairement associée aux perturbations du sommeil chez les individus âgés. Comme pour l'article 2, cette étude propose que l'accumulation des plaques amyloïdes reliée aux perturbations du sommeil pourrait constituer un facteur de fragilité cérébrale pour le développement de troubles cognitifs et de démence chez les personnes âgées.

Toutefois, dans notre étude, la relation entre la fragmentation du sommeil et la charge amyloïde n'est pas retrouvée sur la totalité des participants. En effet, deux groupes d'individus semblent se distinguer : ceux dont la fragmentation du sommeil est significativement corrélée à la charge amyloïde et ceux dont la relation est absente (**Figure 22**). Une des hypothèses qui

pourrait expliquer cette différence est que les deux groupes d'individus ne présentent pas un profil d'activité nocturne similaire.

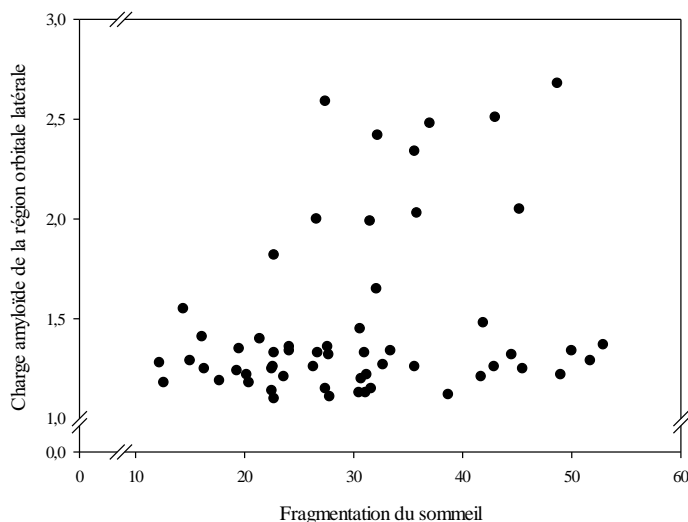


Figure 22. Exemple de la relation observée entre la charge amyloïde de la région orbitale latérale et la fragmentation du sommeil chez les 58 participants de la population EDUMA.

En effet, en actimétrie, le paramètre de fragmentation du sommeil tient compte de tous les mouvements intervenant au cours de la nuit qu'ils soient longs et isolés traduisant des éveils nocturnes, ou brefs et répétés témoignant d'une véritable fragmentation du sommeil. De ce fait, un individu présentant 3 ou 4 éveils longs accompagnés d'un lever au cours de la nuit peut avoir un paramètre de fragmentation du sommeil similaire à celui d'un individu ayant de multiples éveils brefs et répétés accompagnés ou non d'un lever. Or, c'est cette fragmentation « vraie » du sommeil qui serait impliquée dans l'accumulation du peptide A β au cours du vieillissement et il semble donc nécessaire de différencier les individus présentant ce profil de ceux ayant des éveils nocturnes isolés. Cependant, ces deux profils d'activité nocturne ne peuvent pas être distingués sur la base de la moyenne des paramètres de sommeil calculés sur la période d'enregistrement en actimétrie. Dans une ultime analyse, nous avons choisi d'explorer visuellement les actogrammes des individus présentant une fragmentation importante afin de déterminer si dans ce groupe, les profils de fragmentation étaient identiques. Nous avons choisi une valeur de 30 au-delà de laquelle les individus sont considérés comme ayant une fragmentation importante du sommeil. Notons qu'une valeur supérieure à 30 a été retrouvée dans la démence de type Alzheimer (Leger et al., 2017). Parmi les 58 individus de la population EDUMA, 29 d'entre eux ont un paramètre de fragmentation du sommeil supérieur à 30. Nous avons examiné visuellement les enregistrements actimétriques afin de les classer en deux catégories : 1/ mouvements brefs et répétés associés ou non à un éveil nocturne (fragmentation

« vraie » du sommeil) et 2/ éveils nocturnes isolés accompagnés d'un lever (environ 4 à 5 minutes ; **Figure 23**).

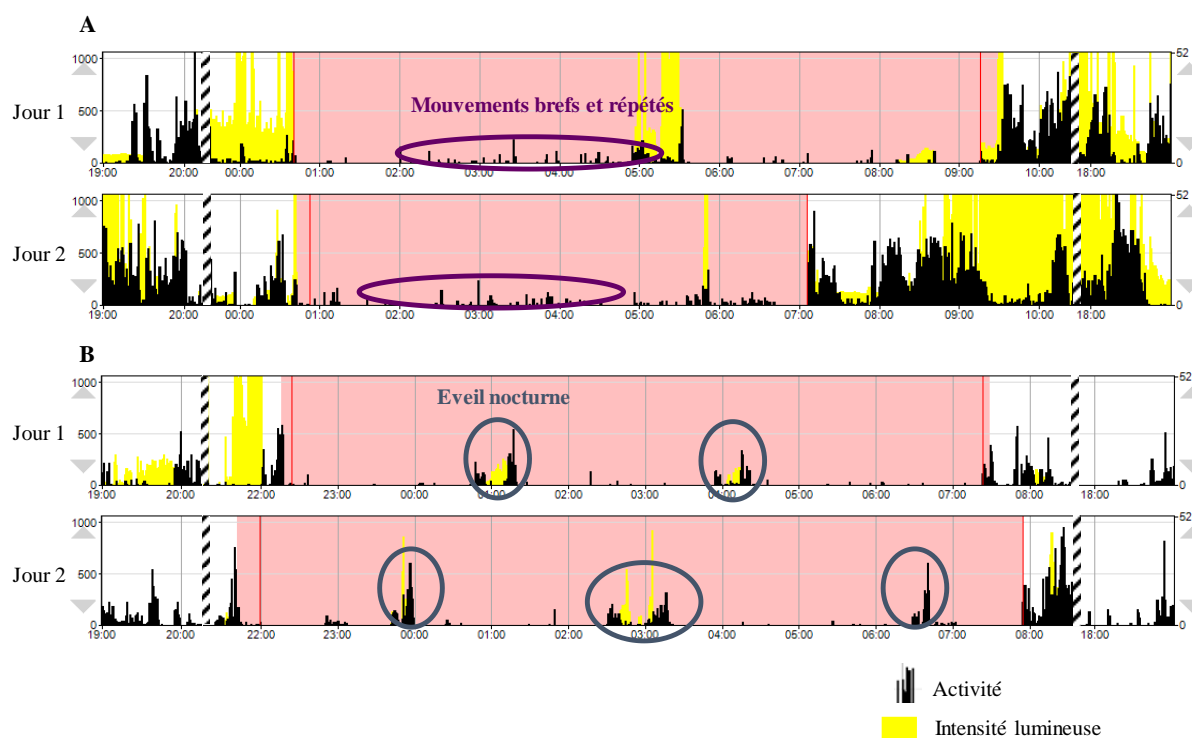


Figure 23. Actogrammes de deux individus (A et B) aux profils d'activité différents au cours de la nuit mais ayant un paramètre de fragmentation du sommeil similaire.

- A. Mouvements brefs et répétés accompagnés ou non d'éveils, témoignant d'une véritable fragmentation du sommeil. Paramètre de fragmentation du sommeil : 45.
- B. Eveils nocturnes (2 à 3) longs et isolés accompagnés d'un lever. Paramètre de fragmentation du sommeil : 43.

D'après cette classification, 15 individus présentent une fragmentation « vraie » du sommeil et 14 ont des éveils nocturnes isolés au cours de la nuit. Lorsque ces deux groupes sont comparés, aucune différence significative n'est observée pour l'âge, le sexe, le niveau d'études², la symptomatologie dépressive (score CES-D) et l'IMC ($p > 0,05$, analyse de variance pour les variables continues, $p > 0,05$, test du χ^2 pour les variables catégorielles). Notons cependant, que les 14 individus ayant une fragmentation « vraie » du sommeil ont tendance à avoir une symptomatologie dépressive et un IMC plus élevés ($6,4 \pm 6$ vs $4,8 \pm 4$ et 28 ± 6 vs 26 ± 4 respectivement). Concernant la charge amyloïde, ces individus ont également tendance à présenter une accumulation de peptide A β plus élevée par rapport à ceux ayant des éveils nocturnes isolés, particulièrement au sein des régions frontales observées précédemment à savoir la région frontale inférieure ($1,5 \pm 0,5$ vs $1,3 \pm 0,4$), orbitale latérale ($1,7 \pm 0,5$ vs $1,5 \pm 0,5$), le cortex cingulaire antérieur ($1,7 \pm 0,6$ vs $1,5 \pm 0,6$) et moyen ($1,7 \pm$

²Les individus ont été classés en deux groupes selon leur niveau d'études : enseignement primaire ou inférieur et enseignement secondaire court ou supérieur.

0,5 vs $1,5 \pm 0,4$, $p > 0,05$, analyse de variance). Bien que ces analyses demeurent exploratoires, il n'existe aujourd'hui aucun outil automatique capable de distinguer ces deux profils d'activité nocturne en actimétrie. Il faudrait en effet développer un algorithme de traitement basé sur l'activité lumineuse, l'intensité et la durée du mouvement afin de distinguer les éveils nocturnes isolés de la fragmentation du sommeil.

PARTIE 5 : DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

L'objectif de cette thèse était de déterminer si les modifications du sommeil et du cycle veille/sommeil constituaient un marqueur de fragilité cérébrale pouvant être associé à l'apparition de troubles cognitifs chez les personnes âgées. Ceci a pu être réalisé grâce à l'utilisation couplée de l'actimétrie et de l'imagerie cérébrale. Dans un premier temps, nous avons mis en évidence l'intérêt d'utiliser une méthode de mesure objective du sommeil en population, comme l'actimétrie, permettant de s'affranchir des écueils de subjectivité des questionnaires qui, comme nous l'avons montré, sont influencés par l'état émotionnel de l'individu. Nos travaux ont par la suite permis de montrer que les perturbations du sommeil et du cycle veille/sommeil, enregistrées en actimétrie, sont associées à deux processus physiopathologiques distincts chez les personnes âgées :

1/ les modifications du cycle veille/sommeil sont associées à une altération de l'intégrité structurelle de la substance blanche suggérant une origine vasculaire ;

2/ les altérations du sommeil sont associées à une charge amyloïde plus importante, notamment au niveau des régions frontales, suggérant un déficit de clairance du peptide A β durant cette période.

Ainsi, les modifications du sommeil et du cycle veille/sommeil au cours du vieillissement constitueraient un facteur de fragilité cérébrale en raison d'une diminution de l'intégrité de la substance blanche et d'une accumulation du peptide A β . Ces modifications sont donc associées à deux niveaux distincts du fonctionnement cérébral soit au sein du réseau cérébral et du neurone. La substance blanche joue un rôle clé dans la communication neuronale. Elle transmet en effet, par l'intermédiaire de faisceaux, des informations entre les régions cérébrales, formant des réseaux qui sous-tendent les différents processus cérébraux. C'est grâce au développement de l'imagerie de diffusion que les faisceaux de substance blanche ont pu être visualisés et décrits *in vivo* chez l'Homme, et notamment au cours du vieillissement. Plusieurs études ont montré que son intégrité joue un rôle clé dans le maintien des processus cognitifs comme l'attention ou encore les fonctions exécutives chez les personnes âgées (Lockhart and DeCarli, 2014). *A contrario*, l'accumulation du peptide A β témoigne d'un dysfonctionnement neuronal du métabolisme de l'APP. Son accumulation dans le milieu extracellulaire sous forme de plaques amyloïdes chez environ 30% des individus non déments est associée à une accélération de la vitesse d'atrophie cérébrale ainsi que du déclin cognitif, notamment de la mémoire épisodique (Storandt et al., 2009). Finalement, ces dysfonctionnements cérébraux sont autant de facteurs impliqués dans le développement de troubles cognitifs, pouvant conduire *in fine* à des démences.

Les différentes analyses effectuées durant ce travail de thèse suggèrent que les relations qui existent entre le sommeil, le cycle veille/sommeil et le fonctionnement cognitif ne sont pas

directes. Il est admis aujourd'hui que le sommeil joue un rôle important dans la consolidation de la mémoire, en particulier chez les individus jeunes (Diekelmann and Born, 2010). La concomitance des perturbations de la mémoire et du sommeil qui apparaissent au cours du vieillissement a permis d'émettre une première hypothèse selon laquelle les perturbations du sommeil pouvaient être la cause d'un déficit de consolidation mnésique chez les personnes âgées. Les structures du lobe temporal médian, et en particulier l'hippocampe, jouent un rôle primordial dans la mémoire (Moscovitch et al., 2006). La diminution de volume de ces structures prédit la progression vers une démence de type Alzheimer (Frisoni et al., 2010). Toutefois, et ce en accord avec la littérature, nous n'avons observé aucune relation entre les modifications du sommeil, du cycle veille/sommeil et le volume de l'hippocampe, suggérant qu'un lien de causalité direct ne peut être établi. Les modifications du sommeil et du cycle veille/sommeil chez les personnes âgées constitueraient ainsi des facteurs de risque de déclin cognitif et à long terme de démence. Cette hypothèse peut être émise étant donné l'association de ces modifications à divers facteurs de risque tels qu'une atteinte vasculaire et une accumulation de peptide A β , comme nous l'avons observé dans nos analyses. Cependant, il est important de noter que dans certaines pathologies du sommeil, et notamment l'insomnie, une relation entre une faible qualité de sommeil rapportée et un faible volume hippocampique a été observée (Elcombe et al., 2015; Eun et al., 2014; Neylan et al., 2010; Riemann et al., 2007). Une autre hypothèse à ne pas exclure est que le sommeil, le cycle veille/sommeil et le fonctionnement cognitif sont des phénomènes qui covarient. Ils pourraient ainsi constituer la manifestation d'une cause sous-jacente commune d'un processus général de vieillissement sans être causalement liés les uns aux autres. Notons toutefois que, bien que des études attribuent de nombreux rôles au sommeil, et particulièrement dans le fonctionnement cognitif, celui-ci est remis en cause par certaines conditions pathologiques. En effet, citons le cas clinique, décrit par l'équipe de Michel Jouvet, d'un patient atteint de la maladie fibrillaire de Morvan présentant une agrypnie, c'est-à-dire une absence totale de sommeil. Objectivée par des enregistrements en polysomnographie pendant 4 mois, cette dernière n'était associée à aucune modification comportementale diurne comme la fatigue, et cognitive comme la mémoire et l'attention (Fischer-Perroudon et al., 1974).

De manière générale, la nature transversale de nos études ne permet pas de déterminer la causalité qui existe entre les perturbations du sommeil, du cycle veille/sommeil et les modifications cérébrales au cours du vieillissement. D'un point de vue cognitif, de nombreux travaux ont montré que les perturbations du sommeil et du cycle veille/sommeil étaient capables de prédire un déclin cognitif ainsi que la survenue d'une démence. Toutefois, aucune information ne permet aujourd'hui de déterminer si les modifications cérébrales sont la cause

ou la conséquence de ces perturbations observées chez les personnes âgées. Seul un suivi longitudinal en actimétrie et en imagerie cérébrale de la population AMImage permettra d'identifier l'organisation temporelle de ces événements. Cette perspective fait l'objet d'un projet de recherche de l'équipe pour lequel un financement a été accordé dans le cadre de l'appel à projet Sciences Médicales 2017 de l'association France Alzheimer et maladies apparentées.

Au cours de ce travail, l'utilisation de l'actimétrie a permis d'évaluer de manière objective le rythme circadien d'activité de l'individu sur 24 heures et ainsi de collecter des informations sur l'état de veille et de sommeil en continu sur plusieurs jours en vie quotidienne. Bien qu'elle ne soit pas la technique de référence pour enregistrer le sommeil, les paramètres de sommeil obtenus en actimétrie ont été validés par rapport à ceux extraits de la polysomnographie (Sadeh, 2011 pour revue). D'un point de vue clinique, l'actimétrie n'apporte pas d'information relative aux différents stades de sommeil. Leur distinction aurait potentiellement pu affiner nos analyses, notamment dans le cadre de la relation que nous avons observé entre la fragmentation du sommeil et la charge amyloïde. Récemment, de nouvelles montres bracelets connectées ont fait leur apparition, dont les principales compagnies sont FitBit® et Jawbone®. Les constructeurs mettent en avant leur capacité à discriminer les différents stades de sommeil au cours de la nuit grâce à l'utilisation de différents capteurs mesurant le mouvement (accéléromètre tri-axial), la fréquence cardiaque ou encore la température et la conductance de la peau. Ces dispositifs pourraient ainsi venir compléter l'utilisation de la polysomnographie dans le cadre de la Recherche. En collaboration avec le Docteur Imad Ghorayed du CHU de Bordeaux, ces montres connectées (FitBit Alta HR® et Jawbone UP3®) ont fait l'objet d'une étude au sein de notre équipe. Elles ont été portées lors d'une nuit d'enregistrement polysomnographique chez des personnes venues consulter pour des troubles du sommeil. Bien que cette analyse ait été effectuée sur un nombre restreint de 10 individus, aucune relation n'a été retrouvée entre les paramètres mesurés par les montres connectées et ceux obtenus en polysomnographie. Notons également que les paramètres de sommeil obtenus étaient significativement différents entre les deux montres connectées. En conclusion, bien que ces dispositifs deviennent relativement populaires, ils semblent présenter une faible validité face à la polysomnographie (Evenson et al., 2015; Kolla et al., 2016) limitant à ce jour leur utilisation dans le cadre de la Recherche. Récemment, des chercheurs du Massachusetts Institute of Technology et du Massachusetts General Hospital ont développé un nouvel équipement constitué d'un capteur sans fil, placé dans la chambre de l'individu, capable d'analyser les perturbations d'un signal Wi-Fi durant la nuit. Grâce à l'utilisation d'un algorithme d'intelligence artificielle, le capteur analyse les changements de fréquences des ondes réfléchies par l'individu et les transforme ensuite en signaux cardio-respiratoires dont les

variations seraient représentatives des différents stades de sommeil. Selon les auteurs, ce dispositif permettrait de distinguer le stade de sommeil lent léger du stade profond avec une précision de 80% comparé à la classification réalisée par électroencéphalogramme chez des individus jeunes (Zhao et al., 2017). Cet équipement vient enrichir une nouvelle voie de recherche en plein essor à savoir le développement de capteurs capables de recueillir des signaux physiologiques en vie quotidienne sans perturber les habitudes ou comportements des individus. Contrairement à l'actimétrie, ces dispositifs pourraient également permettre de détecter à terme les différentes pathologies du sommeil et notamment l'apnée. En effet, celle-ci est impliquée dans de nombreux troubles cardiovasculaires (hypertension par exemple ; Phillips, 2005) ainsi que dans l'accumulation du peptide A β (Bu et al., 2015), suggérant qu'elle pourrait avoir impacté nos résultats. Notons également que, mis à part le sommeil, la somnolence diurne excessive est associée à un déclin cognitif et à un risque de démence plus importants (Carvalho et al., 2017; Foley et al., 2001; Jausse et al., 2012; Keage et al., 2012; Merlino et al., 2010; Tsapanou et al., 2016). Rapportée chez 20 à 30% des personnes âgées, cette somnolence est souvent la manifestation clinique d'une apnée du sommeil mais est également associée à plusieurs facteurs comme l'obésité ou encore la dépression (Yaffe et al., 2014). Bien que l'actimétrie détecte de manière objective les périodes de repos dans la journée, elle ne permet en revanche pas de déterminer si celles-ci sont dues à des endormissements diurnes non voulus ou tout simplement à un arrêt d'activité ponctuel (lecture par exemple).

Comme décrit dans ce travail de thèse, les participants de la population AMImage2 présentent un sommeil et un cycle veille/sommeil préservés vis-à-vis d'autres populations d'âge similaire. Bien que cette préservation puisse être associée à l'exclusion des participants rapportant une pathologie du sommeil, elle peut également être intrinsèquement liée à la population d'étude. En effet, les participants de la population AMI vivent dans des zones rurales de la Gironde et sont ainsi protégés de facteurs inhérents aux zones urbaines comme l'exposition à la lumière artificielle ou encore le bruit. Une étude américaine a mis en évidence que l'intensité de l'éclairage public, mesurée la nuit en zone urbaine, impactait significativement la quantité ainsi que la qualité de sommeil autodéclarées. Ceci incluait des heures de coucher et de lever plus tardives ainsi qu'une plus courte durée de sommeil (Ohayon and Milesi, 2016). Au sein de populations brésiliennes et indiennes, les individus vivant en zone urbaine présentent un chronotype plus tardif (« couche-tard » ; Carvalho et al., 2014; Nag and Pradhan, 2012; von Schantz et al., 2015) ainsi qu'une durée de sommeil plus longue, une efficacité de sommeil plus faible et une exposition moins importante à la lumière naturelle par rapport aux individus vivant en zone rurale (Carvalho et al., 2014). La lumière joue un rôle fondamental dans la synchronisation du cycle veille/sommeil chez l'Homme (Claustrat, 2014)

et notamment dans la sécrétion de mélatonine (ou « hormone du sommeil » ; Lewy et al., 1980). L'intensité de la lumière naturelle, estimée à quelques milliers de lux, est beaucoup plus importante que celle de la lumière artificielle, généralement inférieure à 1000 lux (Goulet et al., 2007; Wright et al., 2013). Ainsi, la durée d'exposition à la lumière naturelle est fortement associée au chronotype d'un individu. En effet, plus cette exposition est longue, plus la période de sommeil est avancée avec un coucher, un lever ainsi qu'un chronotype plus précoces. Il est important de noter que ces modifications ne sont pas sous-tendues par une augmentation de l'activité physique lorsque les personnes sont à l'extérieur (Roenneberg et al., 2003 pour revue). Une étude a montré que la seule exposition à la lumière naturelle est capable de provoquer une resynchronisation de la sécrétion de mélatonine sur le cycle de la lumière (Wright et al., 2013). De par leur exposition plus importante à la lumière naturelle, il est ainsi possible d'envisager que les individus ruraux présentent une horloge biologique interne, et notamment une sécrétion de mélatonine, plus fortement synchronisée au cycle de la lumière induisant ainsi un chronotype plus précoce comparé aux individus urbains. Afin de confirmer les observations des études brésiliennes et indiennes au sein de populations françaises, nous avons comparé plusieurs paramètres de sommeil obtenus en actimétrie entre deux groupes de sujets : 52 individus AMImage vivant en zone rurale et 54 individus 3 Cités Bordeaux vivant en zone urbaine. Des analyses préliminaires ont mis en évidence que les individus urbains présentent un chronotype plus tardif que les individus ruraux, de manière similaire aux observations des études brésiliennes et indiennes. De plus, les individus urbains présentent une plus faible durée et efficacité de sommeil pouvant s'expliquer par une latence de lever significativement plus longue. Le temps passé au lit ainsi que d'autres paramètres mesurant la qualité de sommeil (durée des éveils après endormissement, latence d'endormissement et fragmentation du sommeil) ne sont pas différents entre les deux populations (**Tableau 10** Annexe 2). Ainsi, de manière intéressante, nous n'avons pas observé de grandes différences de qualité de sommeil entre ces deux populations rurales et urbaines. Ces analyses suggèrent ainsi que notre population AMImage2 rurale est certes préservée en termes de sommeil mais pas significativement différente de la population urbaine des 3 Cités Bordeaux. Bien que la lumière naturelle soit capable d'influencer le sommeil, d'autres facteurs liés au mode de vie comme le stress ou encore l'anxiété (Peen et al., 2010) peuvent également intervenir.

D'un point de vue clinique, face à une population qui vit de plus en plus longtemps, il devient urgent aujourd'hui d'identifier des facteurs capables de prédire quels sont les individus les plus à risque de développer un déclin cognitif ou une démence. Ceci permettrait à terme de mettre en place non seulement des mesures préventives mais également des interventions précoces qui permettraient de s'opposer à la mise en place du processus neurodégénératif de la

maladie. Le sommeil et le cycle veille/sommeil sont considérés aujourd'hui comme de véritables facteurs de risque modifiables, contrairement aux facteurs génétiques. Ainsi, ils pourraient être des cibles potentielles de prévention afin de retarder l'apparition du déclin cognitif ou de la démence au cours du vieillissement. Grâce à l'utilisation de protocoles interventionnels, l'amélioration de leur qualité permettrait également de réduire la charge du déclin cognitif (Landry and Liu-Ambrose, 2014; Mander et al., 2016; Spira and Gottesman, 2016b). Plusieurs interventions non médicamenteuses, dont l'efficacité a été prouvée, existent aujourd'hui afin d'améliorer la qualité du sommeil et du cycle veille/sommeil. En effet, l'exposition à une intensité lumineuse importante (> 1000 lux ; *bright light therapy*) réduit le nombre de siestes et augmente la qualité de sommeil ainsi que la stabilité du cycle veille/sommeil au cours de la démence (Hanford and Figueiro, 2013). Chez des individus vivants en établissement de soin, une étude a également observé que cette exposition à la lumière atténuait le déclin des performances cognitives au test du MMSE (Riemersma-van der Lek et al., 2008). D'autres interventions comme l'exercice physique (Yang et al., 2012) ou encore la thérapie cognitive et comportementale dans le cadre de l'insomnie (Trauer et al., 2015) permettent également d'améliorer la qualité de sommeil perçue chez les personnes âgées. Une autre piste interventionnelle prometteuse mais plus invasive consiste à induire des oscillations lentes de fréquences similaires à celles générées par le cerveau durant le sommeil grâce à l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne. Comme décrit précédemment, le sommeil lent profond est particulièrement important dans les processus de consolidation de la mémoire chez les individus jeunes. Si certaines études n'ont observé aucun effet (Eggert et al., 2013; Sahlem et al., 2015), d'autres en revanche ont montré que l'induction d'oscillations lentes de fréquences inférieures à 1 Hz durant le sommeil lent profond augmente significativement la consolidation en mémoire déclarative chez des individus jeunes (Marshall et al., 2006) et âgés (Westerberg et al., 2015).

Ainsi, la description des phénomènes physiopathologiques associés aux perturbations du sommeil et du cycle veille/sommeil permettrait une meilleure compréhension de leur relation avec le fonctionnement cognitif chez les personnes âgées. Leur caractère modifiable offre de nouvelles perspectives dans l'élaboration de stratégies de prévention et/ou la mise en place de protocoles interventionnels afin de prévenir et/ou retarder l'apparition de troubles cognitifs et de démence au cours du vieillissement.

ANNEXES

Annexe 1. Imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire

Tableau 8. Paramètres d'acquisition des séquences IRM de la population AMImage2.

Type de séquence	3D T1	3D T2	2D FLAIR	De diffusion ¹	Fonctionnelle au repos
TR (ms)	8,2	2 500	11 000	6 770	2 150
TE (ms)	3,5	363	140	60	30
TI (ms)	-	-	2 800	-	-
Angle de bascule (degrés)	7	90	90	90	80
FOV (mm ²)	256 x 256	256 x 180	230 x 172	224 x 224	240 x 240
b (s/mm ²)	-	-	-	1 000	-
Nombre de coupes	180	180	24	60	40
Nombre de dynamiques	-	-	-	-	300
Nombre de directions	-	-	-	21	-
Gap (mm)	-	-	1	-	-
Taille du voxel (mm ³)	1 x 1 x 1	1 x 1 x 1	0,72 x 1,2 x 5	2 x 2 x 2	3 x 3 x 3
Durée de la séquence (min)	10 min 40 s	6 min 20 s	3 min 40 s	3 min 30 s	11 min

¹Deux séquences de diffusion acquises dans des plans de sens opposés (antérieur-postérieur et postérieur-antérieur) ont été réalisées et chacune de ces séquences a été répétée deux fois. La durée totale des séquences de diffusion était de 14 minutes. Une image b0 a également été réalisée pour une durée de 3 minutes.

TR : temps de répétition, TE : temps d'écho, TI : temps d'inversion, FOV : champs de vue, b : intensité du gradient de diffusion.

Annexe 2. Comparaison des paramètres de sommeil entre les populations AMImage2 et 3 Cités Bordeaux

Afin de déterminer les éventuelles différences de sommeil entre des populations rurales et urbaines françaises, nous avons comparé plusieurs paramètres de sommeil mesurés en actimétrie entre 52 individus de la population AMImage2 et 54 individus de la population des 3 Cités Bordeaux (**Tableau 9**). Les paramètres de sommeil sont représentés dans le **Tableau 10**.

Tableau 9. Caractéristiques des participants AMImage2 et 3 Cités Bordeaux.

Variables	AMImage2 Population rurale	3 Cités Bordeaux Population urbaine	p ^a
n	52	54	
Age	82,3 ± 3,4	85,1 ± 3,7	< 0,001
Sexe (% de femmes)	44% (23)	52% (28)	0,432
Médication pour le sommeil	25% (13)	20% (11)	0,569
Saison lors de l'enregistrement actimétrique			0,850
Eté	42% (22)	37% (20)	
Hiver	37% (19)	39% (21)	
Printemps/automne	21% (11)	24% (13)	

Moyenne ± écart type ou % (n).

^aAnalyse de variance (ANOVA) pour les variables continues et χ^2 pour les variables catégorielles (sexe, médication pour le sommeil et saisons).

Tableau 10. Paramètres de sommeil des participants AMImage2 et 3 Cités Bordeaux.

Variables	AMImage Population rurale	3 Cités Bordeaux Population urbaine	p ^a
Temps passé au lit	08:43 ± 00:57	08:28 ± 00:57	0,161
Durée de sommeil	07:37 ± 00:53	07:07 ± 01:05	0,012
Durée des éveils après endormissement	00:40 ± 00:21	00:41 ± 00:21	0,892
Latence d'endormissement	00:14 ± 00:17	00:15 ± 00:12	0,725
Latence de lever	00:13 ± 00:17	00:25 ± 00:35	0,022
Efficacité de sommeil	87,5 ± 6,4	84,1 ± 7,7	0,015
Fragmentation du sommeil	29,9 ± 11,6	30,0 ± 11,1	0,990
Chronotype ^b	03:07 ± 00:37	03:39 ± 00:45	<0,001

Moyenne ± écart type.

^aAnalyse de variance (ANOVA), modèle sans co-variable.

^bLe chronotype a été calculé comme étant la somme de l'heure du coucher et du temps total passé au lit divisé par deux. Il représente l'heure de milieu de nuit.

Les paramètres de durée de sommeil, de latence de lever, d'efficacité de sommeil et de chronotype restent significativement différents entre les deux populations dans un modèle ajusté des effets de l'âge ($p < 0,05$, analyse de covariance).

REFERENCES

- Adam, A.-M., Potvin, O., Callahan, B.L., Bastien, C., Lorrain, D., Desjardins, S., Forget, H., Prévile, M., Hudon, C., 2014. Subjective sleep quality in non-demented older adults with and without cognitive impairment. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 29, 970–977. doi:10.1002/gps.4087
- Adam, K., Oswald, I., 1977. Sleep is for tissue restoration. *J. R. Coll. Physicians Lond.* 11, 376–388.
- Allada, R., Siegel, J.M., 2008. Unearthing the Phylogenetic Roots of Sleep. *Curr. Biol.* 18, R670–R679. doi:10.1016/j.cub.2008.06.033
- Allard, M., Husky, M., Catheline, G., Pelletier, A., Dilharreguy, B., Amieva, H., Pérès, K., Foubert-Samier, A., Dartigues, J.-F., Swendsen, J., 2014. Mobile technologies in the early detection of cognitive decline. *PloS One* 9, e112197. doi:10.1371/journal.pone.0112197
- Altena, E., Vrenken, H., Van Der Werf, Y.D., van den Heuvel, O.A., van Someren, E.J.W., 2010. Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study. *Biol. Psychiatry* 67, 182–185. doi:10.1016/j.biopsych.2009.08.003
- Amer, M.S., Hamza, S.A., El Akkad, R.M., Abdel Galeel, Y.I.I., 2013. Does self-reported sleep quality predict poor cognitive performance among elderly living in elderly homes? *Aging Ment. Health* 17, 788–792. doi:10.1080/13607863.2013.790930
- Ancoli-Israel, S., 2009. Sleep and its disorders in aging populations. *Sleep Med.* 10 Suppl 1, S7-11. doi:10.1016/j.sleep.2009.07.004
- Ancoli-Israel, S., Kripke, D.F., Klauber, M.R., Mason, W.J., Fell, R., Kaplan, O., 1991. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 14, 486–495.
- Auyeung, T.W., Lee, J.S.W., Leung, J., Kwok, T., Leung, P.C., Woo, J., Wing, Y.K., 2013. Cognitive deficit is associated with phase advance of sleep-wake rhythm, daily napping, and prolonged sleep duration--a cross-sectional study in 2,947 community-dwelling older adults. *Age Dordr. Neth.* 35, 479–486. doi:10.1007/s11357-011-9366-6
- Barrett, T.R., Ekstrand, B.R., 1972. Effect of sleep on memory. 3. Controlling for time-of-day effects. *J. Exp. Psychol.* 96, 321–327.
- Bateman, R.J., Wen, G., Morris, J.C., Holtzman, D.M., 2007. Fluctuations of CSF amyloid- β levels Implications for a diagnostic and therapeutic biomarker. *Neurology* 68, 666–669. doi:10.1212/01.wnl.0000256043.50901.e3
- Beaulieu-Bonneau, S., Hudon, C., 2009. Sleep disturbances in older adults with mild cognitive impairment. *Int. Psychogeriatr.* 21, 654–666. doi:10.1017/S1041610209009120
- Beck, F.G.E., Guilbert, P., Gautier, A., 2007. Baromètre santé 2005, Attitudes et comportements de santé, Baromètres santé. INPES.
- Benedict, C., Byberg, L., Cedernaes, J., Hogenkamp, P.S., Giedratis, V., Kilander, L., Lind, L., Lannfelt, L., Schiöth, H.B., 2015. Self-reported sleep disturbance is associated with Alzheimer's disease risk in men. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 11, 1090–1097. doi:10.1016/j.jalz.2014.08.104
- Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Vega, S., Louis, E.D., 2009. Total daily sleep duration and the risk of dementia: a prospective population-based study. *Eur. J. Neurol.* 16, 990–997. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02618.x
- Benito-León, J., Louis, E.D., Bermejo-Pareja, F., 2013. Cognitive decline in short and long sleepers: A prospective population-based study (NEDICES). *J. Psychiatr. Res.* 47. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.09.007
- Benito-León, J., Louis, E.D., Villarejo-Galende, A., Romero, J.P., Bermejo-Pareja, F., 2014. Long sleep duration in elders without dementia increases risk of dementia mortality (NEDICES). *Neurology* 83, 1530–1537. doi:10.1212/WNL.0000000000000915
- Berger, R.J., Phillips, N.H., 1995. Energy conservation and sleep. *Behav. Brain Res.* 69, 65–73.
- Billiard, M., 2010. Chapitre 17. Les états de veille et de sommeil et la conscience. De Boeck Supérieur.

- Bixler, E.O., Vgontzas, A.N., Ten Have, T., Tyson, K., Kales, A., 1998. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157, 144–148. doi:10.1164/ajrccm.157.1.9706079
- Blackwell, T., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Ensrud, K.E., Stefanick, M.L., Laffan, A., Stone, K.L., Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group, 2011a. Association of sleep characteristics and cognition in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. *Sleep* 34, 1347–1356. doi:10.5665/SLEEP.1276
- Blackwell, T., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Ensrud, K.E., Stefanick, M.L., Laffan, A., Stone, K.L., Osteoporotic Fractures in Men Study Group, 2011b. Associations between sleep architecture and sleep-disordered breathing and cognition in older community-dwelling men: the Osteoporotic Fractures in Men Sleep Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 59, 2217–2225. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03731.x
- Blackwell, T., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Schneider, J.L., Cauley, J.A., Hillier, T.A., Fink, H.A., Stone, K.L., Study of Osteoporotic Fractures Group, 2006. Poor sleep is associated with impaired cognitive function in older women: the study of osteoporotic fractures. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 61, 405–410.
- Blackwell, T., Yaffe, K., Laffan, A., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Ensrud, K.E., Song, Y., Stone, K.L., Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group, 2014. Associations of objectively and subjectively measured sleep quality with subsequent cognitive decline in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. *Sleep* 37, 655–663. doi:10.5665/sleep.3562
- Blain, H., Dauvilliers, Y., 2010. Troubles du sommeil fréquemment observés chez le sujet âgé. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie* 10, 6–13. doi:10.1016/j.npg.2009.11.009
- Blazer, D.G., Hays, J.C., Foley, D.J., 1995. Sleep complaints in older adults: a racial comparison. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 50, M280-284.
- Bliwise, D.L., 2004. Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clin. Cornerstone* 6 Suppl 1A, S16-28.
- Bliwise, D.L., 1993. Sleep in normal aging and dementia. *Sleep* 16, 40–81.
- Bokenberger, K., Ström, P., Aslan, D., K, A., Johansson, A.L.V., Gatz, M., Pedersen, N.L., Åkerstedt, T., 2017. Association Between Sleep Characteristics and Incident Dementia Accounting for Baseline Cognitive Status: A Prospective Population-Based Study. *J. Gerontol. Ser. A* 72, 134–139. doi:10.1093/gerona/glw127
- Bonnet, M.H., 2011. Chapter 5 - Acute Sleep Deprivation, in: Kryger, M.H., Roth, T., Dement, W.C. (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (Fifth Edition)*. W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 54–66. doi:10.1016/B978-1-4160-6645-3.00005-0
- Borbély, A.A., 1982. A two process model of sleep regulation. *Hum. Neurobiol.* 1, 195–204.
- Borbély, A.A., Daan, S., Wirz-Justice, A., Deboer, T., 2016. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J. Sleep Res.* 25, 131–143. doi:10.1111/jsr.12371
- Branger, P., Arenaza-Urquijo, E.M., Tomadesso, C., Mézenge, F., André, C., Flores, R. de, Mutlu, J., Sayette, V. de L., Eustache, F., Chételat, G., Rauchs, G., 2016. Relationships between sleep quality and brain volume, metabolism, and amyloid deposition in late adulthood. *Neurobiol. Aging* 41, 107–114. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.009
- Brewster, G.S., Varrasse, M., Rowe, M., 2015. Sleep and Cognition in Community-Dwelling Older Adults: A Review of Literature. *Healthcare* 3, 1243–1270. doi:10.3390/healthcare3041243
- Brown, B.M., Rainey-Smith, S.R., Villemagne, V.L., Weinborn, M., Bucks, R.S., Sohrabi, H.R., Laws, S.M., Taddei, K., Macaulay, S.L., Ames, D., Fowler, C., Maruff, P., Masters, C.L., Rowe, C.C., Martins, R.N., AIBL Research Group, 2016. The Relationship between Sleep Quality and Brain Amyloid Burden. *Sleep* 39, 1063–1068. doi:10.5665/sleep.5756
- Brown, R.E., Basheer, R., McKenna, J.T., Strecker, R.E., McCarley, R.W., 2012. Control of sleep and wakefulness. *Physiol. Rev.* 92, 1087–1187. doi:10.1152/physrev.00032.2011

- Bu, X.-L., Liu, Y.-H., Wang, Q.-H., Jiao, S.-S., Zeng, F., Yao, X.-Q., Gao, D., Chen, J.-C., Wang, Y.-J., 2015. Serum amyloid-beta levels are increased in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sci. Rep.* 5, 13917. doi:10.1038/srep13917
- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., Kupfer, D.J., 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 28, 193–213.
- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Hoch, C.C., Yeager, A.L., Kupfer, D.J., 1991. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep* 14, 331–338.
- Buzsáki, G., 1996. The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 6, 81–92.
- Cain, A.E., Depp, C.A., Jeste, D.V., 2009. Ecological Momentary Assessment in Aging Research: A Critical Review. *J. Psychiatr. Res.* 43, 987–996. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.01.014
- Cappuccio, F., Miller, M.A., Lockley, S.W., 2010. *Sleep, Health, and Society: From Aetiology to Public Health.* Oxford University Press.
- Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., Robillard, R., Lafortune, M., Vandewalle, G., Martin, N., Barakat, M., Paquet, J., Filipini, D., 2011. Sleep slow wave changes during the middle years of life. *Eur. J. Neurosci.* 33, 758–766. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07543.x
- Carvalho, D.Z., Louis, E.K.S., Boeve, B.F., Mielke, M.M., Przybelski, S.A., Knopman, D.S., Machulda, M.M., Roberts, R.O., Geda, Y.E., Petersen, R.C., Jack, C.R., Vemuri, P., 2017. Excessive daytime sleepiness and fatigue may indicate accelerated brain aging in cognitively normal late middle-aged and older adults. *Sleep Med.* 32, 236–243. doi:10.1016/j.sleep.2016.08.023
- Carvalho, F.G., Hidalgo, M.P., Levandovski, R., 2014. Differences in circadian patterns between rural and urban populations: an epidemiological study in countryside. *Chronobiol. Int.* 31, 442–449. doi:10.3109/07420528.2013.846350
- Cavuoto, M.G., Ong, B., Pike, K.E., Nicholas, C.L., Bei, B., Kinsella, G.J., 2016. Objective but not subjective sleep predicts memory in community-dwelling older adults. *J. Sleep Res.* 25, 475–485. doi:10.1111/jsr.12391
- Cespedes, E.M., Hu, F.B., Redline, S., Rosner, B., Alcantara, C., Cai, J., Hall, M.H., Lored, J.S., Mossavar-Rahmani, Y., Ramos, A.R., Reid, K.J., Shah, N.A., Sotres-Alvarez, D., Zee, P.C., Wang, R., Patel, S.R., 2016. Comparison of Self-Reported Sleep Duration With Actigraphy: Results From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos Sueño Ancillary Study. *Am. J. Epidemiol.* 183, 561–573. doi:10.1093/aje/kwv251
- Chang, K.J., Son, S.J., Lee, Y., Back, J.H., Lee, K.S., Lee, S.J., Chung, Y.K., Lim, K.Y., Noh, J.S., Kim, H.C., Koh, S.H., Roh, H.W., Park, M.A., Kim, J.J., Hong, C.H., 2014. Perceived sleep quality is associated with depression in a Korean elderly population. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 59, 468–473. doi:10.1016/j.archger.2014.04.007
- Chang-Quan, H., Bi-Rong, D., Yan, Z., 2012. Association between sleep quality and cognitive impairment among Chinese nonagenarians/centenarians. *J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc.* 29, 250–255. doi:10.1097/WNP.0b013e3182570f2e
- Chen, J.-C., Espeland, M.A., Brunner, R.L., Lovato, L.C., Wallace, R.B., Leng, X., Phillips, L.S., Robinson, J.G., Kotchen, J.M., Johnson, K.C., Manson, J.E., Stefanick, M.L., Sarto, G.E., Mysiw, W.J., 2016. Sleep duration, cognitive decline, and dementia risk in older women. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 12, 21–33. doi:10.1016/j.jalz.2015.03.004
- Chételat, G., Villemagne, V.L., Villain, N., Jones, G., Ellis, K.A., Ames, D., Martins, R.N., Masters, C.L., Rowe, C.C., AIBL Research Group, 2012. Accelerated cortical atrophy in cognitively normal elderly with high β -amyloid deposition. *Neurology* 78, 477–484. doi:10.1212/WNL.0b013e318246d67a

- Chiu, H.-Y., Lai, F.-C., Chen, P.-Y., Tsai, P.-S., 2016. Differences Between Men and Women Aged 65 and Older in the Relationship Between Self-Reported Sleep and Cognitive Impairment: A Nationwide Survey in Taiwan. *J. Am. Geriatr. Soc.* 64, 2051–2058. doi:10.1111/jgs.14316
- Cipriani, G., Lucetti, C., Danti, S., Nuti, A., 2015. Sleep disturbances and dementia. *Psychogeriatr. Off. J. Jpn. Psychogeriatr. Soc.* 15, 65–74. doi:10.1111/psyg.12069
- Cirrito, J.R., Yamada, K.A., Finn, M.B., Sloviter, R.S., Bales, K.R., May, P.C., Schoepp, D.D., Paul, S.M., Mennerick, S., Holtzman, D.M., 2005. Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo. *Neuron* 48, 913–922. doi:10.1016/j.neuron.2005.10.028
- Clark, C.M., Pontecorvo, M.J., Beach, T.G., Bedell, B.J., Coleman, R.E., Doraiswamy, P.M., Fleisher, A.S., Reiman, E.M., Sabbagh, M.N., Sadowsky, C.H., Schneider, J.A., Arora, A., Carpenter, A.P., Flitter, M.L., Joshi, A.D., Krautkramer, M.J., Lu, M., Mintun, M.A., Skovronsky, D.M., AV-45-A16 Study Group, 2012. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 11, 669–678. doi:10.1016/S1474-4422(12)70142-4
- Clark, L.R., Racine, A.M., Kosciak, R.L., Okonkwo, O.C., Engelman, C.D., Carlsson, C.M., Asthana, S., Bendlin, B.B., Chappell, R., Nicholas, C.R., Rowley, H.A., Oh, J.M., Hermann, B.P., Sager, M.A., Christian, B.T., Johnson, S.C., 2016. Beta-amyloid and cognitive decline in late middle age: Findings from the WRAP study. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 12, 805–814. doi:10.1016/j.jalz.2015.12.009
- Claustrat, B., 2014. L'évolution du rythme veille-sommeil au cours de l'histoire de l'humanité. Influence de la lumière artificielle. *Médecine Sommeil* 11, 68–73. doi:10.1016/j.msom.2013.09.002
- Clemens, Z., Fabó, D., Halász, P., 2005. Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience* 132, 529–535. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.01.011
- Cochrane, A., Robertson, I.H., Coogan, A.N., 2012. Association between circadian rhythms, sleep and cognitive impairment in healthy older adults: an actigraphic study. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 119, 1233–1239. doi:10.1007/s00702-012-0802-2
- Cole, R.J., Kripke, D.F., Gruen, W., Mullaney, D.J., Gillin, J.C., 1992. Automatic sleep/wake identification from wrist activity. *Sleep* 15, 461–469.
- Colrain, I.M., Crowley, K.E., Nicholas, C.L., Afifi, L., Baker, F.C., Padilla, M., Turlington, S.R., Trinder, J., 2010. Sleep evoked delta frequency responses show a linear decline in amplitude across the adult lifespan. *Neurobiol. Aging* 31, 874–883. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.06.003
- Crowley, K., Trinder, J., Colrain, I.M., 2004. Evoked K-complex generation: the impact of sleep spindles and age. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 115, 471–476.
- Crowley, K., Trinder, J., Colrain, I.M., 2002a. An examination of evoked K-complex amplitude and frequency of occurrence in the elderly. *J. Sleep Res.* 11, 129–140.
- Crowley, K., Trinder, J., Kim, Y., Carrington, M., Colrain, I.M., 2002b. The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clin. Neurophysiol.* 113, 1615–1622. doi:10.1016/S1388-2457(02)00237-7
- Czeisler, C.A., Duffy, J.F., Shanahan, T.L., Brown, E.N., Mitchell, J.F., Rimmer, D.W., Ronda, J.M., Silva, E.J., Allan, J.S., Emens, J.S., Dijk, D.J., Kronauer, R.E., 1999. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 284, 2177–2181.
- da Silva, R.A.P.C., 2015. Sleep disturbances and mild cognitive impairment: A review. *Sleep Sci. Sao Paulo Braz.* 8, 36–41. doi:10.1016/j.slsci.2015.02.001
- de Leeuw, F.E., de Groot, J.C., Achten, E., Oudkerk, M., Ramos, L.M., Heijboer, R., Hofman, A., Jolles, J., van Gijn, J., Breteler, M.M., 2001. Prevalence of cerebral white matter

- lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 70, 9–14.
- De Weerd, A.W., 2014. Actigraphy, the Alternative Way? *Front. Psychiatry* 5. doi:10.3389/fpsy.2014.00155
- Del Brutto, O.H., Mera, R.M., Zambrano, M., Lama, J., Del Brutto, V.J., Castillo, P.R., 2015. Poor sleep quality and silent markers of cerebral small vessel disease: a population-based study in community-dwelling older adults (The Atahualpa Project). *Sleep Med.* 16, 428–431. doi:10.1016/j.sleep.2014.10.023
- Devore, E.E., Grodstein, F., Duffy, J.F., Stampfer, M.J., Czeisler, C.A., Schernhammer, E.S., 2014. Sleep duration in midlife and later life in relation to cognition. *J. Am. Geriatr. Soc.* 62, 1073–1081. doi:10.1111/jgs.12790
- Devore, E.E., Grodstein, F., Schernhammer, E.S., 2016. Sleep Duration in Relation to Cognitive Function among Older Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Neuroepidemiology* 46, 57–78. doi:10.1159/000442418
- Diekelmann, S., Born, J., 2010. The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 114–126. doi:10.1038/nrn2762
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., Born, J., 2009. The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med. Rev.* 13, 309–321. doi:10.1016/j.smrv.2008.08.002
- Diem, S.J., Blackwell, T.L., Stone, K.L., Yaffe, K., Tranah, G., Cauley, J.A., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Spira, A.P., Hillier, T.A., Ensrud, K.E., 2016. Measures of Sleep-Wake Patterns and Risk of Mild Cognitive Impairment or Dementia in Older Women. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* 24, 248–258. doi:10.1016/j.jagp.2015.12.002
- Diering, G.H., Nirujogi, R.S., Roth, R.H., Worley, P.F., Pandey, A., Hugarir, R.L., 2017. Homer1a drives homeostatic scaling-down of excitatory synapses during sleep. *Science* 355, 511–515. doi:10.1126/science.aai8355
- Doraiswamy, P.M., Sperling, R.A., Coleman, R.E., Johnson, K.A., Reiman, E.M., Davis, M.D., Grundman, M., Sabbagh, M.N., Sadowsky, C.H., Fleisher, A.S., Carpenter, A., Clark, C.M., Joshi, A.D., Mintun, M.A., Skovronsky, D.M., Pontecorvo, M.J., AV45-A11 Study Group, 2012. Amyloid- β assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: a multicenter study. *Neurology* 79, 1636–1644. doi:10.1212/WNL.0b013e3182661f74
- Doraiswamy, P.M., Sperling, R.A., Johnson, K., Reiman, E.M., Wong, T.Z., Sabbagh, M.N., Sadowsky, C.H., Fleisher, A.S., Carpenter, A., Joshi, A.D., Lu, M., Grundman, M., Mintun, M.A., Skovronsky, D.M., Pontecorvo, M.J., AV45-A11 Study Group, AV45-A11 Study Group, 2014. Florbetapir F 18 amyloid PET and 36-month cognitive decline: a prospective multicenter study. *Mol. Psychiatry* 19, 1044–1051. doi:10.1038/mp.2014.9
- Drogos, L.L., Gill, S.J., Tyndall, A.V., Raneri, J.K., Parboosingh, J.S., Naef, A., Guild, K.D., Eskes, G., Hanly, P.J., Poulin, M.J., 2016. Evidence of association between sleep quality and APOE ϵ 4 in healthy older adults: A pilot study. *Neurology* 87, 1836–1842. doi:10.1212/WNL.0000000000003255
- DSM-III-R, 1987. , DSM Library. American Psychiatric Association. doi:10.1176/appi.books.9780890420188.dsm-iii-r
- Dubé, J., Lafortune, M., Bedetti, C., Bouchard, M., Gagnon, J.F., Doyon, J., Evans, A.C., Lina, J.-M., Carrier, J., 2015. Cortical thinning explains changes in sleep slow waves during adulthood. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 35, 7795–7807. doi:10.1523/JNEUROSCI.3956-14.2015
- Ebbinghaus, H., 1885. Über das Gedächtnis, 1. Auflage. ed. Duncker & Humblot, Leipzig.
- Eggert, T., Dorn, H., Sauter, C., Nitsche, M.A., Bajbouj, M., Danker-Hopfe, H., 2013. No Effects of Slow Oscillatory Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Sleep-Dependent Memory Consolidation in Healthy Elderly Subjects. *Brain Stimul. Basic Transl. Clin. Res. Neuromodulation* 6, 938–945. doi:10.1016/j.brs.2013.05.006

- Elbaz, M., Yaou, K., Metlaine, A., Martoni, M., Leger, D., 2012. Validation of a new actigraph motion watch versus polysomnography on 70 healthy and suspected sleep disordered subjects. *J. Sleep Res.* 21.
- Elcombe, E.L., Lagopoulos, J., Duffy, S.L., Lewis, S.J.G., Norrie, L., Hickie, I.B., Naismith, S.L., 2015. Hippocampal volume in older adults at risk of cognitive decline: the role of sleep, vascular risk, and depression. *J. Alzheimers Dis. JAD* 44, 1279–1290. doi:10.3233/JAD-142016
- Ellis, B.W., Johns, M.W., Lancaster, R., Raptopoulos, P., Angelopoulos, N., Priest, R.G., 1981. The St. Mary's Hospital sleep questionnaire: a study of reliability. *Sleep* 4, 93–97.
- Epstein, L.J., Kristo, D., Strollo, P.J., Friedman, N., Malhotra, A., Patil, S.P., Ramar, K., Rogers, R., Schwab, R.J., Weaver, E.M., Weinstein, M.D., Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine, 2009. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 5, 263–276.
- Eun, Y.J., Hosung, K., Sooyeon, S., Sooyeon, S., Seung, B.H., 2014. Hippocampal Substructural Vulnerability to Sleep Disturbance and Cognitive Impairment in Patients with Chronic Primary Insomnia: Magnetic Resonance Imaging Morphometry. *Sleep* 37, 1189–1198. doi:10.5665/sleep.3836
- Evenson, K.R., Goto, M.M., Furberg, R.D., 2015. Systematic review of the validity and reliability of consumer-wearable activity trackers. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 12, 159. doi:10.1186/s12966-015-0314-1
- Faubel, R., López-García, E., Guallar-Castillón, P., Graciani, A., Banegas, J.R., Rodríguez-Artalejo, F., 2009. Usual sleep duration and cognitive function in older adults in Spain. *J. Sleep Res.* 18, 427–435. doi:10.1111/j.1365-2869.2009.00759.x
- Fazekas, F., Kleinert, R., Offenbacher, H., Schmidt, R., Kleinert, G., Payer, F., Radner, H., Lechner, H., 1993. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 43, 1683–1689.
- Feinberg, I., Koresko, R.L., Heller, N., 1967. EEG sleep patterns as a function of normal and pathological aging in man. *J. Psychiatr. Res.* 5, 107–144.
- Ferrie, J.E., Shipley, M.J., Akbaraly, T.N., Marmot, M.G., Kivimäki, M., Singh-Manoux, A., 2011. Change in sleep duration and cognitive function: findings from the Whitehall II Study. *Sleep* 34, 565–573.
- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A.L., Born, J., 2002. Sleep forms memory for finger skills. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 11987–11991. doi:10.1073/pnas.182178199
- Fischer-Perroudon, C., Mouret, J., Jouvret, M., 1974. One case of agrypnia (4 months without sleep) in a morvan disease. Favourable action of 5-hydroxytryptophane. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 36, 1–18. doi:10.1016/0013-4694(74)90132-1
- Fjell, A.M., Idland, A.-V., Sala-Llloch, R., Watne, L.O., Borza, T., Brækhus, A., Lona, T., Zetterberg, H., Blennow, K., Wyller, T.B., Walhovd, K.B., 2017. Neuroinflammation and Tau Interact with Amyloid in Predicting Sleep Problems in Aging Independently of Atrophy. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 1–11. doi:10.1093/cercor/bhx157
- Fogel, S.M., Smith, C.T., 2006. Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *J. Sleep Res.* 15, 250–255. doi:10.1111/j.1365-2869.2006.00522.x
- Foley, D., Ancoli-Israel, S., Britz, P., Walsh, J., 2004. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J. Psychosom. Res.* 56, 497–502. doi:10.1016/j.jpsychores.2004.02.010
- Foley, D., Monjan, A., Masaki, K., Ross, W., Havlik, R., White, L., Launer, L., 2001. Daytime sleepiness is associated with 3-year incident dementia and cognitive decline in older Japanese-American men. *J. Am. Geriatr. Soc.* 49, 1628–1632.
- Foley, D.J., Monjan, A., Simonsick, E.M., Wallace, R.B., Blazer, D.G., 1999. Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep* 22 Suppl 2, S366-372.

- Foley, D.J., Monjan, A.A., Brown, S.L., Simonsick, E.M., Wallace, R.B., Blazer, D.G., 1995. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep* 18, 425–432.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198.
- Frisoni, G.B., Fox, N.C., Jack, C.R., Scheltens, P., Thompson, P.M., 2010. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 6, 67–77. doi:10.1038/nrneurol.2009.215
- Gais, S., Albouy, G., Boly, M., Dang-Vu, T.T., Darsaud, A., Desseilles, M., Rauchs, G., Schabus, M., Sterpenich, V., Vandewalle, G., Maquet, P., Peigneux, P., 2007. Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104, 18778–18783. doi:10.1073/pnas.0705454104
- Gais, S., Mölle, M., Helms, K., Born, J., 2002. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 22, 6830–6834. doi:20026697
- Gamaldo, A.A., Allaire, J.C., 2016. Daily Fluctuations in Everyday Cognition: Is It Meaningful? *J. Aging Health* 28, 834–849. doi:10.1177/0898264315611669
- Gamaldo, A.A., Wright, R.S., Aiken-Morgan, A.T., Allaire, J.C., Thorpe, R.J., Whitfield, K.E., 2017. The Association between Subjective Memory Complaints and Sleep within Older African American Adults. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* doi:10.1093/geronb/gbx069
- Gelber, R.P., Redline, S., Ross, G.W., Petrovitch, H., Sonnen, J.A., Zarow, C., Uyehara-Lock, J.H., Masaki, K.H., Launer, L.J., White, L.R., 2015. Associations of brain lesions at autopsy with polysomnography features before death. *Neurology* 84, 296–303. doi:10.1212/WNL.0000000000001163
- Ghali, L., Hopkins, R.W., Rindlisbacher, P., 1995a. The fragmentation of rest/activity cycles in Alzheimer’s disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 10, 299–304. doi:10.1002/gps.930100406
- Ghali, L.M., Hopkins, R.W., Rindlisbacher, P., 1995b. Temporal shifts in peak daily activity in Alzheimer’s disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 10, 517–521. doi:10.1002/gps.930100612
- Gildner, T.E., Liebert, M.A., Kowal, P., Chatterji, S., Snodgrass, J.J., 2014. Associations between sleep duration, sleep quality, and cognitive test performance among older adults from six middle income countries: results from the Study on Global Ageing and Adult Health (SAGE). *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 10, 613–621. doi:10.5664/jcsm.3782
- Gilestro, G.F., Tononi, G., Cirelli, C., 2009. Widespread changes in synaptic markers as a function of sleep and wakefulness in *Drosophila*. *Science* 324, 109–112. doi:10.1126/science.1166673
- Golder, S.A., Macy, M.W., 2011. Diurnal and seasonal mood vary with work, sleep, and daylength across diverse cultures. *Science* 333, 1878–1881. doi:10.1126/science.1202775
- Gonçalves, B.S.B., Adamowicz, T., Louzada, F.M., Moreno, C.R., Araujo, J.F., 2015. A fresh look at the use of nonparametric analysis in actimetry. *Sleep Med. Rev.* 20, 84–91. doi:10.1016/j.smrv.2014.06.002
- Goulet, G., Mongrain, V., Desrosiers, C., Paquet, J., Dumont, M., 2007. Daily light exposure in morning-type and evening-type individuals. *J. Biol. Rhythms* 22, 151–158. doi:10.1177/0748730406297780
- Grandner, M.A., Kripke, D.F., Yoon, I.-Y., Youngstedt, S.D., 2006. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index: Investigation in a non-clinical sample. *Sleep Biol. Rhythms* 4, 129–139. doi:10.1111/j.1479-8425.2006.00207.x
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., Dresner, R., 1988. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 38, 900–903.

- Gui, W.-J., Li, H.-J., Guo, Y.-H., Peng, P., Lei, X., Yu, J., 2017. Age-related differences in sleep-based memory consolidation: A meta-analysis. *Neuropsychologia* 97, 46–55. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2017.02.001
- Haba-Rubio, J., Ibanez, V., Sforza, E., 2004. An alternative measure of sleep fragmentation in clinical practice: the sleep fragmentation index. *Sleep Med.* 5, 577–581. doi:10.1016/j.sleep.2004.06.007
- Hahn, E.A., Wang, H.-X., Andel, R., Fratiglioni, L., 2014. A change in sleep pattern may predict Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* 22, 1262–1271. doi:10.1016/j.jagp.2013.04.015
- Hallanger, A.E., Levey, A.I., Lee, H.J., Rye, D.B., Wainer, B.H., 1987. The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 262, 105–124. doi:10.1002/cne.902620109
- Hammerschlag, A.R., Stringer, S., de Leeuw, C.A., Sniekers, S., Taskesen, E., Watanabe, K., Blanken, T.F., Dekker, K., Te Lindert, B.H.W., Wassing, R., Jonsdottir, I., Thorleifsson, G., Stefansson, H., Gislason, T., Berger, K., Schormair, B., Wellmann, J., Winkelmann, J., Stefansson, K., Oexle, K., van Someren, E.J.W., Posthuma, D., 2017. Genome-wide association analysis of insomnia complaints identifies risk genes and genetic overlap with psychiatric and metabolic traits. *Nat. Genet.* doi:10.1038/ng.3888
- Hanford, N., Figueiro, M., 2013. Light Therapy and Alzheimer’s Disease and Related Dementia: Past, Present, and Future. *J. Alzheimers Dis. JAD* 33, 913–922. doi:10.3233/JAD-2012-121645
- Harper, D.G., Stopa, E.G., McKee, A.C., Satlin, A., Fish, D., Volicer, L., 2004. Dementia severity and Lewy bodies affect circadian rhythms in Alzheimer disease. *Neurobiol. Aging* 25, 771–781. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2003.04.009
- Hatfield, C.F., Herbert, J., van Someren, E.J.W., Hodges, J.R., Hastings, M.H., 2004. Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer’s dementia. *Brain J. Neurol.* 127, 1061–1074. doi:10.1093/brain/awh129
- Hedden, T., Gabrieli, J.D.E., 2004. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 87–96. doi:10.1038/nrn1323
- Hirshkowitz, M., Whiton, K., Albert, S.M., Alessi, C., Bruni, O., DonCarlos, L., Hazen, N., Herman, J., Katz, E.S., Kheirandish-Gozal, L., Neubauer, D.N., O’Donnell, A.E., Ohayon, M., Peever, J., Rawding, R., Sachdeva, R.C., Setters, B., Vitiello, M.V., Ware, J.C., Hillard, P.J.A., 2015. National Sleep Foundation’s sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health J. Natl. Sleep Found.* 1, 40–43. doi:10.1016/j.sleh.2014.12.010
- Hita-Yañez, E., Atienza, M., Cantero, J.L., 2013. Polysomnographic and subjective sleep markers of mild cognitive impairment. *Sleep* 36, 1327–1334. doi:10.5665/sleep.2956
- Hita-Yañez, E., Atienza, M., Gil-Neciga, E., Cantero, J.L., 2012. Disturbed sleep patterns in elders with mild cognitive impairment: the role of memory decline and ApoE ϵ 4 genotype. *Curr. Alzheimer Res.* 9, 290–297.
- Hofman, M.A., Swaab, D.F., 2006. Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. *Ageing Res. Rev.* 5, 33–51. doi:10.1016/j.arr.2005.07.001
- Hsuchou, H., Wang, Y., Cornelissen-Guillaume, G.G., Kastin, A.J., Jang, E., Halberg, F., Pan, W., 2013. Diminished leptin signaling can alter circadian rhythm of metabolic activity and feeding. *J. Appl. Physiol.* 115, 995–1003. doi:10.1152/jappphysiol.00630.2013
- Huang, Y., Potter, R., Sigurdson, W., Santacruz, A., Shih, S., Ju, Y.-E., Kasten, T., Morris, J.C., Mintun, M., Duntley, S., Bateman, R.J., 2012. Effects of age and amyloid deposition on A β dynamics in the human central nervous system. *Arch. Neurol.* 69, 51–58. doi:10.1001/archneurol.2011.235
- Huang, Y.-L., Liu, R.-Y., Wang, Q.-S., van Someren, E.J.W., Xu, H., Zhou, J.-N., 2002. Age-associated difference in circadian sleep-wake and rest-activity rhythms. *Physiol. Behav.* 76, 597–603.

- Huynh, T.-P.V., Davis, A.A., Ulrich, J.D., Holtzman, D.M., 2017. Apolipoprotein E and Alzheimer Disease: The influence of apoE on amyloid- β and other amyloidogenic proteins. *J. Lipid Res.* jlr.R075481. doi:10.1194/jlr.R075481
- Hyman, B.T., Phelps, C.H., Beach, T.G., Bigio, E.H., Cairns, N.J., Carrillo, M.C., Dickson, D.W., Duyckaerts, C., Frosch, M.P., Masliah, E., Mirra, S.S., Nelson, P.T., Schneider, J.A., Thal, D.R., Thies, B., Trojanowski, J.Q., Vinters, H.V., Montine, T.J., 2012. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 8, 1–13. doi:10.1016/j.jalz.2011.10.007
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., Quan, S., for editors, 2007. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specification.* 1st Ed Westchest. IL Am. Acad. Sleep Med. 2007.
- Iliff, J.J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B.A., Peng, W., Gundersen, G.A., Benveniste, H., Vates, G.E., Deane, R., Goldman, S.A., Nagelhus, E.A., Nedergaard, M., 2012. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β . *Sci. Transl. Med.* 4, 147ra111. doi:10.1126/scitranslmed.3003748
- Insee Analyses, 2013. L'allocation personnalisée d'autonomie à l'horizon 2040.
- Isaacs, B., Kennie, A.T., 1973. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 123, 467–470.
- Jacobs, D., Ancoli-Israel, S., Parker, L., Kripke, D.F., 1989. Twenty-four-hour sleep-wake patterns in a nursing home population. *Psychol. Aging* 4, 352–356.
- Jaussent, I., Bouyer, J., Ancelin, M.-L., Berr, C., Foubert-Samier, A., Ritchie, K., Ohayon, M.M., Besset, A., Dauvilliers, Y., 2012. Excessive sleepiness is predictive of cognitive decline in the elderly. *Sleep* 35, 1201–1207. doi:10.5665/sleep.2070
- Jaussent, I., Dauvilliers, Y., Ancelin, M.-L., Dartigues, J.-F., Tavernier, B., Touchon, J., Ritchie, K., Besset, A., 2011. Insomnia symptoms in older adults: associated factors and gender differences. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* 19, 88–97. doi:10.1097/JGP.0b013e3181e049b6
- Jeerakathil, T., Wolf, P.A., Beiser, A., Massaro, J., Seshadri, S., D'Agostino, R.B., DeCarli, C., 2004. Stroke Risk Profile Predicts White Matter Hyperintensity Volume. *Stroke* 35, 1857–1861. doi:10.1161/01.STR.0000135226.53499.85
- Jelicic, M., Bosma, H., Ponds, R.W.H.M., Van Boxtel, M.P.J., Houx, P.J., Jolles, J., 2002. Subjective sleep problems in later life as predictors of cognitive decline. Report from the Maastricht Ageing Study (MAAS). *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 17, 73–77.
- Jenkins, J.G., Dallenbach, K.M., 1924. Obliviscence during Sleep and Waking. *Am. J. Psychol.* 35, 605–612. doi:10.2307/1414040
- Jessen, F., Amariglio, R.E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K.A., van der Flier, W.M., Glodzik, L., van Harten, A.C., de Leon, M.J., McHugh, P., Mielke, M.M., Molinuevo, J.L., Mosconi, L., Osorio, R.S., Perrotin, A., Petersen, R.C., Rabin, L.A., Rami, L., Reisberg, B., Rentz, D.M., Sachdev, P.S., de la Sayette, V., Saykin, A.J., Scheltens, P., Shulman, M.B., Slavin, M.J., Sperling, R.A., Stewart, R., Uspenskaya, O., Vellas, B., Visser, P.J., Wagner, M., 2014. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 10, 844–852. doi:10.1016/j.jalz.2014.01.001
- Jessen, N.A., Munk, A.S.F., Lundgaard, I., Nedergaard, M., 2015. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem. Res.* 40, 2583–2599. doi:10.1007/s11064-015-1581-6
- Johar, H., Kawan, R., Emeny, R.T., Ladwig, K.-H., 2016. Impaired Sleep Predicts Cognitive Decline in Old People: Findings from the Prospective KORA Age Study. *Sleep* 39, 217–226. doi:10.5665/sleep.5352
- Johnson, E.I., Grondin, O., Barrault, M., Faytout, M., Helbig, S., Husky, M., Granholm, E.L., Loh, C., Nadeau, L., Wittchen, H.-U., Swendsen, J., 2009a. Computerized ambulatory

- monitoring in psychiatry: a multi-site collaborative study of acceptability, compliance, and reactivity. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 18, 48–57. doi:10.1002/mpr.276
- Johnson, E.I., Sibon, I., Renou, P., Rouanet, F., Allard, M., Swendsen, J., 2009b. Feasibility and validity of computerized ambulatory monitoring in stroke patients. *Neurology* 73, 1579–1583. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c0d466
- Johnson, K.A., Fox, N.C., Sperling, R.A., Klunk, W.E., 2012. Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2. doi:10.1101/cshperspect.a006213
- Ju, Y.-E.S., McLeland, J.S., Toedebusch, C.D., Xiong, C., Fagan, A.M., Duntley, S.P., Morris, J.C., Holtzman, D.M., 2013. Sleep quality and preclinical Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 70, 587–593. doi:10.1001/jamaneurol.2013.2334
- Ju, Y.-E.S., Ooms, S.J., Sutphen, C., Macauley, S.L., Zangrilli, M.A., Jerome, G., Fagan, A.M., Mignot, E., Zempel, J.M., Claassen, J.A.H.R., Holtzman, D.M., 2017. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- β levels. *Brain* 140, 2104–2111. doi:10.1093/brain/awx148
- Kahya, M., Vidoni, E., Burns, J.M., Thompson, A.N., Meyer, K., Siengsukon, C.F., 2017. The Relationship Between Apolipoprotein $\epsilon 4$ Carrier Status and Sleep Characteristics in Cognitively Normal Older Adults. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 891988717720301. doi:10.1177/0891988717720301
- Kang, D.W., Lee, C.U., Lim, H.K., 2017. Role of Sleep Disturbance in the Trajectory of Alzheimer's Disease. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci. Off. Sci. J. Korean Coll. Neuropsychopharmacol.* 15, 89–99. doi:10.9758/cpn.2017.15.2.89
- Kang, J.-E., Lim, M.M., Bateman, R.J., Lee, J.J., Smyth, L.P., Cirrito, J.R., Fujiki, N., Nishino, S., Holtzman, D.M., 2009. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science* 326, 1005–1007. doi:10.1126/science.1180962
- Kang, S.-H., Yoon, I.-Y., Lee, S.D., Kim, T., Lee, C.S., Han, J.W., Kim, K.W., Kim, C.-H., 2017. Subjective memory complaints in an elderly population with poor sleep quality. *Aging Ment. Health* 21, 532–536. doi:10.1080/13607863.2015.1124839
- Kaplan, K.A., Hardas, P.P., Redline, S., Zeitzer, J.M., 2017a. Correlates of sleep quality in midlife and beyond: a machine learning analysis. *Sleep Med.* 34, 162–167. doi:10.1016/j.sleep.2017.03.004
- Kaplan, K.A., Hirshman, J., Hernandez, B., Stefanick, M.L., Hoffman, A.R., Redline, S., Ancoli-Israel, S., Stone, K., Friedman, L., Zeitzer, J.M., Osteoporotic Fractures in Men (MrOS), Study of Osteoporotic Fractures SOF Research Groups, 2017b. When a gold standard isn't so golden: Lack of prediction of subjective sleep quality from sleep polysomnography. *Biol. Psychol.* 123, 37–46. doi:10.1016/j.biopsycho.2016.11.010
- Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B.S., Askenasy, J.J., Sagi, D., 1994. Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science* 265, 679–682.
- Kawas, C.H., Greenia, D.E., Bullain, S.S., Clark, C.M., Pontecorvo, M.J., Joshi, A.D., Corrada, M.M., 2013. Amyloid imaging and cognitive decline in nondemented oldest-old: the 90+ Study. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 9, 199–203. doi:10.1016/j.jalz.2012.06.005
- Keage, H.A.D., Banks, S., Yang, K.L., Morgan, K., Brayne, C., Matthews, F.E., 2012. What sleep characteristics predict cognitive decline in the elderly? *Sleep Med.* 13, 886–892. doi:10.1016/j.sleep.2012.02.003
- Kline, C.E., Zielinski, M.R., Devlin, T.M., Kripke, D.F., Bogan, R.K., Youngstedt, S.D., 2010. Self-reported long sleep in older adults is closely related to objective time in bed. *Sleep Biol. Rhythms* 8, 42–51. doi:10.1111/j.1479-8425.2009.00422.x
- Klunk, W.E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D.P., Bergström, M., Savitcheva, I., Huang, G., Estrada, S., Ausén, B., Debnath, M.L., Barletta, J., Price, J.C., Sandell, J., Lopresti, B.J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., Mathis, C.A., Långström, B., 2004. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.* 55, 306–319. doi:10.1002/ana.20009

- Knopman, D.S., Jack, C.R., Wiste, H.J., Weigand, S.D., Vemuri, P., Lowe, V.J., Kantarci, K., Gunter, J.L., Senjem, M.L., Mielke, M.M., Roberts, R.O., Boeve, B.F., Petersen, R.C., 2013. Selective worsening of brain injury biomarker abnormalities in cognitively normal elderly persons with β -amyloidosis. *JAMA Neurol.* 70, 1030–1038. doi:10.1001/jamaneurol.2013.182
- Kok, E., Haikonen, S., Luoto, T., Huhtala, H., Goebeler, S., Haapasalo, H., Karhunen, P.J., 2009. Apolipoprotein E-dependent accumulation of Alzheimer disease-related lesions begins in middle age. *Ann. Neurol.* 65, 650–657. doi:10.1002/ana.21696
- Kolla, B.P., Mansukhani, S., Mansukhani, M.P., 2016. Consumer sleep tracking devices: a review of mechanisms, validity and utility. *Expert Rev. Med. Devices* 13, 497–506. doi:10.1586/17434440.2016.1171708
- Kudrimoti, H.S., Barnes, C.A., McNaughton, B.L., 1999. Reactivation of hippocampal cell assemblies: effects of behavioral state, experience, and EEG dynamics. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 19, 4090–4101.
- Kupfer, D.J., Weiss, B.L., Foster, G., Detre, T.P., McPartland, R., 1974. Psychomotor activity in affective states. *Arch. Gen. Psychiatry* 30, 765–768.
- Lafortune, M., Gagnon, J.-F., Martin, N., Latreille, V., Dubé, J., Bouchard, M., Bastien, C., Carrier, J., 2014. Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *J. Sleep Res.* 23, 159–167. doi:10.1111/jsr.12108
- Landolt, H.P., Dijk, D.J., Achermann, P., Borbély, A.A., 1996. Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Res.* 738, 205–212.
- Landry, G.J., Best, J.R., Liu-Ambrose, T., 2015a. Measuring sleep quality in older adults: a comparison using subjective and objective methods. *Front. Aging Neurosci.* 7, 166. doi:10.3389/fnagi.2015.00166
- Landry, G.J., Falck, R.S., Beets, M.W., Liu-Ambrose, T., 2015c. Measuring physical activity in older adults: calibrating cut-points for the MotionWatch 8©. *Front. Aging Neurosci.* 7. doi:10.3389/fnagi.2015.00165
- Landry, G.J., Liu-Ambrose, T., 2014. Buying time: a rationale for examining the use of circadian rhythm and sleep interventions to delay progression of mild cognitive impairment to Alzheimer’s disease. *Front. Aging Neurosci.* 6, 325. doi:10.3389/fnagi.2014.00325
- Lauderdale, D.S., Knutson, K.L., Yan, L.L., Liu, K., Rathouz, P.J., 2008. Self-reported and measured sleep duration: how similar are they? *Epidemiol. Camb. Mass* 19, 838–845. doi:10.1097/EDE.0b013e318187a7b0
- Lauriola, M., Esposito, R., Pizzi, S.D., Zambotti, M. de, Londrillo, F., Kramer, J.H., Rabinovici, G.D., Tartaro, A., 2017. Sleep changes without medial temporal lobe or brain cortical changes in community-dwelling individuals with subjective cognitive decline. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 13, 783–791. doi:10.1016/j.jalz.2016.11.006
- Le Bihan, D., Mangin, J.F., Poupon, C., Clark, C.A., Pappata, S., Molko, N., Chabriat, H., 2001. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J. Magn. Reson. Imaging JMIR* 13, 534–546.
- Lewy, A.J., Wehr, T.A., Goodwin, F.K., Newsome, D.A., Markey, S.P., 1980. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 210, 1267–1269. doi:10.1126/science.7434030
- Liguori, C., Mercuri, N.B., Izzi, F., Romigi, A., Cordella, A., Sancesario, G., Placidi, F., 2017. Obstructive Sleep Apnea is Associated With Early but Possibly Modifiable Alzheimer’s Disease Biomarkers Changes. *Sleep* 40. doi:10.1093/sleep/zsx011
- Lim, A.S.P., Ellison, B.A., Wang, J.L., Yu, L., Schneider, J.A., Buchman, A.S., Bennett, D.A., Saper, C.B., 2014. Sleep is related to neuron numbers in the ventrolateral preoptic/intermediate nucleus in older adults with and without Alzheimer’s disease. *Brain J. Neurol.* 137, 2847–2861. doi:10.1093/brain/awu222

- Lim, A.S.P., Fleischman, D.A., Dawe, R.J., Yu, L., Arfanakis, K., Buchman, A.S., Bennett, D.A., 2016a. Regional Neocortical Gray Matter Structure and Sleep Fragmentation in Older Adults. *Sleep* 39, 227–235. doi:10.5665/sleep.5354
- Lim, A.S.P., Kowgier, M., Yu, L., Buchman, A.S., Bennett, D.A., 2013a. Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer’s Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep* 36, 1027–1032. doi:10.5665/sleep.2802
- Lim, A.S.P., Yu, L., Costa, M.D., Leurgans, S.E., Buchman, A.S., Bennett, D.A., Saper, C.B., 2012. Increased fragmentation of rest-activity patterns is associated with a characteristic pattern of cognitive impairment in older individuals. *Sleep* 35, 633–640B. doi:10.5665/sleep.1820
- Lim, A.S.P., Yu, L., Kowgier, M., Schneider, J.A., Buchman, A.S., Bennett, D.A., 2013b. Sleep Modifies the Relation of APOE to the Risk of Alzheimer Disease and Neurofibrillary Tangle Pathology. *JAMA Neurol.* 70. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4215
- Lim, A.S.P., Yu, L., Schneider, J.A., Bennett, D.A., Buchman, A.S., 2016b. Sleep Fragmentation, Cerebral Arteriolosclerosis, and Brain Infarct Pathology in Community-Dwelling Older People. *Stroke J. Cereb. Circ.* 47, 516–518. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011608
- Liu, C.-C., Kanekiyo, T., Xu, H., Bu, G., 2013. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nat. Rev. Neurol.* 9, 106–118. doi:10.1038/nrneurol.2012.263
- Liu, Y., Wheaton, A.G., Chapman, D.P., Croft, J.B., 2013. Sleep duration and chronic diseases among U.S. adults age 45 years and older: evidence from the 2010 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Sleep* 36, 1421–1427. doi:10.5665/sleep.3028
- Lo, J.C., Loh, K.K., Zheng, H., Sim, S.K.Y., Chee, M.W.L., 2014. Sleep duration and age-related changes in brain structure and cognitive performance. *Sleep* 37, 1171–1178. doi:10.5665/sleep.3832
- Lockhart, S.N., DeCarli, C., 2014. Structural imaging measures of brain aging. *Neuropsychol. Rev.* 24, 271–289. doi:10.1007/s11065-014-9268-3
- Loerbroks, A., Debling, D., Amelang, M., Stürmer, T., 2010. Nocturnal sleep duration and cognitive impairment in a population-based study of older adults. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 25, 100–109. doi:10.1002/gps.2305
- Lu, J., Greco, M.A., Shiromani, P., Saper, C.B., 2000. Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 20, 3830–3842.
- Lucey, B.P., Mawuenyega, K.G., Patterson, B.W., Elbert, D.L., Ovod, V., Kasten, T., Morris, J.C., Bateman, R.J., 2017. Associations Between β -Amyloid Kinetics and the β -Amyloid Diurnal Pattern in the Central Nervous System. *JAMA Neurol.* 74, 207–215. doi:10.1001/jamaneurol.2016.4202
- Luik, A.I., Zuurbier, L.A., Hofman, A., van Someren, E.J.W., Ikram, M.A., Tiemeier, H., 2015. Associations of the 24-h activity rhythm and sleep with cognition: a population-based study of middle-aged and elderly persons. *Sleep Med.* 16, 850–855. doi:10.1016/j.sleep.2015.03.012
- Luik, A.I., Zuurbier, L.A., Hofman, A., van Someren, E.J.W., Tiemeier, H., 2013. Stability and fragmentation of the activity rhythm across the sleep-wake cycle: the importance of age, lifestyle, and mental health. *Chronobiol. Int.* 30, 1223–1230. doi:10.3109/07420528.2013.813528
- Luoju, M.K., Lehto, S.M., Tolmunen, T., Brem, A.-K., Lönnroos, E., Kauhanen, J., 2017. Self-reported sleep disturbance and incidence of dementia in ageing men. *J. Epidemiol. Community Health* 71, 329–335. doi:10.1136/jech-2016-207764
- Lutsey, P.L., Norby, F.L., Gottesman, R.F., Mosley, T., MacLehose, R.F., Punjabi, N.M., Shahar, E., Jack, C.R., Alonso, A., 2016. Sleep Apnea, Sleep Duration and Brain MRI Markers of Cerebral Vascular Disease and Alzheimer’s Disease: The Atherosclerosis

- Risk in Communities Study (ARIC). *PloS One* 11, e0158758. doi:10.1371/journal.pone.0158758
- Maggi, S., Langlois, J.A., Minicuci, N., Grigoletto, F., Pavan, M., Foley, D.J., Enzi, G., 1998. Sleep complaints in community-dwelling older persons: prevalence, associated factors, and reported causes. *J. Am. Geriatr. Soc.* 46, 161–168.
- Mahley, R.W., 1988. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 240, 622–630.
- Malek-Ahmadi, M., Kora, K., O'Connor, K., Schofield, S., Coon, D., Nieri, W., 2016. Longer self-reported sleep duration is associated with decreased performance on the montreal cognitive assessment in older adults. *Aging Clin. Exp. Res.* 28, 333–337. doi:10.1007/s40520-015-0388-2
- Mallampalli, M.P., Carter, C.L., 2014. Exploring Sex and Gender Differences in Sleep Health: A Society for Women's Health Research Report. *J. Womens Health* 23, 553–562. doi:10.1089/jwh.2014.4816
- Mander, B.A., Marks, S.M., Vogel, J.W., Rao, V., Lu, B., Saletin, J.M., Ancoli-Israel, S., Jagust, W.J., Walker, M.P., 2015. β -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nat. Neurosci.* 18, 1051–1057. doi:10.1038/nn.4035
- Mander, B.A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J.M., Lindquist, J.R., Ancoli-Israel, S., Jagust, W., Walker, M.P., 2013. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat. Neurosci.* 16, 357–364. doi:10.1038/nn.3324
- Mander, B.A., Winer, J.R., Jagust, W.J., Walker, M.P., 2016. Sleep: A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer's Disease? *Trends Neurosci.* 39, 552–566. doi:10.1016/j.tins.2016.05.002
- Mander, B.A., Winer, J.R., Walker, M.P., 2017a. Sleep and Human Aging. *Neuron* 94, 19–36. doi:10.1016/j.neuron.2017.02.004
- Mander, B.A., Winer, J.R., Walker, M.P., 2017b. A restless night makes for a rising tide of amyloid. *Brain* 140, 2066–2069. doi:10.1093/brain/awx174
- Maquet, P., 2001. The role of sleep in learning and memory. *Science* 294, 1048–1052. doi:10.1126/science.1062856
- Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., Born, J., 2006. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 444, 610–613. doi:10.1038/nature05278
- McCurry, S.M., Ancoli-Israel, S., 2003. Sleep Dysfunction in Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Curr. Treat. Options Neurol.* 5, 261–272.
- McGowan, E., Pickford, F., Kim, J., Onstead, L., Eriksen, J., Yu, C., Skipper, L., Murphy, M.P., Beard, J., Das, P., Jansen, K., DeLucia, M., Lin, W.-L., Dolios, G., Wang, R., Eckman, C.B., Dickson, D.W., Hutton, M., Hardy, J., Golde, T., 2005. A β 42 Is Essential for Parenchymal and Vascular Amyloid Deposition in Mice. *Neuron* 47, 191–199. doi:10.1016/j.neuron.2005.06.030
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E.M., 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34, 939–939. doi:10.1212/WNL.34.7.939
- Mednick, S.C., McDevitt, E.A., Walsh, J.K., Wamsley, E., Paulus, M., Kanady, J.C., Drummond, S.P.A., 2013. The critical role of sleep spindles in hippocampal-dependent memory: a pharmacology study. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 33, 4494–4504. doi:10.1523/JNEUROSCI.3127-12.2013
- Merlino, G., Piani, A., Gigli, G.L., Cancelli, I., Rinaldi, A., Baroselli, A., Serafini, A., Zanchettin, B., Valente, M., 2010. Daytime sleepiness is associated with dementia and cognitive decline in older Italian adults: A population-based study. *Sleep Med.* 11, 372–377. doi:10.1016/j.sleep.2009.07.018

- Miller, M.A., Wright, H., Ji, C., Cappuccio, F.P., 2014. Cross-sectional study of sleep quantity and quality and amnesic and non-amnesic cognitive function in an ageing population: the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *PloS One* 9, e100991. doi:10.1371/journal.pone.0100991
- Miyata, S., Noda, A., Iwamoto, K., Kawano, N., Okuda, M., Ozaki, N., 2013. Poor sleep quality impairs cognitive performance in older adults. *J. Sleep Res.* 22, 535–541. doi:10.1111/jsr.12054
- Molano, J.R.V., Roe, C.M., Ju, Y.-E.S., 2017. The interaction of sleep and amyloid deposition on cognitive performance. *J. Sleep Res.* 26, 288–292. doi:10.1111/jsr.12474
- Mormino, E.C., Betensky, R.A., Hedden, T., Schultz, A.P., Amariglio, R.E., Rentz, D.M., Johnson, K.A., Sperling, R.A., 2014. Synergistic effect of β -amyloid and neurodegeneration on cognitive decline in clinically normal individuals. *JAMA Neurol.* 71, 1379–1385. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2031
- Moscovitch, M., Nadel, L., Winocur, G., Gilboa, A., Rosenbaum, R.S., 2006. The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16, 179–190. doi:10.1016/j.conb.2006.03.013
- Murphy, M.P., LeVine, H., 2010. Alzheimer's Disease and the β -Amyloid Peptide. *J. Alzheimers Dis. JAD* 19, 311. doi:10.3233/JAD-2010-1221
- Nag, C., Pradhan, R.K., 2012. Impact of lifestyle on circadian orientation and sleep behaviour. *Sleep Biol. Rhythms* 10, 94–99. doi:10.1111/j.1479-8425.2011.00529.x
- Nebes, R.D., Buysse, D.J., Halligan, E.M., Houck, P.R., Monk, T.H., 2009. Self-reported sleep quality predicts poor cognitive performance in healthy older adults. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 64, 180–187. doi:10.1093/geronb/gbn037
- Neylan, T.C., Mueller, S.G., Wang, Z., Metzler, T.J., Lenoci, M., Truran, D., Marmar, C.R., Weiner, M.W., Schuff, N., 2010. Insomnia severity is associated with a decreased volume of the CA3/dentate gyrus hippocampal subfield. *Biol. Psychiatry* 68, 494–496. doi:10.1016/j.biopsych.2010.04.035
- Niu, J., Han, H., Wang, Y., Wang, L., Gao, X., Liao, S., 2016. Sleep quality and cognitive decline in a community of older adults in Daqing City, China. *Sleep Med.* 17, 69–74. doi:10.1016/j.sleep.2015.07.033
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., Bäckman, L., 2012. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn. Sci.* 16, 292–305. doi:10.1016/j.tics.2012.04.005
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 87, 9868–9872.
- Ohayon, M.M., 2002. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med. Rev.* 6, 97–111.
- Ohayon, M.M., Carskadon, M.A., Guilleminault, C., Vitiello, M.V., 2004. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 27, 1255–1273.
- Ohayon, M.M., Milesi, C., 2016. Artificial Outdoor Nighttime Lights Associate with Altered Sleep Behavior in the American General Population. *Sleep* 39, 1311–1320. doi:10.5665/sleep.5860
- Ohayon, M.M., Vecchierini, M.-F., 2005. Normative sleep data, cognitive function and daily living activities in older adults in the community. *Sleep* 28, 981–989.
- Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Öhrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., Hölttä, M., Rosén, C., Olsson, C., Strobel, G., Wu, E., Dakin, K., Petzold, M., Blennow, K., Zetterberg, H., 2016. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 15, 673–684. doi:10.1016/S1474-4422(16)00070-3
- Oosterman, J., van Harten, B., Vogels, R., Gouw, A., Weinstein, H., Scheltens, P., Scherder, E., 2008. Distortions in rest-activity rhythm in aging relate to white matter

- hyperintensities. *Neurobiol. Aging* 29, 1265–1271. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.014
- Oosterman, J.M., van Someren, E.J.W., Vogels, R.L.C., Van Harten, B., Scherder, E.J.A., 2009. Fragmentation of the rest-activity rhythm correlates with age-related cognitive deficits. *J. Sleep Res.* 18, 129–135. doi:10.1111/j.1365-2869.2008.00704.x
- Osorio, R.S., Ayappa, I., Mantua, J., Gumb, T., Varga, A., Mooney, A.M., Burschtin, O.E., Taxin, Z., Doring, E., Spector, N., Biagioni, M., Pirraglia, E., Lau, H., Zetterberg, H., Blennow, K., Lu, S.-E., Mosconi, L., Glodzik, L., Rapoport, D.M., de Leon, M.J., 2014. The interaction between sleep-disordered breathing and ApoE genotype on cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease in cognitively normal elderly. *Neurobiol. Aging* 35, 1318–1324. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.12.030
- Pace-Schott, E.F., Spencer, R.M.C., 2011. Age-related changes in the cognitive function of sleep. *Prog. Brain Res.* 191, 75–89. doi:10.1016/B978-0-444-53752-2.00012-6
- Pantoni, L., 2002. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 13 Suppl 2, 7–10. doi:49143
- Pase, M.P., Himali, J.J., Grima, N.A., Beiser, A.S., Satizabal, C.L., Aparicio, H.J., Thomas, R.J., Gottlieb, D.J., Auerbach, S.H., Seshadri, S., 2017. Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. *Neurology* 10.1212/WNL.0000000000004373. doi:10.1212/WNL.0000000000004373
- Pat-Horenczyk, R., Klauber, M.R., Shochat, T., Ancoli-Israel, S., 1998. Hourly profiles of sleep and wakefulness in severely versus mild-moderately demented nursing home patients. *Aging Milan Italy* 10, 308–315.
- Paudel, M.L., Taylor, B.C., Diem, S.J., Stone, K.L., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Ensrud, K.E., 2008. Association between Depressive Symptoms and Sleep Disturbances among Community-Dwelling Older Men. *J. Am. Geriatr. Soc.* 56, 1228–1235. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01753.x
- Peen, J., Schoevers, R.A., Beekman, A.T., Dekker, J., 2010. The current status of urban-rural differences in psychiatric disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* 121, 84–93. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01438.x
- Peigneux, P., Laureys, S., Delbeuck, X., Maquet, P., 2001. Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport* 12, A111-124.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., Phillips, C., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., Luxen, A., Maquet, P., 2004. Are Spatial Memories Strengthened in the Human Hippocampus during Slow Wave Sleep? *Neuron* 44, 535–545. doi:10.1016/j.neuron.2004.10.007
- Pérès, K., Matharan, F., Allard, M., Amieva, H., Baldi, I., Barberger-Gateau, P., Bergua, V., Bourdel-Marchasson, I., Delcourt, C., Foubert-Samier, A., Fourier-Réglat, A., Gaimard, M., Laberon, S., Maubaret, C., Postal, V., Chantal, C., Rainfray, M., Rasclé, N., Dartigues, J.-F., 2012. Health and aging in elderly farmers: the AMI cohort. *BMC Public Health* 12, 558. doi:10.1186/1471-2458-12-558
- Peter-Derex, L., Yammine, P., Bastuji, H., Croisile, B., 2015. Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Med. Rev.* 19, 29–38. doi:10.1016/j.smrv.2014.03.007
- Petit, D., Gagnon, J.-F., Fantini, M.L., Ferini-Strambi, L., Montplaisir, J., 2004. Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J. Psychosom. Res.* 56, 487–496. doi:10.1016/j.jpsychores.2004.02.001
- Phillips, B., 2005. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med. Rev.* 9, 131–140. doi:10.1016/j.smrv.2004.09.007
- Phillips, B., Mannino, D., 2005. Correlates of sleep complaints in adults: the ARIC study. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 1, 277–283.
- Pickering, T.G., James, G.D., Boddie, C., Harshfield, G.A., Blank, S., Laragh, J.H., 1988. How common is white coat hypertension? *JAMA* 259, 225–228.
- Plihal, W., Born, J., 1999. Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology* 36, 571–582.

- Plihal, W., Born, J., 1997. Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory. *J. Cogn. Neurosci.* 9, 534–547. doi:10.1162/jocn.1997.9.4.534
- Potvin, O., Lorrain, D., Forget, H., Dubé, M., Grenier, S., Préville, M., Hudon, C., 2012. Sleep quality and 1-year incident cognitive impairment in community-dwelling older adults. *Sleep* 35, 491–499. doi:10.5665/sleep.1732
- Racine, A.M., Kosciak, R.L., Nicholas, C.R., Clark, L.R., Okonkwo, O.C., Oh, J.M., Hillmer, A.T., Murali, D., Barnhart, T.E., Betthausen, T.J., Gallagher, C.L., Rowley, H.A., Dowling, N.M., Asthana, S., Bendlin, B.B., Blennow, K., Zetterberg, H., Carlsson, C.M., Christian, B.T., Johnson, S.C., 2016. Cerebrospinal fluid ratios with A β 42 predict preclinical brain β -amyloid accumulation. *Alzheimers Dement. Diagn. Assess. Dis. Monit.* 2, 27–38. doi:10.1016/j.dadm.2015.11.006
- Radloff, L.S., 1977. The CES-D Scale A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl. Psychol. Meas.* 1, 385–401. doi:10.1177/014662167700100306
- Ramos, A.R., Dong, C., Elkind, M.S.V., Boden-Albala, B., Sacco, R.L., Rundek, T., Wright, C.B., 2013. Association between sleep duration and the mini-mental score: the Northern Manhattan study. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 9, 669–673. doi:10.5664/jcsm.2834
- Ramos, A.R., Dong, C., Rundek, T., Elkind, M.S.V., Boden-Albala, B., Sacco, R.L., Wright, C.B., 2014. Sleep Duration is Associated with White Matter Hyperintensity Volume in Older Adults: The Northern Manhattan Study. *J. Sleep Res.* 23, 524–530. doi:10.1111/jsr.12177
- Ramos, A.R., Tarraf, W., Daviglius, M., Davis, S., Gallo, L.C., Mossavar-Rahmani, Y., Penedo, F.J., Redline, S., Rundek, T., Sacco, R.L., Sotres-Alvarez, D., Wright, C.B., Zee, P.C., González, H.M., 2016. Sleep Duration and Neurocognitive Function in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Sleep* 39, 1843–1851. doi:10.5665/sleep.6166
- Rasch, B., Born, J., 2013. About Sleep's Role in Memory. *Physiol. Rev.* 93, 681–766. doi:10.1152/physrev.00032.2012
- Rasch, B., Büchel, C., Gais, S., Born, J., 2007. Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science* 315, 1426–1429. doi:10.1126/science.1138581
- Rauchs, G., Bertran, F., Guillery-Girard, B., Desgranges, B., Kerrouche, N., Denise, P., Foret, J., Eustache, F., 2004. Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. *Sleep* 27, 395–401.
- Rauchs, G., Desgranges, B., Foret, J., Eustache, F., 2005. The relationships between memory systems and sleep stages. *J. Sleep Res.* 14, 123–140. doi:10.1111/j.1365-2869.2005.00450.x
- Regestein, Q.R., Friebely, J., Shifren, J.L., Scharf, M.B., Wiita, B., Carver, J., Schiff, I., 2004. Self-reported sleep in postmenopausal women. *Menopause N. Y. N* 11, 198–207.
- Reid, K.J., Martinovich, Z., Finkel, S., Statsinger, J., Golden, R., Harter, K., Zee, P.C., 2006. Sleep: a marker of physical and mental health in the elderly. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* 14, 860–866. doi:10.1097/01.JGP.0000206164.56404.ba
- Resnick, S.M., Sojkova, J., Zhou, Y., An, Y., Ye, W., Holt, D.P., Dannals, R.F., Mathis, C.A., Klunk, W.E., Ferrucci, L., Kraut, M.A., Wong, D.F., 2010. Longitudinal cognitive decline is associated with fibrillar amyloid-beta measured by [11C]PiB. *Neurology* 74, 807–815. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d3e3e9
- Riemann, D., Voderholzer, U., Spiegelhalder, K., Hornyak, M., Buysse, D.J., Nissen, C., Hennig, J., Perlis, M.L., van Elst, L.T., Feige, B., 2007. Chronic insomnia and MRI-measured hippocampal volumes: a pilot study. *Sleep* 30, 955–958.
- Riemersma-van der Lek, R.F., Swaab, D.F., Twisk, J., Hol, E.M., Hoogendijk, W.J.G., van Someren, E.J.W., 2008. Effect of bright light and melatonin on cognitive and

- noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA* 299, 2642–2655. doi:10.1001/jama.299.22.2642
- Roberts, R.E., Shema, S.J., Kaplan, G.A., Strawbridge, W.J., 2000. Sleep complaints and depression in an aging cohort: A prospective perspective. *Am. J. Psychiatry* 157, 81–88. doi:10.1176/ajp.157.1.81
- Roenneberg, T., Wirz-Justice, A., Meroz, M., 2003. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J. Biol. Rhythms* 18, 80–90. doi:10.1177/0748730402239679
- Román, G.C., Tatemichi, T.K., Erkinjuntti, T., Cummings, J.L., Masdeu, J.C., Garcia, J.H., Amaducci, L., Orgogozo, J.M., Brun, A., Hofman, A., 1993. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43, 250–260.
- Rowe, C.C., Villemagne, V.L., 2011. Brain Amyloid Imaging. *J. Nucl. Med.* 52, 1733–1740. doi:10.2967/jnumed.110.076315
- Sadeh, A., 2011. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med. Rev.* 15, 259–267. doi:10.1016/j.smrv.2010.10.001
- Sadeh, A., Sharkey, K.M., Carskadon, M.A., 1994. Activity-based sleep-wake identification: an empirical test of methodological issues. *Sleep* 17, 201–207.
- Sahlem, G.L., Badran, B.W., Halford, J.J., Williams, N.R., Korte, J.E., Leslie, K., Strachan, M., Breedlove, J.L., Runion, J., Bachman, D.L., Uhde, T.W., Borckardt, J.J., George, M.S., 2015. Oscillating Square Wave Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Delivered During Slow Wave Sleep Does Not Improve Declarative Memory More Than Sham: A Randomized Sham Controlled Crossover Study. *Brain Stimul. Basic Transl. Clin. Res. Neuromodulation* 8, 528–534. doi:10.1016/j.brs.2015.01.414
- Saint Martin, M., Sforza, E., Barthélémy, J.C., Thomas-Anterion, C., Roche, F., 2012. Does subjective sleep affect cognitive function in healthy elderly subjects? The Proof cohort. *Sleep Med.* 13, 1146–1152. doi:10.1016/j.sleep.2012.06.021
- Sampaio, R.A.C., Sewo Sampaio, P.Y., Yamada, M., Tsuboyama, T., Arai, H., 2014. Self-reported quality of sleep is associated with bodily pain, vitality and cognitive impairment in Japanese older adults. *Geriatr. Gerontol. Int.* 14, 628–635. doi:10.1111/ggi.12149
- Sanchez-Espinosa, M.P., Atienza, M., Cantero, J.L., 2014. Sleep deficits in mild cognitive impairment are related to increased levels of plasma amyloid- β and cortical thinning. *NeuroImage* 98, 395–404. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.05.027
- Saper, C.B., Fuller, P.M., Pedersen, N.P., Lu, J., Scammell, T.E., 2010. Sleep state switching. *Neuron* 68, 1023–1042. doi:10.1016/j.neuron.2010.11.032
- Satlin, A., Volicer, L., Stopa, E.G., Harper, D., 1995. Circadian locomotor activity and core-body temperature rhythms in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 16, 765–771.
- Satoh, K., Fibiger, H.C., 1986. Cholinergic neurons of the laterodorsal tegmental nucleus: efferent and afferent connections. *J. Comp. Neurol.* 253, 277–302. doi:10.1002/cne.902530302
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klösch, G., Anderer, P., Klimesch, W., Saletu, B., Zeitlhofer, J., 2004. Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep* 27, 1479–1485.
- Schliebs, R., Arendt, T., 2011. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav. Brain Res., The cholinergic system and brain function* 221, 555–563. doi:10.1016/j.bbr.2010.11.058
- Schmidt, C., Peigneux, P., Muto, V., Schenkel, M., Knoblauch, V., Münch, M., de Quervain, D.J.-F., Wirz-Justice, A., Cajochen, C., 2006. Encoding difficulty promotes postlearning changes in sleep spindle activity during napping. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 8976–8982. doi:10.1523/JNEUROSCI.2464-06.2006
- Schmutte, T., Harris, S., Levin, R., Zweig, R., Katz, M., Lipton, R., 2007. The relation between cognitive functioning and self-reported sleep complaints in nondemented older adults:

- results from the Bronx aging study. *Behav. Sleep. Med.* 5, 39–56. doi:10.1080/15402000709336725
- Schweitzer, P., Husky, M., Allard, M., Amieva, H., Pérès, K., Foubert-Samier, A., Dartigues, J.-F., Swendsen, J., 2016. Feasibility and validity of mobile cognitive testing in the investigation of age-related cognitive decline. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* n/a-n/a. doi:10.1002/mpr.1521
- Scullin, M.K., Bliwise, D.L., 2015a. Sleep, cognition, and normal aging: integrating a half century of multidisciplinary research. *Perspect. Psychol. Sci. J. Assoc. Psychol. Sci.* 10, 97–137. doi:10.1177/1745691614556680
- Scullin, M.K., Bliwise, D.L., 2015b. Is cognitive aging associated with levels of REM sleep or slow wave sleep? *Sleep* 38, 335–336. doi:10.5665/sleep.4482
- Sexton, C.E., Storsve, A.B., Walhovd, K.B., Johansen-Berg, H., Fjell, A.M., 2014. Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. *Neurology* 83, 967–973. doi:10.1212/WNL.0000000000000774
- Sexton, C.E., Zsoldos, E., Filippini, N., Griffanti, L., Winkler, A., Mahmood, A., Allan, C.L., Topiwala, A., Kyle, S.D., Spiegelhalter, K., Singh-Manoux, A., Kivimaki, M., Mackay, C.E., Johansen-Berg, H., Ebmeier, K.P., 2017. Associations between self-reported sleep quality and white matter in community-dwelling older adults: A prospective cohort study. *Hum. Brain Mapp.* doi:10.1002/hbm.23739
- Shein-Idelson, M., Ondracek, J.M., Liaw, H.-P., Reiter, S., Laurent, G., 2016. Slow waves, sharp waves, ripples, and REM in sleeping dragons. *Science* 352, 590–595. doi:10.1126/science.aaf3621
- Sherin, J.E., Shiromani, P.J., McCarley, R.W., Saper, C.B., 1996. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 271, 216–219.
- Shiffman, S., Stone, A.A., Hufford, M.R., 2008. Ecological momentary assessment. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 4, 1–32.
- Silva, G.E., Goodwin, J.L., Sherrill, D.L., Arnold, J.L., Bootzin, R.R., Smith, T., Walsleben, J.A., Baldwin, C.M., Quan, S.F., 2007. Relationship Between Reported and Measured Sleep Times. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 3, 622–630.
- Silver, D.R., Rainbow, M., 2013. The Suprachiasmatic Nucleus and the Circadian Timekeeping System of the Body, in: Pfaff, D.W. (Ed.), *Neuroscience in the 21st Century*. Springer New York, pp. 1847–1888. doi:10.1007/978-1-4614-1997-6_66
- Skaggs, W.E., McNaughton, B.L., 1996. Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science* 271, 1870–1873.
- Slater, G., Steier, J., 2012. Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. *J. Thorac. Dis.* 4, 608–616. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2012.10.07
- Smagula, S.F., Stone, K.L., Redline, S., Ancoli-Israel, S., Barrett-Connor, E., Lane, N.E., Orwoll, E.S., Cauley, J.A., Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group, 2016. Actigraphy- and Polysomnography-Measured Sleep Disturbances, Inflammation, and Mortality Among Older Men. *Psychosom. Med.* 78, 686–696. doi:10.1097/PSY.0000000000000312
- Smith, C.T., Nixon, M.R., Nader, R.S., 2004. Posttraining increases in REM sleep intensity implicate REM sleep in memory processing and provide a biological marker of learning potential. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 11, 714–719. doi:10.1101/lm.74904
- Song, Y., Blackwell, T., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Stone, K.L., Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group, 2015. Relationships between sleep stages and changes in cognitive function in older men: the MrOS Sleep Study. *Sleep* 38, 411–421. doi:10.5665/sleep.4500
- Sperling, R.A., Karlawish, J., Johnson, K.A., 2013. Preclinical Alzheimer disease—the challenges ahead. *Nat. Rev. Neurol.* 9, 54–58. doi:10.1038/nrneurol.2012.241
- Spiegel, R., Herzog, A., Köberle, S., 1999. Polygraphic sleep criteria as predictors of successful aging: an exploratory longitudinal study. *Biol. Psychiatry* 45, 435–442.

- Spira, A.P., An, Y., Peng, Y., Wu, M.N., Simonsick, E.M., Ferrucci, L., Resnick, S.M., 2017a. APOE Genotype and Non-Respiratory Sleep Parameters in Cognitively Intact Older Adults. *Sleep*. doi:10.1093/sleep/zsx076
- Spira, A.P., Chen-Edinboro, L.P., Wu, M.N., Yaffe, K., 2014a. Impact of sleep on the risk of cognitive decline and dementia. *Curr. Opin. Psychiatry* 27, 478–483. doi:10.1097/YCO.000000000000106
- Spira, A.P., Gamaldo, A.A., An, Y., Wu, M.N., Simonsick, E.M., Bilgel, M., Zhou, Y., Wong, D.F., Ferrucci, L., Resnick, S.M., 2013. Self-reported sleep and β -amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurol.* 70, 1537–1543. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4258
- Spira, A.P., Gonzalez, C.E., Venkatraman, V.K., Wu, M.N., Pacheco, J., Simonsick, E.M., Ferrucci, L., Resnick, S.M., 2016a. Sleep Duration and Subsequent Cortical Thinning in Cognitively Normal Older Adults. *Sleep* 39, 1121–1128. doi:10.5665/sleep.5768
- Spira, A.P., Gottesman, R.F., 2016b. Sleep disturbance: an emerging opportunity for Alzheimer's disease prevention? *Int. Psychogeriatr.* 1–3. doi:10.1017/S1041610216002131
- Spira, A.P., Stone, K.L., Redline, S., Ensrud, K.E., Ancoli-Israel, S., Cauley, J.A., Yaffe, K., 2017b. Actigraphic Sleep Duration and Fragmentation in Older Women: Associations with Performance Across Cognitive Domains. *Sleep*. doi:10.1093/sleep/zsx073
- Spira, A.P., Yager, C., Brandt, J., Smith, G.S., Zhou, Y., Mathur, A., Kumar, A., Brašić, J.R., Wong, D.F., Wu, M.N., 2014b. Objectively measured sleep and β -amyloid burden in older adults: A pilot study. *SAGE Open Med.* 2. doi:10.1177/2050312114546520
- Sprecher, K.E., Bendlin, B.B., Racine, A.M., Okonkwo, O.C., Christian, B.T., Kosciak, R.L., Sager, M.A., Asthana, S., Johnson, S.C., Benca, R.M., 2015. Amyloid burden is associated with self-reported sleep in nondemented late middle-aged adults. *Neurobiol. Aging* 36, 2568–2576. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.004
- Sprecher, K.E., Kosciak, R.L., Carlsson, C.M., Zetterberg, H., Blennow, K., Okonkwo, O.C., Sager, M.A., Asthana, S., Johnson, S.C., Benca, R.M., Bendlin, B.B., 2017. Poor sleep is associated with CSF biomarkers of amyloid pathology in cognitively normal adults. *Neurology* 10.1212/WNL.0000000000004171. doi:10.1212/WNL.0000000000004171
- Sprecher, K.E., Riedner, B.A., Smith, R.F., Tononi, G., Davidson, R.J., Benca, R.M., 2016. High Resolution Topography of Age-Related Changes in Non-Rapid Eye Movement Sleep Electroencephalography. *PLoS ONE* 11. doi:10.1371/journal.pone.0149770
- Steininger, T.L., Gong, H., McGinty, D., Szymusiak, R., 2001. Subregional organization of preoptic area/anterior hypothalamic projections to arousal-related monoaminergic cell groups. *J. Comp. Neurol.* 429, 638–653.
- Stickgold, R., 2005. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 437, 1272–1278. doi:10.1038/nature04286
- Stickgold, R., Walker, M.P., 2005. Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep? *Trends Neurosci.* 28, 408–415. doi:10.1016/j.tins.2005.06.004
- Stoffers, D., Moens, S., Benjamins, J., van Tol, M.-J., Penninx, B.W.J.H., Veltman, D.J., Van der Wee, N.J.A., van Someren, E.J.W., 2012. Orbitofrontal gray matter relates to early morning awakening: a neural correlate of insomnia complaints? *Front. Neurol.* 3, 105. doi:10.3389/fneur.2012.00105
- Storandt, M., Mintun, M.A., Head, D., Morris, J.C., 2009. Cognitive decline and brain volume loss as signatures of cerebral amyloid-beta peptide deposition identified with Pittsburgh compound B: cognitive decline associated with Abeta deposition. *Arch. Neurol.* 66, 1476–1481. doi:10.1001/archneurol.2009.272
- Sullivan, E.V., Pfefferbaum, A., 2006. Diffusion tensor imaging and aging. *Neurosci. Biobehav. Rev., Methodological and Conceptual Advances in the Study of Brain-Behavior Dynamics: A Multivariate Lifespan Perspective* 30, 749–761. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.06.002

- Sutter, C., Zöllig, J., Allemand, M., Martin, M., 2012. Sleep quality and cognitive function in healthy old age: the moderating role of subclinical depression. *Neuropsychology* 26, 768–775. doi:10.1037/a0030033
- Szymusiak, R., Alam, N., Steininger, T.L., McGinty, D., 1998. Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats. *Brain Res.* 803, 178–188.
- Takashima, A., Petersson, K.M., Rutters, F., Tendolkar, I., Jensen, O., Zwartz, M.J., McNaughton, B.L., Fernández, G., 2006. Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 756–761. doi:10.1073/pnas.0507774103
- Tapiola, T., Alafuzoff, I., Herukka, S.-K., Parkkinen, L., Hartikainen, P., Soininen, H., Pirttilä, T., 2009. Cerebrospinal Fluid β -Amyloid 42 and Tau Proteins as Biomarkers of Alzheimer-Type Pathologic Changes in the Brain. *Arch. Neurol.* 66, 382–389. doi:10.1001/archneurol.2008.596
- Tardy, M., Gonthier, R., Barthelemy, J.-C., Roche, F., Crawford-Achour, E., 2015. Subjective sleep and cognitive complaints in 65 year old subjects: a significant association. The PROOF cohort. *J. Nutr. Health Aging* 19, 424–430. doi:10.1007/s12603-014-0547-8
- Thal, D.R., Rüb, U., Orantes, M., Braak, H., 2002. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 58, 1791–1800.
- Thal, L.J., Kantarci, K., Reiman, E.M., Klunk, W.E., Weiner, M.W., Zetterberg, H., Galasko, D., Praticò, D., Griffin, S., Schenk, D., Siemers, E., 2006. The Role of Biomarkers in Clinical Trials for Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 20, 6–15. doi:10.1097/01.wad.0000191420.61260.a8
- Toledo, J.B., Shaw, L.M., Trojanowski, J.Q., 2013. Plasma amyloid beta measurements - a desired but elusive Alzheimer's disease biomarker. *Alzheimers Res. Ther.* 5, 8. doi:10.1186/alzrt162
- Tononi, G., Cirelli, C., 2006. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med. Rev.* 10, 49–62. doi:10.1016/j.smrv.2005.05.002
- Torelli, F., Moscufo, N., Garreffa, G., Placidi, F., Romigi, A., Zannino, S., Bozzali, M., Fasano, F., Giulietti, G., Djonlagic, I., Malhotra, A., Marciani, M.G., Guttmann, C.R., 2011. Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. *NeuroImage* 54, 787–793. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.065
- Tranah, G.J., Blackwell, T., Stone, K.L., Ancoli-Israel, S., Paudel, M.L., Ensrud, K.E., Cauley, J.A., Redline, S., Hillier, T.A., Cummings, S.R., Yaffe, K., SOF Research Group, 2011. Circadian activity rhythms and risk of incident dementia and mild cognitive impairment in older women. *Ann. Neurol.* 70, 722–732. doi:10.1002/ana.22468
- Trauer, J.M., Qian, M.Y., Doyle, J.S., Rajaratnam, S.M.W., Cunnington, D., 2015. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 163, 191–204. doi:10.7326/M14-2841
- Tsapanou, A., Gu, Y., O'Shea, D., Eich, T., Tang, M.-X., Schupf, N., Manly, J., Zimmerman, M., Scarmeas, N., Stern, Y., 2016. Daytime somnolence as an early sign of cognitive decline in a community-based study of older people. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 31, 247–255. doi:10.1002/gps.4318
- Tsapanou, A., Gu, Y., O'Shea, D.M., Yannakoulia, M., Kosmidis, M., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G., Sakka, P., Stern, Y., Scarmeas, N., 2017. Sleep quality and duration in relation to memory in the elderly: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Aging and Diet. *Neurobiol. Learn. Mem.* 141, 217–225. doi:10.1016/j.nlm.2017.04.011
- Tucker, M.A., Hirota, Y., Wamsley, E.J., Lau, H., Chaklader, A., Fishbein, W., 2006. A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 86, 241–247. doi:10.1016/j.nlm.2006.03.005
- Twooroger, S.S., Lee, S., Schernhammer, E.S., Grodstein, F., 2006. The association of self-reported sleep duration, difficulty sleeping, and snoring with cognitive function in older

- women. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 20, 41–48. doi:10.1097/01.wad.0000201850.52707.80
- van de Wouw, E., Evenhuis, H.M., Echteld, M.A., 2013. Comparison of two types of Actiwatch with polysomnography in older adults with intellectual disability: a pilot study. *J. Intellect. Dev. Disabil.* 38, 265–273. doi:10.3109/13668250.2013.816274
- Van Den Berg, J.F., Van Rooij, F.J.A., Vos, H., Tulen, J.H.M., Hofman, A., Miedema, H.M.E., Neven, A.K., Tiemeier, H., 2008a. Disagreement between subjective and actigraphic measures of sleep duration in a population-based study of elderly persons. *J. Sleep Res.* 17, 295–302. doi:10.1111/j.1365-2869.2008.00638.x
- van der Helm, E., Walker, M.P., 2009. Overnight Therapy? The Role of Sleep in Emotional Brain Processing. *Psychol. Bull.* 135, 731–748. doi:10.1037/a0016570
- Van Der Werf, Y.D., Altena, E., Schoonheim, M.M., Sanz-Arigita, E.J., Vis, J.C., De Rijke, W., van Someren, E.J.W., 2009. Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nat. Neurosci.* 12, 122–123. doi:10.1038/nn.2253
- Van Dort, C.J., Zachs, D.P., Kenny, J.D., Zheng, S., Goldblum, R.R., Gelwan, N.A., Ramos, D.M., Nolan, M.A., Wang, K., Weng, F.-J., Lin, Y., Wilson, M.A., Brown, E.N., 2015. Optogenetic activation of cholinergic neurons in the PPT or LDT induces REM sleep. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 584–589. doi:10.1073/pnas.1423136112
- van Someren, E.J., Hagebeuk, E.E., Lijzenga, C., Scheltens, P., de Rooij, S.E., Jonker, C., Pot, A.M., Mirmiran, M., Swaab, D.F., 1996. Circadian rest-activity rhythm disturbances in Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry* 40, 259–270. doi:10.1016/0006-3223(95)00370-3
- van Someren, E.J., Mirmiran, M., Swaab, D.F., 1993. Non-pharmacological treatment of sleep and wake disturbances in aging and Alzheimer's disease: chronobiological perspectives. *Behav. Brain Res.* 57, 235–253.
- van Someren, E.J., Swaab, D.F., Colenda, C.C., Cohen, W., McCall, W.V., Rosenquist, P.B., 1999. Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. *Chronobiol. Int.* 16, 505–518.
- van Someren, E.J.W., 2011. Actigraphic monitoring of sleep and circadian rhythms. *Handb. Clin. Neurol., Sleep Disorders Part I* 98, 55–63. doi:10.1016/B978-0-444-52006-7.00004-6
- Varga, A.W., Wohlleber, M.E., Giménez, S., Romero, S., Alonso, J.F., Ducca, E.L., Kam, K., Lewis, C., Tanzi, E.B., Tweardy, S., Kishi, A., Parekh, A., Fischer, E., Gumb, T., Alcolea, D., Fortea, J., Lleó, A., Blennow, K., Zetterberg, H., Mosconi, L., Glodzik, L., Pirraglia, E., Burschtin, O.E., de Leon, M.J., Rapoport, D.M., Lu, S.-E., Ayappa, I., Osorio, R.S., 2016. Reduced Slow-Wave Sleep Is Associated with High Cerebrospinal Fluid A β 42 Levels in Cognitively Normal Elderly. *Sleep* 39, 2041–2048. doi:10.5665/sleep.6240
- Vaz Fragoso, C.A., Gill, T.M., 2007. Sleep complaints in community-living older persons: a multifactorial geriatric syndrome. *J. Am. Geriatr. Soc.* 55, 1853–1866. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01399.x
- Verleger, R., Schuknecht, S.-V., Jaśkowski, P., Wagner, U., 2008. Changes in processing of masked stimuli across early- and late-night sleep: A study on behavior and brain potentials. *Brain Cogn.* 68, 180–192. doi:10.1016/j.bandc.2008.04.006
- Villa, C., Ferini-Strambi, L., Combi, R., 2015. The Synergistic Relationship between Alzheimer's Disease and Sleep Disorders: An Update. *J. Alzheimers Dis. JAD* 46, 571–580. doi:10.3233/JAD-150138
- Virta, J.J., Heikkilä, K., Perola, M., Koskenvuo, M., Rähkä, I., Rinne, J.O., Kaprio, J., 2013. Midlife Sleep Characteristics Associated with Late Life Cognitive Function. *Sleep* 36, 1533–1541. doi:10.5665/sleep.3052

- Volicer, L., Harper, D.G., Manning, B.C., Goldstein, R., Satlin, A., 2001. Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry* 158, 704–711. doi:10.1176/appi.ajp.158.5.704
- Volicer, L., Harper, D.G., Stopa, E.G., 2012. Severe impairment of circadian rhythm in Alzheimer's disease. *J. Nutr. Health Aging* 16, 888–890. doi:10.1007/s12603-012-0085-1
- von Schantz, M., Taporoski, T.P., Horimoto, A.R.V.R., Duarte, N.E., Vallada, H., Krieger, J.E., Pedrazzoli, M., Negrão, A.B., Pereira, A.C., 2015. Distribution and heritability of diurnal preference (chronotype) in a rural Brazilian family-based cohort, the Baependi study. *Sci. Rep.* 5. doi:10.1038/srep09214
- Wagner, U., Gais, S., Born, J., 2001. Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 8, 112–119. doi:10.1101/lm.36801
- Wagner, U., Hallschmid, M., Verleger, R., Born, J., 2003. Signs of REM sleep dependent enhancement of implicit face memory: a repetition priming study. *Biol. Psychol.* 62, 197–210. doi:10.1016/S0301-0511(02)00125-4
- Wagner, U., Kashyap, N., Diekelmann, S., Born, J., 2007. The impact of post-learning sleep vs. wakefulness on recognition memory for faces with different facial expressions. *Neurobiol. Learn. Mem.* 87, 679–687. doi:10.1016/j.nlm.2007.01.004
- Walker, M.P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J.A., Stickgold, R., 2002. Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron* 35, 205–211.
- Waller, K.L., Mortensen, E.L., Avlund, K., Osler, M., Fagerlund, B., Lauritzen, M., Jennum, P., 2016. Subjective sleep quality and daytime sleepiness in late midlife and their association with age-related changes in cognition. *Sleep Med.* 17, 165–173. doi:10.1016/j.sleep.2015.01.004
- Walsh, C.M., Blackwell, T., Tranah, G.J., Stone, K.L., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Paudel, M., Kramer, J.H., Yaffe, K., 2014. Weaker circadian activity rhythms are associated with poorer executive function in older women. *Sleep* 37, 2009–2016. doi:10.5665/sleep.4260
- Wang, J.L., Lim, A.S., Chiang, W.-Y., Hsieh, W.-H., Lo, M.-T., Schneider, J.A., Buchman, A.S., Bennett, D.A., Hu, K., Saper, C.B., 2015. Suprachiasmatic neuron numbers and rest-activity circadian rhythms in older humans. *Ann. Neurol.* 78, 317–322. doi:10.1002/ana.24432
- Westerberg, C.E., Florczak, S.M., Weintraub, S., Mesulam, M.-M., Marshall, L., Zee, P.C., Paller, K.A., 2015. Memory Improvement via Slow Oscillatory Stimulation during Sleep in Older Adults. *Neurobiol. Aging* 36, 2577–2586. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.014
- Westwood, A.J., Beiser, A., Jain, N., Himali, J.J., DeCarli, C., Auerbach, S.H., Pase, M.P., Seshadri, S., 2017. Prolonged sleep duration as a marker of early neurodegeneration predicting incident dementia. *Neurology* 10.1212/WNL.0000000000003732. doi:10.1212/WNL.0000000000003732
- Wilson, M.A., McNaughton, B.L., 1994. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 265, 676–679.
- Witting, W., Kwa, I.H., Eikelenboom, P., Mirmiran, M., Swaab, D.F., 1990. Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry* 27, 563–572.
- Wolk, D.A., Zhang, Z., Boudhar, S., Clark, C.M., Pontecorvo, M.J., Arnold, S.E., 2012. Amyloid imaging in Alzheimer's disease: comparison of Florbetapir and Pittsburgh Compound-B PET. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83, 923–926. doi:10.1136/jnnp-2012-302548
- World Alzheimer Report, 2015. The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends.

- Wright, K.P., McHill, A.W., Birks, B.R., Griffin, B.R., Rusterholz, T., Chinoy, E.D., 2013. Entrainment of the Human Circadian Clock to the Natural Light-Dark Cycle. *Curr. Biol.* CB 23, 1554–1558. doi:10.1016/j.cub.2013.06.039
- Wu, Y.-H., Swaab, D.F., 2007. Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease. *Sleep Med., Circadian Rhythms in Sleep Medicine* 8, 623–636. doi:10.1016/j.sleep.2006.11.010
- Wu, Y.-T., Beiser, A.S., Breteler, M.M.B., Fratiglioni, L., Helmer, C., Hendrie, H.C., Honda, H., Ikram, M.A., Langa, K.M., Lobo, A., Matthews, F.E., Ohara, T., Pérès, K., Qiu, C., Seshadri, S., Sjölund, B.-M., Skoog, I., Brayne, C., 2017. The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. *Nat. Rev. Neurol.* 13, 327–339. doi:10.1038/nrneurol.2017.63
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M.J., Liao, Y., Thiagarajan, M., O'Donnell, J., Christensen, D.J., Nicholson, C., Iliff, J.J., Takano, T., Deane, R., Nedergaard, M., 2013. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 342, 373–377. doi:10.1126/science.1241224
- Xu, L., Jiang, C.Q., Lam, T.H., Liu, B., Jin, Y.L., Zhu, T., Zhang, W.S., Cheng, K.K., Thomas, G.N., 2011. Short or long sleep duration is associated with memory impairment in older Chinese: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Sleep* 34, 575–580.
- Yaffe, K., Blackwell, T., Barnes, D.E., Ancoli-Israel, S., Stone, K.L., Study of Osteoporotic Fractures Group, 2007. Preclinical cognitive decline and subsequent sleep disturbance in older women. *Neurology* 69, 237–242. doi:10.1212/01.wnl.0000265814.69163.da
- Yaffe, K., Falvey, C.M., Hoang, T., 2014. Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol.* 13, 1017–1028. doi:10.1016/S1474-4422(14)70172-3
- Yaffe, K., Nasrallah, I., Hoang, T.D., Lauderdale, D.S., Knutson, K.L., Carnethon, M.R., Launer, L.J., Lewis, C.E., Sidney, S., 2016. Sleep Duration and White Matter Quality in Middle-Aged Adults. *Sleep* 39, 1743–1747. doi:10.5665/sleep.6104
- Yang, P.-Y., Ho, K.-H., Chen, H.-C., Chien, M.-Y., 2012. Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. *J. Physiother.* 58, 157–163. doi:10.1016/S1836-9553(12)70106-6
- Yoo, S.-S., Hu, P.T., Gujar, N., Jolesz, F.A., Walker, M.P., 2007. A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nat. Neurosci.* 10, 385–392. doi:10.1038/nn1851
- Yoon, I.-Y., Kripke, D.F., Youngstedt, S.D., Elliott, J.A., 2003. Actigraphy suggests age-related differences in napping and nocturnal sleep. *J. Sleep Res.* 12, 87–93.
- Yun, C.-H., Lee, H.-Y., Lee, S.K., Kim, H., Seo, H.S., Bang, S.A., Kim, S.E., Greve, D.N., Au, R., Shin, C., Thomas, R.J., 2017. Amyloid Burden in Obstructive Sleep Apnea. *J. Alzheimers Dis. JAD* 59, 21–29. doi:10.3233/JAD-161047
- Zhao, M., Yue, S., Katabi, D., Jaakkola, T.S., Bianchi, M.T., 2017. Learning Sleep Stages from Radio Signals: A Conditional Adversarial Architecture. 34 Th Int. Conf. Mach. Learn. Syd. Aust. PMLR 70 2017.
- Zuurbier, L.A., Ikram, M.A., Luik, A.I., Hofman, A., van Someren, E.J.W., Vernooij, M.W., Tiemeier, H., 2015. Cerebral small vessel disease is related to disturbed 24-h activity rhythms: a population-based study. *Eur. J. Neurol.* 22, 1482–1487. doi:10.1111/ene.12775

