



HAL
open science

Evaluation de déterminants influençant le sommeil : effets de l'activité physique, et des caractéristiques de population (âge et handicap)

Duy Thai Nguyen

► **To cite this version:**

Duy Thai Nguyen. Evaluation de déterminants influençant le sommeil : effets de l'activité physique, et des caractéristiques de population (âge et handicap). Santé. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2021. Français. NNT : 2021GRALS038 . tel-03642096

HAL Id: tel-03642096

<https://theses.hal.science/tel-03642096>

Submitted on 14 Apr 2022

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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

Spécialité : **MCA-Mouvement et comportement pour la santé et l'autonomie**

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

Duy Thai NGUYEN

Thèse dirigée par **Véronique-Aurélié BRICOUT**,

et co-dirigée par **Laurent BEGUE**

préparée au sein du **laboratoire Hypoxie Physiopathologie (HP2)**
à l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement**

Evaluation de déterminants influençant le sommeil : effets de l'activité physique, et des caractéristiques de population (âge et handicap)

Thèse soutenue publiquement le **07 décembre 2021**, devant le jury composé de :

Pr Irène MARGARITIS

Professeur des universités, HDR, ANSES Paris (Rapporteur, Membre de jury)

Pr Quy Sy DUONG

Professeur des universités, HDR, Penn State University of Medicine, USA (Rapporteur, Membre de jury)

Pr Aïna CHALABAEV

Professeure des universités, HDR, Université Grenoble Alpes (Présidente, Membre de jury)

Dr Patrick MALLEA

Docteur-Ingénieur, Société Nehs Digital (Examinateur, Membre de jury)

Dr Véronique-Aurélié BRICOUT

Maître de conférences, HDR, Université Grenoble Alpes (Directrice de thèse)

Pr Laurent BEGUE-SHANKLAND

Professeur des universités, HDR, Université Grenoble Alpes (Co-directeur de thèse)





EDISCE
UFRAPS de Grenoble



Hôpital Sud
Unité Médicale Sports et Pathologies
UF Recherche Exercice Santé
Grenoble



INSERM U1300
Hypoxie Physiopathologie
Grenoble

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tous ceux qui ont rendu ce travail possible.

Le processus de travail pour réaliser cette thèse a été un long voyage avec beaucoup de difficultés et de défis mais pas un voyage solitaire pour moi. Tout d'abord, je voudrais remercier mon directeur de thèse, le Dr Véronique Bricout, pour tout le soutien visible et invisible, les conseils, l'attention et la patience qu'elle m'a apportés au cours des trois dernières années. La recherche dans cette thèse n'aurait pas été possible sans ses guides complets. C'est une expérience inoubliable pour moi.

Elle m'a offert plus d'opportunités au cours de mon doctorat que je n'aurais jamais pu l'imaginer. Elle m'a encouragé à poursuivre mes études et cela m'a aidé à développer les compétences que j'avais limitées à mes débuts, sans elle je ne me serais jamais intéressé au sommeil et à ses troubles pour obtenir ce diplôme.

Peu importe à quel point elle est occupée, elle prend toujours le temps de s'occuper de moi et de m'encourager, et je chéris chaque conversation avec elle. Ce fut vraiment un privilège d'apprendre d'elle et de travailler avec elle, et je me réjouis de continuer à travailler avec elle pendant de nombreuses années.

Ensuite, je voudrais remercier le Professeur Laurent Begue, co-superviseur de ma thèse, merci de m'avoir guidé avec les bases de l'analyse statistique dans les premiers jours et pour votre soutien tout au long du processus de thèse.

Au Professeur Jean-Louis Pépin, au Dr Stéphane Doutreleau, ainsi qu'à tous les membres, collègues de HP2 (Inserm U1300) et de l'UM Sports et Pathologies (Hôpital SUD, CHU de Grenoble), merci pour votre accueil chaleureux.

Aux Professeur Aïna Chalabaev, Professeur Irène Margaritis, Professeur Quy Sy Duong, et Docteur Patrick Mallea... merci d'avoir accepté d'évaluer le manuscrit et d'être membres de mon jury de thèse.

Enfin, je tiens à remercier ma famille et mes amis, qui ont toujours été là pour moi, me soutenant mentalement et m'encourageant de leurs meilleurs vœux.

CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES

Les travaux de cette thèse ont donné lieu aux articles suivants :

Nguyen TD, Guinot M, Bricout V-A. Effect of Daily Physical Activity on Sleep Characteristics in Children with Autism Spectrum Disorder. *Sports*. 2021; 9(7): 91. <https://doi.org/10.3390/sports9070091>.

Nguyen TD, Guinot M, Bailleuil S, Doutreleau S, Bricout V-A. Classification of Factors Effect on Sleep in Individuals with Down Syndrome. *Brain Sci*. 2021, 11, 1500. <https://doi.org/10.3390/brainsci11111500>.

Nguyen TD, Bègue L, Vezirian K, Zerhouni O, Bricout V-A. Anxiety and Depression Symptoms Partially Mediate Sleep Deprivation's Connection with Physical Aggression in a Large Sample of French. Les manuscrits sont actuellement en cours d'examen (Aggressive Behavior).

Autres publications :

Landgraf KM, Kakkar R, Meigs M, Jankauskas PT, Phan HTT, Nguyen NV, Nguyen TD, Duong TT, Nguyen HT, Bond KB. Open-source LIMS in Vietnam: The path toward sustainability and host country ownership. *International Journal of Medical Informatics*, 2016; 93:92-102. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2016.06.010>

Phan HTT, Nguyen NV, Nguyen TD, Bui HTT, Landgraf KM. Initial evaluation of Open eLIS system application for laboratory information management in Vietnam. *Vietnam Journal of Prevention Medicine*, 2015; XXV (172+173):99.

RÉSUMÉ

La mauvaise qualité du sommeil est reconnue comme un facteur de risque majeur d'altération de la santé, augmentant l'incidence des maladies chroniques graves. Dans la population générale, les troubles du sommeil concernent environ une personne sur trois. Dans la population avec handicap, les troubles du sommeil sont très fréquents puisqu'ils concerneraient plus de 80 %.

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de déterminants qui peuvent être en lien avec la quantité et la qualité de sommeil. Des facteurs "âge", "genre", "niveau d'activité physique" et "présence ou non de handicap" ont été ainsi évalués.

Trois études ont été menées.

La première a évalué la relation entre le manque de sommeil et les comportements d'agressivité chez 11 912 adolescents d'âge scolaire (âge moyen : 14,5 ans). Nos résultats montrent que la durée du sommeil chez les adolescents semble être un prédicteur significatif des comportements d'agression physique. Ce comportement d'agressivité est en lien avec les traits de personnalité d'anxiété et de dépression.

La seconde étude de cette thèse s'est intéressée aux effets des niveaux d'activité physique sur le sommeil de 50 enfants avec troubles du spectre de l'autisme (âge moyen : 10,8 ans) comparés à des enfants témoins du même âge.

Les résultats confirment une participation limitée aux activités physiques et une qualité de sommeil inférieure chez les enfants avec autisme à celle des enfants au développement typique. Il est aussi montré que l'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse a un impact positif sur la qualité du sommeil de ces enfants avec autisme.

Dans l'étude n°3, nous nous sommes intéressés à évaluer les effets des caractéristiques de la trisomie 21 et leur impact sur les niveaux d'activité physique et la qualité de sommeil, chez des adultes avec trisomie 21 (âge moyen : 29,7 ans). Le fait d'être un homme, d'être plus âgé, d'avoir un surpoids et/ou une obésité ainsi qu'une ouverture de l'angle goniale plus grande, sont liés à un indice d'apnées-hypopnées plus élevé chez les adultes avec T21. Par ailleurs, la pratique d'une activité physique régulière améliore significativement cet indice d'apnées-hypopnées au sein de cette population.

Ce travail de thèse a permis de mettre en évidence différents déterminants qui peuvent avoir un impact sur le sommeil comme : le niveau d'activité physique, les caractéristiques morphométriques et anatomiques, le fait d'être ou non porteur d'un handicap, et ce dans 3 groupes d'âge différents : enfants, adolescent et adultes.

ABSTRACT

Poor sleep quality is recognized as a major risk factor for poor health, increasing the incidence of serious chronic diseases. In the general population, sleep disorders affect approximately a third of the population. In the disabled population, sleep disorders are very common, affecting more than 80% of the population.

In this thesis, we were interested in the evaluation of determinants that may be related to the quantity and quality of sleep. The factors "age", "gender", "level of physical activity" and "presence or absence of disability" were evaluated.

Three studies were conducted.

The first study has assessed the relationship between sleep deprivation and aggressive behavior in 11,912 school-aged adolescents (mean age: 14.5 years). Our results showed that sleep duration in adolescents appears to be a significant predictor of physical aggression behavior. This aggressive behavior was related to the personality traits of anxiety and depression.

In Study 2, we have examined the effects of physical activity levels on sleep in 50 children with autism spectrum disorders (mean age 10.8 years) compared to control children of the same age.

The results confirmed limited participation in physical activities and lower sleep quality in children with autism spectrum disorders than in typically developing children. It is also shown that moderate to vigorous physical activity has a positive impact on sleep quality in these children with autism spectrum disorders.

In Study 3, we were interested in evaluating the effects of Down syndrome characteristics and their impact on physical activity levels and sleep quality in adults with Down syndrome (mean age: 29.7 years). Being male, older, overweight and/or obese, and having a larger gonial angle were associated with a higher apnea-hypopnea index in adults with Down syndrome. In addition, regular physical activity significantly improved the apnea-hypopnea index in this population.

This thesis work allowed us to highlight different determinants that can have an impact on sleep such as the level of physical activity, morphometric and anatomical characteristics, the fact with or without disabilities, and this was done with 3 different age groups: children, adolescents and adults.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	3
CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES	4
RÉSUMÉ.....	5
ABSTRACT	6
TABLE DES MATIÈRES	7
LISTE DES FIGURES, TABLEAUX	9
ABRÉVIATIONS	10
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	11
PREMIÈRE PARTIE Revue de littérature.....	17
CHAPITRE I : LE SOMMEIL	18
1. Contexte historique.....	18
2. Caractéristiques physiologiques du sommeil	19
a) Définitions.....	19
b) Architecture du sommeil.....	20
c) Régulation du sommeil	23
d) Le rôle du SNC dans la régulation du sommeil	25
e) Les fonctions du sommeil	26
3. Les troubles du sommeil.....	27
a) Caractéristiques des troubles du sommeil.....	27
b) Symptômes.....	28
CHAPITRE II : CARACTÉRISTIQUES DU SOMMEIL EN FONCTION DE L'ÂGE ET DÉTERMINANTS DU SOMMEIL	32
1. Sommeil et âge	33
a) Le sommeil des enfants	34
b) Le sommeil des adolescents.....	35
c) Le sommeil des adultes	36
d) Sommeil et handicap.....	37
2. Autres déterminants influençant qualité et quantité de sommeil.....	38
a) Facteurs environnementaux	38
b) Sommeil et genre	40
c) Sommeil et AP	40
d) Facteurs psychologiques	40
CHAPITRE III : DIAGNOSTIC ET EXPLORATIONS DU SOMMEIL	43
1. Evaluation du sommeil	43
2. Diagnostic.....	43
a) Questionnaires.....	44

b) Actimétrie	45
c) Polysomnographie (PSG).....	46
RÉSUMÉ : CE QU'IL FAUT RETENIR	48
CADRE DE CONCEPTION DE LA THÈSE	51
OBJECTIFS SCIENTIFIQUES.....	53
1. Objectif général	53
2. Objectifs spécifiques.....	53
3. Hypothèses spécifiques.....	53
DEUXIÈME PARTIE Contributions personnelles	54
ÉTUDE 1 : EFFETS DU MANQUE DE SOMMEIL SUR LE COMPORTEMENT AGRESSIF DES ADOLESCENTS.....	55
1. Introduction	55
2. Article 1	60
ÉTUDE 2 : EFFETS DU NIVEAU D'ACTIVITÉ PHYSIQUE SUR LE SOMMEIL D'ENFANTS AVEC AUTISME.....	84
1. Introduction	84
2. Le sommeil et l'activité physique chez les enfants autistes	85
3. Article 2.....	91
ÉTUDE 3 : EFFETS DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE ET DU SOMMEIL CHEZ LES PERSONNES AVEC TRISOMIE 21	105
1. Introduction	105
2. SAS et T21.....	111
3. Article 3	115
TROISIÈME PARTIE Synthèse générale.....	129
1. Le sommeil et le comportement agressif chez les adolescents.....	132
2. Le sommeil et l'activité physique chez les personnes porteuses de handicap.	134
LIMITES ET PERSPECTIVES.....	144
POINT PARTICULIER DE CETTE THESE.....	146
CONCLUSION	147
BIBLIOGRAPHIE	148

LISTE DES FIGURES, TABLEAUX

Figure 1. Electroencéphalogramme du sommeil.....	21
Figure 2. L'organisation du sommeil.....	21
Figure 3. Double processus de régulation du sommeil.	23
Figure 4. Durée de sommeil recommandée en fonction de l'âge	33
Figure 5. Changements dans le sommeil avec l'âge.....	34
Figure 6. Caryotype d'une personne avec trisomie libre et homogène.....	107
Figure 7: Synthèse des déterminants affectant le sommeil dans nos études.....	143

ABRÉVIATIONS

AP : Activité physique

Chr : Chromosome

DSM V : Manuel diagnostique et statistique des maladies et troubles mentaux, 5^{ème} édition

ESS : Echelle de somnolence d'Epworth

FC : Fréquence cardiaque

GPAQ : *Global physical activity questionnaire* (questionnaire d'activité physique globale)

IAH : Index d'apnées - hypopnées

IMC : Indice de masse corporelle

PPC : Pression positive continue

PSQI : Index de qualité du sommeil de pittsburgh

PSG : Polysomnographie

SAOS : Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

SAS : Syndrome d'apnées du sommeil

SNA : Système nerveux autonome

SNC : Système nerveux central

T21 : Trisomie 21

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le sommeil est un processus biologique essentiel à la vie.

Il joue un rôle fondamental dans le fonctionnement du cerveau, le métabolisme, les fonctions systémiques, la régulation de l'appétit mais aussi la régulation des systèmes immunitaire, hormonal et cardiovasculaire (Jee et al., 2020). Il est essentiel pour la récupération, et la bonne santé mentale. Un sommeil sain, normal de bonne qualité est caractérisé par une durée, une régularité, une absence de troubles du sommeil et/ou une diminution des réveils d'où une diminution de la somnolence diurne (Malhotra, 2019, Watson et al., 2015). Le sommeil est également un élément essentiel pour l'apprentissage, la mémoire, le contrôle des émotions et le maintien de l'humeur. Cependant, aujourd'hui une part importante de la population "dort mal", se couche de plus en plus tard, diminuant de fait le temps de sommeil. L'abus d'utilisation des écrans, l'importance des travaux scolaires ou de certaines spécificités professionnelles nécessitant un travail de nuit (privation de sommeil) affectent le sommeil et *in fine* la santé et la qualité de vie (Jakobsson et al., 2020).

Medic et al. (Medic et al., 2017) ont classé les troubles du sommeil en fonction des manifestations observables suivantes : incapacité à obtenir la quantité ou la qualité de sommeil nécessaire (sommeil insuffisant), incapacité à maintenir la continuité du sommeil (sommeil interrompu) et événements qui surviennent pendant le sommeil (apnées du sommeil, syndrome des jambes sans repos pour exemples). La plupart des études a ainsi montré une diminution constante et régulière du nombre d'heures consacrées au sommeil. Cela serait lié aux changements des conditions environnementales et sociales comme une moindre dépendance à la lumière du jour pour la plupart des activités, un travail posté prolongé, voire des activités 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 (Cappuccio et al., 2010). Bien que le sommeil joue un rôle important, plusieurs études ont montré que jusqu'à 70 millions de personnes aux États-Unis et environ 45 millions en Europe souffraient d'insomnies chroniques. Ces dernières ont un impact sur la qualité de vie quotidienne

et la santé (Medic et al., 2017). Ainsi, 56% des américains, 31% d'européens et 23% de japonais présenteraient des problèmes de sommeil (Ruiz et al., 2016).

Il a été démontré que les conséquences de ces troubles du sommeil ont un effet négatif sur la santé physique et mentale (Kirwan et al., 2019). Un sommeil insuffisant impacte négativement l'humeur, les performances cognitives et les fonctions motrices. Cela altère aussi l'attention au cours de la journée, l'humeur, le comportement et peut entraîner d'autres effets délétères tels que le développement d'une obésité, d'une hypertension artérielle, une majoration des risques cardiovasculaires... (Aidman et al., 2019, Honn et al., 2018). La privation de sommeil peut également affecter les réactions émotionnelles, et un sommeil chroniquement perturbé peut même majorer les troubles anxiodépressifs et les troubles de l'humeur (Vandekerckhove and Wang, 2017, Meerlo et al., 2015).

Les conduites inappropriées vis à vis de l'organisation d'un sommeil de qualité conduisent au développement de comportements délétères tels que ceux pouvant majorer l'expression d'une agressivité. Cette agressivité, comportement complexe destiné à nuire à une autre personne, comporte de nombreuses dimensions, allant de l'ampleur des émotions de colère, à la préméditation du comportement, et finalement une action délétère vis-à-vis d'autrui (Penagos-Corzo et al., 2019, Allen and Anderson, 2017).

Des observations cliniques ont suggéré chez les adultes comme chez les enfants, une étroite relation entre les problèmes de sommeil, les performances cognitives et l'agressivité réactive et la violence (Goel, 2017, Astill et al., 2012). Diverses formes de troubles du sommeil (pathologies spécifiques, insomnie chronique, abus de médicaments) promeuvent les pulsions agressives des individus, alimentant ainsi la violence de leur comportement (Krizan and Herlache, 2016).

Les interrelations entre le sommeil, la cognition et le comportement agressif sont complexes, mais la privation de sommeil est considérée comme augmentant le risque de présenter des réactions violentes (Kamphuis et al., 2012). En particulier, chez les personnes vulnérables

comme les détenus, les patients psychiatriques, les personnes avec handicap comme par exemple des troubles du spectre autistique, il existe une majoration des problèmes de sommeil aigus ou chroniques lorsque le temps de sommeil est diminué (Randall et al., 2019, Kamphuis et al., 2013). Une mauvaise qualité de sommeil et des insomnies plus nombreuses sont significativement liées à une plus grande agressivité et impulsivité auto-évaluées, à une plus grande implication dans des incidents agressifs jugés comme hostiles (Chester and Dzierzewski, 2019). Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour élucider les mécanismes neurobiologiques qui peuvent être à l'origine de l'impact d'un sommeil de mauvaise qualité sur la cognition et les comportements agressifs. Parallèlement, l'agressivité et les conflits ont également un effet négatif sur le sommeil (Krizan and Herlache, 2016). Donc, sommeil et agressivité peuvent constituer un cercle vicieux d'influence négative mutuelle.

De nombreux facteurs à haut risque ont donc une incidence négative sur le sommeil et majorent les comportements agressifs. La privation de sommeil, le milieu familial, le mode de vie, l'environnement, les conditions psychosociales et sanitaires ont clairement été identifiés comme des éléments d'influence (Mokarami et al., 2020, Vik et al., 2020, Dzhambov and Lercher, 2019, Huelsnitz et al., 2019, Bahrami et al., 2019). Ils interagissent avec la privation de sommeil et augmentent les effets négatifs sur le comportement agressif. Par exemple, le temps passé devant un écran de télévision chez les enfants a été identifié comme un facteur d'agressivité accru dans la vie en raison du manque de sommeil que cette activité entraîne (Song et al., 2020, Harlé, 2019). Il existe très peu de recherches expérimentales sur la relation directe entre le manque de sommeil ou les troubles du sommeil et le comportement agressif, l'existence de cette relation n'ayant pas encore été évaluée à l'aide de mesures objectives du sommeil. Ce sont souvent des études rapportant des mesures auto-déclaratives, et donc des évaluations plus subjectives du sommeil qui sont aujourd'hui utilisées. Plusieurs études récentes ont suggéré que les problèmes de sommeil jouent un rôle important dans les comportements agressifs, mais ces études se sont focalisées sur la

privation totale de sommeil, tandis que la privation partielle ou la fragmentation du sommeil, plus fréquente, sont moins étudiées.

Il semble donc intéressant de comprendre les conséquences des troubles du sommeil sur l'agressivité et d'étudier quelles caractéristiques du sommeil (par exemple, le manque de sommeil, le nombre de réveils pendant le sommeil, le dysfonctionnement diurne) ont le plus d'impact sur le comportement agressif. Ce thème sera donc l'objet de **l'étude n°1 de ce travail de thèse : *Etablir les liens entre sommeil et agressivité : quels sont les facteurs d'influence chez l'adolescent, et par quels mécanismes se manifestent-ils ?***

Pour traiter les problèmes de sommeil, des approches pharmaceutiques et non pharmaceutiques ont été proposées (Varrasse et al., 2015). Les traitements pharmaceutiques sont couramment utilisés pour les adultes, mais ils présentent de nombreux effets secondaires et sont inefficaces à long terme (Lie et al., 2015). Les traitements non pharmacologiques sont l'option préférée pour traiter les problèmes de sommeil. Ils peuvent être utilisés en parallèle aux traitements pharmaceutiques. Les interventions non pharmacologiques comprennent la thérapie cognitivo-comportementale (Trauer et al., 2015) et l'activité physique (**AP**) (Lowe et al., 2019).

La plupart des publications existantes ont rapporté un effet de l'activité physique sur la qualité du sommeil. L'activité physique régulière permet une meilleure relaxation, et l'élévation de la dépense énergétique qu'elle entraîne, a un effet bénéfique pour l'initiation et le maintien du sommeil (Connor et al., 2002, Youngstedt, 2005). L'activité physique s'est donc avérée être efficace pour les personnes dont le sommeil est altéré, tant en quantité qu'en qualité (Wang and Boros, 2019). Des études transversales ont indiqué que les personnes physiquement actives avaient une meilleure qualité de sommeil que ceux qui étaient inactifs (Park, 2014). Le temps libre consacré à l'activité physique contribue à une augmentation de la dépense énergétique totale (Tremblay et al., 2007). De plus, il a été démontré que l'activité physique améliore les performances neuropsychologiques et la qualité subjective du sommeil chez l'adulte (Benloucif et

al., 2004). Toutefois, une récente revue de littérature a aussi rapporté que l'activité physique à forte intensité pouvait altérer la latence d'endormissement et le temps de sommeil (Rosenberger et al., 2019).

Il est essentiel de comprendre cette relation réciproque entre AP et qualité du sommeil. L'activité physique et le sommeil s'influencent mutuellement par de multiples interactions complexes, tant physiologiques que psychologiques. L'augmentation de la pratique d'une activité physique pourrait contribuer à améliorer la qualité du sommeil, la qualité de vie et les indicateurs de santé (douleurs diminuées, meilleure humeur, moins de troubles anxieux...) (Chennaoui et al., 2015). Toutefois, augmenter la pratique d'une activité physique nécessite aussi un fin ajustement des variables d'intensité et de durée d'exercice qui pourraient aussi avoir un impact certain sur la qualité de sommeil (Healy et al., 2017, Bricout et al., 2018, Master et al., 2019, Wang and Boros, 2019). De fait, l'association entre sommeil et niveaux d'activité physique a été rapportée comme permettant d'améliorer la qualité du sommeil (Benson et al., 2019). Plusieurs études ont également révélé une amélioration significative de l'efficacité du sommeil, de la latence d'endormissement, de la durée du sommeil et des temps de réveil nocturnes suite à la mise en place d'une activité physique quotidienne régulière (Tse et al., 2019, Dolezal et al., 2017).

Si l'activité physique a une influence certaine sur le sommeil, l'inverse semble aussi vrai. Ainsi, les troubles du sommeil peuvent conduire à une réduction des performances cognitives et sportives tout en augmentant le risque de blessures. Par ailleurs, un sommeil insuffisant a été identifié comme un facteur de risque associé à des problèmes de santé tels qu'une obésité, de possibles états dépressifs et une sédentarité majorée (Chennaoui et al., 2015). En outre, un sommeil de mauvaise qualité a été associé à l'expression de comportements altérés répétitifs et de défis négatifs, affectant ainsi indirectement les performances sportives (Abel et al., 2018).

Les études publiées à ce jour montrent donc une relation bidirectionnelle entre sommeil et pratique physique, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour explorer les

mécanismes biologiques qui régissent ces interactions. De même, l'impact de l'intensité de l'activité physique sur le sommeil doit encore être mieux exploré pour en comprendre plus précisément l'effet sur le sommeil. Ces relations entre sommeil et niveaux d'activité physique seront donc explorées au travers de deux études différentes dans des populations caractérisées par des troubles du sommeil (troubles du spectre de l'autisme (TSA)¹ et trisomie (T21)).

Ce travail de thèse se propose donc finalement d'explorer les effets de différentes variables sur le sommeil au travers de trois études différentes.

Lors de l'étude n°1, nous avons examiné le lien entre le sommeil et les conduites agressives auto-reportées. Nous avons également cherché à clarifier le rôle médiateur de facteurs psychologiques tels que l'anxiété et la dépression. Il s'agissait ici de faire le lien entre l'altération éventuelle de la qualité de sommeil et l'expression de comportements d'agressivité (*Etude n°1 ; publication soumise dans Aggressive Behavior*).

Les deux études suivantes qui ont été menées dans ce travail de thèse sont ancillaires à deux études cliniques mises en place auparavant au sein du service où cette thèse a eu lieu.

L'étude n°2 a eu pour objectif de mieux comprendre l'effet de l'intensité de l'activité physique quotidienne sur les variables du sommeil dans une population d'enfants présentant un trouble du spectre de l'autisme (*Etude n°2 ; publication parue dans la Journal : Sports (Basel) 2021 Jun 24 ; 9(7) : 91. Doi : 10.3390/sports9070091*).

L'étude n°3 a eu pour objectif de mieux comprendre les liens entre les variables du sommeil, et en particulier l'existence d'un syndrome d'apnées du sommeil et les caractéristiques d'une population d'adultes avec trisomie (*Etude n°3 ; publication soumise dans la Journal : Brain Sciences (Basel) 2021 Nov 12 ; 11(11) : 1500. Doi : 10.3390/brainsci11111500*).

¹Pour plus de facilité d'écriture et de lisibilité, le terme autisme ou autiste sera préféré à l'acronyme TSA.

PREMIÈRE PARTIE
Revue de littérature

CHAPITRE I : LE SOMMEIL

Le sommeil est un comportement ancestral et primitif. Bien que sa fonction exacte ne soit pas encore totalement élucidée, le sommeil est essentiel pour l'homme. Les humains passent environ un tiers de leur vie à dormir, mais la plupart des individus connaissent mal le sommeil.

Un sommeil de qualité est un sommeil qui repose sur une certaine durée et ayant une profondeur suffisante, importante pour la survie et le développement de l'homme. Si le sommeil ne suit pas un certain nombre de recommandations chaque nuit, il peut alors se développer d'importantes pathologies (physiologiques mais aussi psychologiques). Le manque de sommeil est aussi une menace pour la sécurité au travail en raison de l'augmentation des erreurs et des accidents, et la somnolence et la fatigue qui s'en suivent peuvent provoquer une baisse de productivité mais surtout une altération de la qualité de vie (Caldwell et al., 2019, Espie et al., 2018).

1. Contexte historique

Le sommeil a été un sujet de recherche intéressant pour les scientifiques au cours des dernières décennies, et avec le développement récent de techniques d'explorations plus sophistiquées, résoudre les mystères du sommeil et ses mécanismes reste encore d'actualité.

En 1937, pour la première fois, l'électroencéphalographie a été utilisée pour aider les scientifiques à observer et à analyser l'activité électrique du cerveau pendant les différentes phases du sommeil, et en particulier pour mieux étudier les mouvements oculaires non rapides (Loomis et al., 1937). Par la suite en 1953, le sommeil à mouvements oculaires rapides (REM) et les liens avec les rêves ont été découverts (Aserinsky and Kleitman, 1953). En 1957, les stades du sommeil ont été identifiés (Dement and Kleitman, 1957). Ces avancées ont permis de faire un grand pas en avant dans la découverte de la physiologie du sommeil. À partir de la décennie 1960, les progrès dans de nombreux autres domaines de recherche (neurosciences, psychiatrie, anatomie et physiologie) ont largement contribué à mieux comprendre le sommeil. L'interaction et la relation

complexe entre le sommeil et les organes dans la coordination des activités du corps ont été explorées pour mieux comprendre les processus physiopathologiques qui en découlent lorsqu'existent des troubles du sommeil (Calandra-Buonaura et al., 2016, Besedovsky et al., 2012, Morris et al., 2012, Desseilles et al., 2008, Shepard et al., 2005). En 1989, une étude clinique sur des rats totalement privés de sommeil a démontré le rôle central du sommeil dans la survie et le maintien de la vie (Rechtschaffen et al., 1989).

Aujourd'hui, le sommeil est donc devenu un domaine de recherche multidisciplinaire, allant de la science fondamentale aux spécialités de la médecine clinique, permettant de mieux comprendre le mécanisme physiologique ainsi que l'étiologie et les pathologies du sommeil (Foster, 2020).

2. Caractéristiques physiologiques du sommeil

a) Définitions

Il existe de nombreuses définitions du sommeil, mais en général, le sommeil est un état de changements perceptifs qui se produisent naturellement. Il est caractérisé par une interruption transitoire de la conscience et de la réponse du corps aux stimuli de l'environnement, et il permet la réplétion énergétique. Le sommeil correspond à une baisse de l'état de conscience qui sépare deux périodes d'éveil. Il est caractérisé par une perte de la vigilance, une diminution du tonus musculaire et une conservation partielle de la perception sensitive.

Caractéristiques du sommeil

Le sommeil est une succession de 3 à 6 cycles, de 60 à 120 minutes chacun. Une bonne nuit de sommeil représente 3 à 5 cycles de 90 minutes en moyenne. Il est organisé en cycles alternés qui englobent deux types de sommeil différents: le sommeil à mouvements oculaires non rapides (NREM) et le sommeil à mouvements oculaires rapides (REM), avec un total de 5 phases répétitives entre les cycles (Xie et al., 2013, Carskadon and Rechtschaffen, 2011).

Un sommeil sain doit être d'une durée suffisante (fonction de l'âge et des caractéristiques de l'individu), le plus régulier possible (heure du coucher, heure de réveil) et de qualité (sans ou avec une limitation du nombre de réveils pendant le sommeil). Le sommeil ne doit pas être trop "*excessif*" en durée, "*l'excès de sommeil fatigant*" et cette hypersomnolence est souvent liée à des troubles précis (dépression, maladie spécifique, usages de toxiques...).

b) Architecture du sommeil

Le sommeil est un assemblage complexe de processus physiologiques et comportementaux. Alors que le métabolisme global du corps diminue durant la phase nocturne, tous les principaux organes et systèmes de régulation du corps continuent de fonctionner. Les deux phases de sommeil REM et NREM, décrites précédemment, sont associées à des activités neuronales différentes et se caractérisent sur l'électroencéphalogramme (EEG) par des tracés d'ondes cérébrales différentes (Phillips and Gelula, 2006). La phase NREM représente 75 % et la phase REM 25 % du temps de sommeil typique. Les premières heures de sommeil sont dominées par des stades majoritairement NREM, et les heures suivantes, en particulier les deux dernières heures, sont dominées par des stades REM (Carskadon and Rechtschaffen, 2011, Walker, 2017).

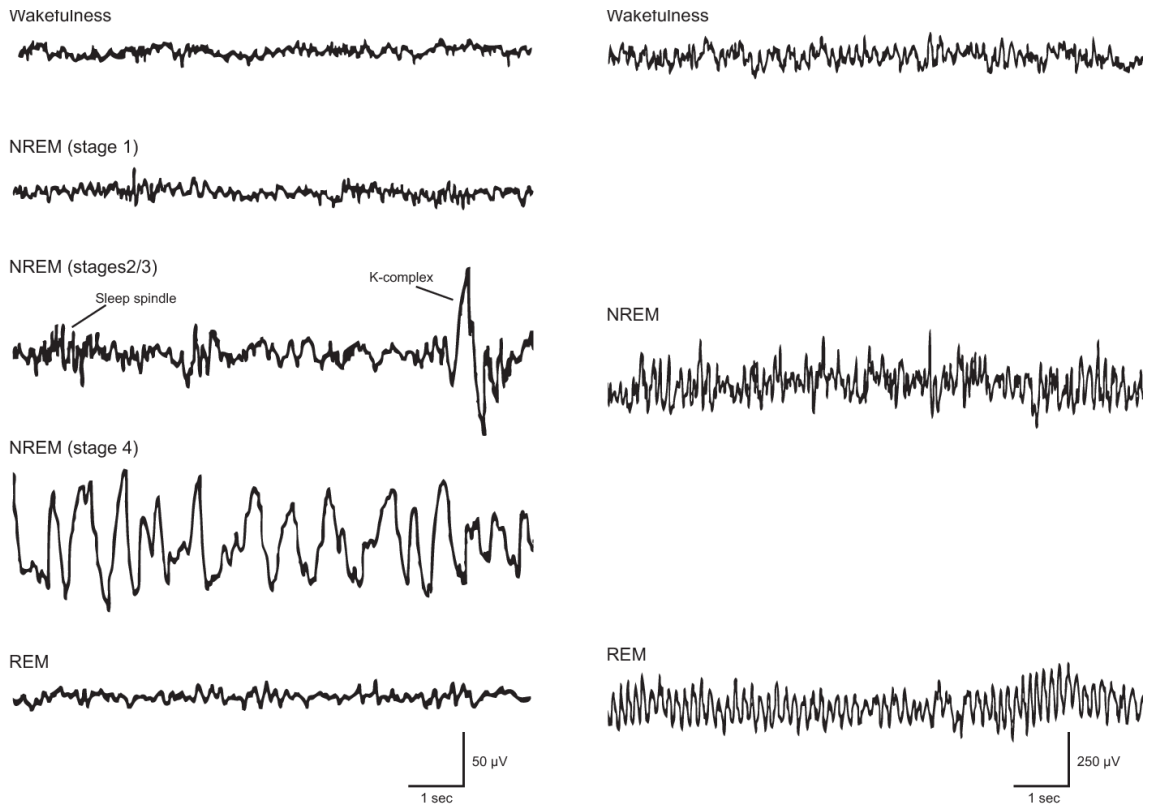


Figure 1. Electroencéphalogramme du sommeil.

Electroencéphalographie (EEG) durant l'éveil et durant les différents stades du sommeil (Brown et al., 2012)

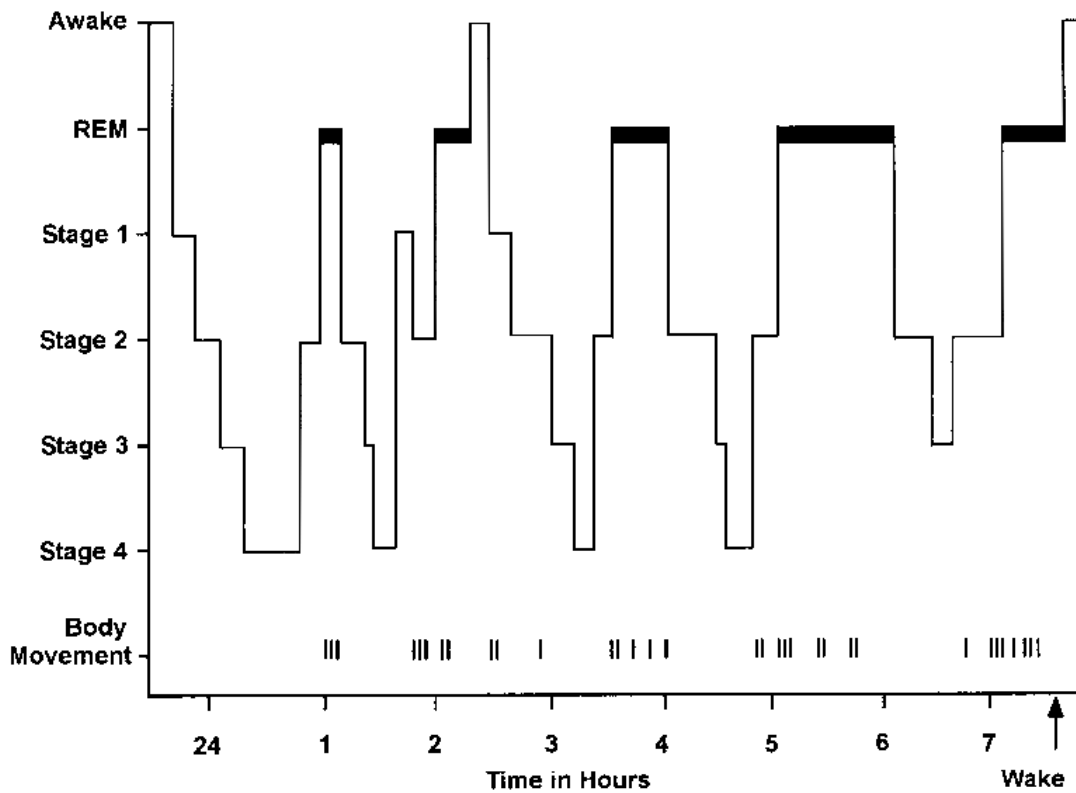


Figure 2. L'organisation du sommeil.

Déroulement des étapes du sommeil au cours d'une nuit chez un jeune adulte en bonne santé (Sinton and McCarley, 2004).

Le Sommeil NREM

Le sommeil NREM est divisé en quatre phases, caractérisées par une diminution de l'activité physiologique globale, un sommeil profond, des ondes cérébrales électriques lentes, une amplitude respiratoire plus importante, un rythme cardiaque plus lent, un pouls plus faible et une légère diminution de la pression sanguine. Le sommeil NREM joue un rôle dans le transfert de nouvelles informations, compétences ou mémorisations à long terme. Une partie de ce processus consiste à supprimer les connexions neuronales inutiles pour mémoriser sélectivement les informations essentielles (McCarley, 2007). Dans la phase la plus profonde du sommeil NREM, l'immunité, l'homéostasie métabolique, la régulation de la pression sanguine et la régénérescence des muscles et tissus du corps sont favorisées. Les différents stades de ce sommeil NREM sont les suivants.

- Stade 1 (sommeil lent et peu profond) : Il s'agit d'une transition de l'état d'éveil au sommeil, représentée par des ondes alpha, et des ondes bêta rapides sur l'EEG. L'activité musculaire ralentit, et le pouls diminue pendant cette phase.
- Stade 2 (sommeil lent et profond) : Il s'agit d'un stade de sommeil léger, facilement réveillé, caractérisé par l'arrêt des mouvements oculaires, le ralentissement des ondes électriques cérébrales, le ralentissement du rythme cardiaque et la baisse de la température corporelle.
- Stades 3 et 4 (sommeil lent et très profond) : C'est une transition vers le sommeil profond, qui se manifeste par des ondes delta lentes, ces 2 phases diffèrent par le nombre d'ondes delta. Pendant cette période, les muscles se détendent, mais le tonus musculaire est maintenu, la pression artérielle, le pouls, la température, la fonction urinaire, la consommation d'oxygène des muscles diminuent, et il est difficile de se réveiller.

Le Sommeil REM

Le sommeil REM est une phase de sommeil inverse, caractérisée par une activité cérébrale intense qui peut être comparable à un état de veille. Pendant cette période, les ondes cérébrales

sont rapides, les yeux bougent vite, le rythme cardiaque et la pression sanguine augmentent. La plupart des rêves se produisent durant ce stade. Le cerveau recueille les informations sélectionnées durant le sommeil NREM et les intègre à toutes les aires de stockage mnésiques existantes. Ce sommeil dit paradoxal contribue à la compréhension des informations obtenues dans différents contextes. C'est aussi un temps durant lequel l'état émotionnel est rétabli (Kahn et al., 2013, Nishida et al., 2009).

c) Régulation du sommeil

Le mécanisme de régulation du sommeil n'est pas encore totalement compris. De nombreuses théories ont été avancées. Celle qui est la plus souvent retenue repose sur une interaction complexe entre de nombreux processus différents, pour permettre une régulation optimale du sommeil. Deux mécanismes endogènes, appelés processus biologiques (horloge biologique) et processus d'homéostasie y sont essentiels, et permettent d'expliquer comment le cycle veille/sommeil est aligné avec le cycle nuit/jour (Foster, 2020, Gillette and Abbott, 2005).

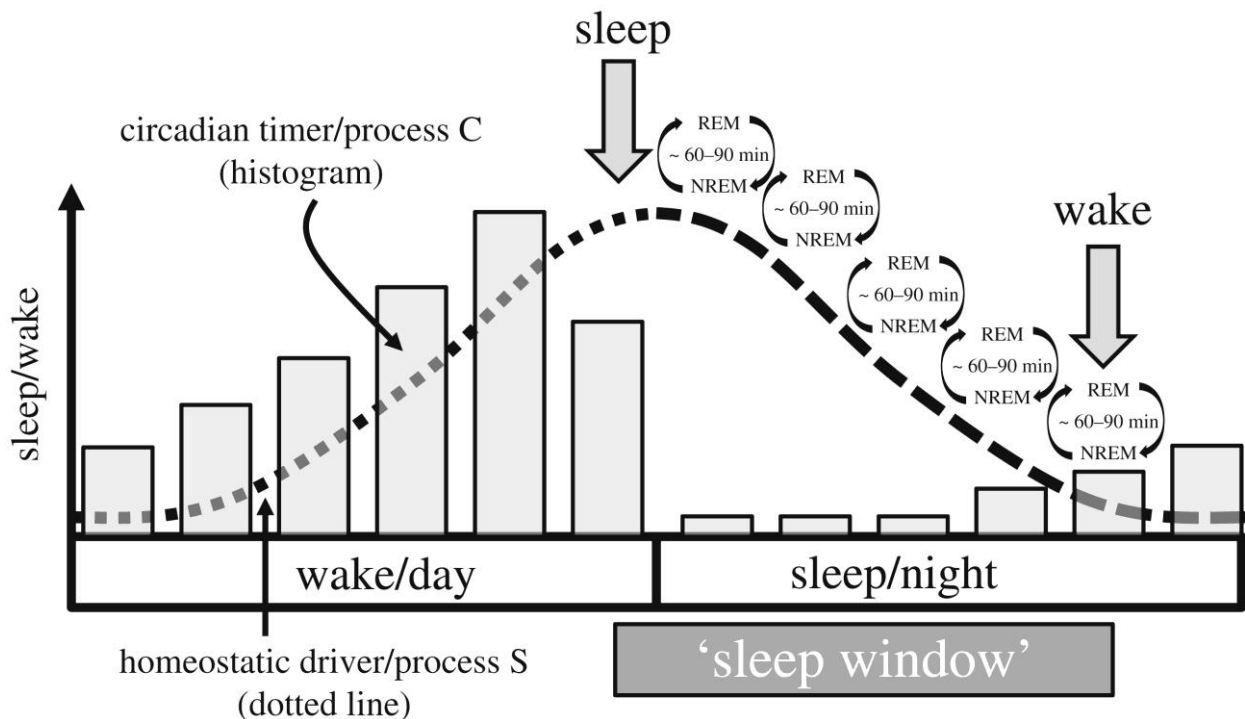


Figure 3. Double processus de régulation du sommeil.

Processus C : Horloge biologique de 24 heures ; Processus S : Mécanisme d'homéostasie (Borbély, 1982)

Processus biologique

Le rythme circadien est un cycle veille/sommeil qui se produit à un rythme régulier de 24 heures. Ce cycle comprend environ 8 heures de sommeil par nuit et 16 heures d'éveil dans la journée.

Il est contrôlé par l'horloge biologique interne, *via* un groupe de cellules nerveuses hypothalamiques (noyau supra-chiasmatique) qui régulent l'organisation des alternances entre les stades veille/sommeil. Lorsqu'une activation de ce noyau supra-chiasmatique a lieu, elle se propage au cortex cérébral, et l'éveil et la vigilance sont à un niveau optimal. A l'inverse, lorsque l'activation est réduite, le sommeil s'installe (Moruzzi and Magoun, 1949).

Le rythme veille/sommeil est par ailleurs aussi affecté par des paramètres environnementaux, telle que l'organisation du temps de travail. Les facteurs environnementaux les plus influents sont la lumière, où les changements lumière/obscurité sont les signaux qui contrôlent et influencent l'horloge circadienne, et déterminent le moment du réveil et du sommeil.

Processus d'homéostasie

L'homéostasie est sous la dépendance d'un cycle veille/sommeil équilibré et stable, permettant entre autre le contrôle de la pression artérielle, de la thermorégulation, et des diverses fonctions métaboliques essentielles.

Dans la régulation du sommeil, de nombreux neurotransmetteurs interviennent. La sérotonine a été identifiée comme un des messager chimique déterminant (Cespuglio, 2018, Monti, 2011, Ursin, 2002). La sérotonine inhibe l'activité du système nerveux et joue donc un rôle dans l'induction du sommeil. Lorsqu'on inhibe la synthèse de sérotonine cérébrale, cela conduit à une réduction du temps de sommeil. Lorsqu'on favorise cette synthèse en agissant sur son précurseur (le L-tryptophane), le temps de sommeil est augmenté. Ainsi l'utilisation de L-tryptophane (1 à 15g) a permis de réduire la latence d'endormissement et de diminuer le temps d'éveil. En revanche, une carence en L-tryptophane est associée à une réduction de la durée du sommeil paradoxal.

Par ailleurs, la mélatonine, autre neuromédiateur central, est aussi étroitement liée au sommeil. Lorsque la sécrétion de mélatonine est réduite, une majoration des insomnies est observée (Phillips and Gelula, 2006).

Enfin, la noradrénaline joue un rôle important dans le contrôle des composantes du sommeil normal. Elle réduit la durée du sommeil paradoxal et augmente la probabilité de réveil.

La combinaison des changements chimiques internes et des rythmes circadiens interagissent donc avec les signaux environnementaux, pour aider notre organisme à réguler les temps de sommeil et de réveil. Grâce à cette interaction complexe, la qualité du sommeil est optimale.

d) Le rôle du SNC dans la régulation du sommeil

L'éveil et le sommeil sont contrôlés par une horloge circadienne interne située dans l'hypothalamus. Elle contrôle la plupart de notre physiologie, y compris les variations hormonales qui contrôlent nos rythmes circadiens. La régulation du sommeil fait intervenir deux mécanismes principaux, dont les rythmes circadiens jour/nuit, et l'homéostasie pendant le sommeil, c'est-à-dire l'équilibre entre la durée du sommeil et le temps de veille (Sehgal and Mignot, 2011). Plusieurs études ont identifié une variété de gènes et de molécules impliqués dans l'homéostasie du sommeil, dans laquelle l'adénosine jouait un rôle majeur. Cependant, on ne sait toujours pas comment le système nerveux peut contrôler la libération d'adénosine dans le cerveau (Yu et al., 2019). Une étude expérimentale récente chez le rat a montré que les neurones glutamatergiques du cerveau antérieur basal contribuent à contrôler les niveaux d'adénosine et l'homéostasie du sommeil. Cette découverte a mis en évidence le rôle important joué par les cellules nerveuses dans la régulation du sommeil, ouvrant ainsi la voie à des traitements potentiels des troubles du sommeil (Peng et al., 2020).

e) Les fonctions du sommeil

La fonction du sommeil permet aux individus de restaurer l'homéostasie. Le sommeil paradoxal joue un certain nombre de rôles notables : il filtre les métabolites qui s'accumulent dans le système nerveux, assure le fonctionnement cortical, convertit la mémoire à court terme en mémoire à long terme, régulent les émotions qui se produisent durant les phases d'un rêve. Il réorganise les fonctions nerveuses pour se préparer le lendemain matin à la réception de nouvelles informations. En outre, le sommeil est également responsable de la régénérescence des cellules du corps, de la détoxification et de l'élimination des toxines accumulées dans le cerveau (Lewis et al., 2018, Vandekerckhove and Wang, 2017).

Fonctionnement cérébral

Le sommeil améliore la mémoire et les capacités d'apprentissage, renforce l'attention et la créativité, aide à la prise de décision grâce à la formation de nouvelles connexions synaptiques et au traitement de l'information. Un sommeil insuffisant entraîne des changements physiques cérébraux qui altèrent le fonctionnement du cerveau. Ainsi, le manque de sommeil peut affecter l'hippocampe, zone du cerveau impliquée dans la création et le stockage de la mémoire, et favorisant alors les comportements à risques, majorant les comportements suicidaires et les conduites à risques (consommation de drogues et alcool...) (Havekes et al., 2016). En outre, les troubles du sommeil peuvent également être à l'origine ou en lien avec des états dépressifs ou d'anxiété (Beattie et al., 2015, Wright et al., 2011). Les personnes souffrant de problèmes de sommeil sont cinq fois plus susceptibles de développer une dépression et vingt fois plus susceptibles de développer une anxiété que les personnes ayant un sommeil de qualité (Alvaro et al., 2013, Nyer et al., 2013, Taylor et al., 2005). Enfin, le manque de sommeil affecte la fonction de l'amygdale qui régule des émotions telles que la peur, la colère et l'anxiété. Tout déficit de sommeil peut donc être à l'origine d'une perte de contrôle de nos émotions, de stress, de nos prises de décisions, de difficultés à résoudre des problèmes et à traiter les informations avec pertinence (Saghir et al., 2018, Gordon, 2016).

La mémoire

Le sommeil joue un rôle essentiel dans la mémoire et la sélection des informations reçues. Les rêves jouent aussi un rôle dans cette fonction mnésique. Ils sont responsables de la catégorisation et de l'archivage des expériences en termes d'idées principales ou de détails spécifiques à mémoriser.

La santé physique

Le sommeil est essentiel pendant la croissance et le développement, c'est un grand déterminant du renforcement de la masse musculaire, de la réparation des cellules et des tissus par la libération d'hormones diverses. Il maintient ainsi l'équilibre endocrinien qui aide à contrôler la glycémie, à réguler l'appétit ou la libido (Mun et al., 2018, McNeil et al., 2017). Il a été démontré qu'un sommeil de qualité était associé à une moindre obésité, une diminution du risque de surpoids et donc de diabète, d'accident vasculaire cérébral et de maladies cardio-vasculaires (Cappuccio and Miller, 2017, McHill and Wright, 2017, Vaughn et al., 2014, Touma and Pannain, 2011). Simultanément, le sommeil renforce le système immunitaire limitant ainsi les risques infectieux, et contribuant donc à une meilleure santé (Irwin, 2015, Schmid et al., 2015, Ibarra-Coronado et al., 2015).

3. Les troubles du sommeil

a) Caractéristiques des troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont devenus plus fréquents dans la société moderne, avec une prévalence de 18 % en Europe et de 23 % aux États-Unis (Garbarino et al., 2016). Dans une étude transnationale sur la qualité du sommeil des personnes âgées, une prévalence de problèmes de sommeil allant de 16,6 % au Danemark et en Italie, à 31,2 % en Pologne a été rapportée (Van de Straat and Bracke, 2015). Les symptômes les plus courants étaient l'insomnie (73 %), puis la difficulté à dormir (61 %) et enfin une mauvaise qualité du sommeil (48 %) (Leger and Poursain, 2005).

Les troubles du sommeil sont définis comme un ensemble de conditions qui affectent fréquemment les composantes du sommeil tels que la quantité, la qualité, le caractère cyclique et le rythme sommeil/éveil (Colten and Altevogt, 2006). Ces troubles entraînent un sentiment d'insatisfaction (fatigue, anxiété, irritabilité) et ont des effets sur les activités de la journée et plus globalement sur la qualité de vie (Reimer and Flemons, 2003).

Les anomalies du sommeil ont des effets très divers sur les activités de la vie quotidienne. Le sommeil favorise une sensation de bien-être et de confort, il crée un état d'alerte et de vigilance permettant toutes les activités. Cependant, les problèmes de sommeil entraînent une réduction de la capacité d'adaptation, de la réponse cognitive, de l'irritabilité, et de la somnolence diurne (Rubens et al., 2019). Les troubles du sommeil sont fortement liés à des affections médicales graves telles qu'un diabète, une hypertension artérielle, une obésité, un diagnostic d'apnées du sommeil, ou des états anxio-dépressifs (Buxton and Marcelli, 2010).

b) Symptômes

Les troubles du sommeil se manifestent par de nombreux symptômes différents (AASM, 2005), mais le plus fréquemment par une insomnie accompagnée de signes tels que fatigue, maux de tête, augmentation de la sensation de douleur (hyperalgésie), diminution de la coordination neuromusculaire, diminution de la capacité de concentration, irritabilité et désorientation, hallucinations...

Les évaluations cliniques sont basées sur l'identification des différents symptômes d'urgence et sur les impacts de ces symptômes dans le quotidien du patient :

- Symptômes nocturnes : réduction de la durée du sommeil et de l'efficacité du sommeil, réveil en milieu de nuit, réveil prématuré le matin.
- Symptômes diurnes : fatigue, manque de concentration au travail, perte de mémoire.

- Mauvaise performance au travail : le premier et principal effet d'un trouble du sommeil est la somnolence diurne, c'est-à-dire une perturbation des activités diurnes (Ancoli-Israel and Martin, 2006). Les patients vont mettre plus de temps à répondre aux stimuli, et les activités nécessitant des capacités cognitives élevées (logique, créativité, analyse ou concentration) sont sérieusement affectées.
- Augmentation du risque d'accidents de la route et autres accidents domestiques, de loisirs ou professionnels (Medic et al., 2017, Swanson et al., 2011).
- Troubles de la santé mentale : de nombreuses études ont démontré que les troubles du sommeil entraînent une augmentation de dépression, de troubles anxieux et de la probabilité de développer des troubles mentaux généraux (Taylor et al., 2003, Ford and Kamerow, 1989).
- Santé physique : le manque de sommeil augmente le risque de maladies comme l'infarctus du myocarde, l'hypertension, le diabète et l'obésité (Hung et al., 2018, Koo et al., 2018).

Ces troubles du sommeil sont identifiés en différentes entités, et classifiés de façon précise et rigoureuse (DSM-V). Dans ce travail, nous nous limiterons volontairement à ceux qui concernent les populations d'étude de cette thèse, à savoir les troubles du rythme du sommeil pour les enfants autistes et le syndrome d'apnées du sommeil pour la trisomie 21.

Les troubles du rythme du sommeil

Les troubles du rythme du sommeil sont très fréquents dans l'autisme. Ils ont été et sont encore très explorés en clinique, et la littérature dans ce domaine est très vaste. Ce qui caractérise le sommeil de l'enfant avec autisme est une latence d'endormissement allongée avec de fréquents réveils nocturnes. Des anomalies au niveau des rythmes circadiens ont été rapportées, en particulier, des rythmes de veille-sommeil irréguliers avec un retard de phase. Cette altération des

rythmes circadiens est décrite dès le plus jeune âge et, non prise en charge elle est encore observée chez les adultes avec autisme.

Dans la partie 2 de cette thèse (étude n°2), nous présenterons plus précisément les troubles du sommeil liés à l'autisme et le syndrome d'apnées du sommeil.

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS)

Le syndrome d'apnées du sommeil se caractérise par une diminution ou un arrêt du flux respiratoire pendant le sommeil, qui se répète de nombreuses fois au cours de la nuit. Trois types d'apnées sont identifiés (Osman et al., 2018) :

- Les apnées obstructives : Elles se caractérisent par un collapsus des voies respiratoires bloquant le flux respiratoire pendant au minimum 10 secondes, et associé de fait à des efforts inspiratoires persistants ; provoquant des micro-éveils du patient.
- Les apnées centrales : Durant celles-ci, les mouvements thoraciques sont interrompus bien que les voies respiratoires soient dégagées. L'apnée est dite centrale quand l'arrêt du débit ventilatoire dure au moins 10 secondes et qu'il est associé à une absence d'efforts respiratoires.
- Les apnées mixtes : Elles débutent par une apnée centrale suivie d'une apnée obstructive. La durée de cette apnée mixte doit être d'au moins 10 secondes pour être comptabilisée dans le score d'index d'apnées - hypopnées (**IAH**).

Par ailleurs, il est donc aussi possible d'identifier des **hypopnées**. Celles-ci sont définies par une baisse du débit ventilatoire : d'au moins 50% par rapport au débit de base, ou inférieure à 50% du débit de base, avec désaturation en oxygène d'au moins 3% ou micro-éveil.

Les SAS sont des dysfonctions majeures du sommeil, dont les causes et conséquences sont nombreuses, et pour lesquelles il est clairement connu à ce jour qu'elles sont un facteur favorisant les risques cardio-vasculaires, l'hypertension, altérant la vigilance diurne et les fonctions cognitives (Dumortier and Bricout, 2020).

Dans la partie 2 de cette thèse (étude n°3), nous présenterons plus précisément le SAS dans la trisomie 21.

CHAPITRE II : CARACTÉRISTIQUES DU SOMMEIL EN FONCTION DE L'ÂGE ET DÉTERMINANTS DU SOMMEIL

Dans la société moderne actuelle, la plupart des études montrent que la durée moyenne du sommeil a diminué au fil des décennies, passant régulièrement sous le seuil des 7h/nuit recommandées (Appleton et al., 2020, Twenge et al., 2017). Les gens travaillent plus, plus tard, et passent plus de temps à des activités de divertissement devant des écrans, ce qui se traduit par des heures de sommeil plus tardives et en moins grande quantité (Matricciani et al., 2017, Garmy et al., 2019, Chang et al., 2015). En outre, les horaires de travail posté dans les pays industrialisés conduisent à des situations où les travailleurs de nuit dorment en journée, ce qui entraîne une inversion du sommeil. Les rythmes circadiens sont alors altérés, et ces troubles du sommeil contribuent à l'augmentation des facteurs de risques et des comorbidités associées (Andrzejczak et al., 2011, Kerkhof, 2018). Les effets cumulés à long terme de l'altération du sommeil et des troubles du sommeil (*i.e.* pathologies respiratoires, apnées...) peuvent entraîner des troubles cognitifs graves et faire le lit de nombreuses pathologies (hypertension, maladies cardiovasculaires, surpoids, obésité...) augmentant *in fine* les risques de mortalité (Van Cauter et al., 2008).

Les problèmes de sommeil peuvent être liés à un comportement inhabituel et/ou inadapté à trouver le relâchement nécessaire à l'endormissement. Il a ainsi été constaté que la privation de sommeil a des effets similaires à ceux de l'alcool sur les performances de conduite, responsables jusqu'à 30% des accidents graves de la route, où la somnolence du conducteur est impliquée, indépendamment des effets de l'alcool (Colten and Altevogt, 2006, Connor et al., 2002, Bonnet, 2005). La privation de sommeil a ainsi été évaluée comme étant responsable d'une perte économique estimée à plus de 400 milliards de dollars par an aux Etats-Unis (Hafner et al., 2017). D'autre part, de plus en plus d'études retiennent que les altérations du sommeil seraient à l'origine d'une durée de vie plus courte (Irwin, 2015, Yazdi et al., 2014). De fait, il existe de nombreux

facteurs qui affectent le sommeil à des degrés divers et l'impact de ces facteurs sur le sommeil varie d'une personne à l'autre.

1. Sommeil et âge

L'architecture du sommeil change continuellement avec l'âge, la santé et les événements de la vie (Li et al., 2018, Chaput et al., 2018, Espiritu, 2008). Ces changements se reflètent dans la manière dont le sommeil commence et se maintient, le temps alloué aux phases de sommeil et l'efficacité globale du sommeil. En général, la qualité du sommeil diminue avec l'âge, tandis que le nombre de réveils après le début du sommeil tend à augmenter (Bixler, 2009). Les conséquences de ce déficit de sommeil sont claires, et sont étroitement liées au processus de vieillissement et au déclin de la santé humaine, sans que la cause directe en soit bien comprise. Par conséquent, mieux comprendre les caractéristiques du sommeil en fonction de l'âge pour comprendre la fonction du sommeil à chaque étape de la vie est important.

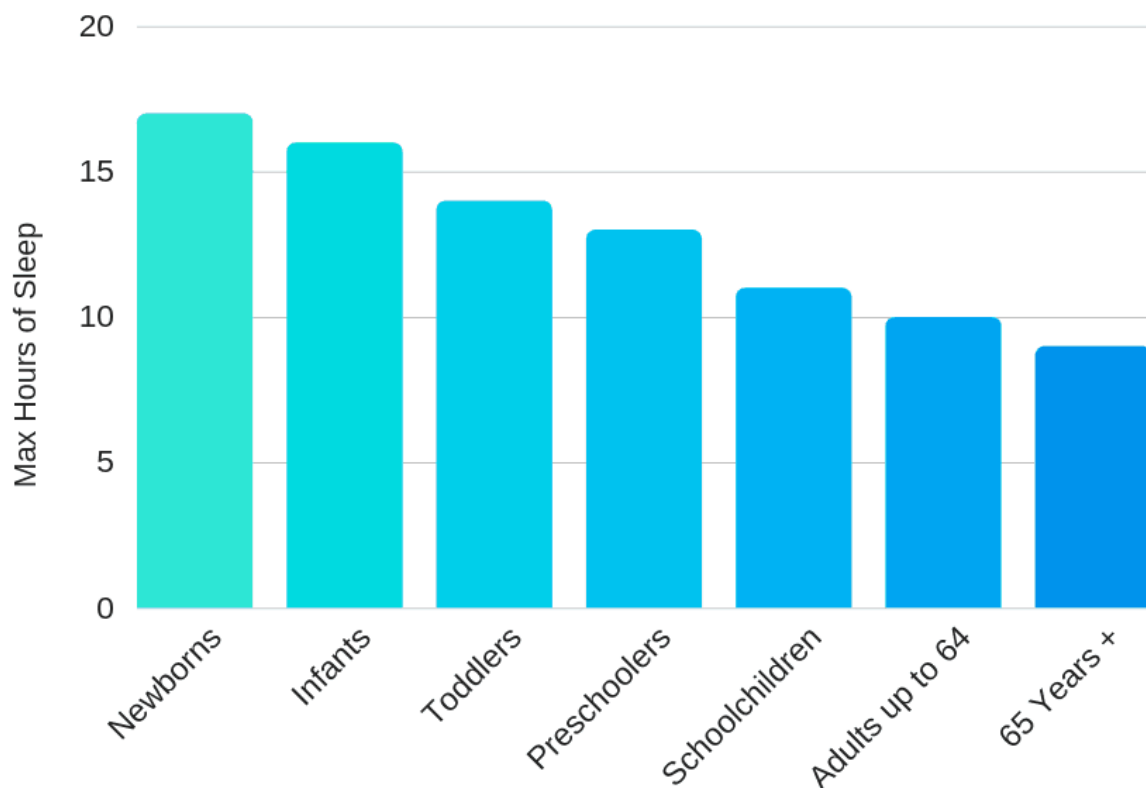


Figure 4. Durée de sommeil recommandée en fonction de l'âge

Avec l'âge, c'est la durée du sommeil qui est la variable qui se modifie le plus. Les jeunes enfants ont des besoins importants de sommeil, car celui-ci intervient de façon essentielle dans de nombreux processus dont par exemple celui de la croissance et de la sécrétion de l'hormone de croissance durant les phases de sommeil profond.

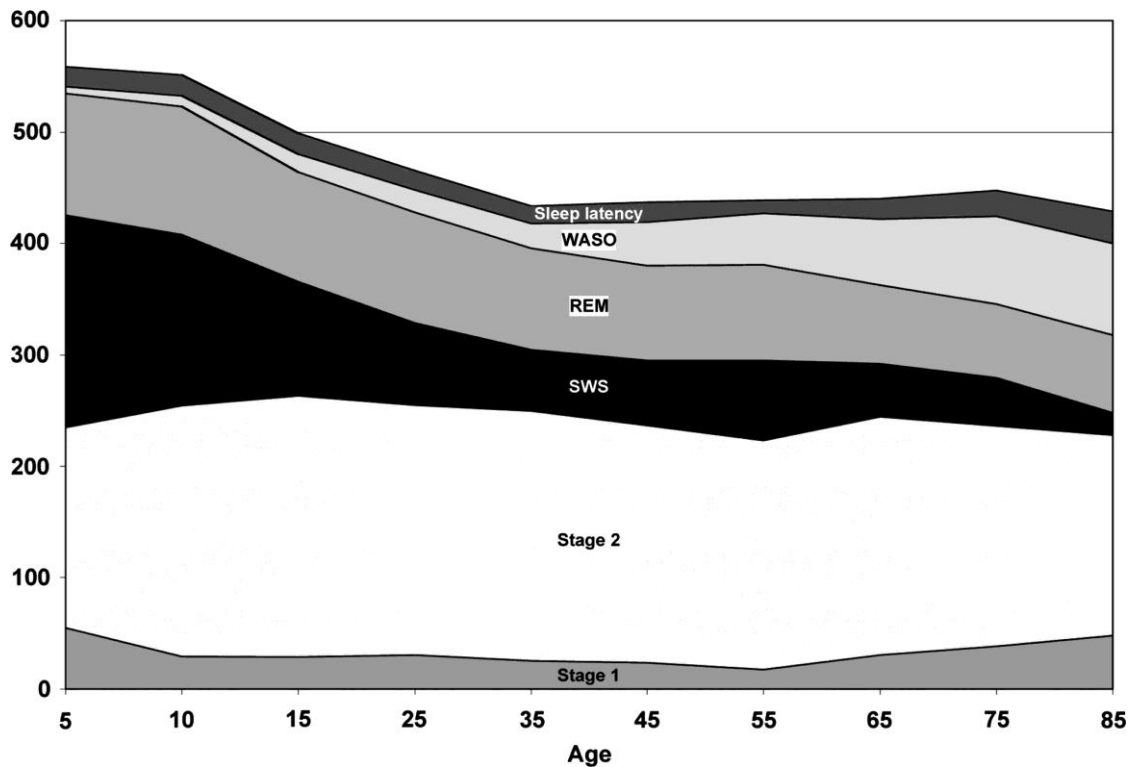


Figure 5. Changements dans le sommeil avec l'âge.

N1 : Stade 1 ; N2 : Stade 2 ; SWS : Sommeil lent ; REM : Sommeil à mouvements oculaires rapides ; WASO : Le réveil après le début du sommeil (Suzuki et al., 2017).

Tout aussi important que le temps de sommeil, est l'imbrication entre le sommeil NREM et REM ou la superficialité et la profondeur du sommeil. Dans le sommeil normal, les stades REM et NREM changent tout au long de la nuit. Cependant, ces composantes varient en fonction de l'âge (Patel and Araujo, 2018).

a) Le sommeil des enfants

Pendant la période fœtale, le sommeil paradoxal représente plus de 50 % de la durée totale du sommeil. L'étude EEG permet de repérer directement les changements entre les états d'éveil et de sommeil paradoxal sans passage par les stades 1 à 4. Le nourrisson dort ainsi en moyenne 16 à

17 heures par jour, réparties en sept temps de sommeil distincts, et réparties également entre le jour et la nuit (Gozal and Kheirandish-Gozal, 2018, Adair and Bauchner, 1993).

Le rythme de sommeil des nourrissons évolue au fil des mois vers un temps d'éveil plus long pendant la journée et pour dormir plus durant la nuit (Sheldon, 2005). Cependant, il diffère de celui des adultes avec davantage de phases de sommeil REM (environ 50%) par rapport aux phases de sommeil NREM moins importantes.

En grandissant, les jeunes enfants doivent progressivement développer des habitudes de veille/sommeil compatibles avec l'environnement. De 3 à 6 mois, les cycles de sommeil continuent à baisser jusqu'à 4-5 fois par jour, avec seulement une nuit de sommeil et deux siestes pendant la journée. La durée totale du sommeil diminue à 14-15 heures mais elle peut varier selon chaque enfant (Jenni and Carskadon, 2005). À l'âge d'un an environ, les siestes diminuent généralement de 1 à 2 par jour. Toutefois, des troubles du sommeil ont été observés chez des enfants âgés de 1 à 2 ans^{1/2} en fonction de nombreux facteurs (environnement, maladies, besoins alimentaires...).

À deux ans, la durée totale du sommeil s'abaisse à 13-14 heures, puis descend à 12 heures à 5-6 ans, ce qui peut s'expliquer par la réduction des siestes de jour. À ce stade, le sommeil paradoxal est réduit d'environ 30%, mais reste supérieur à celui des adultes (Weissbluth, 1995, Anders et al., 1995).

b) Le sommeil des adolescents

S'il a été rapporté que les adolescents avaient besoin de 9 à 10 heures de sommeil par nuit, il est aussi remarquable, que nombre d'entre eux ne dorment pas suffisamment (Chaput et al., 2018). Les besoins en sommeil des adolescents varient pour s'adapter à leur développement et à leurs activités.

À ce stade, ils sont plus susceptibles d'avoir des difficultés à initier puis à maintenir leur sommeil en raison de nombreux facteurs environnementaux et activités sociales qui affectent la qualité du sommeil. L'un des éléments perturbateurs du sommeil le plus souvent avancé dans cette

tranche d'âge est l'utilisation des objets connectés, en particulier au moment du coucher. Télévisions, smartphones et ordinateurs sont devenus des outils indispensables dans la vie quotidienne de l'adolescent et tous ont un impact direct maintenant bien établi sur le sommeil (Song et al., 2020, Li et al., 2007). Ces mésusages au moment du coucher contribuent à une augmentation des cauchemars qui provoquent un sommeil de mauvaise qualité (Mireku et al., 2019). Ces troubles du sommeil ont des effets négatifs directs sur le développement du cerveau, sur les capacités cognitives des adolescents et sur leurs capacités à rester concentrés durant la journée (Bub et al., 2011, Sadeh et al., 2003). Ce point précis concernant les caractéristiques des habitudes de sommeil des adolescents et leurs conséquences sera développé dans la partie 2 de cette thèse (étude n°1).

c) Le sommeil des adultes

Le temps de sommeil moyen des adultes est estimé en moyenne entre 6 et 9 heures, avec un sommeil NREM représentant 75 à 80%, et un sommeil REM représentant 20 à 25% du sommeil total (Carskadon and Rechtschaffen, 2011). Un temps de sommeil de 7 heures/24 heures reste toutefois un repère de sommeil dit suffisant et de qualité. Chez l'adulte, la variation du sommeil se caractérise par des heures de réveil plus précoces et une capacité réduite à consolider le sommeil, d'où un sommeil plus souvent entrecoupé (Dijk et al., 2000). En fonction des besoins de chaque adulte, les durées de sommeil sont très variables avec un sommeil nocturne plus court (Foley et al., 1995). Les principales plaintes des adultes concernant leur sommeil portent sur les nombreux réveils nocturnes qui altèrent *in fine* la qualité du sommeil. Stress au travail, responsabilité parentale ou diverses maladies peuvent expliquer les altérations du sommeil qui se majorent ensuite avec l'avancée en âge (syndrome d'apnées du sommeil, ronflements, syndrome de jambes sans repos, insomnies...) (Chiaro et al., 2017).

L'âge avancé est un facteur de risque d'insomnie. Les personnes âgées ne dorment pas toujours bien... surtout à partir de 75 ans (Ohayon and Lemoine, 2004). Les possibles raisons d'un mauvais sommeil chez les séniors reposent sur l'existence des problèmes physiques et des

douleurs, d'un besoin accru d'uriner et de phases de sommeil profond moins longues (Vitiello, 1997, Gulia and Kumar, 2018).

d) Sommeil et handicap

Les personnes avec handicap présentent des spécificités physiques, motrices ou intellectuelles qui peuvent être à l'origine de certains troubles du sommeil (comme les troubles respiratoires) et qui affectent leur qualité de vie (Turk, 2010). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, jusqu'à 15 % de la population mondiale souffre d'une forme spécifique de handicap avec troubles du sommeil associés (Bright et al., 2018).

Ainsi, plusieurs études ont montré que 86 % des enfants et adultes avec handicap présentaient des symptômes liés à des troubles du sommeil (syndrome d'apnée du sommeil, narcolepsie...) entraînant un manque de sommeil, et une somnolence diurne... (Bruni and Novelli, 2010). Les conséquences sur la santé des populations en situation de handicap sont multiples (Richdale and Baker, 2014, Guarnieri et al., 2012, Wiggs and France, 2000). Les troubles du sommeil, s'ils ne sont pas traités, peuvent se transformer en une maladie chronique qui augmente le risque d'obésité, de maladies cardiovasculaires, de diabète, d'hypertension artérielle... (Sharma et al., 2017).

Les troubles du spectre autistique et la trisomie 21 représentent une population importante de la communauté des personnes avec handicap. Ils se caractérisent par une prévalence forte de problèmes de sommeil, qui se manifestent dès la petite enfance jusqu'à la fin de la vie. On naît autiste, on vit autiste, on meurt autiste, tout comme on naît trisomique et on le reste.

Les études sur le traitement et les prises en charge des troubles du sommeil chez les personnes avec handicap, notamment avec autisme ou T21 montrent plusieurs options. Dans l'autisme, l'un des traitements des troubles du sommeil le plus fréquemment retenu repose sur la prescription de traitements médicamenteux, efficaces certes, mais qui présentent de nombreux effets secondaires potentiels. Dans la trisomie 21, l'option thérapeutique est plus complexe du fait

du handicap cognitif, des malformations anatomiques et de la fréquente non-observance des traitements proposés.

Il est donc très important de comprendre les troubles du sommeil spécifiques de ces sujets afin de trouver des traitements plus efficaces. Ce point sera développé dans chacun des chapitres thématiques concernés à la suite de ce travail.

2. Autres déterminants influençant qualité et quantité de sommeil.

a) Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs environnementaux ont été reconnus comme des perturbateurs significatifs du sommeil, tant en termes de qualité que de quantité de sommeil.

1. Certaines études ont montré que **l'exposition à un bruit permanent** durant la nuit (vie urbaine) majorait le risque de réveil, en comparaison à des nuits passées dans des zones calmes ; et le fait de se réveiller plusieurs fois par nuit peut empêcher l'établissement d'un sommeil profond.
2. Le lien entre endormissement et températures corporelle et ambiante, est aussi un facteur de sommeil de qualité. Plusieurs études ont montré que la plage de température idéale pour trouver le sommeil variait considérablement d'un individu à l'autre, et qu'il n'existait pas de température ambiante unique qui convienne à tous. Toutefois, les endroits où **la température** est trop élevée ou trop basse rendraient le sommeil difficile. Des températures ambiantes inappropriées peuvent ainsi nuire au sommeil. La température est un facteur central de sa qualité car elle est liée à la régulation du sommeil (Lan et al., 2017). Une température trop chaude ou trop froide rend l'endormissement difficile. Pendant le sommeil, la température du corps diminue, ce qui facilite le relâchement musculaire, et améliore les processus de récupération. Il est donc essentiel de maintenir une bonne température pour une meilleure qualité du sommeil (Freedman et al., 1999, Gilbert et al., 2004).

3. **La lumière** est le facteur externe le plus important affectant le sommeil. Elle a un effet direct sur la difficulté à s'endormir et indirect par le changement de l'horloge circadienne (Amira, 2007). La lumière affecte l'horloge circadienne humaine par l'intermédiaire des cellules "photosensibles" de la rétine de l'œil. Ces cellules indiquent à l'organisme si c'est le jour ou la nuit et règlent donc l'horloge circadienne en conséquence. L'exposition à la lumière bleue la nuit semble avoir des effets négatifs sur le sommeil, bien que les recherches ne soient pas encore toutes consensuelles sur ce sujet (Shechter et al., 2018) mais le sommeil de nombreux patients présentant des anomalies du sommeil a été rapporté comme altéré par une lumière excessive (Da Costa and Ceolim, 2013). Un excès de lumière nocturne peut altérer l'horloge circadienne et rendre le sommeil difficile. En ce sens, les usages d'écran peuvent affecter le sommeil, réduisant le nombre d'heures de sommeil par nuit et provoquant une somnolence diurne (Caumo et al., 2020, Cain and Gradisar, 2010). La lumière émise par les téléphones cellulaires affecte les rythmes circadiens du corps et stimule la production d'hormones qui favorisent la vigilance. Consulter son téléphone portable stimule l'activité cérébrale, dégrade la phase d'endormissement et par conséquent nuit à une bonne qualité de sommeil (Rafique et al., 2020).
4. La qualité et la sécurité du lieu de sommeil sont également des facteurs influençant le sommeil. Ainsi, la qualité de la literie et l'hygiène de celle-ci sont des éléments qui contribuent à un sommeil de qualité (National Sleep Foundation, 2015).
5. **Les modes de vie et les mauvaises habitudes** comme l'usage de médicaments, de stimulants tels que la nicotine, la caféine, l'alcool, le cannabis entraîne des effets secondaires qui sont autant de facteurs d'altération du sommeil (Mayne et al., 2020, Song et al., 2020, Guerrero et al., 2019).

6. **Enfin**, des mauvaises habitudes de sommeil comme dormir tard, faire la grasse matinée le week-end, ont des effets négatifs sur le sommeil, car ils modifient les rythmes naturels du sommeil. Ainsi, **Le travail posté**, où les emplois nécessitant de nombreuses nuits sans sommeil conduisent aux mêmes conséquences sur la chronobiologie du sommeil. Cela provoque un sommeil plus court et plus facilement interrompu (Mokarami et al., 2020, Dzhambov and Lercher, 2019). Les problèmes de santé liés à des dysfonctionnements du système immunitaire, du système digestif, du système cardiovasculaire, endocrinien ou à des perturbations psychologiques (troubles émotionnels comme l'anxiété, stress psychologique) sont autant de raisons qui peuvent aussi perturber le sommeil (Scott and Woods, 2019, Blackham et al., 2019).

b) Sommeil et genre

Bien que les raisons n'en soient pas encore bien comprises, les femmes souffrent davantage que les hommes, de problèmes de sommeil (Zhang and Wing, 2006). Elles sont ainsi 1,5 fois plus nombreuses que les hommes à se plaindre de troubles du sommeil.

c) Sommeil et AP

Le manque d'exercice et d'activités physiques est aussi un facteur altérant la qualité du sommeil. L'un des meilleurs moyens de s'endormir plus vite et de mieux dormir est de faire de l'exercice régulièrement ou de maintenir un mode de vie actif (Chennaoui et al., 2015). L'inactivité pendant la journée conduit à un sommeil profond et une récupération moindres (Hargens et al., 2013, Buman and King, 2010, Sherrill et al., 1998).

d) Facteurs psychologiques

Les autres causes d'origine psychologiques ou psychosomatiques altérant le sommeil sont par exemple le stress, l'anxiété, la dépression, la vigilance ou la peur pendant la nuit. En particulier, dans un environnement inhospitalier, où de nombreux étrangers, une vigilance et une anxiété

accrues sont présents, des difficultés à s'endormir ou à avoir un sommeil de qualité sont majorées (Wilson and Nutt, 2008, Young et al., 2008).

Le stress a un effet négatif sur le sommeil. Pour s'endormir, il est nécessaire de trouver un état suffisant de relaxation (Han et al., 2012, Kalmbach et al., 2018). Tout état de stress ou d'anxiété conduit à un sommeil de mauvaise qualité (Taylor et al., 2005, Espie et al., 2006, Calkins et al., 2013). À l'inverse, lorsque le sommeil est interrompu, le stress s'aggrave. Par conséquent, pour avoir un sommeil profond qui permettra la récupération de l'organisme après une journée de travail il est essentiel de diminuer le niveau de stress.

Les symptômes douloureux induits par une pathologie ont un fort impact sur le sommeil. Ils diminuent la qualité du sommeil et réduisent la durée du sommeil. Parallèlement, le manque de sommeil a un impact inverse sur les perceptions douloureuses. Selon certaines études, 57 % des Américains souffrant de douleurs (21 % de douleurs chroniques et 36 % de douleurs aiguës) ont un sommeil de mauvaise qualité et une durée de sommeil réduite (Schweitzer, 2000, Knutson, 2015). En outre, la mauvaise qualité du sommeil est associée à de nombreuses maladies chroniques comme le diabète, les maladies pulmonaires obstructives chroniques, le reflux gastro-œsophagien, les maladies cardiovasculaires, les troubles thyroïdiens, les maladies hépatiques et rénales qui induisent toutes des douleurs diverses ou des effets secondaires liés aux traitements.

Les médicaments et les stimulants (*i.e.* opioïdes) ont un impact profond sur le sommeil. Ils sont couramment utilisés pour soulager la douleur, mais ils peuvent également provoquer des épisodes d'apnées en raison d'un impact excessif sur les muscles respiratoires. Les médicaments antiépileptiques ont un impact sur le nerf central, prolongeant le sommeil à ondes lentes et diminuant le sommeil REM. Les stéroïdes sont connus pour perturber le sommeil (Turner and Elson, 1993). Par ailleurs, il a été démontré que les stimulants tels que la cocaïne, les amphétamines, l'opium, la caféine, l'alcool et le tabac ont des effets négatifs sur le sommeil. L'alcool peut initialement favoriser le sommeil, mais lorsqu'il est métabolisé, il a l'effet inverse et

interrompt le sommeil plus souvent, éventuellement accompagné d'un rythme cardiaque rapide, d'une transpiration intense et de cauchemars. La caféine ralentit le temps d'endormissement, réduisant de fait la durée totale du sommeil et perturbant le sommeil REM (Clark and Landolt, 2017).

Les comportements violents et/ou agressifs ont été rapportés comme pouvant être des facteurs d'altération du sommeil. Chez les adolescents souffrant de troubles du sommeil, avec des signes marqués d'irritabilité (Dahl, 1996), des actes de délinquance (Aronen et al., 2000) sont alors associés à un faible temps de sommeil.

Ces différents facteurs évoqués ici très succinctement seront développés à la suite de ce document dans la revue de littérature relative à chaque contribution personnelle, suivant le plan suivant :

- 1- Sommeil de l'adolescent et agressivité.*
- 2- Sommeil de l'enfant et troubles du spectre de l'autisme.*
- 3- Sommeil de l'adulte et trisomie 21.*

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC ET EXPLORATIONS DU SOMMEIL

1. Evaluation du sommeil

Un mauvais sommeil peut avoir de nombreuses conséquences négatives sur la santé et la qualité de vie. Par conséquent, une évaluation clinique de sa qualité est une étape essentielle pour connaître la nature des troubles éventuels du sommeil. Pour ce faire, des méthodes de diagnostic et des propositions de traitement appropriées peuvent être proposées.

2. Diagnostic

De nombreuses méthodes ont été utilisées pour explorer le sommeil. L'utilisation de questionnaires est la plus simple des évaluations. Cette méthode utilise le plus souvent le questionnaire de Pittsburgh (PSQI) pour recueillir des informations, telles que la qualité du sommeil, la latence du sommeil, la durée du sommeil, la qualité du sommeil, les troubles du sommeil, l'usage de somnifères, la fatigue diurne (Buysse et al., 1989).

L'échelle d'Epworth a également été utilisée pour mesurer le degré de somnolence diurne des individus (Johns, 1991). Cependant, le questionnaire est un outil subjectif pour mesurer la qualité et la quantité de sommeil, dont la précision n'est pas suffisamment élevée, bien que la nature des informations qu'il collecte puisse être très intéressante cliniquement.

Les méthodes objectives telles que l'actimétrie et la polysomnographie (PSG) avec un équipement technique spécialisé sont souvent utilisées dans les hôpitaux ou les centres spécialisés dans le sommeil. Ils permettent de mesurer les paramètres pertinents reflétant la qualité du sommeil, et de repérer ses anomalies. La PSG est considérée comme l'étalon-or pour le diagnostic et l'évaluation du sommeil avec une grande précision. Elle permet d'enregistrer les paramètres du sommeil dans des conditions idéales pour étudier la structure du sommeil (électro-encéphalogramme, électromyographie, électro-oculogramme, électrocardiogramme, et autres paramètres comme la saturation en oxygène...) (Matthews et al., 2018).

a) Questionnaires

Dans ce travail de thèse, deux questionnaires ont été utilisés pour compléter l'évaluation du sommeil (étude n°3).

Index de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI)

Le PSQI est l'échelle la plus couramment utilisée à l'échelle mondiale. Sa fiabilité et sa validité ont été évaluées dans de nombreuses études. Ce questionnaire a été traduit et utilisé dans de nombreux pays du monde entier (Buysse et al., 1989). Le PSQI est un questionnaire comportant 19 items regroupés en 7 composantes sur trois facteurs. Il a été conçu pour que les participants puissent évaluer la qualité de leur sommeil sur une période d'un mois.

Les 7 composantes du PSQI sont :

- La durée du sommeil,
- Les perturbations,
- La latence,
- La somnolence diurne,
- L'efficacité du sommeil,
- La qualité générale du sommeil,
- L'utilisation de médicaments.

Les trois facteurs analysés par le PSQI sont :

- L'efficacité du sommeil,
- La perception de la qualité de sommeil,
- Les perturbations quotidiennes.

Chaque question est notée de 1 à 3, le score total est d'autant plus élevé que le trouble du sommeil est grave (Mariman et al., 2012).

Le PSQI présente une sensibilité, une spécificité et une corrélation plus élevées que les autres questionnaires. Il est également facile à utiliser, prend peu de temps et son coût est donc très faible. Le score total et les scores des composantes sont stables dans le temps. La période d'évaluation sur un mois, augmente la signification clinique par rapport aux autres panels de questionnaires. Toutefois, le PSQI est basé sur une évaluation subjective, avec une sensibilité et une spécificité limitées par rapport aux méthodes d'évaluation objectives telles que la PSG.

Test d'Epworth (Échelle de somnolence d'Epworth)

L'échelle de somnolence d'Epworth est un questionnaire couramment utilisé pour évaluer le niveau de somnolence d'un individu. Il se compose de 8 items comportant des questions sur des situations de la vie quotidienne. Le score pour chaque question s'échelonne de 0 à 3, le score total de 0 à 24, est corrélé à une somnolence accrue d'autant plus qu'il est élevé. Un individu obtenant un score inférieur à 8 n'est pas considéré comme somnolent; les scores de 10 à 16 représentent une somnolence modérée; et plus de 16, une somnolence sévère (Johns, 1991).

Ce questionnaire est facile à utiliser, prend peu de temps pour être complété et son coût est très faible. Il s'est également avéré être un outil de dépistage efficace et fiable pour mesurer la somnolence diurne. Sa validité a été établie dans de nombreuses études et montre une bonne corrélation avec les tests objectifs du sommeil (Olson et al., 1998). Il reste toutefois un outil d'évaluation subjective, avec une sensibilité et une spécificité limitées par rapport à la PSG. Il n'est pas destiné à être utilisé comme outil de diagnostic car il ne permet pas de distinguer un trouble spécifique du sommeil (Kendzierska et al., 2014).

b) Actimétrie

En médecine, **l'actimétrie** permet d'enregistrer à l'aide d'un actimètre, des paramètres de l'activité physique quotidienne et du sommeil d'un sujet. C'est un dispositif qui quantifie le mouvement grâce à un système d'enregistrement porté en général au poignet, à la ceinture ou à la cheville. Il recueille de très nombreuses variables comme le temps de sommeil, la latence du

sommeil, le temps de réveil, le réveil après le début du sommeil et l'efficacité du sommeil, mais aussi tous les paramètres d'AP (temps et intensité) (Vallières and Morin, 2003).

L'actimétrie présente des avantages avec une sensibilité et une spécificité supérieures à celles des questionnaires mais inférieures à celles de la polysomnographie. C'est un dispositif léger, pratique et facile à utiliser par rapport à la polysomnographie mais qui n'identifie pas clairement la nature d'un trouble du sommeil (*i.e.* un SAS) (Marino et al., 2013, Jean-Louis et al., 2001).

c) Polysomnographie (PSG)

La polysomnographie est un examen complet et de référence qui permet d'étudier la physiologie du sommeil. Elle est considérée comme l'étalon-or pour le diagnostic, la surveillance et le traitement des troubles du sommeil, en particulier dans le diagnostic du syndrome d'apnées du sommeil. La PSG a permis d'évaluer de manière exhaustive l'état physiologique du sommeil et la nature des troubles (Reite et al., 1995).

Les paramètres enregistrés lors d'une PSG peuvent être divisés en 3 dimensions.

- **Neurologique**, permettant de déterminer les stades du sommeil, notamment par l'électro-encéphalogramme (EEG), l'électromyographie (EMG), l'électro-oculographie (EOG).
- **Respiratoire**, permettant d'évaluer la saturation en oxygène du sang, débit d'air, amplitude des mouvements thoraciques et abdominaux, pression œsophagienne.
- **Cardiovasculaire**, permettant de recueillir les paramètres cardiaques (*i.e.* FC) et de pression artérielle.

Malgré les avantages mentionnés ci-dessus, la PSG présente également des inconvénients : elle nécessite un environnement clinique d'expertise pour lesquels les délais de rendez-vous sont très longs, et dans une application clinique de routine, ces délais peuvent être problématiques pour la santé des patients. Cette technique exige des connaissances spécialisées sur les troubles du sommeil. La PSG est indiquée dans les cas de troubles du sommeil liés à un trouble respiratoire

ou à des signes d'appel de syndrome de jambes sans repos (Bloch, 1997, Douglas et al., 1992). L'autre inconvénient de la PSG est sa "lourdeur" technique. En effet, les nombreux capteurs d'enregistrement disposés sur le corps et le visage du patient peuvent générer de très importantes gênes pour un sommeil de qualité, dans un milieu hospitalier qui est lui aussi parfois source d'anxiété. De fait, le temps de sommeil et donc l'efficacité de sommeil d'une nuit sur laquelle une PSG est enregistrée peuvent être altérés.

La polygraphie respiratoire est une méthode allégée de la PSG, sans mesure des paramètres d'EEG, d'EMG et d'EOG. Elle est principalement utilisée pour le dépistage du syndrome d'apnées du sommeil modéré, en ambulatoire le plus souvent, et en première intention (Borsini et al., 2016, Masa et al., 2011, Gudnadottir et al., 2019).

RÉSUMÉ : CE QUI IL FAUT RETENIR

Le contexte de vie et les diverses pressions sociales, économiques et interpersonnelles vécues aujourd'hui par la grande majorité des individus sont souvent à l'origine de troubles du sommeil. La littérature scientifique disponible à ce jour est très fructueuse sur ces champs d'étude, et un consensus est accepté pour montrer qu'un mauvais sommeil affecte négativement les fonctions physiologiques globales et entraîne une altération de la capacité à contrôler, à réguler les émotions et à réagir aux stimulations par des comportements agressifs (Dorrian et al., 2019, Kamphuis et al., 2012, Bonnet, 2005). Cela constitue une grande menace pour le bien-être et la qualité de vie de chacun, en particulier chez les jeunes ou les personnes vulnérables.

Les personnes avec handicap sont souvent confrontées à de nombreux défis et difficultés en matière de communication et d'interaction sociale. Ces défis chez les enfants avec autisme peuvent être dus à des problèmes de connectivité neuronale affectant la communication entre les régions du cerveau, à savoir le cortex antérieur avec la régulation émotionnelle et comportementale dans les réactions environnementales (Wass, 2011, Just et al., 2007).

Ces dysfonctions sont maintenant reconnues comme inductrices d'altérations significatives du sommeil (Gunes et al., 2019, Krakowiak et al., 2008).

Chez les personnes avec trisomie 21, la surexpression de gènes et les anomalies structurelles du cerveau, avec des volumes disproportionnellement plus petits dans les zones frontale, temporale et du cervelet, entraînent un dysfonctionnement neurologique, lui aussi responsable d'altérations du sommeil (Gardiner et al., 2010).

Associés à ces troubles neuronaux, de nombreux autres déficits associés ont été décrits comme autant de facteurs contribuant à majorer les troubles du sommeil dans ces deux populations (Bricout et al., 2018, Pan et al., 2015, Fournier et al., 2010, Healy et al., 2019, Bangerter et al., 2020, Giménez et al., 2018, Carter et al., 2009).

Tous ces facteurs ont une seule et même conséquence, ils provoquent une faible qualité de sommeil. Dans le cadre de cette thèse, nous avons utilisé des méthodes subjectives et objectives (actimétrie, polysomnographie) pour évaluer les caractéristiques du sommeil et identifier les éventuels déterminants qui peuvent en modifier sa qualité. Un focus plus particulier a été fait sur le rôle de facteurs exogènes sur le sommeil ou des différents niveaux d'activité physique. L'incidence croissante des troubles du sommeil, qui ont de graves conséquences sur la santé et sur la qualité de vie (Rey et al., 2020, Wang et al., 2016) montre l'urgence à mieux prendre en charge les patients présentant ces altérations du sommeil. En ce sens, plusieurs études ont démontré que l'AP est une proposition pertinente dans leur prise en charge. Peu coûteuse, facile à proposer et à programmer, elle contribue à améliorer les fonctions cognitives, les comportements et la santé générale, soit finalement la qualité du sommeil. Toutefois, la compréhension de l'impact de l'activité physique sur le sommeil est encore fragile (Benson et al., 2019, Tse et al., 2019). L'intensité et la durée de l'activité physique sont des variables qui doivent encore être plus précisément évalués et contrôlés pour comprendre les effets sur le sommeil. Ainsi, d'autres études sont nécessaires pour optimiser les bénéfices de l'activité physique et comprendre les réponses physiologiques à la promotion d'un meilleur sommeil.

Par ailleurs, si la littérature scientifique s'intéressant aux troubles du sommeil dans la population générale est vaste, dans le domaine du handicap, et plus encore dans le domaine des déficiences intellectuelles, les travaux restent encore peu nombreux concernant les liens entre sommeil et activité physique. Plusieurs études ont toutefois confirmé le bénéfice de l'activité physique pour les populations porteuses de handicap cognitif (Tse et al., 2019). Les barrières liées à la communication cognitive et sociale, au mode de vie et à l'ensemble des comorbidités décrites dans ces populations rendent la participation à l'activité physique plus difficile (Jones et al., 2017, Scharoun et al., 2017, Bartlo and Klein, 2011, Shields et al., 2012, Pett et al., 2013). Ces barrières génèrent des obstacles importants à l'évaluation précise des variables liées à l'activité physique et au sommeil. Les difficultés à évaluer l'activité physique et le sommeil avec les mêmes méthodes

que celles employées dans la population générale sont très souvent des obstacles majeurs, tout comme l'absence de normes spécifiques à ces groupes qui peuvent parfois rendre l'interprétation des résultats plus problématiques.

Il est donc évident que la levée des barrières pour un meilleur accès à l'activité physique chez ces populations porteuses de handicap et la multiplication des travaux scientifiques permettant d'en évaluer les bénéfices en particulier sur le sommeil contribueront à améliorer leurs prises en charge.

CADRE DE CONCEPTION DE LA THÈSE

Cette thèse se compose de trois parties, basées sur l'analyse de données qui ont toutes pour point commun la variable "sommeil", et l'évaluation de déterminants qui peuvent en impacter sa qualité. Ainsi chaque étude s'intéresse à :

1. Un groupe d'âge spécifique :

- Étude 1 : Adolescents.
- Étude 2 : Enfants.
- Étude 3 : Adultes.

2. Une caractéristique associée :

- Étude 1 : Développement typique et pas de pathologie et ou handicap spécifiques.
- Étude 2 : Troubles du spectre autistique.
- Étude 3 : Trisomie 21.

3. La présence ou non de troubles du sommeil associés à cette caractéristique :

- Étude 1 : Adolescents sans trouble du sommeil spécifique.
- Étude 2 : Enfants autistes avec troubles du sommeil (latence d'endormissement, multiples réveils nocturnes, durée de sommeil, réveil précoce...).
- Étude 3 : Adultes T21 et prévalence du SAS.

Pour chacun de ces groupes d'études, il a été vérifié à chaque fois, l'existence de liens entre le sommeil et les déterminants identifiés ci-dessus.

Cela conduit donc à présenter 3 contributions personnelles autour de :

- L'étude 1, permettant de répondre à la question : dans un large échantillon d'adolescents, quels sont les liens entre le sommeil et les conduites agressives ?
- L'étude 2, permettant de répondre à la question : existe-t-il un effet du niveau d'activité physique sur le sommeil des enfants avec autisme ?

- L'étude 3, permettant de répondre à la question : existe-t-il un lien entre troubles du sommeil, niveau d'AP et caractéristiques spécifiques de la trisomie 21 ?

Ces 3 études ont donné lieu à la rédaction d'articles soumis et ou accepté à publication dans des revues scientifiques internationales indexées et à comité de lecture.

OBJECTIFS SCIENTIFIQUES

1. Objectif général

Bien que les études de cette thèse aient toutes un intérêt commun pour la relation entre le sommeil et l'activité physique, elles n'ont pas été conçues comme un ensemble séquentiel d'études. Guidé par la littérature, l'objectif de cette thèse était donc de s'intéresser aux déterminants pouvant impacter la qualité de sommeil.

2. Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques de cette thèse étaient les suivants :

- 1- Examiner les facteurs médiateurs de l'association entre altération de la qualité de sommeil et le comportement agressif chez des adolescents d'âge scolaire.
- 2- Classifier et évaluer l'impact de l'intensité de l'activité physique sur la qualité du sommeil chez des enfants avec autisme.
- 3- Explorer les caractéristiques spécifiques de la trisomie 21 contribuant à majorer les troubles du sommeil et l'association avec le niveau d'AP de ces personnes.

3. Hypothèses spécifiques

Les hypothèses spécifiques de cette thèse étaient les suivantes :

- 1- Les symptômes d'anxiété et de dépression peuvent être des facteurs médiateurs dans la relation entre la mauvaise qualité du sommeil, et le comportement agressif chez les adolescents d'âge scolaire.
- 2- L'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse, et le temps d'AP ont un effet significatif sur l'amélioration de la qualité du sommeil chez les enfants avec autisme.
- 3- Les caractéristiques de la trisomie (morpho-anatomie, genre, obésité, dysfonctions autonome cardio-circulatoire et hormonale) sont associées à une majoration de troubles respiratoires du sommeil (*i.e.* SAS), et l'activité physique semble améliorer ces facteurs de risque.

DEUXIÈME PARTIE
Contributions personnelles

ÉTUDE 1 : EFFETS DU MANQUE DE SOMMEIL SUR LE COMPORTEMENT AGRESSIF DES ADOLESCENTS

1. Introduction

Diverses formes de troubles du sommeil (pathologies spécifiques, privation de sommeil professionnelle, prise de molécules chimiques) encouragent les impulsions agressives des individus, alimentant ainsi la violence de leur comportement. Il existe trois voies principales qui conduisent des troubles du sommeil vers un comportement agressif : une affective, une cognitive et des processus de commande qui sont tous compromis, mais il faut aussi prendre en compte les influences réciproques entre les troubles du sommeil et l'agressivité (Krizan and Herlache, 2016, Barlett and Anderson, 2014). Ces troubles sont connus pour contribuer à l'agressivité, notamment dans le cadre du couple, de l'école et du harcèlement en ligne, des pathologies diverses et/ou de la vie dans des établissements fermés (*i.e.* pénitentiaires ou psychiatriques). Ces résultats mettent en évidence le besoin d'approfondir la recherche visant à mieux comprendre le rôle du sommeil dans les comportements agressifs.

Cette agressivité, un comportement répandu et coûteux, peut être définie comme étant l'acte intentionnel de faire du mal à autrui (Allen and Anderson, 2017). On en distingue plusieurs types, différenciés par le but de l'agresseur (causer de la douleur, accéder à une récompense...), le niveau de réflexion (prémédité ou spontané/compulsif), la victime de l'agression (source de provocation ou bien victime innocente), et l'état émotionnel dans lequel se trouve l'agresseur (colère ou calme) (Syahputra et al., 2018). Il existe un modèle général d'agressivité, qui résume comment **a**) l'impact situationnel et de personnalité sur **b**) l'état intérieur (colère, état émotionnel, cognition hostile) influence **c**) les processus de décision qui impactent la prise de décision intentionnée ou impulsive (DeWall et al., 2011). Ce modèle a été utilisé avec succès pour formaliser l'influence de différents facteurs situationnels sur la réponse à l'agression. Nous nous

concentrons ici sur l'agression réactive (et non proactive) résultant de troubles du sommeil, et notamment sur les comportements agressifs dus à la colère et en réponse à une provocation.

L'éveil et le sommeil sont contrôlés par une horloge biologique interne située dans l'hypothalamus. Ce mécanisme contrôle une grande partie de notre activité physiologique, notamment les variations hormonales qui contrôlent notre rythme circadien (Richardson, 2005). Un trouble du sommeil peut être défini comme un écart significatif en quantité et qualité par rapport aux caractéristiques d'un sommeil optimal, ce qui équivaut habituellement chez l'adulte à 7 à 9 heures de sommeil par nuit, et ce sans interruption longue (Ohayon, 2011).

La recherche actuelle se concentre de manière disproportionnée sur l'absence totale de sommeil, alors que la fragmentation ou le manque de sommeil, bien plus répandus, sont moins bien compris. En effet, un tiers des personnes aux Etats-Unis disent dormir moins de 6 heures par nuit, ou subir de réels troubles du sommeil (Khubchandani and Price, 2020, Luckhaupt et al., 2010). Ces différentes formes de troubles du sommeil peuvent être à l'origine d'effets nuisibles, tels qu'une réduction de la vigilance psychomotrice, une baisse de l'énergie et de l'enthousiasme, et des fonctions exécutives compromises (García et al., 2021, Molińska and Złotogórska, 2016). Il est donc question pour nous de mieux comprendre les conséquences potentielles des troubles du sommeil sur l'agression.

Sur la durée, un simple manque de sommeil est suffisant pour compromettre le fonctionnement cognitif et comportemental de l'individu, et l'induit à sous-estimer l'altération de son propre comportement (Van Peer et al., 2019). Il est établi que des individus avec un sommeil perturbé sont plus susceptibles de réagir verbalement ou physiquement de manière agressive une fois provoqués (Kamphuis et al., 2012, Costa and Pereira, 2019). En effet, il existe de fortes corrélations entre niveau d'agression (autodéclaré) et faible qualité ou quantité de sommeil (Paiva et al., 2013). Des données issues de la neurobiologie révèlent que le manque de sommeil réduit l'activité du cortex préfrontal, impliqué dans les processus exécutifs et inhibiteurs, et sa

connectivité à l'amygdale, importante dans la réponse émotionnelle à une menace (Killgore, 2013, Yoo et al., 2007, Bonnet, 2005, Cajochen et al., 1999). Il y a par contre très peu de recherches qui relient directement, et de manière expérimentale, le manque ou les troubles du sommeil à des comportements agressifs. Certaines expériences ont été menées concernant la privation totale de sommeil, qui quant à elle ne semble pas accentuer l'agression (Vohs et al., 2011). Cependant ceci pourrait s'expliquer par le fait que cet éveil prolongé extrême produit des baisses d'énergie et de motivation, qui à leur tour limitent (voire empêchent) toute forme d'activité sociale, dont l'agression fait partie. Il nous faut donc identifier les processus responsables de ces liens de corrélation entre mauvaise qualité de sommeil et agression.

Il existe trois voies par lesquelles un sommeil troublé peut mener à un comportement agressif, sachant qu'il faut aussi prendre en compte que la relation entre sommeil et comportement peut être bidirectionnelle, ce qui pourrait renforcer leur lien. Une des raisons principales pour laquelle des troubles du sommeil peuvent générer de l'agressivité est que ceux-ci peuvent générer une tendance vers la colère et l'irritation, notamment dans des conditions de frustration ou d'attaque. En effet, la colère encourage généralement les réactions agressives (Van Peer et al., 2019, Kamhuis et al., 2012). Le manque de sommeil augmente fréquemment les états émotionnels négatifs en général, dont la fatigue, l'anxiété, la dépression et l'irritation, ce qui implique donc aussi une augmentation de la colère, mais il reste encore beaucoup de recherches à faire sur ces réactions agressives à la provocation causées par un manque de sommeil (Garofalo et al., 2020). De plus, un sommeil troublé augmente l'inconfort somatique et la douleur, notamment la sensibilité à celle-ci (Kamhuis and Lancel, 2015). Comme la douleur affecte l'humeur et la tolérance, elle motive l'agressivité. Nous savons aussi que les troubles du sommeil bloquent la réévaluation cognitive d'émotions négatives, suggérant que la colère joue un rôle déterminant dans l'amplification de l'agression.

Une autre raison pour laquelle un sommeil troublé peut accroître l'agressivité est qu'il rend nos interprétations du comportement des autres plus négatives. En effet, il augmente notre

sensibilité à un stimulus menaçant, tout en limitant notre capacité à former un jugement complexe ou prendre une décision (Goldstein-Piekarski et al., 2015). En outre, il semblerait que notre évaluation de stimuli émotionnels soit perturbée par un sommeil altéré, causant notamment une plus grande sensibilité aux informations négatives. Ainsi, lorsqu'on est fatigué, on interprète le comportement d'autrui comme étant plus hostile qu'il ne l'est vraiment (Astill et al., 2012). Mais puisque la plupart des études se focalisent sur une privation totale de sommeil, les impacts différents de chaque type de troubles du sommeil restent encore flous. D'autre part, un sommeil altéré compromet la motivation et la capacité à remarquer, à traiter des informations, tout comme l'aptitude à exécuter des tâches complexes nécessitant une certaine flexibilité mentale (Aidman et al., 2019). Ces personnes ont donc plus de mal à remarquer des changements dans leur environnement, ce qui leur fait percevoir les comportements des personnes autour de soi de manière plus hostile. Elles sont aussi plus susceptibles de rejeter la faute sur les autres, et ont du mal à réévaluer des informations négatives (Van Peer et al., 2019). Enfin, les troubles du sommeil génèrent de l'agressivité en raison de leurs effets sur la capacité à contrôler ses impulsions/pulsions (Kamphuis et al., 2012). La maîtrise de soi est donc une clé de la prévention de cette violence potentielle. Le sommeil altéré limite notre inhibition de certains comportements agressifs, ce qui contribue à l'apparition de tels comportements, notamment face à la perception d'une menace.

Il est important de reconnaître que l'agression et le conflit ont eux-mêmes un effet négatif sur le sommeil. La colère, caractérisée par un rythme cardiaque et respiratoire accélérés et une pression sanguine plus élevée, fait partie d'un ensemble de réactions physiologiques de préparation à la lutte ou à la fuite (Dautovich et al., 2020, Medic et al., 2017). En altérant l'activité physiologique, la colère et le comportement agressif sont susceptibles d'intervenir dans le processus d'endormissement (Kliewer and Lepore, 2015). Notamment, l'inquiétude ou la culpabilité, par exemple, prolongent le stress et l'éveil, ce qui peut initier ou perpétuer des troubles du sommeil (Konjarski et al., 2018, Watling et al., 2017). De plus, une exposition à l'agressivité parmi ses congénères peut exacerber de tels problèmes, étant donné la nécessité d'être en état de

vigilance permanente en présence d'une potentielle menace. Ainsi, le sommeil et l'agressivité exercent l'un sur l'autre une influence réciproque qui peut établir un cercle vicieux d'influence négative mutuelle (Nollet et al., 2020).

Les prochaines études dans le domaine devront prêter particulièrement attention au type de troubles du sommeil étudiés, en modelant leurs conséquences sur certaines variables psychologiques, telles que l'émotion, la motivation et le comportement. Il faudra notamment contraster les effets d'un manque total de sommeil avec d'autres troubles tel que sa restriction ou sa fragmentation, avec différents niveaux de dette de sommeil. Il faut aussi garder à l'esprit qu'un sommeil altéré peut être un symptôme d'une autre cause d'agression, telle qu'une surexposition aux médias et aux écrans, un abus de substances psychoactives, et du stress de manière plus générale (Wang et al., 2021, Han et al., 2012, Shibley et al., 2008). Par exemple, un temps d'utilisation des écrans élevé chez les enfants a été identifié comme facteur d'un niveau d'agression plus élevé plus tard dans leur vie, en partie à cause du manque de sommeil que cette activité engendre (Guerrero et al., 2019, Parent et al., 2016).

De fait, ce lien étroit entre sommeil et agressivité est maintenant bien établi. La plupart des études subjectives et objectives ont rapporté des effets négatifs du sommeil sur l'agressivité. Dans une enquête européenne, il a été montré qu'un manque de sommeil contribuait à augmenter l'agressivité réactive et le comportement hostile (Freitag et al., 2017). Un sommeil insuffisant peut entraîner un risque accru d'agression et de comportement violent à l'école chez les lycéens, en particulier chez les jeunes vivant en milieu urbain (Hildenbrand et al., 2013, Street et al., 2016). La durée du sommeil et temps de sommeil court ont montré un impact négatif sur la santé mentale et le comportement agressif chez des enfants (Marie-Ève et al., 2018, Kahn et al., 2020). Une mauvaise qualité de sommeil a aussi été associée à une agressivité accrue chez des patients hospitalisés en psychiatrie (Van Veen et al., 2020, Bernstein and Saladino, 2007) avec des taux d'insomnie plus élevés qui contribuent à une implication accrue dans des incidents agressifs évalués comme hostiles chez ces patients (Kamphuis et al., 2014).

De nombreux facteurs peuvent influencer l'interaction entre le manque de sommeil et le comportement agressif comme la santé psychologique, mentale et physique (Mokarami et al., 2020). Parmi eux, il convient d'accorder une attention particulière aux facteurs ayant des effets négatifs en tant que médiateur, comme l'expression de la colère et les symptômes anxio-dépressifs. Les états émotionnels et les humeurs peuvent être la clé pour expliquer comment le sommeil affecte le comportement agressif. La privation de sommeil altère la plupart des fonctions cognitives (Killgore, 2010) et provoque une dysrégulation émotionnelle (Kahn-Greene et al., 2007). Les déficiences de la fonction de pleine conscience et de régulation des émotions peuvent avoir des effets néfastes graves sur les performances cognitives comme l'anxiété, la dépression et la colère. Ces déficiences rendent les sujets plus sensibles aux troubles de l'humeur, réduisent la tolérance à la frustration, augmentent la perte de contrôle et provoquent *in fine* une réponse colérique et agressive (Garofalo et al., 2020, Kamphuis et al., 2012, Kamphuis and Lancel, 2015). Des recherches sur le modèle d'agression générale chez les adolescents ont montré un effet indirect de la mauvaise qualité du sommeil sur la cyber-intimidation par le biais de sentiments de colère accrus (Erreygers et al., 2019). En outre, les difficultés de régulation émotionnelle ont été impliquées comme médiateur entre la mauvaise qualité du sommeil et l'agression physique, la violence et les agressions sexuelles. Cela pourrait être un mécanisme expliquant qu'un mauvais sommeil entraîne des comportements interpersonnels agressifs (Kirwan et al., 2019).

Dans la première étude de la thèse, nous avons voulu clarifier le rôle médiateur de l'anxiété et de la dépression dans la voie affective reliant le manque de sommeil et le comportement agressif chez les adolescents.

2. Article 1

L'effet d'un sommeil de mauvaise qualité sur le comportement agressif chez les adolescents est la première étude de la thèse. Cette étude s'intéresse aux conséquences de la privation de

sommeil et les facteurs médiateurs qui conduisent par un manque de sommeil au comportement agressif chez des adolescents d'âge scolaire.

Ce travail a été soumis dans le journal *Aggressive Behavior* en septembre 2021, il est en cours d'examen par les reviewers.

Titre : *"Les symptômes d'anxiété et de dépression sont-ils partiellement impliqués dans le lien entre manque de sommeil et agression physique dans un large échantillon d'adolescents Français".*

Le manque de sommeil est courant à l'adolescence et représente une menace importante pour le bonheur, l'engagement académique et la santé générale des adolescents. Il a également des conséquences comportementales importantes en augmentant la probabilité de violence interpersonnelle. Des études antérieures ont démontré une association entre le comportement agressif et la privation chronique de sommeil, mais les médiateurs psychologiques restent inexplorés. Nous avons étudié la voie affective comme l'un des mécanismes potentiels reliant le manque de sommeil et l'agressivité (Krizan and Herlache, 2016). Nous avons émis l'hypothèse et montré que les symptômes de dépression et d'anxiété représentent un phénomène intermédiaire reliant le manque de sommeil et le comportement agressif. Sur la base d'un échantillon scolaire de 11 912 participants (âge médian : 14,5 ans), nous avons observé que 23,7 % des jeunes ont admis avoir été impliqués dans une agression physique une fois ou plus, et que 25,8 % étaient en manque de sommeil lorsqu'ils ont été orientés vers une évaluation médicale. Nous avons analysé à l'aide de régressions multiples la relation entre la durée du sommeil et l'agression physique ainsi que l'effet médiateur de l'anxiété et de la dépression. Les résultats ont montré que la quantité de sommeil des adolescents semblait être un prédicteur significatif de l'agression physique, et que cette relation était partiellement médiée par l'anxiété et la dépression. Ces résultats représentent la première confirmation empirique d'une voie affective reliant le manque de sommeil et l'agression.

AGGRESSIVE BEHAVIOR

Anxiety and Depression Symptoms Partially Mediate Sleep Deprivation's Connection with Physical Aggression in a Large Sample of French

Journal:	<i>Aggressive Behavior</i>
Manuscript ID	AB-21-215
Wiley - Manuscript type:	Research Article
Date Submitted by the Author:	30-Sep-2021
Complete List of Authors:	Nguyen, Duy-Thai; Universite Grenoble Alpes, CHU de Grenoble, HP2, UF Recherche Exercice; UM Sports et Pathologies Begue, Laurent; Université Grenoble Alpes, Psychology Vezirian, Kevin; Universite Grenoble Alpes, Psychology Zerhouni, Oulmann; Paris-Nanterre University, Psychology Bricout, Véronique; Universite Grenoble Alpes, Inserm U1042
Keywords:	Sleep, Aggression, Anxiety, Depression, Adolescence

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Anxiety and Depression Symptoms Partially Mediate Sleep Deprivation's Connection
with Physical Aggression in a Large Sample of French

For Peer Review

Keywords: Sleep, Aggression, Anxiety, Depression, Adolescence

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract

Introduction

Lack of sleep is common in adolescence and represents an important threat to adolescents' well-being, academic commitment, and general health. It also has significant behavioral consequences through an increased likelihood of interpersonal violence. Previous studies have demonstrated an association between aggressive behavior and chronic sleep deprivation, but the psychological mediators remain unexplored. We investigated the affective pathway as one of the potential mechanisms linking lack of sleep and aggression (Krizan & Herlache, 2016). We hypothesized and showed that depression and anxiety symptoms represent an intermediary phenomenon linking sleep deprivation and aggressive behavior.

Methods

Based on a school sample of 11,912 participants (median age: 14.5), we observed that 23.7% of the young people admitted having been involved in physical aggression once or more, and that 25.81% were in sleep debt when referred for medical assessment. We analyzed the relationship between sleep duration and physical aggression and the mediating link of anxiety and depression by performing multiple regressions in the components' paths.

Results

The results showed that the adolescents' amount of sleep appeared to be a significant predictor of physical aggression, and that this relationship was partially mediated by anxiety and depression.

Conclusion

These results represent the first empirical confirmation that anxiety and depression symptoms partially mediate sleep deprivation's connection with physical aggression.

1
2 Anxiety and Depression Symptoms Partially Mediate Sleep Deprivation's Connection
3
4 with Physical Aggression in a Large Sample of French Adolescents
5
6

7
8 **Introduction**
9

10 Sleep is a biological process that is essential for life. It plays a critical role in brain
11 function and systemic physiology (Jee et al., 2020). Healthy sleep in adolescents has a
12 duration of between 8 and 10 hours per night, without long periods awake (Paruthi et
13 al., 2016), and a lack of sleep threatens many aspects of development, including school
14 commitment, general health, and physical safety. Aggressive behavior is known as a
15 possible outcome of sleep deprivation (Krizan & Herlache, 2016). It is a complex
16 behavior related to many different dimensions, including affective, cognitive, and
17 behavioral expressions in response to stimuli from the external environment (Allen &
18 Anderson, 2017; Anderson & Bushman, 2002; Bushman, 2017). Types of aggression
19 differ by purpose, level of reflection, victim, and the emotional state of the aggressor
20 (Syahputra et al., 2018). Scientific evidence has shown that sleep deprivation is one of
21 the causes of cognitive impairment, depressive symptoms, and aggressive behaviors
22 (Magnavita et al., 2019).
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39

40 The relationship between sleep disturbance and aggressive behavior has been
41 described in most animal studies (Kamphuis et al., 2012), and has been experimentally
42 demonstrated. While there is still no experimental study on the link between lack of
43 sleep and aggression in humans, it has been shown in cross-sectional studies based on
44 self-reported measures in adults (Kamphuis, Meerlo, Koolhaas, & Lancel, 2012;
45 Vaughn, Salas-Wright, White, & Kremer, 2015; Randler & Vollmer, 2013) as well as in
46 adolescents (Erreygers et al., 2019) and children of 2-3 years old, whose sleep deficits
47 were related to parent-rated aggressive behavior (Reid, 2009).
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2 According to annual U.S. survey reports on youth risk behavior, insufficient sleep
3
4 is related to a significantly higher risk of aggression and acts of school violence among
5
6 high school students (Hildenbrand et al., 2013; Street et al., 2016). National surveys in
7
8 Portugal have indicated a negative correlation between lack of sleep with aggressive
9
10 and violent behaviors among school-age children (Paiva et al., 2013; see also Freitag et
11
12 al., 2017). Also, the link between poor sleep and aggression has also been found in
13
14 studies in people with mental illness and prison inmates. Based on self-reported
15
16 measures, the authors suggested sleep restriction within detention as a potential factor
17
18 underlying hostility and aggression in incarcerated adolescents and young offenders
19
20 (Ireland & Culpin, 2006), or prisoners with poor sleep awareness (Barker et al., 2016).
21
22 Case studies have also shown that following the treatment of sleep issues, offenders
23
24 exhibited a reduction in aggressive behavior (Haynes et al., 2006).
25
26
27
28

29
30 Duration and quality of sleep have been related to mental health and aggressive
31
32 behavior in preschool children in studies using both actigraphy methods and measures
33
34 self-reported by parents (Bélanger, Desrosiers, & Bernier, 2018, Kahn et al., 2020). In a
35
36 study involving children, low sleep time assessed by a belt-worn activity monitor was
37
38 correlated with aggressive behavior as reported by teachers (Aronen et al., 2000).
39
40 Teenagers with short sleep duration and poor sleep quality determined by a wristwatch-
41
42 like device for seven consecutive nights were found to be more likely to behave
43
44 aggressively and to display rule-breaking behavior (El-Sheikh et al., 2019). Similarly,
45
46 sleep deprivation was associated with a greater frequency of aggression in adulthood
47
48 based on objective (actigraphy) and subjective (self-reported) measurements (Keller et
49
50 al., 2014, Kelly & Bagley, 2016). Intervention studies have provided additional proof of a
51
52 link between lack of sleep and aggression. Medical treatment of insomnia reduced
53
54 delinquency among adolescents, along with case studies showing that violent offenders
55
56
57
58
59
60

1
2 became less aggressive after being treated for sleep problems (see Krizan & Herlache,
3
4 2016).
5
6

7 8 9 **Three mediation models**

10
11
12
13 The pathway from sleep to violent behavior is complex, and the role of mediating
14
15 factors has not yet been clarified. Three paths of influence have been proposed: the
16
17 affective pathway, the cognitive pathway, and the response control pathway (Krizan &
18
19 Herlache, 2016). According to the affective pathway, lack of sleep increases negative
20
21 affects. This pathway implies that emotional and moody states may be the key to
22
23 explaining how lack of sleep may influence aggressive behavior. Studies have shown
24
25 that poor sleep causes negative emotions with compromised moods (Dinges et al.,
26
27 1997; Taub, 1977). Lack of sleep frequently increases negative emotional states
28
29 including fatigue, anxiety, depression, and irritation, which also implies increased anger.
30
31 Sleep restriction has been experimentally shown to increase subjective sleepiness,
32
33 which increases anger (Krizan & Hisler, 2018). Besides, disturbed sleep also increases
34
35 discomfort and pain, including sensitivity to them, which may motivate aggression
36
37 (Kamphuis et al., 2012).
38
39
40
41
42

43
44 Currently, many studies relate sleep problems and aggressive behavior, but
45
46 there is a lack of studies testing specific intermediary processes. Among them, special
47
48 attention should be paid to factors with negative affects as a mediator, such as anger
49
50 expression and anxio-depressive symptoms. Research based on the General
51
52 Aggression Model (Anderson & Bushman, 2002) has shown an indirect effect of poor
53
54 sleep quality on cyberbullying through heightened feelings of anger among adolescents
55
56 (Erreygers et al., 2019). Using moderated parallel mediation models, poor sleep quality
57
58
59
60

1
2 predicted anger manifestations through angrier affect and a weaker perception of family
3
4 solidarity (Dautovich et al., 2020).
5

6 Sleep disruption could be related to hostility and aggression because it induces
7
8 more negative interpretations of other people's behavior than the inherent reality. This
9
10 illustrates the second, cognitive pathway (Krizan & Herlache, 2016), according to which
11
12 impaired sleep compromises the ability to notice and process information, as well as the
13
14 ability to perform complex tasks requiring mental flexibility. People lacking sleep are
15
16 more likely to blame others and have difficulty reevaluating negative information (Kahn-
17
18 Greene et al., 2006). As a result, aggressive impulses may be released and excitement
19
20 obtained during aggression may drive more violent behavior over time, especially when
21
22 faced with what the individual perceives as a threat (Krizan & Herlache, 2016; Chester
23
24 and Dzierzewski, 2020; Van Peer et al., 2019).
25
26
27
28

29 There is also a third pathway: the response-control pathway (Krizan & Herlache,
30
31 2016), which implies that impulse inhibition is weakened by lack of sleep, which then
32
33 impacts cognitive, response-control processes and complex decision-making
34
35 performance (Aidman et al., 2019). In a study, the mediation role of emotion regulation
36
37 function was shown to explain the relationship between discomfort and physical
38
39 aggression (Giancola et al., 2006). A higher level of mental fatigue has also been found
40
41 to predict aggression (Kuo & Sullivan, 2001). Moreover, difficulties in emotion regulation
42
43 have been found to act as a mediator between poor sleep quality and physical
44
45 aggression (Kirwan et al., 2019). Impairments in mindfulness and emotion regulation
46
47 function can have serious detrimental effects on cognitive performance, and may even
48
49 sensitize individuals to mood disorders (Garofalo et al., 2020; Kamphuis et al., 2012). In
50
51 terms of neurological mechanisms, sleep deprivation may cause physical discomfort,
52
53 stress, and a state of readiness to fight. The increase of amygdala activity induced by a
54
55 lack of sleep heightens sensitivity to threat and raises the likelihood of overreaction to
56
57
58
59
60

1
2 external adverse stimulation and an inability to control actions (Van Peer et al., 2019;
3
4 however, see also Van Peer, Gladwin, & Nieuwenhuys, 2019 for contrasting results).
5
6 Meanwhile, when an individual lacks sleep, their prefrontal cortex (PFC) activity, which
7
8 is involved in the regulation, inhibition and connection of amygdala processes, is also
9
10 impaired (Bonnet, 2005 & Cajochen et al., 1999). Therefore, this contributes to a loss of
11
12 control over emotions and to less inhibited aggressive impulses following the context.
13
14 Also, other potential mechanisms like the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis)
15
16 and the central serotonergic system could contribute to the link between poor sleep and
17
18 aggression (Kamphuis & Lancel, 2015). However, the impact of these neurobiological
19
20 systems still needs further clarification.
21
22
23
24
25

26 27 **Overview and hypothesis**

28
29 From the discussion above, it appears that there are three specific pathways linking lack
30
31 of sleep and aggression. In the current study, we specifically focus on the affective
32
33 pathway. Therefore, our primary purpose is to analyze the influence of sleep deprivation
34
35 on aggressive behavior with anxiety and depression as mediators in a large sample of
36
37 adolescents.
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

48 49 **Methods**

50 51 **Sampling procedure and participants**

52
53 The sample was composed of 11,912 participants, 50,1% males (mean age = 14.54,
54
55 SD = 0.63), living in the French departement of Isère. All the junior high schools in the
56
57 departement were eligible and were contacted, and 59 schools (56%) participated. The
58
59 survey was proposed to all pupils in the 8th and 9th grades of these schools. Parental
60
consent was requested through the home liaison diary, which is the usual means for

1
2 communication between the school and the family. Children could choose to orally
3
4 refuse to participate in the survey even if their parents had already approved their
5
6 participation. The anonymous questionnaire was filled out in classrooms on paper under
7
8 the supervision of a research assistant. Participants who did not indicate their gender (N
9
10 = 31), or who did not reply to the one-item sleeping time (N = 305) or physical
11
12 aggression item (N = 70) were listwise deleted. Missing values in any of the four items
13
14 composing the anxiety and depression scale (< 5%) were imputed using a
15
16 straightforward linear interpolation method. The final sample included 11,912
17
18
19
20 participants.
21
22
23
24

25 **Measures**

26 *Sleep duration*

27
28 We assessed sleep duration using an item adapted from the Health Behavior in School-
29
30 Aged Children Survey, a World Health Organization collaborative cross national survey
31
32 (Currie et al., 2010). Participants were asked the following question: "On evenings when
33
34 you have classes the subsequent day at 8 AM, at what time do you generally fall
35
36 asleep?"¹ The options ranged from 1 = 8.30 PM (or before) to 9 = 00.30 AM or later.
37
38 This measure implies that sleep duration is directly inferred from the stated bedtime.
39
40
41
42
43
44

45 *Anxiety and depression*

46
47 The anxiety and depression measure was based on three items from the Health
48
49 Behavior in School-Aged Children Survey (Currie et al., 2010). Participants were asked
50
51 questions such as "*During the last six months, how often have you been depressed*"
52
53 and "*During the last six months, how often have you been nervous, stressed, anxious?*"
54
55 A five-point Likert-type scale was proposed, with options ranging from 1 (*Rarely or*
56
57
58
59
60

¹ Most of the time, the school day begins at 8AM in France.

1
2 never) to 5 (*Nearly every day*) ($M = 2.58$; $SD = 1.01$, Cronbach' s alpha = .72).

3
4
5
6
7 *Physical aggression*

8
9 Physical aggression was measured using the following single item: "*In the past three*
10 *months, how many times have you participated in a fight (with an exchange of blows,*
11 *and the intention of harming) in school or elsewhere?"* A five-point Likert-type scale was
12
13 proposed, with options ranging from 1 (*Never*) to 5 (*4 times or more*) ($M = 1.44$, $SD =$
14
15
16
17
18 0.95).

19
20 **Results**

21
22 **Descriptives**

23
24
25
26
27 *Sleep duration*

28
29 The hours at which participants indicated they were accustomed to falling asleep are
30 reported in Figure 1. Considering that to be present in class at 8 AM involves waking up
31 approximately one hour beforehand, and given the adolescents' mean age in the
32 sample (14.5 years), an appropriate amount of sleep (8-10 hours; see Paruthi et al.,
33
34
35
36
37
38 2016) would mean that the adolescents should fall asleep between 9 PM and 11 PM.
39 Based on this normative data, we observed that a substantial proportion of adolescents
40
41
42
43 (25.81%) had an insufficient sleep duration in our sample, going to bed at 11.30 PM or
44
45
46 later.

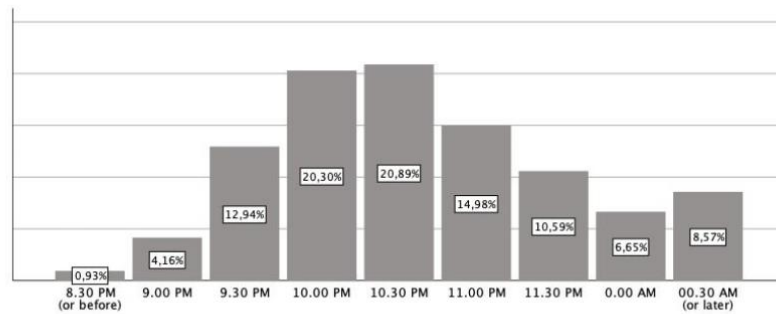


Figure 1: Participants' self-reported bedtime

Physical aggression

The results showed that 23.7% of the young people had been involved in an instance of physical aggression in the past three months. More precisely, 13.1% of the participants (N = 1555) declared that they were involved once, 4.8% (N = 572) twice, 2.2% (N = 260) three times, and 3.6% (N = 432) fought four times or more. The variable was then dichotomized for the analysis.

Main results

We analyzed² the relationship between sleeping time, physical aggression and the mediating effect of the anxiety-depressive symptoms by performing multiple regressions on the component's paths (Baron & Kenny, 1986). We controlled for the gender in each in our regression analysis as the gender is an important predictor of aggressive

² Data and analysis script are available at:
https://osf.io/9xrz3/?view_only=990cb765617b45eeb6e1ed5f3c5cb544

1
2 behavior, and additionally girls usually report to wake up earlier than boys (i.e., make-
3
4 up, styling-hair)³.

5
6 We found that bed time represented a significant predictor of physical aggression
7
8 (*path c*), $b = 0.038$, $SE = 0.002$, $t(11909) = 19.59$, $p < .001$ and consecutively a
9
10 significant predictor of the anxiety-depressive symptoms (*path a*), $b = 0.106$, $SE =$
11
12 0.004 , $t(119089) = 23.31$, $p < .001$. As shown in figure 2, our results also indicated that
13
14 while controlling for sleeping time, the anxiety-depressive symptoms was still
15
16 significantly related to physical aggression (*path b*), $b = 0.039$, $SE = 0.003$, $t(11908) =$
17
18 10.07 , $p = .001$. Controlling for anxio-depressive symptoms, sleeping time was still a
19
20 significant -but weaker- linked to aggressive behavior (*path c'*), $b = 0.034$, $SE = 0.002$,
21
22 $t(11908) = 17.14$, $p = .001$. Using the “*mediation*” R package (Tingley et al., 2014), we
23
24 computed Bootstrapping procedure (1000 iterations) to estimate the strength of the
25
26 indirect effect, and still controlling for the gender, $b = 0.004$, 95% CI [0.003; 0.01].
27
28
29
30
31

32 We tested our hypothesized model (HM, anxio-depressive symptoms as a
33
34 mediator) against the alternative model (AM, sleeping time as a mediator), and used
35
36 Akaike Information Criterion (AIC; Akaike, 1987) and Bayesian Information Criterion
37
38 (BIC; Gideon, 1978), to see which model had the best fitting indexes. Results indicated
39
40 that our hypothesized model showed the best fit-indexes, (HM: AIC = 45226, BIC =
41
42 45278⁴; AM: AIC = 61263, BIC = 61214), and looking at the Root Mean Square Error of
43
44 Approximation, the two models were saturated.
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55

56
57 ³ Not controlling for the gender in the regression analyses did not change the direction nor the
58 significance of the effects. It did not affect the presence of a mediation pattern, but the strenght of the
59 indirect effect, $b = .001$, 95% CI [0.002; 0.00].

60 ⁴ The same model without controlling for the gender had less good fitting indexes (AIC = 46833; BIC = 46870).

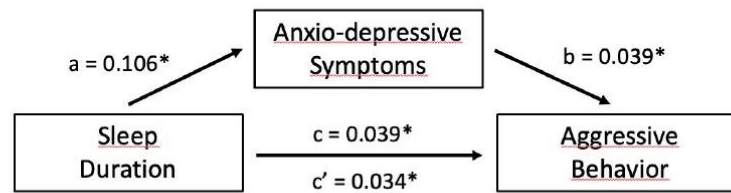


Figure 2: Path diagram for c. the total effect of sleep duration on aggressive behavior; c' the indirect effect of sleep duration on aggressive behavior through anxio-depressive symptomatology.

Discussion

There is a consensus that lack of sleep represents a risk factor in interpersonal violence (Krizan & Herlache, 2016). Previous studies have demonstrated the association between aggressive behavior and chronic sleep loss, but the psychological mediators of this have remained unexplored. We investigated one of the three potential pathways linking lack of sleep and physical aggression: the affective pathway. We hypothesized and showed that depression and anxiety symptoms would represent an intermediary phenomenon linking sleep duration and aggressive behavior. Our results confirmed for the first time that sleep duration has a significant impact on mood and depression in adolescents, and that anxiety and depression partially mediated sleep deprivation's influence on physical aggression. Like other studies (Miran & Everhart, 2012), we observed in our sample that a significant proportion of adolescents did not have the sleep duration recommended in the Statement of the American Academy of Sleep Medicine (Paruthi et al., 2016). Targeting the issue of lack of sleep, for example by altering adolescents' pre-bedtime phone use (Bartel, Scheeren, & Gradisar (2018) or screen time (Barlett, Gentile, Barlett, Eisenmann, & Walsh, 2011) would therefore be a relevant way to prevent violence during adolescence.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Several limitations of the present study should be noted. First, although previous research on the validity of self-reported data has concluded that young people are sincere about sensitive matters when appropriate precautions are taken (e.g., Hindelang, Hirschi, & Weis, 1979; Winters et al., 1990), it is not possible to measure the extent of a possible bias in relation to under or over-reporting physical aggression.

Moreover, the observed results regarding sleep deficits in about 25% of our adolescent sample are possibly an underestimation, as the data reported by studies using parallel measures of actigraphy and self-reporting suggest (Arora, Brogna, Pushpakumar et al., 2013). It did not take into account the fact that some student probably wake up earlier than our estimates and that some other may have spent time awake during the night.

Second, a longitudinal design should be employed to confirm the findings of the cross-sectional design regarding the causal direction of the measured variables, as well as to analyze the possible recursive effect of aggressive encounters on sleep disturbance (Lalley-Chareczko et al., 2017). Third, we did not investigate factors that may impact upon sleep duration and cause lack of sleep, such as electronic media consumption, caffeine consumption (Owen et al., 2014), or other environmental determinants (Johnson, Billings, & Hale, 2018). For example, it has been shown that screen time in children reduces sleep duration, which partially explains aggressive conduct in some children (Barlett, Gentile, Barlett, Eisenmann, & Walsh, 2011). More widely, as we did not focus on the cognitive and response-control pathways, further studies should consider these other important potentially mediating factors. Moreover, some unmeasured variables could also moderate the relationship between sleep duration and aggressive behavior, such as family, lifestyle, psychological factors, and mental and physical health, and these should all be fully analyzed (Mokarami et al., 2020). For example, there are important variations in the way various ethnic groups are exposed to

13

1
2 environmental conditions that may affect sleep quality and that should be taken into
3
4 account in future studies.
5
6

7
8 In conclusion, this study carried out on a large sample of French adolescents showed
9
10 that adolescents who lack sleep are more prone to be involved in aggressive behavior,
11
12 and that this phenomenon is partly mediated by anxio-depressive symptomatology.
13
14

15
16
17
18 **Conflict of interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

19
20 **Financial Disclosure:** The authors have no financial relationships relevant to this article
21
22 to disclose.
23

24
25 **Implications and Contribution:** L.B. designed the study and performed the data
26
27 collection. D-T.N, V-A.B. and L.B. wrote the first draft of the theoretical part of the
28
29 manuscript and L.B. also wrote the remaining parts. K.V. and O.Z. analyzed the data.
30
31 All the authors approved the final manuscript as submitted and agreed to be
32
33 accountable for all aspects of the work.
34
35
36

37 38 39 **References**

- 40
41
42
43 Aidman, E., Jackson, S. A., & Kleitman, S. (2019). Effects of sleep deprivation on
44
45 executive functioning, cognitive abilities, metacognitive confidence, and decision
46
47 making. *Applied Cognitive Psychology*, 33(2), 188-200.
48
49
50 Akaike, H. (1987). Factor analysis and AIC. In *Selected papers of hirotugu akaike* (pp.
51
52 371-386). Springer, New York, NY.
53
54
55 Allen, J. J., & Anderson, C. A. (2017). Aggression and violence: Definitions and
56
57 distinctions. *The Wiley handbook of violence and aggression*, 1-14.
58
59
60

- 1
2 Anderson, C., & Bushman, B., (2002). Human aggression. *Annual Review of*
3
4 *Psychology*, 53, 27-51.
5
6 Arora, T., Broglio, E., Pushpakumar, D., Lodhi, T., & Taheri, S. (2013). An Investigation
7
8 into the Strength of the Association and Agreement Levels between Subjective
9
10 and Objective Sleep Duration in Adolescents. *PLoS ONE* 8(8): e72406.
11
12 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072406>
13
14
15 Aronen, E. T., Paavonen, E. J., Fjällberg, M., Soininen, M., & Törrönen, J. (2000). Sleep
16
17 and psychiatric symptoms in school-age children. *Journal of the American*
18
19 *Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39(4), 502-508.
20
21
22 Barker, L. F., Ireland, J. L., Chu, S. & Ireland, C. A. (2016). Sleep and its association
23
24 with aggression among prisoners: Quantity or quality? *International Journal of*
25
26 *Law and Psychiatry*, 47, 115-121.
27
28
29 Barlett, N. D., Gentile, D. A., Barlett, C. P., Eisenmann, J. C., & Walsh, D. A. (2012).
30
31 Sleep as a mediator of screen time effects on US children's health outcomes: A
32
33 prospective study. *Journal of Children and Media*, 6(1), 37–50
34
35
36 Baron, R. M., & Kenny, D. A. (1986). The moderator–mediator variable distinction in
37
38 social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical
39
40 considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 51(6), 1173–1182.
41
42
43 Bélanger, M.E., Desrosiers, K., & Bernier, A. (2018). Sleep and Aggressive Behavior
44
45 Among Toddlers: Investigating Directionality of Associations. *Merrill-Palmer*
46
47 *Quarterly*, 64, 329-346.
48
49
50 Bonnet, M. H. (2005). Acute sleep deprivation. In *Principles and Practice of Sleep*
51
52 *Medicine (Fourth Edition)* (pp. 51-66). Philadelphia, PA: Elsevier.
53
54
55 Bushman, B. (2017). *Aggression and Violence. A social psychological perspective.*
56
57 London: Routledge.
58
59
60

- 1
2 Cajochen, C., Foy, R., & Dijk, D.-J. (1999). Frontal predominance of a relative increase
3
4 in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep Res*
5
6 *Online*, 2(3), 65-69.
7
8
9 Chester, D. S., & Dzierzewski, J. M. (2020). Sour sleep, sweet revenge? Aggressive
10
11 pleasure as a potential mechanism underlying poor sleep quality's link to
12
13 aggression. *Emotion*, 20(5), 842.
14
15
16 Currie, C., Griebler, R., Inchley, J., Theunissen, A., Molcho, M., Samdal, O., Dür, W. &
17
18 al. (eds.) (2010). *Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) Study*
19
20 *Protocol: Background, Methodology and Mandatory Items for the 2009/10*
21
22 *Survey*. Edinburgh: CAHRU & Vienna: LBIHPR.
23
24
25 Dautovich, N. D., Ghose, S. & Schreiber, D. (2020). Sleep Quality and Anger
26
27 Expression: An Examination of Psychosocial Mechanisms Across the Adult
28
29 Lifespan. *Aggression and Violent Behavior*, 101505.
30
31
32 Dinges, D. F., Pack, F., Williams, K., Gillen, K. A., Powell, J. W., Ott, G. E., . . . Pack, A.
33
34 I. (1997). Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance
35
36 performance decrements during a week of sleep restricted to 4–5 hours per
37
38 night. *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*, 20, 267–277.
39
40
41 El-Sheikh, M., Saini, E. K., Gillis, B. T., & Kelly, R. J. (2019). Interactions between
42
43 sleep duration and quality as predictors of adolescents' adjustment. *Sleep*
44
45 *Health*, 5(2), 180-186.
46
47
48 Erreygers, S., Vandebosch, H., Vranjes, I., Baillien, E., & De Witte, H. (2019). The
49
50 longitudinal association between poor sleep quality and cyberbullying, mediated
51
52 by anger. *Health Communication*, 34(5), 560-566.
53
54
55 Freitag, L., Ireland Jane, L., & Niesten Isabella, J. M. (2017). Exploring the relationship
56
57 between sleep quality, emotional well-being and aggression levels in a European
58
59 sample. *Journal of Aggression, Conflict and Peace Research*, 9(3), 167-177.
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- Garofalo, C., Gillespie, S. M., & Velotti, P. (2020). Emotion regulation mediates relationships between mindfulness facets and aggression dimensions. *Aggressive Behavior*, 46, 60-71.
- Giancola, P. R., Roth, R. M. & Parrott, D. J. (2006). The Mediating Role of Executive Functioning in the Relation Between Difficult Temperament and Physical Aggression. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 28, 211-221.
- Gideon, S. (1978). Estimating the dimension of a model. *The annals of statistics*, 6(2), 461-464. *Aggressive Behavior*, 46(1), 60-71.
- Haynes, P. L., Bootzin, R. R., Smith, L., Cousins, J., Cameron, M., & Stevens, S. (2006). Sleep and aggression in substance-abusing adolescents: Results from an integrative behavioral sleep-treatment pilot program. *Sleep: Journal of Sleep and Sleep Disorders Research*, 29, 512–520.
- Hindelang, M. J., Hirschi, T., & Weis, J. G. (1979). Correlates of delinquency: The illusion of discrepancy between self-report and official measures. *American Sociological Review*, 44, 995-1014.
- Hildenbrand, A. K., Daly, B. P., Nicholls, E., Brooks-Holliday, S., & Kloss, J. D. (2013). Increased Risk for School Violence-Related Behaviors Among Adolescents With Insufficient Sleep. *Journal of School Health*, 83(6), 408-414.
- Ireland J.L., Culpin, V. (2006). The relationship between sleeping problems and aggression, anger, and impulsivity in a population of juvenile and young offenders. *Journal of Adolescent Health*, 38, 649-655.
- Jee, H. J., Shin, W., Jung, H. J., Kim, B., Lee, B. K., & Jung, Y.-S. (2020). Impact of Sleep Disorder as a Risk Factor for Dementia in Men and Women. *Biomolecules & Therapeutics*, 28(1), 58-73.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- Johnson, D., Billings, M.E., & Hale, L. (2018). Environmental Determinants of Insufficient Sleep and Sleep Disorders: Implications for Population Health. *Current Epidemiology Reports*, 5, 61-69.
- Kahn-Greene, E. T., Lipizzi, E. L., Conrad, A. K., Kamimori, G. H., & Killgore, W. D. (2006). Sleep deprivation adversely affects interpersonal responses to frustration. *Personality and Individual Differences*, 41, 1433–1443.
- Kahn, M., Schnabell, O., Gradisar, M., Rozen, G. S., Slone, M., Atzaba-Poria, N., Tikotzky, L. & Sadeh, A. (2020). Sleep, screen time and behaviour problems in preschool children: an actigraphy study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01654-w>
- Kamphuis, J., Meerlo, P., Koolhaas, J., & Lancel, M. (2012). Poor sleep as a potential causal factor in aggression and violence. *Sleep Medicine*, 13, 327-334.
- Kamphuis, J. & Lancel, M. (2015). The interrelation between sleep, anger, and loss of aggression control. In K. Babson, & M. Feldner (Eds.). *Sleep and affect : Assessment theory, and clinucal implications* (pp.247-271). London : Academic Press.
- Keller, P. S., Blincoe, S., Gilbert, L. R., Haak, E. A., & DeWall, C. N. (2014). Sleep Deprivation and Dating Aggression Perpetration in Female College Students: The Moderating Roles of Trait Aggression, Victimization by Partner, and Alcohol Use. *Journal of Aggression, Maltreatment & Trauma*, 23(4), 351-368.
- Kelly, R. J., & Bagley, E. J. (2016). Dating Aggression and Sleep Problems in Emerging Adulthood. *Emerging Adulthood*, 5(1), 42-52.

- 1
2 Kirwan, M., Svenson, D. W., Pickett, S., & Parkhill, M. (2019). Emotion regulation as a
3 mediator between sleep quality and interpersonal aggression. *Personality and*
4 *Individual Differences, 148*, 32-37.
5
6
7
8
9 Krizan, Z., & Herlache, A. D. (2016). Sleep disruption and aggression: Implications for
10 violence and its prevention. *Psychology of Violence, 6*(4), 542.
11
12
13 Krizan, Z., & Hisler, G. (2019). Sleepy anger: Restricted sleep amplifies angry
14 feelings. *Journal of Experimental Psychology: General, 148*(7), 1239–1250.
15
16
17
18 Kuo, F. E. & Sullivan, W. C. 2001. Aggression and Violence in the Inner City: Effects of
19 Environment via Mental Fatigue. *Environment and Behavior, 33*, 543-571.
20
21
22
23 Lalley-Chareczko, L., Segal, A., Perlis, M. L., Nowakowski, S., Tal, J.Z., Grandner, M.A.
24 (2017). Sleep Disturbance Partially Mediates the Relationship Between Intimate
25 Partner Violence and Physical/Mental Health in Women and Men. *Journal of*
26 *Interpersonal Violence, 3*, 2471-2495.
27
28
29
30
31
32 Magnavita, N., Di Stasio, E., Capitanelli, I., Lops, E. A., Chirico, F., & Garbarino, S.
33 (2019). Sleep Problems and Workplace Violence: A Systematic Review and
34 Meta-Analysis. *Frontiers in Neurosciences, 13*, 997.
35
36
37
38
39 Mokarami, H., Gharibi, V., Kalteh, H. O., Faraji Kujerdi, M., & Kazemi, R. (2020).
40 Multiple environmental and psychosocial work risk factors and sleep
41 disturbances. *Int Arch Occup Environ Health, 93*(5), 623-633.
42
43
44
45
46 Miran, A.M., & Everhart, D.E. (2012). Adolescent sleep: Review of characteristics,
47 consequences, and interventions. *Journal of Sleep Disorders: Treatment & Care,*
48 *1*, 1-8.
49
50
51
52
53 Paiva, T., Gaspar, T., & Matos, M. G. (2013). Sleep deprivation correlations with risk
54 behaviors in adolescents: results from a portuguese national survey. *Sleep*
55 *Medicine, 14*, e32-e33.
56
57
58
59
60

- 1
2 Paruthi, S., Brooks, L.J., D'Ambrosio, C., Hall, W.A., ... & Wise MS. (2016).
3
4 Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus
5
6 Statement of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of Clinical Sleep*
7
8 *Medicine*, 15, 12(6):785-6.
9
10
11 Pakyurek, M., Gutkovich, Z., & Weintraub S. (2002). Reduced aggression in two
12
13 inpatient children with the treatment of their sleep disorder. *Journal of the*
14
15 *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41, 1025.
16
17
18 Randler, C., & Vollmer, C. (2013). Aggression in Young Adults-A Matter of Short Sleep
19
20 and Social Jetlag? *Psychological Reports*, 113(3), 754-765.
21
22
23 Reid, G.J., Hong, R.Y., Wade, T.J. (2009). The relation between common sleep
24
25 problems and emotional and behavioral problems among 2- and 3- years-olds in
26
27 the context of known risk factors for psychopathology. *Journal of Sleep research*,
28
29 18, 49-59.
30
31
32 Street, N. W., McCormick, M. C., Austin, S. B., Slopen, N., Habre, R., & Molnar, B. E.
33
34 (2016). Sleep duration and risk of physical aggression against peers in urban
35
36 youth. *Sleep Health*, 2(2), 129-135.
37
38
39 Syahputra, Y., Alizamar, A., Afdal, A., Ardi, Z., & Trizeta, L. (2018). Differences in
40
41 aggressive behavior of male and female students using Rasch stacking.
42
43 *International Journal of Research in Counseling and Education*, 2(1), 22.
44
45
46 Taub, J. M. (1977). Behavioral and psychological correlates of a difference in chronic
47
48 sleep duration. *Biological Psychology*, 5, 29-45.
49
50
51 Van Peer, J. M., Gladwin, T. E., & Nieuwenhuys, A. (2019). Effects of threat and sleep
52
53 deprivation on action tendencies and response inhibition. *Emotion*, 19(8), 1425.
54
55
56 Vaughn, M. G., Salas-Wright, C. P., White, N. A., & Kremer, K. P. (2015). Poor sleep
57
58 and reactive aggression: Results from a national sample of African American
59
60 adults. *Journal of Psychiatric Research*, 66-67, 54-59.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Winters, K. C., Stinchfield, R. D., Henly, G. A., & Schwartz, R. H. (1990). Validity of adolescent self-report of alcohol and other drug involvement. *International Journal of the Addictions*, 25(11A), 1379-1395.

World Health Organization (2007). Inequalities in young people's health. *HBSC international report from the 2005/2006 survey*.

http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0005/53852/E91416.pdf?ua=1

Tingley, D., Yamamoto, T., Hirose, K., Keele, L., & Imai, K. (2014). mediation: RPackage for Causal Mediation Analysis. *Journal of Statistical Software*, 59(5).

doi:10.18637/jss.v059.i05

For Peer Review

ÉTUDE 2 : EFFETS DU NIVEAU D'ACTIVITÉ PHYSIQUE SUR LE SOMMEIL D'ENFANTS AVEC AUTISME

1. Introduction

L'autisme est un trouble envahissant du développement, classé parmi les troubles du spectre autistique dans la cinquième édition du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM-V) (American Psychiatric Association, 2013). C'est une anomalie neuro-développementale présente dès l'enfance et qui persiste à l'âge adulte, malgré une prise en charge précoce. Initialement, les TSA ont été caractérisés par : 1) une altération des interactions sociales, 2) une communication et un langage déficitaires, 3) un répertoire de comportements et d'intérêts restreints, le tout regroupé sous le terme de triade autistique.

Cette triade s'inscrit dans le concept de spectre autistique développé par Wing et Gould en 1979 (Wing and Gould, 1979) et stipule que chaque élément de la triade peut se manifester différemment et être de sévérité variable selon l'individu (Wing, 1988). Aujourd'hui, cette notion de triade a été simplifiée par une description des troubles du spectre autistique en diade, définie par des difficultés de communication sociale et des comportements répétitifs restreints (Suthar et al., 2020, Sharma et al., 2018). Il existe ainsi une multitude de formes d'autisme et de sévérité tout aussi variable, d'où le terme de "spectre autistique".

Selon le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) (Santé, 2010), l'autisme concernerait 20 à 30 enfants pour 10 000 naissances depuis les années 2000. Cette prévalence tend à augmenter ces dernières années avec l'évolution des critères diagnostiques de l'autisme, de plus en plus exhaustifs (Fombonne, 2012). Dans la totalité des études, on retrouve une prévalence de l'autisme supérieure chez les garçons avec un *sex-ratio* garçon-fille de 4 pour 1.

En plus des altérations centrales liées à l'autisme, ces enfants peuvent présenter de multiples autres troubles, qui définissent la sévérité de l'autisme. La multitude et la diversité de ces troubles contribuent au terme de spectre, chaque enfant pouvant en présenter un ou plusieurs

différents. Parmi ceux-ci, un retard mental est souvent rapporté (quotient intellectuel inférieur à 70). Il serait observé pour 66 à 70% des personnes autistes (Fombonne et al., 2003). Ce retard mental est aussi rapporté comme étant corrélé à la présence d'épilepsie pour 20 à 25% de cette population (Allik et al., 2006b). Des troubles psychiatriques fréquents sont également décrits dans la littérature : selon la HAS, 50 à 75% des personnes autistes présenteraient notamment des troubles anxieux, des états dépressifs, des troubles de l'attention avec hyperactivité (TDAH) ou des psychoses (Ghaziuddin, 2008).

Les enfants autistes peuvent présenter des signes et des symptômes suggérant un dysfonctionnement autonome (fréquence cardiaque anormale ; augmentation du tonus sympathique lors de stimulation ou de stress) (Pace et al., 2016, Kushki et al., 2014). Cette dysrégulation peut conduire à tout un ensemble de signes cliniques : tachycardie, anxiété, troubles du comportement et du sommeil (Axelrod et al., 2006, Ming et al., 2011). **Ces problèmes de sommeil** sont une caractéristique majeure des enfants autistes, et ils ont un impact fort et délétère sur la gestion des émotions, le comportement, la vie quotidienne et les résultats scolaires (Moore et al., 2017); tout en ayant également un impact sur la vie et la qualité de vie des parents. Les personnes autistes ont de fait, un risque de mortalité toutes causes confondues multiplié par 2,5 par rapport à la population générale, de par l'existence même de ces symptômes qui peuvent s'additionner (Hirvikoski et al., 2016).

La connaissance et la prise en charge de ces spécificités sont un enjeu majeur car elles peuvent impacter négativement la santé physique et mentale des enfants autistes.

2. Le sommeil et l'activité physique chez les enfants autistes

Les troubles du sommeil sont rapportés dans la littérature comme étant majoritaires chez les enfants autistes, puisque 45 à 86% d'entre eux seraient concernés (Allik et al., 2006a, Liu et al., 2006, Miano et al., 2007, Krakowiak et al., 2008, Gunes et al., 2019, Lugo et al., 2020). Ils sont identifiés comme étant liés à un décalage des phases d'éveil-endormissement, qui se

caractérisent en particulier par une augmentation de la latence d'endormissement, et/ou de réveil. Les éveils nocturnes sont plus nombreux chez ces enfants, qui présentent alors des difficultés à trouver le sommeil, puis à rester durablement endormi, les insomnies seraient donc plus fréquentes (Allik et al., 2006a, Krakowiak et al., 2008, Gunes et al., 2019, Lugo et al., 2020). Ces éveils nocturnes peuvent être plus ou moins longs et plus ou moins répétitifs (Giannotti et al., 2008) ce qui conduit à une durée totale du sommeil plus courte, surtout si le réveil est plus matinal (Giannotti et al., 2008). Les enfants décrivent alors un sentiment de peur à l'égard de la nuit et du sommeil qui n'est pas réparateur (Allik et al., 2006a, Krakowiak et al., 2008, Gunes et al., 2019, Lugo et al., 2020).

Dans une étude publiée par Malow *et al.* (Malow et al., 2006), il est ainsi rapporté une durée de sommeil totale plus courte chez les enfants autistes (7h45 vs 8h05 pour les enfants témoins) et une somnolence diurne qui pourrait augmenter les troubles comportementaux bien qu'il soit également proposé que ceux-ci puissent être, à l'inverse, à l'origine d'un sommeil perturbé (Kotagal and Broomall, 2012, Goldman et al., 2009, Malow et al., 2006). Les troubles du comportement quasi toujours présents chez les enfants autistes et les retards de développement cognitif pour plus de la moitié des enfants autistes pourraient aussi être responsables des troubles du sommeil, et inversement (American Psychiatric Association, 2000). La moindre durée du sommeil entraînerait dès lors une fatigue plus présente, et une somnolence diurne associées à des difficultés attentionnelles et d'apprentissage, des troubles mnésiques ainsi que des comportements d'hyperactivité (Malow et al., 2006, Goldman et al., 2009, Kotagal and Broomall, 2012). Moins l'enfant autiste dort, plus ces troubles du comportement et ces "crises autistiques" sont majorés.

Les nombreuses études qui ont comparées les enregistrements du sommeil basées sur des données objectives (actigraphie, polysomnographie) ou subjectives (questionnaires) ont ainsi toutes montré des résultats de moindre qualité de sommeil chez les enfants autistes comparés à leurs pairs au développement typique (Tse et al., 2020, Elrod and Hood, 2015). Ces mauvais résultats portent autant sur la qualité que sur la quantité de sommeil de l'enfant autiste. Les causes

des troubles du sommeil des enfants autistes sont diverses et leur étiologie est multiple : génétique, hormonale, autonome ou environnementale (Liu et al., 2006, Kotagal and Broomall, 2012). Tous ces facteurs ont été étudiés pour expliquer les caractéristiques des anomalies du sommeil dans l'autisme.

En 2008, un gène codant pour la mélatonine (neuromédiateur essentiel de l'induction du sommeil) a été identifié comme déficitaire (Melke et al., 2008). Ce déficit en mélatonine serait à l'origine des troubles de l'endormissement chez les enfants autistes. Ainsi, de faibles concentrations de mélatonine sont souvent observées la nuit car le rythme circadien de sa sécrétion est altéré (Kulman et al., 2000, Melke et al., 2008). Dès qu'un traitement en mélatonine est administré, ces troubles du sommeil sont ainsi atténués voire corrigés, permettant à l'enfant autiste d'avoir une latence d'endormissement courte et un sommeil stable et durable (Kulman et al., 2000, Melke et al., 2008, Tordjman et al., 2017).

Par ailleurs, si les interactions entre système nerveux autonome et sommeil ne sont plus à démontrer (Miglis, 2016), dans l'autisme une dysautonomie a souvent été identifiée en parallèle aux altérations du sommeil (Liu et al., 2006, Kotagal and Broomall, 2012). Cette dysautonomie se caractérise par une hyper-activation du tonus sympathique qui empêche un relâchement suffisant de l'enfant et induit dès lors un endormissement plus long, un sommeil moins durable et un réveil matinal précoce (Liu et al., 2006, Kotagal and Broomall, 2012).

Les liens entre "autisme et sommeil" sont donc complexes, et aujourd'hui, une des propositions de prise en charge des troubles du sommeil repose sur la prescription de traitements pharmaceutiques, bien que de nouvelles propositions autour de l'activité physique soient maintenant plus souvent retenues pour diminuer les troubles du sommeil (Pan et al., 2017, Bricout et al., 2018). L'AP favorise la diminution des troubles du comportement de l'enfant autiste, troubles qui sont souvent les plus difficiles à gérer, et permet donc l'amélioration de la qualité du sommeil (Richdale and Schreck, 2019, Tse et al., 2018).

Connue pour être une approche non pharmacologique efficace, l'activité physique est recommandée comme une alternative ou un complément aux protocoles existants pour améliorer la qualité du sommeil (Menear and Ernest, 2020, Wang and Boros, 2019, Bricout et al., 2018). Réaliser une activité physique régulière à une intensité modérée et de durée suffisante contribue à augmenter la dépense énergétique totale ce qui favorise simultanément les performances neuropsychologiques (Tremblay et al., 2007, Benloucif et al., 2004).

Dans la population générale, l'effet de la pratique physique sur le sommeil n'est plus à démontrer (Chennaoui et al., 2015). Chennaoui *et al.* en 2015 (Chennaoui et al., 2015) étudient l'effet d'une AP régulière sur différents acteurs du sommeil tels que le système nerveux autonome, le système endocrinien, l'humeur et la température corporelle. Ils observent ainsi que l'activité physique en milieu chaud permet un sommeil plus profond et une latence d'endormissement plus courte, grâce à un effet sur la thermorégulation. L'activité physique aurait également une influence sur le système nerveux autonome : la variabilité de fréquence cardiaque augmenterait avec l'AP, le système nerveux parasympathique prédominerait ainsi durant le sommeil, et de fait faciliterait celui-ci. Les conditions dans lesquelles se pratique l'activité physique semblent être décisives pour la qualité du sommeil : une activité physique pratiquée entre 4 et 8h avant le coucher, en intérieur, et de plus de 2h entraînerait un sommeil plus récupérateur. Dans ces conditions, la latence d'endormissement et les éveils nocturnes seraient plus faibles, la durée totale de sommeil augmenterait, et le sommeil paradoxal serait plus court (Youngstedt et al., 1997). De façon réciproque, le sommeil influencerait l'activité physique. En effet, un manque chronique de sommeil serait à l'origine d'une baisse de la performance physique. Le manque ponctuel de sommeil, altérant l'attention, la vigilance et la mémoire, perturberait également les régulations émotionnelles, primordiales pendant l'activité physique (Chennaoui et al., 2015).

Ainsi, le manque de sommeil, ponctuel ou chronique, joue un rôle sur la performance sportive. Ce manque de sommeil peut également être responsable d'un risque élevé de blessures, et d'une récupération musculaire plus lente.

Bien que tous ces liens entre sommeil et AP soient maintenant bien établis dans la population générale, ce n'est que très récemment que le lien entre activité physique et sommeil chez les enfants autistes a été exploré : il existe peu d'études à ce jour explorant conjointement ces variables. Wachob et Lorenzi en 2015 (Wachob and Lorenzi, 2015) établissent cette relation en étudiant les interactions de l'activité physique, du sommeil et de l'âge chez les enfants autistes, à l'aide d'un enregistrement actimétrique sur 7 jours et d'un questionnaire de sommeil. Ils observent qu'une activité physique importante diminuerait les éveils nocturnes et les latences d'endormissement. Les enfants ayant le plus d'activité sédentaire mettraient ainsi plus de temps à s'endormir. Par ailleurs, les enfants les plus âgés seraient également les plus sédentaires, et auraient plus de troubles du sommeil. Enfin, les enfants seraient plus actifs la semaine que le week-end.

Tatsumi *et al.* en 2015 (Tatsumi et al., 2015) évaluent également le niveau d'AP et le sommeil chez des enfants autistes et témoins. Ils n'observent pas d'amélioration du sommeil avec l'activité physique chez les enfants autistes, mais une heure de coucher plus précoce. Ils relèvent cependant une meilleure qualité du sommeil chez les enfants témoins les plus actifs, confirmant l'effet positif d'une pratique physique sur le sommeil.

La quantité d'activité physique en termes d'heures de pratique par semaine, chez les enfants autistes a fait au contraire l'objet de nombreux travaux. Il a ainsi été rapporté que ces enfants ont plus de comportements sédentaires que les enfants neurotypiques, et cette tendance se confirmerait avec l'âge (Macdonald et al., 2011, Tyler et al., 2014). La quantité de pratique est ainsi significativement inférieure chez les enfants autistes : ils ne s'engageraient pas de manière régulière et continue dans une activité physique modérée ou vigoureuse (Pan, 2008, Pan and Frey, 2006, Tyler et al., 2014, Srinivasan et al., 2014). Cet engagement moindre dans la pratique d'une activité physique aurait une origine multifactorielle en lien avec les troubles caractéristiques de l'autisme (Massion, 2005, Srinivasan et al., 2014, Obrusnikova and Miccinello, 2012). Les enfants autistes ont moins d'occasions de pratiquer l'AP en raison de leurs déficits dans les interactions sociales et de communication, mais aussi par le manque même de structures d'accueil pour

proposer des pratiques sportives diverses et adaptées (Odeh et al., 2020, Bricout et al., 2019, Reinders et al., 2019). Une communication altérée pourrait gêner l'intégration de l'enfant autiste au sein d'un groupe et pourrait constituer un obstacle pour participer à des activités collectives, demandant des interactions sociales, et une communication verbale ou non verbale importante (par des échanges visuels par exemple) (Srinivasan et al., 2014). Des troubles comportementaux, tels que des intérêts restreints ou le besoin d'une activité structurée et très stable limitent également le choix des activités, variant la plupart du temps d'une séance à l'autre. Ainsi, plusieurs éléments de preuve ont montré que l'AP peut permettre d'améliorer les contacts sociaux, les liens amicaux et d'augmenter les capacités motrices dans l'autisme (Jones et al., 2017). La motricité, fréquemment affectée chez les enfants autistes, pourrait aussi être le facteur d'un engagement moins fréquent dans l'activité physique (Srinivasan et al., 2014). Les enfants autistes présentent également des troubles sensoriels fréquents pouvant limiter leur pratique sportive : ils ont en effet la particularité d'être hypo ou hypersensibles. De fait, une activité bruyante dans un gymnase, ou une luminosité trop importante en extérieur, sera évitée par les enfants autistes, limitant considérablement le choix d'activités.

Enfin, il est donc possible de retenir que les enfants autistes sont plus sédentaires que des enfants à développement typique (Benson et al., 2019). Cette sédentarité pourrait être un facteur explicatif de leurs troubles du sommeil (Benson et al., 2019). La proportion d'enfants autistes ne parvenant pas à pratiquer 60 minutes d'AP par jour (recommandations OMS) est plus de 2,5 fois supérieure à celle des enfants à développement typique (Meneer and Ernest, 2020). Les enfants autistes se caractérisent par un mode de vie inactif par rapport à leurs pairs au développement typique, ils se complaisent dans des temps d'isolement et souvent restreints à leur centre d'intérêt (Scharoun et al., 2017). En outre, de nombreux obstacles, qu'ils soient individuels, sociaux ou communautaires, rendent la participation à l'AP plus difficile pour les enfants autistes (Westby, 2020, Must et al., 2015). Afin de proposer une pratique physique adaptée au profil de ces enfants peu actifs, il est essentiel d'identifier les liens entre le niveau d'AP et les

caractéristiques du sommeil chez les enfants autistes, pour améliorer la qualité de sommeil de ces enfants. La meilleure connaissance de ces liens devrait aussi permettre de faire des propositions plus ciblées sur l'intérêt à programmer l'AP dans les programmes de prises en charge des troubles du sommeil de l'enfant autiste.

Nous pouvons donc retenir de la littérature les points suivants :

- Les enfants autistes seraient moins actifs physiquement que des enfants sans autisme.
- Il existe chez les enfants autistes une prévalence importante de troubles du sommeil (grande latence d'endormissement, nombreux éveils nocturnes, temps total de sommeil moindre).
- La pratique d'une AP régulière aurait un impact positif sur la qualité du sommeil.

Ces liens entre sommeil et volume d'AP sont donc l'objet de la deuxième étude de ce travail de thèse.

3. Article 2

Dans cette publication, l'objectif du travail a porté sur l'analyse de l'effet du niveau d'activité physique sur le sommeil d'enfants autistes. Cette étude met en évidence les liens existants entre le niveau d'AP quotidien et les troubles du sommeil chez les enfants autistes.

Le manuscrit suivant a été publié dans la revue Sports (Basel, 2021 Jun 24 ; 9 (7) : 91. <https://doi.org/10.3390/sports9070091>).

Titre : *"Effets du volume d'activité physique quotidienne sur les caractéristiques du sommeil chez des enfants avec troubles du spectre autistique"*

Contexte : Des problèmes de sommeil ont été rapportés chez les enfants avec troubles du spectre autistique. L'une des méthodes proposées pour améliorer les caractéristiques du sommeil repose sur l'activité physique.

Objectif : Évaluer les caractéristiques du sommeil et l'effet du niveau d'AP sur la qualité du sommeil chez les enfants avec autisme en comparaison à des enfants témoins.

Méthodes : Cinquante garçons avec TSA (TSA ; $10,8 \pm 2,6$ ans) et 18 témoins (CONT ; $10,1 \pm 2,2$ ans) ont porté un accéléromètre pendant cinq jours consécutifs pour obtenir des mesures des d'activité physique et du sommeil.



Résultats : Des différences significatives sont observées entre les groupes TSA et CONT. Dans le groupe TSA, il a été montré :

- Une résistance au réveil significativement plus élevée ($p < 0,05$).
- Un temps total consacré à l'AP et un nombre de pas quotidiens significativement plus faibles ($p < 0,05$).
- Un temps sédentaire significativement plus élevé ($p < 0,01$).
- En utilisant une analyse en composantes principales et une analyse de classification hiérarchique, nous avons observé trois clusters. Deux d'entre eux présentaient les mêmes indices de mauvaise qualité de sommeil mais avec deux profils opposés d'AP, soit un volume d'AP insuffisant (cluster 1, temps total d'AP = 75,1 min ; pas quotidiens : 7704) ou un volume d'AP important (cluster 3, temps total d'AP = 222,1 min ; pas quotidiens : 17164). Le cluster 2 était caractérisé par une participation modérée à l'AP et par des enfants présentant les meilleurs indices de sommeil (temps total d'AP = 166,8 min ; pas quotidiens : 12718).

Conclusion : L'effet dose-réponse de l'exercice sur le sommeil peut indiquer de grandes différences individuelles, mais les présentes conclusions sont importantes pour prévenir les comportements sédentaires ou pour corriger la suractivité qui pourrait nuire à la qualité du sommeil chez les enfants avec TSA.

Article

Effect of Daily Physical Activity on Sleep Characteristics in Children with Autism Spectrum Disorder

 Thai Duy Nguyen , Michel Guinot and Véronique-Aurélié Bricout * 

HP2, Inserm U1300, CHU Grenoble Alpes, Université Grenoble Alpes, 38000 Grenoble, France; thainguyenduy@hotmail.com (T.D.N.); mguinot@chu-grenoble.fr (M.G.)

* Correspondence: VBricout@chu-grenoble.fr; Tel.: +33-0476-7672-96; Fax: +33-0476-7689-21

Abstract: Background. Sleep problems have been reported in children with autism spectrum disorder (ASD). One of the methods proposed to improve sleep characteristics is based on physical activity (PA). **Objective.** To assess characteristics of sleep and the effect of PA level on sleep quality in children with ASD compared to controls. **Methods.** Fifty boys with ASD (ASD; 10.8 ± 2.6 years) and 18 controls (CONT, 10.1 ± 2.2 years) wore an accelerometer device for five consecutive days to obtain measures of activity and sleep characteristics. **Results.** Some significant differences were reported between ASD and CONT groups. Wake-up time resistance was significantly higher ($p < 0.05$) in ASD. Total time for PA, and daily steps number were significantly lower in the ASD group ($p < 0.05$). Time for sedentary behavior was significantly higher ($p < 0.01$) in the ASD group. Using a principal component analysis and an agglomerative hierarchical analysis, we observed three clusters. Two showed the same poor-quality indices of sleep but two opposing profiles of PA, either an insufficient PA volume (cluster 1, Total time PA = 75.1 min; Daily steps: 7704) or an important PA volume (cluster 3, Total time PA = 222.1 min; Daily steps: 17,164). Cluster 2 was characterized by moderate participation in PA and children with the best sleep indices (Total time PA = 166.8 min; Daily steps: 12,718). **Conclusion.** The dose–response effect of exercise on sleep may indicate large individual differences but the present findings are important to prevent sedentary behaviors or to correct over-activity that could be detrimental to the sleep quality in children with ASD.

Keywords: autism spectrum disorders; sleep disorder; physical activity; cluster analysis



Citation: Nguyen, T.D.; Guinot, M.; Bricout, V.-A. Effect of Daily Physical Activity on Sleep Characteristics in Children with Autism Spectrum Disorder. *Sports* **2021**, *9*, 91. <https://doi.org/10.3390/sports9070091>

Academic Editor: Eric E. Hall

Received: 5 May 2021
Accepted: 17 June 2021
Published: 24 June 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Autism spectrum disorders (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by core clinical features such as social communication difficulties and restricted, as well as repetitive behaviors [1]. Sleep problems are a prominent feature in children with ASD because they lead to deleterious impacts on day-to-day life, and behavioral, emotional, and academic achievement [2]. Sleep plays an important role in both the physical and intellectual development of all children. It helps to improve concentration, cognition and memory [2] and it contributes to the processes of homeostasis [3]. Maintaining the sleep quality of children is thus vital for high levels of mental and physical performance, and for general well-being.

Sleep disorders are one of the most common comorbidities reported in ASD children, occurring in up to 80% of children with ASD compared to 20–40% of typically developing children [4–6] including insomnia, circadian rhythm disturbances [5], difficulty falling asleep, restless sleep and frequent waking [7]. Most comparison studies of sleep based on objective (actigraphy, polysomnography) or subjective (questionnaires) measures have shown poorer sleep parameters in children with ASD than their typically developing peers [4]. Sleep education, environmental changes, behavioral interventions, and exogenous melatonin medication are proposed for promoting and improving sleep quality in children with ASD [8]. Physical activity (PA) is also known to be an effective,

non-pharmacological approach and recommended as an alternative or complementary to existing therapies in improving sleep efficiency [9–11]. Active participation in PA helps to increase total energy expenditure, and to improve neuropsychological performance and sleep quality indexes [9,12]. Relationships have frequently been found between sleep and physical activity, with positive effects on health, mood, behavior and mental health [3]. Several studies have investigated the effects of exercise in children and adults with ASD. They show clear evidence that exercise improves attention, concentration and organizational skills [2,13].

Nevertheless, children with ASD have fewer opportunities to practice PA because of impairments in their social interactions and communication skills [13,14], even though the PA benefits on their behavioral problems have been demonstrated [2,13]. The contribution of PA in improving sleep quality and cognition among children with ASD has shown its benefits in various studies [11,15,16].

However, many children with ASD (50%) are not engaged in PA with moderate to vigorous intensity for at least 60 min per day as recommended and are characterized by sedentary behaviors [9,12]. Other studies have also indicated that children with ASD have an inactive lifestyle compared to their typically developing peers [15]. These children were less motivated to participate in PA, which resulted in an increased risk of sedentary behaviors, overweight or obesity [16]. Besides, there are many barriers such as individual, social, and community ones that make PA participation more difficult for children with ASD [17]. However, improved PA is an important challenge of concern for children with ASD. Regular PA supports their motor development, improves their physical fitness, and stimulates their social skills and behavior.

The relationship between sleep and PA is still not fully understood and controlled. Patterns of sleep and PA suggest that being physically more active tends to lead to healthier sleep in children with ASD [18]. Some studies have also revealed a significant improvement in sleep efficiency, sleep onset latency, sleep duration, and wake after sleep onset when PA is increased, especially for these children [19]; however, other studies have also reported the deleterious effects of excessive PA on sleep indices [11]. For example, the time of day at which PA is performed could have negative effects on sleep (e.g., the child's level of excitement might persist and delay falling asleep if PA is less than 4 h before sleep) [11]. Although evidence strongly suggests that PA is beneficial to all children, this is even more significant for children with ASD due to the difficulties that limit their participation in PA [19].

Considering the sleep benefits obtained from participation in PA, it is essential to clearly understand the effects of PA on sleep in this population. In addition, determining what level of PA is appropriate to promote sleep quality in children with ASD is relevant to the successful management of sleep problems. In this context, it has been reported that vigorous PA can reduce sleep onset latency and total sleep time [6]. Thus, PA could have positive impacts on sleep quality by adjusting factors such as level, intensity and duration of the exercise [6,10].

Moreover, the heterogeneous clinical signs that characterize ASD make it difficult to address the management of sleep disorders in children with autism, and the interest to promote PA in this management. In this context, the use of cluster analysis could be an interesting approach to classifying a wide range of information into significant and interesting classes. It is a data reduction tool that creates subgroups that are more understandable than individual variables. It examines the full complement of inter-relationships between variables. Therefore, our study aimed to compare sleep and PA level characteristics in children with ASD to controls, and to assess the effect of PA on sleep quality in children with ASD, with a cluster analysis.

2. Methods

This study was approved by the local Ethics Committee of the Hospital (N°A00-865 40), registered on the Clinicaltrials.gov registry (N°CT: 02830022) and was conducted according to the Declaration of Helsinki.

2.1. Subjects

Each subject and parent received written and oral information. They agreed to participate and signed a consent form. Sixty-eight boys volunteered to participate in the study: 50 children with ASD (ASD; 10.8 ± 2.6 years; 7 to 17 years) and 18 controls (CONT; 10.1 ± 2.2 years; 7 to 17 years; Table 1), all of them were attending regular schools. The control children were typically developing children recruited from different local schools. They were active children who were free to participate or not in physical activity but were not involved in competitive sports.

Diagnosis of ASD was performed in early childhood by experienced physicians and psychologists, according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition criteria [1]. The subjects were also assessed with the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) [20]. Intellectual Quotient (IQ) was estimated using the Wechsler Intelligence Scale for Children, 4th edition [21]. The IQ criterion for the children was $IQ > 70$, excluding children with intellectual disabilities ($IQ < 70$). Following the ethical guidelines, IQ scores and ADOS results were not provided to researchers. However, score certifications with $IQ > 70$ for all ASD children in this study were confirmed by a clinical psychologist with experience in diagnosing children with ASD. All children had an initial medical check-up to verify the absence of infectious diseases and to review any medication the children were taking. Children with psychiatric disorders or comorbid medical, exercise contraindications for exercise and those taking medication were excluded from the study [22]. Initially, 73 boys were recruited but only 68 were retained in this study because 3 CONT and 2 children with ASD failed to obtain results due to their non-cooperation in wearing the accelerometer device.

2.2. Actigraphy

Each participant wore the accelerometer monitoring device (Sensewear[®] Pro Armband 3, Body media, Pittsburgh, PA, USA) for five consecutive weekdays (Monday to Friday). Inclusion criteria for the actigraphy monitoring required that child tolerated the wrist device placement during the study. Participants and their parents completed daily diaries to distinguish periods in which participants did not wear the accelerometer (shower or bath, swimming or other water activities). The analysis did not include those periods. The monitoring device used in this study was a biaxial accelerometer, worn on the right arm triceps. It estimated energy expenditure based on algorithms from measured parameters such as heat flux, galvanic skin response, skin temperature, near-body temperature, and demographic characteristics such as sex, age, height, weight.

This device can measure sleep parameters such as sleep time, sleep latency, wake up time, wake after sleep onset and sleep efficiency. It was also used to calculate the parameters related to PA such as the time for PA with different levels (sedentary, moderate, and vigorous) and energy expenditure for PA. PA with an energy expenditure between 3 and 6 Mets was categorized as moderate, $PA > 6$ Mets and < 9 Mets as vigorous, and $PA > 9$ Mets as strongly vigorous.

2.3. Child Sleep Diary and Questionnaires

Child sleep diary: Children and/or their parents recorded information related to sleep each night. This included bedtime (the time when the children went to bed each evening), wake up time (the time when the children woke up each morning), and sleep time (duration sleep time of the children each night based on the parents' estimation).

The children's sleep habits questionnaire (CSHQ): The CSHQ was developed by Owens et al. [23]. This is the most used questionnaire to evaluate the sleep of children with ASD. CSHQ includes 45 items that are score-rated from 1 to 3 and divided into eight subscales (bedtime resistance, sleep onset delay, sleep duration, sleep anxiety, night waking, parasomnias, sleep-disordered breathing and daytime sleepiness). The CSHQ total score was calculated and compared with the threshold value of 41. If CSHQ total score was higher than 41, it indicated the presence of sleep disorders or low sleep quality.

The physical activity questionnaire for children (PAQ-C; [24]): PAQ-C contains 9 items with scores rated from 1 to 5. For this study, it provided general estimations of the level of PA and sedentary activities of the children over the past seven days. The final PAQ-C summary score was calculated to reflect PA levels: Light (score = 1), Moderate (score = 2–4), and Vigorous (score = 5).

3. Statistics

The data collected from the monitoring device were extracted by a specialized software (Sensewear Software, Version 7.0, Pittsburgh, PA, USA). The average value of weekdays (WD, Monday to Friday) for each child was calculated (Table 2). Results are given as mean \pm standard deviation (SD). The first objective was to compare children with ASD to CONT (with a Student's *t*-test after having checked the conditions for the suitable application of parametric or non-parametric tests). An effect size (Cohen's *d* value) was also calculated and added for each significant result. A *d* value of around 0.2 is described as a "weak" effect, 0.5 as "medium" and 0.8 as "strong".

Significance was accepted when the *p*-value was lower than 0.05. The second objective was to assess the effect of PA level on sleep quality in children with ASD. For this purpose, a principal component analysis (PCA) and an agglomerative hierarchical cluster analysis (AHCA) were performed on data obtained by actigraphy (R software®, version 4.0). AHCA is a method used to bring all observations into a cluster and build a hierarchy of clusters. The image obtained gives an overall view of the relationship between all the collected data [25]. The PCA was supplied with the normalized version of the original predictors. Here, normalization and centralization of the data by the feature scaling method were first applied [26]. In this part of our study, we had $n = 50$ observations (50 children with ASD) and $p = 10$ predictors (5 predictors related to PA data and 5 predictors related to sleep data from actimetry), therefore respecting the application rule for PCA: 5 observations per 1 predictor. We used the elastic net method, which simultaneously permits automatic selection of pertinent variables. It can also select groups of correlated variables [27]. The 10 predictive variables selected were:

- Total bed time (a1)
- Sleep duration (a2)
- Sleep quality index (3)
- Sleep latency (a5)
- Wake-up time resistance (a6)
- Total time for PA (a13)
- Time for sedentary behavior (a14)
- Time for MVPA (moderate to vigorous PA) (a16)
- Time for vigorous PA (a17)
- Daily steps number (a19).

A factor map was also proposed. This graphical representation shows the partition of our data into different clusters and classifies each child, using different colors, in order to indicate the membership of specific items from different clusters. Based on these observations, an average score was calculated in each cluster, using the following method for each variable: a score of 3 was assigned to the most favorable observation, and a score of 1 to the least favorable value. A subtotal was finally calculated for the sleep and PA variables. With these scores, it was possible to define a label to characterize each cluster (Table 3).

4. Results

Demographic data, questionnaire results, sleep and PA variables are presented in Table 1. There was no statistical difference in demographic characteristics between the two groups (Table 1). The PAQ-C and CSHQ results showed that children with ASD had significantly altered scores compared to CONT children with regard to their PA and sleep characteristics (Table 1). In both groups, the questionnaire-estimated sleep duration

compared to the sleep duration measured by actigraphy was significantly higher (+2.5 h; $p < 0.001$).

Table 1. Demographic data and characteristics of sleep and PA by questionnaire.

		ASD	CONT	D Value
Demo-graphic	Age (years)	10.8 ± 2.6 (7–17)	10.1 ± 2.2 (8–17)	0.07
	Weight (kg)	39.2 ± 15.7 (15.4–90.0)	35.7 ± 13.0 (22.2–79.8)	0.11
	Height (cm)	147.2 ± 16.0 (114–180)	143.8 ± 14.7 (124–188)	0.02
	BMI (kg/m ²)	17.5 ± 3.8 (11.8–33.3)	16.7 ± 2.1 (13.1–22.6)	1.51
Survey	PAQ-C score	2.6 ± 0.7 (1.1–3.8)	3.2 ± 0.6 (2–4.2) **	0.78
	CSHQ score	47.8 ± 6.5 (37–65)	44.4 ± 4.5 (39–52) *	0.47
	Sleep duration (h; questionnaire)	9.5 ± 1.2 (7.5–12)	9.5 ± 1.0 (8.5–10.5)	0.04
	Sleep duration (h; actigraphy)	7.00 ± 0.8 (4.9–8.5) ^{EE}	7.1 ± 0.7 (5.7–8.3) ^{EE}	0.05

Values are mean ± SD; (min–max values). ASD: children with autism spectrum disorders; CONT: control; BMI (body mass index); PAQ-C: The physical activity questionnaire for children; CSHQ: The children's sleep habits questionnaire; h: hours. ^{EE} $p < 0.001$: significantly different between sleep duration by questionnaire and actigraphy. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$: significantly different between ASD and CONT: independent t-test significantly different between ASD and CONT.

Regarding sleep and PA variables, some significant differences were observed between the ASD and CONT groups. Wake-up time resistance was significantly higher ($p < 0.05$; Table 2) in ASD compared to CONT children. MVPA energy expenditure, total time for PA, time for MVPA, vigorous and strong vigorous PA and number of daily steps were significantly lower in the ASD group ($p < 0.05$; Table 2). Time for sedentary behavior was significantly higher ($p < 0.01$; Table 2) in the ASD group.

Table 2. Characteristics of sleep and PA by actimetry.

		ASD	CONT	D Value
Sleep variables	Total wearing time of actimeter	23.4 ± 0.4	23.0 ± 0.7	0.06
	Total bed time (h)	9.6 ± 0.7	9.9 ± 0.8	0.48
	Sleep duration (h)	7.0 ± 0.9	7.1 ± 0.8	0.12
	Sleep quality index (%)	74.9 ± 7.1	74.4 ± 7.4	0.08
	Bedtime resistance (min)	12.8 ± 7.0	10.5 ± 4.4	0.31
	Sleep latency (min)	13.6 ± 9.7	15.9 ± 6.6	0.21
	Wake-up time resistance (min)	1.4 ± 3.0	0.2 ± 0.4 **	0.44
	Awakening latency (min)	15.5 ± 8.6	19.3 ± 6.7	0.43
Wakening after sleep onset (min)	113.0 ± 41.0	126.7 ± 49.3	0.31	
Physical activity	Total energy expenditure (kCal)	1602 ± 566	1650 ± 594	0.07
	MVPA energy expenditure (kCal)	430 ± 237	594 ± 272 *	0.61
	Total time for PA (min)	158 ± 77	216 ± 59 **	0.77
	Time for sedentary behavior (min)	1282 ± 77	1223 ± 61 **	0.77
	Time for MVPA (min)	156 ± 75	209 ± 59 *	0.72
	Time for vigorous PA (min)	20 ± 21	42 ± 19 ***	0.96
	Time for strong vigorous PA (min)	2 ± 3	6 ± 6 *	0.86
	Daily steps number	12,658 ± 4833	15,739 ± 3286 *	0.58

Values are mean ± SD. ASD: children with autism spectrum disorders; CONT: control; h: hours; min: minutes; MVPA: moderate to vigorous physical activity (see methods). * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$: significantly different between ASD and CONT.

The PCA was applied to the ASD group, on the ten significant variables that helped explain 65.6% of the variance on the first two dimensions (45% and 20.6%), which was a satisfactory outcome. In the biplot representation (Figure 1), a child on the same side of a given variable obtained the best score for this variable. A low value for this variable was attributed to a child on the opposite side. For example, a child positioned near item a2 (such as child #7) presented a mean sleep duration of 7 h 15, and a child on the opposite side (such as child #45) presented a mean sleep duration of 5 h 38.

The upper left quarter included children with long sleep duration and total time in bed, while the lower right quarter included children with very short sleep duration. In the lower left quarter were the children who had high sedentary behaviors, on average 2 h 50 min higher than children in the upper right quarter.

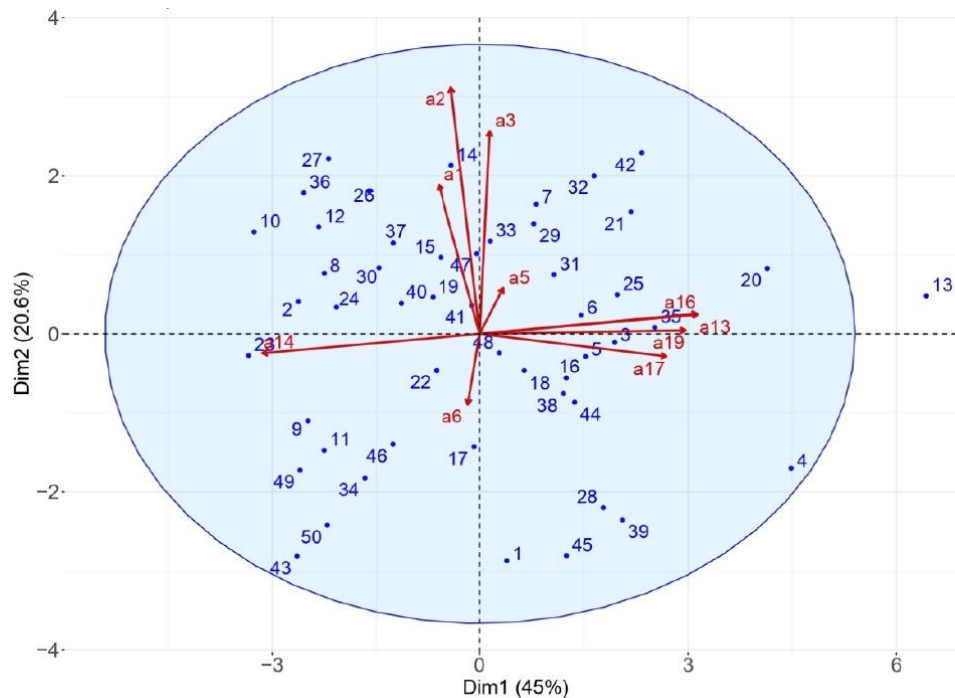


Figure 1. Principal component analysis (PCA) biplot. Dim: dimension. Children are represented from 1 to 50 and 10 predictive variables with the letter a, such as total bed time on (a1); sleep duration (a2); sleep quality index (a3); sleep latency (a5); wake-up time resistance (a6); total time for PA (a13); time for sedentary behavior (a14); time for MVPA (a16); time for vigorous PA (a17); daily steps number (a19).

The agglomerative hierarchical cluster analysis allowed the classification of children based on sleep and PA characteristics. This analysis ranked each child on a factor map, using different colors. On this representation (Figure 2), three clusters were obtained that successfully classified the children into:

- Cluster 1 (pink): A total of sixteen children with ASD were included in this cluster. They were characterized by limited participation in PA with very low values for the variables: MVPA energy expenditure, total time for PA, time for moderate PA, time for vigorous PA, and daily steps number. Also, these children were the most sedentary. They had the highest value for sleep latency, but other sleep characteristics were average.
- Cluster 2 (saffron yellow): A total of seventeen children with ASD were included in this cluster. This cluster was characterized by children with moderate participation in PA and who had the best sleep indices. They also reached the highest score for total bed time, sleep duration, sleep quality and middle score for physical activity.
- Cluster 3 (blue): A total of seventeen children with ASD were included in this cluster. This cluster was characterized by children with active participation in PA and poor-quality sleep. They had the highest value for daily steps number, total time for PA,

time for moderate PA, and time for vigorous PA. They had the shortest sleep duration, with significant sleep latency and wake after sleep onset. Their sleep quality index was the lowest of the 3 clusters.

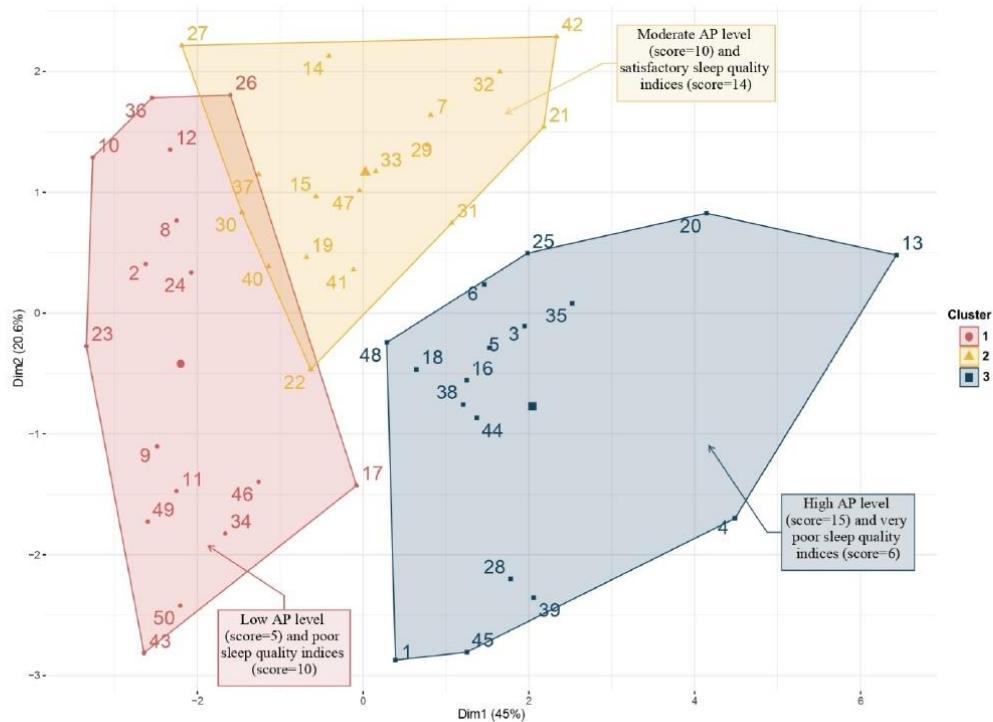


Figure 2. Factor map obtained by agglomerative hierarchical cluster analysis (AHCA) in ASD group.

In this graphical representation, one child with ASD (#13) was classified outside of these clusters. The child #13 was characterized by a total of daily steps two times higher than the group average (25,620 vs. 12,354 steps/24 h). He had the highest time for vigorous PA (118 vs. 18 min/24 h in mean), strong vigorous PA (16 vs. 2 min/24 h in mean). Associated with these PA characteristics, he showed altered sleep variables with a sleep duration of 7 h per night, a sleep latency of 19 min (vs. 13.6 ± 9.7 in mean), a bedtime resistance of 18 min (vs. 12.8 ± 7.0 in mean) and an awakening latency of 24 min (vs. 15.5 ± 8.6 in mean).

Representation with the factor map allowed us to specifically localize the position of one subject within its own cluster and the neighboring cluster. Thus, subject #32 was in cluster 2, but some of his characteristics were similar to cluster 1. Subject #30 belonged to cluster 1, but also presented one (or more) of the characteristics of cluster 2. In contrast, none of the children in clusters 1 and 2 had PA or sleep characteristics classified identical to cluster 3.

Table 3. Average score in each cluster for all variables used in agglomerative hierarchical cluster analysis.

SLEEP VARIABLES	Cluster 1 (Pink)		Cluster 2 (Yellow)		Cluster 3 (Blue)	
	Mean	Score	Mean	Score	Mean	Score
Total bed time on (h)	9.6	2	10.0	3	9.2	1
Sleep duration (h)	6.8	2	7.7	3	6.5	1
Sleep quality index (%)	72.8	2	79.6	3	72.5	1
Sleep latency (min)	15.1	1	11.3	3	14.8	2
Wake-up time resistance (min)	1.1	3	1.4	2	1.8	1
Total score for sleep variables	-	10	-	14	-	6
PA VARIABLES	Mean	Score	Mean	Score	Mean	Score
Total time for PA (min)	75.1	1	166.8	2	222.1	3
Time for sedentary behavior (min)	1365.0	1	1272.6	2	1218.2	3
Time for MVPA (min)	74.6	1	164.8	2	217.6	3
Time for vigorous PA (min)	6.2	1	15.0	2	36.6	3
Daily steps number	7703.8	1	12,718.5	2	17,163.8	3
Total score for PA variables	-	5	-	10	-	15

ASD: children with autism spectrum disorders; CONT: control; h: hours; min: minutes; MVPA: moderate to vigorous physical activity.

5. Discussion

The present study focused on the sleep and physical activities assessments of children with ASD to evaluate the effect of PA level on sleep quality in children with ASD. As already reported by many authors, our results confirmed that children with ASD showed poor sleep indices related to PA level [11,16,18,19,28–30]. The recommended amount of sleep needed for optimal health, as suggested by pediatric experts, is 8 to 10 h of sleep for all children, with or without ASD. Nevertheless, some studies have reported shortened total sleep duration associated with difficulty falling asleep, frequent night-time awakening, and early morning awakening in children with ASD [4,5,7,29]. These sleep disorders occurred in 44% to 83% of children, which represents a major problem for parents [4]. In addition, these children have decreased levels of PA compared to their typically developed peers, even though a number of studies have provided convincing evidence of the benefits of physical activity on health and sleep quality in these two populations [3,26,30]. PA and sleep influence each other through multiple complex interactions in both physiological and psychological processes [3]. PA is usually considered as beneficial for improving sleep quality [31].

Within the scope of this study, the effect of PA level on sleep quality in CONT and children with ASD was evaluated. The comparison between the two groups showed some differences in PA indices. Children with ASD were much less active than CONT children, specifically in moderate-to-vigorous physical activity and tended to show increased sedentary behaviors. This observation was mentioned in recent studies [30,32], but more MVPA and less sedentary behavior were associated with better quality sleep [30]. A previous review reported that the time spent in MVPA of children with ASD was 34–166 min/day (Jones et al., 2017). In our study, our results were precisely in this range (142–154 min/day), but time for MVPA was significantly lower for ASD children compared to CONT (-53 min, $p < 0.05$). However, some studies have showed that for every additional hour of time for MVPA, beneficial effects on sleep have been observed, for example, sleep onset advanced by 18 min, sleep duration increased by 10 min and sleep efficiency by 0.6% [30].

Children with ASD practiced enough PA even though these practices were always significantly less than the ones from CONT children. Many studies have identified the reasons for these low PA values: fewer clubs to practice sports, fewer associations that welcome children, fewer people trained to supervise children in sports clubs, but there are also many parental barriers (economic, temporal and emotional) [19,33,34]. Although children with ASD were practicing less PA than CONT, they were following the World Health Organization recommendations, particularly with regard to MVPA (60 min per

day) on weekdays [33]. Moreover, these differences could not be attributed to differences in accelerometer wear time since no significant differences were found between the two groups (Table 2). The children correctly wore the device without any withdrawal or even sensory problem, and the identical values in our two groups confirmed perfect adherence to the study. This device is widely used to assess PA variables for children with ASD [34]. Numerous studies have also shown interest in using this device to better evaluate sleep characteristics because it allows objective measurements. Thus, an exciting finding was observed while comparing the results of the data recorded by the actigraphy and those reported by the parents (questionnaire; Table 1). Parents' estimated sleep time was always significantly higher than sleep time measured by the accelerometer, with a mean difference of 2.5 h in both groups. This demonstrated that the children did not go to sleep according to the schedule that their parents set. Furthermore, the analysis of the CSHQ questionnaire confirmed that ASD children have significantly impaired sleep compared to CONT. Hering et al. reported significant differences in parental evaluation of night-time awakening, and early morning awakening in children with ASD as compared with typically developing control [35]. These authors stated that "Parental oversensitivity to sleep disturbances of the autistic children may explain this phenomenon", even though these differences were not found with actimetry assessments.

In ASD, possible effects of PA on sleep have been reported by several authors. PA might have a positive or negative effect on sleep quality [6,11]. It has recognized effects on mental health, by reducing anxiety and depression, which are sources of insomnia [36]. In addition, it promotes thermoregulatory mechanisms, a key element in sleep induction. Indeed, the drop of temperature after PA or during recovery is essential for falling asleep [37].

Therefore, it is essential to understand how PA level can have a positive impact on sleep. The PCA, followed by an AHCA in the ASD group allowed us to classify the children into three clusters in which we observed distinct PA and sleep characteristics. Cluster 1 and cluster 3 showed the same poor-quality of sleep but also two opposing profiles of PA (insufficient PA or important PA). Cluster 2 showed moderate participation in PA and children who have the best sleep indices.

Moderate physical activity and good-quality sleeping habits could conversely be beneficial and trigger a virtuous circle that improves health [38]. Moderate PA and MVPA were reported to enhance sleep quality by decreasing sleep latency, and wake after sleep onset (Master et al., 2019). This suggestion was in line with results reported in a comprehensive review of studies about the effect of PA on sleep quality with different PA intensities [10]. In our study, we observed that insufficient or excessive physical activity had a negative impact on the quality and quantity of sleep. Although sedentary lifestyle has often been reported to explain this sleep alteration, it has less often been established that an excess of PA could be so deleterious [6,10]. Some authors have reported this same observation in a clinical case study [6,11], and this was also confirmed with child #13, who had significant PA but impaired sleep latency, bedtime resistance and awakening latency. These previous studies [6,11] concluded that regular, well-dosed PA was most appropriate to ensure quality of sleep.

In ASD, where sleep disorders are major, this information could be very important. PA is a simple, inexpensive intervention, whose benefits on the core-symptoms of ASD are significant. In cluster 1, we can also observe that the children in this group are the oldest and have the higher BMI. These two factors are known to have an impact on the level of physical activity. The higher the BMI, the lesser PA practiced, and the more sedentary time spent in the PA. Moreover, several studies have shown that the level of PA decreases in adolescents compared to younger children. Age is considered a critical factor affecting PA, with younger age being linked with higher PA [28,39]. On the other hand, sedentary habits, physical activity, self-determined motivation, motor skills, and sleep patterns affects the PA levels of children with ASD [14,26,35]. PA is an important factor for health in populations with autism spectrum disorders, and the benefits of physical activities for children with

ASD have been studied [28,33]. It has been found that regular PA helps to improve a number of deficits in children with ASD. In addition, some studies have reported that several of the benefits derived from PA are related to mental and psychosocial wellbeing (cognitive and adaptive abilities).

Finally, our study shows some strengths and limitations. Firstly, in order to increase the statistical power and confidence in the generalizability of the results related to PCA and AHCA, there is a need for higher recruitment of subjects. Secondly, because only boys with IQ > 70 were included in our study, it is necessary to reproduce the same work with children with more severe ASD. Future research should also consider a group with girls, and subgroups examining older or younger children with ASD. The strong points of this work include the use of objective methods of sleep and PA evaluation coupled with questionnaires, and the application of original statistical methods.

6. Conclusions

This study confirmed the difference in PA level and sleep characteristics in children with ASD compared to controls. It indicated that ASD children tend to have low participation in PA and more sedentary behaviors than typically developed children. The dose–response effect of PA on sleep characteristics may indicate large individual differences, but with the present classification obtained by relevant methods (PCA and AHCA), it could be possible to inform parents about the type and the volume of PA in order to prevent sedentary behaviors of children with ASD or to reduce their PA to prevent it from becoming deleterious to sleep.

The novelty of our study was that we assessed and classified what level of physical activity may impact sleep characteristics of children with ASD. Classification methods based on PCA and AHCA are not new statistical methods, but it was their use in this ASD population that allowed us to better understand the effects of PA level on children's sleep and to define three clusters, which was new. The need to classify autism heterogeneity (concept of spectrum) has gained importance with the development of better care of individuals with ASD characteristics. This classification highlighted the disparity in clinical, physiologic, and pathologic markers in ASD.

Physical activity could be used as a non-pharmacological method to improve sleep disorders in ASD children, but the nature and the magnitude of this PA needs to be properly planned. Future studies shall clarify the mechanism of PA level effect on sleep quality.

Author Contributions: V.-A.B. conceptualized and designed the study, performed the data collection, carried out the initial analyses, and drafted the initial manuscript. M.G. was the medical practitioner in charge of the medical follow-up. T.D.N. carried out all the statistical analyses, and drafted the initial manuscript and critically reviewed the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the local Ethics Committee of the Hospital (N°A00-865 101 40), registered on the Clinicaltrials.gov registry (N°CT: 02830022).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to medical characteristic of these data that represent privacy data.

Conflicts of Interest: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

References

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed.; American Psychiatric Association: Arlington, VA, USA, 2013.
2. Pan, C.; Chu, C.; Tsai, C.; Sung, M.; Huang, C.; Ma, W. The impacts of physical activity intervention on physical and cognitive outcomes in children with autism spectrum disorder. *Autism* **2017**, *21*, 190–202. [[CrossRef](#)]
3. Chennaoui, M.; Arnal, P.J.; Sauvet, F.; Leger, D. Sleep and exercise: A reciprocal issue? *Sleep Med. Rev.* **2015**, *20*, 59–72. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Lugo, J.; Fadeuilhe, C.; Gisbert, L.; Setien, I.; Delgado, M.; Corrales, M.; Richarte, V.; Ramos-Quiroga, J.A. Sleep in adults with autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2020**, *38*, 1–24. [[CrossRef](#)]
5. Gunes, S.; Ekin, O.; Feyzioglu, A.; Ekin, N.; Kalinli, M. Sleep problems in children with autism spectrum disorder: Clinical correlates and the impact of attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2019**, *15*, 763–771. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Stutz, J.; Eiholzer, R.; Spengler, C. Effects of evening exercise on sleep in healthy participants: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* **2019**, *49*, 269–287. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Krakowiak, P.; Goodlin-Jones, B.; Hertz-Picciotto, I. Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: A population based study. *J. Sleep Res.* **2008**, *17*, 197–206. [[CrossRef](#)]
8. Tse, A.C.Y.; Lee, P.H.; Zhang, J.; Lai, E.W.H. Study protocol for a randomised controlled trial examining the association between physical activity and sleep quality in children with autism spectrum disorder based on the melatonin-mediated mechanism model. *BMJ Open* **2018**, *8*, e020944. [[CrossRef](#)]
9. Menear, K.S.; Ernest, J.M. Comparison of Physical Activity, TV/Video Watching/Gaming, and Usage of a Portable Electronic Devices by Children With and Without Autism Spectrum Disorder. *Matern. Child Health J.* **2020**, *24*, 1464–1472. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Wang, F.; Boros, S. The effect of physical activity on sleep quality: A systematic review. *Eur. J. Physiother.* **2019**, 1–8. [[CrossRef](#)]
11. Bricout, V.A.; Pace, M.; Guinot, M. Sleep and Physical Activity in Children with Autism Spectrum: About 3 Clinical Cases. *Austin J. Autism Relat. Disabil.* **2018**, *4*, 1049–1052.
12. Parrish, A.-M.; Tremblay, M.S.; Carson, S.; Veldman, S.L.C.; Cliff, D.; Vella, S.; Chong, K.H.; Nacher, M.; Del Pozo Cruz, B.; Ellis, Y.; et al. Comparing and assessing physical activity guidelines for children and adolescents: A systematic literature review and analysis. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* **2020**, *17*, 16. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Jachyra, P.; Renwick, R.; Gladstone, B.; Anagnostou, E.; Gibson, B. Physical activity participation among adolescents with autism spectrum disorder. *Autism* **2020**, 1362361320949344. [[CrossRef](#)]
14. Pan, C.; Tsai, C.; Chu, C.; Hsieh, K. Physical activity and self-determined motivation of adolescents with and without autism spectrum disorders in inclusive physical education. *Res. Autism Spectr. Disord.* **2011**, *5*, 733–741. [[CrossRef](#)]
15. Scharoun, S.M.; Wright, K.T.; Robertson-Wilson, J.E.; Fletcher, P.C.; Bryden, P.J. *Physical Activity in Individuals with Autism Spectrum Disorders (ASD): A Review*; InTech: London, UK, 2017.
16. Jones, R.A.; Downing, K.; Rinehart, N.J.; Barnett, L.M.; May, T.; McGillivray, J.A.; Papadopoulos, N.V.; Skouteris, H.; Timperio, A.; Hinkley, T. Physical activity, sedentary behavior and their correlates in children with Autism Spectrum Disorder: A systematic review. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0172482. [[CrossRef](#)]
17. Obrusnikova, I.; Cavalier, A. Perceived Barriers and Facilitators of Participation in After-School Physical Activity by Children with Autism Spectrum Disorders. *J. Dev. Phys. Disabil.* **2011**, *23*, 195–211. [[CrossRef](#)]
18. Benson, S.; Bender, A.M.; Wickenheiser, H.; Naylor, A.; Clarke, M.; Samuels, C.H.; Werthner, P. Differences in sleep patterns, sleepiness, and physical activity levels between young adults with autism spectrum disorder and typically developing controls. *Dev. Neurorehabil.* **2019**, *22*, 164–173. [[CrossRef](#)]
19. Tse, C.Y.A.; Lee, H.P.; Chan, K.S.K.; Edgar, V.B.; Wilkinson-Smith, A.; Lai, W.H.E. Examining the impact of physical activity on sleep quality and executive functions in children with autism spectrum disorder: A randomized controlled trial. *Autism* **2019**, *23*, 1699–1710. [[CrossRef](#)]
20. Lord, C.; Risi, S.; Lambrecht, L.; Cook, E.H., Jr.; Leventhal, B.L.; DiLavore, P.C.; Pickles, A.; Rutter, M. The autism diagnostic observation schedule-generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J. Autism Dev. Disord.* **2000**, *30*, 205–223. [[CrossRef](#)]
21. Wechsler, D. *Wechsler Intelligence Scale for Children*; The Psychological Corporation: New York, NY, USA, 2003.
22. Bricout, V.A.; Pace, M.; Dumortier, L.; Baillieul, F.; Favre-Juvin, A.; Guinot, M. Reduced Cardiorespiratory Capacity in Children with Autism Spectrum Disorders. *J. Clin. Med.* **2018**, *7*, 361. [[CrossRef](#)]
23. Owens, J.A.; Spirito, A.; McGuinn, M. The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): Psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep* **2000**, *23*, 1043–1052. [[CrossRef](#)]
24. Kowalski, K.; Crocker, P.; Donen, R. The Physical Activity Questionnaire for Older Children (PAQ-C) and Adolescents (PAQ-A) Manual. *Coll. Kinesiol. Univ. Sask.* **2004**, *87*, 1–38.
25. Köhn, H.-F.; Hubert, L.J. Hierarchical Cluster Analysis. In *Wiley StatsRef: Statistics Reference Online*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2015.
26. Venables, W.N.; Ripley, B.D. *Modern Applied Statistics with S*; Statistics and Computing; Springer: New York, NY, USA, 2002.

27. Zou, H.; Hastie, T. Regularization and variable selection via the elastic net. *J. R. Stat. Soc. B* **2005**, *67*, 301–320. [[CrossRef](#)]
28. Wachob, D.; Lorenzi, D. Brief Report: Influence of Physical Activity on Sleep Quality in Children with Autism. *J. Autism Dev. Disord.* **2015**, *45*, 2641–2646. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Bricout, V.A.; Pace, M.; Dumortier, L.; Miganeh, S.; Mahistre, Y.; Guinot, M. Motor Capacities in Boys with High Functioning Autism: Which Evaluations to Choose? *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 1521. [[CrossRef](#)]
30. Master, L.; Nye, R.; Lee, S.; Nahmod, N.; Mariani, S.; Hale, L. Bidirectional, Daily Temporal Associations between Sleep and Physical Activity in Adolescents. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 7732. [[CrossRef](#)]
31. Rosenberger, M.; Fulton, J.; Buman, M.; Troiano, R.; Grandner, M.; Buchner, D.; Haskell, W. The 24-Hour Activity Cycle: A New Paradigm for Physical Activity. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2019**, *51*, 454–464. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. McCoy, S.; Morgan, K. Obesity, physical activity, and sedentary behaviors in adolescents with autism spectrum disorder compared with typically developing peers. *Autism* **2020**, *24*, 387–399. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Tyler, K.; MacDonald, M.; Menear, K. Physical activity and physical fitness of school-aged children and youth with autism spectrum disorders. *Autism Res. Treat.* **2014**, *2014*, 312163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Pan, C.-Y.; Hsu, P.-J.; Chung, I.-C.; Hung, C.-S.; Liu, Y.-J.; Lo, S.-Y. Physical activity during the segmented school day in adolescents with and without autism spectrum disorders. *Res. Autism Spectr. Disord.* **2015**, *15*, 21–28. [[CrossRef](#)]
35. Hering, E.; Epstein, R.; Elroy, S.; Hering, E.; Epstein, R.; Elroy, S. Sleep patterns in autistic children. *J. Autism Dev. Disord.* **1999**, *29*, 143–147. [[CrossRef](#)]
36. Carek, P.J.; Laibstain, S.E.; Carek, S.M. Exercise for the treatment of depression and anxiety. *Int. J. Psychiatry Med.* **2011**, *41*, 15–28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Libert, J.-P. La régulation thermique au cours du sommeil. *Rev. Neurol.* **2003**, *159*, 6S30–6S34. [[PubMed](#)]
38. Baron, K.G.; Reid, K.J.; Zee, P.C. Exercise to improve sleep in insomnia: Exploration of the bidirectional effects. *J. Clin. Sleep Med.* **2013**, *9*, 819–824. [[CrossRef](#)]
39. Chu, C.H.; Tsai, C.L.; Chen, F.C.; Sit, C.H.P.; Chen, P.L.; Pan, C.Y. The role of physical activity and body-related perceptions in motor skill competence of adolescents with autism spectrum disorder. *Disabil. Rehabil.* **2020**, *42*, 1373–1381. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

ÉTUDE 3 : EFFETS DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE ET DU SOMMEIL CHEZ LES PERSONNES AVEC TRISOMIE 21

1. Introduction

La trisomie 21, ou syndrome de Down, fut initialement décrite en 1838 par le médecin français Jean-Etienne Esquirol, puis en 1846, le Dr Edouard Seguin, proposait une description clinique de la trisomie 21 en s'inspirant en partie des écrits de Jean-Etienne Esquirol (Seguin, 1846). En 1866, le médecin anglais John Langdon Down publiait l'article "Observations on an ethnic classification of idiots" dans la revue *London Hospital Reports* (Down, 1866) et donnait le nom "de type Mongolien" au profil des enfants T21. Il observait que ce handicap apparaissait toujours de façon congénitale, et jamais après la naissance.

Le 26 janvier 1959, les médecins français Jérôme Lejeune, Marthe Gautier et Raymond Turpin publiaient un article dans les *Bulletins de l'Académie des Sciences* (Lejeune, 1959) qui fera date dans la prise en charge des enfants avec trisomie 21. Ils y présentaient les cas de trois enfants avec le syndrome de Down, et ils démontraient que ce syndrome est provoqué par la présence d'un chromosome 21 surnuméraire. Le syndrome de Down est alors renommé "trisomie 21".

La trisomie 21 est la première anomalie chromosomique décrite chez l'homme. Il s'agit aussi du premier syndrome pour lequel un lien a été établi entre génotype et phénotype.

Définition

La trisomie 21, n'est pas une maladie mais un syndrome. Il s'agit d'un syndrome génétique, dû à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire. Une personne trisomique peut donc vivre en bonne santé, dans un état complet de bien-être physique, mental et social. Elle requiert seulement des adaptations à sa condition concernant son environnement physique, son environnement social, son organisation, le langage etc...

Épidémiologie & étiologie

La trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus courante et elle se manifeste dès le début de la grossesse. Sa prévalence est de 1 naissance sur 700, ce qui représente environ 1100 nouveaux cas par an en France, pour une population totale d'environ 60 000 personnes avec une T21. En France, le nombre de naissances d'enfants avec T21, s'abaisse grâce à des dépistages et à des diagnostics anténataux performants. Cependant, le risque de donner naissance à un enfant T21 augmente avec l'âge de la mère. Ainsi, à 20 ans, le risque de présenter une grossesse avec trisomie est de 1/2000, alors que ce risque augmente à 1/20 à 45 ans.

Aujourd'hui, il est donc rapporté en France une naissance d'enfant T21 par jour, malgré ce dépistage anténatal très bien organisé. Ce dépistage contient de nombreux examens au cours de la grossesse (interrogatoire, échographie, et examens biologiques), et surtout en cas de doute un dépistage avec des marqueurs sériques spécifiques. Grâce à ces examens, un calcul de risque est obtenu et il est alors possible de réaliser un caryotype fœtal pour établir le type de T21. Ce caryotype permet d'identifier le type précis de T21 parmi les trois formes connues que sont la trisomie libre et homogène, la trisomie en mosaïque et la trisomie par translocation. Chacune de ces trois formes se distinguent par des caractéristiques cliniques différentes. Elles sont toutes le résultat d'anomalies portées par le Chr 21.

Ce chromosome 21 exprime à lui seul 1,5% du génome humain, les informations sont ainsi portées sur 47 millions de nucléotides représentant 300 à 400 gènes qui codent pour différentes protéines. L'importance génique du chromosome 21 explique donc pourquoi ce gain de matériel génétique entraîne un déséquilibre biochimique significatif dont les conséquences sont multiples et irréversibles.

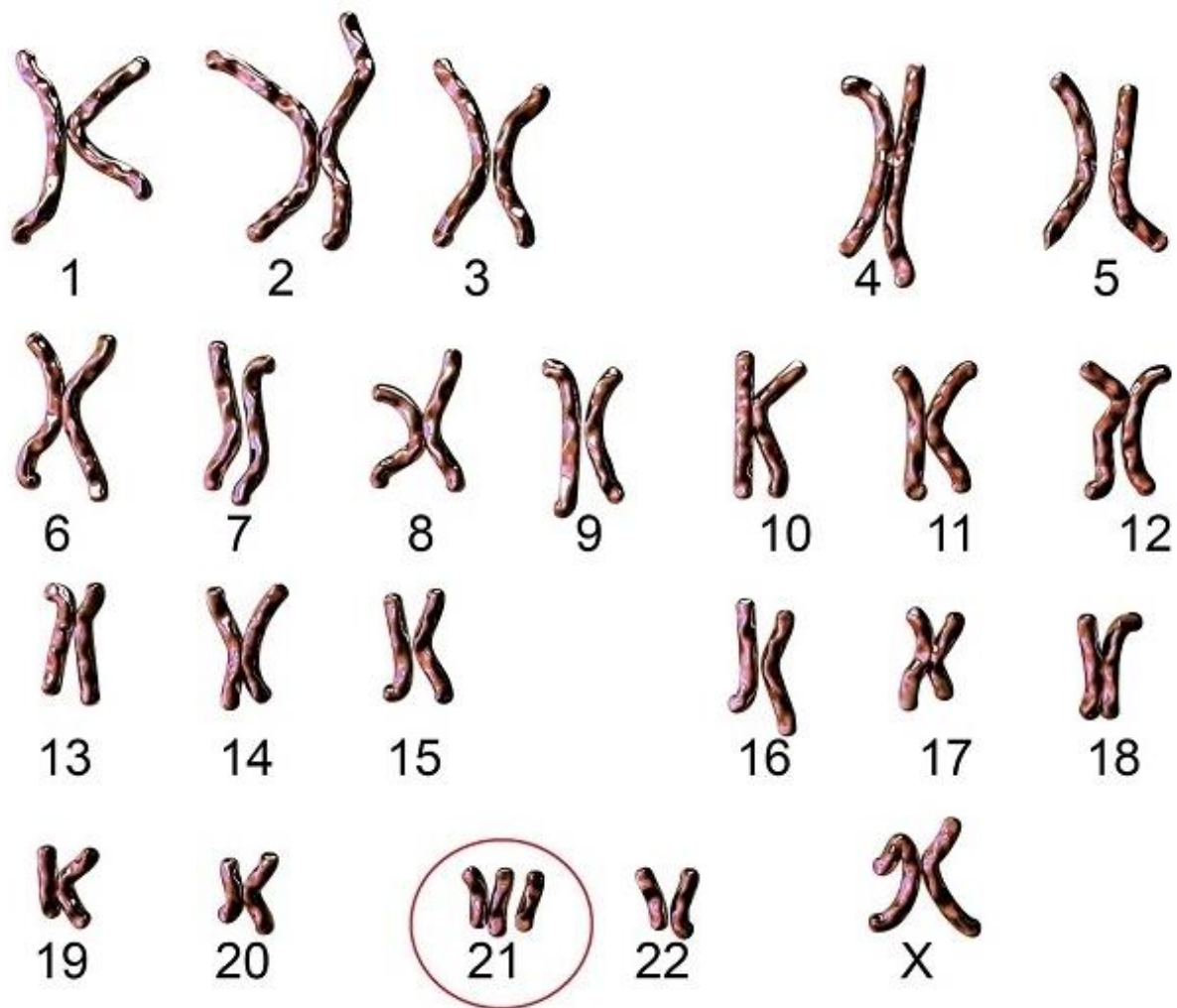


Figure 6. Caryotype d'une personne avec trisomie libre et homogène.

Seul le caryotype de la trisomie libre et homogène est ici présenté car dans le cadre de ce manuscrit, notre population d'étude ne concernait que cette forme précise de T21.

Caractéristiques physiques de la trisomie 21 et syndrome d'apnées du sommeil

Les enfants T21 présentent des signes cliniques dont l'expression et la sévérité varient en fonction du type de T21. Toutefois, en fonction des prises en charges proposées, grâce aux diagnostics précoces, grâce aux programmes d'activité physique et/ou d'activités culturelles... l'espérance de vie de ces enfants s'est considérablement accrue au cours des dernières décennies.

Cette amélioration repose cependant sur un parcours médical lourd et contraignant pour l'enfant et ses parents, car la trisomie 21 prédispose à des dysfonctionnements hormonaux, cardiaques et métaboliques, nombreux et parfois sévères. Il s'y associe un large spectre de déficiences cognitives (apprentissage, mémoire, langage), des retards dans le développement

moteur et neurologique (Rachidi and Lopes, 2008, Antonarakis et al., 2004). Les anomalies structurelles du cerveau (volume cérébral réduit, notamment aux niveaux frontal, temporal et du cervelet) seraient des prédicteurs de la démence, et de signes de maladie d'Alzheimer bien plus fréquemment décrits dans la population avec T21. Ces anomalies sont reconnues pour être à l'origine des faibles activités cognitives et d'un déclin rapide (Rachidi and Lopes, 2008, Capone, 2004).

La gravité et la fréquence des signes cliniques varient, mais ils ont presque tous un lien avec le développement des troubles du sommeil plus fréquents dans cette population. En 2020, Dumortier & Bricout (Dumortier and Bricout, 2020) ont publié une revue de littérature concernant l'exposé de ces liens entre T21 et syndrome d'apnées du sommeil. Les auteurs de cette revue ont mis en évidence les causes et les conséquences entre T21 et SAOS, en précisant leur bi-relation (OSAS in adult with Down syndrome : causes and consequences : Is it a "chicken and egg" question ?).

Caractéristiques physiques

Le phénotype physique de la T21 est très caractéristique. On retient que :

- Le visage est rond, plat, et avec peu de relief,
- Le crâne est petit et l'occiput plat,
- Les yeux sont obliques, espacés, et la paupière est sans pli,
- Les oreilles sont rondes et petites,
- Le nez est petit,
- La langue est très particulière : épaisse, et rugueuse, avec de nombreux plis (macroglossie),
- La bouche présente des anomalies anatomiques, petite taille, problèmes dentaires, et prognathisme.

Par ailleurs, on observe des particularités anatomiques vertébrales (instabilité des deux premières cervicales, prévalence de canal lombaire étroit) qui induisent des douleurs lors des activités (marche, travail posté ou pratique d'activités physiques).

L'enfant tout comme l'adulte sont de petite taille, et se caractérisent par un surpoids, voire une obésité.

Associés à ces caractéristiques physiques spécifiques, d'autres signes cliniques ont été rapportés (endocriniens, métaboliques, autonomiques). Dans ce manuscrit, nous nous limiterons à ceux qui ont un impact direct sur les troubles du sommeil.

1- Les désordres endocriniens

Les pathologies endocriniennes les mieux décrites dans la trisomie 21 sont les **dysfonctions thyroïdiennes** (hypothyroïdies, hyperthyroïdies) (Murdoch et al., 1977, Tüysüz and Beker, 2001). L'hypothyroïdie a des effets majeurs sur le métabolisme basal, et favoriserait le surpoids. L'hyperthyroïdie induit une tachycardie avec palpitations, et très fréquemment diagnostiquée en parallèle à des troubles du sommeil. Ces dysfonctions thyroïdiennes ont de multiples conséquences : développement cognitif ralenti, fatigabilité, métabolisme énergétique abaissé, développement et croissance ralentis.

Des anomalies de sécrétion **des catécholamines** sont également rapportées, avec une moindre amplitude des réponses adrénérgiques qui émoussent les réponses cardio-vasculaires lors de stress ou d'effort (Leti et al., 2015, Leti et al., 2012).

Par ailleurs, chez les hommes avec T21 une **baisse de la sécrétion de testostérone** associée à un hypogonadisme est décrite. Celle-ci agit directement sur la composition corporelle, favorisant l'accumulation de masse grasse (Steidle et al., 2003). Ce développement de la masse adipeuse a de nombreuses conséquences sur l'apparition des apnées obstructives par un effet d'accumulation au niveau des voies aériennes supérieures.

2- Les dysfonctions métaboliques

Dans la T21, le style de vie le plus souvent observé est celui d'un comportement sédentaire, qui peut être à l'origine d'un syndrome métabolique, avec obésité, inflammation de bas grade et diabète. La sédentarité est un des problèmes majeurs à prendre en considération dans la prise en charge de la T21. De nombreux facteurs y ont été identifiés, et sont directement en lien avec les caractéristiques spécifiques de la T21. La composition corporelle est ainsi mise en cause, car avec une masse adipeuse plus importante, alors que la une masse musculaire est plus faible, il est alors plus difficile d'avoir une dépense physique suffisante (Rimmer and Yamaki, 2006).

Dans la T21, il existe une hypotonie et une hyperlaxité qui altère également la qualité de la motricité et de l'effort (Baynard et al., 2008, Fernhall et al., 2013, Fernhall and Pitetti, 2001, Mendonca et al., 2010). Ces altérations rendent les activités de la vie quotidienne plus pénibles et plus difficiles à poursuivre, avec une fatigabilité qui se manifeste plus rapidement lors des efforts. Spontanément les personnes T21 sont moins enclines à pratiquer des activités physiques, elles s'installent alors dans une boucle de déconditionnement, sédentarité-surpoids-fatigue-limitation des activités. De nombreuses études ont confirmé ce cercle vicieux du déconditionnement, qui a pour conséquence une moindre tolérance à l'effort des personnes avec T21 (Baynard et al., 2008, Mendonca and Pereira, 2010).

Il est aussi à noter dans la T21 de plus fréquentes dysfonctions digestives, avec en particulier la présence d'un reflux gastro-œsophagien (Mitchell et al., 2003). Celui-ci peut aussi être impliqué dans la moindre envie à pratiquer une AP, car les sujets décrivent effectivement davantage de reflux lors de l'effort. Ces troubles digestifs sont par ailleurs particulièrement observés quand existe une inflammation de bas grade, avec des marqueurs inflammatoires élevés (Fructuoso et al., 2018), ou une dysautonomie, avec un tonus vagal altéré favorisant le reflux gastro-œsophagien.

3- Les dysfonctions du système nerveux autonome ou dysautonomies

Dans la T21, des altérations de la fonction autonome sont fréquemment identifiées. On y observe en particulier une tension artérielle et une fréquence cardiaque plus faibles que dans une population témoin (Agiouvasitis et al., 2010, Fernhall and Otterstetter, 2003, Heffernan et al., 2005). Ces observations existent aussi bien au repos, qu'à l'effort ou lors de tests de stimulation, avec une réponse vagale inappropriée, ce qui traduit effectivement des maladaptations du SNA (Fernhall et al., 2005, Figueroa et al., 2005, Guerra et al., 2003, Heffernan et al., 2005). A l'effort, il existe conjointement une incompetence chronotrope et une mauvaise régulation hormonale (catécholamines, cortisol et hormones de régulation glycémique) qui majorent les conséquences de la maladaptation autonome conduisant à une fatigue précoce et à une limitation à l'effort (Bricout et al., 2008, Leti et al., 2015, Mendonca and Pereira, 2010). Ces trois éléments réunis : altération des neurosecrétions, incompetence chronotrope et dysautonomie ont fait l'objet de nombreuses études dont l'objectif a été alors d'identifier quel type de prise en charge serait adapté pour atténuer les effets de ces dysrégulations.

Une des propositions a été de mettre en place une AP régulière dont les effets bénéfiques pourraient aussi avoir divers impacts : élévation des temps de pratique, perte de masse adipeuse, prise de masse musculaire, gain de force, amélioration du sommeil... (Mendonca et al., 2013).

L'ensemble de ce tableau clinique dressé pour caractériser la trisomie 21 explique donc en grande partie l'apparition du syndrome d'apnées du sommeil dans cette population.

2. SAS et T21

Dans la T21, le syndrome d'apnées du sommeil montre une prévalence exceptionnellement élevée allant de 40% à 88% chez les adultes (Trois et al., 2009) et jusqu'à 97% chez les enfants (Austeng et al., 2014) alors que seulement 7 à 13% de la population générale est concernée par ce syndrome (Peppard et al., 2013). Les apnées du sommeil restent cependant encore mal

diagnostiquées dans la T21 alors qu'elles sont responsables de pathologies cardio-vasculaires et d'une réduction de l'espérance de vie.

Les conséquences du SAS s'observent dans diverses anomalies comme une fragmentation du sommeil, des réveils nocturnes, des ronflements, une asthénie matinale, une hyper somnolence diurne et des troubles de l'humeur.

Le syndrome d'apnées du sommeil : définition, diagnostic et traitement

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil se caractérise par une obstruction partielle ou complète des voies aériennes supérieures, obstruction qui est intermittente et répétée pendant le sommeil (Mannarino et al., 2012). Ces événements sont généralement associés à une diminution de la saturation en oxygène du sang et peuvent se produire plusieurs centaines de fois au cours d'une seule nuit de sommeil. Les épisodes d'apnées peuvent survenir pendant le sommeil NREM ou le sommeil paradoxal, mais sont généralement plus délétères pour la santé lorsqu'elles surviennent pendant le sommeil paradoxal (Krell and Kapur, 2005). Comme abordé dans le chapitre I, il existe trois types d'apnées possiblement observables durant le sommeil : apnées obstructives, centrales, ou mixtes, et des hypopnées permettant finalement un calcul de l'index d'apnées-hypopnées (**IAH**). Pour faire le diagnostic précis de ces troubles du sommeil, la polysomnographie (**PSG**) est utilisée. L'IAH est le nombre total d'événements anormaux mesurés pendant 1h de sommeil. Il classe les troubles selon les niveaux suivants (Ahmadi et al., 2009, Epstein et al., 2009):

- IAH > 5 : SAS léger,
- IAH > 10 : SAS modéré,
- IAH > 15 : SA sévère,
- IAH > 30 : SAS très sévère.

Si la PSG est effectivement l'examen de référence pour faire le diagnostic de SAS, d'autres signes d'appel existent. Des événements nocturnes comme la difficulté à s'endormir, les réveils

qui se multiplient, la fragmentation du sommeil, les ronflements peuvent être retenus. Les conséquences de ces mauvaises nuits sont aussi des éléments d'attention : fatigue, irritabilité, somnolence diurne excessive, et troubles de l'attention et de la mémoire (Velika et al., 2021). Toutefois, les conséquences du SAS sont particulièrement dramatiques pour la santé cardiovasculaire des patients. Elles doivent de ce fait être diagnostiquées très précocement afin d'être rapidement prises en charge pour éviter le développement de pathologies délétères sur la santé et la qualité de vie.

Le diagnostic d'un SAS ne peut être établi qu'après une recherche clinique rigoureuse, reposant sur plusieurs éléments diagnostics (questionnaires, polysomnographie...). Le traitement consiste ensuite généralement à utiliser un appareil de ventilation spontanée en pression positive continue (CPAP) pendant le sommeil (McEvoy et al., 2016). Ce traitement est parfois très contraignant pour le patient et donc mal toléré. Aujourd'hui une des propositions faites dans la T21, lorsque l'IAH n'est pas sévère, et que le patient refuse l'appareillage nocturne repose sur programme d'activités physiques associé à la mise en place de mesures hygiéno-diététiques strictes.

L'avantage de l'AP dans le cadre de la prise en charge du SAS pour la population avec trisomie 21 a été démontré (Chen and Ringenbach, 2016, Ng et al., 2015). L'AP permet non seulement de réduire la sévérité du SAS mais elle améliore également la fonction autonome par une diminution du tonus sympathique (Maki-Nunes et al., 2015). Certaines études ont aussi rapporté des effets positifs de l'activité physique régulière sur les réponses physiologiques au stress (Fernhall and Pitetti, 2001), la perte de poids, et les réponses cardiovasculaires à l'effort (Mendonca and Pereira, 2009, Rimmer et al., 2004, Tsimaras et al., 2003).

Cependant, certaines particularités anatomiques de la T21, décrites précédemment peuvent limiter la capacité à réaliser certains types d'effort, et en même temps expliquent la prévalence du SAS dans cette population. De nombreuses malformations (macroglossie, glossoptose, voies

aériennes supérieures étroites) qui sont bien décrites dans la responsabilité des apnées obstructives, limitent les échanges ventilatoires lors d'une activité physique (Cohen et al., 2003).

Bien que l'AP présente des avantages évidents pour limiter les conséquences du SAS sur la santé des patients T21 ou non, dans la trisomie, il existe tout un ensemble de facteurs qui contribuent non seulement à aggraver les conséquences du SAS, mais qui sont aussi des freins à la prise en charge de ces troubles du sommeil.

La pratique d'une AP n'est pas encore proposée dans tous les établissements qui accueillent les personnes avec T21. L'institutionnalisation des personnes T21, les traitements médicamenteux sont des facteurs limitant la pratique physique.

Les caractéristiques cognitives de la T21 (vieillesse précoce, déficit intellectuel, difficultés de compréhension des consignes, faible motivation à pratiquer) constituent également des barrières à l'activité physique.

Favoriser la pratique d'une activité régulière est cependant un enjeu majeur. En ce sens plusieurs travaux ont permis de montrer que pour les jeunes avec T21, il fallait préférer des activités collectives (Barr and Shields, 2011, Menear, 2007) qui s'inscrivent mieux dans le caractère social des personnes avec T21. Plusieurs études ont permis de montrer le bénéfice de programmes de réentraînement dans la T21 avec une amélioration de la condition physique avec des bénéfices sur la capacité aérobie (Ordonez et al., 2006), la fonction cardio-vasculaire (Mendonca et al., 2011, Rimmer et al., 2004), la force musculaire, l'équilibre et les fonctions motrices (Boer and Moss, 2016, Chen et al., 2013, Holzapfel et al., 2015, Jankowicz-Szymanska et al., 2012, Li et al., 2013). L'amélioration de cette condition physique contribue simultanément à une diminution de la masse grasse (Boer and Moss, 2016, Chen et al., 2013, Holzapfel et al., 2015, Jankowicz-Szymanska et al., 2012, Li et al., 2013).

Enfin les bénéfices de l'AP sur les capacités cognitives des personnes avec T21 ont aussi été largement décrits (Vacca et al., 2019).

En résumé, la prise en charge des apnées du sommeil par l'activité physique dans la T21, contribue à lutter contre la sédentarité et à réduire les facteurs de risque associés au SAS. Elle augmente également la durée et la qualité du sommeil (Chen and Ringenbach, 2018, Chen et al., 2013, Tracey, 2007, Matsumoto et al., 1999).

Afin d'améliorer la santé et la qualité de vie des personnes avec T21, des interventions précoces et des recommandations en matière d'activité physique doivent être proposées pour valoriser un mode de vie sain, et améliorer la compréhension des bénéfices sur qualité et quantité de sommeil.

3. Article 3

La troisième étude de cette thèse s'est centrée sur les caractéristiques de la T21 et les liens entre SAS et niveau d'activité physique ont été explorés dans un groupe d'adultes avec T21.

Le manuscrit suivant a été publié dans la revue Brain Sciences (Basel, 2021 Nov 12 ; 11(11) : 1500. Doi : 10.3390/brainsci11111500).

Titre : *"Classification des facteurs ayant un effet sur le syndrome d'apnée du sommeil chez les personnes avec une trisomie 21"*

Contexte : Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) est un trouble respiratoire fréquemment diagnostiqué chez les personnes avec une trisomie 21, et induisant de graves répercussions sur leur santé... L'activité physique régulière (AP) est une option de prise en charge proposée permettant de limiter ces effets délétères et d'améliorer la qualité du sommeil.

Objectif : Évaluer et classer les caractéristiques du sommeil et les effets du niveau d'AP sur la qualité du sommeil chez les adultes avec T21.



Méthodes : Quarante adultes avec une trisomie 21 ($29,7 \pm 7,5$ ans ; 18 à 46 ans) ont porté un accéléromètre pendant sept jours consécutifs pour mesurer les caractéristiques de l'activité et du sommeil. Une polysomnographie (PSG) a également été réalisée par tous les sujets qui ont simultanément complété deux questionnaires portant sur le sommeil et sur l'activité physique.

Résultats : 95% des adultes avec T21 présentaient un index d'apnées-hypopnées supérieur au seuil de la normalité (IAH>5). Ce sont surtout les sujets obèses et de sexe masculin qui sont concernés (IAH = 36,9 ; IMC=24,7 ; tour de taille = 88,2 cm ; tour de cou 40,7cm) et par ailleurs, l'avancée en âge majore aussi cet IAH (29,7 ans). Dans ce travail, il est également rapporté une mauvaise qualité de sommeil (80,1%) avec en particulier un score plus faible chez les hommes (75,9%). Le temps consacré à l'AP n'était pas atteint selon les recommandations de l'OMS (26,4 min/jour pour l'AP modérée à vigoureuse) et le temps passé dans un comportement sédentaire était important (475,2 min/jour)... A l'aide d'une analyse en composantes principales et d'une classification hiérarchique, nous avons observé trois clusters avec deux profils opposés d'AP. Les clusters 2 et 3 présentaient une faible AP (pas quotidiens : 5719 et 5310 respectivement) associée à une mauvaise qualité de sommeil caractérisée par un syndrome d'apnées du sommeil sévère (IAH = 33,6 et 55,5 respectivement), un âge plus avancé que la moyenne de l'échantillon (35,9 et 32,4 ans respectivement), une valeur d'angle goniale élevée (130,5° et 131° respectivement). Le cluster 1 a montré une AP plus élevée (6908 pas quotidiens) et une meilleure qualité de sommeil avec syndrome d'apnées du sommeil moins marqué (IAH = 16,8), un âge plus bas (25,9 ans), une valeur d'angle goniale plus basse (120,2°).

Conclusion : Les caractéristiques physiques et démographiques (âge, sexe, obésité, angle goniale) dans la population T21 constituent des facteurs de risque élevés à présenter des troubles du sommeil. Cette étude a mis en évidence que l'AP pouvait limiter l'expression de ces facteurs de risque chez les personnes avec T21.

Article

Classification of Factors Effect on Sleep in Individuals with Down Syndrome

 Thai Duy Nguyen , Sébastien Baillieux, Michel Guinot, Stéphane Doutreleau and Véronique-Aurélié Bricout * 

University Grenoble Alpes, Inserm U1300, CHU Grenoble Alpes, HP2, Grenoble 38000, France; thainguyenduy@hotmail.com (T.D.N.); sbaillieux@chu-grenoble.fr (S.B.); MGuinot@chu-grenoble.fr (M.G.); sdoutreleau@chu-grenoble.fr (S.D.)

* Correspondence: VBricout@chu-grenoble.fr; Tel.: +33-(0)-476-76-72-96; Fax: +33-(0)-476-76-89-21

Abstract: Background: Sleep disordered breathing (SDB) is a frequent disorder with serious adverse health consequences in people with Down syndrome (DS). This study aims to evaluate and classify sleep and physical activity (PA) characteristics in adults with DS. Methods: Forty participants with DS wore an accelerometer for seven consecutive days to measure physical activity and sleep-wake patterns. The corresponding data were also obtained by survey and polysomnography. The apnea-hypopnea index (AHI) is calculated from the number of apneas and hypopneas per hour of sleep according to international guidelines. Results: Polysomnography showed SDB based on AHI in 95% of adults: 50% had severe SDB, 22.5% presented moderate and 22.5% mild SDB, predominantly in males. They had poor sleep quality (80.1%) and low PA levels. Using statistical classification methods, we observed three clusters with two opposite profiles. Clusters 2 and 3 showed low PA indices (daily steps: 5719 and 5310, respectively) and severe SDB (AHI = 33.6 and 55.5 events/h), high age and high gonial angle. Cluster 1 showed high PA (mean count of daily steps: 6908) and mild to moderate SDB (AHI = 16.8 events/h), low age and low gonial angle. Conclusions: Our findings suggest that there are different profiles (age, gender, obesity, gonial angle) that are associated with SDB in adults with DS. These results suggest that this may represent important factors to consider when planning health promotion and prevention.

Keywords: physical activity; sleep; Down syndrome; cluster analysis



Citation: Nguyen, T.D.; Baillieux, S.; Guinot, M.; Doutreleau, S.; Bricout, V.-A. Classification of Factors Effect on Sleep in Individuals with Down Syndrome. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 1500. <https://doi.org/10.3390/brainsci11111500>

Academic Editor: Michele Belleli

Received: 29 September 2021
Accepted: 9 November 2021
Published: 12 November 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Down syndrome (DS) is the most frequent genetic disorder, associated with a wide spectrum of cognitive and physiological impairments, such as sleep disorders, obesity, hypotonia and also delays in motor and neurological development [1]. To improve life expectancy and quality of life, the medical follow-up of children and adults with DS is today well-framed by a set of recommendations [2,3]. Early nutritional advice, regular physical activities (PA) and targeted interventions from families of children with DS and/or from health professionals can help in reducing the risk or delaying the appearance of some of the DS-associated impairments, thus beneficially impacting their health. These nutritional and PA recommendations are an integral part of an overall healthy lifestyle, which sleep quality and quantity is fully a part of. However, patients with DS are prone to present sleep disordered breathing (SDB), such as obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), frequently observed in up to 80–97% of patients with DS [4–6]. In adults with DS, OSA is usually more severe compared to controls because numerous factors are exacerbated by the clinical characteristics of this genetic syndrome, such as anatomical or endocrine factors which contribute to the pathophysiology of SDB. Associated with difficult access to healthcare, these characteristics exacerbate the incidence of SDB in this population [7].

Polysomnography (PSG) is the gold standard examination to assess sleep quality and diagnose sleep-related disorders. OSA severity is assessed using the apnea-hypopnea index (AHI) with the following classification: no OSA: AHI < 5 events/h; Mild: 5 ≥ AHI < 15 events/h;

with the following classification: no OSA: AHI < 5 events/h; Mild: $5 \geq$ AHI < 15 events/h; Moderate: $15 \geq$ AHI < 30 events/h; Severe: AHI \geq 30 events/h. The consequences of the OSAS-related pathophysiological consequences and in particular sleep disruptions from infancy to adulthood may be particularly deleterious, affecting cognition, learning, behavior and inducing fatigue [4,8]. If PSG allows to efficiently assess sleep quality parameters, its costs, restricted availability and bothersome character in individuals with cognitive impairments may limit the possibility to conduct PSG in populations with DS [9].

One of the proposals retained to limit these deleterious consequences on health is regular PA. The benefits of exercise training in a population with DS have many positive effects on quality of life and global health outcomes [10,11]. Nevertheless, several authors reported the difficulties for persons with DS to engage in physical activity [12,13]. The reduced PA levels have a direct impact on sleep quality [14]. Their bidirectional relationships start being explored in youth and adults with DS, but their potential interactions require further understanding.

In the general population, PA is often assessed using self-report measures such as those obtained by questionnaires [15]. These measures are easily obtained and can provide information on the types of activities performed, but lack information regarding activity patterns (intensity and duration) throughout the day [16]. Moreover, obstacles can be observed when using self-report measures in persons with cognitive disabilities [17]. In this context, objective PA measures are required. Accelerometry assessments allow the collection of real-life data on PA characteristics (frequency, intensity and duration) [18] and sleep-wake patterns (SWP), such as total sleep time, sleep onset latency, wake up time, wake after sleep onset and sleep efficiency [19]. Thus, accelerometry has been used as an objective and non-invasive SWP assessment tool in populations with DS [20]. This study aimed to assess the PA and sleep characteristics (both subjective and objective) obtained by questionnaires, accelerometry and PSG in adults with DS. Statistical classification methods were applied to highlight the key elements affecting sleep parameters in this population.

2. Materials and Methods

This study was an observational prospective, monocentric study, conducted at the Grenoble Alpes University Hospital (France). It was approved by the National Ethics Committee Sud Méditerranée (France; n° 2017-AOI914-49) and was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki. The clinical trial registration number is NCT 03445962. Each participant received oral and written information and signed a consent form.

2.1. Participants

Forty participants with a diagnosis of DS volunteered to participate in this study, including sixteen women and twenty-four men (29.7 ± 7.5 years; 18 to 46 years), with a moderate intellectual disability. They were recruited through local associations or employment support services. Participants had to be 18 or older and able to practice PA to be included in the study. All were of Caucasian origin, and lived with their parents. They were employed in an especially professional setting adapted for disability.

They were not included if they presented co-morbid medical (diabetes, leukemia, asthma or other respiratory infection) or psychiatric disorders, contraindications to physical activity (no cardiac insufficiency or cardiovascular disease) and severe osteo-articular pathology.

Included participants underwent PA and sleep parameters' examinations subjectively assessed by questionnaires and objectively by accelerometry measurements and polysomnography.

Standardized lateral cephalograms were taken at the first visit, and the gonial angle was measured [21].

2.2. Questionnaires

Three questionnaires were completed by the participants and their parents, together, to assess sleep- and PA-related parameters.

The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) is the most globally used scale for sleep quality assessment. It consists of 19 items organized into 7 subscales: sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleeping medication and daytime dysfunction. The scores for each subcategory range between 0 and 3 with a total score of 21. The higher the score, the worse the sleep quality [22].

The Epworth Sleepiness Scale (ESS) is used to measure daytime sleepiness. It consists of 8 items scored from 0 to 3, which measure an individual's propensity to fall asleep in everyday situations. A score between 10 and 16 represents moderate sleepiness, and a score > 16 represents severe sleepiness [23].

The Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) is a tool developed by the World Health Organization that collects information on PA levels in three situations: at work, during transport and leisure time. The questionnaire consists of sixteen questions on the time spent in vigorous or moderate PA in one of the three proposed situations. The score is then converted into metabolic equivalents (Mets) minutes per week. It can be calculated for the 3 activity (work, transport, leisure) and summed to get a total weekly PA score [24].

2.3. Actigraphy

Each participant wore an accelerometer (Actigraph GT9X[®], Actigraph Corp, TSP diffusion, Poissy, France) for seven consecutive days, and one week before the PSG. This device was worn at the waist, on the right side. It can reliably measure SWP and PA parameters. Participants and/or their relatives (parent or educator) also completed daily diaries to identify periods in which participants were active, inactive or were lying down. Periods during which participants did not wear the accelerometer were not included in the analysis (shower or bath, swimming or other water activities). PA levels (sedentary, moderate and vigorous PA) and energy expenditure for PA were analyzed based on the Freedson algorithm adapted for adults [25]. The sleep-related variables used in this study were: total sleep time (min), sleep latency (defined as the difference between bedtime and sleep onset, with the information given by the algorithm of the device (binary coding: wake = 0, sleep = 1), in min), number of awakenings and sleep efficiency (calculated by the accelerometer as time in bed over the total sleep time, in %). PA variables were: daily step number (step), sedentary behavior duration (min) and moderate to vigorous PA duration (min).

2.4. Polysomnography (PSG)

PSG is considered as the gold standard for diagnosing sleep-related disorders, especially obstructive sleep apnea syndrome [26]. Overnight polysomnography was carried out at the hospital during one night before treatment for each subject if necessary. An overnight polysomnography (Deltamed, NATUS, France) was performed according to standard procedures [27]. The parameters monitored included electroencephalogram (Fz–A+, Cz–A+ and Pz–A+ of the international 10–20 Electrode Placement System), right and left electro-oculogram, submental electromyogram, tibial electromyogram, electrocardiogram and an overnight video monitoring.

Airflow was measured with nasal pressure prongs, together with the sum of oral and nasal thermistor signals. Respiratory effort was monitored using abdominal and thoracic bands. Oxygen saturation was measured using a pulse oximeter and oxygen desaturation index (ODI), and mean nocturnal SpO₂ and percentage of recording time spent at a SpO₂ < 90% were also calculated.

Sleep and respiratory events were scored manually according to the American Academy of Sleep Medicine (AASM) scoring manual v2.4 by trained sleep technologists, who were not blind from patient status. The apnea-hypopnea index (AHI) was calculated from the number of apneas and hypopneas per hour of sleep according to international guide-

lines [28]. An apnea was defined as the complete cessation or a reduction of at least 90% of airflow for at least 10 s and hypopnea as a reduction of at least 50% in the nasal pressure signal or a decrease of between 30% and 50% associated with either oxygen desaturation of at least 3% or an EEG arousal, both lasting for at least 10 s [29].

The sleep variables selected to be used in the analysis were total sleep period (including intra-sleep wake after sleep onset, min), total sleep time (min), sleep latency (min), number of awakenings, sleep efficiency (%) and apnea-hypopnea index (AHI), obtained exclusively by PSG examination.

2.5. Statistics

The data collected with the accelerometer were extracted using the software provided by the manufacturer (Actilife 6[®] software Department, Pensacola, FL, USA). The average value of each variable (over seven days) was calculated. First, descriptive analyses were used to characterize the study population. Second, we aimed to identify the factors related to SDB using a classification model.

The descriptive analyses were performed using SPSS 20 and R software (version 4.0). Characterization of the population ($n = 40$) was carried out after checking the normality of the variables using the Shapiro–Wilk test and the homogeneity of the variances using Levene’s test. Paired *t*-tests were used to compare sleep- and PA-related variables collected using different methods (questionnaire, actigraphy, PSG). A linear regression was finally applied to investigate the relationship between sleep and PA variables. Results are presented as mean \pm standard deviation (SD). The significance level was set at $p < 0.05$.

The classification model aimed to assess the impact of demographic factors and PA levels on SDB in adults with Down syndrome. The discriminant variable chosen was the AHI. Thirty-two variables were selected and divided into subgroups based on measurement methods: anthropometric, questionnaire, accelerometry and PSG parameters. A principal component analysis (PCA) and an agglomerative hierarchical cluster analysis (AHCA) were performed on data obtained for classification. The PCA was supplied with the normalized version of the original predictors. Here, normalization and centralization of the data by the feature scaling method were first applied [30]. In this part of our study, we had $n = 40$ observations (40 adults with DS) and 32 predictors, so a parsimonious model by the Elastic net algorithm was used to select the most relevant variables from a total of 32 variables [31]. Finally, the 6 predictive variables selected were: Age (a1), Gender (a2), BMI (a5), Gonial angle (a8), Daily step number (c5, accelerometry) and AHI (d6, PSG). This respected the required application rule for PCA: no more than 5 observations per prediction.

Lastly, a factor map was performed. This graphical representation offers a visualization of the different clusters at an individual level. Based on these observations, an average score was calculated in each cluster, using the following method for each variable: a score of 3 was assigned to the most favorable observation and a score of 1 to the least favorable. The value of the middle observation was 2. A subtotal was finally calculated for the sleep and PA variables. With these scores, it was possible to make a label to characterize each cluster.

3. Results

Descriptive demographic data, sleep-related and PA variables are presented in Table 1. Study participants were on average of short stature with body mass index indicating normal to overweight and large waist and neck circumferences. There was no significant difference between male and female participants in questionnaire scores and PA data obtained by activity measurements. They reported an overall good sleep quality (PSQI total score = 2.6) and no daytime sleepiness (Epworth total score = 4). These results contrast with the poor sleep efficiency observed during PSG (80.1%). We also observed lower total sleep time and sleep efficiency during PSG recordings in the male group compared to the female group ($p < 0.05$, Table 1).

Table 1. Descriptive data.

		Total (n = 40)	Male (n = 24)	Female (n = 16)	p-Value
Demographic	Age (years)	29.7 ± 7.5	30.3 ± 6.2	28.8 ± 9.2	0.547
	Height (cm)	155.0 ± 8.0	160.5 ± 48.3	146.5 ± 47.8 *	0.0001
	Weight (kg)	60.0 ± 10.4	64.0 ± 9.0	53.9 ± 9.6 *	0.002
	BMI (kg/m ²)	24.8 ± 3.9	24.7 ± 3.6	25.0 ± 4.4	0.765
	Waist circumference (cm)	87.0 ± 9.9	88.2 ± 8.2	85.3 ± 12.1	0.378
	Neck circumference (cm)	38.7 ± 3.5	40.7 ± 2.9	35.7 ± 2.1 *	0.0001
	Gonial angle	125.3 ± 8.4	126.9 ± 8.1	122.8 ± 8.6	0.138
	Gender (%)		60%	40%	
PSG	Total sleep time (min)	391.7 ± 88.1	366.1 ± 100.1	430.1 ± 46.6 *	0.010
	Sleep latency (min)	11.5 ± 9.5	12.6 ± 9.7	9.9 ± 8.3	0.375
	Number of awakenings	34.0 ± 15.3	33.8 ± 18.3	34.3 ± 9.6	0.926
	Sleep efficiency (%)	80.1 ± 15.6	75.9 ± 18.3	86.4 ± 6.9 *	0.015
	Total sleep period (min)	469.2 ± 55.8	458.5 ± 65.2	485.1 ± 33.5	0.142
	AHI (events/h)	30.8 ± 21.6	36.9 ± 23.8	21.6 ± 13.7 *	0.026
Actigraphy	Total sleep time (min)	528.7 ± 74.2	518.9 ± 78.4	543.3 ± 67.2	0.314
	Sleep latency (min)	4.8 ± 3.5	5.1 ± 3.9	4.2 ± 2.7	0.409
	Number of awakenings	10.7 ± 10.9	9.8 ± 9.0	12.1 ± 13.6	0.522
	Sleep efficiency (%)	92.0 ± 8.7	92.5 ± 7.6	91.3 ± 10.4	0.674
	Daily steps number	6231 ± 1746	6301 ± 1716	6125 ± 1841	0.759
	Sedentary behavior duration (min)	475.2 ± 89.6	469.5 ± 98.1	483.8 ± 77.5	0.627
	MVPA duration (min)	26.4 ± 19.2	29.4 ± 23.0	21.9 ± 10.2	0.233
Question-naire	PSQI total score	2.6 ± 1.9	2.5 ± 2.2	2.7 ± 1.5	0.681
	Epworth sleepiness scale total score	4.0 ± 2.4	4.1 ± 2.7	3.9 ± 1.8	0.727
	GPAQ total score	2572 ± 1912	2940 ± 2173	2019 ± 1311	0.103

Values are mean ± SD (n = 40). PSG (polysomnography), BMI (body mass index), AHI (apnea-hypopnea index), PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index), ESS (the Epworth Sleepiness Scale), GPAQ (the Global Physical Activity Questionnaire). * $p < 0.05$: significantly different between male and female.

Mean AHI for the entire group indicated severe SDB and was significantly higher in the male group ($p < 0.05$), and 95% of the study participants presented any degree of sleep apnea ($AHI \geq 5$ events/h), with 50% of participants presenting sleep apnea ($AHI \geq 30$ events/h), with a significant disparity between male and female participants ($p < 0.05$, Table 1). PA levels were low, especially the average daily steps number of 6231, and MVPA duration was also weak.

Regarding sleep and PA variables, significant statistical differences were found between the accelerometry method and the PSG method (Table 2). With the PSG method, total sleep time and sleep efficiency were lower than those evaluated with the accelerometer (391.7 min vs. 528.7 min; 80.1% vs. 92.0%, $p < 0.01$, Table 2). Sleep latency indices of sleep fragmentation such as number of awakenings assessed with the accelerometer were lower compared to PSG (4.8 min vs. 11.5 min; 10.7 vs. 34 events, $p < 0.01$, Table 2).

The correlation test and linear regression analysis were performed to explore the relationship between AHI and all variables of interest. AHI was significantly and positively correlated with age (regression coefficient $r = 0.33$; $p < 0.05$) and gonial angle (regression coefficient $r = 0.55$; $p < 0.01$).

Characteristics of SDB and related factors were explored by using PCA. Relationships were further explored using a clustering approach (AHCA). PCA results showed that 56.5% of the variance was explained by six significant variables grouped in the first two dimensions (35.8% and 20.7% respectively, eigenvalue ≥ 1), a satisfactory outcome. Regarding variable distribution (Figure 1), we observed that female participants with a low AHI score were grouped in the upper left quarter, while participants with a high AHI score were grouped in the lower right quarter. The lower left quarter regrouped young adults who had a normal BMI. Conversely, in the upper right quarter, the oldest participants with a

high BMI were grouped. On this graphical representation, two participants were classified outside (#29, cluster 2) or near the border (#20, cluster 3) of the biplot representation. Participant #20 was characterized by a very high AHI score (99.9 events/h). He was 36 years old, and had a high BMI value (29), waist circumference (99 cm) and important sedentary behavior (525.43 min/24 h). Participant #29 was a woman of 36 years old, with a very high BMI value (35.6 cm) and waist circumference (100 cm).

Table 2. Characteristics of sleep- and AHI-based classification.

	Accelerometry	PSG	p-Value
Total sleep time (min)	528.7 ± 74.2	391.7 ± 88.1 **	0.001
Sleep latency (min)	4.8 ± 3.5	11.5 ± 9.1 **	0.001
Number of awakenings	10.7 ± 10.9	34.0 ± 15.3 **	0.001
Sleep efficiency (%)	92.0 ± 8.7	80.1 ± 15.6 **	0.001
	Total (n = 40)	Male (n = 24)	Female (n = 16)
No SDB (AHI < 5 events/h)	2	0	2
Mild (5 ≥ AHI < 15 events/h)	9	5	4
Moderate (15 ≥ AHI < 30 events/h)	9	5	4
Severe (AHI ≥ 30 events/h)	20	14	6 [§] (0.001)

Values are mean ± SD, n = 40. PSG (polysomnography), AHI (apnea-hypopnea index). ** p < 0.001: significantly different between accelerometry and PSG. §: p < 0.05 significantly different between male and female.

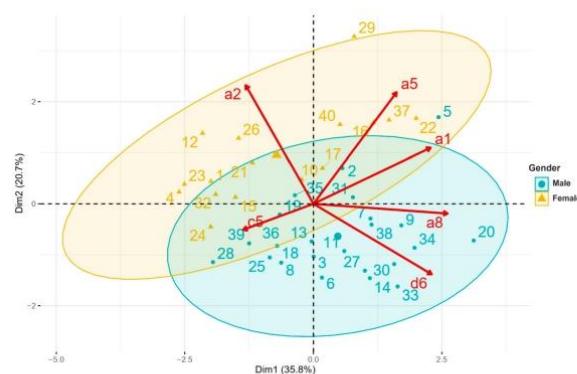


Figure 1. Principal component analysis biplot. Participants with DS are represented from 1 to 40. a1: age, a2: gender, a5: BMI (body mass index), a8: gonial angle, c5: daily steps number (accelerometry), d6: AHI (apnea-hypopnea index, PSG). On the biplot representation (Figure 1), a subject on the same side as a given variable obtained a high score for this variable. A low value for this variable was attributed to a subject on the opposite side. For example, a participant positioned near item d6 (case #33) presented a mean AHI of 76.69 events/h, and a participant on the opposite side (case #26) presented a mean AHI of 8.83 events/h.

The AHCA allowed us to classify the participants based on the demographic, sleep and PA variables. This analysis ranked each individual on a factor map, using different colors to indicate the membership of specific items from different clusters.

The representation with the factor map allowed us to specifically localize the position of one subject within its cluster and then compare it with neighboring clusters. Three clusters were obtained (Figure 2) composed respectively of 21 (Cluster 1, blue), 8 (Cluster 2, pink) and 11 (Cluster 3, yellow) participants.

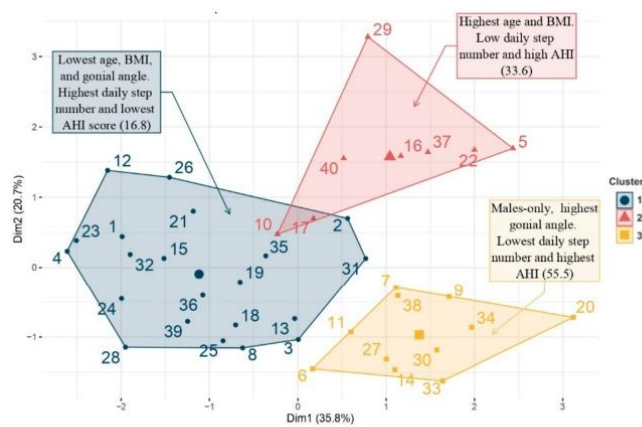


Figure 2. Factor map obtained by agglomerative hierarchical cluster analysis.

The 3 clusters are characterized in Table 3.

- Cluster 1 (blue) included twelve males and nine females with the lowest age, BMI and gonial angle values. They had the highest number of daily steps and lowest AHI score (16.8 events/h).
- Cluster 2 (red) included one male and seven females with the highest age and BMI value. They had a low number of daily steps and a high AHI score (33.6 events/h).
- Cluster 3 (yellow) included eleven males-only with the highest gonial angle value and higher age. They had the lowest number of daily steps and highest AHI score (55.5 events/h).

Table 3. Average score in each cluster for all variables used in AHCA.

	Cluster 1 (n = 21)		Cluster 2 (n = 8)		Cluster 3 (n = 11)	
	Mean	Score	Mean	Score	Mean	Score
Gender *	57	2	12	3	100	1
Age	25.9	3	35.9	1	32.4	2
BMI	23.5	3	29.7	1	23.7	2
Gonial angle	120.2	3	130.5	2	131.0	1
Daily steps number	6908	3	5719	2	5310	1
AHI	16.8	3	33.60	2	55.5	1
Total score		17		11		8

BMI (body mass index), AHI (apnea-hypopnea index). *: Percent of male participants in each cluster. To calculate the scores: for example, the observation AHI, cluster 1 had a value of 10.5 (score = 3, Table 3) vs. a value of 38.1 for cluster 2 (score = 1, Table 3). This showed that cluster 1 has significantly less severe AHI than cluster 2.

4. Discussion

This study aimed to investigate the PA and sleep characteristics obtained subjectively and objectively by questionnaires, accelerometry and polysomnography in adults with DS. This work presented a double originality, by providing multiple assessment methods and by focusing on adults with DS, for whom SDB diagnosis is sometimes overlooked. The results of our study showed that 95% of adults with DS have any degree of SDB. A major finding in this study is the discrepancies between PSG and the self-reported sleep questionnaires, which did not reflect the burden of sleep disturbances in this population.

Numerous studies have documented a high prevalence of OSA of up to 94% in people with DS [4–6], while this is found in only 13% of males and 6% of females in the general population [32]. OSA in the DS community tends to be more severe and can be associated with comorbidities such as obesity, cardiovascular diseases, dysautonomia and

hypertension [33,34]. The higher severity in patients with DS may be related to anatomical, mechanical or endocrine factors as well as the difficulty to access healthcare in people with DS [7]. In this study, we classified sleep and PA characteristics to highlight the key elements that were related to AHI in adults with DS. The results confirmed significant associations between demographic characteristics such as age, gender, BMI and AHI in people with DS. These results are in line with previous studies [4,7,35].

People with DS of different ages present a higher prevalence of obesity [36]. High BMI is associated with an increased risk of severe OSA due to fat deposition at the neck level, which promotes narrowing of the upper airway diameter during sleep [7,35]. In a study on 16 adults with DS with a mean BMI of 31 kg/m², Trois et al. reported a frequency of OSA of 88% [4]. Other studies had also shown a positive correlation between AHI and BMI in adults with DS [37].

The sleep assessment showed a high prevalence of SDB with an average AHI of 30.8 events/h (72.5% of participants with an AHI > 15; 50% of participants with an AHI ≥ 30 events/h). Among them, males presented more severe forms of SDB than females (average AHI 36.9 vs. 21.6 events/h). These results suggested that the tendency to have OSA was very common among obese people in the population with DS, especially males and participants with higher age.

With the comparison of the data obtained on the different sleep assessment modalities, we have found significant differences between the subjective method (questionnaires) and objective method (accelerometry, PSG) (Tables 1 and 2). Questionnaire results related good sleep quality and low levels of daytime sleepiness (Table 1) while the sleep efficiency measured by PSG was poor, below the normal value of 85%. Many studies on the characteristics of sleep disorders in the population with DS are available, but are mainly focused on children rather than on adults. We observed that the total sleep time was shortened to an average of 6.5 h per night with a sleep efficiency of 80.1%, which may be related to sleep disruption associated with SDB (average AHI = 30.8 events/h). Regarding males, the situation was even worse, with an average total sleep time of 6.1 h per night and a sleep efficiency of 75.9% (Table 1), far below the recommended optimal sleep duration of 8 h or more per night in adults [38].

The second important outcome of this work was PA level evaluation and the assessment of its link with SDB. The benefits of regular physical exercise have been demonstrated in DS [8]. In our study, we found low levels of daily PA, especially the average number of daily steps, compared to the World Health Organization recommendations of 10,000 steps in adults [39]. According to these PA guidelines, adults should spend at least 30 min in MVPA per day at least 5 days a week [40]. In our study, time spent in MVPA was 26.4 min/day, associated with an important time spent in sedentary behavior (Table 2). However, data from cross-sectional studies have shown that a large proportion of aging subjects with DS engage in less and less PA, with a blunted response to exercise [41]. Many physical and mental barriers limit their participation in PA and increase sedentary behavior [13]. Several studies were reported on the reduction of the peak aerobic capacity (VO_{2peak}), heart rate response (HR) and muscle strength in people with DS compared with people without disabilities [42,43]. They often suffered from cardiovascular, respiratory, musculoskeletal, intellectual disability and obesity [44], and these characteristics are factors in their lower engagement in PA.

Regular PA may normally be beneficial to promote sleep health and prevent or treat SDB, through weight loss and improvement in sleep latency and wake after sleep onset [44]. The decrease of sedentary behavior duration has demonstrated positive associations with weight loss [10,11]. More regular MVPA can also help to improve sleep quality [45].

PA limitation might contribute to sleep quality impairment. The negative effects of PA and motor dysfunction on increased SDB risk in populations with DS have been reported [7]. Obesity and physical fatigue modulated by sleep disruption are also well-described, and are associated with lower physical performance in people with DS [44]. In this study, cluster classification has highlighted a group of patients with several comorbidities: inactivity,

obesity and SDB. It is by acting on these three elements that we will act on their health, but it is not by treating only the SDB problem that they will lose weight and increase their physical activity levels. PCA followed by AHCA allowed us to classify these participants into three groups, in which we observed significant characteristics of PA and other factors that affect SDB. Clusters 2 and 3 were characterized by a severe AHI associated with obesity, age and low PA level. Cluster 1 was characterized by young, normo-weighted subjects with a high PA level with no SDB. These results were consistent with those already reported by other authors who have shown strong associations between sleep disorders and age, weight status, gender and PA level in DS [44]. Participants in cluster 3 (only males) had the highest AHI, and were the most sedentary. The higher the body mass index, the less physical activity practiced, and the more sedentary behavior observed. These associations were similar to those reported in various studies about the effect of PA on sleep quality [44,45]. These authors have concluded that weight loss associated with regular PA has been recommended as one of the pertinent non-pharmacologic treatments, improving sleep quality as well as physical functions [46]. PA has a beneficial effect on mental health by reducing anxiety and depression, and increasing cognitive and adaptive abilities, thereby helping to improve sleep quality [47]. Moreover, it is also involved in thermoregulation, so the drop of temperature after PA helps to reduce sleep latency [48].

The originality of our study was also based on the use of three different methods of sleep assessment: questionnaires, accelerometry and PSG. Results indicated limitations with the methods even though mild to severe SDB was found in 95% of the sample. It was proven that the questionnaires were difficult to use and not suitable for the population with DS, who often have intellectual disabilities [49]. The accelerometry method seemed easy to use and provided more accurate information on SWP and PA in people with DS compared to the questionnaire [50]. PSG is the most reliable method for the assessment of sleep parameters and the diagnosis of SDB for the population with DS [51]. However, the differences observed between accelerometry and polysomnography may be due to limitations of monitoring equipment or failure of participants with DS to follow instructions during the PSG assessment because this examination was very constraining (many sensors and measuring devices), and as it was carried out in a hospital environment, it was anxiety-provoking [52].

Finally, it seems essential to make the earliest possible diagnosis of SDB, in order to then offer appropriate treatment. Patients with DS present some difficulties to adhere to standard SDB treatments, but if SDB remains untreated, deleterious consequences can occur [7]. Treatment of SDB in patients with DS can proceed along the same process as for all patients with surgery, lifestyle modifications or treatment by specific equipment [7]. The strong points of this study were the use of objective methods of sleep assessment (PSG) and PA evaluation coupled with questionnaires and the application of original statistical methods. Our study presents some limitations. To increase statistical power and confidence in PCA and AHCA results, higher recruitment of participants is necessary. Future studies should also consider adding a control group to increase the objectivity of the study results.

5. Conclusions

Based on both subjective and objective assessments, our results indicated severe SDB in adults with DS, especially in males and older participants with higher age. We also found typical factors in participants with DS associated with a higher frequency of SDB (males, obese, older, high gonial angle and low PA). These results may be relevant to design tailored care pathways, to identify individuals at higher risk and to provide optimal care in this population.

Besides, this study highlighted that PA could represent a useful non-pharmacological method to be implemented in SDB care pathways for people with DS, but the nature and the level of this PA need to be properly determined taking into account with the physical and intellectual limitations encountered by patients with DS at an individual level. Future

studies should investigate the mechanism and the magnitude of the impact of the PA interventions' effect on sleep quality in people with DS.

Author Contributions: V.-A.B. conceptualized and designed the study, performed the data collection, carried out the initial analyses, and drafted the initial manuscript; M.G., S.B. and S.D. were the medical practitioners in charge of the medical follow-up; T.D.N. carried out all the statistical analyses, drafted the initial manuscript and critically reviewed the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The authors declare that they have no financial disclosure. There are no prior publications or submissions with any overlapping information, including studies and patients.

Institutional Review Board Statement: This study was approved by the National Ethics Committee Sud Méditerranée (France; n° 2017-AOI914-49) and was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki. The clinical trial registration number is NCT 03445962.

Informed Consent Statement: Each participant received oral and written information and signed a consent form. "Informed consent was obtained from all subjects involved in the study."

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy and ethical restrictions.

Acknowledgments: The authors would like to thank L. Dumortier for the technical support to collect data. Research reported in this publication was partially supported by the Association Française de Recherches sur la Trisomie (AFRTI).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Karmiloff-Smith, A.; Al-Janabi, T.; D'Souza, H.; Groet, J.; Massand, E.; Mok, K.; Startin, C.; Fisher, E.; Hardy, J.; Nizetic, D.; et al. The importance of understanding individual differences in Down syndrome. *F1000Research* **2016**, *5*, F1000 Faculty Rev-1389. [[CrossRef](#)]
- Tsou, A.Y.; Bulova, P.; Capone, G.; Chicoine, B.; Gelaro, B.; Harville, T.O.; Martin, B.A.; McGuire, D.E.; McKelvey, K.D.; Peterson, M.; et al. Medical Care of Adults With Down Syndrome: A Clinical Guideline. *JAMA* **2020**, *324*, 1543–1556. [[CrossRef](#)]
- Hassan, N.M.; Landorf, K.B.; Shields, N.; Munteanu, S.E. Effectiveness of interventions to increase physical activity in individuals with intellectual disabilities: A systematic review of randomised controlled trials. *J. Intellect. Disabil. Res.* **2019**, *63*, 168–191. [[CrossRef](#)]
- Trois, M.S.; Capone, G.T.; Lutz, J.A.; Melendres, M.C.; Schwartz, A.R.; Collop, N.A.; Marcus, C.L. Obstructive sleep apnea in adults with Down syndrome. *J. Clin. Sleep Med.* **2009**, *5*, 317–323. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Landete, P.; Soriano, J.; Aldav, E.B.; Zamora, E.; Acosta, C.; Erro, M. Obstructive sleep apnea in adults with Down syndrome. *Am. J. Med Genet. Part A* **2020**, *182*, 2832–2840. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Giménez, S.; Videla, L.; Romero, S.; Benejam, B.; Clos, S.; Fernández, S.; Martínez, M.; Carmona-Iragui, M.; Antonijoan, R.M.; Mayos, M.; et al. Prevalence of sleep disorders in adults with Down syndrome: A comparative study of self-reported, actigraphic, and polysomnographic findings. *J. Clin. Sleep Med.* **2018**, *18*, 1725–1733. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Dumortier, L.; Bricout, V.A. Obstructive sleep apnea syndrome in adults with down syndrome: Causes and consequences. Is it a "chicken and egg" question? *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2020**, *108*, 124–138. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Chen, C.-C.J.; Spanò, G.; Edgin, J.O. The impact of sleep disruption on executive function in Down syndrome. *Res. Dev. Disabil.* **2013**, *34*, 2033–2039. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Oceja, E.; Rodríguez, P.; Jurado, M.J.; Luz Alonso, M.; del Río, G.; Villar, M.Á.; Mediano, O.; Martínez, M.; Juarros, S.; Merino, M.; et al. Validity and Cost-Effectiveness of Pediatric Home Respiratory Polygraphy for the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Children: Rationale, Study Design, and Methodology. *Methods Protoc.* **2021**, *4*, 9. [[CrossRef](#)]
- Chen, C.-C.; Ringenbach, S.D.R. Dose–response relationship between intensity of exercise and cognitive performance in individuals with Down syndrome: A preliminary study. *J. Intellect. Disabil. Res.* **2016**, *60*, 606–614. [[CrossRef](#)]
- Li, C.; Chen, S.; Meng How, Y.; Zhang, A.L. Benefits of physical exercise intervention on fitness of individuals with Down syndrome: A systematic review of randomized-controlled trials. *Int. J. Rehabil. Res.* **2013**, *36*, 187–195. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Pett, M.; Clark, L.; Eldredge, A.; Cardell, B.; Jordan, K.; Chambless, C.; Burley, J. Effecting Healthy Lifestyle Changes in Overweight and Obese Young Adults With Intellectual Disability. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* **2013**, *118*, 224–243. [[CrossRef](#)]
- Shields, N.; Synnot, A.J.; Barr, M. Perceived barriers and facilitators to physical activity for children with disability: A systematic review. *Br. J. Sports Med.* **2012**, *46*, 989–997. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- De Winter, C.; Bastiaanse, L.; Hilgenkamp, T.; Evenhuis, H.; Echteld, M. Overweight and obesity in older people with intellectual disability. *Res. Dev. Disabil.* **2012**, *33*, 398–405. [[CrossRef](#)]

15. Nigg, C.R.; Fuchs, R.; Gerber, M.; Jekauc, D.; Koch, T.; Krell-Roesch, J.; Lippke, S.; Mnich, C.; Novak, B.; Ju, Q.; et al. Assessing physical activity through questionnaires—A consensus of best practices and future directions. *Psychol. Sport Exerc.* **2020**, *50*, 101715. [[CrossRef](#)]
16. Ainsworth, B.E.; Caspersen, C.J.; Matthews, C.E.; Mâsse, L.C.; Baranowski, T.; Zhu, W. Recommendations to improve the accuracy of estimates of physical activity derived from self report. *J. Phys. Act. Health* **2012**, *9*, S76–S84. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Rikli, R.E. Reliability, Validity, and Methodological Issues in Assessing Physical Activity in Older Adults. *Res. Q. Exerc. Sport* **2000**, *71*, 89–96. [[CrossRef](#)]
18. Arvidsson, D.; Fridolfsson, J.; Börjesson, M. Measurement of physical activity in clinical practice using accelerometers. *J. Intern. Med.* **2019**, *286*, 137–153. [[CrossRef](#)]
19. Fekedulegn, D.; Andrew, M.E.; Shi, M.; Violanti, J.M.; Knox, S.; Innes, K.E. Actigraphy-Based Assessment of Sleep Parameters. *Ann. Work. Expo. Health* **2020**, *64*, 350–367. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. De Zambotti, M.; Baker, F.C.; Colrain, I.M. Validation of Sleep-Tracking Technology Compared with Polysomnography in Adolescents. *Sleep* **2015**, *38*, 1461–1468. [[CrossRef](#)]
21. Agha, B.; Johal, A. Facial phenotype in obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J. Sleep Res.* **2017**, *26*, 122–131. [[CrossRef](#)]
22. Buysse, D.J.; Reynolds III, C.F.; Monk, T.H.; Berman, S.R.; Kupfer, D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* **1989**, *28*, 193–213. [[CrossRef](#)]
23. Johns, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* **1991**, *14*, 540–545. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Armstrong, T.; Bull, F. Development of the world health organization global physical activity questionnaire (GPAQ). *J. Public Health* **2006**, *14*, 66–70. [[CrossRef](#)]
25. Freedson, P.S.; Melanson, E.; Sirard, J. Calibration of the computer science and applications, inc. accelerometer. *Med. Sci. Sports Exerc.* **1998**, *30*, 777–781. [[CrossRef](#)]
26. Reite, M.; Buysse, D.; Reynolds, C.; Mendelson, W. The use of polysomnography in the evaluation of insomnia. *Sleep* **1995**, *18*, 58–70. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Kapur, V.K.; Auckley, D.H.; Chowdhuri, S.; Kuhlmann, D.C.; Mehra, R.; Ramar, K.; Harrod, C.G. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Sleep Med.* **2017**, *13*, 479–504. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Berry, R.B.; Brooks, R.; Gamaldo, C.; Harding, S.M.; Lloyd, R.; Quan, S.F.; Troester, M.; Vaughn, B.V. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *J. Clin. Sleep Med.* **2017**, *13*, 665–666. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. US Department of Health and Human Services. *Sleep Apnea: What is Sleep Apnea?* NHLBI: Health Information for the Public; NHLBI: Bethesda, MD, USA, 2010.
30. Venables, W.N.; Ripley, B.D. *Modern Applied Statistics with S. Statistics and Computing*; Springer: New York, NY, USA, 2002.
31. Zou, H.; Hastie, T. Regularization and variable selection via the elastic net. *J. R. Stat. Soc. Ser. B* **2005**, *67*, 301–320. [[CrossRef](#)]
32. Kapur, V.K. Obstructive sleep apnea: Diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir. Care* **2010**, *55*, 1155–1167. [[PubMed](#)]
33. Home, R.S.; Wijayarathne, P.; Nixon, G.M.; Walter, L.M. Sleep and sleep disordered breathing in children with down syndrome: Effects on behaviour, neurocognition and the cardiovascular system. *Sleep Med. Rev.* **2019**, *44*, 1–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Attal, P.; Chanson, P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2010**, *95*, 483–495. [[CrossRef](#)]
35. Lévy, P.; Kohler, M.; McNicholas, W.T.; Barbé, F.; McEvoy, R.D.; Somers, V.K.; Lavie, L.; Pépin, J.L. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primer* **2015**, *1*, 15015. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Basil, J.S.; Santoro, S.L.; Martin, L.J.; Healy, K.W.; Chini, B.A.; Saal, H.M. Retrospective study of obesity in children with Down syndrome. *J. Pediatr.* **2016**, *173*, 143–148. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Cornacchia, M.; Sethness, J.; Alapat, P.; Lin, Y.-H.; Peacock, C. The prevalence of OSA among an adult population with Down syndrome referred to a medical clinic. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* **2019**, *124*, 4–10. [[CrossRef](#)]
38. Chaput, J.-P.; Dutil, C.; Sampasa-Kanyinga, H. Sleeping hours: What is the ideal number and how does age impact this? *Nat. Sci. Sleep* **2018**, *10*, 421–430. [[CrossRef](#)]
39. Choi, B.C.; Pak, A.W.; Choi, J.C. Daily step goal of 10,000 steps: A literature review. *Clin. Investig. Med.* **2007**, *30*, E146–E151. [[CrossRef](#)]
40. Tremblay, M.S.; Carson, V.; Chaput, J.-P.; Connor Gorber, S.; Dinh, T.; Duggan, M.; Faulkner, G.; Gray, C.E.; Gruber, R.; Janson, K. Canadian 24-hour movement guidelines for children and youth: An integration of physical activity, sedentary behaviour, and sleep. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **2016**, *41*, S311–S327. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Pitetti, K.; Baynard, T.; Agjovlasitis, S. Children and adolescents with Down syndrome, physical fitness and physical activity. *J. Sport Health Sci.* **2013**, *2*, 47–57. [[CrossRef](#)]
42. Baynard, T.; Pitetti, K.H.; Guerra, M.; Unnithan, V.B.; Fernhall, B. Age-related changes in aerobic capacity in individuals with mental retardation: A 20-yr review. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2008**, *40*, 1984–1989. [[CrossRef](#)]
43. Angelopoulou, N.; Matziari, C.; Tsimaras, V.; Sakadamis, A.; Souftas, V.; Mandroukas, K. Bone mineral density and muscle strength in young men with mental retardation (with and without Down syndrome). *Calcif. Tissue Int.* **2000**, *66*, 176–180. [[CrossRef](#)]

44. Chen, C.J.J.; Ringenbach, S.D.R. Walking performance in adolescents and young adults with Down syndrome: The role of obesity and sleep problems. *J. Intellect. Disabil. Res.* **2018**, *62*, 339–348. [[CrossRef](#)]
45. Chennaoui, M.; Arnal, P.J.; Sauvet, F.; Leger, D. Sleep and exercise: A reciprocal issue? *Sleep Med. Rev.* **2015**, *20*, 59–72. [[CrossRef](#)]
46. Stutz, J.; Eiholzer, R.; Spengler, C.M. Effects of evening exercise on sleep in healthy participants: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* **2019**, *49*, 269–287. [[CrossRef](#)]
47. Carek, P.J.; Laibstain, S.E.; Carek, S.M. Exercise for the treatment of depression and anxiety. *Int. J. Psychiatry Med.* **2011**, *41*, 15–28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Libert, J.-P. La regulation thermique au cours du sommeil. *Rev. Neurol.* **2003**, *159*, S30–S36.
49. Matthews, L.; Hankey, C.; Penpraze, V.; Boyle, S.; Macmillan, S.; Miller, S.; Murray, H.; Pert, C.; Spanos, D.; Robinson, N. Agreement of accelerometer and a physical activity questionnaire in adults with intellectual disabilities. *Prev. Med.* **2011**, *52*, 361–364. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Beets, M.W.; Combs, C.; Pitetti, K.H.; Morgan, M.; Bryan, R.R.; Foley, J.T. Accuracy of pedometer steps and time for youth with disabilities. *Adapt. Phys. Act. Q.* **2007**, *24*, 228–244. [[CrossRef](#)]
51. Esbensen, A.J.; Hoffman, E.K.; Stansberry, E.; Shaffer, R. Convergent validity of actigraphy with polysomnography and parent reports when measuring sleep in children with Down syndrome. *J. Intellect. Disabil. Res.* **2018**, *62*, 281–291. [[CrossRef](#)]
52. Pitetti, K.H.; Beets, M.W.; Flaming, J. Accuracy of pedometer steps and time for youth with intellectual disabilities during dynamic movements. *Adapt. Phys. Act. Q.* **2009**, *26*, 336–351. [[CrossRef](#)]

TROISIÈME PARTIE
Synthèse générale

La forte prévalence de troubles du sommeil, et l'impact de ces derniers ont été largement rapportés dans le monde entier. Mal dormir concernerait environ un tiers de la population en général (Grandner, 2019). Aujourd'hui, les variations de nombreuses conditions environnementales et sociales, ont fait que les troubles du sommeil sont devenus fréquents et courants (Billings et al., 2020, Wickwire et al., 2017). La mauvaise qualité du sommeil est associée à des troubles de la cognition, des activités quotidiennes de moindre qualité, un rendement au travail plus faible et une santé physique et mentale altérée (Lallukka et al., 2018, Hershner and Chervin, 2014). Malgré la prévalence des problèmes de sommeil, leur gestion et traitement ont été longtemps sous-estimés. Par rapport à d'autres problèmes de santé, la santé du sommeil est un sujet n'est étudié que depuis récemment (Knowlden et al., 2012), surtout pour les personnes vulnérables comme les personnes porteuses de handicap.

Par conséquent, comprendre les facteurs qui peuvent affecter négativement le sommeil afin de les contrôler ou de les éliminer pour améliorer la qualité du sommeil est devenu une priorité aujourd'hui.

L'objectif de cette thèse était d'explorer l'impact de certains déterminants pouvant altérer la qualité de sommeil. L'activité physique, le comportement agressif ou les caractéristiques liées à un handicap ont donc fait l'objet de ce travail.

S'intéresser aux effets de l'activité physique pour des populations avec un handicap cognitif est un sujet relativement récent. L'activité physique est ainsi depuis environ une décennie proposée comme une méthode interventionnelle non pharmacologique qui présente de nombreux bénéfices pour les enfants avec handicap et troubles du sommeil. Toutefois, proposer de l'activité physique à ces populations fragiles doit aussi se faire dans un cadre rigoureux et sécuritaire afin de ne pas induire d'effets délétères additionnels. Compte-tenu du peu d'études publiées, en particulier sur les liens entre quantité d'activité physique et qualité de sommeil dans des cohortes représentatives de personnes avec handicap, il convient donc de rester encore prudent quant à

d'éventuelles généralisations. Par conséquent, nous avons proposé dans ce travail de thèse de clarifier les liens entre sommeil et déterminants spécifiques d'enfants, adolescents ou adultes porteurs ou non de handicap.

Les résultats de cette thèse ont permis d'étendre les connaissances existantes avec quelques points clés fournis par les analyses réalisées dans nos travaux :

- *Étude 1 : Les symptômes d'anxiété et de dépression sont des éléments médiateurs d'un lien entre le manque de sommeil et l'agression physique dans un large échantillon d'adolescents Français.*
- *Étude 2 : Le volume d'activité physique quotidienne apparaît comme un facteur déterminant sur les caractéristiques du sommeil chez les enfants avec des troubles du spectre autistique.*
- *Étude 3 : La classification des caractéristiques spécifiques liées à la trisomie 21 permet de mettre en évidence des profils à risque d'adultes T21 à présenter un syndrome d'apnée du sommeil.*

Le déclin de la qualité du sommeil chez les enfants, les adolescents et les adultes suscite aujourd'hui un intérêt grandissant dans de nombreux domaines de notre société. Des cliniciens qui prennent en compte les plaintes de plus en plus fréquentes liées à une altération de la qualité de sommeil aux grandes sociétés industrielles qui commercialisent de plus en plus de dispositifs permettant de détecter les anomalies du sommeil et d'en quantifier en ambulatoire les durées, ce sont donc de nombreux acteurs qui s'intéressent effectivement à cette problématique.

Le sommeil est un temps essentiel pour la récupération et l'homéostasie des processus physiologiques. Ce n'est pas un temps de perdu mais bien un temps durant lequel les activités cérébrales permettent le traitement des acquisitions, la consolidation des apprentissages et leur mémorisation. Contrôlé par deux facteurs majeurs que sont les facteurs homéostatiques et les facteurs circadiens (horloge biologique), le sommeil est aussi fortement influencé par de nombreux

autres facteurs (bruit, état de santé, stress, lumière, température...). De fait, toutes altérations quantitatives et/ou qualitatives du sommeil retentissent sur les performances des sujets, et majorent de nombreux risques en particulier, ceux liés à la santé : obésité, diabète, maladies cardiovasculaires, baisse de l'immunité, augmentation de la mortalité et in fine mauvaise qualité de vie.

Aujourd'hui on s'intéresse plus spécifiquement à évaluer l'impact de certains déterminants sur la qualité de sommeil, l'objectif étant d'identifier des pistes pour proposer des mesures de prévention ou de réorganisation des prises en charges des populations étudiées.

Des variables multiples ont ainsi fait l'objet d'études : présence d'une maladie chronique, consommation de stimulants (caféine, alcool), usage nocturne d'écrans (téléphone/ordinateur/tablette), temps passé au lit pour des activités non liées au sommeil, pratique d'exercice physique, et ont été examinés, à la recherche de corrélations positive ou négative entre chaque déterminant et la qualité de sommeil.

Le but de ce travail a ainsi été : **1)** de mettre en évidence tout un ensemble de déterminants pouvant impacter la qualité et quantité de sommeil dans 3 populations d'âges différents **2)** d'identifier, au travers de l'analyse des données, des facteurs pouvant permettre de mieux comprendre les liens avec les altérations de ce sommeil.

1. Le sommeil et le comportement agressif chez les adolescents.

De nombreuses études ont démontré un lien fort entre le comportement agressif et l'insomnie chronique, mais les mécanismes pouvant expliquer ces liens restent mal compris. Le mécanisme reliant ainsi sommeil et comportement violent est complexe. Krizan & Herlache ont proposé trois voies principales reliant la privation de sommeil et l'agression : **1)** la voie affective, **2)** la voie cognitive et **3)** la voie du contrôle de la réponse (Krizan and Herlache, 2016). La voie affective est facilement altérée et affectée par des états émotionnels négatifs. En particulier, ces auteurs montrent que les adolescents d'âge scolaire sont souvent psychologiquement sensibles

"émotionnellement" en raison du stress, de l'anxiété et de la pression des études. C'est l'accumulation de ces facteurs qui favorise également un sentiment voire un état de dépression et une confrontation à des sentiments de solitude et d'ennui. Les jeunes adolescents, comme les étudiants, présentent ainsi des niveaux élevés de stress psychologique et ont une qualité de sommeil 5 fois moins bonne que les étudiants ne présentant pas ces signes d'accumulation (Lund et al., 2010).

Par conséquent, comme première étape de ce travail de thèse, nous avons choisi d'enquêter sur la voie affective chez les adolescents, en faisant l'hypothèse que les symptômes d'anxiété et de dépression pouvaient être des facteurs impliqués dans le lien entre le manque de sommeil et le comportement agressif.

Les résultats de notre étude ont confirmé que la durée du sommeil a un impact significatif sur l'humeur et la dépression chez les adolescents. Ils ont permis de montrer que l'anxiété et la dépression sont des éléments ayant un impact sur le manque de sommeil majorant les comportements d'agression physique. Plus spécifiquement, la durée du sommeil est un prédicteur important de l'agression physique et des symptômes d'anxiété, de dépression. Tout en contrôlant la variable de la durée du sommeil, les symptômes d'anxiété et de dépression semblent toujours être des prédicteurs significatifs de l'agression physique. En contrôlant les variables d'anxiété et de dépression, la durée du sommeil restait encore un prédicteur significatif du comportement physiquement agressif. Ainsi, une conclusion possible résultant de ces analyses serait que les adolescents qui ont un sommeil insuffisant seraient plus enclins à un comportement agressif, et les symptômes dépressifs et anxieux auraient un rôle dans l'expression de ce comportement.

Une des solutions proposées pour palier à ce manque de sommeil chez les adolescents d'âge scolaire, réside à la diminution - avant le coucher- de l'utilisation du téléphone (Bartel et al., 2019) ou des différents types d'écran (Barlett et al., 2012). De futures travaux restent toutefois encore nécessaires pour explorer les deux voies cognitive et voie du contrôle de la réponse.

2. Le sommeil et l'activité physique chez les personnes porteuses de handicap.

La littérature scientifique portant sur les liens entre sommeil et activité physique est aujourd'hui particulièrement fournie et les consensus autour des liens bidirectionnels que sommeil et AP entretiennent sont aussi bien démontrés. Un sommeil sain de qualité et en quantité suffisante contribue à la réalisation de meilleures performances physiques et inversement une activité physique régulière améliore le sommeil (Sonntag et al., 2017, Chennaoui et al., 2015). On considère cependant que l'activité physique a des effets positifs sur la qualité du sommeil si effectivement l'ajustement des facteurs tels que le niveau, l'intensité et la durée de l'exercice sont adéquats (Healy et al., 2017). Ainsi, il est rapporté une amélioration significative de l'efficacité du sommeil, de la latence d'endormissement, de la durée de sommeil et des temps d'éveil nocturnes lorsque l'activité physique est augmentée et contrôlée (Healy et al., 2017).

Le mécanisme de ces liens entre l'activité physique et le sommeil n'est pas encore totalement compris et élucidé. De nouvelles études doivent donc être entreprises pour comprendre le bénéfice de l'activité physique dans la promotion du sommeil, notamment pour les personnes en situation de handicap qui se caractérisent pour certaines d'entre-elles par de graves troubles du sommeil (Bangerter et al., 2020, Healy et al., 2019).

Les personnes avec handicap se caractérisent fréquemment par de faibles niveaux de pratique physique avec une faible motivation pour l'AP, des difficultés motrices et une condition physique moindre (Bricout et al., 2018, Fournier et al., 2010). Cependant, la manière dont ces facteurs interagissent spécifiquement sur le sommeil de ces personnes n'est pas claire. Comprendre le rôle que ces facteurs peuvent jouer dans la relation entre activité physique et sommeil pourrait aussi permettre de fournir des informations et des préconisations importantes à la conception et à la mise en œuvre de programmes d'activité physique pour cette population.

Par conséquent, deux études ont été réalisées pour explorer le rôle de l'activité physique sur le sommeil et l'influence des facteurs connexes chez les personnes avec handicap. Nous avons

ainsi constaté que l'activité physique était positivement corrélée à la qualité du sommeil chez les enfants avec autisme et chez les adultes avec trisomie 21.

- **Le sommeil et l'activité physique chez les enfants avec autisme.**

Cette étude visait à évaluer l'effet du volume d'activité physique sur la qualité du sommeil chez les enfants autistes.

De nombreux auteurs ont rapporté chez les enfants autistes une réduction de la durée totale du sommeil associée à des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes fréquents et des réveils matinaux (Lugo et al., 2020, Gunes et al., 2019, Bricout et al., 2019). Nos résultats ont confirmé que les enfants autistes présentaient une mauvaise qualité de sommeil en lien avec une altération des volumes d'activité physique (Bricout et al., 2019, Benson et al., 2019, Master et al., 2019, Jones et al., 2017). Ces troubles du sommeil étaient présents chez 44 % à 83 % des enfants autistes, ce qui constitue un problème majeur pour les parents (Lugo et al., 2020). En outre, ces enfants étaient moins susceptibles de pratiquer une activité physique que leurs pairs au développement typique, bien que plusieurs études aient fourni des preuves convaincantes des avantages de l'activité physique sur la santé et la qualité du sommeil (Master et al., 2019, Chennaoui et al., 2015). L'activité physique est généralement considérée comme bénéfique pour tous les enfants, et particulièrement chez les enfants autistes car elle permettrait de limiter l'expression des troubles du comportement (Rosenberger et al., 2019).

Dans l'autisme, l'AP est reconnue pour améliorer non seulement la qualité du sommeil, mais induire également des effets sur le plan social et physique. Une méta-analyse récente a démontré les bénéfices des interventions en matière d'activité physique sur la condition physique, la motricité et le fonctionnement social (Healy et al., 2018). L'AP présente également des effets positifs sur la santé mentale, en réduisant l'anxiété et la dépression, qui sont des causes fréquentes d'insomnie (Carek et al., 2011), et chez les enfants autistes qui sont souvent rapportés comme des facteurs d'altération du sommeil.

Cependant, si l'activité physique peut avoir un impact positif elle peut aussi être plus délétère sur la qualité du sommeil (Stutz et al., 2019, Bricout et al., 2018). Par conséquent, il existerait un effet dose de l'AP sur le sommeil.

Les résultats de l'étude 2 ont ainsi conforté cette observation "dose- réponse" de l'AP sur le sommeil. Les différences de volume d'activité physique ont un impact significatif sur la qualité de sommeil, et déterminent le regroupement des enfants autistes en différents clusters où les volumes d'heures de pratique physique insuffisante ou en excès sont associés à des qualités de sommeil moindres.

Le point fort de cette étude est que nous avons donc évalué et classé les volumes d'activité physique qui pourraient affecter les caractéristiques du sommeil des enfants autistes, en utilisant des méthodes de mesures objectives par actimétrie. Cette classification a mis en évidence des différences et permet de proposer l'activité physique comme approche non pharmacologique pour améliorer les troubles du sommeil chez les enfants autistes.

- **Sommeil et activité physique chez les adultes avec T21**

A l'inverse des enfants autistes qui ne présentent pas de signes cliniques caractéristiques typiques, dans la trisomie 21, il existe tout un ensemble de signes cliniques très spécifiques induits directement par l'anomalie chromosomique. L'un des points communs entre ces deux populations est l'existence de troubles du sommeil, sans que ces troubles ne soient cependant identiques. Dans l'autisme, le sommeil est altéré dans sa structure et son organisation, dans la trisomie, c'est l'apparition d'un syndrome d'apnées du sommeil qui altère le sommeil.

Cette étude n°3 s'est attachée à réaliser une classification des caractéristiques spécifiques liées à la trisomie 21 permettant de mettre en évidence des profils à risque d'adultes T21 à présenter un syndrome d'apnée du sommeil.

La littérature scientifique disponible à ce jour rapporte une prévalence des troubles du sommeil et particulièrement, un syndrome d'apnées du sommeil, pouvant atteindre 80 à 97% des

personnes avec T21 (Trois et al., 2009). Les conséquences de la perturbation du sommeil induite par un SAS sont particulièrement graves et ont longtemps contribué à une espérance de vie plus courte et une qualité de vie très altérée (Chen et al., 2013, Trois et al., 2009). L'une des propositions pour limiter ces conséquences néfastes sur la santé des personnes avec T21 repose sur la participation à une activité physique régulière qui est associée à de nombreux effets positifs sur la qualité de vie et la santé (Chen and Ringenbach, 2016, Karmiloff-Smith et al., 2016, Li et al., 2013).

Sur la base des évaluations subjectives et objectives utilisées dans cette étude, les résultats permettent de mettre en évidence que les caractéristiques physiques et démographiques telles que l'obésité, l'angle goniale élevé étaient étroitement liées à la sévérité du SAS chez les adultes T21, SAS encore plus sévère chez les hommes et chez les plus âgés de notre cohorte. Par classification statistique, nous avons aussi rapporté un rôle bénéfique de l'activité physique sur la qualité du sommeil. Cela confirme l'intérêt à proposer une activité physique pour limiter les conséquences des expressions physiopathologiques liées à la trisomie 21 comme l'obésité ou les malformations bucco-faciales.

Pris ensemble, les résultats des études n° 2 et 3 nous permettent de mieux comprendre l'importance de l'activité physique quotidienne sur le sommeil des personnes avec handicaps, en particulier des enfants autistes et des adultes avec T21. Ces travaux soulignent le rôle et la nécessité d'établir un plan d'activité physique d'une intensité et d'une durée appropriées pour obtenir le meilleur effet sur l'amélioration de la qualité du sommeil. En outre, l'activité physique peut avoir un effet positif sur les améliorations cognitives, comportementales et physiques.

Les trois études présentées dans cette thèse ont indiqué la réalité du manque de sommeil et de la mauvaise qualité du sommeil chez les enfants, les adolescents d'âge scolaire et les adultes.

L'étude n° 1 a montré que 26% des adolescents se couchaient après 23h30 avec une durée moyenne de sommeil de 7-8 heures/jour, soit un déficit moyen de 1 à 3 heures. L'étude n° 2

rapporte une durée moyenne de sommeil de 7 heures chez les enfants avec autisme, soit une dette de 3 à 5 heures de sommeil. Enfin, l'étude n° 3 montre que les adultes avec T21 dorment eux aussi environ 2h^{1/2} de moins que ce qui est recommandé. Ces résultats suggèrent que, quelque soit l'âge, le genre, la présence ou non d'un handicap, il existe un déficit réel de sommeil.

Par ailleurs, dans nos études, des méthodes objectives et subjectives d'évaluation ont été utilisées pour étudier les caractéristiques du sommeil et de l'activité physique. Ainsi, questionnaires, actimétrie et polysomnographie ont été trois types de mesures retenus. Dans l'étude n° 1, les participants étaient des adolescents d'âge scolaire au développement typique qui pouvaient facilement remplir les questionnaires d'enquête.

A l'inverse dans les études n° 2 et 3, nous avons des enfants et des adultes porteurs de handicap, pour lesquels l'usage de questionnaires pouvait se révéler plus difficile. Pour cela, le couplage avec des dispositifs de mesure objective est pertinent.

Les résultats portant sur des mesures actimétriques avec les enfants autistes sont intéressants dans le sens où nous avons pu rapporter des valeurs de port du dispositif tout à fait satisfaisantes, sans différence avec les enfants témoins. Malgré les troubles du comportement caractéristique de cette population, tous les enfants autistes ont réussi à supporter l'actimètre contribuant ainsi à un recueil satisfaisant des données.

Par contre, ce qui est intéressant de noter c'est qu'il existe une différence entre les temps de sommeil enregistré par l'actimètre et les temps de sommeil estimés par les parents et rapporté par questionnaire : le temps de sommeil estimé par les parents était toujours significativement plus élevé que le temps de sommeil enregistré par l'actimètre. Cela confirme la difficulté réelle rencontrée par les parents pour correctement évaluer le temps de sommeil et la présence ou non de troubles du sommeil chez leur enfant autiste, et confirmant la nécessité de réaliser des mesures objectives en cas de doutes.

Dans l'étude n°3, les résultats ont montré que 95 % des participants à l'étude présentaient un trouble du sommeil (dépisté par la PSG) qui n'était pas toujours détecté par les mesures d'auto-évaluation, ni par l'actimétrie, qui ne permet pas cette précision. L'utilisation des questionnaires montrait une bonne qualité de sommeil alors que la PSG confortait une mauvaise qualité de sommeil. Des différences similaires ont été constatées pour les évaluations d'activité physique, où le questionnaire d'AP (GPAQ) rapporte un niveau d'activité modérée alors que la mesure par accélérométrie confirme des comportements trop sédentaires et un nombre de pas quotidiens insuffisant. Par conséquent, l'usage du questionnaire dans une population avec T21 reste difficile et doit être interprété avec beaucoup de précautions (Matthews et al., 2011, Biddle et al., 2015, Prince et al., 2008).

Dans l'ensemble, les résultats de cette thèse indiquent qu'il existe un manque de sommeil des enfants, des adolescents et des personnes avec handicap. De nombreux facteurs affectant la relation entre le sommeil et l'activité physique sont donc mis en évidence dans notre travail (marqués par des flèches de couleur rouge dans la Figure 7).

- *L'anxiété et la dépression sont des médiateurs du lien entre un mauvais sommeil et un comportement agressif.*
- *L'activité physique joue un rôle sur qualité du sommeil.*

Des signes cliniques spécifiques d'un handicap ont un impact significatif sur l'expression de troubles du sommeil.

L'aboutissement de ce travail de thèse trouve plusieurs conclusions qui peuvent contribuer à améliorer notre compréhension du rôle du sommeil et de l'activité physique pour les enfants, adolescents et adultes étudiés ici dans leur contexte de vie. En effet, lors des trois travaux présentés, les évaluations par questionnaires ou par actimétrie sont toujours obtenues dans le milieu écologique de vie des sujets. Les actimétries qui recueillent les données simultanées de sommeil et d'activité physique ont été faites à domicile, sur une semaine dite classique (jours d'école et

week-end) sans que les sujets ne modifient donc leur rythme et habitudes de vie et sans aucune contrainte particulière. Cette mesure objective simple, facile et peu coûteuse permet d'acquérir des données dont la fiabilité a été confirmée, même si les troubles précis du sommeil (type apnées) ne peuvent être clairement diagnostiqués avec un actimètre.

Dans l'étude n°1, le point fort repose sur la taille de l'échantillon très important qui a été questionné (11 912 participants). De fait, les résultats acquis sur ces données permettent de mettre en évidence des liens très significatifs entre l'altération du sommeil et les états d'anxiété et de dépression.

Le couplage "questionnaires - actimétrie" dans l'étude n°2, permet de mettre en évidence qu'il est possible de proposer à des enfants autistes le port de dispositifs d'enregistrement, quand ils en comprennent en particulier le sens pour leur santé. De plus, dans cette étude, l'intérêt de ce couplage de mesures a permis de montrer et confirmer aux parents, que le sommeil de leur enfant autiste était de plus mauvaise qualité que ce qu'ils pensaient. De même, un profil d'activité physique a aussi pu être construit pour chaque enfant permettant aux parents de connaître les temps de pratique physique quotidien, et/ou les temps passés en activité sédentaire. Ainsi, des propositions ont pu être apportées aux familles pour mieux organiser les temps de pratique sportive, mais aussi les "routines" du coucher, qui dans l'autisme sont largement bien décrites comme étant des moments essentiels qui préparent à une nuit de qualité.

Dans l'étude n°3, ce sont trois types d'évaluations qui ont été couplées : "questionnaires - actimétrie et polysomnographie". Comme pour l'étude n°2, nous avons retrouvé des écarts de mesure entre questionnaires et actimétrie, en particulier sur le temps de sommeil et la qualité de sommeil. Cela confirme le fait qu'il est très difficile de correctement juger son sommeil, et ce encore plus lorsqu'il s'agit de personnes avec handicap. L'intérêt et l'originalité de ce travail repose sur l'utilisation conjointe entre PSG et actimétrie. Cette double méthode d'évaluation permet de confirmer l'altération significative du sommeil dans la trisomie, et confirme aussi que

les PSG sont difficiles à supporter pour ce public, qui la nuit durant laquelle cet examen est réalisé, dort particulièrement mal, tellement le nombre de capteurs est important et le stress du milieu hospitalier majeur. Il est aussi à noter que la PSG proposée à 40 adultes avec T21 a permis de diagnostiquer 95% de syndromes d'apnées du sommeil (38 sujets), avec un IAH altéré de léger à sévère. Sur ces 38 sujets, 9 sujets avaient déjà connaissance de leur SAS, mais les 29 autres ont découvert ce trouble du sommeil, qui n'avait pas été dépisté au préalable. De fait, la classification réalisée ici permet de confirmer un cluster très à risque où les facteurs : obésité, âge, genre masculin, volume hebdomadaire d'AP faible et sédentarité importante, sont associés à un IAH sévère.

Enfin nous avons aussi pu constater d'une manière globale que les populations avec handicap se caractérisent par un niveau d'activité physique, avec un nombre de pas quotidien souvent en dessous des recommandations. Cette caractéristique est toujours associée avec un trouble du sommeil, confirmant le rôle central que tient l'activité physique dans le bien-être et la santé globale des individus. Le très faible taux de participation à l'activité physique chez les personnes avec handicap interroge néanmoins. En ce sens de nombreuses barrières (économiques, émotionnelles, temporelles) à l'activité physique ont été rapportées dans la littérature (McLeroy et al., 2003, Trost et al., 2003, Vann et al., 2011). Celles-ci doivent encore être levées pour faciliter l'accès des enfants, adolescents et/ou adultes à des clubs ou des associations sportives. Il est nécessaire d'encourager l'inclusion des personnes avec handicap dans la pratique sportive car celle-ci contribue aussi à une vraie politique de santé publique. Ainsi, cette thèse a apporté des éléments de preuve supplémentaire contribuant à réaffirmer la nécessité de faire pratiquer une activité physique régulière, suffisante et bien adaptée pour les personnes avec handicap. Au même titre que pour la population générale les effets attendus de l'activité physique sur la santé et sur les troubles du sommeil seront alors observés.

En dehors des effets de résonance positive sur le sommeil et la santé physique, la pratique d'une activité physique peut également apporter d'autres bénéfices tels que l'amélioration de la cognition, du comportement, des capacités de communication et des relations sociales.

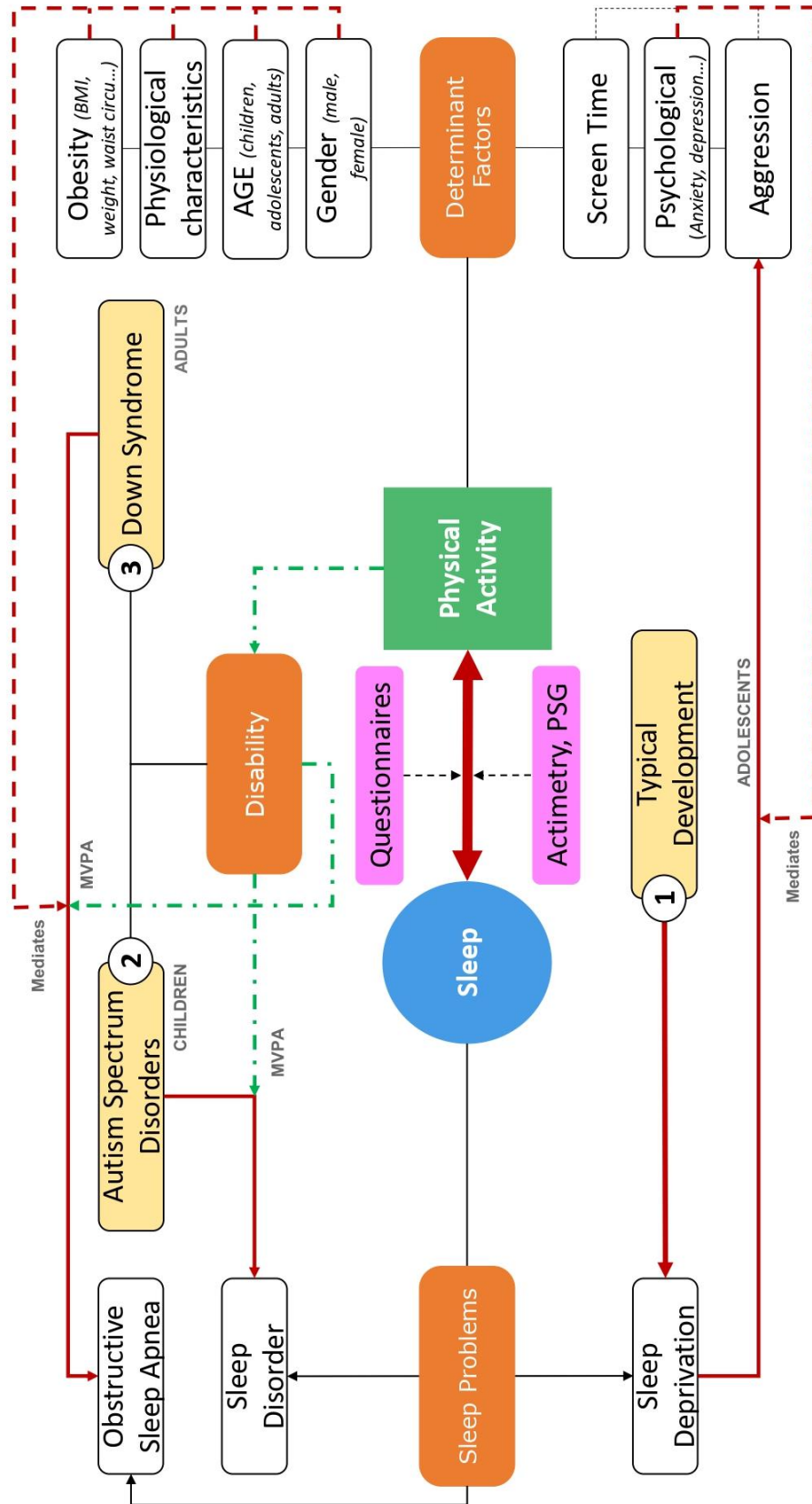


Figure 7: Synthèse des déterminants affectant le sommeil dans nos études.

Le sommeil (bleu) et l'activité physique (vert), éléments clés de notre travail. Méthodes subjectives et objectives d'évaluation du sommeil et de l'activité physique (rose). Étude des populations : enfants, adolescents et adultes (jaune). Problèmes de sommeil et déterminants du sommeil (orange).

LIMITES ET PERSPECTIVES

Plusieurs limites peuvent être apportées à la lecture de ce travail.

La première limite porte sur les données auto-déclarées obtenues par les questionnaires. Comme toutes données subjectives, il est possible que certains biais existent. Dans l'étude n°1, les adolescents ont pu effectivement parfois ne pas répondre avec une honnêteté totale ou ont pu répondre de façon incomplète. Nous avons observé dans cet échantillon un manque de sommeil chez environ 25% des adolescents, mais ce pourcentage reste discutable car dans l'analyse des réponses, il n'était pas tenu compte du fait que certains adolescents se réveillent plus tôt, tout en se levant à l'heure réellement indiqué dans leur réponse, et que d'autres peuvent avoir passé du temps éveillé pendant la nuit. De fait il est possible que ce pourcentage soit sous-estimé (Arora et al., 2013). Pour les adolescents qui montrent des troubles du sommeil, il conviendrait donc de proposer des enregistrements du sommeil par actimétrie en parallèle au recueil d'informations par questionnaires.

La deuxième limite concerne les caractéristiques d'échantillonnage des études n° 2 & 3. Le recrutement d'enfants autistes n'a retenu que ceux qui avaient un $QI > 70$, et que des garçons. Dans une future étude, il pourrait être intéressant de proposer les mêmes mesures à un groupe d'enfants autistes plus sévères et comprenant des filles.

Enfin, dans l'étude n°3, les travaux se sont focalisés exclusivement sur des sujets T21, et l'absence de groupe témoin peut constituer une limite pour mieux analyser les résultats.

Finalement, il semble qu'il pourrait être intéressant d'avoir des études plus approfondies sur la nature et le mécanisme d'influence de l'activité physique sur la qualité du sommeil. Certaines variables qui n'ont pas été mesurées dans cette thèse, peuvent moduler la relation entre le sommeil et l'activité physique, comme les facteurs familiaux, sociaux, le mode de vie, la psychologie et la santé mentale..., toutes ces variables doivent être analysées de manière complète (Mokarami et al., 2020). La relation entre ces prédicteurs, le sommeil et l'activité physique doit également être

explorée. Cela aidera à construire l'inter-relation qui peut exister entre les facteurs qui ont un effet sur l'interaction entre le sommeil.

Enfin, de futurs travaux pourraient également explorer comment l'activité physique peut être efficacement intégrée dans les stratégies de prise en charge des personnes avec handicap. Les programmes d'activités physiques adaptées sont peu coûteux, ils doivent être développés pour pouvoir être pratiqués à tout moment et en tout lieu, à la maison, comme dans les communautés ou dans les établissements de santé.

POINT PARTICULIER DE CETTE THESE

Ce travail de thèse repose sur l'exploitation statistiques de données qui ont été acquises dans des temps de travail différents. Si le recueil des données de l'étude n°1 s'est réalisé durant la période de la thèse, les données des études n°2 et 3 ont été extraites d'études ancillaires. Il était prévu initialement de réaliser un protocole complémentaire qui aurait permis d'obtenir des résultats plus en lien avec l'étude n°1. Cette étude avait pour objectif d'identifier les effets de l'engagement dans une activité physique et des perturbations du sommeil sur le développement de la fatigue, la qualité de vie, et le bien-être d'adultes ayant une activité professionnelle régulière. Cette étude devait débuter en avril 2020. Elle avait obtenu l'agrément éthique (CERGA-UGA 04/2020). En raison de la pandémie et des restrictions liées au Covid-19, puis des périodes de confinements successifs, il a été impossible de débiter le protocole dans les temps de réalisation de cette thèse. Cependant, ce travail aurait sans doute permis de mieux "équibrer" cette thèse. Ce point reste un regret.

CONCLUSION

Cette thèse a permis d'éclairer des facteurs déterminants qui peuvent avoir un impact sur la qualité et la quantité de sommeil. C'est un travail qui s'inscrit dans la volonté de diffuser des informations simples auprès de publics cibles spécifiques que peuvent être des adolescents "sains" ou des enfants et adultes avec handicap. Plus largement, les facteurs identifiés comme médiateurs du sommeil peuvent aussi être portés à la connaissance des familles et des professionnels, pour que les facteurs de risque identifiés puissent être des signaux d'alerte d'un trouble du sommeil.

L'exposome, concept relativement récent des sciences (Wild, 2005) peut être intéressant à développer dans ce cadre précis. L'exposome permet d'étudier la totalité des expositions à des facteurs environnementaux, donc non génétiques, que subit une personne tout au long de sa vie, et venant ainsi compléter son génome. Aujourd'hui, l'exposome est un nouveau cadre d'étude des causes environnementales des maladies chroniques. Il permet de bien définir les expositions totales subies par une personne, en ayant une approche top-down basée sur la biosurveillance associée à une approche bottom-up (analyses des facteurs environnementaux subis). Dans les premiers travaux publiés sur l'incidence d'un exposome (Mielke et al., 2017), les facteurs non génétiques, et donc essentiellement les facteurs environnementaux semblent contribuer pour environ 90% aux risques d'apparition de maladies chroniques, de troubles du sommeil, de pathologies diverses comme les cancers...

Dans notre travail, nous montrons la forte incidence de l'exposome sur l'apparition des troubles du sommeil, où les facteurs environnementaux se cumulent aux facteurs génétiques dans l'apparition de ces troubles, et ce dans une population d'enfants, comme d'adolescents ou d'adultes.

BIBLIOGRAPHIE

- AASM, A. A. o. S. M. 2005. The international classification of sleep disorders, revised. *Chicago, IL: American Academy of Sleep Medicine.*
- Abel, E. A., Schwichtenberg, A. J., Brodhead, M. T. & Christ, S. L. 2018. Sleep and Challenging Behaviors in the Context of Intensive Behavioral Intervention for Children with Autism. *J Autism Dev Disord*, 48, 3871-3884.
- Adair, R. H. & Bauchner, H. 1993. Sleep problems in childhood. *Current problems in pediatrics*, 23, 147-170.
- Agiovlasitis, S., Collier, S. R., Baynard, T., Echols, G. H., Gouloupoulou, S., Figueroa, A., Beets, M. W., Pitetti, K. H. & Fernhall, B. 2010. Autonomic response to upright tilt in people with and without Down syndrome. *Research in developmental disabilities*, 31, 857-863.
- Ahmadi, N., Shapiro, G. K., Chung, S. A. & Shapiro, C. M. 2009. Clinical diagnosis of sleep apnea based on single night of polysomnography vs. two nights of polysomnography. *Sleep and Breathing*, 13, 221-226.
- Aidman, E., Jackson, S. A. & Kleitman, S. 2019. Effects of sleep deprivation on executive functioning, cognitive abilities, metacognitive confidence, and decision making. *Applied cognitive psychology*, 33, 188-200.
- Allen, J. J. & Anderson, C. A. 2017. Aggression and violence: Definitions and distinctions. *The Wiley handbook of violence and aggression*, 1-14.
- Allik, H., Larsson, J.-O. & Smedje, H. 2006a. Insomnia in school-age children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *BMC psychiatry*, 6, 1-11.
- Allik, H., Larsson, J. O. & Smedje, H. 2006b. Sleep patterns of school-age children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism Dev Disord*, 36, 585-95.
- 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.
- American Psychiatric Association 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV Text Revision, APA. *Washington, DC.*
- American Psychiatric Association 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders-V*, Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Amira, S. 2007. *External factors that influence sleep* [Online]. Healthy Sleep Division of Sleep Medicine at Harvard Medical School. Available: <http://healthysleep.med.harvard.edu/healthy/science/how/external-factors> [Accessed].
- Ancoli-Israel, S. & Martin, J. L. 2006. Insomnia and daytime napping in older adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2, 333-342.
- Anders, T., Sadeh, A. & Appareddy, V. 1995. Normal sleep in neonates and children. *Principles and practice of sleep medicine in the child. Philadelphia*, 112-121.
- Andrzejczak, D., Kapala-Kempa, M. & Zawilska, J. B. 2011. Health consequences of shift work. *Przeegl Lek*, 68, 383-7.
- Antonarakis, S. E., Lyle, R., Dermitzakis, E. T., Reymond, A. & Deutsch, S. 2004. Chromosome 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nature reviews genetics*, 5, 725-738.
- Appleton, S. L., Reynolds, A. C., Gill, T. K., Melaku, Y. A. & Adams, R. 2020. Waking to use technology at night, and associations with driving and work outcomes: a screenshot of Australian adults. *Sleep*, 43.
- Aronen, E. T., Paavonen, E. J., Fjällberg, M., Soininen, M. & Törrönen, J. 2000. Sleep and psychiatric symptoms in school-age children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39, 502-508.
- Arora, T., Broglia, E., Pushpakumar, D., Lodhi, T. & Taheri, S. 2013. An investigation into the strength of the association and agreement levels between subjective and objective sleep duration in adolescents. *PloS one*, 8, e72406.
- Aserinsky, E. & Kleitman, N. 1953. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118, 273-274.

- Astill, R. G., Van der Heijden, K. B., Van IJzendoorn, M. H. & Van Someren, E. J. 2012. Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: A century of research meta-analyzed. *Psychological bulletin*, 138, 1109.
- Austeng, M. E., Øverland, B., Kværner, K. J., Andersson, E.-M., Axelsson, S., Abdelnoor, M. & Akre, H. 2014. Obstructive sleep apnea in younger school children with Down syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 78, 1026-1029.
- Axelrod, F. B., Chelimsky, G. G. & Weese-Mayer, D. E. 2006. Pediatric Autonomic Disorders. *Pediatrics*, 118, 309-321.
- Bahrami, A., Salarbashi, D., Mohammad-Zadeh, M., Tayefi, M., Mirmoosavi, S. J., Ferns, G. A., Bahrami-Taghanaki, H. & Ghayour-Mobarhan, M. 2019. Depression and aggression scores, reported sleep disorders status and their associated factors among adolescent girls in Northern Iran. *Current Psychology*.
- Bangerter, A., Chatterjee, M., Manyakov, N. V., Ness, S., Lewin, D., Skalkin, A., Boice, M., Goodwin, M. S., Dawson, G., Hendren, R., Leventhal, B., Shic, F., Esbensen, A. & Pandina, G. 2020. Relationship Between Sleep and Behavior in Autism Spectrum Disorder: Exploring the Impact of Sleep Variability. *Frontiers in Neuroscience*, 14.
- Barlett, C. P. & Anderson, C. A. 2014. Bad news, bad times, and violence: The link between economic distress and aggression. *Psychology of Violence*, 4, 309.
- Barlett, N. D., Gentile, D. A., Barlett, C. P., Eisenmann, J. C. & Walsh, D. A. 2012. Sleep as a mediator of screen time effects on US children's health outcomes: A prospective study. *Journal of Children and Media*, 6, 37-50.
- Barr, M. & Shields, N. 2011. Identifying the barriers and facilitators to participation in physical activity for children with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 55, 1020-1033.
- Bartel, K., Scheeren, R. & Gradisar, M. 2019. Altering adolescents' pre-bedtime phone use to achieve better sleep health. *Health communication*, 34, 456-462.
- Bartlo, P. & Klein, P. J. 2011. Physical activity benefits and needs in adults with intellectual disabilities: Systematic review of the literature. *American journal on intellectual and developmental disabilities*, 116, 220-232.
- Baynard, T., Pitetti, K. H., Guerra, M., Unnithan, V. B. & Fernhall, B. 2008. Age-related changes in aerobic capacity in individuals with mental retardation: a 20-yr review. *Medicine and science in sports and exercise*, 40, 1984-1989.
- Beattie, L., Kyle, S. D., Espie, C. A. & Biello, S. M. 2015. Social interactions, emotion and sleep: A systematic review and research agenda. *Sleep medicine reviews*, 24, 83-100.
- Benloucif, S., Orbeta, L., Ortiz, R., Janssen, I., Finkel, S. I., Bleiberg, J. & Zee, P. C. 2004. Morning or evening activity improves neuropsychological performance and subjective sleep quality in older adults. *Sleep*, 27, 1542-1551.
- Benson, S., Bender, A. M., Wickenheiser, H., Naylor, A., Clarke, M., Samuels, C. H. & Werthner, P. 2019. Differences in sleep patterns, sleepiness, and physical activity levels between young adults with autism spectrum disorder and typically developing controls. *Developmental Neurorehabilitation*, 22, 164-173.
- Bernstein, K. S. & Saladino, J. P. 2007. Clinical assessment and management of psychiatric patients' violent and aggressive behaviors in general hospital. *Medsurg nursing*, 16, 301.
- Besedovsky, L., Lange, T. & Born, J. 2012. Sleep and immune function. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 463, 121-137.
- Biddle, D. J., Robillard, R., Hermens, D. F., Hickie, I. B. & Glozier, N. 2015. Accuracy of self-reported sleep parameters compared with actigraphy in young people with mental ill-health. *Sleep Health*, 1, 214-220.
- Billings, M. E., Hale, L. & Johnson, D. A. 2020. Physical and Social Environment Relationship With Sleep Health and Disorders. *Chest*, 157, 1304-1312.
- Bixler, E. 2009. Sleep and society: an epidemiological perspective. *Sleep medicine*, 10, S3-S6.
- Blackham, A., McDaniel, J., Chauvin, I., Nelson, K. & Buboltz, W. 2019. Sleep Disruptions and Disorders in Children and Adolescents: A Review of the Impact of Parents and Family on Sleeping Behaviors. *Ann Sleep Med*, 2, 19-35.
- Bloch, K. E. 1997. Polysomnography: a systematic review. *Technology and health care*, 5, 285-305.

- Boer, P. & Moss, S. 2016. Effect of continuous aerobic vs. interval training on selected anthropometrical, physiological and functional parameters of adults with Down syndrome. *Journal of intellectual disability research*, 60, 322-334.
- Bonnet, M. H. 2005. Acute sleep deprivation. *Principles and Practice of Sleep Medicine (Fourth Edition)*. Philadelphia, PA: Elsevier.
- Borbély, A. A. 1982. A two process model of sleep regulation. *Hum neurobiol*, 1, 195-204.
- Borsini, E., Blanco, M., Bosio, M., Fernando, D. T., Ernst, G. & Salvado, A. 2016. "Diagnosis of sleep apnea in network" respiratory polygraphy as a decentralization strategy. *Sleep Science*, 9, 244-248.
- Bricout, V. A., Guinot, M., Faure, P., Flore, P., Eberhard, Y., Garnier, P. & Favre Juvin, A. 2008. Are hormonal responses to exercise in young men with Down's syndrome related to reduced endurance performance? *Journal of Neuroendocrinology*, 20, 558-565.
- Bricout, V. A., Marion, P. A. C. E. & Guinot, C. S. M. 2018. Sleep and Physical Activity in Children with Autism Spectrum: About 3 Clinical Cases. *Austin J Autism & Relat Disabil*, 4, 1049.
- Bricout, V. A., Pace, M., Dumortier, L., Miganeh, S., Mahistre, Y. & Guinot, M. 2019. Motor Capacities in Boys with High Functioning Autism: Which Evaluations to Choose? *J Clin Med*.
- Bright, T., Wallace, S. & Kuper, H. 2018. A systematic review of access to rehabilitation for people with disabilities in low-and middle-income countries. *International journal of environmental research and public health*, 15, 2165.
- Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E. & McCarley, R. W. 2012. Control of sleep and wakefulness. *Physiological reviews*, 92 3, 1087-187.
- Bruni, O. & Novelli, L. 2010. Sleep disorders in children. *BMJ clinical evidence*, 2010.
- Bub, K. L., Buckhalt, J. A. & El-Sheikh, M. 2011. Children's sleep and cognitive performance: a cross-domain analysis of change over time. *Developmental psychology*, 47, 1504.
- Buman, M. P. & King, A. C. 2010. Exercise as a Treatment to Enhance Sleep. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 4, 500-514.
- Buxton, O. M. & Marcelli, E. 2010. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Social Science & Medicine*, 71, 1027-1036.
- Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R. & Kupfer, D. J. 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, 28, 193-213.
- Cain, N. & Gradisar, M. 2010. Electronic media use and sleep in school-aged children and adolescents: A review. *Sleep medicine*, 11, 735-742.
- Cajochen, C., Foy, R. & Dijk, D.-J. 1999. Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep Res Online*, 2, 65-69.
- Calandra-Buonaura, G., Provini, F., Guaraldi, P., Plazzi, G. & Cortelli, P. 2016. Cardiovascular autonomic dysfunctions and sleep disorders. *Sleep Med Rev*, 26, 43-56.
- Caldwell, J. A., Caldwell, J. L., Thompson, L. A. & Lieberman, H. R. 2019. Fatigue and its management in the workplace. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 96, 272-289.
- Calkins, A. W., Hearon, B. A., Capozzoli, M. C. & Otto, M. W. 2013. Psychosocial Predictors of Sleep Dysfunction: The Role of Anxiety Sensitivity, Dysfunctional Beliefs, and Neuroticism. *Behavioral Sleep Medicine*, 11, 133-143.
- Capone, G. T. 2004. Down Syndrome: Genetic Insights and Thoughts on Early Intervention. *Infants & Young Children*, 17.
- Cappuccio, F., Miller, M. A. & Lockley, S. W. 2010. *Sleep, health, and society: From aetiology to public health*, Epidemiology: From Aetiology t.
- Cappuccio, F. P. & Miller, M. A. 2017. Sleep and Cardio-Metabolic Disease. *Current cardiology reports*, 19, 110-110.
- Carek, P. J., Laibstain, S. E. & Carek, S. M. 2011. Exercise for the treatment of depression and anxiety. *The international journal of psychiatry in medicine*, 41, 15-28.
- Carskadon, M. A. & Rechtschaffen, A. 2011. Monitoring and staging human sleep. *Principles and practice of sleep medicine*, 5, 16-26.
- Carter, M., McCaughey, E., Annaz, D. & Hill, C. M. 2009. Sleep problems in a Down syndrome population. *Archives of disease in childhood*, 94, 308-310.

- Caumo, G. H., Spritzer, D., Carissimi, A. & Tonon, A. C. 2020. Exposure to electronic devices and sleep quality in adolescents: a matter of type, duration, and timing. *Sleep health*, 6, 172-178.
- Cespuglio, R. 2018. Serotonin: its place today in sleep preparation, triggering or maintenance. *Sleep medicine*, 49, 31-39.
- Chang, A.-M., Aeschbach, D., Duffy, J. F. & Czeisler, C. A. 2015. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112, 1232-1237.
- Chaput, J.-P., Dutil, C. & Sampasa-Kanyinga, H. 2018. Sleeping hours: what is the ideal number and how does age impact this? *Nature and science of sleep*, 10, 421-430.
- Chen, C.-C. & Ringenbach, S. D. R. 2016. Dose–response relationship between intensity of exercise and cognitive performance in individuals with Down syndrome: a preliminary study. *Journal of Intellectual Disability Research*, 60, 606-614.
- Chen, C.-C. & Ringenbach, S. D. R. 2018. Walking performance in adolescents and young adults with Down syndrome: the role of obesity and sleep problems. *Journal of Intellectual Disability Research*, 62, 339-348.
- Chen, C.-C. J., Spanò, G. & Edgin, J. O. 2013. The impact of sleep disruption on executive function in Down syndrome. *Research in developmental disabilities*, 34, 2033-2039.
- Chennaoui, M., Arnal, P. J., Sauvet, F. & Leger, D. 2015. Sleep and exercise: a reciprocal issue? *Sleep Med Rev*, 20, 59-72.
- Chester, D. & Dzierzewski, J. 2019. Sour Sleep, Sweet Revenge? Aggressive Pleasure as a Potential Mechanism Underlying Poor Sleep Quality's Link to Aggression. *Emotion*, 20.
- Chiaro, G., Maestri, M., Riccardi, S., Haba-Rubio, J., Miano, S., Bassetti, C. L., Heinzer, R. C. & Manconi, M. 2017. Sleep-Related Rhythmic Movement Disorder and Obstructive Sleep Apnea in Five Adult Patients. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13, 1213-1217.
- Clark, I. & Landolt, H. P. 2017. Coffee, caffeine, and sleep: A systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Sleep medicine reviews*, 31, 70-78.
- Cohen, W. I., Nadel, L. & Madnick, M. E. 2003. *Down syndrome: Visions for the 21st century*, John Wiley & Sons.
- Colten, H. R. & Altevogt, B. M. 2006. Functional and economic impact of sleep loss and sleep-related disorders. *Sleep disorders and sleep deprivation: An unmet public health problem*. National Academies Press (US).
- Connor, J., Norton, R., Ameratunga, S., Robinson, E., Civil, I., Dunn, R., Bailey, J. & Jackson, R. 2002. Driver sleepiness and risk of serious injury to car occupants: population based case control study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 324, 1125-1125.
- Costa, A. & Pereira, T. 2019. The effects of sleep deprivation on cognitive performance. *European Journal of Public Health*, 29.
- Da Costa, S. V. & Ceolim, M. F. 2013. Factors that affect inpatients' quality of sleep. *Rev Esc Enferm USP*, 47, 46-52.
- Dahl, R. E. 1996. The regulation of sleep and arousal: Development and psychopathology. *Development and psychopathology*, 8, 3-27.
- Dautovich, N. D., Ghose, S. & Schreiber, D. 2020. Sleep Quality and Anger Expression: An Examination of Psychosocial Mechanisms Across the Adult Lifespan. *Aggression and Violent Behavior*, 101505.
- Dement, W. & Kleitman, N. 1957. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 9, 673-690.
- Desseilles, M., Dang-Vu, T., Schabus, M., Sterpenich, V., Maquet, P. & Schwartz, S. 2008. Neuroimaging insights into the pathophysiology of sleep disorders. *Sleep*, 31, 777-94.
- DeWall, C. N., Anderson, C. A. & Bushman, B. J. 2011. The general aggression model: Theoretical extensions to violence. *Psychology of Violence*, 1, 245.
- Dijk, D.-J., Duffy, J. F. & Czeisler, C. A. 2000. Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiology international*, 17, 285-311.

- Dolezal, B. A., Neufeld, E. V., Boland, D. M., Martin, J. L. & Cooper, C. B. 2017. Interrelationship between Sleep and Exercise: A Systematic Review. *Advances in Preventive Medicine*, 2017, 1364387.
- Dorrian, J., Centofanti, S., Smith, A. & McDermott, K. D. 2019. Chapter 4 - Self-regulation and social behavior during sleep deprivation. In: Van Dongen, H. P. A., Whitney, P., Hinson, J. M., Honn, K. A. & Chee, M. W. L. (eds.) *Progress in Brain Research*. Elsevier.
- Douglas, N. J., Thomas, S. & Jan, M. A. 1992. Clinical value of polysomnography. *The Lancet*, 339, 347-350.
- Down, J. L. H. 1866. Observations on an ethnic classification of idiots. *London hospital reports*, 3, 259-262.
- Dumortier, L. & Bricout, V.-A. 2020. Obstructive sleep apnea syndrome in adults with down syndrome: Causes and consequences. Is it a "chicken and egg" question? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 108, 124-138.
- Dzhambov, A. M. & Lercher, P. 2019. Road Traffic Noise Exposure and Depression/Anxiety: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 16.
- Elrod, M. G. & Hood, B. S. 2015. Sleep Differences Among Children With Autism Spectrum Disorders and Typically Developing Peers: A Meta-analysis. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 36, 166-177.
- Epstein, L., Kristo, D., Strollo Jr, P., Friedman, N., Malhotra, A., Patil, S., Ramar, K., Rogers, R., Schwab, R. & Weaver, E. 2009. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*, 5, 263-276.
- Erreygers, S., Vandebosch, H., Vranjes, I., Baillien, E. & De Witte, H. 2019. The longitudinal association between poor sleep quality and cyberbullying, mediated by anger. *Health communication*, 34, 560-566.
- Espie, C. A., Broomfield, N. M., MacMahon, K. M. A., Macphee, L. M. & Taylor, L. M. 2006. The attention-intention-effort pathway in the development of psychophysiologic insomnia: A theoretical review. *Sleep Medicine Reviews*, 10, 215-245.
- Espie, C. A., Pawlecki, B., Waterfield, D., Fitton, K., Radocchia, M. & Luik, A. I. 2018. Insomnia symptoms and their association with workplace productivity: cross-sectional and pre-post intervention analyses from a large multinational manufacturing company. *Sleep Health*, 4, 307-312.
- Espiritu, J. R. D. 2008. Aging-Related Sleep Changes. *Clinics in Geriatric Medicine*, 24, 1-14.
- Fernhall, B., Figueroa, A., Collier, S., Baynard, T., Giannopoulou, I. & Goulopoulou, S. 2005. Blunted heart rate response to upright tilt in people with Down syndrome. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 86, 813-818.
- Fernhall, B., Mendonca, G. V. & Baynard, T. 2013. Reduced work capacity in individuals with Down syndrome: a consequence of autonomic dysfunction? *Exercise and sport sciences reviews*, 41, 138-147.
- Fernhall, B. & Otterstetter, M. 2003. Attenuated responses to sympathoexcitation in individuals with Down syndrome. *Journal of applied physiology*, 94, 2158-2165.
- Fernhall, B. & Pitetti, K. 2001. Limitations to physical work capacity in individuals with mental retardation. *Journal of Clinical Exercise Physiology*, 3, 176-185.
- Figueroa, A., Collier, S. R., Baynard, T., Giannopoulou, I., Goulopoulou, S. & Fernhall, B. 2005. Impaired vagal modulation of heart rate in individuals with Down syndrome. *Clinical autonomic research*, 15, 45-50.
- 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.
- Fombonne, E. 2012. Épidémiologie de l'autisme In: Tremblay RE, B. & M, P. R. (eds.) *Encyclopédie sur le développement des jeunes enfants*.
- Fombonne, E., Simmons, H., Ford, T., Meltzer, H. & Goodman, R. 2003. Prevalence of pervasive developmental disorders in the British nationwide survey of child mental health. *Int Rev Psychiatry*, 15, 158-65.
- Ford, D. E. & Kamerow, D. B. 1989. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: an opportunity for prevention? *Jama*, 262, 1479-1484.

- Foster, R. G. 2020. Sleep, circadian rhythms and health. *Interface Focus*, 10, 20190098.
- Fournier, K. A., Hass, C. J., Naik, S. K., Lodha, N. & Cauraugh, J. H. 2010. Motor coordination in autism spectrum disorders: a synthesis and meta-analysis. *Journal of autism and developmental disorders*, 40, 1227-1240.
- Freedman, N. S., Kotzer, N. & Schwab, R. J. 1999. Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 159, 1155-1162.
- Freitag, L., Ireland Jane, L. & Niesten Isabella, J. M. 2017. Exploring the relationship between sleep quality, emotional well-being and aggression levels in a European sample. *Journal of Aggression, Conflict and Peace Research*, 9, 167-177.
- Fructuoso, M., Rachdi, L., Philippe, E., Denis, R., Magnan, C., Le Stunff, H., Janel, N. & Dierssen, M. 2018. Increased levels of inflammatory plasma markers and obesity risk in a mouse model of Down syndrome. *Free Radical Biology and Medicine*, 114, 122-130.
- Garbarino, S., Lanteri, P., Durando, P., Magnavita, N. & Sannita, W. G. 2016. Co-Morbidity, Mortality, Quality of Life and the Healthcare/Welfare/Social Costs of Disordered Sleep: A Rapid Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13, 831.
- García, A., Angel, J. D., Borrani, J., Ramirez, C. & Valdez, P. 2021. Sleep deprivation effects on basic cognitive processes: which components of attention, working memory, and executive functions are more susceptible to the lack of sleep? *Sleep science (Sao Paulo, Brazil)*, 14, 107-118.
- Gardiner, K., Herault, Y., Lott, I. T., Antonarakis, S. E., Reeves, R. H. & Dierssen, M. 2010. Down syndrome: from understanding the neurobiology to therapy. *Journal of Neuroscience*, 30, 14943-14945.
- Garmy, P., Idecrans, T., Hertz, M., Sollerhed, A.-C. & Hagell, P. 2019. Is sleep duration associated with self-reported overall health, screen time, and nighttime texting among adolescents? *Journal of International Medical Research*, 0300060519892399.
- Garofalo, C., Gillespie, S. M. & Velotti, P. 2020. Emotion regulation mediates relationships between mindfulness facets and aggression dimensions. *Aggressive Behavior*, 46, 60-71.
- Ghaziuddin, M. Z., S 2008. Psychiatric comorbidity of adults with Autism Spectrum Disorders. . *Clinical Neuropsychiatry*, 5, 8-12.
- Giannotti, F., Cortesi, F., Cerquiglini, A., Miraglia, D., Vagnoni, C., Sebastiani, T. & Bernabei, P. 2008. An investigation of sleep characteristics, EEG abnormalities and epilepsy in developmentally regressed and non-regressed children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 38, 1888-1897.
- Gilbert, S. S., van den Heuvel, C. J., Ferguson, S. A. & Dawson, D. 2004. Thermoregulation as a sleep signalling system. *Sleep medicine reviews*, 8, 81-93.
- Gillette, M. & Abbott, S. 2005. Fundamentals of the circadian system. *Sleep Research Society, Illinois*, 131-138.
- Giménez, S., Videla, L., Romero, S., Benejam, B., Clos, S., Fernández, S., Martínez, M., Carmona-Iragui, M., Antonijoan, R. M. & Mayos, M. 2018. Prevalence of sleep disorders in adults with Down syndrome: a comparative study of self-reported, actigraphic, and polysomnographic findings. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 14, 1725-1733.
- Goel, N. 2017. Neurobehavioral Effects and Biomarkers of Sleep Loss in Healthy Adults. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17, 89.
- Goldman, S. E., Surdyka, K., Cuevas, R., Adkins, K., Wang, L. & Malow, B. A. 2009. Defining the sleep phenotype in children with autism. *Developmental neuropsychology*, 34, 560-573.
- Goldstein-Piekarski, A. N., Greer, S. M., Saletin, J. M. & Walker, M. P. 2015. Sleep deprivation impairs the human central and peripheral nervous system discrimination of social threat. *Journal of Neuroscience*, 35, 10135-10145.
- Gordon, A. 2016. Up all night: the effects of sleep loss on mood. *Psychol. Today*. <https://www.psychologytoday.com/blog/between-you-and-me/201308/all-night-the-effects-sleep-loss-mood>.
- Gozal, D. & Kheirandish-Gozal, L. 2018. Sleep in children: A permanently evolving set of challenges. *Sleep, Health, and Society: From Aetiology to Public Health*.

- Grandner, M. A. 2019. Chapter 2 - Epidemiology of insufficient sleep and poor sleep quality. *In*: Grandner, M. A. (ed.) *Sleep and Health*. Academic Press.
- Guarnieri, B., Adorni, F., Musicco, M., Appollonio, I., Bonanni, E., Caffarra, P., Caltagirone, C., Cerroni, G., Concari, L., Cosentino, F. I. I., Ferrara, S., Fermi, S., Ferri, R., Gelosa, G., Lombardi, G., Mazzei, D., Mearelli, S., Morrone, E., Murri, L., Nobili, F. M., Passero, S., Perri, R., Rocchi, R., Sucapane, P., Tognoni, G., Zabberoni, S. & Sorbi, S. 2012. Prevalence of Sleep Disturbances in Mild Cognitive Impairment and Dementing Disorders: A Multicenter Italian Clinical Cross-Sectional Study on 431 Patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33, 50-58.
- Gudnadottir, G., Hafsten, L., Redfors, S., Ellegård, E. & Hellgren, J. 2019. Respiratory polygraphy in children with sleep-disordered breathing. *J Sleep Res*, 28, e12856.
- Guerra, M., Llorens, N. & Fernhall, B. 2003. Chronotropic incompetence in persons with down syndrome. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 84, 1604-1608.
- Guerrero, M. D., Barnes, J. D., Chaput, J.-P. & Tremblay, M. S. 2019. Screen time and problem behaviors in children: exploring the mediating role of sleep duration. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 16, 105.
- Gulia, K. K. & Kumar, V. M. 2018. Sleep disorders in the elderly: a growing challenge. *Psychogeriatrics*, 18, 155-165.
- Gunes, S., Ekinci, O., Feyzioglu, A., Ekinci, N. & Kalinli, M. 2019. Sleep problems in children with autism spectrum disorder: clinical correlates and the impact of attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 763-771.
- Hafner, M., Stepanek, M., Taylor, J., Troxel, W. M. & Van Stolk, C. 2017. *Why sleep matters: The economic costs of insufficient sleep*, RAND Santa Monica, CA.
- Han, K. S., Kim, L. & Shim, I. 2012. Stress and sleep disorder. *Experimental neurobiology*, 21, 141-150.
- Hargens, T. A., Kaleth, A. S., Edwards, E. S. & Butner, K. L. 2013. Association between sleep disorders, obesity, and exercise: a review. *Nature and science of sleep*, 5, 27-35.
- Harlé, B. 2019. Intensive early screen exposure as a causal factor for symptoms of autistic spectrum disorder: The case for «Virtual autism». *Trends in Neuroscience and Education*, 17, 100119.
- Havekes, R., Park, A. J., Tudor, J. C., Luczak, V. G., Hansen, R. T., Ferri, S. L., Bruinenberg, V. M., Poplawski, S. G., Day, J. P., Aton, S. J., Radwańska, K., Meerlo, P., Houslay, M. D., Baillie, G. S. & Abel, T. 2016. Sleep deprivation causes memory deficits by negatively impacting neuronal connectivity in hippocampal area CA1. *eLife*, 5, e13424.
- Healy, S., Aigner, C. J. & Haegele, J. A. 2019. Prevalence of overweight and obesity among US youth with autism spectrum disorder. *Autism*, 23, 1046-1050.
- Healy, S., Haegele, J. A., Grenier, M. & Garcia, J. M. 2017. Physical Activity, Screen-Time Behavior, and Obesity Among 13-Year Olds in Ireland with and without Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47, 49-57.
- Healy, S., Nacario, A., Braithwaite, R. E. & Hopper, C. 2018. The effect of physical activity interventions on youth with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Autism Research*, 11, 818-833.
- Heffernan, K. S., Baynard, T., Goulopoulou, S., Giannopoulou, I., Collier, S. R., Figueroa, A. & Fernhall, B. 2005. Baroreflex sensitivity during static exercise in individuals with Down syndrome. *Medicine and science in sports and exercise*, 37, 2026.
- Hershner, S. D. & Chervin, R. D. 2014. Causes and consequences of sleepiness among college students. *Nature and science of sleep*, 6, 73.
- Hildenbrand, A. K., Daly, B. P., Nicholls, E., Brooks-Holliday, S. & Kloss, J. D. 2013. Increased Risk for School Violence-Related Behaviors Among Adolescents With Insufficient Sleep. *Journal of School Health*, 83, 408-414.
- Hirvikoski, T., Mittendorfer-Rutz, E., Boman, M., Larsson, H., Lichtenstein, P. & Bölte, S. 2016. Premature mortality in autism spectrum disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 208, 232-238.
- Holzappel, S. D., Ringenbach, S. D., Mulvey, G. M., Sandoval-Menendez, A. M., Cook, M. R., Ganger, R. O. & Bennett, K. 2015. Improvements in manual dexterity relate to

- improvements in cognitive planning after assisted cycling therapy (ACT) in adolescents with down syndrome. *Research in developmental disabilities*, 45, 261-270.
- Honn, K., Hinson, J., Whitney, P. & Dongen, H. P. A. 2018. Cognitive flexibility: A distinct element of performance impairment due to sleep deprivation. *Accident Analysis & Prevention*, 126.
- Huelsnitz, C. O., Simpson, J. A., Rothman, A. J. & Englund, M. M. 2019. The interplay between relationship effectiveness, life stress, and sleep: A prospective study. *Personal Relationships*, 26, 73-92.
- Hung, C.-M., Li, Y.-C., Chen, H.-J., Lu, K., Liang, C.-L., Liliang, P.-C., Tsai, Y.-D. & Wang, K.-W. 2018. Risk of dementia in patients with primary insomnia: a nationwide population-based case-control study. *BMC psychiatry*, 18, 38.
- Ibarra-Coronado, E., Pantaleón Martínez, A., Velazquez-Moctezuma, J., Prospero-García, O., Méndez-Díaz, M., Pérez-Tapia, M., Pavon, L. & Morales-Montor, J. 2015. The Bidirectional Relationship between Sleep and Immunity against Infections. *Journal of Immunology Research*, 1-14.
- Irwin, M. R. 2015. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annual review of psychology*, 66, 143-172.
- Jakobsson, M., Josefsson, K. & Högberg, K. 2020. Reasons for sleeping difficulties as perceived by adolescents: a content analysis. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 34, 464-473.
- Jankowicz-Szymanska, A., Mikolajczyk, E. & Wojtanowski, W. 2012. The effect of physical training on static balance in young people with intellectual disability. *Research in developmental disabilities*, 33, 675-681.
- Jean-Louis, G., Kripke, D. F., Cole, R. J., Assmus, J. D. & Langer, R. D. 2001. Sleep detection with an accelerometer actigraph: comparisons with polysomnography. *Physiology & Behavior*, 72, 21-28.
- Jee, H. J., Shin, W., Jung, H. J., Kim, B., Lee, B. K. & Jung, Y.-S. 2020. Impact of Sleep Disorder as a Risk Factor for Dementia in Men and Women. *Biomolecules & therapeutics*, 28, 58-73.
- Jenni, O. G. & Carskadon, M. A. 2005. Normal human sleep at different ages: Infants to adolescents. *SRS basics of sleep guide*, 11-19.
- Johns, M. W. 1991. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *sleep*, 14, 540-545.
- Jones, R. A., Downing, K., Rinehart, N. J., Barnett, L. M., May, T., McGillivray, J. A., Papadopoulos, N. V., Skouteris, H., Timperio, A. & Hinkley, T. 2017. Physical activity, sedentary behavior and their correlates in children with Autism Spectrum Disorder: A systematic review. *PloS one*, 12, e0172482-e0172482.
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Kana, R. K. & Minshew, N. J. 2007. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an FMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cerebral cortex*, 17, 951-961.
- Kahn-Greene, E. T., Killgore, D. B., Kamimori, G. H., Balkin, T. J. & Killgore, W. D. 2007. The effects of sleep deprivation on symptoms of psychopathology in healthy adults. *Sleep medicine*, 8, 215-221.
- Kahn, M., Schnabel, O., Gradisar, M., Rozen, G. S., Slone, M., Atzaba-Poria, N., Tikotzky, L. & Sadeh, A. 2020. Sleep, screen time and behaviour problems in preschool children: an actigraphy study. *European Child & Adolescent Psychiatry*.
- Kahn, M., Sheppes, G. & Sadeh, A. 2013. Sleep and emotions: bidirectional links and underlying mechanisms. *International Journal of Psychophysiology*, 89, 218-228.
- Kalmbach, D. A., Anderson, J. R. & Drake, C. L. 2018. The impact of stress on sleep: Pathogenic sleep reactivity as a vulnerability to insomnia and circadian disorders. *Journal of Sleep Research*, 27, e12710.
- Kamphuis, J., Dijk, D.-J., Spreen, M. & Lancel, M. 2013. The relation between poor sleep, impulsivity and aggression in forensic psychiatric patients. *Physiology & behavior*, 123.
- Kamphuis, J., Dijk, D. J., Spreen, M. & Lancel, M. 2014. The relation between poor sleep, impulsivity and aggression in forensic psychiatric patients. *Physiol Behav*, 123, 168-73.
- Kamphuis, J. & Lancel, M. 2015. The interrelations between sleep, anger, and loss of aggression control. *Sleep and Affect*. Elsevier.

- Kamphuis, J., Meerlo, P., Koolhaas, J. & Lancel, M. 2012. Poor sleep as a potential causal factor in aggression and violence. *Sleep medicine*, 13, 327-34.
- Karmiloff-Smith, A., Al-Janabi, T., D'Souza, H., Groet, J., Massand, E., Mok, K., Startin, C., Fisher, E., Hardy, J., Nizetic, D., Tybulewicz, V. & Strydom, A. 2016. The importance of understanding individual differences in Down syndrome. *F1000Research*, 5, F1000 Faculty Rev-389.
- Kendzerska, T. B., Smith, P. M., Brignardello-Petersen, R., Leung, R. S. & Tomlinson, G. A. 2014. Evaluation of the measurement properties of the Epworth sleepiness scale: a systematic review. *Sleep medicine reviews*, 18, 321-331.
- Kerkhof, G. A. 2018. Shift work and sleep disorder comorbidity tend to go hand in hand. *Chronobiology International*, 35, 219-228.
- Khubchandani, J. & Price, J. H. 2020. Short sleep duration in working American adults, 2010–2018. *Journal of community health*, 45, 219-227.
- Killgore, W. D. 2013. Self-reported sleep correlates with prefrontal-amygdala functional connectivity and emotional functioning. *Sleep*, 36, 1597-1608.
- Killgore, W. D. S. 2010. Effects of sleep deprivation on cognition. In: Kerkhof, G. A. & Dongen, H. P. A. v. (eds.) *Progress in Brain Research*. Elsevier.
- Kirwan, M., Svenson, D. W., Pickett, S. & Parkhill, M. 2019. Emotion regulation as a mediator between sleep quality and interpersonal aggression. *Personality and Individual Differences*, 148, 32-37.
- Kliwer, W. & Lepore, S. J. 2015. Exposure to violence, social cognitive processing, and sleep problems in urban adolescents. *Journal of youth and adolescence*, 44, 507-517.
- Knowlden, A. P., Sharma, M. & Bernard, A. L. 2012. A theory of planned behavior research model for predicting the sleep intentions and behaviors of undergraduate college students. *The journal of primary prevention*, 33, 19-31.
- Knutson, K. 2015. Sleep and pain: summary of the 2015 Sleep in America Poll. *Sleep Health: Journal of the National Sleep Foundation*, 1, 85.
- Konjarski, M., Murray, G., Lee, V. V. & Jackson, M. L. 2018. Reciprocal relationships between daily sleep and mood: A systematic review of naturalistic prospective studies. *Sleep Medicine Reviews*, 42, 47-58.
- Koo, D. L., Nam, H., Thomas, R. J. & Yun, C.-H. 2018. Sleep disturbances as a risk factor for stroke. *Journal of stroke*, 20, 12.
- Kotagal, S. & Broomall, E. 2012. Sleep in children with autism spectrum disorder. *Pediatric neurology*, 47, 242-251.
- Krakowiak, P., Goodlin-Jones, B., Hertz-Picciotto, I., Croen, L. A. & Hansen, R. L. 2008. Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: A population-based study. *Journal of sleep research*, 17, 197-206.
- Krell, S. B. & Kapur, V. K. 2005. Insomnia complaints in patients evaluated for obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, 9, 104-110.
- Krizan, Z. & Herlache, A. D. 2016. Sleep disruption and aggression: Implications for violence and its prevention. *Psychology of Violence*, 6, 542.
- Kulman, G., Lissoni, P., Rovelli, F., Roselli, M. G., Brivio, F. & Sequeri, P. 2000. Evidence of pineal endocrine hypofunction in autistic children. *Neuroendocrinology Letters*, 21, 31-34.
- Kushki, A., Brian, J., Dupuis, A. & Anagnostou, E. 2014. Functional autonomic nervous system profile in children with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 5, 39.
- Lallukka, T., Sivertsen, B., Kronholm, E., Bin, Y. S., Øverland, S. & Glozier, N. 2018. Association of sleep duration and sleep quality with the physical, social, and emotional functioning among Australian adults. *Sleep Health*, 4, 194-200.
- Lan, L., Tsuzuki, K., Liu, Y. F. & Lian, Z. W. 2017. Thermal environment and sleep quality: A review. *Energy and Buildings*, 149, 101-113.
- Leger, D. & Poursain, B. 2005. An international survey of insomnia: under-recognition and under-treatment of a polysymptomatic condition. *Current medical research and opinion*, 21, 1785-1792.
- Lejeune, J. 1959. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *CR Acad Sci (Paris)*, 248, 1721-1722.

- Leti, T., Guinot, M., Favre-Juvin, A. & Bricout, V.-A. 2015. Difference of catecholamine responses to exercise in men with trisomy 21, with or without chronotropic incompetence. *Physiology & behavior*, 142, 97-103.
- Leti, T., Guinot, M., Favre-Juvin, A., Pepin, J.-L., Levy, P. & Bricout, V. A. 2012. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Two Subjects with Down Syndrome: Continuous Positive Airway Pressure Contribution on Exercise Tolerance. *Neuroscience and Medicine*, 3, 187.
- Lewis, P., Knoblich, G. & Poe, G. 2018. How Memory Replay in Sleep Boosts Creative Problem-Solving. *Trends in cognitive sciences*, 22, 491-503.
- Li, C., Chen, S., How, Y. M. & Zhang, A. L. 2013. Benefits of physical exercise intervention on fitness of individuals with Down syndrome: a systematic review of randomized-controlled trials. *International Journal of Rehabilitation Research*, 36, 187-195.
- Li, J., Vitiello, M. V. & Gooneratne, N. S. 2018. Sleep in normal aging. *Sleep medicine clinics*, 13, 1-11.
- Li, S., Jin, X., Wu, S., Jiang, F., Yan, C. & Shen, X. 2007. The impact of media use on sleep patterns and sleep disorders among school-aged children in China. *Sleep*, 30, 361-367.
- Lie, J. D., Tu, K. N., Shen, D. D. & Wong, B. M. 2015. Pharmacological Treatment of Insomnia. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, 40, 759-771.
- Liu, X., Hubbard, J. A., Fabes, R. A. & Adam, J. B. 2006. Sleep disturbances and correlates of children with autism spectrum disorders. *Child psychiatry and human development*, 37, 179-191.
- Loomis, A. L., Harvey, E. N. & Hobart, G. A. 1937. Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology*, 21, 127-144.
- Lowe, H., Haddock, G., Mulligan, L. D., Gregg, L., Fuzellier-Hart, A., Carter, L.-A. & Kyle, S. D. 2019. Does exercise improve sleep for adults with insomnia? A systematic review with quality appraisal. *Clinical Psychology Review*, 68, 1-12.
- Luckhaupt, S. E., Tak, S. & Calvert, G. M. 2010. The prevalence of short sleep duration by industry and occupation in the National Health Interview Survey. *Sleep*, 33, 149-159.
- Lugo, J., Fadeuilhe, C., Gisbert, L., Setien, I., Delgado, M., Corrales, M., Richarte, V. & Ramos-Quiroga, J. A. 2020. Sleep in adults with autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 38, 1-24.
- Lund, H. G., Reider, B. D., Whiting, A. B. & Prichard, J. R. 2010. Sleep patterns and predictors of disturbed sleep in a large population of college students. *J Adolesc Health*, 46, 124-32.
- Macdonald, M., Esposito, P. & Ulrich, D. 2011. The physical activity patterns of children with autism. *BMC Res Notes*, 4, 422.
- Maki-Nunes, C., Toschi-Dias, E., Cepeda, F. X., Rondon, M. U. P., Alves, M. J. N., Fraga, R. F., Braga, A. M. F., Aguilar, A. M., Amaro, A. C. & Drager, L. F. 2015. Diet and exercise improve chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Obesity*, 23, 1582-1590.
- Malhotra, P. 2019. Sleep, its Attributes, Deprivation & Hygiene: A Recapitulation. *National Journal of Community Medicine*, 10, 678-683.
- Malow, B. A., Marzec, M. L., McGrew, S. G., Wang, L., Henderson, L. M. & Stone, W. L. 2006. Characterizing sleep in children with autism spectrum disorders: a multidimensional approach. *Sleep*, 29, 1563-1571.
- Mannarino, M. R., Di Filippo, F. & Pirro, M. 2012. Obstructive sleep apnea syndrome. *European journal of internal medicine*, 23, 586-593.
- Marie-Ève, B., Kim, D. & Annie, B. 2018. Sleep and Aggressive Behavior Among Toddlers: Investigating Directionality of Associations. *Merrill-Palmer Quarterly*, 64, 329-346.
- Mariman, A., Vogelaers, D., Hanouille, I., Delesie, L., Tobback, E. & Pevernagie, D. 2012. Validation of the three-factor model of the PSQI in a large sample of chronic fatigue syndrome (CFS) patients. *Journal of psychosomatic research*, 72, 111-113.
- Marino, M., Li, Y., Rueschman, M. N., Winkelman, J. W., Ellenbogen, J. M., Solet, J. M., Dulin, H., Berkman, L. F. & Buxton, O. M. 2013. Measuring Sleep: Accuracy, Sensitivity, and Specificity of Wrist Actigraphy Compared to Polysomnography. *Sleep*, 36, 1747-1755.
- Masa, J. F., Corral, J., Pereira, R., Duran-Cantolla, J., Cabello, M., Hernández-Blasco, L., Monasterio, C., Alonso, A., Chiner, E., Rubio, M., Garcia-Ledesma, E., Cacelo, L.,

- Carpizo, R., Sacristan, L., Salord, N., Carrera, M., Sancho-Chust, J. N., Embid, C., Vázquez-Polo, F.-J., Negrín, M. A. & Montserrat, J. M. 2011. Effectiveness of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnoea and hypopnoea syndrome. *Thorax*, 66, 567-573.
- Massion, J. 2005. Sport et autisme. . *Le Bulletin scientifique de l'arapi* 16, 13-19.
- Master, L., Nye, R. T., Lee, S., Nahmod, N. G., Mariani, S., Hale, L. & Buxton, O. M. 2019. Bidirectional, Daily Temporal Associations between Sleep and Physical Activity in Adolescents. *Scientific Reports*, 9, 7732.
- Matricciani, L., Bin, Y. S., Lallukka, T., Kronholm, E., Dumuid, D., Paquet, C. & Olds, T. 2017. Past, present, and future: trends in sleep duration and implications for public health. *Sleep Health*, 3, 317-323.
- Matsumoto, T., Miyawaki, T., Ue, H., Kanda, T., Zenji, C. & Moritani, T. 1999. Autonomic responsiveness to acute cold exposure in obese and non-obese young women. *International journal of obesity*, 23, 793-800.
- Matthews, K. A., Patel, S. R., Pantescio, E. J., Buysse, D. J., Kamarck, T. W., Lee, L. & Hall, M. H. 2018. Similarities and differences in estimates of sleep duration by polysomnography, actigraphy, diary, and self-reported habitual sleep in a community sample. *Sleep Health*, 4, 96-103.
- Matthews, L., Hankey, C., Penpraze, V., Boyle, S., Macmillan, S., Miller, S., Murray, H., Pert, C., Spanos, D. & Robinson, N. 2011. Agreement of accelerometer and a physical activity questionnaire in adults with intellectual disabilities. *Preventive medicine*, 52, 361-364.
- Mayne, S. L., Virudachalam, S. & Fiks, A. G. 2020. Clustering of unhealthy behaviors in a nationally representative sample of US children and adolescents. *Preventive Medicine*, 130, 105892.
- McCarley, R. W. 2007. Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep medicine*, 8, 302-330.
- McEvoy, R. D., Antic, N. A., Heeley, E., Luo, Y., Ou, Q., Zhang, X., Mediano, O., Chen, R., Drager, L. F., Liu, Z., Chen, G., Du, B., McArdle, N., Mukherjee, S., Tripathi, M., Billot, L., Li, Q., Lorenzi-Filho, G., Barbe, F., Redline, S., Wang, J., Arima, H., Neal, B., White, D. P., Grunstein, R. R., Zhong, N. & Anderson, C. S. 2016. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *New England Journal of Medicine*, 375, 919-931.
- McHill, A. W. & Wright, K. P., Jr. 2017. Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease. *Obes Rev*, 18 Suppl 1, 15-24.
- McLeroy, K. R., Norton, B. L., Kegler, M. C., Burdine, J. N. & Sumaya, C. V. 2003. Community-based interventions. *American journal of public health*, 93, 529-533.
- McNeil, J., Forest, G., Hintze, L. J., Brunet, J.-F., Finlayson, G., Blundell, J. E. & Doucet, É. 2017. The effects of partial sleep restriction and altered sleep timing on appetite and food reward. *Appetite*, 109, 48-56.
- Medic, G., Wille, M. & Hemels, M. E. 2017. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nature and science of sleep*, 9, 151-161.
- Meerlo, P., Havekes, R. & Steiger, A. 2015. Chronically Restricted or Disrupted Sleep as a Causal Factor in the Development of Depression. *Current topics in behavioral neurosciences*, 25.
- Melke, J., Botros, H. G., Chaste, P., Betancur, C., Nygren, G., Anckarsäter, H., Rastam, M., Ståhlberg, O., Gillberg, I. C. & Delorme, R. 2008. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Molecular psychiatry*, 13, 90-98.
- Mendonca, G. V. & Pereira, F. D. 2009. Influence of long-term exercise training on submaximal and peak aerobic capacity and locomotor economy in adult males with Down's syndrome. *Medical Science Monitor*, 15, CR33-CR39.
- Mendonca, G. V. & Pereira, F. D. 2010. Heart rate recovery after exercise in adults with the Down syndrome. *The American journal of cardiology*, 105, 1470-1473.
- Mendonca, G. V., Pereira, F. D. & Fernhall, B. 2010. Reduced exercise capacity in persons with Down syndrome: cause, effect, and management. *Therapeutics and clinical risk management*, 6, 601.

- Mendonca, G. V., Pereira, F. D. & Fernhall, B. 2011. Effects of combined aerobic and resistance exercise training in adults with and without Down syndrome. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 92, 37-45.
- Mendonca, G. V., Pereira, F. D. & Fernhall, B. 2013. Heart rate recovery and variability following combined aerobic and resistance exercise training in adults with and without Down syndrome. *Research in developmental disabilities*, 34, 353-361.
- Meneer, K. 2007. Parents' perceptions of health and physical activity needs of children with Down syndrome. *Downs Syndrome Research and Practice*, 12, 60.
- Meneer, K. S. & Ernest, J. M. 2020. Comparison of Physical Activity, TV/Video Watching/Gaming, and Usage of a Portable Electronic Devices by Children With and Without Autism Spectrum Disorder. *Maternal and Child Health Journal*, 24, 1464-1472.
- Miano, S., Bruni, O., Elia, M., Trovato, A., Smerieri, A., Verrillo, E., Roccella, M., Terzano, M. G. & Ferri, R. 2007. Sleep in children with autistic spectrum disorder: a questionnaire and polysomnographic study. *Sleep medicine*, 9, 64-70.
- Mielke, H. W., Gonzales, C. R., Powell, E. T. & Mielke, P. W. 2017. Spatiotemporal exposome dynamics of soil lead and children's blood lead pre-and ten years post-Hurricane Katrina: Lead and other metals on public and private properties in the city of New Orleans, Louisiana, USA. *Environmental research*, 155, 208-218.
- Miglis, M. G. 2016. Autonomic dysfunction in primary sleep disorders. *Sleep medicine*, 19, 40-49.
- Ming, X., Bain, J. M., Smith, D., Brimacombe, M., Gold von-Simson, G. & Axelrod, F. B. 2011. Assessing Autonomic Dysfunction Symptoms in Children: A Pilot Study. *Journal of Child Neurology*, 26, 420-427.
- Mireku, M. O., Barker, M. M., Mutz, J., Dumontheil, I., Thomas, M. S., Rössli, M., Elliott, P. & Toledano, M. B. 2019. Night-time screen-based media device use and adolescents' sleep and health-related quality of life. *Environment international*, 124, 66-78.
- Mitchell, R. B., Call, E. & Kelly, J. 2003. Diagnosis and therapy for airway obstruction in children with Down syndrome. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 129, 642-645.
- Mokarami, H., Gharibi, V., Kalteh, H. O., Faraji Kujerdi, M. & Kazemi, R. 2020. Multiple environmental and psychosocial work risk factors and sleep disturbances. *Int Arch Occup Environ Health*, 93, 623-633.
- Molińska, M. & Złotogórska, A. 2016. Sleep deficits and executive functions at different developmental stages-meta-analysis. *The Polish Journal of Aviation Medicine*, 22, 27.
- Monti, J. M. 2011. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep medicine reviews*, 15, 269-281.
- Moore, M., Evans, V., Hanvey, G. & Johnson, C. 2017. Assessment of Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder. *Children (Basel)*, 4.
- Morris, C. J., Aeschbach, D. & Scheer, F. A. J. L. 2012. Circadian system, sleep and endocrinology. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 349, 91-104.
- Moruzzi, G. & Magoun, H. W. 1949. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1, 455-473.
- Mun, J. K., Choi, S. J., Kang, M.-R., Hong, S. B. & Joo, E. Y. 2018. Sleep and libido in men with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine*, 52, 158-162.
- Murdoch, J., Ratcliffe, W., McLarty, D., Rodger, J. & Ratcliffe, J. 1977. Thyroid function in adults with Down's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 44, 453-458.
- Must, A., Phillips, S., Curtin, C. & Bandini, L. G. 2015. Barriers to physical activity in children with autism spectrum disorders: relationship to physical activity and screen time. *Journal of Physical Activity and Health*, 12, 529-534.
- National Sleep Foundation. 2015. *Pain and sleep* [Online]. Available: <https://sleepfoundation.org/sleep-disorders-problems/pain-and-sleep/page/0/2> [Accessed].
- Ng, S. S., Chan, R. S., Woo, J., Chan, T.-O., Cheung, B. H., Sea, M. M., To, K.-W., Chan, K. K., Ngai, J. & Yip, W.-H. 2015. A randomized controlled study to examine the effect of a lifestyle modification program in OSA. *Chest*, 148, 1193-1203.
- Nishida, M., Pearsall, J., Buckner, R. L. & Walker, M. P. 2009. REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cerebral cortex*, 19, 1158-1166.

- Nollet, M., Wisden, W. & Franks, N. P. 2020. Sleep deprivation and stress: a reciprocal relationship. *Interface Focus*, 10, 20190092.
- Nyer, M., Farabaugh, A., Fehling, K., Soskin, D., Holt, D., Papakostas, G. I., Pedrelli, P., Fava, M., Pisoni, A., Vitolo, O. & Mischoulon, D. 2013. Relationship between sleep disturbance and depression, anxiety, and functioning in college students. *Depression and Anxiety*, 30, 873-880.
- Obrusnikova, I. & Miccinello, D. L. 2012. Parent perceptions of factors influencing after-school physical activity of children with autism spectrum disorders. *Adapt Phys Activ Q*, 29, 63-80.
- Odeh, C. E., Gladfelter, A. L., Stoesser, C. & Roth, S. 2020. Comprehensive motor skills assessment in children with autism spectrum disorder yields global deficits. *International Journal of Developmental Disabilities*, 1-11.
- Ohayon, M. & Lemoine, P. 2004. Daytime consequences of insomnia complaints in the French general population. *L'Encephale*, 30, 222-227.
- Ohayon, M. M. 2011. Epidemiological overview of sleep disorders in the general population. *Sleep Medicine Research*, 2, 1-9.
- Olson, L., Cole, M. & Ambrogetti, A. 1998. Correlations among Epworth Sleepiness Scale scores, multiple sleep latency tests and psychological symptoms. *Journal of sleep research*, 7, 248-253.
- Ordóñez, F. J., Rosety, M. & Rosety-Rodríguez, M. 2006. Influence of 12-week exercise training on fat mass percentage in adolescents with Down syndrome. *Medical science monitor*, 12, CR416-CR419.
- Osman, A. M., Carter, S. G., Carberry, J. C. & Eckert, D. J. 2018. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nature and science of sleep*, 10, 21-34.
- Pace, M., Dumortier, L., Favre-Juvin, A., Guinot, M. & Bricout, V.-A. 2016. Heart rate variability during sleep in children with autism spectrum disorders. *Physiology & behavior*, 167, 309.
- Paiva, T., Gaspar, T. & Matos, M. G. 2013. Sleep deprivation correlations with risk behaviors in adolescents: results from a portuguese national survey. *Sleep Medicine*, 14, e32-e33.
- Pan, C.-Y., Chu, C.-H., Tsai, C.-L., Sung, M.-C., Huang, C.-Y. & Ma, W.-Y. 2017. The impacts of physical activity intervention on physical and cognitive outcomes in children with autism spectrum disorder. *Autism*, 21, 190-202.
- Pan, C.-Y., Hsu, P.-J., Chung, I.-C., Hung, C.-S., Liu, Y.-J. & Lo, S.-Y. 2015. Physical activity during the segmented school day in adolescents with and without autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 15, 21-28.
- Pan, C. Y. 2008. Objectively measured physical activity between children with autism spectrum disorders and children without disabilities during inclusive recess settings in Taiwan. *J Autism Dev Disord*, 38, 1292-301.
- Pan, C. Y. & Frey, G. C. 2006. Physical activity patterns in youth with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 36, 597-606.
- Parent, J., Sanders, W. & Forehand, R. 2016. Youth screen time and behavioral health problems: The role of sleep duration and disturbances. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, 37, 277-284.
- Park, S. 2014. Associations of physical activity with sleep satisfaction, perceived stress, and problematic Internet use in Korean adolescents. *BMC public health*, 14, 1-6.
- Patel, A. K. & Araujo, J. F. 2018. Physiology, sleep stages. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Penagos-Corzo, J. C., Antonio, A. A., Dorantes-Argandar, G. & Alcázar-Olán, R. J. 2019. Psychometric Properties and Development of a Scale Designed to Evaluate the Potential of Predatory Violent Behavior. *Frontiers in Psychology*, 10.
- Peng, W., Wu, Z., Song, K., Zhang, S., Li, Y. & Xu, M. 2020. Regulation of sleep homeostasis mediator adenosine by basal forebrain glutamatergic neurons. *Science*, 369, eabb0556.
- Peppard, P. E., Young, T., Barnett, J. H., Palta, M., Hagen, E. W. & Hla, K. M. 2013. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American journal of epidemiology*, 177, 1006-1014.

- Pett, M., Clark, L., Eldredge, A., Cardell, B., Jordan, K., Chambless, C. & Burley, J. 2013. Effecting Healthy Lifestyle Changes in Overweight and Obese Young Adults With Intellectual Disability. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 118, 224-243.
- Phillips, B. & Gelula, R. 2006. Sleep-wake cycle: Its physiology and impact on health. *National Sleep Foundation*, 1-19.
- Prince, S. A., Adamo, K. B., Hamel, M. E., Hardt, J., Gorber, S. C. & Tremblay, M. 2008. A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. *International journal of behavioral nutrition and physical activity*, 5, 1-24.
- Rachidi, M. & Lopes, C. 2008. Mental retardation and associated neurological dysfunctions in Down syndrome: A consequence of dysregulation in critical chromosome 21 genes and associated molecular pathways. *European Journal of Paediatric Neurology*, 12, 168-182.
- Rafique, N., Al-Asoom, L. I., Alsunni, A. A., Saudagar, F. N., Almulhim, L. & Alkaltham, G. 2020. Effects of mobile use on subjective sleep quality. *Nature and Science of Sleep*, 12, 357.
- Randall, C., Nowakowski, S. & Ellis, J. G. 2019. Managing Acute Insomnia in Prison: Evaluation of a "One-Shot" Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I) Intervention. *Behav Sleep Med*, 17, 827-836.
- Rechtschaffen, A., Bergmann, B. M., Everson, C. A., Kushida, C. A. & Gilliland, M. A. 1989. Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep*, 12, 68-87.
- Reimer, M. A. & Flemons, W. W. 2003. Quality of life in sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*, 7, 335-349.
- Reinders, N. J., Branco, A., Wright, K., Fletcher, P. C. & Bryden, P. J. 2019. Scoping Review: Physical Activity and Social Functioning in Young People With Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Psychology*, 10.
- Reite, M., Buysse, D., Reynolds, C. & Mendelson, W. 1995. The use of polysomnography in the evaluation of insomnia. *Sleep*, 18, 58-70.
- Rey, A. E., Guignard-Perret, A., Imler-Weber, F., Garcia-Larrea, L. & Mazza, S. 2020. Improving sleep, cognitive functioning and academic performance with sleep education at school in children. *Learning and Instruction*, 65, 101270.
- Richardson, G. S. 2005. The human circadian system in normal and disordered sleep. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 3.
- Richdale, A. L. & Baker, E. K. 2014. Sleep in Individuals with an Intellectual or Developmental Disability: Recent Research Reports. *Current Developmental Disorders Reports*, 1, 74-85.
- Richdale, A. L. & Schreck, K. A. 2019. Examining sleep hygiene factors and sleep in young children with and without autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 57, 154-162.
- Rimmer, J. H., Heller, T., Wang, E. & Valerio, I. 2004. Improvements in Physical Fitness in Adults With Down Syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 109, 165-174.
- Rimmer, J. H. & Yamaki, K. 2006. Obesity and intellectual disability. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 12, 22-27.
- Rosenberger, M. E., Fulton, J. E., Buman, M. P., Troiano, R. P., Grandner, M. A., Buchner, D. M. & Haskell, W. L. 2019. The 24-Hour Activity Cycle: A New Paradigm for Physical Activity. *Medicine and science in sports and exercise*, 51, 454-464.
- Rubens, S. L., Miller, M. A., Zeringue, M. M. & Laird, R. D. 2019. Associations of bullying, victimization, and daytime sleepiness with academic problems in adolescents attending an alternative high school. *American Journal of Orthopsychiatry*, 89, 508-517.
- Ruiz, A. J., Sepúlveda, M. A. R., Martínez, P. H., Muñoz, M. C., Mendoza, L. O., Centanaro, O. P. P., Carrasco, L. F. U. & García, J. C. O. 2016. Prevalence of sleep complaints in Colombia at different altitudes. *Sleep Science*, 9, 100-105.
- Sadeh, A., Gruber, R. & Raviv, A. 2003. The effects of sleep restriction and extension on school-age children: What a difference an hour makes. *Child development*, 74, 444-455.
- Saghir, Z., Syeda, J. N., Muhammad, A. S. & Balla Abdalla, T. H. 2018. The Amygdala, Sleep Debt, Sleep Deprivation, and the Emotion of Anger: A Possible Connection? *Cureus*, 10, e2912-e2912.

- Santé, H.-H. A. d. 2010. Autisme et autres troubles envahissants du développement- État des connaissances hors mécanismes physiopathologiques, psychopathologiques et recherche fondamentale.
- Scharoun, S. M., Wright, K. T., Robertson-Wilson, J. E., Fletcher, P. C. & Bryden, P. J. 2017. Physical Activity in Individuals with Autism Spectrum Disorders (ASD): A Review. InTech.
- Schmid, S. M., Hallschmid, M. & Schultes, B. 2015. The metabolic burden of sleep loss. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3, 52-62.
- Schweitzer, P. K. 2000. Drugs that disturb sleep and wakefulness. *Principles and practice of sleep medicine*.
- Scott, H. & Woods, H. C. 2019. Understanding links between social media use, sleep and mental health: recent progress and current challenges. *Current Sleep Medicine Reports*, 5, 141-149.
- Seguin, E. 1846. *Traitement moral, hygiène et éducation des idiots et des autres enfants arriérés*, JB Baillière.
- Sehgal, A. & Mignot, E. 2011. Genetics of sleep and sleep disorders. *Cell*, 146, 194-207.
- Sharma, N., Lee, J., Youssef, I., Salifu, M. O. & McFarlane, S. I. 2017. Obesity, cardiovascular disease and sleep disorders: insights into the rising epidemic. *Journal of sleep disorders & therapy*, 6.
- Sharma, S. R., Gonda, X. & Tarazi, F. I. 2018. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, 190, 91-104.
- Shechter, A., Kim, E. W., St-Onge, M.-P. & Westwood, A. J. 2018. Blocking nocturnal blue light for insomnia: A randomized controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*, 96, 196-202.
- Sheldon, S. H. 2005. Sleep in infants and children. *Sleep: A comprehensive handbook*, 507-510.
- Shepard, J. W., Buysse, D. J., Chesson, A. L., Dement, W. C., Goldberg, R., Guilleminault, C., Harris, C. D., Iber, C., Mignot, E. & Mitler, M. M. 2005. History of the development of sleep medicine in the United States. *Journal of clinical sleep medicine*, 1, 61-82.
- Sherrill, D. L., Kotchou, K. & Quan, S. F. 1998. Association of Physical Activity and Human Sleep Disorders. *Archives of Internal Medicine*, 158, 1894-1898.
- Shibley, H. L., Malcolm, R. J. & Veatch, L. M. 2008. Adolescents with insomnia and substance abuse: consequences and comorbidities. *Journal of Psychiatric Practice*, 14, 146-153.
- Shields, N., Synnot, A. J. & Barr, M. 2012. Perceived barriers and facilitators to physical activity for children with disability: a systematic review. *British journal of sports medicine*, 46, 989-997.
- Sinton, C. M. & McCarley, R. W. Neurophysiological mechanisms of sleep and wakefulness: a question of balance. *Seminars in neurology*, 2004. Published 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY, 211-223.
- Song, Y., Li, L., Xu, Y., Pan, G., Tao, F. & Ren, L. 2020. Associations between screen time, negative life events, and emotional and behavioral problems among Chinese children and adolescents. *Journal of affective disorders*, 264, 506-512.
- Sonnentag, S., Venz, L. & Casper, A. 2017. Advances in recovery research: What have we learned? What should be done next? *Journal of occupational health psychology*, 22, 365.
- Srinivasan, S. M., Pescatello, L. S. & Bhat, A. N. 2014. Current perspectives on physical activity and exercise recommendations for children and adolescents with autism spectrum disorders. *Phys Ther*, 94, 875-89.
- Steidle, C., Schwartz, S., Jacoby, K., Sebree, T., Smith, T., Bachand, R. & Group, N. A. A. T. G. S. 2003. AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88, 2673-2681.
- Street, N. W., McCormick, M. C., Austin, S. B., Slopen, N., Habre, R. & Molnar, B. E. 2016. Sleep duration and risk of physical aggression against peers in urban youth. *Sleep Health*, 2, 129-135.
- Stutz, J., Eiholzer, R. & Spengler, C. M. 2019. Effects of evening exercise on sleep in healthy participants: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 49, 269-287.
- Suthar, N., Jain, S., Nebhinani, N. & Singhai, K. 2020. Autism spectrum disorder and its differential diagnosis: A nosological update. *Journal of Indian Association for Child and Adolescent Mental Health-ISSN 0973-1342*, 16, 86-101.

- Suzuki, K., Miyamoto, M. & Hirata, K. 2017. Sleep disorders in the elderly: Diagnosis and management. *Journal of General and Family Medicine*, 18, 61-71.
- Swanson, L. M., Arnedt, J. T., Rosekind, M. R., Belenky, G., Balkin, T. J. & Drake, C. 2011. Sleep disorders and work performance: findings from the 2008 National Sleep Foundation Sleep in America poll. *Journal of sleep research*, 20, 487-494.
- Syahputra, Y., Alizamar, A., Afdal, A., Ardi, Z. & Trizeta, L. 2018. Differences in aggressive behavior of male and female students using Rasch stacking. *International Journal of Research in Counseling and Education*, 2, 22.
- Tatsumi, Y., Mohri, I., Shimizu, S., Tachibana, M., Ohno, Y. & Taniike, M. 2015. Daytime physical activity and sleep in pre-schoolers with developmental disorders. *J Paediatr Child Health*, 51, 396-402.
- Taylor, D. J., Lichstein, K. L. & Durrence, H. H. 2003. Insomnia as a health risk factor. *Behavioral sleep medicine*, 1, 227-247.
- Taylor, D. J., Lichstein, K. L., Durrence, H. H., Reidel, B. W. & Bush, A. J. 2005. Epidemiology of Insomnia, Depression, and Anxiety. *Sleep*, 28, 1457-1464.
- Tordjman, S., Chokron, S., Delorme, R., Charrier, A., Bellissant, E., Jaafari, N. & Fougereou, C. 2017. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Current neuropharmacology*, 15, 434-443.
- Touma, C. & Pannain, S. 2011. Does lack of sleep cause diabetes. *Cleve Clin J Med*, 78, 549-58.
- Tracey, K. J. 2007. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *The Journal of clinical investigation*, 117, 289-296.
- Trauer, J. M., Qian, M. Y., Doyle, J. S., Rajaratnam, S. M. & Cunnington, D. 2015. Cognitive behavioral therapy for chronic insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 163, 191-204.
- Tremblay, M. S., Esliger, D. W., Tremblay, A. & Colley, R. 2007. Incidental movement, lifestyle-embedded activity and sleep: new frontiers in physical activity assessment. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 32, S208-S217.
- Trois, M. S., Capone, G. T., Lutz, J. A., Melendres, M. C., Schwartz, A. R., Collop, N. A. & Marcus, C. L. 2009. Obstructive sleep apnea in adults with Down syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5, 317-323.
- Trost, S. G., Sallis, J. F., Pate, R. R., Freedson, P. S., Taylor, W. C. & Dowda, M. 2003. Evaluating a model of parental influence on youth physical activity. *American journal of preventive medicine*, 25, 277-282.
- Tse, A. C., Yu, C. & Lee, P. H. 2020. Comparing sleep patterns between children with autism spectrum disorder and children with typical development: A matched case-control study. *Autism*, 24, 2298-2303.
- Tse, C. Y. A., Lee, H. P., Chan, K. S. K., Edgar, V. B., Wilkinson-Smith, A. & Lai, W. H. E. 2019. Examining the impact of physical activity on sleep quality and executive functions in children with autism spectrum disorder: A randomized controlled trial. *Autism*, 23, 1699-1710.
- Tse, C. Y. A., Lee, P. H., Zhang, J. & Lai, E. W. H. 2018. Study protocol for a randomised controlled trial examining the association between physical activity and sleep quality in children with autism spectrum disorder based on the melatonin-mediated mechanism model. *BMJ Open*, 8, e020944.
- Tsimaras, V., Giagazoglou, P., Fotiadou, E., Christoulas, K. & Angelopoulou, N. 2003. Jog-walk training in cardiorespiratory fitness of adults with Down syndrome. *Perceptual and motor skills*, 96, 1239-1251.
- Turk, J. 2010. Sleep disorders in children and adolescents with learning disabilities and their management. *Advances in Mental Health and Learning Disabilities*, 4, 50-59.
- Turner, R. & Elson, E. 1993. Sleep disorders. Steroids cause sleep disturbance. *BMJ: British Medical Journal*, 306, 1477.
- Tüysüz, B. & Beker, D. 2001. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. *Acta Paediatrica*, 90, 1389-1393.

- Twenge, J. M., Krizan, Z. & Hisler, G. 2017. Decreases in self-reported sleep duration among U.S. adolescents 2009–2015 and association with new media screen time. *Sleep Medicine*, 39, 47-53.
- Tyler, K., MacDonald, M. & Menear, K. 2014. Physical activity and physical fitness of school-aged children and youth with autism spectrum disorders. *Autism Res Treat*, 2014, 312163.
- Ursin, R. 2002. Serotonin and sleep. *Sleep medicine reviews*, 6, 55-67.
- Vacca, R. A., Bawari, S., Valenti, D., Tewari, D., Nabavi, S. F., Shirooie, S., Sah, A. N., Volpicella, M., Braidy, N. & Nabavi, S. M. 2019. Down syndrome: Neurobiological alterations and therapeutic targets. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 98, 234-255.
- Vallièrès, A. & Morin, C. M. 2003. Actigraphy in the assessment of insomnia. *Sleep*, 26 (7), 902-906.
- Van Cauter, E., Spiegel, K., Tasali, E. & Leproult, R. 2008. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med*, 9 Suppl 1, S23-8.
- Van de Straat, V. & Bracke, P. 2015. How well does Europe sleep? A cross-national study of sleep problems in European older adults. *International Journal of Public Health*, 60, 643-650.
- Van Peer, J. M., Gladwin, T. E. & Nieuwenhuys, A. 2019. Effects of threat and sleep deprivation on action tendencies and response inhibition. *Emotion*, 19, 1425.
- Van Veen, M., Rutters, F., Spreen, M. & Lancel, M. 2020. Poor sleep quality at baseline is associated with increased aggression over one year in forensic psychiatric patients. *Sleep Medicine*, 67, 1-6.
- Vandekerckhove, M. & Wang, Y.-L. 2017. Emotion, emotion regulation and sleep: An intimate relationship. *AIMS neuroscience*, 5, 1-17.
- Vann, J. C. J., Finkle, J., Ammerman, A., Wegner, S., Skinner, A. C., Benjamin, J. T. & Perrin, E. M. 2011. Use of a tool to determine perceived barriers to children's healthy eating and physical activity and relationships to health behaviors. *Journal of pediatric nursing*, 26, 404-415.
- Varrasse, M., Li, J. & Gooneratne, N. 2015. Exercise and sleep in community-dwelling older adults. *Current sleep medicine reports*, 1, 232-240.
- Vaughn, B., Rotolo, S. & Roth, H. 2014. Circadian rhythm and sleep influences on digestive physiology and disorders. *ChronoPhysiology and Therapy*, 2014, 67.
- Velika, S., Kaelan, C., Basir, H., Wuysang, A. D. & Tammasso, J. 2021. Excessive daytime sleepiness due to obstructive sleep apnea. *Medicina Clínica Práctica*, 4, 100218.
- Vik, P., Dorenkamp, M. A., Egusquiza, J. A. & Miceli, L. B. 2020. Cannabis as a factor in the moderating relationship between alcohol, sleep, and adverse drinking consequences. *Journal of Substance Use*, 25, 76-81.
- Vitiello, M. V. 1997. Sleep disorders and aging: understanding the causes. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 52, M189-M191.
- Vohs, K. D., Glass, B. D., Maddox, W. T. & Markman, A. B. 2011. Ego depletion is not just fatigue: Evidence from a total sleep deprivation experiment. *Social psychological and personality Science*, 2, 166-173.
- Wachob, D. & Lorenzi, D. G. 2015. Brief Report: Influence of Physical Activity on Sleep Quality in Children with Autism. *J Autism Dev Disord*, 45, 2641-6.
- Walker, M. 2017. *Why we sleep: Unlocking the power of sleep and dreams*, Simon and Schuster.
- Wang, F. & Boros, S. 2019. The effect of physical activity on sleep quality: a systematic review. *European Journal of Physiotherapy*, 1-8.
- Wang, P.-C., Yip, P.-K. & Chang, Y. 2016. Self-Efficacy and Sleep Quality as Mediators of Perceived Stress and Memory and Behavior Problems in the link to Dementia Caregivers' Depression in Taiwan. *Clinical Gerontologist*, 39, 222-239.
- Wang, W., Du, X., Guo, Y., Li, W., Zhang, S., Zhang, W., McIntyre, R. S., Tamura, J. K., Guo, L. & Lu, C. 2021. Associations Among Screen Time, Sleep Duration and Depressive Symptoms Among Chinese Adolescents. *Journal of Affective Disorders*, 284, 69-74.
- Wass, S. 2011. Distortions and disconnections: disrupted brain connectivity in autism. *Brain and cognition*, 75, 18-28.
- Watling, J., Pawlik, B., Scott, K., Booth, S. & Short, M. A. 2017. Sleep Loss and Affective Functioning: More Than Just Mood. *Behavioral Sleep Medicine*, 15, 394-409.

- Watson, N. F., Badr, M. S., Belenky, G., Bliwise, D. L., Buxton, O. M., Buysse, D., Dinges, D. F., Gangwisch, J., Grandner, M. A., Kushida, C., Malhotra, R. K., Martin, J. L., Patel, S. R., Quan, S. F. & Tasali, E. 2015. Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep*, 38, 843-844.
- Weissbluth, M. 1995. Naps in children: 6 months–7 years. *Sleep*, 18, 82-87.
- Westby, C. 2020. Screen Time and Children with Autism Spectrum Disorder. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*.
- Wickwire, E. M., Geiger-Brown, J., Scharf, S. M. & Drake, C. L. 2017. Shift Work and Shift Work Sleep Disorder: Clinical and Organizational Perspectives. *Chest*, 151, 1156-1172.
- Wiggs, L. & France, K. 2000. Behavioural treatments for sleep problems in children and adolescents with physical illness, psychological problems or intellectual disabilities. *Sleep Medicine Reviews*, 4, 299-314.
- Wild, C. P. 2005. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 14, 1847-1850.
- Wilson, S. & Nutt, D. 2008. Insomnia: guide to diagnosis and choice of treatment. *Prescriber*, 19, 14-24.
- Wing, L. 1988. The continuum of autistic disorders. Diagnosis and assessment in autism. *Diagnosis and assessment in autism*. Springer US.
- Wing, L. & Gould, J. 1979. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord*, 9, 11-29.
- Wright, K. M., Britt, T. W., Bliese, P. D., Adler, A. B., Picchioni, D. & Moore, D. 2011. Insomnia as predictor versus outcome of PTSD and depression among Iraq combat veterans. *Journal of clinical psychology*, 67, 1240-1258.
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., O'Donnell, J., Christensen, D. J., Nicholson, C. & Iliff, J. J. 2013. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *science*, 342, 373-377.
- Yazdi, Z., Sadeghniaat-Haghighi, K., Loukzadeh, Z., Elmizadeh, K. & Abbasi, M. 2014. Prevalence of Sleep Disorders and Their Impacts on Occupational Performance: A Comparison between Shift Workers and Nonshift Workers. *Sleep Disorders*, 2014, 870320.
- Yoo, S.-S., Gujar, N., Hu, P., Jolesz, F. A. & Walker, M. P. 2007. The human emotional brain without sleep—a prefrontal amygdala disconnect. *Current biology*, 17, R877-R878.
- Young, J. S., Bourgeois, J. A., Hilty, D. M. & Hardin, K. A. 2008. Sleep in hospitalized medical patients, part 1: factors affecting sleep. *Journal of hospital medicine: an official publication of the Society of Hospital Medicine*, 3, 473-482.
- Youngstedt, S. D. 2005. Effects of exercise on sleep. *Clinics in sports medicine*, 24, 355-365.
- Youngstedt, S. D., O'Connor, P. J. & Dishman, R. K. 1997. The effects of acute exercise on sleep: a quantitative synthesis. *Sleep*, 20, 203-14.
- Yu, X., Li, W., Ma, Y., Tossell, K., Harris, J. J., Harding, E. C., Ba, W., Miracca, G., Wang, D., Li, L., Guo, J., Chen, M., Li, Y., Yustos, R., Vyssotski, A. L., Burdakov, D., Yang, Q., Dong, H., Franks, N. P. & Wisden, W. 2019. GABA and glutamate neurons in the VTA regulate sleep and wakefulness. *Nature Neuroscience*, 22, 106-119.
- Zhang, B. & Wing, Y.-K. 2006. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep*, 29, 85-93.