



HAL
open science

Cycle veille-sommeil et vulnérabilité cérébrale de la personne âgée : étude d'imagerie et d'actimétrie

Aurore Jouvencel

► **To cite this version:**

Aurore Jouvencel. Cycle veille-sommeil et vulnérabilité cérébrale de la personne âgée : étude d'imagerie et d'actimétrie. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Paris sciences et lettres, 2024. Français. NNT : 2024UPSLP027 . tel-04679569

HAL Id: tel-04679569

<https://theses.hal.science/tel-04679569v1>

Submitted on 28 Aug 2024

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 DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITÉ PSL

Préparée à l'École Pratique des Hautes Études

**Cycle veille-sommeil et vulnérabilité cérébrale de la personne
âgée : étude d'imagerie et d'actimétrie**

Soutenue par

Aurore JOUVENCEL

Le 01 Juillet 2024

École doctorale n° 472

**École doctorale de l'École
Pratique des Hautes Études**

Spécialité

Neurosciences

Composition du jury :

Ysbrand VAN DER WERF
Professeur, UMC Amsterdam

Rapporteur

Christina SCHMIDT
Professeure, Université de Liège

Rapporteuse

Mickaël LAISNEY
Maitre de Conférence, EPHE

Examineur

Jean-Arthur MICOULAUD FRANCHI
Professeur, CHU Bordeaux

Président du jury

Séverine SABIA
Professeure, INSERM

Examinatrice

Gwenaëlle CATHELIN
Directrice d'Étude, EPHE

Directrice de thèse





Équipe Sommeil/éveil, Vieillessement et Neuroimagerie
dirigée par la Directrice d'Étude Gwenaëlle Catheline

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

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

REMERCIEMENTS

Je ne sais pas s'il est vraiment nécessaire de garder le meilleur pour la fin mais pour moi, la place d'honneur devrait être la première. Merci à toi, Gwen, pour tout. Tu m'as accueillie dès mon stage de master 1 et tu m'as introduite à ce monde de la recherche avec passion et bienveillance. Tu m'as fait confiance tout du long et je ne t'en remercierai jamais assez. Merci pour ton accompagnement, tes enseignements, ton écoute, tes relectures et de belles conversations (scientifiques ou non). Je sais que j'ai eu beaucoup de chance de t'avoir comme directrice de thèse et comme cheffe d'équipe. Pour tout ça, merci du fond du cœur.

Je tiens à remercier les membres de mon jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Merci à Madame Christina Schmidt, Professeure à l'Université de Liège ; Monsieur Ysbrand van der Werf, Professeur à l'Université d'Amsterdam ; Madame Séverine Sabia, Professeure à l'Université Paris Cité ; Monsieur Mickael Laisney, Maître de conférences à l'EPHE et Docteur Jean-Arthur Micoulaud-Franchi, Professeur à l'Université de Bordeaux.

Un merci particulier à Jean-Arthur qui m'a suivie depuis ma deuxième année de thèse à l'occasion de mon comité de suivi de thèse et qui m'a parrainée pour la SFRMS afin que je développe mon réseau français.

À ma chère Alexane, avec qui on est parties naïvement chercher ce premier stage de master sans savoir où ça allait nous mener, merci Chouchou ! On en a fait du bruit dans cet openspace, pour notre plus grand bonheur (et le malheur de quelques-uns...). C'était le début d'une belle amitié qui, j'en suis sûre, perdurera longtemps (techniquement ta famille m'a adoptée donc c'est trop tard si tu voulais te débarrasser de moi). Tu as toujours cru en moi et tu n'as jamais été surprise de mes avancées. Je sais que si je doute, j'ai juste à t'appeler pour que tu me remettes sur le droit chemin avec un regard exaspéré. Je pourrais encore en dire plus, mais apparemment les remerciements ne sont pas censés être plus long que la thèse donc je vais m'arrêter là.

À Valou, ma camarade de thèse, ma colloc', ma complice, à quoi aurait ressemblé ces dernières années sans toi ? Pour tous ces moments de complicité, de rigolade, de discussions scientifiques aussi bien au labo que sur notre canapé, merci ! Il s'en est passé des choses pendant ces quatre dernières années, dans notre petite maison comme en voyage. Je sais qu'on continuera à rigoler

et parler de tout, malgré nos vies aux quatre coins du monde (enfin techniquement, on sera plus proches l'une de l'autre que de nos familles... go team hémisphère sud).

À Alice, la star de la dream team, merci pour toutes ces années d'amitié (avec un peu de travail dans tout ça), la seule à comprendre l'obsession du sommeil. Merci pour ton aide tout au long de ~~ce calvaire~~ cette merveilleuse aventure. Aussi un gros merci pour le barbecue, qui j'en suis sûre, a été un élément primordial pour la réussite de nos thèses.

Et je sais que tu cherches avidement où sont tes remerciements, merci à toi Bibix ! Pour tous tes jugements, tes blagues et tes enseignements (enfin pour m'avoir appris à suivre lorsque tu écris ultra rapidement tes scripts). Tu mets clairement l'ambiance dans le labo et ça va vraiment me manquer d'avoir une discussion avec quelqu'un qui parle très fort en se déplaçant dans le labo.

I also want to thank you, Ellemarije, for all the good advices you gave me over the years and for trying to explain the Dutch language to me. I know I can always count on you and I will regret not being able to pop in your office at any time to bother you with my questions.

J'aimerais remercier ma famille pour leur soutien tout au long de mes longues études. Merci Madre pour tes blagues et "encouragements" et merci à toi Padre pour toutes tes relectures ! Une sorte de merci à Guillaume, le grand frère qui m'a soutenue en criant « Allez sisteeeeeer » en réponse à n'importe quelle réussite. Et enfin à ma petite sœur, merci Morgane pour ton soutien sans faille et pour m'avoir écoutée en toute occasion, que ce soit pour me plaindre ou pour jubiler. Tu étais là quand j'ai appris que j'avais ma bourse de thèse et tu me tenais compagnie quand j'ai terminé mon manuscrit, merci d'avoir toujours été là !

Un grand merci à toute l'équipe SWAN, Anaïs, Élodie, Imad et Ernesto, pour leur accueil et pour les discussions passionnantes et farfelues de la pause du midi. Ça a commencé par des paris sur la fin de Game of Thrones pour finir sur le quizz de Miss France... clairement on ne sera pas sélectionnés... Et en particulier merci à Willy qui m'a suivi depuis le Master 1 et qui été toujours prêt à relire mes travaux. Merci aussi à Serge et Caroline pour les blind tests à l'IRM !

J'aimerais remercier mes collaborateurs, Jean-François Dartigues, Hélène Amieva, Karine P  r  s et Catherine Helmer. Merci pour toutes vos relectures et votre bienveillance tout au long de ma thèse. Et surtout un grand merci à Marion Baillet ! Tu étais là à mes débuts avec ce stage de master 1 et tu as continué à me conseiller tout au long de ma thèse. Merci beaucoup !

Merci    Zach et Vianney ~~pour les parties de Magic au BBS~~ pour les discussions scientifiques entre doctorants.

I also want to thank Annemarie for welcoming me into her lab. And thank you Sanne for your friendship and for making me discover the Dutch culture.

Et pour la fin, je veux remercier mes jeunes padawans. Vous m'avez fait découvrir les joies de l'encadrement et je suis très contente d'avoir pu allier enseignement et random discussions avec vous. Merci Romain, Lison et Laurine !

Bonus : Un grand merci au meilleur bureau de la NBA, Zora, Pierre et Ivan, vous êtes les meilleurs et merci pour toutes les superbes soirées à boire ou à organiser la vie étudiante de ce petit neurocampus !

“Le sommeil a les avantages de la mort sans son petit inconvénient.” Albert Cohen

Table des matières

INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	10
1. Contexte.....	10
2. Le cycle veille-sommeil.....	13
a. Définitions et neurobiologie.....	14
b. Quelle est la fonction du sommeil ?.....	17
c. Comment mesurer le sommeil et le cycle veille-sommeil ?.....	26
d. Le sommeil et le réseau hippocampique.....	38
3. Hypothèse principale et objectifs de la thèse.....	42
a. L'altération du cycle veille-sommeil comme facteur de risque d'un vieillissement pathologique.....	42
b. Prendre en compte les différences de sexe.....	43
c. Les lacunes de la littérature scientifique.....	46
CHAPITRE I : ESTIMATION SUBJECTIVE ET OBJECTIVE DU SOMMEIL	50
1. Présentation des données.....	50
a. Populations.....	50
b. Nos données au regard de la littérature.....	56
2. Dans la population de l'Étude de Rotterdam.....	57
a. La dissonance entre les données subjectives et objectives du sommeil.....	58
b. Article 1 : Sommeil et étourdissements chez les personnes d'âge moyen et âgé : une étude transversale basée sur la population.....	59
3. Dans la population AMImage3.....	66
a. PSQI vs actimétrie.....	66
b. Le sommeil subjectif et objectif en lien avec la cognition.....	69
c. Capacités de réponse au PSQI dans AMImage3.....	72
CHAPITRE II : LA VARIABILITÉ JOUR À JOUR DU SOMMEIL.....	74
1. Qu'est-ce que la variabilité du sommeil ?.....	74
a. Comment définir la variabilité du sommeil ?.....	74
b. Comment étudier la variabilité jour à jour du sommeil ?.....	75
2. La variabilité jour à jour du sommeil dans le vieillissement.....	76
a. Dans la littérature.....	76
b. Impact de la variabilité du sommeil sur la santé.....	77
c. Article 2 : Variabilité nuit à nuit du sommeil et accumulation d'amyloïde- β dans le vieillissement normal.....	78
3. Différences hommes/femmes.....	90
a. Dans la littérature.....	90
b. Dans notre population.....	90
CHAPITRE III : L'ÉVOLUTION DE LA VARIABILITÉ JOUR À JOUR DU CYCLE VEILLE-SOMMEIL.....	93
1. Évolution du sommeil et du cycle veille-sommeil.....	93
a. AMImage3 versus AMImage2.....	93
b. Évolution des paramètres d'actimétrie.....	94
c. Article 3 : Impact des saisons et des températures sur le cycle veille-sommeil dans une population rurale âgée en France.....	96
2. Évolution du cycle veille-sommeil en lien avec l'hippocampe.....	119
a. Cycle veille-sommeil et réseau hippocampique.....	120
b. Comment mesurer l'état du réseau hippocampique ?.....	120

<i>c. Article 4 : Les modifications du rythme repos-activité au cours du temps sont associées à un volume hippocampique plus faible chez les personnes âgées</i>	<i>128</i>
<i>DISCUSSION GÉNÉRALE.....</i>	<i>159</i>
<i>REFERENCES</i>	<i>166</i>
<i>ANNEXES.....</i>	<i>192</i>
1. Paramètres d'actimétrie proposés par MotionWare.....	192
2. Imagerie par Résonance Magnétique	194
3. Questionnaire sur l'impact du COVID.....	194
4. Article supplémentaire	195

Liste des figures

Figure 1 : Régulation neurophysiologique du cycle veille-sommeil.....	17
Figure 2 : Perte de la localisation périvasculaire de l'AQP4 chez les personnes âgées	20
Figure 3 : Traitement du signal actimétrique pour des périodes de 2 secondes	30
Figure 4 : Spectre d'endormissement, adaptée de Tryon, 1996.....	35
Figure 5 : Locomotor Inactivity During Sleep ou LIDS, adaptée de Winnebeck et al., 2018 .	37
Figure 6 : Frise chronologique du protocole de l'Étude de Rotterdam.....	52
Figure 7 : Frise chronologique du protocole AMImage.....	54
Figure 8 : TST objectif en relation avec la différence absolue entre les TST subjectif et objectif.....	69
Figure 9 : Distribution de la variabilité du TST objectif par âge, adapté de (Price et al., 2023)	77
Figure 10 : Chaîne de traitement des images TEP	79
Figure 11 : Reprise de la segmentation du cervelet.....	80
Figure 12 : Images TEP d'un sujet A β négatif (gauche) et d'un sujet A β positif (droit)	80
Figure 13 : Corrélation entre la SF de début de nuit et l'accumulation d'A β chez les femmes	91
Figure 14 : Différences de logiciel pour le même sujet	121
Figure 15 : Erreur de segmentation Freesurfer due au masque	122
Figure 16 : Exemple de matrice de connectivité fonctionnelle dans le réseau hippocampique d'un sujet.....	128

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résumés des chapitres de thèse.....	49
Tableau 2 : Caractéristiques du sommeil de différentes cohortes de sujets âgés	56
Tableau 3 : Caractéristiques du sommeil de l'échantillon de l'Étude de Rotterdam	58
Tableau 4 : Paramètres démographiques et caractéristiques du sommeil des femmes et des hommes	91
Tableau 5 : Comparaison des répondants et non-répondants d'AMImage3	94
Tableau 6 : Évolution du sommeil moyen entre AMImage2 et AMImage3.....	95
Tableau 7 : Évolution de la variabilité du sommeil entre AMImage2 et AMImage3.....	95
Tableau 8 : Évolution du cycle veille-sommeil entre AMImage2 et AMImage3	96
Tableau 9 : Fluctuations de la variabilité du sommeil en fonction des saisons.....	117
Tableau 10 : Segmentation HBT de l'hippocampe.....	124
Tableau 11 : Paramètres d'acquisition des séquences IRM d'AMImage 2.....	194
Tableau 12 : Paramètres d'acquisition des séquences IRM d'AMImage 3.....	194

Liste des abréviations

A β	Amyloïde- β
AMI	Agrica MSA IFR de Santé Publique/ Approche Multidisciplinaire Intégrée
AQP4	Aquaporine-4
AW7	ActiWatch 7
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CES-D	Échelle Center for Epidemiologic Studies Depression
CPM	Central Phase Measure ou milieu de nuit
EEG	Électroencéphalographie
FDR	False Discovery Rate
GHRH	Hormone de libération de l'hormone de croissance
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
IS	Stabilité inter-jour
IV	Variabilité intra-jour
L5	Least 5
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LIDS	Locomotor Inactivity During Sleep
M10	Most 10
MA	Maladie d'Alzheimer
MMSE	Mini Mental State Exam
MW8	MotionWatch 8
NREM	Non-Rapid Eye Movements
PSQI	Pittsburgh Sleep Questionnaire Index
RA	Amplitude relative
REM	Rapid Eye Movements
RLRI	Épreuve de rappel libre/ rappel indicé
ROI	Region Of Interest
SCN	Noyau supra-chiasmatique
SE	Efficacité de sommeil
SF	Fragmentation du sommeil
SOL	Latence d'endormissement
SOS	Spectre d'endormissement
SPC	Symmetrize Percent Change
SPZ	Zone Sous-Para-ventriculaire
TEP	Tomographie par Émission de Positron
TIB	Temps passé au lit
TST	Temps de Sommeil Total
VLPO	Noyau Pré-Optique Ventro-Latéral
WASO	Réveils nocturnes

INTRODUCTION GÉNÉRALE

1. Contexte

Le vieillissement de notre population est aujourd'hui un enjeu de santé publique important. D'après les données de l'Insee (<https://www.insee.fr/>), 20.5% de la population française en 2020 avait plus de 65 ans contre 15.8% en 2000. Selon le scénario central des projections de population publiées en 2021, la proportion des personnes de plus de 65 ans dans la population française dépasserait les 26% en 2040 puis les 28% en 2070 (Algava & Blanpain, 2021). Il en va de même pour la population européenne dont la part de personnes de plus de 65 ans est passée de 16.2% en 2003 à 19.7% en 2018. L'Organisation Mondiale de la Santé a annoncé récemment que la part des plus de 65 ans dépassera celle des moins de 15 ans en 2024 en Europe. D'après les projections d'Eurostat établies en 2019 (<https://ec.europa.eu/eurostat/fr/home>), la proportion des personnes âgées de plus de 65 ans passerait de 19.7% en 2018 à 29.2% en 2070.

Cette augmentation est due à la fois au pic des naissances d'après-guerre et à la hausse de l'espérance de vie. Alors qu'aux siècles précédents, cette augmentation de l'espérance de vie était synonyme d'un ajout de bonnes années (les 'golden years' de la retraite), l'allongement de la durée de vie est aujourd'hui associé à des maladies chroniques, qu'elles soient neurodégénératives, cardiovasculaires ou métaboliques, qui entraînent une dégradation de la qualité de vie des populations âgées. En 1964, Sanders introduit la notion d'espérance de vie en bonne santé ("health expectancy") qui repose sur l'estimation des performances fonctionnelles, c'est-à-dire l'indépendance d'un individu à réaliser les fonctions propres à son âge et son sexe (Sanders, 1964).

Plusieurs théories sur le lien entre quantité et qualité de vie restante ont été décrites (Robine et al., 2009). En résumé, celle de Kramer repose sur la diminution de la mortalité due à certaines maladies et donc de l'augmentation de l'espérance de vie de personnes souffrant de maladies toujours incurables, mais gérables (il s'agit d'une théorie expansive) (Kramer, 1980). Une autre théorie développée par Fries, repose sur un modèle dans lequel l'espérance de vie humaine est limitée (avec une espérance de vie « idéale » de 85 ans) et qu'en améliorant nos systèmes de prévention, nous pouvons retarder l'apparition de la maladie et du handicap afin de minimiser l'écart entre les courbes de morbidité et de mortalité (il s'agit ici d'une théorie de compression) (Fries, 1980). Cependant, notre espérance de vie continue d'augmenter et nous avons de plus en plus de personnes âgées de plus de 85 ans. Enfin, celle de Manton décrit un équilibre dynamique dans lequel l'augmentation de la survie est compensée par un meilleur contrôle des

maladies chroniques, maintenant plus ou moins constante la proportion de vie vécue en bonne santé (Manton, 1982).

D'après les données enregistrées par l'Organisation Mondiale de la Santé, entre 2000 et 2019 la population mondiale a gagné 6.5 années d'espérance de vie à la naissance (de 66.8 ans à 73.3 ans) et 5.4 années d'espérance de vie en bonne santé à la naissance (de 58.3 ans à 63.7 ans). Un écart d'une dizaine d'années semble présent entre l'espérance de vie à la naissance et l'espérance de vie en bonne santé à la naissance dans le monde (<https://data.who.int>).

Dans la majorité des études sur l'espérance de vie, en ce qui concerne la mortalité ou la morbidité, les analyses sont menées séparément chez les hommes et chez les femmes ; ces études indiquent que les femmes ont une meilleure espérance de vie même si elles passent plus d'années en mauvaise santé que les hommes (Jagger & Robine, 2011). Le dimorphisme sexuel lié à l'espérance de vie est connu depuis le début des suivis de population, mais ses causes exactes ne sont pas claires. Dans la revue "Why women live longer than men : Sex differences in longevity." (Austad, 2006), l'auteur décrit les différences de sexe dans les causes de mortalité les plus fréquentes. Il relève que les hommes meurent plus fréquemment que les femmes à tout âge (Wingard, 1984) et que la probabilité de mourir est plus faible chez les femmes, en particulier entre 15 et 80 ans. Il propose alors que les individus du sexe féminin ne vivent pas plus longtemps que les individus du sexe masculin à cause d'un vieillissement biologique plus lent, mais plutôt grâce à une robustesse plus importante à tout âge. Austad conclut, après avoir décrit les différentes hypothèses proposées pour expliquer ce dimorphisme (le système immunitaire ; l'effet protecteur des œstrogènes ; l'hétérogamétie sexuelle des mâles ; l'activité de l'hormone de croissance et du facteur de croissance insulino-mimétique 1 ; le stress oxydatif), que la plus probable était l'hypothèse du sexe hétérogamétique (ou "unguarded X"). Cette dernière hypothèse repose sur le fait que les personnes n'ayant qu'un chromosome X sont plus à risque de souffrir des allèles délétères du chromosome X qui ne peuvent être compensés. Il a été observé que lors du vieillissement chez les personnes de sexe féminin, la proportion d'activation du même chromosome X parental dans les cellules augmente avec l'âge. Cette sélection du chromosome X est probablement liée à une sélection naturelle des cellules les plus « viables » (Christensen et al., 2000; Sharp et al., 2000). Ainsi, cette capacité à sélectionner le meilleur chromosome, celui qui permettra une meilleure survie, est *de facto* impossible chez les personnes n'ayant qu'un seul chromosome X.

Une revue intéressante sur les liens entre l'impact du sexe sur les télomères et l'espérance de vie a été réalisée par Barrett et Richardson (Barrett & Richardson, 2011). Les différentes hypothèses du dimorphisme sexuel de l'espérance de vie citées précédemment y sont reprises et replacées dans le cadre de la taille des télomères dans le règne animal. Les femelles ayant une plus grande longévité que les mâles ont en effet moins de raccourcissements de leurs télomères au cours du vieillissement comparé aux mâles et un des gènes régulant la taille des télomères se trouve sur le chromosome X, *DKC1* (Bessler et al., 2004). Il existe aussi une sensibilité particulière de la guanine (fréquente dans les télomères) aux radicaux oxydatifs libres, radicaux qui peuvent être amoindris chez les personnes de sexe féminin par l'action des œstrogènes. Les auteurs concluent qu'il est difficile aujourd'hui d'avoir un consensus clair sur la cause du dimorphisme sexuel des télomères, mais qu'il existe bel et bien un effet de l'hétérogamétie génétique et de l'environnement sexuel (c.-à-d. les hormones sexuelles) sur les télomères et donc probablement sur l'espérance de vie.

Il est important de noter qu'il existe différents types de dimorphisme sexuel à travers le règne animal et qu'il est ainsi nécessaire de rester prudent sur la généralisation des résultats obtenus chez l'être humain vers d'autres espèces et vice versa, même en restant chez les mammifères. En effet, certains mammifères possèdent un dimorphisme sexuel pour ce qui est de l'espérance de vie en faveur du sexe féminin (les gorilles ; les chimpanzés ; les globicéphales tropicaux, etc.), mais chez d'autres, ce dimorphisme est en faveur des mâles (les hamsters ; les phalangers de Leadbeater ; les cochons d'Inde, etc.) alors qu'il est inexistant chez certains mammifères (les siamangs ; les tamarins de Goeldi ; les souris, etc.) (Austad, 2006; Masoro & Austad, 2011).

Malgré toutes ces hypothèses, comment expliquer le paradoxe féminin suivant : les femmes vivent plus longtemps, mais souffrent de plus de maladies ? Ce paradoxe mortalité-morbidité des femmes est apparu dans la littérature dans les années 70-80 (Nathanson, 1975; Verbrugge, 1982), on peut aussi le retrouver sous le nom de paradoxe mâle-femelle santé-survie ou encore le paradoxe sexe-fragilité. Dans nos sociétés occidentales, les femmes consultent plus souvent le corps médical ; elles prennent plus de médicaments ; prennent plus de jours maladie et sont plus souvent hospitalisées (Christensen et al., 2009; Macintyre et al., 1999; Verbrugge & Wingard, 1987). Des données émergentes venant d'autres pays, notamment de pays en cours de développement, confirment ce paradoxe. Contrairement au dimorphisme sexuel de l'espérance de vie, ce paradoxe n'a été observé dans aucune autre espèce et semble être une particularité humaine (Austad & Fischer, 2016). Il est aussi possible que nous n'ayons pas assez de données sur la santé d'autres espèces animales au cours de leurs dernières années de vie.

Plusieurs facteurs biologiques, psychologiques, comportementaux et sociaux ont été identifiés comme médiateurs du paradoxe mortalité-morbidité (Hubbard & Rockwood, 2011; Oksuzyan et al., 2008; Verbrugge, 1985), mais il n'existe pas encore de modèle complet pour bien comprendre ce phénomène.

La vieillesse est inévitable pour beaucoup d'espèces, dont la nôtre, tout comme la volonté universellement humaine de l'éviter ou de la retarder. Heureusement ou malheureusement, cela reste une question philosophique, il n'existe pas encore de solution à ce vieillissement. Les politiques d'hygiène et de santé publique ont permis un retardement important de la mortalité de nos populations. Il est maintenant question de retarder et de réduire la morbidité liée au vieillissement et d'améliorer ainsi la qualité de vie des personnes âgées. Une des possibilités d'amélioration de la qualité de vie des personnes résiderait dans la prévention.

Il est possible qu'en réduisant les facteurs de risques des maladies, on puisse observer non seulement une réduction de la morbidité des femmes, mais aussi une réduction de la mortalité des hommes. Nous n'en sommes pas encore là malheureusement et il est nécessaire d'identifier les facteurs de risque modifiables des maladies tout en gardant en tête ce dimorphisme sexuel qui a un véritable impact sur l'efficacité des politiques de santé publique.

C'est dans ce contexte que nous nous intéressons à l'un des facteurs de risque modifiable d'un nombre important de maladies chroniques (neurodégénératives ou autres), le cycle veille-sommeil.

2. Le cycle veille-sommeil

Notre planète possède une alternance jour – nuit sur 24h avec des différences de température pour une majorité de sa surface habitable. Pour s'adapter à ces fluctuations, la majorité des êtres vivants ont développé un ou plusieurs cycles circadiens pour maintenir l'homéostasie de leur organisme dans cet environnement, des plantes (Creux & Harmer, 2019) aux animaux (W. Huang et al., 2011) en passant par les champignons (Liu & Bell-Pedersen, 2006). Ces rythmes sont le résultat de l'activité de gènes dits de l'horloge biologique plus ou moins conservés chez les êtres vivants, tels que CLOCK, BMAL1 et PER pour les mammifères (Dunlap, 1999). Mais il existe une grande diversité inter- et intraespèces dans ces rythmes en fonction de la zone géographique ou de la phase de vie (Bloch et al., 2013). Certains animaux ont un cycle veille-sommeil stable en dehors des périodes de reproduction et de migration durant lesquelles certains arrêtent complètement de dormir sans conséquence pour leur santé (orques après la naissance

de leur progéniture ; animaux polaires pendant le jour polaire ; oiseaux durant leur migration). Chez d'autres animaux, une perturbation de leur cycle veille-sommeil peut s'avérer fatale ou diminuer drastiquement leurs capacités cognitives et physiques. Ces rythmes veille-sommeil sont observables par l'alternance d'activité et de repos. S'il semble que cette alternance activité-repos soit une constante dans le règne animal (Nath et al., 2017), il est par contre difficile de décrire des caractéristiques universelles de ces rythmes et du sommeil. Dans ce travail de thèse, nous nous cantonnerons à cette description chez l'être humain en tant que mammifère terrestre.

Dans ce contexte, est-il possible d'assimiler le repos au sommeil ? La réponse à cette question dépendra de la définition du sommeil : un évènement comportemental ou un évènement cérébral. En terme purement comportemental, différentes formes de sommeil ou états de quiescence sont observables dans tout le règne animal, des grands singes aux méduses (Nath et al., 2017). Mais en termes d'activité cérébrale particulière, le sommeil ne serait présent que chez les oiseaux et les mammifères (Siegel, 2008).

Nous pouvons reprendre ces différentes définitions et leurs bases neurobiologiques pour y voir plus clair.

a. Définitions et neurobiologie

i. Le sommeil

La définition du sommeil est la suivante : il s'agit d'un état réversible caractérisé par une réduction de l'activité motrice, une augmentation du seuil de réponse aux stimuli, une posture stéréotypée et une autorégulation.

Les caractéristiques de l'activité cérébrale permettent ensuite de déterminer différents types de sommeil (qui possèdent aussi différentes caractéristiques comportementales).

Le sommeil humain normal comprend deux états :

- Le sommeil paradoxal ('Rapid Eye Movement' ou REM) : les muscles sont atoniques, le rêve est typique et l'électroencéphalogramme (EEG) est désynchronisé.
- Le sommeil non paradoxal ('Non-REM' ou NREM) : les muscles ont un faible tonus, le rêve est possible, mais plus rare que lors du REM et l'EEG est à synchronisation variable avec des fuseaux de sommeil, des complexes K et des ondes lentes.

Ces états se succèdent de manière cyclique au cours d'un épisode de sommeil selon un ordre défini dans des populations jeunes et non pathologiques. Le sommeil commence par une phase de sommeil léger et progresse au travers de stades NREM plus profonds (stades 2, 3 et 4 selon les définitions classiques, ou stades N2 et N3 selon la définition américaine). Le premier épisode de sommeil REM survient en moyenne 80 à 100 minutes après l'endormissement. En première partie de nuit, il y a une proportion plus importante de sommeil profond (NREM 3 ou 4) alors qu'en deuxième partie de nuit, il y a plus de sommeil REM (Kryger et al., 2017).

Une série d'études a élucidé le rôle essentiel du Noyau Pré-Optique Ventro-Latéral (VLPO) dans l'inhibition des circuits d'éveil pour provoquer le sommeil (pour un rapport : Sherin et al., 1996). Les circuits d'éveil sont composés du système d'activation réticulaire ascendant défini par Moruzzi et Magoun (Moruzzi & Magoun, 1949) ainsi que d'un système monoaminergique (Saper, 1984).

La perte des neurones du VLPO chez des rats provoque une profonde insomnie et une fragmentation du sommeil (Lu et al., 2000). Il a été démontré que le VLPO et les composants des systèmes d'éveil s'inhibent mutuellement. On peut ainsi interpréter ce fonctionnement comme un interrupteur, c'est-à-dire un mécanisme de transition entre les phases de sommeil et d'éveil (Gallopín et al., 2000; McGinty & Szymusiak, 2000; Saper et al., 2001).

Il a été suggéré que la perte des neurones du VLPO au cours du vieillissement pourrait affaiblir l'efficacité de cet interrupteur, ce qui entraînerait une fragmentation du sommeil et des siestes diurnes, toutes deux constituant des plaintes fréquentes chez les personnes âgées (Saper et al., 2005).

ii. Le cycle circadien du sommeil

Nos rythmes circadiens organisent et régulent une grande partie de nos comportements ainsi que la majorité de nos fonctions physiologiques et biochimiques y compris le cycle veille-sommeil (Moore-Ede et al., 1982). Par exemple, avant l'éveil, la température corporelle, le tonus sympathique et le cortisol plasmatique augmentent, probablement en prévision d'une demande énergétique accrue. Le cycle veille-sommeil est contrôlé par le noyau supra-chiasmatic (SCN) de l'hypothalamus antérieur et est modulé par des stimuli extérieurs appelés « zeitgeber » (lumière naturelle ; prises alimentaires ; interactions sociales, etc.) (Czeisler et al., 1999).

Chez les mammifères, l'horloge circadienne du SCN est essentielle à l'établissement du cycle veille-sommeil. Ce dernier dure entre 23 et 25 heures, même lorsque les conditions environnementales sont constantes (c'est-à-dire en l'absence d'indices temporels environnementaux), mais uniquement si le SCN est intact (Mistlberger, 2005). De nouveau, il existe des différences de sexe quant à l'horloge circadienne. Une étude a comparé les rythmes de la mélatonine et de la température entre un groupe de femmes et un groupe d'hommes (Duffy et al., 2011). La période circadienne intrinsèque de ces rythmes était significativement plus courte chez les femmes ($24h05 \pm 0h12$) que chez les hommes ($24h11 \pm 0h12$). Et une proportion significativement plus élevée de femmes a des périodes circadiennes intrinsèques inférieures à 24 heures (35 % contre 14 %).

Il est possible que la modulation circadienne de l'activité corticale se produise par le biais de projections indirectes du SCN vers les noyaux tegmentaux méso-pontins (Figure 1) (McCarley & Massaquoi, 1992). Malgré le rôle démontré du SCN dans la régulation du timing du sommeil, ce noyau n'a que des sorties monosynaptiques minimales vers les centres de régulation du sommeil tels que le VLPO et l'hypothalamus latéral et aucune vers les sites d'éveil du tronc cérébral. La régulation circadienne du sommeil pourrait donc être médiée par des projections multisynaptiques du SCN vers les centres veille-sommeil du cerveau (Deurveilher & Semba, 2005; Saper et al., 2005). La projection la plus dense du SCN se termine dans la zone sous paraventriculaire (Watts et al., 1987; Watts & Swanson, 1987). Le SCN et la zone sous paraventriculaire ventrale, à leur tour, projettent de manière dense vers le noyau hypothalamique dorso-médial. Le SCN régulerait le rythme circadien de la libération de mélatonine via une projection directe vers le noyau hypothalamique paraventriculaire (Saper et al., 2005b).

Ainsi, alors que pour le sommeil, le VLPO semble important, c'est le SCN qui est primordial pour les cycles circadiens tels que le cycle veille-sommeil avec un effet sur le VLPO. Et leur dégradation au cours du temps pourrait expliquer les effets de l'âge sur le sommeil et le cycle veille-sommeil observés.

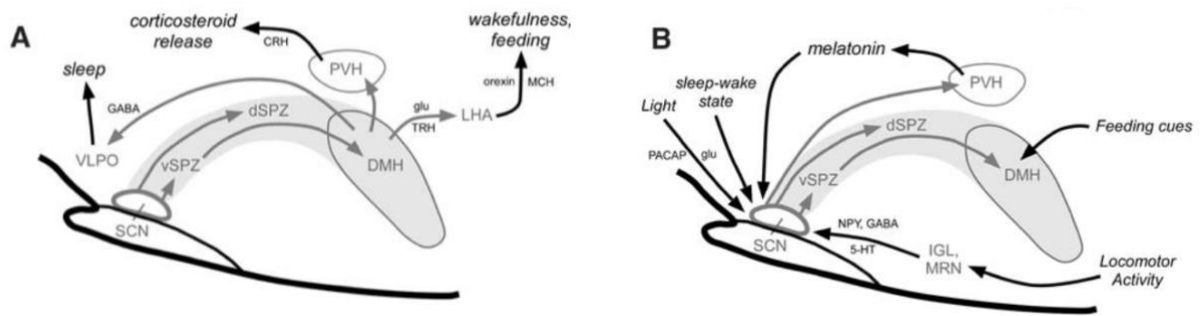


Figure 1: Régulation neurophysiologique du cycle veille-sommeil

(A) La régulation du cycle veille-sommeil dans l'hypothalamus. (B) L'intégration de plusieurs signaux temporels provenant de l'environnement pour façonner les schémas quotidiens de veille-sommeil.

SPZ : Zone Sous-Paraventriculaire ; 5-HT : 5-HydroxyTryptamine (sérotonine) ; CRH : Hormone de Libération de la Corticotrophine ; GABA : Acide γ -Amino Butyrique ; glu : Glutamate ; DMH : Noyau Hypothalamique Dorso-Médial ; dSPZ : Zone Sous-Para-ventriculaire dorsale ; IGL : Feuillet Inter-Géniculaire ; LHA : Zone Hypothalamique Latérale ; MRN : Noyau Médian du Raphé ; MCH : Hormone Concentrant la Mélanine ; NPY : Neuropeptide Y ; PACAP : Polypeptide Activant l'Adénylate Cyclase Hypophysaire ; PVH : Noyau Hypothalamique Paraventriculaire ; TRH : Hormone de libération de la Thyroïdine ; VLPO : Noyau Pré-Optique Ventro-Latéral ; vSPZ : Zone Sous-Para-ventriculaire ventrale. Adapté de (Fuller et al., 2006)

b. Quelle est la fonction du sommeil ?

Plusieurs hypothèses ont été proposées quant à la fonction du sommeil, mais aucun consensus clair n'a été atteint. Il existe une vraie diversité dans les caractéristiques du sommeil entre les différentes espèces animales possédant un état de sommeil. Il y a des différences en termes de quantité de sommeil, d'architecture du sommeil, des types de sommeil, des conséquences d'un manque de sommeil, etc. Le sommeil est corrélé différemment en fonction des espèces : à l'âge, la taille, l'environnement, l'alimentation. Cette diversité de caractéristiques entraîne une diversité de fonctions possibles pour expliquer cet état de vulnérabilité qu'est le sommeil (Siegel, 2005). Ces fonctions peuvent non seulement varier, mais aussi être absentes chez certains animaux ou être caractéristiques des périodes d'éveil.

Les principales théories proposées au cours de ces dernières décennies sont les suivantes :

- Préservation de l'énergie et thermorégulation : suite aux observations de liens phylogéniques et ontogéniques entre le sommeil et l'endothermie, Berger et Phillips proposent l'hypothèse selon laquelle le sommeil a évolué en conjonction avec l'endothermie pour compenser son coût énergétique élevé (Berger & Phillips, 1995). Le

sommeil NREM, tout comme la torpeur circadienne ou encore l'hibernation, a une influence thermorégulatrice. De plus, les quantités de sommeil total, de sommeil lent et de sommeil paradoxal changent en fonction des mois de l'année avec une différence significative entre les mois « chauds » et les mois « froids » dans l'espèce humaine (Seidler et al., 2023; Yetish et al., 2015). Chez le rongeur, une privation de sommeil douce (avec le moins de stress possible) entraîne des changements de température (différents en fonction du type de sommeil perdu), des comportements de recherche de chaleur, une augmentation de la prise alimentaire, une perte de poids, une augmentation du métabolisme (Rechtschaffen & Bergmann, 1995) etc.

- Restauration des ressources énergétiques et réparation des tissus : de nombreuses études ont démontré une augmentation du taux de mitose et de synthèse des protéines chez les mammifères durant le sommeil (Adam & Oswald, 1977). Une étude de 1974 effectuant la synthèse des données de multiples études sur plus de 50 espèces de mammifères a démontré un lien significatif fort entre le temps de sommeil et l'activité métabolique ($R = 0.64$), ce lien est porté en majorité par le temps de sommeil lent profond ($R = 0.67$) (Zepelin & Rechtschaffen, 1974). Dans ces études, l'activité métabolique moyenne de l'organisme est mesurée, soit à travers la consommation basale d'oxygène, soit indirectement avec le poids de l'animal (corrélé linéairement à l'activité basale lorsque les deux sont sous forme logarithmique : $R = 0.98$). Il est possible que la quantité de sommeil compense un effort énergétique intense et serve une fonction de restauration (Oswald, 1980).
- Fonctions immunitaires adaptatives : le système immunitaire fluctue selon un rythme de 24h avec un pic de production des cytokines pro-inflammatoires et de la circulation des cellules T naïves pendant la nuit. Durant la journée, il y a un pic de production des cytokines anti-inflammatoire (IL-10) et de l'effet cytotoxique des leucocytes. De plus, le système immunitaire est modulé par les hormones suivant le cycle circadien (Lange et al., 2010). Cette relation entre système immunitaire et sommeil est bidirectionnelle. L'intensité d'une inflammation survenant après une infection peut augmenter la durée de sommeil, son intensité et/ou sa fragmentation. Et un renforcement du sommeil favorise la défense immunitaire et peut réduire les effets d'une infection (Besedovsky et al., 2019).

Cependant, dans la revue de Rasch et Born, les auteurs stipulent que ces fonctions pourraient également être réalisées dans un état d'éveil calme et n'expliqueraient pas la perte de conscience et de réactivité aux menaces extérieures pendant le sommeil (Rasch & Born, 2013). D'après la revue de Hobson « Sleep is of the brain, by the brain and for the brain », ces caractéristiques plaident fortement en faveur de l'idée selon laquelle le sommeil est principalement « destiné au cerveau » (Hobson, 2005).

Dans ces travaux de thèse, nous nous intéresserons à deux hypothèses physiologiques unissant le sommeil à l'activité cérébrale : 1) le rôle du sommeil dans la clairance des métabolites par le système glymphatique, 2) le rôle du sommeil dans la plasticité synaptique et la mémoire.

i. Sommeil : nécessaire à la santé cérébrale via le système glymphatique

Jusqu'à dans les années 2010 et les travaux novateurs de l'équipe de M Nedergaard, le cerveau semblait être dépourvu de système lymphatique malgré son métabolisme élevé et sa fragilité face aux déchets cellulaires toxiques. L'activité métabolique élevée des neurones prédit la nécessité d'une élimination rapide de leurs sous-produits métaboliques. La découverte du système glymphatique était la solution à ce mystère.

Tout a commencé par la démonstration que le liquide céphalo-rachidien (LCR) pénètre dans le parenchyme le long des espaces paravasculaires entourant les artères pénétrantes et que le liquide interstitiel cérébral est éliminé le long des voies de drainage paraveineuses (Iliff et al., 2012). Cela a été réalisé grâce à de l'imagerie biphotonique *in vivo* et à l'injection de petits traceurs fluorescents chez la souris. Dans ces premiers travaux, il a été découvert que les canaux hydriques aquaporine 4 (AQP4) des astrocytes fournissent des voies de faible résistance pour le mouvement des fluides entre les espaces paravasculaires et l'espace interstitiel, permettant l'élimination des solutés interstitiels du parenchyme cérébral. Les animaux dépourvus d'AQP4 dans les astrocytes présentent un flux de LCR ralenti à travers ce système et une réduction d'environ 70 % de la clairance interstitielle des solutés. Enfin, Iliff et al. ont ensuite marqué le peptide amyloïde β ($A\beta$) avec un marqueur fluorescent qui a permis de suivre *in vivo* les déplacements de cette protéine, les lésions amyloïdes constituant un biomarqueur de la maladie d'Alzheimer (MA). La protéine $A\beta$ soluble était transportée par la voie décrite ci-dessus et la suppression du gène AQP4 a supprimé sa clairance, ce qui suggère que cette voie pourrait éliminer l' $A\beta$ du système nerveux central.

Chez l'être humain, dans une étude histologique post-mortem sur des cerveaux sains et pathologiques (25 jeunes, 33 âgés, et 21 MA), l'expression et la localisation des AQP4 ont été déterminées par Western-blot et immunofluorescence (Zeppenfeld et al., 2017). L'expression

de l'AQP4 dans les cerveaux « jeunes » était uniforme dans les couches corticales, de la glie limitante à la substance blanche sous-corticale (Figure 2A). Au sein des couches corticales, l'AQP4 était présente en particulier dans les pieds périvasculaires entourant le système vasculaire cérébral (Figure 2B, pointe de flèche). Dans les cerveaux « âgés », l'expression et la localisation de l'AQP4 sont considérablement modifiées. L'expression de l'AQP4 est maintenue près de la surface corticale, mais elle devient discontinue sous la couche corticale II (Figure 2C), où elle reste au sein d'une sous-population clairsemée d'astrocytes dans les couches corticales plus profondes (Figure 2D).

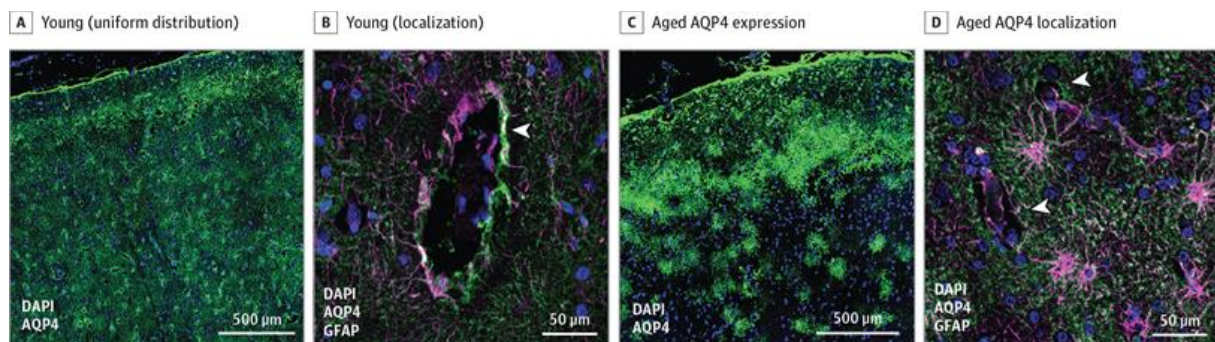


Figure 2 : Perte de la localisation périvasculaire de l'AQP4 chez les personnes âgées

(A) La localisation périvasculaire des AQP4 évaluée par immunofluorescence chez un sujet jeune. (B) La localisation de l'AQP4 dans les pieds astrocytaires périvasculaires (tête de flèche). (C) La localisation périvasculaire des AQP4 évaluée par immunofluorescence chez un sujet âgé. (D) Expression et localisation altérées de l'AQP4 dans le cortex âgé.

DAPI indique la L-diaminopimélate aminotransférase ; GFAP indique la protéine acide fibrillaire gliale. Adaptée de [Zeppenfeld et al., 2017](#).

Dans cette même étude, l'expression moyenne de l'AQP4 était plus importante chez les individus atteints de MA par rapport aux individus jeunes et âgés. L'augmentation de l'expression moyenne de l'AQP4 était significativement associée à l'augmentation de la densité des plaques A β dans un modèle corrigé des effets de l'âge. Parallèlement à l'augmentation globale de l'expression moyenne de l'AQP4, la localisation périvasculaire moyenne de l'AQP4 était réduite chez les individus atteints de MA. Une localisation périvasculaire réduite de l'AQP4 était associée à une augmentation de la densité de la plaque A β et à une augmentation du stade de Braak.

Ainsi, la localisation subcellulaire des AQP4 change au cours du vieillissement et également en condition protéinopathique tel que dans la MA. Il en va de même pour le système glymphatique. Il y a une diminution importante de l'efficacité des échanges entre le LCR sous-arachnoïdien

et le parenchyme cérébral chez les souris âgées (Kress et al., 2014). Cela entraîne une diminution de la clairance de l'A β (altération de 40 %) chez les souris âgées avec une réduction de la pulsativité de la paroi vasculaire des artérioles intracorticales et une perte généralisée de la polarisation périvasculaire de l'AQP4 le long des artères pénétrantes. De nombreuses études ont confirmé ce lien entre AQP4, système glymphatique et MA (Silva et al., 2021). De plus, quelques études ont commencé à démontrer l'importance de ce système pour l'élimination des protéines Tau dans des modèles animaux de surexpression (Iiff et al., 2014; Simon et al., 2018). D'autres études menées par divers groupes à travers le monde et s'intéressant à d'autres peptides produits par le métabolisme cérébral ont permis de confirmer et de généraliser ces résultats initiaux à d'autres protéinopathies (Maladie de Parkinson (Gu et al., 2023); Maladie d'Huntington (Caron et al., 2021)).

En ce qui concerne le système glymphatique chez l'être humain, nous pouvons nous intéresser aux travaux d'une équipe de l'hôpital universitaire d'Oslo. Grâce à l'injection intrathécale d'un traceur (le gadobutrol) et de multiples IRM (pré-injection, 1-2h post-injection, 2-4h post-injection, 4-6h post-injection, 6-9h post-injection, 24h post-injection, 48h post-injection, 4 semaines post-injection), la clairance du traceur sur deux jours a pu être observée (Ringstad et al., 2018). Ringstad et al. ont fourni des preuves *in vivo* du transport et de la clairance de ce traceur dans toutes les sous-régions du cerveau humain. Et la clairance de ce traceur était plus lente dans un groupe de sujets atteints de démence.

Quand est-il du rôle du sommeil dans ces mécanismes physiologiques ?

La concentration interstitielle d'A β est plus basse chez les rongeurs et les êtres humains endormis, ce qui pourrait indiquer que l'éveil est associé à une production accrue d'A β et/ou que sa clairance est plus importante pendant le sommeil (Bateman et al., 2006; Kang et al., 2009). La suite logique des travaux de l'équipe de M Nedergaard a donc été d'étudier l'efficacité du système glymphatique lors de différents états de conscience. À l'aide d'évaluations en temps réel de la diffusion du tétra-méthyl-ammonium et de l'imagerie à deux photons chez des souris, il a été démontré que les phases de sommeil naturel et d'anesthésie sont associées à une augmentation de 60% de l'espace interstitiel, entraînant une augmentation importante de l'échange convectif du LCR avec le liquide interstitiel. Les flux convectifs de liquide interstitiel augmentent ensuite le taux de clairance A β pendant le sommeil (Xie et al., 2013).

Chez l'être humain, Fultz et al. ont découvert un modèle cohérent d'oscillations électrophysiologiques, hémodynamiques et du LCR apparaissant pendant le sommeil NREM. Pour cela, plusieurs techniques d'imagerie ont été utilisées simultanément : de l'IRM fonctionnelle à haute résolution temporelle (IRMf, avec un temps de répétition (TR) rapide (<400ms)) pour l'activité cérébrale et les mouvements de flux du LCR et de l'EEG pour les stades de sommeil. Les paradigmes d'acquisition rapide permettent de détecter l'afflux de liquide : le liquide arrivant au bord du cadre d'imagerie a une intensité de signal élevée, car il n'a pas encore subi d'impulsions de radiofréquence. Le bord du cadre d'imagerie a été placé au niveau du quatrième ventricule pour détecter le flux de LCR. En combinant cette imagerie avec un EEG, il est possible d'identifier des segments continus d'éveil et de sommeil NREM avec de faibles mouvements. Dans cette étude, le cerveau endormi présente des oscillations basses fréquences du flux de LCR à une échelle macroscopique mesurées au niveau du 4^{ème} ventricule et cette dynamique du LCR est liée aux rythmes neuronaux et hémodynamiques (Fultz et al., 2019).

De leur côté, l'équipe de Ringstad a renouvelé leur expérience basée sur le suivi de la clairance de l'agent de contraste gadobutrol dans des conditions de privation de sommeil pour une partie des sujets. Il y a une différence de clairance entre des individus ayant eu une nuit classique de sommeil entre le premier et le deuxième jour et ceux ayant eu une nuit de privation de sommeil (Eide et al., 2021). Cette différence persiste sur plusieurs jours malgré la reprise d'un sommeil normal. La même équipe a ensuite démontré que la différence de clairance était reflétée par des différences marquées entre les groupes en termes de vitesses d'écoulement des fluides (Vinje et al., 2023). Les vitesses de flux étaient inférieures de près d'un facteur 2 dans le groupe privé de sommeil par rapport au groupe endormi dans l'ensemble du cerveau.

Pour conclure cette partie, nous nous intéresserons, à nouveau, aux travaux de l'équipe de Nedergaard. Dans une étude de 2020, cette équipe a démontré que l'afflux et la clairance glymphatique présentent des rythmes circadiens endogènes culminant au cours de la phase de repos chez des souris (Hablitz et al., 2020). Le drainage du LCR de la citerne magna vers les ganglions lymphatiques présente une variation quotidienne opposée à l'afflux glymphatique, ce qui suggère que la distribution du LCR dépend de l'heure de la journée. Il est donc possible que l'activité du système glymphatique suive un cycle circadien. La polarisation périvasculaire de l'AQP4 est la plus élevée pendant la phase de repos. Chez des souris AQP4 knock-out, c'est-à-dire des souris génétiquement modifiées pour ne pas exprimer d'AQP4, il n'y a plus de différence jour-nuit dans l'influx glymphatique et le drainage vers les ganglions lymphatiques.

Dans une revue (Rasmussen et al., 2022), les auteurs concluent que le système glymphatique est principalement actif pendant le sommeil lorsque les facteurs physiologiques, le cycle cardiaque, la respiration et la motricité vasculaire lente travaillent en synergie pour propulser efficacement l'afflux de LCR le long des espaces périartériels.

ii. Sommeil : nécessaire à la fonction mnésique

Les capacités mnésiques peuvent être décrites par différents types de mémoire : la mémoire de travail, la mémoire sémantique, la mémoire épisodique, la mémoire procédurale et la mémoire perceptive. Nous nous intéressons ici à la mémoire « consciente » ou déclarative réunissant les mémoires sémantique et épisodique.

Dans le dictionnaire Larousse, la mémoire est une « activité biologique et psychique qui permet d'emmagasinier, de conserver et de restituer des informations ». Dans cette définition profane, on retrouve les trois grands processus de la mémoire définis en neurosciences par l'encodage, la consolidation et la récupération.

L'encodage se réalise lors de la phase d'éveil et représente la perception de stimuli (interne et/ou externe) et l'association dans le temps et l'espace de ces éléments sous forme de trace mnésique ou la création d'un « engramme ». L'encodage mnésique se réalise principalement dans une partie du lobe temporal médian primordial pour la création des souvenirs : l'hippocampe. Cette fonction de l'hippocampe a été découverte suite aux études menées pendant des décennies sur le cas d'HM, un individu dont les lobes temporaux médians ont été excisés pour traiter ses épilepsies et qui présentait des problèmes mnésiques (Milner et al., 1968; Squire, 2009). HM était incapable de créer de nouveaux souvenirs « conscients » après son opération.

Le deuxième processus a été proposé il y a plus d'un siècle par Müller et Pilzecker dans leur théorie « persévération-consolidation » de la mémoire (Muller & Pilzecker, 1900). Ils ont démontré que la mémorisation de nouvelles informations était perturbée si elle était suivie de près par l'apprentissage d'autres informations. Il faut donc attendre un certain délai pour avoir une consolidation du souvenir. De nombreuses études ont pu par la suite démontrer que lors de cette consolidation, la trace mnésique est stabilisée grâce à plusieurs processus répétés (McGaugh, 2000). Un de ces processus est la consolidation synaptique durant laquelle les synapses et les épines dendritiques sont remodelées ou « améliorés » pour renforcer la trace mnésique (dans les minutes – heures qui suivent l'encodage). Il existe aussi une consolidation du système qui, à partir de la consolidation synaptique, permet une redistribution de la trace

mnésique vers d'autres circuits neuronaux pour un stockage à long terme (les jours – semaines et plus suivant l'encodage) (Dudai, 2004). Cela fait partie d'un modèle aujourd'hui largement accepté, le modèle de mémoire standard à deux étapes. Ce modèle initialement élaboré pour la mémoire déclarative suppose que les nouveaux souvenirs sont codés de manière transitoire dans un stockage temporaire (représenté par l'hippocampe dans le système de mémoire déclarative) avant d'être progressivement transférés dans un stockage à long terme (principalement représenté par le néocortex), ou sont oubliés (Born & Wilhelm, 2012; Frankland & Bontempi, 2005).

Enfin, le processus de récupération est décrit notamment par deux hypothèses : celle de la consolidation (indépendante à long terme de l'hippocampe) et celle des traces multiples (dépendante de l'hippocampe). La théorie de la mémoire à long terme indépendante de l'hippocampe est basée sur de nombreuses observations et expériences animales démontrant une capacité de récupération d'anciens souvenirs indépendamment de l'hippocampe (cas de lésions accidentelles chez l'homme et créées chez l'animal) (Squire & Alvarez, 1995). Cependant, si l'on reprend le cas HM, il conservait des souvenirs remontant à plus de 2-3 ans avant son opération (en 1953) dans les années suivant l'opération. Le délai entre la date de l'opération et la date de ses derniers souvenirs s'est progressivement élargi avec les années. Dans les années 80, son amnésie rétrograde s'étend sur les 11 années précédant son opération (Corkin, 1984). Puis, 20 ans plus tard, HM a alors 76 ans et pouvait seulement se souvenir de son enfance en décrivant ses souvenirs d'une façon factuelle (mémoire sémantique) plutôt que personnelle (mémoire épisodique) (Corkin, 2002). Le lobe temporal médian pourrait donc être nécessaire pour « réactiver » les souvenirs et ainsi entretenir leur trace mnésique sur le long terme. La théorie des traces multiples suit l'hypothèse que chaque récupération (ou réactivation) d'un souvenir modifierait et élargirait une trace de mémoire antérieure impliquant l'hippocampe (d'où « traces multiples ») (Sutherland et al., 2020).

Ainsi, le substrat neural de la mémoire déclarative est principalement le lobe temporal médian avec l'hippocampe, le cortex parahippocampique, le cortex entorhinal et périrhinal ainsi que le cortex préfrontal (Squire & Zola, 1996). De plus, la mémoire nécessite des capacités de plasticité cérébrale (pour créer et modifier les souvenirs) et des capacités de stabilité (pour conserver les souvenirs). Ces différents processus se réalisent à différentes échelles temporelles, que ce soit à court terme pour l'encodage (dépendant de l'hippocampe) et à moyen ou long terme pour la consolidation et la récupération (probablement dépendant de l'hippocampe comme du cortex).

Quand est-il du rôle du sommeil dans ces mécanismes mnésiques ?

Le travail précurseur de Ebbinghaus en 1885 sur la mémoire et la « courbe d'oubli » a fourni les premiers indices de l'influence du sommeil sur les capacités mnésiques (Ebbinghaus, 1885). Dans ces expériences, Ebbinghaus remarque que l'oubli est amoindri lorsque l'apprentissage se fait juste avant une période de sommeil. Il s'ensuivit de nombreux travaux sur la privation de sommeil et son impact délétère sur la mémorisation. Les résultats présents dans la littérature ont été repris dans une revue sur la privation totale ou semi-totale de sommeil et la mémoire (Cousins & Fernández, 2019). Il existe de nombreuses preuves comportementales et neurophysiologiques (au travers d'études de neuro-imagerie) démontrant l'importance du sommeil pour les trois phases de mémorisation. Le sommeil permettrait, via l'hypothèse de l'homéostasie synaptique (Tononi & Cirelli, 2014), de créer un environnement cérébral propice à l'apprentissage, c.-à-d. l'encodage. En effet, cette hypothèse stipule que durant l'éveil, il y a une augmentation de la force et de la quantité de connexions synaptiques jusqu'à la période de sommeil. Durant cette période, il y a un contrôle, une réduction de ces connexions pour rétablir l'homéostasie cellulaire (ou synaptique) dans un système limité par l'espace intracrânien et qui ne peut pas croître tout au long de la vie (expansion finie). Ce retour à l'homéostasie à chaque période de sommeil expliquerait le maintien de la balance énergétique, des réserves métaboliques et, surtout, des capacités de plasticité cérébrale malgré l'apprentissage semi-constant tout au long de la vie (Vyazovskiy & Faraguna, 2015). De plus, cette hypothèse expliquerait aussi l'importance du sommeil dans la consolidation. La renormalisation de la force synaptique serait plus efficace pendant le sommeil, lorsque le cerveau est déconnecté de l'environnement et peut mettre l'information nouvellement acquise en perspective des connaissances déjà acquises et consolidées. Ainsi les synapses les plus fortes, c.-à-d. les plus importantes, les plus saillantes, ne seront pas complètement effacées par la réduction durant le sommeil (Hashmi et al., 2013).

Il est intéressant de noter qu'il existe un aspect circadien à la mémorisation, aspect accentué avec le vieillissement. C'est dans les années 90 que des études ont commencé à démontrer une augmentation des faux positifs de reconnaissance chez les personnes âgées testées durant l'après-midi en comparaison avec des tests mnésiques en matinée (May et al., 1993; Yoon, 1997). De plus, une majorité d'adultes de plus de 65 ans (75%) se déclarent « du matin » alors que pour les jeunes adultes, moins de 10% déclarent la même chose (May et al., 1993). La préférence personnelle pour une partie de la journée pourrait indiquer le moment optimal en termes de capacités cognitives, différent pour chaque individu. Lorsque des individus jeunes et

âgés passent des tests mnésiques au moment « non optimal » de la journée, les performances sont moins bonnes indépendamment de l'âge (Maylor & Badham, 2018). Il y a ainsi une fluctuation circadienne des performances cognitives (en particulier mnésiques).

Dans une récente revue de la littérature, Carlson et al. reprennent les études portant sur l'impact du sommeil et du cycle veille-sommeil sur la mémoire chez les personnes âgées (Carlson et al., 2023). Les auteurs indiquent non seulement que les perturbations du sommeil et du cycle veille-sommeil ont un effet délétère sur la santé, mais que les interactions entre ces perturbations pourraient mieux expliquer l'état de santé (stress, maladies chroniques, dépression, risques cardiovasculaires). Dans une étude sur la drosophile, les capacités mnésiques atténuées par une privation de sommeil pouvaient être rétablies si elles étaient testées au pic d'éveil de la journée (Glou et al., 2012). Carlson et al. déplorent l'absence d'étude regroupant ces deux aspects du cycle veille-sommeil dans l'analyse des capacités mnésiques, c.-à-d. l'aspect circadien et l'aspect sommeil pur.

Ainsi, le sommeil permettrait le maintien de l'homéostasie cérébrale à travers une régulation cellulaire (synaptique) et extracellulaire (système glymphatique). Cette homéostasie cérébrale contribue à la préservation des capacités cognitives, mais peut plus généralement être associée à la santé cérébrale. Nous pouvons aller plus loin et discuter d'un réseau en particulier, le réseau hippocampique après la présentation des différentes techniques de mesure du sommeil.

c. Comment mesurer le sommeil et le cycle veille-sommeil ?

Contrairement à d'autres domaines de recherche, la science du sommeil a une histoire récente (Schulz, 2022). En 1862, Ernst Kohlschütter s'appuie sur la théorie selon laquelle la perception d'un stimulus est proportionnelle à la force du stimulus et l'applique au sommeil. Il utilisa des stimuli sonores pour mesurer la « fermeté » du sommeil à travers les signes d'éveil de ses sujets et créa ainsi la courbe de profondeur du sommeil qui put être répliquée par la suite (Kohlschütter, 1862). Puis il y a eu les expériences de privation de sommeil. Cela a commencé par une étude d'une physiologiste russe, Marie de Manacéïne qui publia les résultats létaux d'une privation de sommeil chez le chiot en 1892 (Schulz, 2022). Chez l'homme, Patrick et Gilbert provoquèrent une privation de sommeil d'environ 90h chez trois volontaires (Patrick & Gilbert, 1896). Ils ont pu observer une diminution des performances mnésiques, d'attention ou encore de la force musculaire.

En 1914, J. S. Szymanski crée différents instruments pour mesurer l'activité motrice de divers animaux pour mesurer leur cycle activité-repos (Szymanski, 1914). Ses instruments lui

permirent de distinguer des patterns d'activité monophasique et polyphasique ainsi que de différencier les animaux diurnes et nocturnes. L'actimétrie était née.

Il faut attendre 1935 pour la première utilisation d'un électroencéphalogramme pour mesurer l'activité cérébrale durant le sommeil et la démonstration d'une activité singulière au sommeil (Loomis et al., 1935b, 1935a). Puis la même équipe décrit cinq stades de sommeil en se basant sur les rythmes cérébraux (Loomis et al., 1937). Ce principe continue d'être utilisé aujourd'hui lors d'examens de polysomnographie et est considéré comme la mesure gold-standard du sommeil.

Nous pouvons reprendre deux des principales méthodologies d'étude du sommeil pertinentes aux travaux de cette thèse : les mesures subjectives et actimétriques.

i. Mesures subjectives du sommeil

Une façon d'évaluer la qualité et la quantité de sommeil est de le faire sur la base du témoignage des participants. Ces estimations subjectives peuvent se faire de différentes façons, avec différentes temporalités (Ibáñez et al., 2018b).

Agenda de sommeil

La méthode la plus simple est l'agenda de sommeil. Il s'agit d'un outil de mesure prospectif qui demande une certaine assiduité aux participants qui doivent noter quotidiennement leurs heures de coucher et de lever. En fonction de la quantité de détails demandés, il peut y avoir aussi les heures d'endormissement et de réveil, le nombre et la durée des éveils nocturnes, le ressenti de la qualité de sommeil ou encore le nombre et la durée des siestes (Carney et al., 2012). Cette mesure peut se faire sur papier ou via un appareil électronique. Les agendas électroniques sont utilisés depuis les années 90 avec une bonne tolérance et quelques avantages sur la version papier (Affleck et al., 1996; Kribbs et al., 1993; Tonetti et al., 2016). Ils ont, pour la plupart, des alarmes ou notifications sonores qui invitent les participants à répondre aux questionnaires ce qui limite les oublis (Thorshov et al., 2023). Ils peuvent aussi permettre l'enregistrement des horaires des réponses, ce qui permet de vérifier l'assiduité des participants et d'éliminer les réponses données trop tardivement. Un autre avantage très prometteur de ces agendas électroniques est la possibilité d'enregistrer d'autres informations sur les habitudes pouvant affecter le sommeil (c.-à-d. l'humeur, la consommation d'alcool et de café, l'exercice physique) (Kristbergdottir et al., 2023).

Questionnaire de sommeil de Pittsburgh

Il existe aussi une grande diversité de questionnaires liés au sommeil, cela va de questionnaires sur la qualité du sommeil aux questionnaires sur les rêves en passant par des questionnaires cliniques sur les troubles du sommeil. L'outil le plus utilisé de la mesure subjective du sommeil dans des populations cliniques et non cliniques est le Pittsburgh Sleep Questionnaire Index (PSQI) (Mollayeva et al., 2016). Il a été développé dans les années 80 par une équipe de chercheurs et cliniciens de Pittsburgh (USA), dans le but d'établir un outil clinique pour l'évaluation de la qualité de sommeil (Buysse et al., 1989).

Le PSQI évalue la qualité du sommeil au cours du mois précédent et est composé de 19 questions autoévaluées et de cinq questions évaluées par le/la partenaire de lit ou colocataire. Ces cinq dernières questions sont utilisées uniquement à des fins d'information clinique et ne sont pas comptabilisées dans la notation du PSQI. Les 19 questions d'auto-évaluation évaluent la qualité du sommeil, la durée et la latence d'endormissement, ainsi que la fréquence et la gravité de problèmes spécifiques liés au sommeil. Ces éléments sont regroupés en sept sous-scores, chacun pondéré de manière égale sur une échelle de 0 à 3. Les sept sous-scores sont ensuite additionnés pour donner un score PSQI global, qui va de 0 à 21 ; des scores élevés indiquent une moins bonne qualité du sommeil. Les sept composants du PSQI sont des versions standardisées de domaines régulièrement évalués lors d'entretiens cliniques avec des patients souffrant de troubles du sommeil et de l'éveil. Ces composants sont la Qualité subjective du sommeil, la Latence d'endormissement, la Durée du sommeil, l'Efficacité du sommeil, les Troubles du sommeil, l'utilisation de somnifères (Médicaments) et le Dysfonctionnement diurne. L'ensemble du questionnaire nécessite 5 à 10 minutes pour être rempli et 5 minutes pour être noté. Dans l'article original, un seuil de 5 était utilisé pour distinguer les participants avec une bonne qualité de sommeil (<5) et les participants avec une mauvaise qualité de sommeil (≥5).

Plusieurs études ont testé et validé ce questionnaire dans diverses populations (Fabbri et al., 2021). Dans la revue de Fabbri et al, il est démontré que malgré le consensus sur la validation de la notation et de l'utilité du PSQI, le seuil de séparations des « bons » et « mauvais » dormeurs fait dissensus. Pour différencier les participants, un seuil de 5 était suffisant pour une population étudiante nigérienne (sensibilité 72%, spécificité 54,5%) (Aloba et al., 2007) ainsi que pour des patients (insomniaques, apnée du sommeil et dépression) Italiens en comparaison avec des sujets contrôles jeunes et âgés (sensibilité 94%, spécificité 47%) (Curcio et al., 2013) ; un seuil de 6 était nécessaire pour des adultes australiens d'âge moyen avec des douleurs

dorsales (sensibilité 100%, spécificité 49%) (Alsaadi et al., 2013) ; il doit être supérieur à 7 pour des vétérans chinois (Sun et al., 2023) ; supérieur ou égal à 8 pour des adultes Américains post-trauma crâniens (sensibilité 83%, spécificité 100%) (Fictenberg et al., 2001) ainsi que pour des sujets en rémission (transplantation de moelle osseuse, transplantation de rein, cancer du sein, maladies bénignes du sein) (Carpenter & Andrykowski, 1998) ou encore supérieur à 9 pour des sujets insomniaques chinois (sensibilité 100%, spécificité 85%) (Niu et al., 2023).

Cela montre qu'il faut être prudent lorsqu'on utilise des mesures subjectives du sommeil, il faut vérifier que l'outil utilisé est adapté à la population cible ou, au minimum, exprimer ce biais. Le sommeil est un évènement physiologique universel, mais l'expérience du sommeil en soi dépend de l'individu et sa mesure subjective est donc sujette à des biais culturels, éducatifs, et peut dépendre de l'état de santé, de la capacité d'introspection, etc. De plus, le PSQI ne considère que le manque de sommeil, pas les trop longues durées de sommeil ou la variabilité jour à jour du sommeil (Ge & Guo, 2015; Krittanawong et al., 2019; Stranges et al., 2008; Winer et al., 2021; Zhang et al., 2022).

ii. Mesure objective du sommeil : l'actimétrie

L'actimétrie est la mesure de l'activité physique d'une personne par des dispositifs automatisés. Grâce à la mesure des quantités de mouvement et de l'organisation temporelle de ces mouvements, nous pouvons inférer le sommeil de cette personne. Cette mesure a une unité arbitraire et elle peut être traitée avec différents algorithmes.

Nous avons utilisé dans cette thèse les produits CamNTEch (<https://www.camntech.com/>), les actimètres ActiWatch 7 (AW7) et MotionWatch 8 (MW8) en traitant les données directement avec leur logiciel, MotionWare v1.2.26.

Les actimètres CamNTEch

Il s'agit d'un bracelet contenant un accéléromètre réalisé au moyen d'un quartz aux propriétés piézoélectriques pouvant détecter les mouvements dans un ou trois plans de l'espace et les traduire en signal électrique. Ce signal est traité en plusieurs étapes :

- Le canal perpendiculaire à la montre est séparé et soumis au filtrage de bande passante (3-11Hz).
- L'accélération maximale (positive ou négative) pendant chaque seconde est enregistrée (Figure 3).

- Ceci est comparé à un seuil minimum n'indiquant « aucun mouvement » d'environ 0,1 g. Les valeurs inférieures à ce seuil sont ignorées pour simplifier le graphique d'activité final.
- Le résultat de chaque seconde est additionné sur la période choisie (ici 1 minute) et mis à l'échelle pour produire une valeur standardisée enregistrée en tant que « counts MotionWatch » pour la période.

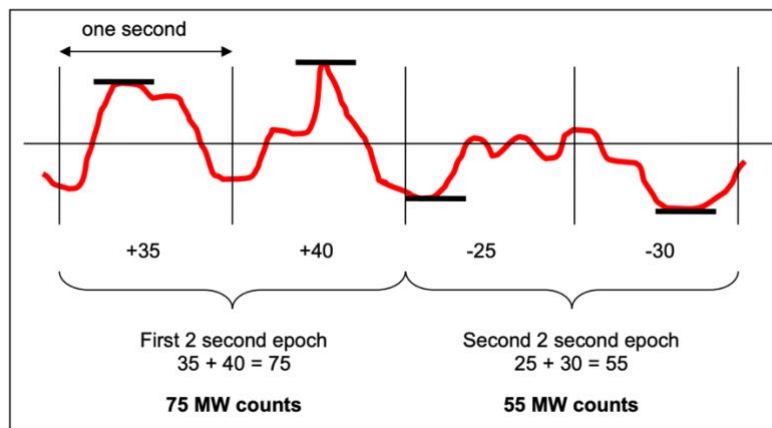


Figure 3 : Traitement du signal actimétrique pour des périodes de 2 secondes

Dans le cas des produits CamNTEch, l'actimètre (technologie MEMs, portée de 0.01g à 8g, 3 – 11Hz) est aussi pourvu d'un capteur de lumière blanche (unité lux) et d'un bouton marqueur d'évènements.

Une fois les données téléchargées dans le logiciel MotionWare, les marqueurs « couché » et « levé » sont positionnés à partir des informations données par le sujet (via le marqueur d'évènements ou l'agenda de sommeil). Le temps écoulé entre les marqueurs couché et levé est appelé temps passé au lit (**TIB**, pour Time In Bed). Des marqueurs indiquant « endormissement » et « réveil » sont automatiquement ajustés à partir de la combinaison des marqueurs couché et levé et des données d'activité. Le temps écoulé entre les marqueurs endormissement et réveil est appelé sommeil supposé. Le point médian entre l'endormissement et le réveil est appelé milieu de nuit (**CPM**, pour Central Phase Measure). Le temps écoulé entre le marqueur couché et endormissement représente la latence d'endormissement (**SOL**, pour Sleep Onset Latency).

Une fois les marqueurs couché et levé positionnés, le logiciel effectue automatiquement une catégorisation de chaque période entre endormissement et réveil comme « mobile » ou « immobile ». Puis, en fonction du seuil d'activité sélectionné (20, 40 ou 80 counts), le logiciel catégorise les périodes comme « sommeil » ou « éveil ». Ce seuil indique que, si une activité

nocturne dépasse ce seuil, la durée de cette activité est considérée comme un éveil nocturne. La durée totale de ces éveils nocturnes est donnée dans la variable éveils après endormissement (**WASO**, pour Wake After Sleep Onset). En soustrayant le WASO au temps de sommeil supposé, on obtient le temps de sommeil total (**TST**). Le ratio du TST sur le TIB donne l'efficacité de sommeil (**SE**, pour Sleep Efficiency). Enfin, le ratio des périodes mobiles pendant le sommeil supposé et des périodes immobiles inférieures ou égales à une minute sur le temps de sommeil supposé donne l'index de fragmentation du sommeil (**SF**, pour Sleep Fragmentation).

Nous utiliserons principalement ces sept variables de sommeil, mais le logiciel MotionWare produit un grand nombre de mesures du sommeil qui sont listées en annexe (cf. page 192). Étant donné que nos populations sont constituées de personnes de plus de 65 ans, toutes retraitées, il y a moins de différence entre les jours de la semaine et du week-end. Cela nous permet de moyenniser ces variables sur toute la durée de l'enregistrement actimétrique. De plus, la période d'enregistrement dans nos études est de 8 jours, ce qui permet d'estimer la variabilité jour à jour des paramètres de sommeil pour chaque sujet grâce à l'écart type.

Pour le cycle veille-sommeil, un des modèles les plus utilisés pour caractériser le cycle veille-sommeil, aussi appelé rythme repos-activité, est le modèle COSINOR qui s'appuie sur les paramètres d'une fonction connue, le cosinus (Nelson et al., 1979). Ce modèle mathématique ajuste les données à une courbe sinusoïdale. Des informations sur le rythme sont ensuite extraites de cette courbe ajustée, telles que l'acrophase (le moment où le maximum d'intensité du rythme apparaît), le mesor (le niveau moyen des mesures obtenues sur une période donnée), la période (intervalle de temps au bout duquel un phénomène se reproduit à l'identique) et l'amplitude. Ces variables sont paramétriques (Gonçalves et al., 2015). Le rythme de la température corporelle est un bon exemple d'un rythme biologique suivant une fonction sinusoïdale, mais tous les rythmes biologiques ne suivent pas ce schéma. C'est le cas pour le cycle veille-sommeil, c'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser des paramètres non paramétriques proposés par l'équipe de E van Someren (Van Someren et al., 1999; van Someren et al., 1996).

Cinq paramètres ont donc été calculés : « Least 5 » (**L5**, le niveau d'activité moyen pour la séquence des cinq heures les moins actives) ; « Most 10 » (**M10**, le niveau d'activité moyen pour la séquence des dix heures les plus actives) ; l'amplitude relative (**RA** : $\frac{M10-L5}{M10+L5}$) ; la stabilité inter-jour (**IS**, le degré de régularité du cycle activité-repos ou l'inverse de la variabilité

jour à jour du cycle activité-repos) et la variabilité intra-jour (**IV**, le degré de fragmentation du cycle activité-repos).

Validation comme outil de mesure

L'actimétrie a été validée contre la polysomnographie à plusieurs reprises et en particulier par l'American Sleep Disorder Association (Sadeh et al., 1995a). Depuis, de nombreuses études ont été réalisées dans diverses populations, des enfants aux personnes âgées, des sujets sains aux personnes ayant des troubles du sommeil. Dans la revue de Sadeh et al., la concordance entre l'actimétrie et la polysomnographie rapportée par cinq études chez des sujets sains est comprise entre 90.2% et 96.3% (Sadeh et al., 1995b). Dans une revue plus récente de Ibanez et al., 13 études sont répertoriées pour la validation de 9 actimètres contre la polysomnographie (Ibáñez et al., 2018a). D'après ces études, la capacité de l'actimétrie à détecter du sommeil (sensibilité) est très bonne (entre 66% et 97%), mais sa capacité à détecter des éveils nocturnes (spécificité) est plus basse (entre 16% et 69%). Il s'agit d'une des limites de l'actimétrie, mais les bénéfices surpassent les inconvénients puisque cette méthode permet d'avoir accès à des données quantitatives objectives sur la durée et la qualité du sommeil en vie quotidienne.

Pour ce qui est de la validation des actimètres utilisés dans nos cohortes, nous pouvons nous intéresser à une étude en particulier.

Dans l'étude de Van de Wouw et al., les performances de l'actimètre AW7 étaient comparées à celles d'une polysomnographie portative chez 7 sujets d'âge moyen et âgé (65.3 ans en moyenne) avec des déficits intellectuels (Wouw et al., 2013). L'AW7 a, dans cette population, un pourcentage de détection optimal pour l'éveil (54.6%) et pour le sommeil (89.7%) avec un seuil de sensibilité de 20 counts en comparaison avec la polysomnographie. En moyenne, la latence d'endormissement était sous-estimée de 4.5 minutes ; le temps de sommeil total était surestimé de 15.2 minutes ; les éveils nocturnes étaient surestimés de 6.8 minutes et l'efficacité de sommeil était surestimée de 2.8% par l'AW7.

Nous avons utilisé la MW8 avec le paramètre « MotionWatch Mode 1 » ce qui permet d'enregistrer les mouvements sur un seul axe et ainsi la comparer et l'utiliser en parallèle à d'autres produits CamNTEch tels que l'AW7. Pour ce qui est du seuil de sensibilité, nous avons utilisé 20 counts, car il est validé et permet d'obtenir le plus d'éveils nocturnes fortement présent chez la personne âgée.

De plus, dans une étude de 2020, la MW8 a été testée pour la fiabilité de ses mesures (Falck et al., 2020). Leurs analyses de Spearman-Brown indiquent que pour des adultes d'environ 69 ans en bonne santé, pour avoir une fiabilité de 0.80 (coefficient de corrélation d'interclasse), il fallait 4 jours d'enregistrement pour la durée de sommeil ; 6 jours pour l'index de fragmentation ; 3 jours pour l'efficacité de sommeil ; 9 jours pour la latence d'endormissement et 3 jours pour les éveils nocturnes. Ces informations nous permettent d'être confiants envers les mesures des paramètres de sommeil moyens provenant de périodes d'enregistrement d'une semaine (7 ou 8 jours) comme dans nos populations.

iii. Apport de l'actimétrie

Sommeil

La première description de la relation entre les mouvements du poignet et le sommeil chez l'homme a été faite par Kupfer et al., en 1972 et depuis, l'actimétrie a été fortement utilisée pour la mesure du sommeil en particulier à partir des années 1990 (Kupfer et al., 1972). Depuis, de nombreuses revues de la littérature ont pu démontrer son attrait dans l'évaluation du sommeil et dans une moindre mesure, le diagnostic de pathologies du sommeil (Chambers, 1994; Sadeh, 2011; Sadeh et al., 1995a; Sadeh & Acebo, 2002; M. T. Smith et al., 2018). Cela fait donc plus de 50 ans qu'une partie de la communauté scientifique a accepté l'actimétrie comme une mesure valable du sommeil (Tryon, 2004) bien que son utilisation reste discutée encore aujourd'hui par certains.

L'utilisation de l'actimétrie pour estimer les paramètres de sommeil est durement critiquée par une partie de la communauté des cliniciens du sommeil, pour laquelle le sommeil ne peut se définir qu'à travers l'activité cérébrale mesurée par EEG. En effet, l'actimétrie ne permet de mesurer « que » les mouvements dans un ou plusieurs plans de l'espace, elle ne permet donc pas de déterminer les différentes phases de sommeil. Cependant, les études de validation de l'actimétrie face à la polysomnographie ont démontré une grande concordance entre les deux types de mesure dans les populations sans pathologie du sommeil. Dans les groupes de patients souffrant d'insomnie, du syndrome des jambes sans repos et autres, le niveau de concordance diminue, mais reste acceptable.

Une des différences principales de catégorisation entre l'actimétrie et la polysomnographie est, dans la majorité des cas, la latence d'endormissement. Ce passage de l'état éveillé à endormi est considéré comme un évènement discret pour la polysomnographie avec l'apparition du stade

N1 en EEG. Pour marquer un endormissement, il faut une page de polysomnographie, c'est-à-dire 20 à 30 secondes, avec un rythme alpha de veille occupant moins de 50% de la page. Cependant, la concordance des identifications des stades de sommeil NREM entre deux examinateurs d'EEG est basse, allant de 20 à 70% en fonction des études (Younes et al., 2018). Pour le stade N1, une étude comparant cinq experts en polysomnographie a démontré que la probabilité d'avoir le même stade pour une période entre les cinq experts était inférieure à 4% (Norman et al., 2000). Finalement, même en utilisant l'EEG, il est difficile de déterminer avec certitude l'endormissement.

Une revue de Tryon propose que l'endormissement soit une suite d'évènements mesurables constituant un passage progressif vers le sommeil appelé Sleep-Onset Spectrum (SOS) (Tryon, 1996). Cette proposition repose sur les résultats obtenus pendant l'endormissement avec différentes méthodologies telles que l'actimétrie, l'EEG, l'utilisation d'un interrupteur « deadman » (ou « dispositif de sécurité à relâchement constant »), l'utilisation d'un paradigme de réponse comportementale à des stimuli auditifs ou encore via des méthodes subjectives comme les questionnaires ou en demandant aux sujets « est-ce que vous dormez ? », si oui « depuis combien de temps ? » plusieurs fois pendant leur période de sommeil.

Box

L'interrupteur « deadman » permet de mesurer le moment auquel le tonus musculaire n'est plus suffisant pour maintenir une pression avec la main fermée. En moyenne, la force nécessaire pour maintenir ce type d'appareil est de 90gr. Dès que la pression devient insuffisante, l'interrupteur se déclenche et enregistre l'heure de l'évènement.

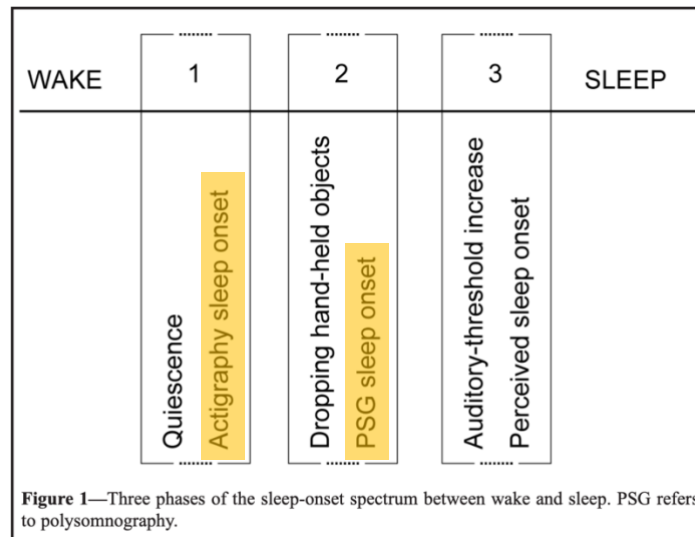
Le paradigme de réponse comportementale à des stimuli auditifs peut se décrire de la façon suivante : un son est émis d'un appareil à intervalle régulier ou aléatoire et le sujet (s'il perçoit le stimulus) doit soit répondre à l'oral soit appuyer sur un bouton. Ce paradigme a été développé en 1979 par Lovibond et dans un article de Birrel en 1983, l'auteur décrit le pourcentage de réponses en fonction du stade de sommeil : éveil = 100%, stade 1 = 81%, stade 2 = 8%, stade 3 (sommeil lent profond) = 0% et stade REM (sommeil paradoxal) = 0%.

Ce SOS comporterait trois étapes (Figure 4) :

- (1) L'immobilité ou quiescence avec une diminution de l'activité motrice (phase mesurable par actimétrie)

- (2) Une diminution du tonus musculaire (mesurable par la chute d'un objet tenu dans la main de l'individu = interrupteur « deadman ») + l'entrée en sommeil de stade 1 (phase mesurable par l'EEG)
- (3) L'augmentation du seuil de réponse au stimulus auditif (un individu ne répond plus 10-15 minutes environ après la phase EEG) + l'endormissement perçu par l'individu

Une étude de Birrel a confirmé ces dernières étapes chez des sujets sains jeunes, avec une entrée en sommeil N1 en 11.0 minutes ; en N2 en 19.6 minutes ; un arrêt des réponses aux stimuli auditifs en 20.2 minutes et un endormissement subjectif en 25.9 minutes (Birrell, 1983). Ainsi, si l'actimétrie permet de mesurer l'étape 1 de l'endormissement, la polysomnographie mesure, elle, l'étape 2.



SLEEP, Vol. 27, No. 1, 2004

1

Figure 4 : Spectre d'endormissement, adaptée de Tryon, 1996

Un autre décalage entre les deux types de mesure est l'efficacité du sommeil. Dans le cadre d'études de comparaison actimétrie/polysomnographie en laboratoire avec des sujets sains, les coefficients de corrélation sont entre 0.31 et 0.91 (de Souza et al., 2003; Jean-Louis, Kripke, Cole, et al., 2001; Jean-Louis, Kripke, Mason, et al., 2001; Laakso et al., 2004; Marino et al., 2013; Paquet et al., 2007) alors que sur des sujets présentant des troubles du sommeil, les coefficients sont entre 0.43 et 0.48 (Lichstein et al., 2006; Mccall & Mccall, 2012). Dans une étude récente de Khan et Woodward, le sommeil de 41 sujets (13 contrôles ; 7 avec un trouble panique (TP) ; 14 avec un stress post-traumatique (SPT) ; 7 avec TP + SPT) est mesuré par polysomnographie portative conjointement avec de l'actimétrie (à la cheville) dans l'environnement personnel des sujets (Khan & Woodward, 2018). Une corrélation basse avec un coefficient de 0.35, mais significative a été trouvée entre l'efficacité de sommeil mesurée

par polysomnographie et par actimétrie. L'erreur de mesure de l'actimétrie était significativement corrélée avec le pourcentage d'éveils sans mouvement mesurés par polysomnographie. La nouveauté dans cette étude est la calibration des données d'actimétrie avec les données de la polysomnographie sujet à sujet. Pour se faire, les données de polysomnographie ont été binarisées en 1 (sommeil) et 2 (éveil). Elles ont ensuite été corrélées avec les données actimétriques ré-échantillonnées en 1 et 2. Cela a permis de calculer un facteur d'échelle propre à chaque sujet, qui s'est avéré très variable entre les sujets, allant de 0.08 à 19.23. Les données d'actimétrie et de polysomnographie ont ensuite été redimensionnées avec ce facteur d'échelle. Après cette calibration, la corrélation entre l'efficacité de sommeil mesurée par l'actimétrie et la polysomnographie atteint un coefficient de 0.65. Il est donc possible d'améliorer les mesures d'actimétrie avec une nuit de polysomnographie en individualisant la calibration du système de catégorisation lorsque cela est possible.

Ainsi, toutes populations confondues, malgré sa haute sensibilité pour le sommeil (0.83 en moyenne), l'actimétrie a une « mauvaise » spécificité, c.-à-d. capacité à déterminer une période d'éveil (0.51 en moyenne d'après la méta-analyse de Conley et al., 2019 pour revue). Ces indices sont meilleurs chez des populations jeunes sans problème de santé ou de sommeil avec une sensibilité de 0.89 et une spécificité de 0.53. Pourtant, ce taux d'erreur entre 2% et 23% ne remettrait pas en cause la validité d'un test médical ou diagnostique pour un autre domaine que le sommeil (Tryon, 2004). Pourquoi ce rejet de l'actimétrie est-il si présent dans la communauté médicale alors que d'un point de vue mathématique, cet outil est plus qu'acceptable ? Dans une étude sur l'utilisation de l'actimétrie dans une population de sujets âgés déments (en maison de retraite), les niveaux de corrélations entre les mesures du temps de sommeil total d'actimétrie et de polysomnographie étaient équivalents au niveau de corrélation interexamineur pour les mêmes enregistrements polysomnographiques (Ancoli-Israel, Clopton, et al., 1997). En d'autres termes, le niveau d'erreur entre deux évaluateurs en polysomnographie est le même que celui obtenu entre la polysomnographie et l'actimétrie pour les durées de sommeil.

Un autre apport considérable de l'actimétrie sur l'analyse du sommeil est la possibilité de mesurer la variabilité jour à jour, ce qui n'est pas possible avec une ou deux nuits d'enregistrement par polysomnographie. Nous savons que la qualité et quantité de sommeil peuvent varier de manière importante jour à jour, c'est un phénomène sensible à de nombreux facteurs de vie. Le sommeil peut être impacté par la température, par l'activité physique diurne (Chennaoui et al., 2015), par l'état émotionnel, par le stress (Kalmbach et al., 2018), les

maladies (Irwin, 2019, Seidler et al., 2023), etc. Notons que dans la majorité des études, le « bruit » de la variabilité intra-individuelle est éliminé en moyennant les données.

Les différents stades de sommeil

Pour pallier ce manque d'information sur les stades de sommeil en actimétrie, l'équipe de T. Roenneberg a développé un algorithme de transformation des données d'actimétrie en modèles de mouvements représentant une structure ultradienne du sommeil (Winnebeck et al., 2018). Les cycles de sommeil ont été retrouvés (Figure 5) via la conversion non linéaire de l'activité en inactivité appelée "Locomotor Inactivity During Sleep" (LIDS). Leur algorithme a été développé grâce à leur base de données d'actimétrie regroupant plus de 20 000 nuits d'enregistrement. Ils l'ont ensuite validé face à la polysomnographie dans un échantillon de 10 personnes sans problème de santé ou de sommeil avec un âge moyen de 29 ans (50% de femmes). Comme présenté dans la figure 6, les LIDS sont corrélées avec les stades de sommeil même si l'on ne peut pas différencier le stade N3 du N2.

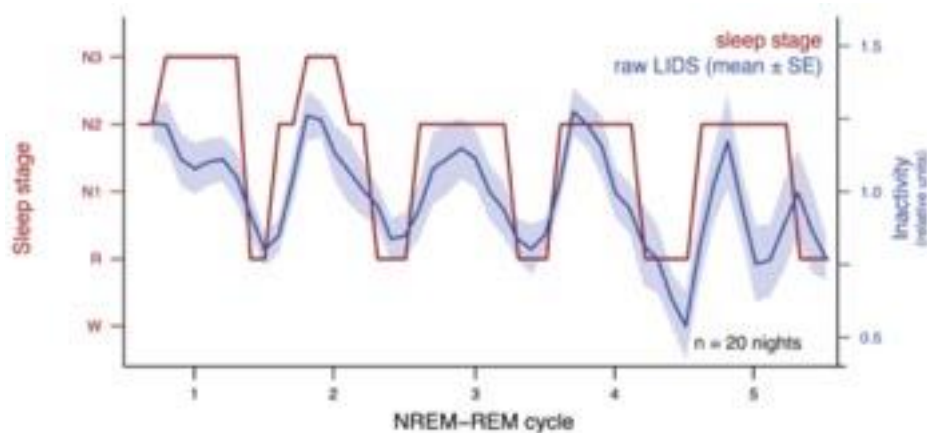


Figure 5 : Locomotor Inactivity During Sleep ou LIDS, adaptée de Winnebeck et al., 2018

Nous avons essayé d'incorporer cet algorithme dans notre population, mais même si les auteurs de l'article ont publié leur script sur Github, il n'existe pas d'explication ou de manuel d'utilisation. Cela rend l'utilisation de cet algorithme compliqué et explique pourquoi malgré des résultats très prometteurs, seulement 2 articles utilisent directement cette méthode avec plus ou moins d'adaptation. Une librairie Python a été créée récemment par l'équipe de C Schmidt pour analyser les données d'actimétrie et l'une des options permet le calcul des LIDS (Hammad et al., 2021). Malheureusement, cette librairie est arrivée après nos essais d'incorporation des LIDS et nous n'y sommes pas revenus.

Cycle veille-sommeil

Le plus grand intérêt de l'actimétrie reste la mesure du cycle veille-sommeil sur de longues périodes de temps. Mesurer le cycle veille-sommeil naturel nécessite forcément de sortir du laboratoire et d'avoir des outils de mesures adaptés aux recueils à long terme. Cela peut se faire soit avec des agendas qui permettent de recueillir les déclarations sur les activités et les moments de sommeil de l'individu sur plusieurs jours soit avec des actimètres. Remplir un agenda permet d'avoir des mesures quantitatives et qualitatives des activités journalières, mais cette mesure déclarative comporte un biais de subjectivité inhérent à la méthode ; de plus, elle peut être impactée par les capacités mnésiques et par l'assiduité du sujet. Cette méthode peut se révéler être un fardeau sur le long terme. L'actimétrie quant à elle ne demande pas d'effort particulier aux individus. L'actimètre peut se porter sans interruption pendant plusieurs mois. Dans le cas de MW8 en mode MotionWatch Mode 1 et des périodes d'enregistrement de 1 minute, le participant peut porter l'actimètre pendant trois mois sans interruption.

d. Le sommeil et le réseau hippocampique

Le réseau hippocampique est composé de l'hippocampe, du cortex para-hippocampique, du cortex entorhinal et du cortex périrhinal (Witter et al., 2000).

i. Privation de sommeil et sommeil subjectif

Les études sur la privation de sommeil ont permis d'établir un lien entre le sommeil et la mémoire (Ebbinghaus, 1885) et ce lien pourrait passer par la formation hippocampique (i.e. hippocampe, cortex périrhinal, cortex entorhinal, subiculum) (Kreutzmann et al., 2015). Ce lien est basé sur le consensus selon lequel le sommeil profite à la plasticité neuronale, qui soutient elle-même les fonctions cérébrales et la cognition (Luik et al., 2013). En accord avec cela, de nombreuses études montrent que la privation de sommeil entraîne des troubles de l'apprentissage et de la mémoire, particulièrement ceux dépendant de l'hippocampe (pour revues : Cousins & Fernández, 2019; Killgore, 2010; Lyons et al., 2023). Pour ce qui est des recherches sur l'état structurel et fonctionnel de l'hippocampe, les articles sont plus rares.

Dans une étude en IRM fonctionnelle chez 28 jeunes adultes, une nuit complète de privation de sommeil avant un apprentissage entraîne une atténuation significative de l'activité hippocampique lors de l'encodage de la mémoire épisodique (Yoo et al., 2007). Ces sujets présentent également une moins bonne rétention 2 jours plus tard, causée par l'atténuation de l'activité hippocampique lors de l'encodage.

Des associations entre la qualité du sommeil subjectif et le volume de substance grise ont aussi été observées dans différentes régions cérébrales, notamment les cortex orbito-frontaux, frontaux et temporaux (Branger et al., 2016; Lo et al., 2014; Sexton et al., 2014; Spira et al., 2016; Stoffers et al., 2012). Il s'agit d'une relation positive, plus le sommeil est de mauvaise qualité, plus les volumes sont petits. Mais alors que le lien entre sommeil subjectif et volumes corticaux semble faire consensus, le lien avec la mémoire n'est pas trouvé (Fjell et al., 2020). Pour ce qui est de la connectivité fonctionnelle, une étude a utilisé les données de 839 sujets du Human Connectome Project pour examiner la connectivité fonctionnelle au repos en lien avec une courte durée de sommeil autodéclarée, ainsi que les différences entre les dormeurs de courte durée avec et sans dysfonctionnement diurne signalé (Curtis et al., 2016). Par rapport aux dormeurs conventionnels, les deux sous-types de petits dormeurs présentaient des signatures IRMf au repos compatibles avec une diminution de l'état de vigilance. Les petits dormeurs ne signalant pas de dysfonctionnement présentaient une connectivité accrue entre les cortex sensoriels, l'amygdale et l'hippocampe. Certains petits dormeurs peuvent ainsi compenser pour leur manque de sommeil.

ii. Sommeil mesuré par polysomnographie

Plusieurs études se sont intéressées au lien sommeil – état cérébral via la polysomnographie. Par exemple, la quantité de sommeil NREM est plus faible chez les personnes âgées et est associée à l'épaisseur corticale (Dubé et al., 2015). Dans une autre étude, l'atrophie du cortex préfrontal médian liée à l'âge était associée à une activité réduite des ondes lentes du NREM (Mander et al., 2013). Et cette relation influence statistiquement les compétences mnésiques dépendantes du sommeil.

Une étude menée chez 13 personnes âgées a montré que même une légère perturbation du sommeil par stimulations acoustiques, sans modification du TST et de la SE, est suffisante pour affecter l'activité hippocampique et l'encodage de la mémoire (Van Der Werf et al., 2009).

Une autre étude a examiné le lien entre l'activation cérébrale pendant l'encodage verbal et la quantité ainsi que la qualité du sommeil la nuit précédant le test dans un groupe de personnes âgées et un groupe de personnes jeunes en bonne santé (Jonelis et al., 2012). Un TST plus long a favorisé des niveaux d'activation plus élevés dans le cortex para-hippocampe antérieur bilatéral chez les personnes âgées et des niveaux d'activation plus faibles dans le cortex para-hippocampe antérieur gauche chez les personnes jeunes. Une plus grande SE a favorisé des

niveaux d'activation plus élevés dans le cortex para-hippocampe postérieur gauche et le gyrus frontal inférieur droit seulement chez les personnes jeunes.

Cela confirme des résultats antérieurs démontrant une activité (mesurée en imagerie TEP) plus importante de l'hippocampe et du cortex para-hippocampique lors des différentes phases de sommeil et en particulier durant le sommeil NREM (Peigneux et al., 2004). Dans la même étude, les auteurs ont fait faire une tâche de mémoire spatiale à un sous-groupe de 36 jeunes participants durant un examen TEP ($H_2^{15}O$) et une polysomnographie conjointement. Ils ont observé que des modulations d'activité dans les régions hippocampiques se produisent pendant le sommeil NREM (en particulier lors du sommeil à ondes lentes) après un apprentissage spatial et non pendant le sommeil REM. De plus, l'activité hippocampique durant le sommeil est corrélée au niveau de performance mnésique évalué le lendemain chez ces participants. Cette étude confirme l'hypothèse de la réactivation neuronale nocturne pour la consolidation de la mémoire et permet de souligner le rôle prépondérant de l'hippocampe et du cortex para-hippocampique.

Une étude plus récente a voulu clarifier l'influence de la morphologie cérébrale, de l'activité oscillatoire du sommeil et de l'âge sur la consolidation de la mémoire (Fraser et al., 2020). Les participants présentant des volumes hippocampiques, para-hippocampiques et du cortex préfrontal médian plus petits présentaient une consolidation nocturne moindre de leur mémoire déclarative, mais pas de leur mémoire procédurale. Les analyses de médiation ont montré des effets significatifs de l'âge sur les effets de consolidation de la mémoire déclarative après une nuit de sommeil, mais aucun effet de médiation significatif de la morphologie cérébrale sur cette association. D'autres analyses de médiation ont montré que les effets de l'âge et de la morphologie cérébrale sur la consolidation nocturne de la mémoire déclarative n'étaient pas médiés par des variables polysomnographiques ou des variables de puissance spectrale de l'électroencéphalogramme du sommeil. Les auteurs suggèrent que l'association entre l'âge, le volume spécifique d'une zone cérébrale et la consolidation nocturne de la mémoire est très pertinente, mais ne dépend pas nécessairement du sommeil lent polysomnographique comme conceptualisé précédemment.

Il est possible que le lien entre l'état structurel du lobe temporal et la mémoire soit différent du lien entre les caractéristiques polysomnographiques (fuseaux de sommeil et ondulations aiguës), l'état structurel du cortex préfrontal et la mémoire.

En ce qui concerne le lien sommeil polysomnographique – mémoire, il n'y a pas encore de consensus clair. D'une part, nous avons des études indiquant que les personnes âgées présentent une association entre les performances en mémoire épisodique et le temps passé dans les phases

de sommeil (i.e., NREM) et les mesures de l'architecture du sommeil (c.-à-d., les fuseaux de sommeil ; pour une revue (Mander et al., 2017)). D'autre part, certaines études ne trouvent pas d'association de ce type chez les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes (Baran et al., 2016; Gui et al., 2019; Scullin, 2013; Scullin et al., 2017).

Ainsi, les liens entre qualité du sommeil en condition naturelle, réseau cérébraux et performance mnésique ne sont pas toujours clairement retrouvés. Certains aspects du sommeil NREM (tels que les fuseaux de sommeil) reviennent fréquemment (Dubé et al., 2015; Mander et al., 2013; Van Der Werf et al., 2009), mais s'agissant de polysomnographie, il ne faut pas omettre les limites de cette technique. Alors que dans l'étude de Dubé et al., les participants ont eu une nuit d'acclimatation, dans celles de Mander et al. et celle de Van der Werf et al., une seule nuit de polysomnographie a été réalisée entraînant un biais lié au stress du nouvel environnement et de l'examen.

iii. Sommeil mesuré par actimétrie

Dans une étude avec 49 participants MCI ou présentant une plainte subjective de la mémoire et 18 participants sans problème cognitif avéré ni plainte cognitive, les capacités mnésiques (visuelles et verbales), les volumes hippocampiques et le sommeil ont été analysés (Lee et al., 2021). Les taux d'oubli de la mémoire visuelle après 24 heures et après 2 semaines étaient négativement corrélés à la SE. Alors que pour la mémoire verbale, le taux d'oubli à 2 semaines était modérément associé au volume de l'hippocampe gauche. Dans cette population d'environ 70 ans, le type de test mnésique semble avoir une importance pour trouver un lien avec le sommeil ou le volume hippocampique. Mais les auteurs n'ont pas analysé le lien potentiel entre le sommeil et les volumes hippocampiques.

Dans une étude comparant des personnes insomniaques à de « bons » dormeurs, Winkelmann et al., 2010 n'ont pas trouvé de différence de volumes hippocampiques entre les groupes. Les auteurs ont toutefois trouvé des relations significatives entre le volume global des hippocampes et la SE ($r = 0.543$, $p < 0.05$) ainsi qu'avec la durée des WASO ($r = -0.561$, $p < 0.05$) chez les sujets insomniaques uniquement. Ainsi une mauvaise qualité de sommeil estimée sur l'actimétrie est liée ici à de plus petits volumes de l'hippocampe chez les insomniaques. Il n'y avait pas de relation significative lorsque le sommeil était évalué de façon subjective (PSQI et agenda de sommeil) ou via polysomnographie. Il est intéressant de noter que ces « bons » dormeurs, catégorie établie par un entretien vérifiant l'absence de problème de sommeil ou d'antécédent de troubles du sommeil, dorment objectivement (actimétrie) moins de 6h avec une

SE de 80%. Cela pourrait expliquer pourquoi ils ne retrouvent pas les résultats de l'étude pilote sur laquelle ils se sont basés : (Riemann et al., 2007). Dans cette dernière, 8 personnes insomniaques et 8 sujets contrôles sont comparés de la même façon et une différence significative de volumes hippocampiques est trouvée. Cependant, dans l'étude de Riemann et al., il n'y a pas de mesure du sommeil objectif ce qui ne nous permet pas d'établir avec assurance si leur résultat vient de cette particularité ou s'il s'agit d'une caractéristique de leur petit échantillon.

Pour ce qui est de la relation sommeil évalué par actimétrie et mémoire, un consensus paraît plus clair avec une relation positive entre la qualité du sommeil et les capacités mnésiques (Hokett et al., 2021). Et cette relation paraît plus forte chez les personnes âgées que chez les personnes jeunes (Hokett & Duarte, 2019). Dans cette étude, les auteurs ont trouvé un lien entre un facteur (calculé par analyse en composante principale) de variabilité de la discontinuité du sommeil et les capacités mnésiques.

Ainsi, les liens sommeil actimétrique – mémoire ou sommeil actimétrique – état morphologique de l'hippocampe semblent dépendre de la méthodologie, que ce soit en termes de populations et du type de mémoire.

3. Hypothèse principale et objectifs de la thèse

a. L'altération du cycle veille-sommeil comme facteur de risque d'un vieillissement pathologique

Il n'est plus nécessaire d'argumenter sur le fait que le sommeil a un impact sur une multitude de fonctions physiologiques, un consensus a été atteint sur cette question. Ainsi, les troubles du sommeil sont connus pour être des facteurs de risque pour diverses pathologies et de nombreuses revues de la littérature ont été faites : maladies cardiovasculaires (Korostovtseva et al., 2021), accidents vasculaires cérébraux (McDermott et al., 2018), maladies métaboliques telles que l'obésité ou le diabète (Reutrakul & Cauter, 2018), cancers (Mogavero et al., 2021), dépression (Riemann et al., 2020), anxiété (Chellappa & Aeschbach, 2022), etc.

Nous discuterons du cycle veille-sommeil comme facteur de risque du vieillissement cérébral pathologique pouvant entraîner des maladies neurodégénératives. Nous le ferons en essayant de parer aux diverses lacunes de la littérature et en faisant attention aux différences de sexe et aux multiples facettes du sommeil et du cycle veille-sommeil. Il devient nécessaire de dépasser

la vision polysomnographique du sommeil estimé sur une ou deux nuits et d'étudier le sommeil dans un concept plus général de santé du sommeil mesurée en vie quotidienne sur le long terme en prenant en compte toutes les particularités spécifiques à chaque individu.

b. Prendre en compte les différences de sexe

i. Études centrées sur le sommeil

C'est en 2021 qu'une revue sur l'influence du sexe sur le sommeil a été faite par M Ulander et al. dans laquelle les différences dans les mesures objectives et subjectives du sommeil chez les femmes et chez les hommes sont relevées (Ulander et al., 2021). Des études utilisant la polysomnographie ont montré une latence d'endormissement plus longue, une durée de sommeil totale plus courte, un sommeil à ondes lentes plus fréquent et moins de sommeil NREM (stades 1 et 2) chez les femmes par rapport aux hommes (Redline et al., 2004). Chez les personnes âgées, il y a moins d'ondes delta (caractéristique d'un sommeil profond) chez les femmes que chez les hommes (Latta et al., 2005).

Un point important qu'Ulander et al. soulèvent est le manque d'information sur l'impact du sexe (et/ou du genre) sur les méthodes et les équipements utilisés pour mesurer le sommeil. Étant donné que la polysomnographie a été mise en place dans des études ne prenant pas en compte de possibles différences de sexe, les critères classiques sont appliqués sans adaptation particulière. Dans un article récent (Rosinvil et al., 2021), des critères spécifiques à l'âge et au sexe des individus ont été mis en place pour quantifier les ondes lentes (spécifiques au sommeil profond) en polysomnographie grâce à une analyse basée sur les données (« data-driven »). Rosinvil et al. sont partis du postulat que les différences d'âge et de sexe démontrées jusque-là étaient principalement liées aux ondes lentes. Pour détecter des ondes lentes, il faut s'intéresser à l'amplitude pic-à-pic égale ou supérieure à 75 μV . Mais cette amplitude est modulée par la conductivité des tissus, c'est-à-dire le cuir chevelu, le crâne, le LCR ou encore le parenchyme cérébral. Elle est aussi directement modulée par la distance entre l'électrode et le cortex. Ainsi en adaptant la détection des ondes lentes aux spécificités physiologiques des sujets, les auteurs ont montré le maintien d'une différence de densité des ondes lentes liée à l'âge alors que la différence liée au sexe disparaissait.

Au niveau des données actigraphiques, des différences dans les variables du sommeil entre les femmes et les hommes ont aussi été montrées chez les personnes âgées, mais apparaissent quelque peu contradictoires. Dans une étude néerlandaise, les données actigraphiques issues

d'une population âgée de l'Étude de Rotterdam ont montré que les femmes avaient un sommeil plus long et moins fragmenté que les hommes (van den Berg et al., 2009). Cela a également été confirmé par une vaste méta-analyse de données actimétriques provenant des Pays-Bas, des États-Unis et du Royaume-Uni, montrant que les femmes (> 41 ans) dorment plus longtemps et un peu plus efficacement que les hommes du même âge (Kocevskaja et al., 2021). En revanche, dans une étude japonaise basée sur les données actigraphiques de 68 604 individus, Li et al. ont montré des heures de coucher plus tardives ainsi qu'une baisse plus importante de l'efficacité du sommeil, principalement en raison de la durée croissante des réveils nocturnes chez les femmes (L. Li et al., 2021), suggérant une qualité de sommeil moindre chez les femmes âgées. Il est possible que la divergence de résultats entre ces études soit due à des différences socioculturelles. Dans l'étude japonaise, les participants âgés (> 80 ans), ont un temps passé au lit et un sommeil plus long que les adultes d'âge moyen. Li et al. proposent une cause potentielle de ces différences, une particularité de l'éducation à la santé des Japonais qui préconise une durée de sommeil importante pour une bonne santé. « For instance, a Japanese elderly is likely to stay in bed for a longer time, believing that longer sleep (e.g., more than 8 h) is better for his/her health. » (Citation de (L. Li et al., 2021)). De plus, il existe un plus grand fardeau pour les femmes pour ce qui est des tâches ménagères qui s'intensifient au fur et à mesure de l'âge et des événements familiaux. Ce fardeau du « deuxième » travail des femmes est plus important au Japon qu'aux États-Unis et pourrait expliquer les heures de coucher plus tardives chez les femmes japonaises (Tsuya et al., 2000).

Il existe aussi des différences de sexe dans les questionnaires sur le sommeil. Les femmes rapportent en moyenne un sommeil de moindre qualité que les hommes (Ulander et al., 2021). Dans la méta-analyse de Kocevskaja et al., les données subjectives sont en contradiction avec l'actimétrie. Les femmes rapportent un sommeil plus court et moins efficace que les hommes (Kocevskaja et al., 2021).

Des études rapportent aussi un effet de médiation du sexe sur la corrélation entre les données subjectives et celles mesurées par actimétrie. Dans une étude menée auprès de personnes âgées vivant en communauté, Van den Berg et al. ont constaté que la concordance entre la durée du sommeil évaluée par agenda et l'actimétrie était plus importante chez les femmes que chez les hommes (Van Den Berg et al., 2008). Par rapport aux hommes, les femmes avaient tendance à sous-estimer leur durée de sommeil dans leur journal, alors que les hommes ont tendance à surestimer la leur. Cependant, alors que leurs analyses sont corrigées des symptômes dépressifs, l'anxiété qui est plus souvent présente chez les femmes et a un effet sur le sommeil n'est pas

prise en compte. Dans une autre étude menée auprès de personnes âgées, Landry et al. ont rapporté que le sexe n'avait pas d'effet marqué sur l'association entre les données du Consensus Sleep Diary, l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI) et les données d'actimétrie (Landry et al., 2015). À nouveau, les variables psychologiques (anxiété et dépression) ayant un biais potentiel sur le sommeil et son ressenti n'ont pas été relevées.

ii. Études d'endocrinologie

Une possible explication biologique pourrait être trouvée grâce aux effets des stéroïdes sexuels. Car dans la majorité des espèces de mammifères, les comportements de veille-sommeil sont différents entre les sexes avec des différences d'expression des stéroïdes sexuels.

Parmi ces stéroïdes, les œstrogènes ont un effet sur le sommeil REM via l'augmentation du renouvellement de la norépinéphrine dans certaines zones du cerveau et cette hormone est produite en plus grande quantité chez les femelles (Fang & Fishbein, 1996). Ainsi, le sommeil paradoxal varie en fonction du stade du cycle menstruel avec une diminution pendant le proestrus avant une augmentation compensatoire au moment de l'œstrus (Colvin et al., 1968; Kleinlogel, 1983). L'œstrogène principal, l'œstradiol, influence l'architecture du sommeil des rats en favorisant l'éveil, mais aussi en réduisant les réveils brefs après une privation de sommeil (Deurveilher et al., 2011). Cela pourrait être expliqué par la présence de récepteurs aux stéroïdes sexuels dans le SCN (Manber & Armitage, 1999). De plus, il a été démontré que, chez les personnes de sexe féminin, les amplitudes du rythme circadien de la température corporelle varient tout au long du cycle menstruel, indiquant un effet des hormones gonadiques sur les sorties de l'horloge centrale (Mong et al., 2011). Même si le SCN lui-même n'exprime que de petites quantités de récepteurs d'œstrogène, les noyaux afférents environnants présentent des quantités élevées (Kriegsfeld & Silver, 2006) et il a été démontré que les œstrogènes sont capables de modifier l'expression du gène de l'horloge dans le SCN (Mahoney, 2010).

Il n'y a pas de consensus clair sur l'influence de la testostérone sur le sommeil et sur la qualité du sommeil (Andersen & Tufik, 2008; Kische et al., 2016; Mong et al., 2011). Les taux de testostérone dans le sang oscillent selon un rythme de 24 h avec une augmentation pendant le sommeil, un pic lors du début du sommeil paradoxal, et une diminution après le réveil. La force du rythme circadien de la testostérone diminue avec le vieillissement (Bremner et al., 1983).

Les effets des stéroïdes sexuels sur le sommeil incluent également des effets indirects via la production de l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH). La GHRH favorise

le sommeil NREM profond et sa suppression entraîne une inhibition du sommeil profond (Obal & Krueger, 2004). La testostérone augmente la production de GHRH alors que l'œstrogène entraîne une diminution de la production de GHRH (Mayo et al., 1995; Señaris et al., 1992; Zeitler et al., 1990).

Malgré toutes ces distinctions entre les sexes, la majorité des études réunissant hommes et femmes utilise le sexe uniquement comme variable de contrôle. Cela permet dans certains cas de comparer les hommes et les femmes. Mais dans le cas d'une interaction entre le sexe et une variable d'intérêt, il faut réaliser des analyses de stratification, c.-à-d. séparer les sexes pour mieux comprendre l'effet de la variable d'intérêt sur les personnes de sexe féminin et sur les personnes de sexe masculin. Seulement, pour détecter un effet d'interaction, il est nécessaire d'avoir un plus grand nombre de sujets que pour détecter un effet principal. Une revue au titre révélateur : « The Promises and Pitfalls of Sex Difference Research » relève les difficultés d'étudier les différences de sexe, mais propose aussi plusieurs solutions pour le faire (Galea et al., 2020).

Nous ferons donc un effort tout au long de ce travail de thèse pour prendre en compte les différences de sexes et de réaliser des analyses séparées lorsque cela est possible.

Ainsi, le sommeil et le cycle veille-sommeil présentent des différences de sexe importantes. En raison de ces différences, nous portons une attention particulière aux effets sexe dans l'ensemble des travaux de cette thèse.

c. Les lacunes de la littérature scientifique

i. Estimation subjective et objective du sommeil

Les individus ne vieillissent pas tous de la même façon. D'un point de vue subjectif, seulement la moitié des personnes âgées déclarent avoir une mauvaise qualité de sommeil ou un sommeil non réparateur (Foley et al., 1995, 1999; Vitiello, 2000). L'âge en soi ne prédit pas la prévalence de l'insomnie primaire, car lorsque d'autres causes de perturbations du sommeil sont écartées (en particulier les causes médicales), l'âge chronologique explique très peu la prévalence d'une mauvaise qualité de sommeil. Dans une étude sur 2 954 sujets âgés, après avoir exclu toute personne ayant des maladies ou des plaintes médicales et/ou psychologiques, seulement 1.20 à 2.95 % des individus déclaraient des problèmes de sommeil et entre 0.15 et 0.20 avaient des problèmes de sommeil mesurés par polysomnographie (Vitiello et al., 2002). Cependant, avec

ou sans plainte, les personnes âgées ont un sommeil objectivement détérioré (M. M. Ohayon et al., 2004). Il est possible que malgré leur sommeil objectivement perturbé, les personnes âgées en bonne santé puissent adapter leur perception de ce qu'est un sommeil « acceptable » et ne se plaignent donc pas nécessairement (Buysse et al., 1991). Cette distinction entre sommeil subjectif et objectif est importante. Il est possible de séparer la plainte, résultat d'une capacité d'introspection et des capacités d'adaptation, de compensation propre à chaque individu et le problème objectif, révélateur d'un dysfonctionnement biologique. Il est aussi possible d'associer ces deux mesures du sommeil pour avoir une vision globale de la santé du sommeil. Il est aujourd'hui nécessaire de regrouper différentes modalités de mesure du sommeil sur plusieurs nuits pour s'approcher au plus d'une mesure claire de la qualité de sommeil (Krystal & Edinger, 2008).

Nous nous intéresserons ainsi dans un premier chapitre à cette complémentarité des méthodes d'analyse du sommeil. Nous analyserons d'abord des résultats obtenus sur une cohorte de volontaires de l'Étude de Rotterdam, étude sur laquelle nous nous sommes intéressés au lien entre sensation de vertige et qualité de sommeil subjectif et objectif. Enfin nous analyserons la relation entre méthodes d'évaluation objective et subjective ainsi qu'avec les capacités cognitives dans une population de sujets âgés français, la cohorte AMImage.

ii. La variabilité jour à jour du sommeil

Dans une deuxième partie, nous nous intéresserons à la variabilité jour à jour du sommeil. La majorité des études sur le sommeil s'est intéressée à la moyenne des mesures obtenues sur plusieurs jours pour enlever la variabilité, considérée comme du bruit. Une grande variabilité peut représenter une incapacité à maintenir une routine, un rythme de vie chaotique si cela est accompagné de problème de santé ou à l'inverse, une capacité d'adaptabilité aux aléas de la vie si la variabilité est accompagnée d'une bonne santé.

Depuis quelques années, la variabilité jour à jour prend de l'importance tant du point de vue de la recherche fondamentale (Bei et al., 2016) que clinique (Slavish et al., 2020). Dans la revue de Bei et al, une des conclusions est que la littérature de la variabilité jour à jour du sommeil en 2015 semble peu systématique et post hoc, avec des cadres théoriques sous-développés et des méthodologies incohérentes. Les données les plus systématiquement associées à une variabilité plus élevée étaient : un âge plus jeune, une origine ethnique non blanche, vivre seul, des problèmes de santé physique, un indice de masse corporelle plus élevé, une prise de poids, une symptomatologie de dépression bipolaire et unipolaire, le stress et un chronotype du soir. De

plus, les symptômes d'insomnie et de mauvais sommeil étaient associés à une variabilité du sommeil plus élevée, qui était ensuite réduite après des interventions sur le sommeil. Bei et al. concluent cette revue sur le fait que la littérature sur la variabilité du sommeil en est encore à ses débuts et qu'il existe un besoin d'intégration de la variabilité aux études sur le sommeil, car c'est un aspect tout aussi important que la moyenne.

Une lacune importante à ce jour dans la littérature sur le vieillissement et le sommeil est la mise en relation de cette variabilité jour à jour du sommeil avec la santé cérébrale. Dans la deuxième partie de ce travail de thèse, nous allons traiter de la place de la variabilité jour à jour du sommeil dans le vieillissement normal en prenant en compte les différences hommes – femmes tant que cela nous est permis. Nous analyserons ensuite cette variabilité du sommeil avec un index de santé cérébrale, mesuré par tomographie à émission de positons, la charge amyloïde.

iii. L'évolution de la variabilité jour à jour du cycle veille-sommeil dans le vieillissement

Comme tout phénomène physiologique, le sommeil change au cours de la vie avec, pour la majorité des individus, une détérioration au cours du vieillissement. Avec l'âge, nous pouvons observer une augmentation de la latence d'endormissement, une diminution de la durée de sommeil, une augmentation du nombre et de la durée des éveils après endormissement et une diminution de l'efficacité de sommeil (Casagrande et al., 2022; Jaqua et al., 2023; M. M. Ohayon et al., 2004). Il y a aussi une réorganisation importante des différents stades de sommeil conduisant à une diminution du pourcentage de sommeil lent profond et paradoxal avec une augmentation du pourcentage de sommeil lent léger (Mander et al., 2017). Mais après 60 ans, seule l'efficacité de sommeil continue de diminuer (M. M. Ohayon et al., 2004).

Pour ce qui est du cycle veille-sommeil, il y a une avance de phase, c'est-à-dire un réveil et un coucher plus précoce chez les personnes âgées par rapport aux adultes d'âge moyen (Duffy et al., 2015). Les personnes âgées présentent aussi une amplitude plus faible de leurs cycles circadiens (veille-sommeil, température, mélatonine) (Carrier et al., 1996; Czeisler et al., 1992; Münch et al., 2005; Weitzman et al., 1982) et une fragmentation de cycle (variabilité intra-jour) plus élevée (Musiek et al., 2018; Rogers-Soeder et al., 2018; Tranah et al., 2010; Van Someren & Riemersma-Van Der Lek, 2007). Concernant la variabilité jour à jour (l'inverse de l'IS), les résultats sont contradictoires. Une étude a rapporté un maintien de la stabilité du cycle veille-sommeil à travers les âges (Musiek et al., 2018) alors qu'une autre propose que la stabilité augmente chez les personnes âgées (Luik et al., 2013).

Cependant, toutes ces données proviennent d'études transversales dans lesquelles un groupe de sujets jeunes est comparé à un groupe de sujets âgés. Quand est-il dans un cadre longitudinal pour une population de personnes âgées ? Dans une troisième partie, nous explorerons l'évolution du sommeil et du cycle veille-sommeil au cours du vieillissement dans notre cohorte AMImage. Nous étudierons aussi l'impact de cette évolution sur le réseau cérébral supportant la mémoire au travers de données d'IRM multimodales.

Les observations, contributions et publications associées à chaque chapitre sont détaillées dans le tableau 1, offrant un résumé de la progression de la recherche tout au long de ce doctorat.

Tableau 1 : Résumés des chapitres de thèse

Chapitre 1 : Estimation subjective et objective du sommeil	
<p><u>Objectif</u> : Comparer les mesures subjectives et objectives du sommeil dans nos populations et les mettre en lien avec des variables de santé.</p> <p><u>Valorisations</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ■ Article publié, Sleep Epidemiology (2023) : S. Hoepel ; A. Jouvencel et al. - ■ Conférencière invitée, 26^{ème} Conférence de la ESRS (Athènes, Grèce 27 - 30 Sep 2022) 	<p><u>Observations</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La prévalence des vertiges est associée à la mesure subjective du sommeil et non à la mesure objective. - La qualité subjective du sommeil est corrélée négativement aux capacités cognitives dans AMImage3 contrairement aux données de la littérature.
Chapitre 2 : La variabilité jour à jour du sommeil	
<p><u>Objectif</u> : Explorer un nouvel aspect du sommeil, la variabilité jour à jour et son impact sur la santé cérébrale.</p> <p><u>Valorisations</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ■ Article publié, Alzheimer's & Dementia: DADM (2023) : A. Jouvencel et al. - ■ Présentation orale, 26^{ème} Conférence de la ESRS (Athènes, Grèce 27 – 30 Sept 2022) - ■ Poster, 47^{ème} Congrès de la SFC (Bordeaux, France 13 – 15 Oct 2021) 	<p><u>Observations</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La variabilité jour à jour du sommeil prend de l'ampleur dans la recherche en tant que nouvelle facette du sommeil, à juste titre. - Une forte variabilité jour à jour dans la fragmentation du sommeil de début de nuit est liée à une accumulation importante de protéine amyloïde-β dans les cortex frontaux et pariétaux ainsi que dans le précuneus.
Chapitre 3 : L'évolution de la variabilité jour à jour du cycle veille-sommeil	
<p><u>Objectif</u> : Étudier l'évolution du cycle veille-sommeil dans une population de sujets âgés et ses liens avec la santé cérébrale.</p> <p><u>Valorisations</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ■ Article soumis, Journal of Sleep Research : A. Jouvencel et al. - ■ Article soumis, Sleep : A. Jouvencel et al. - ■ Présentation orale, Journée de Neuroimagerie chez l'Humain 2024 (Bordeaux, France 11 Avril 2024) - ■ Poster, OHBM 2023 (Montréal, Canada 22 – 26 Juillet 2023) 	<p><u>Observations</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les saisons et la température sont liées aux fluctuations naturelles du cycle veille-sommeil par actimétrie. - L'amplitude, la stabilité et la continuité du cycle veille-sommeil et non le sommeil se dégradent après 70 ans. - Cette dégradation du cycle veille-sommeil est liée aux volumes antérieurs de l'hippocampe et non à la connectivité fonctionnelle intrahippocampique.

CHAPITRE I : ESTIMATION SUBJECTIVE ET OBJECTIVE DU SOMMEIL

On peut supposer que le sommeil idéal, celui auquel tout le monde aspire, soit le sommeil de bonne qualité, régénératif, duquel on se réveille en pleine forme. Mais comment mesurer cette qualité ?

Une première possibilité est de demander l'avis de l'individu en question. Cela peut se faire avec une seule question ou à l'aide de questionnaires comme nous l'avons vu dans l'introduction (cf. page 27). Mais cette évaluation subjective est dépendante de l'état mental de l'individu et mesure donc non seulement l'avis de l'individu, mais aussi sa capacité d'introspection et d'adaptation (Baillet et al., 2016). De nombreuses études ont été réalisées pour évaluer les relations entre le sommeil subjectif et des variables démographiques (Foley et al., 1995; Maggi et al., 1998; Yang et al., 2022) ou cognitives (pour revue, voir Brewster et al., 2015). Ainsi évaluer les liens entre sommeil subjectif et variables démographiques et cognitives permettrait de positionner notre population face aux données de la littérature.

Nous commencerons par présenter nos populations d'étude en les replaçant dans le contexte temporel au moment de leur enregistrement et face aux données de la littérature. Nous étudierons les données subjectives et objectives du sommeil dans une population néerlandaise, l'Étude de Rotterdam puis dans une population française, AMImage3. Nous discuterons ensuite du lien entre le sommeil et les vertiges dans l'Étude de Rotterdam avant d'évaluer le lien entre sommeil et cognition dans la cohorte AMImage3.

1. Présentation des données

a. Populations

Pour répondre aux objectifs de cette thèse, nous avons utilisé plusieurs échantillons de la population générale. Il s'agit de sujets volontaires qui ne sont pas sélectionnés sur la base d'une pathologie particulière.

i. Étude de Rotterdam

Nous avons pu participer à une collaboration européenne avec Ellemarije Altena (PhD, INCIA, Bordeaux, France), Annemarie Luik (PhD, Erasmus MC, Rotterdam, Pays-Bas) et Sanne Hoepel (Étudiante en Master au moment de la collaboration, Erasmus MC, Rotterdam, Pays-

Bas). Le but de cette collaboration était d'enquêter sur la cooccurrence de problèmes de sommeil et de vertiges dans un échantillon d'une cohorte néerlandaise : l'Étude de Rotterdam.

L'Étude de Rotterdam ou ERGO (en néerlandais : Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek) est une étude prospective sur la population d'un quartier de Rotterdam appelé Ommoord. Cette étude a été conceptualisée dans les années 1980 par des chercheurs du département d'épidémiologie et de biostatistiques du centre médical Erasmus, dirigé par le professeur Albert Hofman (Hofman et al., 1991). Il s'agit d'une réponse à l'augmentation de la proportion de personnes âgées dans la population mondiale (Oeppen & Vaupel, 2002) pour prévoir au mieux la prise en charge de leur santé (Christensen et al., 2009).

Le but de l'Étude de Rotterdam est d'étudier l'étiologie, la phase préclinique, le pronostic et les cibles d'intervention potentielles des maladies interférant avec la qualité de vie des personnes âgées. L'étude porte sur plusieurs maladies, telles que les maladies cardiovasculaires, neurologiques, ophtalmologiques, hépatiques, endocriniennes, dermatologiques, oto-rhino laryngologiques, respiratoires, locomotrices et psychiatriques.

Initialement, elle regroupait 7 983 personnes de plus de 55 ans (cohorte RS-I). Il n'y avait pas de critère d'exclusion et les sujets sont rappelés à participer tous les 2 à 6 ans. À partir de 2000, il y a eu 3 nouvelles inclusions de sujets. Un ajout de 3 011 personnes de plus de 55 ans (RS-II) a été fait en 2000, un autre ajout de 3 932 personnes âgées de 45 à 54 ans (RS-III) a été fait en 2006 et à partir de 2016, environ 3 000 personnes âgées de plus de 40 ans ont été invitées (RS-IV) pour atteindre les 18 000 participants au total (Ikram et al., 2020).

Dans ce cadre, nous avons eu accès aux données de sommeil subjectives (PSQI) et objectives (actimétrie) de la cohorte RS-II-3 et RS-III-2 (Figure 6), acquises entre 2011 et 2014. Après un contrôle qualité des données, celles de 4 702 sujets (parmi 5 015) ont été conservées pour les analyses subjectives. 313 participants n'avaient pas rempli le questionnaire de sommeil et/ou celui sur les vertiges. Un sous-échantillon de 1 770 sujets (parmi 2 005) a participé à une étude d'actimétrie. Soixante-trois d'entre eux n'ont pas rendu l'actimètre et 167 avaient des données incomplètes ou invalides, laissant ainsi 1 440 sujets avec 6 à 7 nuits d'enregistrement pour les analyses objectives.

L'échantillon complet a une moyenne d'âge de 65.8 ± 7.9 ans avec 55.7% de femmes et le sous-échantillon est âgé en moyenne de 64.9 ± 7.1 ans avec 51.3% de femmes.

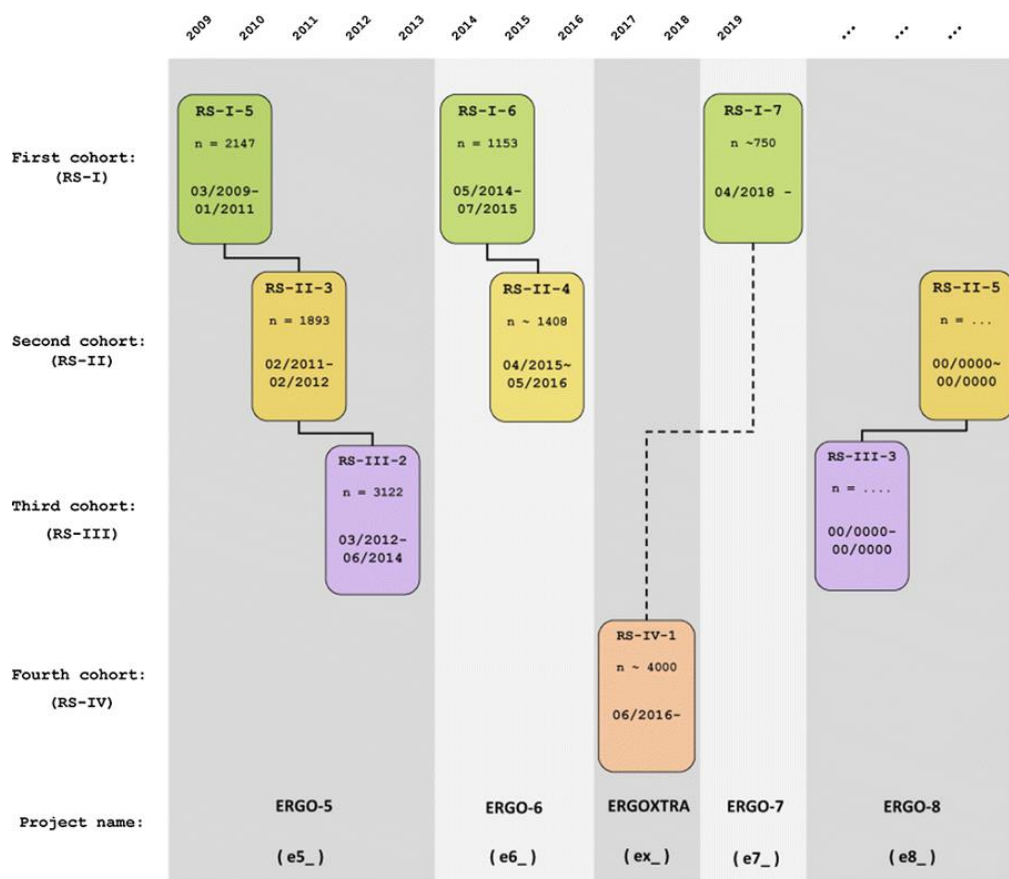


Figure 6 : Frise chronologique du protocole de l'Étude de Rotterdam

Dans cette cohorte, les actimètres utilisés sont l'Actiwatch 4 (Cambridge Technology, Cambridge, UK) et GeneActiv (Activinsights Ltd, Kimbolton, Cambridgeshire, UK). Un algorithme validé a été utilisé pour préanalyser les données triaxiales collectées avec GeneActiv afin de garantir la comparabilité avec les données uniaxiales collectées avec Actiwatch (te Lindert & Van Someren, 2013). Les périodes de sommeil ont ensuite été déterminées via un algorithme validé par polysomnographie utilisant un seuil de 20 counts (Kushida et al., 2001). Pour définir les heures de coucher et de lever, les examinateurs ont utilisé les données d'agenda de sommeil ou les marqueurs actimétriques.

Seulement quatre paramètres étaient disponibles dans la base de données de l'Étude de Rotterdam : TST, SE, SOL et WASO.

ii. EDUMA

Nous avons utilisé les données de la cohorte EDUMA, un projet ancillaire aux cohortes AMI et 3-Cités Bordeaux visant à étudier le lien entre la charge amyloïde et les performances cognitives des personnes âgées. La cohorte AMI est présentée dans la partie suivante. La cohorte 3-Cités est une cohorte épidémiologique prospective dont l'étude a débuté en 1999 et

regroupait des personnes âgées de plus de 65 ans vivant dans trois grandes villes françaises (Bordeaux, Dijon et Montpellier). La cohorte EDUMA est composée de 120 sujets ayant passé une IRM cérébrale et une tomographie par émission de positons (TEP) amyloïde au F-Flutemetamol. Parmi ces participants, 92 ont accepté de porter un actimètre pendant 8 jours (AW7 ou MW8). Après un contrôle qualité des données, 86 sujets ont été conservés dans les analyses. Ces données ont été acquises entre 2014 et 2016 à Bordeaux.

iii. AMImage

Nos données proviennent d'une cohorte épidémiologique prospective créée en 2007 par une équipe du Bordeaux Population Health Research Center (UMR U1219) et notamment Karine Pérès, Jean-François Dartigues et Hélène Amieva. Cette cohorte s'appelle AMI pour AGRICA MSA IFR de Santé Publique (ou Approche Multidisciplinaire Intégrée). Elle regroupe des retraités du monde agricole vivant en Gironde ayant été invités à participer à partir des listes d'affiliation à la Mutualité Sociale Agricole (MSA). Mille deux sujets ont accepté de participer à l'étude. Les critères d'inclusion étaient les suivants : avoir plus de 65 ans, être retraité du monde agricole (MSA et AGRICA), avoir travaillé dans l'agriculture au minimum 20 ans, avoir terminé son activité professionnelle dans le milieu agricole et vivre dans l'une des communes rurales de Gironde (Rosinvil et al., 2021).

Dans le cadre d'une étude sur les marqueurs d'imagerie dans les phases précoces des démences, un programme ancillaire de la cohorte AMI a été créé, le projet AMImage. Ce programme a débuté en 2009 et a été mis en place par la professeure Michèle Allard et l'équipe Neuro-imagerie et Cognition Humaine de l'INCLIA. Le premier passage d'IRM, appelé AMImage1, a été réalisé entre 2009 et 2011 et comptait 316 sujets. Le deuxième, appelé AMImage2, a été réalisé de 2012 à 2014 et regroupait 200 sujets. Enfin le troisième passage d'IRM, appelé AMImage3 – SoRyMA (pour Sommeil, Rythme et risque de Maladie d'Alzheimer) avait débuté en Septembre 2019 puis a été interrompu par l'épidémie de Covid-19 en Mars 2020. Les inclusions ont repris en Octobre 2021 pour se terminer en Février 2022, cette dernière étude regroupe 47 sujets (Figure 7).

Lors du deuxième passage d'IRM, le port d'un actimètre a été accepté par 118 sujets parmi les 200. Lors du troisième passage, les 47 sujets ont accepté de porter l'actimètre.

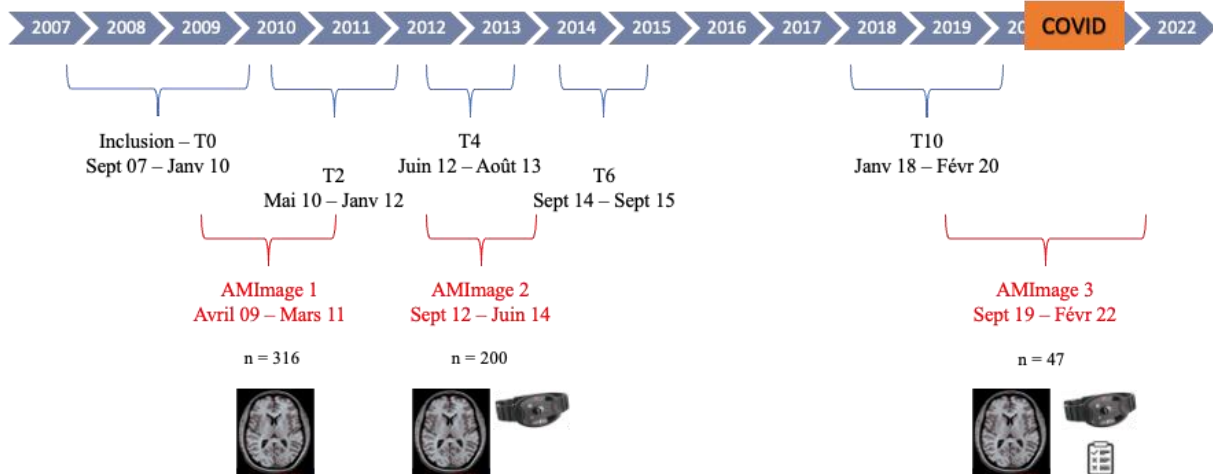


Figure 7 : Frise chronologique du protocole AMImage

Le travail expérimental de cette thèse, liant l'actimétrie à l'imagerie cérébrale, est en grande partie basé sur les données d'AMImage2 et AMImage3. Pour ce qui est de l'actimétrie, nous avons utilisé les actimètres de CamNtech, Actiwatch 7 (AW7) et Motionwatch 8 (MW8). Pour l'imagerie, des données multimodales ont été acquises, c'est-à-dire des images structurales et fonctionnelles de repos dont les séquences sont en annexe (cf. page 194).

Lors du troisième passage de la cohorte AMImage, 47 sujets ont été inclus dont 19 femmes, avec un âge moyen de 81 ± 3 ans. Après examen de leur état de santé par un consortium de médecins, cinq sujets ont été déclarés souffrants de la MA (1 possible, 4 probables). Malgré leur nombre limité, nous avons voulu les comparer aux sujets sans démence. Ces individus souffrant de la MA ne présentent pas de différence significative avec les autres sujets pour ce qui est de l'âge, du pourcentage de femmes, du niveau d'étude ou encore de l'indice de masse corporelle (IMC). Il n'y avait pas de différence de caractéristiques pour le sommeil. Pour ce qui est des paramètres du cycle veille-sommeil, seulement l'amplitude relative est significativement différente avec une amplitude relative plus élevée chez les sujets sans démence (0.891 ± 0.066 vs 0.794 ± 0.107 , $p = 0.028$, test des rangs de Wilcoxon). Cela représente un effet connu de la MA, l'amplitude relative du cycle veille-sommeil des personnes atteintes par la maladie est fortement diminuée par rapport à des pairs ne souffrant pas de démence (Ancoli-Israel, Klauber, et al., 1997).

En plus des 5 sujets atteints d'une MA, après examen des images IRM, il a été découvert qu'un sujet avait souffert d'un accident vasculaire cérébral. Un autre sujet a eu une détérioration de son cycle veille-sommeil importante en plus d'une atrophie cérébrale générale et d'une

dégradation de ces capacités cognitives. Ces 7 sujets, dont l'état de santé cérébrale s'est détérioré au-delà d'un vieillissement considéré comme normal, ont été exclus des analyses. L'enregistrement d'un actimètre ayant mal fonctionné, il nous manque les données de ce sujet. Nos analyses sur le sommeil s'appuient de fait sur 39 sujets, d'âge moyen de 82 ± 3 ans et avec un niveau cognitif normal mesuré avec le Mini Mental State Exam (MMSE) de 27 ± 2 (Folstein et al., 1975; Kalafat et al., 2003).

iv. Face au COVID

En raison de la pandémie mondiale du SARS-CoV-2, les inclusions d'AMImage3 ont été interrompues pendant 18 mois. Dans nos analyses, nous avons donc 26 sujets ayant passé l'IRM et l'actimétrie avant la pandémie et 14 sujets après. Ne sachant pas à quoi nous attendre, nous avons ajouté huit questions présentées en annexe (cf. page 194) lors de nos entretiens pour essayer de prendre en compte cet événement mondial et son impact sur la vie et le sommeil de nos sujets.

À notre grande surprise, la vie et le sommeil de nos sujets ne semblaient pas avoir été impactés par la pandémie et les confinements. La totalité des sujets a décrit un quotidien normal dans leur espace de vie.

Il est important de préciser à nouveau que notre population est composée de sujets vivant en milieu rural. Ils n'ont donc pas vécu la pression du confinement urbain avec un espace de vie réduit. Le seul manque relevé par une majorité était l'annulation des activités de groupes de type associatif, mais ils n'ont pas déclaré être vraiment affectés par cet isolement social.

Il est aussi possible que seuls les sujets ayant bien vécu cette pandémie se soient présentés pour l'entretien. Le COVID a pu ainsi augmenter de façon importante le biais de sélection en décourageant ceux et celles qui l'ont mal vécu.

Les 14 sujets « post-COVID » ont été vaccinés avec le nombre de doses recommandées au moment de leur entretien et n'avaient pas été contaminés. Cinq d'entre eux ont eu un proche malade, mais seulement une personne a « mal » vécu cet événement, les autres ont répondu « neutre » à la question « Si oui, comment avez-vous vécu cet événement ? ». À la question « Comment vous sentiez-vous pendant l'épidémie ? » sept ont répondu « mal », six ont répondu « neutre » et deux ont répondu « bien ». Seulement deux personnes ont eu « moins » d'activité qu'avant l'épidémie et deux autres personnes ont diminuée leur consommation d'alcool. Pour ce qui est du sommeil, la totalité des sujets a répondu qu'ils dormaient autant qu'avant et seulement une personne a dit que sa qualité de sommeil s'était améliorée en réponse à la question : « Est-ce que vous dormez de la même façon qu'avant l'épidémie ? ».

Nous avons comparé statistiquement les groupes pré- et post-COVID, aucune différence démographique et aucune différence sur les paramètres d'actimétrie n'a été observée (t-test, $p > 0.05$).

b. Nos données au regard de la littérature

Pour pouvoir comparer nos populations avec les données de la littérature, nous avons rassemblé des cohortes occidentales de sujets âgés (Tableau 2) telles que les cohortes : 'The Study of Osteoporotic Fractures' ou SOF (Blackwell et al., 2006), 'Rush Memory and Aging Project' ou MAP (P. Li et al., 2023), 'Osteoporotic Fractures in Men Study' ou MrOS (Blackwell et al., 2014), 'Baltimore Longitudinal Study of Aging' ou BLSA (Owusu et al., 2022), 'Sleep and Cognition Study' ou SCS (Falck et al., 2020), 'National Social Life, Health, and Aging Project' ou NSHAP (Lauderdale et al., 2014), 'UK biobank' (Henderson et al., 2021).

Tableau 2 : Caractéristiques du sommeil de différentes cohortes de sujets âgés

Populations	N	Age (années)	Femmes (%)	IMC (kg/m)	Jours d'actimétrie	TST (minutes)	SE (%)	SOL (minutes)	SF (%)	WASO (minutes)
Étude de Rotterdam	1440	65 ± 7	51	28 ± 4	7	373 ± 54	76 ± 8	18 ± 15	-	57 ± 25
EDUMA	86	80 ± 5	49	26 ± 4	8 ± 0.6	421 ± 64	81 ± 9	-	30.0 ± 12.5	64 ± 33
AMImage3	40	82 ± 3	40	26 ± 4	8 ± 0.4	431 ± 60	82 ± 7	16 ± 13	33.7 ± 11.6	70 ± 31
SOF (Blackwell 2006)	2932	84 ± 4	100	27 ± 5	4 + 0.8	402 ± 78	77 ± 12	41 ± 41	-	77 ± 48
MAP (Li 2023)	1401	81 ± 8	77	-	10 ± 1	341 ± 87	-	-	-	50 ± 16
MrOS (Blackwell 2014)	2822	76 ± 5	0	28	5 ± 0.9	384 ± 72	79	-	-	76
BLSA (Owusu 2022)	435	73 ± 10	53	27 ± 4	7	403 ± 62	84 ± 7	13 ± 13	-	48 ± 22
SCS (Falck 2020)	69	69 ± 6	77	26 ± 5	14	401 ± 51	83 ± 6	7 ± 9	31.2 ± 11.0	86 ± 34
NSHAP (Lauderdale 2014)	727	62-90	54	-	3 ± 0.6	435	82	-	14.4	39
UK Biobank (Henderson 2021)	824	59 ± 8	30	27 ± 4	5	429 ± 60	75 ± 8	-	-	-

IMC, Indice de Masse Corporelle ; SE, Efficacité de Sommeil ; SF, Index de Fragmentation ; SOL, Latence d'endormissement ; TST, Temps de Sommeil Total ; WASO, Réveils nocturnes.

i. L'Étude de Rotterdam

Dans les populations d'âge comparable (SCS, NSHAP, UK Biobank), le TST est d'au moins 30 min de plus (6h41 ; 7h15 ; 7h09 respectivement) que notre échantillon de Rotterdam. Dans les échantillons français sur lesquels nous avons travaillé dans cette thèse, AMImage3 et EDUMA, malgré leurs âges plus avancés (15-17 ans de plus) les sujets dorment en moyenne 48 à 58 min de plus (7h11 et 7h01 respectivement).

Les participants de l'Étude de Rotterdam présentent des SE plus basses (76%) que dans les cohortes SCS (Sleep and Cognition Study), NSHAP (National Social Life, Health, and Aging Project), AMImage3 et EDUMA (83% ; 82% ; 82% ; 81% respectivement). Pour ce qui est de

la latence d'endormissement, elle est proche de celle d'AMImage3 (16 min), mais plus longue que celle de la cohorte SCS (7 min).

Concernant les réveils nocturnes, cet échantillon semble avoir un sommeil moins interrompu avec moins d'une heure de WASO (56,7 min) que les cohortes SCS, AMImage3 et EDUMA (86 min ; 70 min ; 64 min respectivement). Seule la cohorte NSHAP a un WASO plus faible avec 39 min. Cependant, la valeur de WASO donnée dans ces études n'est pas rapportée au TST. En calculant le pourcentage de WASO sur le TST, nous obtenons des données légèrement différentes. Ainsi, notre échantillon de l'Étude de Rotterdam a un pourcentage de WASO de 15%, similaire à nos cohortes françaises (16 et 15%), mais toujours inférieure à celle de la SCS (21%). Le WASO de la NSHAP reste inférieur à notre échantillon de l'Étude de Rotterdam avec seulement 9% de réveils nocturnes pendant leur sommeil.

Les participants de cet échantillon de l'Étude de Rotterdam ont des durées de sommeil basses pour leur âge avec une qualité de sommeil mauvaise.

ii. Nos cohortes françaises

Le TST est de 431 minutes (soit 7h11) pour AMImage3 et 421 (soit 7h01) pour EDUMA, plus élevé que ceux observés dans des populations du même âge (SOF et MAP) mais comparable à celles de la NSHAP.

Les SE de 82 et 81% sont dans la moyenne haute des SE présentées ici, entre 75% et 84%. Pour ce qui est de la SOL et la SF, les données sont plus rares et cela complique la comparaison. Enfin, la durée des WASO est souvent relevée dans les études d'actimétrie. Nos populations ont en moyenne 70 et 64 minutes de WASO, ce qui est plus important que le WASO de NSHAP (39 minutes), la population ressemblant le plus aux nôtres en termes de sommeil.

Nos populations EDUMA et AMImage3 semblent ainsi présenter un sommeil préservé par rapport aux autres cohortes. Elles ont un WASO plus élevé que les autres, mais cela pourrait s'expliquer par un TST plus long.

2. Dans la population de l'Étude de Rotterdam

Au cours de nos travaux sur l'Étude de Rotterdam, nous nous sommes aperçus d'une dissonance entre leurs données subjectives et objectives de sommeil.

a. La dissonance entre les données subjectives et objectives du sommeil

Comme nous avons pu le voir dans la partie précédente, les participants de notre échantillon de l'Étude de Rotterdam ont un « mauvais » sommeil lorsqu'il est mesuré par actimétrie. Leur TST est inférieur aux 7h minimales recommandées par un consortium de l'Académie Américaine de la Médecine du Sommeil et de la Société de Recherche sur le Sommeil (Watson et al., 2015). Et leur SE de 76% est en dessous du seuil de 85% à partir duquel le sommeil est considéré « bon » chez les adultes et les personnes âgées (M. Ohayon et al., 2017).

Pourtant, si l'on regarde leur sommeil mesuré par PSQI, ils ont un faible score total indiquant une « bonne » qualité subjective de sommeil. Que ce soit l'échantillon complet de notre étude (4 702 personnes) ou le sous-échantillon ayant des données d'actimétrie (1 440 personnes), leur score total au PSQI est d'environ 3.5 ± 3.3 (Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques du sommeil de l'échantillon de l'Étude de Rotterdam

	Échantillon complet (N =4702)	Sous-échantillon actimétrique (N = 1440)
	Moyenne \pm SD	
PSQI		
Qualité de sommeil subjective, <i>score</i>	3.7 \pm 3.6	3.5 \pm 3.3
Actimétrie		
Temps de sommeil total, <i>heures</i>		6h13 \pm 0h54
Latence d'endormissement, <i>minutes</i>		17.9 \pm 14.8
Efficacité de sommeil, <i>pourcentage</i>		76.0 \pm 8.3
Réveils nocturnes, <i>minutes</i>		56.7 \pm 24.6

Cette dissonance n'est pas méconnue dans cette population. Dans un article de 2008, la cohorte RS-II a été utilisée pour comparer le sommeil subjectif et objectif (Van Den Berg et al., 2008). Un tiers des participants rapportaient un TST différent d'au moins une heure avec les données d'actimétrie. Dans la majorité des cas, le TST subjectif était supérieur au TST objectif. Une moins bonne qualité de sommeil était systématiquement associée à des différences absolues plus importantes. Les différences absolues moyennes diminuaient de 13.3 min par heure de TST actimétrique, augmentaient de 24.3 min par heure de SOL et diminuaient de 2.60 min par pourcentage de SE. Une moins bonne qualité subjective du sommeil (mesurée par PSQI) augmentait également le niveau de désaccord entre les mesures subjectives et les mesures objectives du TST, tout comme l'utilisation de somnifères.

Ainsi, nous pouvons nous demander si le PSQI et l'actimétrie mesurent bien la même chose. Van den Berg et al. proposent que de tels écarts ne reflètent pas une perception erronée, mais

traduisent plutôt d'un aspect de mauvaise qualité du sommeil qui n'est pas reflété par la durée du sommeil par polysomnographie, ni, très probablement, par l'actimétrie (Van Den Berg et al., 2008). S'il s'agit de deux aspects différents du sommeil, sont-ils liés de la même façon à l'état physiologique ?

Nous allons poser cette question dans l'article suivant. Est-ce que le sommeil mesuré par PSQI et par actimétrie est lié à la prévalence des vertiges dans un échantillon de l'Étude de Rotterdam ?

b. Article 1 : Sommeil et étourdissements chez les personnes d'âge moyen et âgé : une étude transversale basée sur la population

i. Introduction

Dans cet article, nous avons étudié la cooccurrence des vertiges rapportés par questionnaire et des problèmes de sommeil subjectifs et objectifs dans une population d'adultes d'âge moyen et de personnes âgées. Nous avons aussi évalué si cette cooccurrence était impactée par les caractéristiques des vertiges. C'est-à-dire si les caractéristiques perçues par les participants étaient typiques d'atteintes vestibulaires ou non.

ii. Article

*Sleep and dizziness in middle-aged and elderly persons:
A cross-sectional population-based study*

**Sanne J.W. Hoepel, Aurore Jouvencel, Anne van Linge, André Goedegebure, Ellemarije Altena,
Annemarie I. Luik**

Sleep Epidemiology 2023



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Sleep Epidemiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sleepe

Sleep and dizziness in middle-aged and elderly persons: A cross-sectional population-based study

Sanne J.W. Hoepel^a, Aurore Jouvenel^b, Anne van Linge^c, André Goedegebure^c,
Ellemarije Altena^b, Annemarie I. Luik^{a,d,*}

^a Department of Epidemiology, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands

^b Université de Bordeaux, CNRS UMR 5287, INCIA, Bordeaux, France

^c Department of Otolaryngology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

^d Trimbos Institute, The Netherlands Institute of Mental Health and Addiction, Utrecht, The Netherlands

ARTICLE INFO

Keywords:
Sleep
Dizziness
Vestibular
Actigraphy
Epidemiology

ABSTRACT

Objectives: Dizziness is a physical and mental burden that affects 33% of the population at age 70. Research in clinical samples suggests that poor sleep may contribute to dizziness complaints, but this has yet to be determined in the general population. We assessed the association of self-reported and actigraphy-estimated sleep with dizziness in a population-based sample.

Methods: Data of 4702 participants from the population-based Rotterdam Study, included between 2011 and 2014, were analyzed (mean age: 65.8 years, 55.7% women). Sleep quality was measured with the Pittsburgh Sleep Quality Index. Experience of dizziness and associated characteristics were self-reported, characteristics were categorized as vestibular or non-vestibular. A subsample of 1440 participants (mean age: 64.9 years, 51.3% women) wore an actigraph for a median of 7 days to allow objective estimation of total sleep time, sleep efficiency, sleep onset latency, and wake after sleep onset. We used logistic regression to assess the associations between different sleep parameters and dizziness.

Results: Poor self-reported sleep quality was associated with more dizziness ($OR = 1.065$, 95% CI: 1.043 to 1.087). This effect size was somewhat larger for dizziness with non-vestibular characteristics ($OR = 1.108$, 1.069 to 1.149) than for dizziness with vestibular characteristics ($OR = 1.062$, 0.988 to 1.142). Actigraphy-estimated sleep parameters were not associated with dizziness.

Conclusions: A poor self-reported sleep quality is associated with more dizziness in a population-based sample of middle-aged and elderly persons. We encourage clinicians to assess sleep quality in patients presenting with dizziness, and vice versa.

Introduction

Dizziness is a physical and mental health burden that is highly prevalent in middle-aged and elderly persons, affecting 36% of women and 29% of men at age 70 [19]. Dizziness can strongly affect daytime functioning, lead to falls and accidents, and decrease quality of life overall [11]. Literature from clinical studies suggests that poor sleep might be a contributing factor to dizziness [20]. Patients with vestibular disorders such as benign paroxysmal positional vertigo or Meniere's disease have a poorer self-reported quality of sleep [20,25], and a poorer sleep quality is associated with more severe dizziness symptoms in these patients [34].

Conversely, sleep problems have been associated with vestibular problems. For example, patients with insomnia suffered more from simulator sickness than those without insomnia in a driving simulation experiment [3]. Experimentally induced sleep deprivation has been associated with postural instability [14]. Due to the common occurrence of poor sleep [31] and dizziness [19], population-based studies investigating the link between the two are particularly warranted. So far, two population-based studies have reported that both a long and short self-reported sleep duration were associated with higher odds of dizziness [1,16]. The association with objective estimates of sleep in population-based samples remains unclear however. Moreover, previous studies primarily included patients with dizziness due to a vestibular

* Corresponding author at: Department of Epidemiology, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, PO Box 2040, 3000 CA Rotterdam, the Netherlands.
E-mail address: a.luik@erasmusmc.nl (A.I. Luik).

<https://doi.org/10.1016/j.sleepe.2023.100066>

Available online 2 September 2023

2667-3436/© 2023 The Author(s). Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

condition; studies in patients with dizziness in the absence of a known vestibular disorder are scarce. One study investigating data from patients attending a vestibular clinic shows that patients with dizziness but without a specific vestibular disorder diagnosis reported worse sleep quality than those who did have a vestibular disorder diagnosis [20]. In the general population, more than half of the people with dizziness are not diagnosed with a vestibular disorder [26], which might make sleep particularly interesting to study as a potentially modifiable target to reduce dizziness.

In this study, we assessed the cross-sectional association of sleep, measured subjectively by self-report and objectively by actigraphy, with dizziness in a population-based sample of middle-aged and elderly persons. We expected poorer sleep to be associated with more dizziness. Additionally, we explored whether associations differed for dizziness with vestibular characteristics (e.g. vertigo and disequilibrium) and dizziness with non-vestibular characteristics (e.g. presyncope and lightheadedness) [29], as patients with dizziness without a specific vestibular disorder diagnosis reported worse sleep quality than those who did have a vestibular disorder diagnosis [20]. Based on the above described literature, we expected sleep to be poorer in the group reporting dizziness without vestibular characteristics.

Methods

Study design and participants

Rotterdam study

The current study was embedded within the population-based Rotterdam Study, an ongoing prospective cohort of middle-aged and elderly persons in Rotterdam, the Netherlands. This cohort aims to investigate determinants and consequences of aging and age-related disease. For more details on this study, see Ikram et al. [17].

Between February 2011 and June 2014, 5015 participants of the Rotterdam Study were interviewed at home. Of those, data of 313 participants did not contain information on sleep or dizziness and were excluded, leaving data of 4702 participants containing information on self-reported sleep and dizziness. A subsample of 2005 participants was invited to participate in an actigraphy study to objectively estimate sleep, 1770 agreed (88.3%). Of those, 63 participants did not return their actigraph, while data of 167 participants was incomplete (<4 complete nights of actigraphy and sleep diary) or invalid, resulting in a final sample of 1440 participants with data on actigraphy-estimated sleep and dizziness.

The Rotterdam Study has been approved by the Medical Ethics committee of the Erasmus MC (registration number MEC 02.1015) and by the Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport (Population Screening Act WBO, license number 1,071,272–159,521-PG) and has been entered into the Netherlands National Trial Register (NTR; www.trialregister.nl) and the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP; www.who.int/ictrp/network/primary/en/) under shared catalog number NTR6831. All participants provided written informed consent to participate in the study.

Measurements

Self-reported sleep quality

A Dutch version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used to assess sleep quality. This 19-item questionnaire, evaluating seven different components of sleep quality, has shown strong reliability and validity for assessing sleep complaints in population-based samples [10,24]. The global PSQI score (range 0 - 21) is calculated using the sum of all these components, where higher scores indicate poorer sleep quality. If only 6 valid PSQI component scores were available, a weighted sum score was calculated in the current study. If less than 6 components were available, the score was treated as missing data.

Actigraphy-estimated sleep

For the actigraphy data collection, participants wore an actigraph, either an Actiwatch 4 (Cambridge Technology, Cambridge, UK) or a GeneActiv (Activinsights Ltd, Kimbolton, Cambridgeshire, UK). Participants were instructed to wear the actigraph continuously for 7 consecutive days and nights on their non-dominant wrist. Participants wearing the Actiwatch were instructed to remove it when performing water-based activities (e.g. showering, swimming). A validated algorithm [35] was used to pre-analyze the tri-axial data collected with the GeneActiv to ensure comparability with the one-axial data collected with the Actiwatch. Sleep was then determined with an algorithm validated against polysomnography using a threshold of 20 counts [21]. Actigraphy data were supplemented with records from a sleep diary kept by each participant, or the actigraph marker button if the sleep diary was missing, to indicate the clock time participants went to bed (bedtime) and got out of bed (get-up time). We calculated four sleep parameters. First, total sleep time (hours) was calculated as time scored as sleep between sleep onset and wake-up time. Second, sleep efficiency (%) was defined as the ratio of total sleep time to time between bedtime and get-up time multiplied by 100. Third, sleep onset latency (minutes) was calculated as the time between bedtime and sleep onset. Lastly, wake after sleep onset (minutes) was calculated as the time scored as wake between sleep onset and wake-up time. Extreme outliers in actigraphy-estimated variables were characterized as values that were four times the standard deviation smaller or larger than the mean and were capped at the extreme value.

Dizziness

During the interview, participants were asked whether they ever experienced dizziness. Participants were categorized as 'experiencing dizziness' when they reported dizziness 'sometimes' or 'more often', while those indicating 'rarely' or 'never' were classified as 'not experiencing dizziness'. Participants were additionally asked about what sensations and triggers they associated with their dizziness. In Table A.1 an overview of these characteristics of dizziness as described by participants is provided, categorized as either vestibular or non-vestibular. This categorization was performed based on literature [27,29,32] and overseen by an ENT expert (AvL). Vestibular characteristics of dizziness roughly correspond with the dizziness subtypes vertigo and disequilibrium [29], whereas the non-vestibular characteristics relate to presyncope and lightheadedness. We classified those that only reported vestibular characteristics as having 'dizziness with vestibular characteristics', participants only reporting non-vestibular characteristics were classified as having 'dizziness with non-vestibular characteristics'. Participants reporting both vestibular and non-vestibular characteristics were classified as 'dizziness mixed'.

Other variables

Based on the principles of confounder selection [39] and previous literature [1,13], the following measures were included as confounders: age, sex, education, smoking, alcohol intake, psycholeptic medication use, body mass index (BMI), systolic blood pressure, restless legs syndrome (RLS), possible sleep apnea, anxiety and depressive symptoms. All variables were assessed during the home interview, except for BMI and systolic blood pressure, which were measured during a research center visit.

Education level was categorized into primary, lower, intermediate and higher education [33]. Smoking was categorized as current, past or never. Average alcohol intake during the past year was calculated in g/day. Psycholeptic medication use in the past week was assessed during the home interview and included Anatomical Therapeutics Classification code N05B (anxiolytics) and N05C (hypnotics and sedatives). BMI was calculated using height and weight (kg/m^2), measured on calibrated scales without shoes and heavy clothing. Systolic blood pressure was measured twice at the right arm while in a sitting position, the mean was used (mmHg). Presence of RLS was assessed during the home interview

with 4 standard questions based on the International RLS Study Group criteria [2,15]. Participants were categorized as having possible sleep apnea when they reported breathing pauses at least 1–2 nights per week or when they reported both breathing pauses occasionally and snoring for at least 2 nights per week on the PSQI [12]. Anxiety was measured using one subscale of the Hospital Anxiety and Depression Scale [41]. The score ranges between 0 and 21 and scores of 8 and higher indicate clinically relevant anxiety symptoms [41]. Depressive symptoms were assessed with the Center for Epidemiological studies Depression Scale [30]. The score ranges between 0 and 60 and scores of 16 and higher indicate clinically relevant depressive symptoms [5].

Statistical Analyses

Differences between the full sample and the actigraphy-subsample were tested using t-tests for numerical variables and χ^2 -tests for categorical variables. To assess the association of sleep with dizziness, we modeled five separate logistic regressions with self-reported sleep quality, total sleep time, sleep efficiency, sleep onset latency and wake after sleep onset as the exposure and dizziness as the outcome. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated for each exposure. Associations were assessed in two models: model 1 adjusted for age and sex; model 2 additionally adjusted for education, smoking, alcohol intake, psycholeptic medication use, BMI, systolic blood pressure, RLS, possible sleep apnea, anxiety and depressive symptoms. Additionally, we categorized total sleep time in short sleep (< 6 hrs), normal sleep (6–8 hrs) and long sleep (> 8 hrs) and entered this as the exposure in a separate logistic regression model to allow assessment of a u-shaped association, comparable with previous literature [1]. We assessed the robustness of these associations by rerunning these analyses in a sample excluding participants with clinically relevant anxiety or depressive symptoms, as these could be a shared cause. Furthermore, we performed our analysis stratified for sex in order to investigate whether the association between sleep and dizziness was modified by sex. Lastly, to explore the association of sleep with dizziness with vestibular and non-vestibular characteristics, we used multinomial regressions. ‘No dizziness’ was used as the reference category. For those that were categorized in the mixed phenotype group, we could not sufficiently determine whether their symptoms were the result of vestibular disturbances or not and therefore chose not to report on this category. Due to the exploratory nature of this analysis and limited statistical power, only self-reported sleep quality was studied as an exposure and associations were only adjusted for age and sex. Missing data occurred in nine covariates and ranged from 0.2% to 20.1% (median 0.6%). Missing covariates were imputed using the Multivariate Imputation by Chained Equations algorithm [38]; 25 imputed datasets and 25 iterations were used. For all confirmatory analyses, *p*-values were family-wise corrected for multiple testing using false-discovery rate correction [6]. All analyses were performed using R version 3.6.3 [36].

Results

Study characteristics

Characteristics of the full study sample and of the subsample with actigraphy data available are presented in Table 1. A total of 1084 (23.1%) participants reported experiences of dizziness. Of those reporting dizziness, 50 persons (4.6%) were categorized as dizziness with vestibular characteristics, 206 persons (19.0%) were categorized as reporting dizziness with non-vestibular characteristics, and 828 (76.4%) reported both vestibular and non-vestibular characteristics. The actigraphy subsample differed significantly from the full sample as the group on average had a lower age (64.9 vs. 65.8, $p < 0.001$), contained fewer women (51.3% vs. 55.7%, $p = 0.003$), had less current smokers (11.7% vs. 14.3%, $p = 0.004$), and the use of psycholeptic medication was lower in the actigraphy subsample (7.4% vs. 9.4%, $p = 0.02$).

Table 1

Characteristics of the full sample and actigraphy subsample.

	Full sample (N = 4702)	Actigraphy subsample (N = 1440)	T or χ^2 (df)	p value
	Mean \pm SD or N (%)			
Age, years	65.8 \pm 7.9	64.9 \pm 7.1	3.79 (2611)	< 0.001
Women, n (%)	2620 (55.7)	738 (51.3)	8.71 (1)	0.003
Education n (%)			4.73 (3)	0.19
Primary education	360 (7.7)	102 (7.1)		
Low education	1815 (38.6)	521 (36.2)		
Intermediate education	1357 (28.9)	429 (29.8)		
High education	1142 (24.3)	382 (26.5)		
Smoking n (%)			10.62 (2)	0.004
Never	1605 (34.1)	466 (32.4)		
Past	2417 (51.4)	804 (55.8)		
Current	671 (14.3)	168 (11.7)		
Alcohol use, gr/day	7.7 \pm 8.7	8.0 \pm 8.9	1.12 (2346)	0.26
Psycholeptic medication use, n (%)	443 (9.4)	106 (7.4)	5.50 (1)	0.02
Body mass index, kg/m ²	27.6 \pm 4.4	27.6 \pm 4.2	0.09 (2560)	0.93
Systolic blood pressure, mmHg	140.1 \pm 21.0	139.9 \pm 20.7	0.41 (2512)	0.68
Restless legs syndrome, n (%)	568 (12.1)	186 (12.9)	0.62 (1)	0.43
Possible sleep apnea, n (%)	450 (9.6)	149 (10.4)	0.31 (1)	0.58
Anxiety symptoms, score	2.8 \pm 3.2	2.7 \pm 3.1	0.89 (2467)	0.37
Depressive symptoms, score	5.6 \pm 7.3	5.2 \pm 6.8	1.51 (2526)	0.13
Dizziness, n (%)	1084 (23.1)	315 (21.9)	0.81 (1)	0.37
with vestibular characteristics	50 (1.1)	15 (1.0)		
with non-vestibular characteristics	206 (4.4)	46 (3.2)		
Self-reported sleep quality, score	3.7 \pm 3.6	3.5 \pm 3.3	1.91 (2548)	0.06
Actigraphy				
Time between interview and actigraphy, weeks		20.7 \pm 24.7		
Duration actigraphy measurement, days		7 [6–7] ^a		
Sleep duration, hours: minutes		6:13 \pm 0:54		
Sleep onset latency, minutes		17.9 \pm 14.8		
Sleep efficiency, percentage		76.0 \pm 8.3		
Wake after sleep onset, minutes		56.7 \pm 24.6		

Missingness in all covariates was < 1%, except for BMI (8.6%), systolic blood pressure (9.3%) and possible sleep apnea (20.1%). Descriptive statistics were calculated before imputation. Test statistics and P values represent comparison between the full sample and the actigraphy subsample, using t-tests for numerical variables and χ^2 -tests for categorical variables. ^aMedian [interquartile range]

Association between sleep and dizziness

A poor self-reported sleep quality was associated with higher odds of dizziness (OR = 1.065, 95% CI: 1.043 to 1.087, $p < 0.001$) while adjusting for confounders (Table 2). Actigraphy-estimated sleep parameters were not statistically significantly associated with dizziness and effect sizes were small (Table 2). Total sleep time was additionally not associated with dizziness when categorized (data not shown). When excluding persons with clinically relevant anxiety and/or depressive symptoms from the sample, the effect size of the association between

Table 2
Association between dizziness complaints and several measures of sleep.

Sleep measure	Dizziness					
	Model 1			Model 2		
	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>
Sleep quality (<i>N</i> = 4702)	1.108	1.088, 1.129	< 0.001	1.065	1.043, 1.087	< 0.001
Total sleep time (<i>N</i> = 1440)	0.969	0.839, 1.119	0.80	0.981	0.847, 1.136	0.80
Sleep efficiency (<i>N</i> = 1440)	0.985	0.970, 1.000	0.18	0.989	0.973, 1.004	0.35
Sleep onset latency (<i>N</i> = 1440)	1.005	0.997, 1.014	0.41	1.002	0.993, 1.010	0.80
Wake after sleep onset (<i>N</i> = 1440)	1.002	0.997, 1.007	0.73	1.001	0.996, 1.006	0.80

Model 1 was adjusted for age and sex; Model 2 was additionally adjusted for education, smoking, alcohol, psycholeptic medication use, BMI, systolic blood pressure, restless legs syndrome, possible sleep apnea, anxiety and depression; OR: Odds Ratio; *p*-values were corrected for multiple testing using false discovery rate correction.

sleep quality and dizziness was smaller (*OR* = 1.048, 95% CI: 1.022 to 1.075, *p* = 0.001), but remained significant (Table A.2). Actigraphy-estimated sleep was in this sample again not associated with dizziness. Sex-stratified analyses showed that a poor self-reported sleep quality was associated with higher odds of dizziness in both men (*OR* = 1.082, 95% CI: 1.038 to 1.127, *p* = 0.001) and women (*OR* = 1.057, 95% CI: 1.031 to 1.083, *p* < 0.001), with a slightly larger effect size in men. Actigraphy-estimated sleep was not associated with dizziness in men or women (Table A.3).

Association between sleep and dizziness with vestibular and non-vestibular characteristics

A poor self-reported sleep quality was associated with higher odds of dizziness with non-vestibular characteristics (*OR* = 1.108, 1.069 to 1.149, *p* < 0.001, reference no dizziness, see Table 3). The effect size was slightly larger than for the overall analyses. The association between sleep quality and dizziness with vestibular characteristics was not significant but had an effect size similar to the overall analyses (*OR* = 1.062, 0.988 to 1.142, *p* = 0.102).

Discussion

In this population-based study, we demonstrated that poor self-reported sleep quality is associated with more dizziness, but that actigraphy-estimated sleep parameters are not associated with dizziness in middle-aged and elderly persons. This association was stronger for non-vestibular dizziness complaints.

The association between lower sleep quality and more dizziness is in line with several clinical studies that have shown that patients visiting a vestibular clinic with complaints of dizziness have worse sleep quality [20,25,34]. We extend previous literature by showing that poor sleep is

Table 3
Association between sleep quality and two dizziness subtypes.

Sleep quality (<i>N</i> = 4702)	Dizziness with vestibular characteristics (<i>n</i> = 50)			Dizziness with non-vestibular characteristics (<i>n</i> = 206)		
	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>
	1.062	0.988, 1.142	0.10	1.108	1.069, 1.149	< 0.001

Associations were estimated using multinomial regression, corrected for age and sex; reporting no dizziness is considered as the reference category; OR: odds Ratio

associated with dizziness in the general population, where complaints of poor sleep and dizziness are common. Previously, symptoms of anxiety and depression have been suggested to confound this association, as poor sleep and dizziness are both related to these mental health symptoms [9,28,37,40]. We show that self-reported sleep quality is associated with more dizziness, independent of symptoms of anxiety and depression. This association was also present in those without clinical levels of anxiety or depressive symptoms, which suggests that the link between poor self-reported sleep quality and dizziness is robust for confounding by mental health complaints. Our results emphasize the need to screen for sleep complaints in patients reporting dizziness, and vice versa, dizziness in patients with poor sleep, particularly as both can have a strong impact on quality of life [22,26].

We want to emphasize that we do not observe an association of the actigraphy-estimated sleep parameters sleep duration, sleep efficiency, sleep onset latency and wake after sleep onset with dizziness. Two previous population-based studies reported that self-reported longer and shorter sleep duration were associated with higher odds of dizziness [1, 16]. Our results do not confirm this finding with actigraphy-estimated sleep duration, which might be explained by differences between the subjective experience and physiological process of sleep. Self-reported sleep duration has also been shown to be a biased estimate [4,8]. This suggests that dizziness is associated primarily with sleep experience and not with objective estimates of sleep. Future studies that include polysomnography should further investigate this, since actigraphy is limited and cannot give insight into characteristics of sleep architecture stages or EEG power spectra for example. Moreover, associations with objective sleep estimates may exist in younger or clinical samples.

Several potential mechanisms describe how poor sleep might contribute to dizziness. Neuro-anatomical connections have been reported between orexinergic neurons, which play a role in sleep regulation, and vestibular nuclei [7]. Moreover, vestibular compensation may partly rely on neuroplasticity [7], in which sleep plays an essential role [23]. Poor sleep can also be hypothesized to play a contributing role to the perpetuation of dizziness in the absence of a vestibular disorder [32]. In our study, the association between poor sleep quality and dizziness was stronger for dizziness complaints with non-vestibular characteristics. This is in line with the observation by [20] that among patients attending a vestibular clinic, those with psychogenic and 'other' dizziness, who are patients in whom a clear cause for their dizziness has not been found, report worse sleep quality than those who have dizziness combined with a vestibular disorder. This emphasizes that sleep might play a role in the development of non-vestibular symptoms of dizziness. However, the cross-sectional nature of this analysis and previous evidence does not allow for any inference on the directionality or causality of the found associations. The association could also be vice versa, dizziness affecting sleep, or bidirectional [7]. Future studies with a longitudinal design are needed to disentangle the directionality and mechanisms of the association between poor sleep and dizziness.

Some limitations of this study should be mentioned. First, data on dizziness and sleep quality were measured via self-reported measures which may have led to shared method bias. Second, interpretation of our exploratory analysis focusing on vestibular and non-vestibular characteristics is limited as we were underpowered to adjust for multiple important confounding factors in that specific analysis, most importantly anxiety and depression. Third, the cause of dizziness can only be determined with certainty following functional assessment of the vestibular system. Future population-based studies investigating dizziness could improve by incorporating functional tests of the vestibular system and obtaining information on the duration and impact of symptoms on daily life functioning, for example by using validated questionnaires such as the Dizziness Handicap Inventory [18]. Important strengths of the current study are the population-based approach and combination of self-reported and objective measures of sleep.

Conclusion

A lower self-reported sleep quality was cross-sectionally associated with more dizziness in a population-based sample of middle-aged and elderly adults. This suggests, that independent of whether this is a causal association, sleep is important to assess in those presenting with dizziness, especially in those with dizziness in the absence of a vestibular disorder diagnosis, as both sleep and dizziness are known to impact quality of life.

Funding

The Rotterdam Study is funded by Erasmus Medical Center and Erasmus University, Rotterdam, Netherlands Organization for the Health Research and Development (ZonMw), the Research Institute for Diseases in the Elderly (RIDE), the Ministry of Education, Culture and Science, the Ministry for Health, Welfare and Sports, the European Commission (DG XII), and the Municipality of Rotterdam.

This work was supported by the Van Gogh Programme, a Franco-Dutch Hubert Curien partnership, which is supported by the French Ministry of Europe and Foreign Affairs, the French Ministry of National Education and the French Ministry of Higher Education and Research and the Dutch Ministry of Education, Culture and Science [VGP.20/00021].

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

The authors are grateful to the study participants, the staff from the Rotterdam Study and the participating general practitioners and pharmacists.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.sleepe.2023.100066.

References

- [1] Albathi M, Agrawal Y. Vestibular vertigo is associated with abnormal sleep duration. *J Vestib Res* 2017;27(2-3):127–35.
- [2] Allen RP, Picchiotti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J, Restless Legs Syndrome, D., Epidemiology workshop at the National Institutes of H., & International Restless Legs Syndrome Study, G.. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4(2):101–19.
- [3] Altena E, Daviaux Y, Sanz-Arigita E, Bonhomme E, de Sevin É, Micoulaud-Franchi JA, Bioulac S, Philip P. How sleep problems contribute to simulator sickness: preliminary results from a realistic driving scenario. *J Sleep Res* 2019;28(2):e12677.
- [4] Baillet M, Cosin C, Schweitzer P, Pérès K, Catheline G, Swendsen J, Mayo W. Mood influences the concordance of subjective and objective measures of sleep duration in older adults. *Front Aging Neurosci* 2016;8:181.
- [5] Beekman AT, Deeg DJ, Van Limbeek J, Braam AW, De Vries MZ, Van Tilburg W. Criterion validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D): results from a community-based sample of older subjects in the Netherlands. *Psychol Med* 1997;27(1):231–5.
- [6] Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Ser B* 1995;57(1):289–300. <http://www.jstor.org/stable/2346101>.
- [7] Besnard S, Tighilet B, Chabbert C, Hitier M, Toulouse J, Le Gall A, Machado ML, Smith PF. The balance of sleep: Role of the vestibular sensory system. *Sleep Med Rev* 2018;42:220–8.
- [8] Bianchi MT, Thomas RJ, Westover MB. An open request to epidemiologists: please stop querying self-reported sleep duration. *Sleep Med* 2017;35:92–3.
- [9] Bigelow RT, Semenov YR, du Lac S, Hoffman HJ, Agrawal Y. Vestibular vertigo and comorbid cognitive and psychiatric impairment: the 2008 National Health Interview Survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(4):367–72.
- [10] Buysse DJ, Reynolds 3rd CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28(2):193–213.
- [11] de Moraes SA, Soares WJ, Rodrigues RA, Fett WC, Ferrioli E, Perracini MR. Dizziness in community-dwelling older adults: a population-based study. *Braz J Otorhinolaryngol* 2011;77(6):691–9.
- [12] Fogelholm M, Kronholm E, Kukkonen-Harjula K, Partonen T, Partinen M, Härmä M. Sleep-related disturbances and physical inactivity are independently associated with obesity in adults. *Int J Obes* 2007;31(11):1713–21.
- [13] Gassmann KG, Rupperecht R, Group IZGS. Dizziness in an older community dwelling population: a multifactorial syndrome. *J Nutr Health Aging* 2009;13(3):278–82.
- [14] Gomez S, Patel M, Berg S, Magnusson M, Johansson R, Fransson PA. Effects of proprioceptive vibratory stimulation on body movement at 24 and 36h of sleep deprivation. *Clinic Neurophysiol* 2008;119(3):617–25. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.10.058>.
- [15] Hanewinkel R, Maksimovic A, Verlinden VJ, van der Geest JN, Hofman A, van Doorn PA, Boon AJ, Tiemeier H, Ikram MA. The impact of restless legs syndrome on physical functioning in a community-dwelling population of middle-aged and elderly people. *Sleep Med* 2015;16(3):399–405.
- [16] Hwang SH, Kang JM, Seo JH, Han KD, Joo YH. The association between sleep duration and dizziness in Korean Women: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Korean Med Sci* 2019;34(33):e226.
- [17] Ikram MA, Brusselle G, Ghanbari M, Goedegebure A, Ikram MK, Kavousi M, Kieboom BCT, Klaver CCW, de Kneegt RJ, Luik AI, Nijsten TEC, Peeters RP, van Rooij FJA, Stricker BH, Uitterlinden AG, Vernooij MW, Voortman T. Objectives, design and main findings until 2020 from the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol* 2020;35(5):483–517. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00640-5>.
- [18] Jacobson GP, Newman CW. The development of the Dizziness Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116(4):424–7.
- [19] Jönsson R, Sixt E, Landahl S, Rosenhall U. Prevalence of dizziness and vertigo in an urban elderly population. *J Vestib Res* 2004;14(1):47–52.
- [20] Kim SK, Kim JH, Jeon SS, Hong SM. Relationship between sleep quality and dizziness. *PLoS One* 2018;13(3):e0192705.
- [21] Kushida CA, Chang A, Gadkary C, Guilleminault C, Carrillo O, Dement WC. Comparison of actigraphic, polysomnographic, and subjective assessment of sleep parameters in sleep-disordered patients. *Sleep Med* 2001;2(5):389–96.
- [22] Kyle SD, Morgan K, Espie CA. Insomnia and health-related quality of life. *Sleep Med Rev* 2010;14(1):69–82.
- [23] Lanza G, DelRosso LM, Ferri R. Sleep and homeostatic control of plasticity. *Handb Clin Neurol* 2022;184:53–72.
- [24] Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2016;25:52–73.
- [25] Nakayama M, Suzuki M, Inagaki A, Takemura K, Watanabe N, Tanigawa T, Okamoto K, Hattori H, Brodie H, Murakami S. Impaired quality of sleep in Ménière's disease patients. *J Clin Sleep Med* 2010;6(5):445–9.
- [26] Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Lezius F, Feldmann M, Lempert T. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2118–24.
- [27] Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, Lempert T. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology* 2005;65(6):898–904.
- [28] Papadimitriou GN, Linkowski P. Sleep disturbance in anxiety disorders. *Int Rev Psychiatry* 2005;17(4):229–36.
- [29] Post RE, Dickerson LM. Dizziness: a diagnostic approach. *Am Fam Physician* 2010;82(4):361–8, 369.
- [30] Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977;1(3):385–401. <https://doi.org/10.1177/014662167700100306>.
- [31] Sivertsen B, Krokstad S, Øverland S, Mykletun A. The epidemiology of insomnia: associations with physical and mental health. The HUNT-2 study. *J Psychosom Res* 2009;67(2):109–16.
- [32] Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Jacob R, Strupp M, Brandt T, Bronstein A. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res* 2017;27(4):191–208.
- [33] Statistics, U. I. f.. International standard classification of education: ISCED 2011. Montreal: UIS; 2012. p. 85.
- [34] Sugaya N, Arai M, Goto F. The effect of sleep disturbance in patients with chronic dizziness. *Acta Otolaryngol* 2017;137(1):47–52.
- [35] te Lindert BH, Van Someren EJ. Sleep estimates using microelectromechanical systems (MEMS). *Sleep* 2013;36(5):781–9.
- [36] Team, R. C. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing; 2020. In (Version 3.6.3).
- [37] Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry* 2005;66(10):1254–69.
- [38] van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* 2011;45(3):1–67. <https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03>.

- [39] VanderWeele TJ. Principles of confounder selection. *Eur J Epidemiol* 2019;34(3): 211–9.
- [40] Yardley L. Overview of psychologic effects of chronic dizziness and balance disorders. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33(3):603–16.
- [41] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361–70.

iii. Conclusion

En résumé, dans cet échantillon de l'Étude de Rotterdam, il y a bien une dissonance entre sommeil subjectif et objectif. Cela corrobore les résultats déjà présents dans la littérature. De plus, dans l'article présenté ci-dessus, nous avons pu observer que seule la qualité de sommeil subjective était en lien avec la présence de vertiges chez des personnes d'âge moyen et âgé. Cela n'était pas dû à l'état mental de ces sujets, car les symptômes d'anxiété et de dépression ont été utilisés comme variables confondantes.

En ce qui concerne les différences de sexes, les femmes ont une prévalence de vertiges significativement plus importante que les hommes dans notre population (28.4% vs 16.4%) confirmant les données de la littérature. Le sexe était une variable confondante dans nos modèles, mais nous avons aussi réalisé des analyses stratifiées par sexe. Les résultats principaux sont retrouvés séparément chez les femmes et chez les hommes avec des odds ratio similaires. Il n'apparaît donc pas de différence de sexe dans cette relation.

3. Dans la population AMImage3

Nous nous sommes ensuite posés cette question de la concordance ou discordances des données de sommeil en fonction de la méthode chez les sujets âgés cognitivement normaux de l'échantillon AMImage3 en excluant les individus ayant des pathologies neurologiques (MA, Accident vasculaire cérébral, Atrophie majeure). Nous avons donc un échantillon de 39 individus pour l'analyse du sommeil.

a. PSQI vs actimétrie

Durant la passation, avant la réalisation de l'examen d'IRM, nous avons pu présenter l'actimétrie aux participants et leur faire remplir le PSQI. Nous analyserons dans un premier temps leur score total avant d'étudier les données brutes de SOL et de TST relevées dans le PSQI.

i. Score total au PSQI

En moyenne, le score total au PSQI était de 6.0 ± 3.3 avec des scores allant de 1 à 14. Ces résultats corroborent des données récoltées en France à Saint-Étienne sur un échantillon regroupant 272 personnes âgées d'environ 74.8 ± 1.1 ans qui présentaient un PSQI moyen de 6.6 ± 3.5 (Saint-Martin et al., 2012). Contrairement à l'échantillon de Buyse et al., 1991, notre population et la cohorte de Saint-Étienne rapportent une mauvaise qualité de sommeil.

Les hommes avaient en moyenne un score de 5.2 ± 2.9 , allant de 1 à 14 et les femmes avaient en moyenne un score de 7.2 ± 3.5 , allant de 1 à 12. La différence hommes – femmes n'est qu'une tendance dans notre population ($p = 0.071$). Dans un échantillon de 44 Américains âgés de plus de 80 ans, [Buysse et al., 1991](#) rapportent un score total au PSQI de 4.4 pour les hommes ($n = 20$) et 5.1 chez les femmes ($n = 24$) sans différence significative entre ces groupes. Dans une étude sur un large échantillon d'âge moyen de 68 ans de l'Étude de Rotterdam, un score total de 2.6 pour les hommes ($n=460$) et de 4.6 pour les femmes ($n=496$) est rapporté ([van den Berg et al., 2009](#)). La différence de sexe dans cette étude est significative ($p < 0.001$). Nous avons retrouvé la même différence de score dans notre échantillon de l'Étude de Rotterdam (2.7 ± 2.9 pour les hommes et 4.6 ± 3.9 pour les femmes, $p < 0.001$). Dans la cohorte SOF (décrite en page 56), un échantillon de 2 968 femmes américaines âgées en moyenne de 83.4 ± 3.7 rapportaient un score au PSQI de 6.3 ± 3.6 ([Beaudreau et al., 2012](#)). Cette différence de scores au PSQI entre les sexes est retrouvée dans la plupart des études menées sur de larges échantillons ([L. Li et al., 2019](#); [Ulander et al., 2021](#); [van den Berg et al., 2009](#)), ce qui valide la différence observée dans notre petit échantillon.

Nous n'avons pas trouvé d'effet du niveau d'étude, de l'âge ou de l'IMC sur le score total au PSQI dans notre population. Notre échantillon n'a pas beaucoup de variabilité pour ce qui est de l'âge, ce qui pourrait expliquer qu'on ne retrouve pas d'effet de l'âge sur la qualité subjective du sommeil ([Kocevaska et al., 2021](#)).

ii. Comparaison du score total au PSQI avec l'actimétrie

Dans notre population, nous n'observons aucun lien entre le score total au PSQI et les paramètres moyens d'actimétrie ($p > 0.1$). Il n'y a pas de consensus clair dans la littérature sur la relation entre le sommeil subjectif via le PSQI avec le sommeil objectif via l'actimétrie. Dans un article de 2006, [Grandner et al.](#) ont analysé le sommeil de 53 sujets âgés d'environ 66 ans (entre 59 et 75 ans) avec le PSQI et l'actimétrie ([Grandner et al., 2006](#)). Ils n'ont trouvé aucun lien entre le score total au PSQI (en moyenne : 3.9) et les variables suivantes : SE, TST, WASO et SOL. Une absence de relation entre les deux types de mesure a également été rapportée pour une population plus jeune (26 ans en moyenne, [Jackowska et al., 2016](#)).

Dans une autre étude de 2022, [Zak et al.](#) démontrent que chez 71 femmes américaines entre 40 et 50 ans, le score global au PSQI (en moyenne : 6.4 ± 3.1) est inversement corrélé avec la SE (en moyenne : 89.2 ± 10.4 ; $r = -0.31$; $p < 0.05$) et corrélé au pourcentage de WASO (en

moyenne : 9.0 ± 11.2 ; $r = 0.34$; $p < 0.01$) (Zak et al., 2022). Cependant, dans cette étude, il n'y a que deux nuits d'enregistrement d'actimétrie, ce qui n'est pas suffisant pour mesurer la majorité des variables actimétriques. Une étude de Falck et al. a testé pour l'actimétrie la fiabilité des mesures du sommeil (Falck et al., 2020). Des analyses de Spearman-Brown indiquent que pour des adultes d'environ 69 ans en bonne santé, pour avoir une fiabilité de 0.80 (coefficient de corrélation d'interclasse), il faut 5 jours d'enregistrement pour la durée de sommeil, 4 jours pour l'index de fragmentation, 3 jours pour l'efficacité de sommeil, 9 jours pour la latence d'endormissement et 3 jours pour les éveils nocturnes.

Étant donné la grande variabilité interindividuelle du sommeil subjectif en fonction des différentes populations et du nombre de variables confondantes (dépression : [Paudel et al., 2008](#); [Smagula et al., 2016](#), anxiété : [Cox & Olatunji, 2016](#); [Gould et al., 2016](#), culture : [Adenekan et al., 2013](#); [Bixler, 2009](#), etc.), il est possible que la relation subjectif/objectif soit aussi impactée par cela.

iii. Comparaison des données subjectives dans le PSQI avec l'actimétrie

Le problème de concordance peut aussi venir du calcul du PSQI, un score composite de la qualité subjective de sommeil prenant en compte différents aspects du sommeil. La deuxième et la quatrième question du PSQI permettent d'obtenir la SOL et le TST subjectifs moyens sur le mois précédent le remplissage du questionnaire. Dans notre population, les participants ont rapporté s'endormir en moyenne en 21 minutes \pm 23 et dormir environ 7.0 heures \pm 1.9. Ces deux paramètres ne sont pas impactés par l'âge, le sexe, l'IMC ou le niveau d'étude.

Lorsqu'on prend en compte ces valeurs, on peut voir une corrélation tendancielle entre la SOL subjective et la SOL objective ($r = 0.33$; $p = 0.049$; $p \text{ FDR} = 0.438$). Le faible coefficient de corrélation démontre une capacité moyenne d'estimation de la SOL par cette population. La différence absolue moyenne (subjective moins objective) est de 15 minutes \pm 15 avec des différences allant de 1 à 72 minutes. Mais plus la SOL objective est importante, plus la différence absolue entre les SOL subjective et objective est élevée ($r = 0.44$; $p = 0.008$).

Au niveau du TST, le TST subjectif est lié au TST objectif ($r = 0.42$; $p = 0.010$; $p \text{ FDR} = 0.046$) et au TIB objectif ($r = 0.49$; $p = 0.003$; $p \text{ FDR} = 0.023$). En termes de différence absolue (subjective moins objective), elle est en moyenne de 1h24 \pm 0h58 avec des différences allant de 0h09 à 4h14. Pour ce qui est de la relation entre le TST objectif et la différence absolue entre TST subjectif et objectif, il existe une relation quadratique ($\beta (\text{TST}_{\text{obj}}^2) = 0.663$, $p (\text{TST}_{\text{obj}}^2) < 0.001$, $\beta (\text{TST}_{\text{obj}}) = -8.928$, $p (\text{TST}_{\text{obj}}) < 0.001$, $R_{\text{adj}}^2 = 0.42$, $p < 0.001$). Cette relation est en forme de U (Figure 8) avec une différence absolue minimale pour un TST objectif de 7

heures. Cela correspond au TST préconisé par les instances de sommeil (telle que la National Sleep Foundation) et par la littérature scientifique (Hirshkowitz et al., 2015).

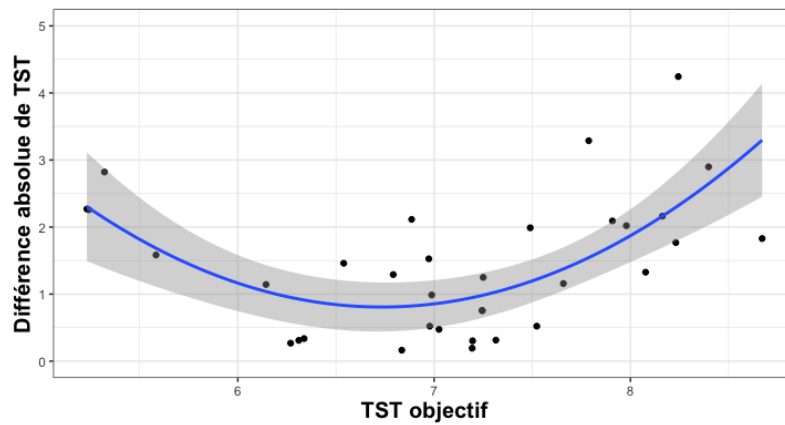


Figure 8 : TST objectif en relation avec la différence absolue entre les TST subjectif et objectif

Ainsi plus la SOL objective est longue et/ou plus le TST objectif s'écarte des 7h, plus la perception quantitative subjective est mauvaise dans notre population.

b. Le sommeil subjectif et objectif en lien avec la cognition

i. Score total au PSQI

Nous nous sommes ensuite intéressés au lien entre le score total du PSQI et les capacités cognitives de nos participants. Pour cela nous avons accès aux données récoltées par le BPH : le MMSE, l'épreuve de rappel libre/ rappel indicé à 16 items ou RLRI (Amieva et al., 2007; Buschke, 1984) et le Set Test d'Isaac (Giulioli et al., 2016; Isaacs & Kennie, 1973). Nous avons donc des données de cognition générale, de mémoire en rappel libre et en rappel indicé ainsi que des données en fluence verbale et mémoire sémantique.

Nous avons mis en relation ces variables cognitives avec le score total au PSQI via des tests de corrélations.

Dans notre échantillon, il y a une corrélation positive significative entre le score total au PSQI et le MMSE ($r = 0.45$; $p = 0.004$; $p \text{ FDR} = 0.020$) et avec le score total au RLRI ($r = 0.49$; $p = 0.002$; $p \text{ FDR} = 0.015$). Cela contredit l'étude de Saint-Martin et al., 2012 dans laquelle ils trouvent une corrélation négative entre le PSQI et le MMSE ($r = -0.16$, $p < 0.05$). Ces deux populations ont pourtant des niveaux comparables de MMSE (AMImage3 : 27 ± 2 , Saint-Étienne : 29 ± 1) avec un niveau d'étude plus important pour la cohorte de Saint-Étienne (11.3 ans vs 7.0 ans) qui est une population urbaine. De plus, même si la littérature est mitigée sur la

relation entre les problèmes subjectifs de sommeil et la cognition globale, la majorité des résultats impliquent un lien possible entre l'augmentation des problèmes de sommeil et la diminution des capacités cognitives (Brewster et al., 2015). Notre population est donc particulière sur ce point.

Face à de tels résultats, nous avons voulu évaluer si notre population avait aussi un lien entre PSQI et symptômes dépressifs comme nous pouvons le voir dans la littérature. Pour cela nous avons accès aux scores de nos participants à l'échelle CES-D, échelle des symptômes dépressifs utilisée en clinique. Nous n'observons aucun lien entre le PSQI et le score à l'échelle de symptômes dépressifs, CES-D (moyenne = 4.8 ± 4.0), ce qui est présent dans d'autres populations de sujets âgés (66 ans, CES-D = 3.8) (Grandner et al., 2006). Il faut noter qu'aucun participant n'a de score supérieur à 16 (le seuil pathologique de la CES-D).

En conclusion, notre population est comparable à d'autres cohortes pour ce qui est du score moyen et des différences de sexe. Cependant, pour ce qui est de la relation entre PSQI et capacités cognitives, notre population se comporte à l'inverse de la littérature.

Le score total au PSQI est une valeur globale de la qualité du sommeil et peut manquer de spécificité. Il est intéressant d'analyser certaines réponses quantitatives données dans le PSQI.

ii. PSQI : latence d'endormissement et temps de sommeil total

La SOL subjective est corrélée positivement au score du MMSE ($r = 0.49$; $p = 0.003$; $p \text{ FDR} = 0.012$) et au score total du RLRI ($r = 0.52$; $p = 0.001$; $p \text{ FDR} = 0.012$). Ainsi, plus les sujets estiment avoir une longue SOL, plus ils ont de bons résultats aux tests cognitifs. C'est de nouveau contraire à ce que l'on voit dans la littérature, c'est-à-dire que la SOL est corrélée négativement avec le MMSE (Fu et al., 2021). De plus, la SOL subjective est corrélée positivement avec le score total au PSQI ($r = 0.61$; $p < 0.001$; $p \text{ FDR} < 0.001$) ainsi qu'aux composantes suivantes : Qualité de sommeil ($r = 0.48$; $p = 0.003$; $p \text{ FDR} = 0.008$), Latence d'endormissement ($r = 0.75$; $p < 0.001$; $p \text{ FDR} < 0.001$) et Efficacité de sommeil ($r = 0.43$; $p = 0.012$; $p \text{ FDR} = 0.023$). Il paraît normal de trouver un lien entre SOL subjective et les composantes Latence d'endormissement et Efficacité de sommeil, celles-ci sont calculées en partie avec la SOL subjective. Nous retrouvons l'importance de la SOL pour l'estimation de la qualité subjective du sommeil dans notre population.

Pour le TST subjectif, il n'y a pas de lien avec le score du MMSE, mais il y a une corrélation tendancielle négative avec le score total du RLRI ($r = -0.43$; $p = 0.009$; $p \text{ FDR} = 0.084$). Le

TST subjectif a une relation négative avec le score total au PSQI ($r = -0.70$; $p < 0.001$; $p \text{ FDR} < 0.001$) ainsi qu'avec les composantes suivantes : Qualité de sommeil ($r = -0.42$; $p = 0.011$; $p \text{ FDR} = 0.021$), Durée de sommeil ($r = -0.94$; $p < 0.001$; $p \text{ FDR} < 0.001$), Efficacité de sommeil ($r = -0.73$; $p < 0.001$; $p \text{ FDR} < 0.001$), Troubles du sommeil ($r = -0.39$; $p = 0.020$; $p \text{ FDR} = 0.032$). Le TST subjectif est utilisé dans le calcul des composantes Durée de sommeil et Efficacité de sommeil. Il n'est cependant pas utilisé pour les composantes Qualité de sommeil et Troubles du sommeil.

Ainsi, la SOL subjective et le TST subjectif semblent importants pour l'estimation de la qualité de sommeil subjective et le TST subjectif semble impacté par la quantité de troubles rapportés par les sujets.

iii. Données actimétriques

Nous n'observons pas de relation significative entre nos données de sommeil actimétriques moyennes ou de variabilité jour à jour (TIB, TST, SOL, WASO, SE, SF et CPM) et le score au MMSE ou au test de mémoire.

Pour ce qui est du cycle veille-sommeil, il y a uniquement une relation négative entre le score total libre du RLRI et le CPM qui est significative ($r = -0.47$; $p = 0.003$; $p \text{ FDR} = 0.023$). C'est-à-dire que plus le timing de la période de sommeil (CPM) est tardif, indice d'un chronotype tardif, plus les capacités de récupération en mémoire verbale sont basses. La littérature est assez pauvre en termes de données sur le timing du sommeil mesuré par actimétrie dans le cadre du vieillissement (Evans et al., 2021). Dans une étude utilisant des données actimétriques du cycle veille-sommeil d'une population âgée d'environ 72.7 ± 10.1 ans (53% de femmes), les auteurs ont utilisé un autre élément de timing, le point médian des L5 (5 heures les moins actives, très corrélées à la période de sommeil), dans un modèle linéaire pour prédire les scores de mémoire verbale (Rabinowitz et al., 2022). Le timing des L5 était la seule variable liée significativement au score de mémoire verbale ($\beta = -0.08$). Ainsi, pour leur population comme pour la nôtre, un chronotype tardif est lié à de moins bonnes performances mnésiques. Nous pouvons noter que même si la relation ne survit pas à la correction des comparaisons multiples, il existe une tendance dans notre population entre le timing de début des L5 et le score total libre du RLRI ($r = -0.39$; $p = 0.016$; $p \text{ FDR} = 0.113$). Malgré la faible quantité de données dans la littérature, nous sommes tout de même en accord avec une cohorte relativement grande ($N = 422$).

Il n'y a pas de lien entre le score au CES-D et les données actimétriques.

c. Capacités de réponse au PSQI dans AMImage3

L'ensemble des participants ont rempli le PSQI, mais plusieurs n'ont pas répondu à certaines questions. Deux personnes n'ont pas réussi à estimer leur TST, ce qui n'a pas permis de réaliser le calcul des composantes 3 et 4 (Durée et Efficacité). Une personne n'a pas su dire si elle prenait des médicaments et trois personnes n'ont pas su dire si leurs journées étaient négativement impactées par leur sommeil. Cela pose la question de la capacité d'introspection de ces participants. Il s'agit d'une population particulière dans le sens où lorsqu'ils ont passé le questionnaire sur les rêves, le MADRE (Ghorayeb et al., 2019), la grande majorité n'arrivait pas à répondre aux questions. Ils exprimaient un désintérêt envers les rêves et leur importance. Il est possible que ce manque d'intérêt, ce manque d'introspection sur ce qu'il se passe durant le sommeil se reflète chez certains par un manque d'introspection sur leur sommeil en général. De plus, certaines croyances envers le sommeil peuvent avoir un effet négatif sur la qualité rapportée de sommeil (Morin et al., 1993; Sella et al., 2019; Willis et al., 2011). Par exemple, dans l'étude de Morin et al, des insomniaques ont des convictions plus fortes sur les conséquences négatives de l'insomnie, expriment plus de désespoir face à la peur de perdre le contrôle de leur sommeil et plus d'impuissance face à son imprévisibilité.

Quelle est la valeur des données subjectives dans de telles circonstances ? De nombreuses études ont été réalisées sur la perception ou plutôt la perception erronée (« misperception ») du sommeil (Benz et al., 2023; Duarte et al., 2022; Jang et al., 2023; Trimmel et al., 2021; Wallbridge et al., 2018). En moyenne, les « mauvais » comme les « bons » dormeurs ont une perception erronée de leur sommeil. Des études en polysomnographie analysant le potentiel impact de l'âge ou du sexe sur ce défaut de perception du sommeil n'ont pas donné de résultat significatif (Duarte et al., 2022; Trimmel et al., 2021). Alors qu'un article de l'Étude de Rotterdam démontre qu'il y a un effet du sexe féminin sur la différence absolue entre TST subjectif et objectif mesuré avec actimétrie ($\beta = -5.13$, $p = 0.03$), mais que l'âge n'a pas d'effet ($\beta = -0.15$, $p = 0.41$) (van den Berg et al., 2009). À notre connaissance, il n'existe pas d'étude sur les personnes n'ayant aucune capacité de perception de leur durée de sommeil. Cela est probablement rare et dans notre population, seulement deux personnes sur 47 ont eu ce problème alors qu'ils ont su répondre aux autres questions.

Les données subjectives du sommeil apparaissent comme une mesure de l'introspection, de l'opinion du sujet sur son propre sommeil. Il s'agit donc d'une dimension à part entière du sommeil, différente de la dimension mesurée par l'actimétrie (Grandner et al., 2006).

Il semble que dans la population AMImage3, l'auto-estimation de leur sommeil qualitatif est particulière. Il est par ailleurs possible que les composantes et *in fine* le score total au PSQI soient inadaptées à ce type de population qui, nous le rappelons, est composée de personnes venant d'un milieu rural qui ne portent peut-être pas beaucoup d'importance à leur sommeil. Il semble donc important de faire attention à l'utilisation de la mesure subjective du sommeil dans cette population.

CHAPITRE II : LA VARIABILITÉ JOUR À JOUR DU SOMMEIL

Dans ce deuxième chapitre, nous allons nous intéresser à un autre aspect du sommeil, la variabilité jour à jour. En effet, l'utilisation de données d'actimétrie enregistrées sur plusieurs jours permet d'avoir accès à cette variabilité intra-individuelle ou variabilité jour à jour du sommeil. Cette variabilité jour à jour du sommeil dans le cadre de la santé cérébrale a été peu étudiée, alors que la variabilité jour à jour du cycle veille-sommeil est plus souvent mesurée au travers de l'IS. La qualité et la quantité de sommeil d'une nuit sont influencées par des facteurs diurnes changeant d'un jour à l'autre, comme la santé physique et mentale (Clement-Carbonell et al., 2021), l'humeur (Buysse, 2004), l'activité physique (Le Cornu et al., 2022), etc. Comme discuté en introduction, cette variabilité pourrait rendre compte soit d'une incapacité pathologique à réguler de manière stable les effets des événements diurnes sur le sommeil ou au contraire refléterait une bonne capacité d'adaptation (une « plasticité » du sommeil). Et cet aspect n'a été que peu étudié dans le cadre de la santé cérébrale chez les sujets âgés.

1. Qu'est-ce que la variabilité du sommeil ?

De récentes recherches ont montré que la variabilité du sommeil, en termes de durée et de timing, est délétère à une santé optimale chez l'enfant, le jeune adulte et l'adulte d'âge moyen (Becker et al., 2017; Bernert et al., 2017; Chaput et al., 2020; Culver et al., 2022; Hoopes et al., 2020; Slavish et al., 2020). De plus, dans une revue récente regroupant les études liant la variabilité du sommeil et différentes conséquences de santé (mentale, physique, métabolique, etc.) ou de performances, la majorité des résultats (79%) pointent un effet néfaste de la variabilité du sommeil et le reste (21%) un effet neutre (Sletten et al., 2023).

a. Comment définir la variabilité du sommeil ?

Il existe différents types de variabilités lorsque l'on parle du sommeil et du cycle veille-sommeil. Une des premières études utilisant le terme de variabilité pour parler du sommeil date de 1973. Il s'agit d'une étude comparant les personnes ayant des besoins de sommeil « courts » et « long » ainsi que les personnes ayant des besoins de sommeil « variables » (Hartmann, 1973). L'auteur a noté que les périodes de changements de besoin de sommeil chez les individus variables suivaient un changement dans la vie de la personne (rupture, décès, changement de travail, etc.). Hartmann spécifie que ces changements de besoin n'étaient pas dus à de l'insomnie ou une durée de sommeil différente et « insatisfaisante », mais bien à un besoin ressenti par la personne qui, s'il est rempli, permet à la personne de se sentir bien. Mais dans

cette étude, il n'y a pas de mesure de la variabilité, seulement des questionnaires et des entretiens sur les changements de besoin en sommeil. Elle révèle néanmoins que le sommeil est un état dont les caractéristiques fluctuent naturellement non seulement avec l'âge, sur des échelles de temps long, mais aussi en fonction des événements de vie, sur des échelles de temps courts.

De nombreuses études se sont ensuite intéressées à la variabilité liée à la différence entre les jours travaillés et les jours de week-end, ou le jet-lag social (pour revue : (Caliandro et al., 2021; Taillard et al., 2021)). Ce jet-lag social correspond à la différence de sommeil entre la semaine et le week-end liée aux contraintes sociales, familiales et professionnelles (Wittmann et al., 2006). Étant donné que nous nous intéressons à une population de personnes retraitées vivant en zone rurale, il est probable que l'importance du jet-lag social est considérablement amoindrie. Ce ne sera donc pas un point étudié dans ce manuscrit.

Nous nous sommes intéressés à la variabilité globale des paramètres de sommeil, c'est-à-dire la déviation de la moyenne pour chaque jour.

b. Comment étudier la variabilité jour à jour du sommeil ?

Pour étudier la variabilité globale du sommeil, nous pouvons nous intéresser à plusieurs calculs de la variabilité des données de sommeil (ici : TIB, SOL, TST, SE, WASO, SF, CPM).

- La façon la plus simple de mesurer la variabilité intra-individuelle est d'utiliser l'écart type (SD), c.-à-d. la moyenne des écarts par rapport à la moyenne. Cela permet d'obtenir

une dispersion des valeurs.
$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

- On peut utiliser le coefficient de variation (CV), égal au quotient de l'écart type par la moyenne. Ce nombre adimensionnel ne dépend pas de l'unité de mesure choisie et permet de comparer la dispersion de différentes variables.
$$CV = \frac{\sigma}{\bar{x}}$$

Dans la revue de Bei et al. en 2015, réunissant 53 études de 1979 à 2014, 66% d'entre elles utilisent le SD et 9.4% utilisent le CV. Dans un souci de comparabilité avec la majorité des études, nous avons décidé d'utiliser le SD. Cependant, nous avons ajouté la moyenne dans nos modèles statistiques afin de nous affranchir des effets de la moyenne.

Il existe aussi une variable du cycle veille-sommeil mesurant la variabilité : l'IS. Il s'agit de la mesure moyenne de variabilité du pattern d'activité d'un jour par rapport à la moyenne de

plusieurs jours. Autrement dit, c'est le rapport entre la variance au cours du même intervalle de temps chaque jour et la variance globale. Nous nous y intéresserons en détail dans le troisième chapitre.

2. La variabilité jour à jour du sommeil dans le vieillissement

a. Dans la littérature

Des différences liées à l'âge dans les caractéristiques de la variabilité intra-individuelle du sommeil ont été reportées dans la littérature. Mais les données subjectives sont peu cohérentes.

Certaines études en population générale décrivent une variabilité (SD) plus importante du TST subjectif, du TIB subjectif et de la durée des siestes chez les sujets jeunes comparés aux sujets âgés (Dillon et al., 2015; Minors et al., 1998). Une autre étude regroupant uniquement des femmes, démontre une association non significative entre l'âge et la variabilité du TST subjectif (CV) (Merklinger-Gruchala et al., 2008). Dans l'étude de Minors et al, il y a 112 participants avec une majorité de femmes (~78%) et il n'y a pas d'effet significatif du sexe sur les résultats. Alors que dans l'étude de Dillon et al, avec 592 participants, dont 50.3% de femmes, il y a un effet d'interaction sexe-âge sur la variabilité du TST. Avec l'âge, la diminution de la variabilité du TST était plus rapide pour les hommes que pour les femmes. Il est possible que cette interaction sexe-âge sur la variabilité du sommeil explique l'absence de relation dans l'étude de Merklinger-Gruchala. Il est aussi possible qu'en utilisant la SD au lieu de la CV, le lien significatif avec l'âge ne soit dû qu'à un effet de la moyenne.

Il en va de même pour la variabilité du TST objectif. Une étude utilisant les données d'une montre connectée (Sony Smartband), regroupant 69 650 participants de 19 à 67 ans dans 47 pays différents, démontre une variabilité (SD) plus importante du TST objectif chez les sujets jeunes avec une diminution au cours de la vie, sans différence de sexe (Jonasdottir et al., 2020). Alors qu'une étude américaine utilisant une autre montre connectée ne trouve pas de lien entre la variabilité (SD) du TST objectif et l'âge parmi ses 60 sujets âgés de 68 à 100 ans (Kuan et al., 2022). Il est possible qu'après un certain âge, il n'y ait plus d'évolution de la variabilité du TST. Dans une analyse regroupant huit jeux de données, Messman et al. ont analysé la variabilité (SD et CV) du sommeil subjectif (agenda de sommeil) et objectif (actimétrie et polysomnographie) (Messman et al., 2022). Il n'y avait pas de différence liée à l'âge dans les paramètres de variabilité du TST des polysomnographies, mais au niveau subjectif et actimétrique, un âge plus jeune était lié à une variabilité du TST plus importante. Dans cette

étude, aucune différence de sexe n'a été trouvée dans une population âgée de 18 à 89 ans. Ils ont aussi évalué la variabilité (SD et CV) de la SE sans trouver de lien significatif avec l'âge. Une explication pour ces divergences pourrait être que la relation entre l'âge et la variabilité du TST ne soit pas linéaire. Dans une grande étude de la National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2014 regroupant 9 981 participants, Price et al. ont analysé la distribution de la variabilité (SD) du TST objectif (actimétrie) entre 6 et 80 ans (Price et al., 2023). La variabilité du TST a une distribution bimodale avec des pics à 20 et 70 ans (figure 9, A). Cette distribution reste vraie lorsqu'on tient compte de l'impact du sexe (Figure 9, B).

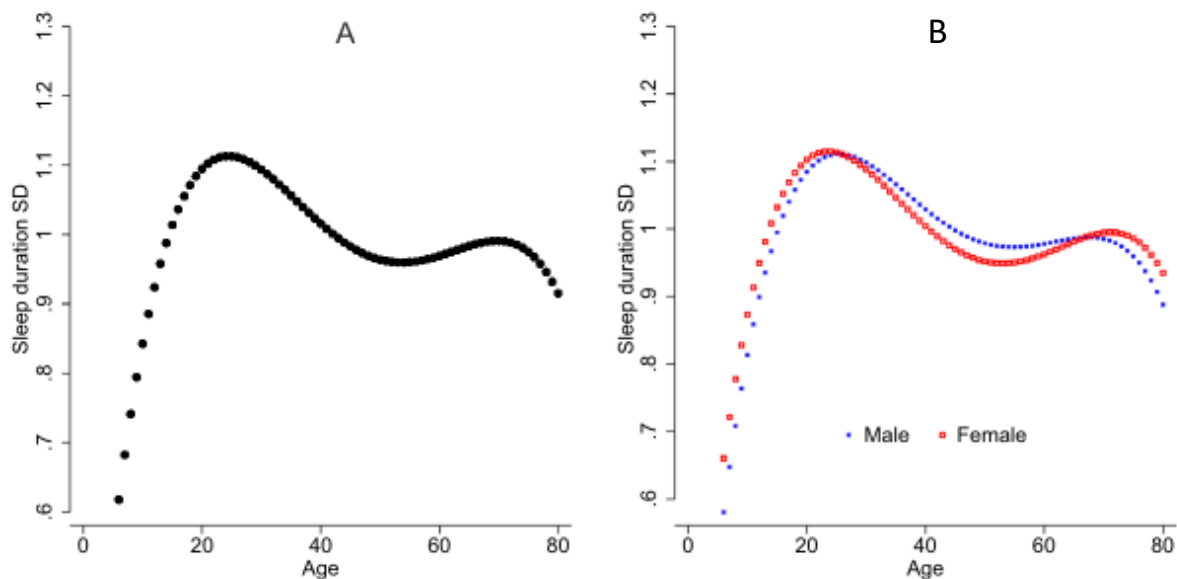


Figure 9 : Distribution de la variabilité du TST objectif par âge, adapté de (Price et al., 2023)

Un âge plus jeune est aussi associé à des WASO subjectifs (Dillon et al., 2015) et objectifs (S. Khawaja et al., 2013) plus variables (SD contrôlé par la moyenne). C'est également le cas pour la SOL subjective dans une population générale (Dillon et al., 2015) alors que la relation est inverse dans une population de sujets souffrant d'insomnie (Ogawa et al., 2011).

b. Impact de la variabilité du sommeil sur la santé

La littérature sur le sujet âgé et la variabilité du sommeil se focalise sur le risque de pathologies cardiovasculaires ou cardiométaboliques (Zhu et al., 2022 pour revue). Une plus grande variabilité (SD) de la durée du sommeil est associée à un risque cardiovasculaire plus élevé chez les personnes âgées souffrant d'insomnie (Baron et al., 2017) et chez les adultes atteints de diabète de type 1 sans insomnie (Chontong et al., 2016). Dans une étude de 2020, les auteurs

proposent qu'une durée et un timing irréguliers (SD) du sommeil puissent constituer de nouveaux facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, indépendamment des facteurs de risque traditionnels de maladies cardiovasculaires et de la quantité/qualité du sommeil (T. Huang et al., 2020). La variabilité (SD) du timing du sommeil est aussi associée à un indice de masse corporelle plus élevé et à des marqueurs d'inflammation plus élevés chez les personnes âgées (Bei et al., 2016; Okun et al., 2011).

Pour ce qui est de la santé cérébrale, il existe encore peu d'articles étudiant le lien entre la variabilité du sommeil et l'état cérébral. Dans une étude de Slavish et al., chaque augmentation d'une heure de variabilité dans le TST subjectif est liée à une augmentation du risque d'avoir des problèmes neurologiques (ex : convulsions et maladie de Parkinson) de 2,68 (Slavish et al., 2020). Et une autre de André et al. s'est intéressée à la SF actimétrique et différentes données d'imagerie dans un groupe de sujets âgés sans problème cognitif (André et al., 2019). Ils ont trouvé un lien négatif entre la variabilité de la SF de début de nuit et le volume de matière grise dans le thalamus ainsi qu'un lien positif avec l'accumulation de protéines amyloïdes dans le gyrus rectus gauche. Cependant, une fois que la prise de médicaments pour le sommeil était prise en compte, ces relations sont devenues tendanciennes.

c. Article 2 : Variabilité nuit à nuit du sommeil et accumulation d'amyloïde- β dans le vieillissement normal

i. Introduction

Dans cet article, nous avons étudié le lien entre la variabilité nuit à nuit de la qualité de sommeil actimétrique et l'accumulation cérébrale de protéines amyloïdes- β dans une population de personnes âgées. Nous nous sommes intéressés à la qualité de sommeil mesurée par la fragmentation (SF) et les éveils nocturnes (WASO) dans la première partie de la nuit, possédant majoritairement du sommeil NREM. Pour ce qui est de la mesure de l'accumulation cérébrale de protéines amyloïdes- β , nous avons utilisé l'imagerie TEP décrite ci-dessous.

ii. Méthodes d'analyses des images TEP

La TEP est une technique d'imagerie courante, une technique de scintigraphie médicale utilisée en médecine nucléaire. Un radio-pharmaceutique, un radio-isotope attaché à un médicament, est injecté dans le corps en tant que traceur. Lorsque le radio-pharmaceutique subit une désintégration bêta plus, un positron est émis, et lorsque le positron interagit avec un électron

ordinaire, les deux particules s'annihilent et deux rayons gamma sont émis dans des directions opposées. Ces rayons gamma sont détectés par deux gamma-caméras pour former une image tridimensionnelle.

Après l'acquisition, de nombreuses étapes de traitement d'images sont nécessaires pour préparer les données avant l'analyse statistique. Pour cela nous avons utilisé deux logiciels : FreeSurfer v5.3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) et PMOD v3.5 (PMOD Technologies Ltd, Adliswil, Switzerland).

La chaîne de traitement est décrite dans la figure 10. Tout d'abord, une image moyenne pour chaque sujet a été créée à partir des six dynamiques acquises lors de l'examen de TEP avant d'être recalées sur l'image IRM pondérée T1 correspondante. Les effets de volume partiel ont été corrigés avec la méthode de matrice de transfert géométrique (GTM pour Geometric transfer matrix) à l'aide de cartes tissulaires probabilistes obtenues à partir de la segmentation de l'image pondérée T1 par FreeSurfer v5.3. Les images TEP ont été exprimées en valeur d'absorption standardisée (SUV) et converties en images TEP de rapport SUV (SUVr), en divisant le SUV de chaque voxel par le SUV moyen de la région de référence, la substance grise cérébelleuse.

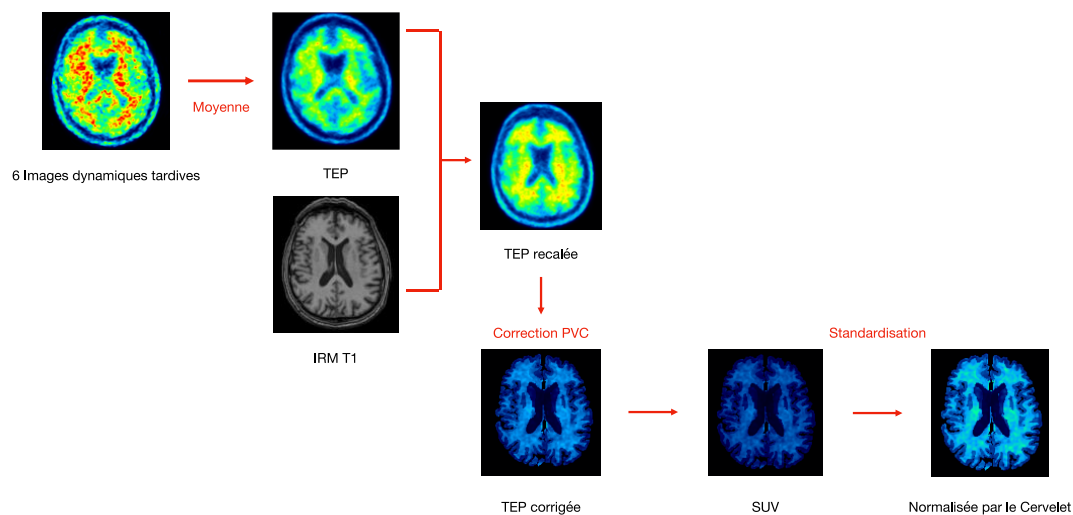


Figure 10 : Chaîne de traitement des images TEP

Cependant durant l'un des contrôles qualité effectué après chaque transformation des images, nous nous sommes rendu compte que les valeurs de SUV du cervelet étaient faussées par des erreurs de segmentation. Ces erreurs étaient dues à une prise en compte d'une partie des méninges dans la segmentation du cervelet. Nous avons donc corrigé manuellement, sujet à sujet, la segmentation du cervelet afin que l'estimation du SUV du cervelet ne soit pas biaisée (Figure 11).

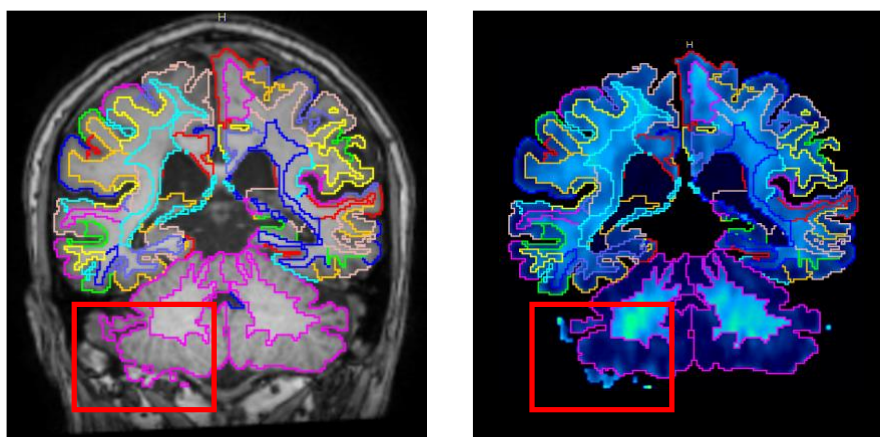


Figure 11 : Reprise de la segmentation du cervelet

Les images TEP ont ensuite été normalisées dans l'espace MNI (Montreal Neurological Institut) et masquées par une carte de matière grise pour limiter l'analyse à cette composante. Ces images nous ont permis de réaliser les analyses présentées dans l'article suivant. La figure 12 ci-dessous présente les images ainsi préparées pour un sujet ayant un niveau pathologique d'accumulation de protéines amyloïde- β ($A\beta$ positif) versus celui d'un sujet ayant un niveau non pathologique ($A\beta$ négatif). Sur la base de ces images, nous avons étudié les liens potentiels entre le sommeil et l'accumulation de protéines $A\beta$ dans le cerveau de nos sujets. Cette étude a fait l'objet d'un article présenté ci-dessous.

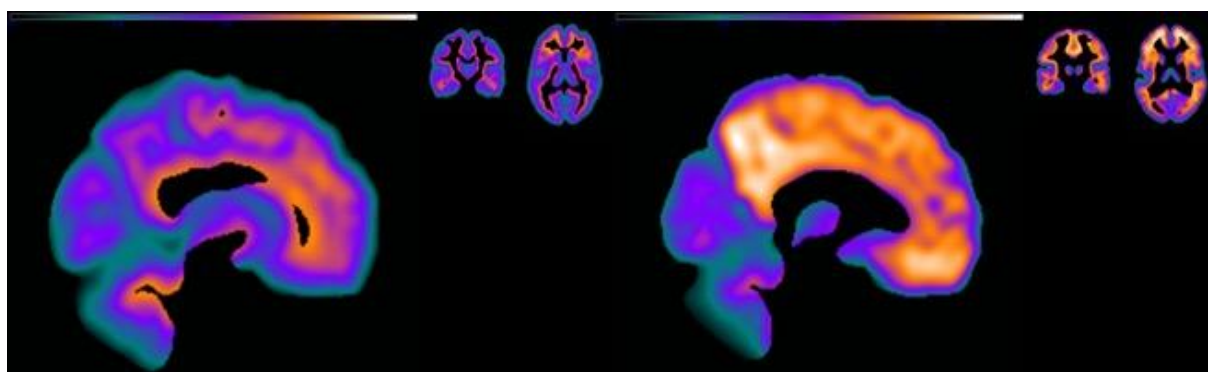


Figure 12 : Images TEP d'un sujet $A\beta$ négatif (gauche) et d'un sujet $A\beta$ positif (droit)

iii. Article

Night-to-night variability in sleep and amyloid beta burden in normal aging

Aurore Jouvencel, Marion Baillet, Marie Meyer, Bixente Dilharreguy, Frederic Lamare, Karine Pérès, Catherine Helmer, Jean-François Dartigues, Hélène Amieva, Willy Mayo, Gwenaëlle Catheline

Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring 2023

RESEARCH ARTICLE

Night-to-night variability in sleep and amyloid beta burden in normal aging

Aurore Jouvencel¹ | Marion Baillet PhD² | Marie Meyer MD, PhD^{1,3} |
Bixente Dilharreguy PhD¹ | Frederic Lamare PhD^{1,3} | Karine Pérès PhD⁴ |
Catherine Helmer PhD⁴ | Jean-François Dartigues MD, PhD⁴ | Hélène Amieva PhD⁴ |
Willy Mayo PhD¹ | Gwenaëlle Catheline PhD¹

¹INCIA, EPHE, Université PSL, Univ Bordeaux, CNRS, Bordeaux, France

²GIGA-CRC-In Vivo Imaging Research Unit, University of Liège, Liège, Belgium

³Nuclear Medicine Department, University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France

⁴INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, University of Bordeaux, UMR U1219, Bordeaux, France

Correspondence

Aurore Jouvencel, INCIA, EPHE, Université PSL, Univ Bordeaux, CNRS, Bordeaux, 33076, France.

Email: aurore.jouvencel@ephe.sorbonne.fr

Abstract

INTRODUCTION: Alzheimer's disease is associated with sleep disturbances and accumulation of cerebral amyloid beta. The objective was to examine whether actigraphy-detected sleep parameters might be biomarkers for early amyloid burden.

METHODS: Participants underwent a week of actigraphy and an amyloid positron emission tomography (PET) scan. Sleep duration and continuity disruption (sleep fragmentation and nocturnal awakenings) were extracted and compared between amyloid-positive and amyloid-negative participants. Then multiple linear regressions were used between mean or night-to-night intra-individual variability (standard deviation) of sleep parameters and brain amyloid burden in a voxel-wise analysis.

RESULTS: Eighty-six subjects were included (80.3 ± 5.4 years; 48.8% of women). Amyloid-positive participants had a higher variability of sleep fragmentation compared to amyloid-negative participants. This parameter was associated with a higher amyloid burden in the frontal and parietal regions, and in the precuneus, in the whole sample.

DISCUSSION: This study highlights the relevance of using variability in sleep continuity as a potential biomarker of early amyloid pathogenesis.

KEYWORDS

actigraphy, aging, amyloid, intra-individual variability of sleep, PET, sleep

1 | INTRODUCTION

An age-related change shared by a majority of older adults is the modification of sleep characteristics, which includes a decrease in sleep duration and continuity.¹ Sleep disruption is also observed in the symptomatology of Alzheimer's disease (AD),² and is associated with an increased risk of AD dementia,^{3,4} supporting sleep disruption as a potential modifiable risk factor for AD.

Brain amyloid beta (A β) plaques and tau neurofibrillary tangles constitute the main hallmarks of AD pathology but are also observed in healthy older adults without any cognitive symptoms.⁵ Different mechanisms have been proposed to explain the gradual accumulation of amyloid in the brain, and one of them is the amyloid cascade hypothesis.⁶ More recent studies have linked the clearance of brain metabolites to the sleep/wake efficacy of the glymphatic system.⁷⁻⁹ More precisely, it has been shown that the cerebrospinal fluid (CSF)

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2023 The Authors. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring published by Wiley Periodicals LLC on behalf of Alzheimer's Association.

flow increases during slow-wave sleep (SWS) in rodents¹⁰ and in humans.¹¹ Hence, deterioration of SWS could lead to a dysfunction of the glymphatic system and an accumulation of brain metabolites. In accordance, studies using polysomnography showed that reduced and fragmented SWS is correlated with decreased CSF A β levels¹² and that a decrease in slow-wave activity (SWA) was specifically related to brain A β burden¹³ measured by positron emission tomography (PET).

Although studies based on sleep questionnaires also revealed a relationship between sleep and A β burden, conflicting results exist regarding which sleep parameters are involved. Indeed, either self-reported poor sleep quality,^{14,15} short sleep duration,^{14,16} sleep latency,^{15,17} or daytime sleepiness^{16,18,19} have been separately associated with A β burden. These different results could be partially due to the subjective feature of sleep questionnaires.²⁰ Although polysomnography is still the gold standard for objective sleep assessment, it is most of the time limited to one or two nights of sleep in a clinical environment. An alternative for objective sleep measurement is actigraphy, which allows recording of sleep over several days with its night-to-night variability in large samples and in a daily-life setting.²¹ Two studies using actigraphy compared brain A β -positive (A β +) and A β -negative (A β -) older individuals and found that sleep latency, wake after sleep onset, and sleep efficiency were affected in A β + cases.^{22,23} One study²⁴ observed that actigraphy-derived sleep fragmentation variability in the first half of the sleep period, rich in SWS,²⁵ was associated with A β burden in a small area of the ventromedial prefrontal cortex. These differences in actigraphy results need to be readdressed in a population-based study in order to define which actigraphic parameters could be used as a biomarker for brain amyloid burden. Moreover, it has been shown that night-to-night intra-individual variability (IIV) of actigraphic data²⁶ should be an important factor to consider in sleep studies, and to this day it has not been clearly investigated in amyloid-burden analyses.

The aim of the present study was to compare actigraphy-derived sleep characteristics of conventionally defined A β + and A β - individuals based on PET imaging and to investigate the association between sleep characteristics and A β burden in a population-based cohort of 86 healthy older adults presenting a large spectrum of A β burden. We included the mean and the night-to-night IIV of actigraphy-derived sleep characteristics in our analyses.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Participants

This study is based on a cross-sectional research protocol called EDUMA (Éducation et Maladie d'Alzheimer), including older individuals 65 years of age or older from two epidemiological prospective studies: the Aging Multidisciplinary Investigation (AMI)²⁷ and the Bordeaux site of the Three-City study (3C).²⁸ These study procedures were approved by a regional human research review board (University Hospital of Bordeaux for AMI and University Hospital of Kremlin-Bicêtre and Sud-Méditerranée III for 3C) and all participants provided written informed consent. All participants were right-handed and had

RESEARCH IN CONTEXT

- 1. Systematic Review:** Cerebral amyloid beta (A β) accumulation is a hallmark of Alzheimer's disease (AD) but evidence indicates that healthy older individuals can have a pathological level of A β accumulation without any cognitive symptoms. Recent studies propose a link between sleep and the clearance of metabolites such as A β . An aspect of sleep has been neglected, its night-to-night intra-individual variability (IIV). Therefore, assessment of amyloid-positron emission tomography (PET) levels and objective sleep parameters including IIV, could help in determining a possible link between age-related sleep deterioration and amyloidopathy in cognitively healthy individuals.
- 2. Interpretations:** Our findings indicate that night-to-night IIV of sleep fragmentation is positively associated with frontal and parietal brain A β accumulation in healthy elderly.
- 3. Future Directions:** Findings support the inclusion of night-to-night IIV in sleep and AD research. Future studies should investigate the longitudinal aspect of this association and the utility of sleep fragmentation IIV in predicting A β accumulation.

no neurological or psychiatric disorders or any contraindications for magnetic resonance imaging (MRI) and PET scans.

A PET scan examination was proposed to 120 subjects in addition to MRI between 2012 and 2015. Among them, 92 also agreed to wear an actigraphy device. We excluded two subjects with significant brain abnormalities (frontal trauma, cavernoma), one with frontotemporal dementia and three with a Mini-Mental Status Examination (MMSE)²⁹ score below the standards established by age, sex, and education level,³⁰ leaving 86 subjects for the present analysis (Figure 1). The final sample is composed of cognitively unimpaired elderly without any neurological or psychological disorders.

2.2 | Sleep assessment

Sleep was measured with two models of wrist-worn actigraphs (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK), ActiWatch 7 and MotionWatch 8, both validated against polysomnography.^{31,32} The devices were placed on the nondominant wrist and were kept continuously for a week in the home environment. A minimum of four nights was required to be included (range: 4–9 nights; mean \pm SD: 7.86 \pm 0.59). MotionWare, v1.2.26 (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK) with a sensitivity threshold of 20 counts was used. A sleep diary informing about bedtime and rise time was completed by each participant during the protocol. Information about sleep

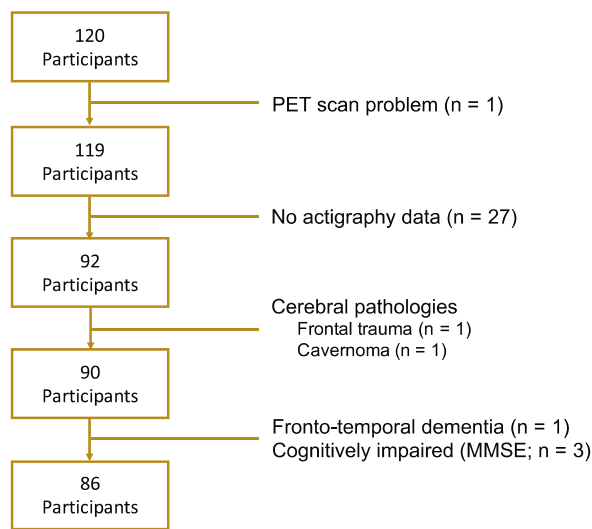


FIGURE 1 Flow chart of the study participants. MMSE, Mini-Mental State Examination; PET, positron emission tomography.

disturbances such as possible sleep apnea or sleep partners with dementia was collected during a pre-scan interview.

Sleep onset and offset were first estimated by MotionWare based on activity levels and then verified by an examiner using the sleep diary and the light sensor data. In short, an abrupt disappearance of light and a lack of activity for more than 5 minutes determined sleep onset. An important movement after rest and continuity of activity after determined sleep offset. Total Sleep Time (TST) represents the sum in minutes of all epochs classified as sleep (<20 counts) between sleep onset and offset. Sleep continuity was estimated during the first half of the sleep period, calculated as half of the period between sleep onset and offset. Two sleep continuity parameters were investigated: sleep fragmentation index (SF) and the duration of wake after sleep onset (WASO). SF is a direct estimation of the percentage of sleep duration disturbed by fine movements (>0 counts) during the estimated sleep period and is calculated as the sum of the “Mobile time (%)” and the “Immobile bouts ≤1 min (%)”. WASO is the duration of all epochs classified as wake (>20 counts) during the estimated sleep period and reflects an indirect estimation of nocturnal awakenings duration. The mean and SD of these parameters were calculated over the week (IIV-TST; IIV-SF; IIV-WASO).

2.3 | MRI

MRI scans were obtained with an ACHIEVA 3T scanner (Philips Medical System, The Netherlands) with a SENSE 8-channel head coil. Anatomic high-resolution MRI volumes were acquired in a transverse plan using a three-dimensional (3D) magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE) T1-weighted sequence with the following parameters: repetition time (TR) = 8.2 ms, echo time (TE) = 3.5 ms, 7-degree flip angle, field of view (FOV) 256 × 256 mm²,

180 slices, no gap and voxel size of 1 × 1 × 1 mm³. Gray matter (GM), white matter, and CSF volumes were estimated for each subject using the Computational Analysis Toolbox v12 (<https://neuro-jena.github.io/cat/>) implemented in Statistical Parametric Mapping software v12 (SPM12, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm).

2.4 | Amyloid beta PET scan

A Discovery RX (General Electric) PET/computerized tomography (CT) system was used to acquire PET images 90 minutes after an intravenous bolus injection of 185 MBq ± 5% of ¹⁸F-flutemetamol ligand, following a standardized acquisition protocol described elsewhere.³³ A 30 minute dynamic acquisition was performed after a CT scan used to provide an attenuation correction map. These images were reconstructed with the ordered subset expectation maximization method and corrected for the following: attenuation of annihilation radiation, scatter normalization, random events, decay, and deadtime. The PMOD software v3.5 (PMOD Technologies Ltd, Adliswil, Switzerland) was used to post-process PET images. A mean image for each subject was created and co-registered to the corresponding T1-weighted MR image. Partial volume effects were corrected with the Geometric Transfer Matrix method³⁴ using probability tissue maps obtained from the segmentation of the T1-weighted image by FreeSurfer v5.3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). PET images were expressed in standardized uptake value (SUV) and converted in SUV ratio (SUVr) PET images, by dividing the SUV of each voxel by the mean SUV of the reference region, the cerebellar GM.

PET images were then warped to the Montreal Neurological Institute (MNI) space and masked to constrain voxel-based analysis to GM only.

A cortical mean value above 1.5 SUVr is considered as the ¹⁸F-flutemetamol-positive threshold³⁵ (Aβ+) and a cortical mean value under 1.35 SUVr is considered as the ¹⁸F-flutemetamol-negative threshold (Aβ-). Participants with a cortical mean value between 1.35 and 1.5 were considered as undetermined.

2.5 | Other variables

Educational level was categorized in five levels (primary school or less; primary school diploma; middle school; high school; and university). The MMSE was used to evaluate global cognitive status. Consumption of psycholeptic drugs was assessed, such as anxiolytics, hypnotics and/or sedatives, and antipsychotics for anxiety. The presence of at least one ε4 allele of the apolipoprotein E (APOE) gene was derived from blood samples available for 72 participants.

2.6 | Statistical analyses

All statistical analyses were performed using R Studio v4.0.4 and SPM12. Demographics and sleep parameters were first compared between Aβ- and Aβ+ participants using Mann-Whitney U test

for non-normally distributed variables, Student's *t*-test for normally distributed variables, and chi-square test for qualitative variables. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

In order to better understand the importance of IIV of sleep parameters and how they interact with each other, a correlation matrix using Spearman rho was created between all sleep parameters mean and variability. Statistical significance was set for $p < 0.05$ with a multiple comparison correction (false discovery rate).

A first analysis using multiple linear regressions with SPM12 was conducted with $A\beta$ burden maps being the dependent variables and age as the independent variable in order to determine the statistical threshold adapted to our PET data. Expected age effect on brain amyloid distribution was obtained for $p < 0.001$, uncorrected for multiple comparisons with no association in the reverse contrast; no age effect was observed using a correction for multiple comparisons.

Whole-brain exploratory analyses were then performed with $A\beta$ burden maps being the dependent variables and TST, SF, and WASO being the independent variables in three separate models including age, sex, and education level as covariates. In another set of analyses, IIV-TST, IIV-SF, and IIV-WASO were the independent variables in three separate models including age, sex, education level, and the corresponding mean sleep parameter as a covariate. In the case of a significant association, additional statistical models were performed and included first total GM volume, expressed as a percentage of the total intracranial volume, and then *APOE* $\epsilon 4$ status ($N = 72$) as covariates. A statistical threshold of $p < 0.001$, uncorrected for multiple comparisons, and a significant threshold cluster of 100 voxels were used for all voxel-wise analyses in the whole sample of 86 subjects.

Sensitivity analysis was conducted by excluding internally or externally disturbed sleepers from our sample. Two participants declared sleep apnea, two had sleep partners with dementia, and 13 took psycholeptic drugs, which left a group of 69 subjects. We verified the specificity of the first part of the sleep period by analyzing sleep continuity in the second part of the sleep period in a supplementary analysis.

3 | RESULTS

3.1 | Participants' characteristics

Demographic, clinical, and sleep parameters are presented in Table 1. The mean age in our sample was 80.3 years old (± 5.4), with 48.8% women, and a mean MMSE score of 27.7 (± 1.9); 15.1% took psycholeptic medication and 18.1% were *APOE* $\epsilon 4$ carriers. In total, 682 nights were analyzed with an average of 7.8 ± 0.59 nights per participant. Mean sleep duration was 7h01 with 43 min of night-to-night variation (IIV-TST). Regarding sleep continuity, mean SF was 29.4 and mean WASO was 30 minutes, with a night-to-night variation of 12.7 (IIV-SF), and 12 minutes (IIV-WASO), respectively.

Our population had an average cortical $A\beta$ burden of 1.5 ± 0.4 , with 23.3% of participants being $A\beta+$ and 59.3% $A\beta-$, whereas the remaining participants are undetermined.

TABLE 1 Subjects characteristics.

Variable	N = 86
Demographics	
Age, mean (SD), years	80.3 (5.4)
Sex, no. (%), women	42 (49)
Education level, no. (%)	
Primary school or less	16 (19)
Primary school diploma	22 (26)
Middle school	19 (22)
High school	15 (17)
University	14 (16)
$A\beta$ burden, mean (SD), SUVr	1.5 (0.4)
<i>APOE</i> $\epsilon 4$ status ^b , no. (%)	13 (18.1)
MMSE ^a , mean (SD), score	27.7 (1.9)
Declared sleep apnea, no. (%)	2 (2)
Psycholeptic intake, no. (%)	13 (15)
Sleep parameters	
Whole sleep period	
Total sleep time, mean (SD), hour	7h01 (1h04)
Total sleep time—IIV, mean (SD), hour	0h43 (0h21)
First part of the sleep period	
WASO, mean (SD), hour	0h30 (0h16)
WASO—IIV, mean (SD), hour	0h12 (0h07)
Sleep fragmentation, mean (SD), %	29.4 (12.9)
Sleep fragmentation—IIV, mean (SD), %	12.7 (5.2)

Abbreviations: $A\beta$, cortical amyloid beta; IIV, intra-individual variability; MMSE, Mini-Mental State Examination; SUVr, standard uptake value ratio; WASO, wake after sleep onset.

^aMissing data for two subjects.

^bAt least one $\epsilon 4$ allele, missing data for 14 subjects.

3.2 | IIV of sleep parameters

The correlation matrix is shown in Figure 2. Considering each parameter mean and variability, WASO and IIV-WASO are highly correlated ($r = 0.62$; $p < 0.001$); SF and IIV-SF are moderately correlated ($r = 0.39$; $p < 0.001$); but TST and IIV-TST are not ($r = -0.13$; $p = 0.257$).

IIV-WASO is negatively correlated to TST ($r = -0.46$; $p < 0.001$) and positively correlated to SF ($r = 0.50$; $p < 0.001$). IIV-SF is negatively correlated to TST ($r = -0.28$; $p = 0.012$).

3.3 | $A\beta_{\pm}$ versus $A\beta-$ participants

Demographic, clinical, and sleep parameters for $A\beta+$ and $A\beta-$ participants are presented in Table 2. There was no difference in sex, level of education, MMSE, reported sleep apnea, medication intake, TST, IIV-TST, WASO, IIV-WASO, and SF. As expected, the $A\beta+$ group displayed a significantly higher mean cortical amyloid SUVr (2.2 ± 0.4 vs 1.3 ± 0.1 ; $p < 0.001$) and included a higher proportion of *APOE* $\epsilon 4$ carriers (40% vs

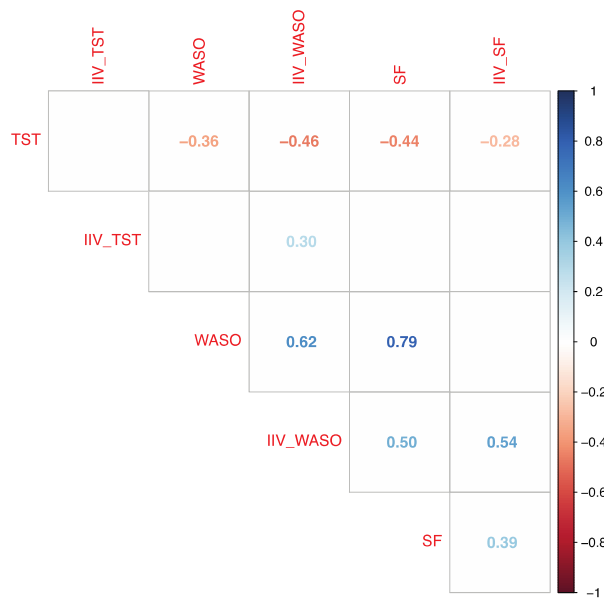


FIGURE 2 Correlation matrix between sleep parameters. Spearman rho is indicated for each significant correlation with a color-coded scale. Results are presented at $p < 0.05$ corrected for false discovery rate. IIV, intra-individual variability; SF, sleep fragmentation; TST, total sleep time; WASO, wake after sleep onset.

7.8%; $p = 0.004$). Participants included in the $A\beta+$ group were significantly older (83.1 ± 5.3 vs 79.0 ± 5.3 ; $p = 0.003$) and had a higher IIV-SF (15.7 ± 6.6 vs 11.5 ± 4.0 ; $p = 0.016$) than those in the $A\beta-$ group.

3.4 | Associations between sleep parameters and $A\beta$ burden

In regression models including either TST, SF, or WASO, no significant association with amyloid burden was observed.

High IIV-SF of the first half of the night was related significantly to an elevated $A\beta$ burden, controlled for age, sex, level of education, and SF ($p < 0.001$ uncorrected, cluster size of 100 voxels, Figure 3A). This association was observed mostly in the frontal regions (left [L] and right [R] orbital gyrus, L/R inferior gyrus, R middle gyrus, and L/R precentral gyrus), as well as in the insular gyrus (L/R), cingulate gyrus (R), medioventral occipital cortex (R), superior temporal gyrus (L/R), and in parietal regions (L/R postcentral gyrus, L/R inferior lobule, and L/R precuneus; Figure 2). Adding GM volume or APOE $\epsilon 4$ status in the statistical model did not change the results but the concerned regions were less spatially extended.

High IIV-WASO was also associated significantly with $A\beta$ burden in frontal lobes (Figure 3B), including the orbital gyrus (L/R), the inferior frontal gyrus (L) and the precentral gyrus (L), as well as in parietal lobes including the postcentral gyrus (L/R) and the inferior parietal lobule (L/R; $p < 0.001$ uncorrected, cluster size of 100 voxels).

In the sensitivity analysis considering only self-reported undisturbed sleepers, we observed the same association between IIV-SF

and $A\beta$ burden ($p < 0.001$ uncorrected, cluster size of 100 voxels), albeit less spatially extended (Supplementary Figure). However, the association between IIV-WASO and $A\beta$ burden was only observed at a subthreshold level ($p < 0.005$, uncorrected, 100 voxels).

Sleep parameters of the second part of the sleep period were not associated with $A\beta$ burden.

4 | DISCUSSION

In this study, we observed that 23.3% of cognitively unimpaired older adults had a pathological level of $A\beta$ accumulation, a hallmark of AD pathogenesis in the brain. This is in line with a recent meta-analysis including 1849 healthy older individuals (68 years old on average) without cognitive impairment. Ossenkoppele et al.³⁶ reported that 24.2% of these individuals are considered as being $A\beta+$. Previous studies have tried to investigate whether actigraphy-derived sleep parameters differ between $A\beta+$ and $A\beta-$ groups, with some data indicating no difference (PET imaging),^{37,38} whereas other reported worse sleep quality in $A\beta+$ participants (PET imaging,²³ and CSF measures of amyloid burden²²). Our analyses did not reveal any difference in sleep duration, WASO, or sleep fragmentation between $A\beta+$ and $A\beta-$ participants. However, we observed a higher night-to-night variability in sleep fragmentation in the $A\beta+$ group compared to the $A\beta-$ group. To the best of our knowledge, no other study compared night-to-night variability of actigraphy-derived sleep parameters between $A\beta+$ and $A\beta-$ groups. $A\beta+$ individuals are more at risk of developing AD, and studies have shown that high sleep fragmentation is a risk factor for AD.³ Thus night-to-night variability of sleep fragmentation could be another aspect of a lack of sleep continuity linked to AD pathogenesis and looking only at the mean of this parameter could omit an important part of it.

Accordingly, voxel-wise analyses revealed that a high IIV-SF in the first half of the sleep period was positively related to a high $A\beta$ burden in several cortical brain regions, mostly located over the frontal and parietal lobes. Additional analyses indicated that these results were not affected by GM volume, APOE status, or sleep medication. This voxel-wise analysis allowed us to precisely describe the brain regions affected by amyloid in relation to a high IIV-SF in the first half of the sleep period. The observation in this relatively cognitively preserved population of an association between night-to-night IIV-SF and brain $A\beta$ burden adds to the results of a previous study.²⁴ This study reinforces the hypothesis associating sleep characteristics and brain $A\beta$ burden not only in AD³⁹ or other dementia⁴⁰ but also in cognitively healthy older individuals. These results considering sleep characteristics of the first half of the sleep period, rich in SWS, are consistent with previous studies linking $A\beta$ burden and specific sleep parameters derived from polysomnography.^{12,13,41,42} It has been found that frontal $A\beta$ burden in older adults was linked to a diminished amplitude and a lower proportion of <1 Hz SWA.^{41,42} This is particularly interesting because certain brain regions we observed to be linked to IIV-SF (i.e., frontal lobes, insular gyrus, and cingulate gyrus) are implicated in slow-wave generation during sleep.⁴³

TABLE 2 Groups comparison.

Variable	A β - (n = 51)	A β + (n = 20)	p value
Demographics			
Age, mean (SD), years	79.0 (5.3)	83.1 (5.3)	0.003
Sex, no. (%), women	37 (52)	34 (48)	NS
Education level, no. (%)			NS
Primary school or less	13 (25)	1 (5)	
Primary school diploma	12 (24)	4 (20)	
Middle school	13 (25)	3 (15)	
High school	6 (12)	6 (30)	
University	7 (14)	6 (30)	
A β burden, mean (SD), SUVr	1.3 (0.1)	2.2 (0.4)	< .001
APOE ϵ 4 status ^a , no. (%)	4 (7.8)	8 (40)	0.004
MMSE ^b , mean (SD), score	27.6 (1.8)	27.7 (1.9)	NS
Declared sleep apnea, no. (%)	1 (2)	0 (0)	NS
Psycholeptic intake, no. (%)	9 (21)	4 (9)	NS
Sleep parameters			
Whole sleep period			
Total sleep time, mean (SD), hour	7h10 (1h05)	6h50 (1h11)	NS
Total sleep time—IIV, mean (SD), hour	0h44 (0h22)	0h42 (0h25)	NS
First part of the sleep period			
WASO, mean (SD), hour	0h31 (0h20)	0h28 (0h12)	NS
WASO—IIV, mean (SD), hour	0h11 (0h06)	0h14 (0h10)	NS
Sleep fragmentation, mean (SD), %	29.3 (14.5)	30.7 (10.1)	NS
Sleep fragmentation—IIV, mean (SD), %	11.5 (4.0)	15.7 (6.6)	0.016

Abbreviations: A β , cortical amyloid beta; IIV, intra-individual variability; MMSE, Mini-Mental State Examination; SUVr, standard uptake value ratio; WASO, wake after sleep onset.

^aAt least one ϵ 4 allele, missing data for 14 subjects.

^bMissing data for two subjects.

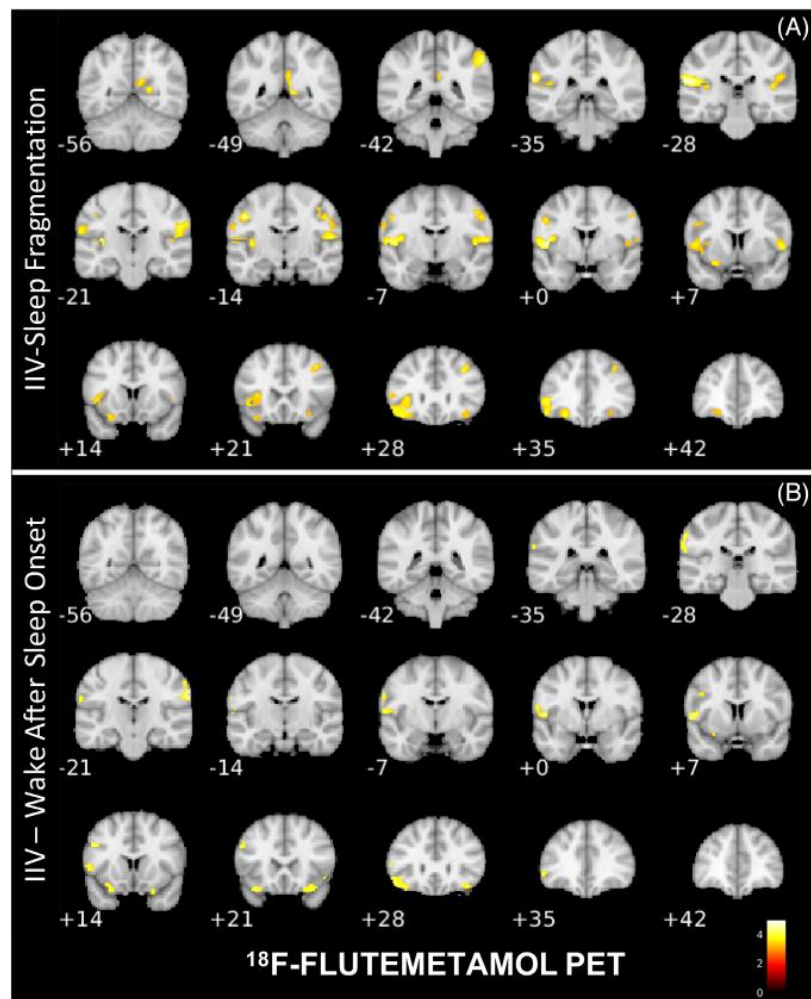
This can contribute to the bidirectional effect of the sleep–amyloid relationship described previously.^{9,44} A β aggregation and sleep disturbances occur early during the preclinical phase of AD.^{3,22} Thus, during this phase, older people with not only a bad sleep continuity as suggested in the literature but also a lack of stability in this sleep continuity could have an ineffective glymphatic system, leading to a greater risk of heavy accumulation of amyloid. As of today, IIV is not widely used in sleep clinics and in research even though it could be easily integrated.²⁶ We observed that IIV of sleep continuity (SF and WASO) is correlated negatively with sleep duration and positively correlated with mean sleep discontinuity, suggesting that a high variability of sleep continuity reflects poor sleep quality. A study by Westerberg et al.⁴⁵ found that higher night-to-night IIV of actigraphic sleep was associated to lower story recall in the healthy elderly and individuals with amnesic mild cognitive impairment. They proposed that inconsistent sleep across nights could impair neural systems involved in memory processes. Another study from Mezick et al.⁴⁶ found that actigraphic IIV-SF was related to a higher number of stressful life events and higher norepinephrine levels in healthy middle-aged and elderly. Hence, an inability to maintain a proper sleep state in

the elderly could impact the brain's ability to maintain appropriate homeostasis.

We did not find a difference in WASO between our groups unlike Ju et al.²² and Ettore et al.²³ This could be due to a methodological difference—Ju et al.²² used a CSF measure of amyloid burden—or due to a higher proportion of women in the case of Ettore et al.²³ (70.6%), with women being at higher risk of developing AD and presenting different age-related sleep characteristics.⁴⁷ In addition, Ettore et al.²³ did not control for external sleep disturbances or for sleep medication. We also found a positive association between IIV-WASO and A β burden but it did not remain significant when we excluded disturbed sleepers and sleep medication intake.

The strength of this study resides in the use of actigraphy and PET scan in healthy older adults. Actigraphy is a more reliable tool to measure sleep in real life compared to subjective sleep assessment.^{20,48} Amyloid PET scan allows a direct in vivo measure of the spatial brain localization of A β burden, compared to CSF measures, for example. Limitations should also be considered in our study. First, the cross-sectional design precludes any causal interpretation. Another

FIGURE 3 Multiple regressions between sleep parameters of the first part of the sleep period and amyloid burden in the whole sample ($n = 86$). IIV—sleep fragmentation (A) and IIV—wake after sleep onset (B) are positively associated with amyloid burden. Results are presented at $p < 0.001$ (uncorrected), cluster size > 100 voxels and shown on coronal slices in MNI152 space. Analyses are adjusted by age, sex, education, and the corresponding mean parameter. IIV, intra-individual variability; PET, positron emission tomography.



limitation lies in our statistical method, as an uncorrected statistical threshold was used in whole-brain voxel-wise analyses. However, at this threshold, no significant association was observed in the reverse contrast (i.e. there was no negative correlation) which strengthens our findings and expected age effect on brain amyloid distribution was obtained. We did not assess tau deposition within the brain, considering that tau metabolism is also sleep related⁴² and more directly related to cognitive disturbances in older individuals.⁴⁹ Finally, although sex difference has been described previously in sleep literature⁵⁰ and in pathophysiology of AD,⁴⁷ in the actigraphy/amyloid literature, possible sex interactions have not been clearly investigated yet. Thus there is a need for additional studies on this field directly addressing the sex difference.

In conclusion, we reported a positive association between the night-to-night IIV-SF in the first half of the sleep period and higher $A\beta$ burden mainly in the frontal lobes in cognitively normal older adults. These results can help with the early detection of individuals at risk for AD and to implement preventive strategies based on sleep health promotion.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Fondation Plan Alzheimer and the generous contribution of General Electric Healthcare. The AMI study is funded by AGRICA (Association pour la Gestion des Retraites pour le Compte des Institutions Complémentaires Agricoles), MSA (Mutualité Sociale Agricole) de Gironde, CCMSA (Caisse Centrale de la MSA), CNSA (Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie), DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins). The 3C study is funded by the FRM (Fondation pour la Recherche Médicale), AMELI (Assurance Maladie En Ligne), MGEN (Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale), ILVV (Institut de la Longévité, des Vieillessees et du Vieillissement), Conseils Régionaux d'Aquitaine et Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) Programme, ANR (Agence Nationale de la Recherche) PNRA (Programme National de la Recherche en Alimentation), LongVie 2007, CNSA.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

All authors declare that they have no conflicts of interest.

CONSENT STATEMENT

All human subjects provided written informed consent.

REFERENCES

- Schubert CR, Cruickshanks KJ, Dalton DS, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of sleep problems and quality of life in an older population. *Sleep*. 2002;25(8):889-893.
- Irwin MR, Vitiello MV. Implications of sleep disturbance and inflammation for Alzheimer's disease dementia. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):296-306. doi:10.1016/S1474-4422(18)30450-2
- Lim ASP, Kowgier M, Yu L, Buchman AS, Bennett DA. Sleep fragmentation and the risk of incident Alzheimer's disease and cognitive decline in older persons. *Sleep*. 2013;36(7):1027-1032. doi:10.5665/sleep.2802
- Benedict C, Byberg L, Cedernaes J, et al. Self-reported sleep disturbance is associated with Alzheimer's disease risk in men. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2015;11(9):1090-1097. doi:10.1016/j.jalz.2014.08.104
- Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(4):357-367. doi:10.1016/S1474-4422(13)70044-9
- Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184-185. doi:10.1126/science.1566067
- Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012;4(147):111. doi:10.1126/scitranslmed.3003748
- Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. The glymphatic system – a beginner's guide. *Neurochem Res*. 2015;40(12):2583-2599. doi:10.1007/s11064-015-1581-6
- Wang C, Holtzman DM. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):104-120. doi:10.1038/s41386-019-0478-5
- Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373-377. doi:10.1126/science.1241224
- Fultz NE, Bonmassar G, Setsompop K, et al. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science*. 2019;366(6465):628-631. doi:10.1126/science.aax5440
- Ju YES, Ooms SJ, Sutphen C, et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- β levels. *Brain*. 2017;140(8):2104-2111. Published online.
- Winer JR, Mander BA, Helfrich RF, et al. Sleep as a potential biomarker of tau and β -amyloid burden in the human brain. *J Neurosci*. 2019;39(32):6315-6324. doi:10.1523/JNEUROSCI.0503-19.2019
- Spira AP, Gamaldo AA, An Y, et al. Self-reported sleep and β -amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurol*. 2013;70(12):1537-1543. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4258
- Branger P, Arenaza-Urquijo EM, Tomadesso C, et al. Relationships between sleep quality and brain volume, metabolism, and amyloid deposition in late adulthood. *Neurobiol Aging*. 2016;41:107-114. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.009
- Xu W, Tan L, Su B, et al. Sleep characteristics and cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease pathology in cognitively intact older adults: the CABLE study. *Alzheimers Dement*. 2020;16(8):1146-1152. doi:10.1002/alz.12117
- Brown BM, Rainey-Smith SR, Villemagne VL, et al. The relationship between sleep quality and brain amyloid burden. *Sleep*. 2016;39(5):1063-1068. doi:10.5665/sleep.5756
- Sprecher KE, Bendlin BB, Racine AM, et al. Amyloid burden is associated with self-reported sleep in non-demented late middle-aged adults. *Neurobiol Aging*. 2015;36(9):2568-2576. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.004
- Carvalho DZ, St Louis EK, Knopman DS, et al. Association of excessive daytime sleepiness with longitudinal β -amyloid accumulation in elderly persons without dementia. *JAMA Neurol*. 2018;75(6):672. doi:10.1001/jamaneurol.2018.0049
- Baillet M, Cosin C, Schweitzer P, et al. Mood influences the concordance of subjective and objective measures of sleep duration in older adults. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:181. doi:10.3389/fnagi.2016.00181
- Lehrer HM, Yao Z, Krafty RT, et al. Comparing polysomnography, actigraphy, and sleep diary in the home environment: the study of women's health across the nation (SWAN) sleep study. *SLEEP Adv*. 2022;3(1):zpac001. doi:10.1093/sleepadvances/zpac001
- Ju YES, McLeland JS, Toedebusch CD, et al. Sleep quality and pre-clinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2013;70(5):587-593. doi:10.1001/jamaneurol.2013.2334
- Ettore E, Bakardjian H, Solé M, et al. Relationships between objective sleep parameters and brain amyloid load in subjects at risk for Alzheimer's disease: the INSIGHT-preAD study. *Sleep*. 2019;42(9):zsz137. doi:10.1093/sleep/zsz137
- André C, Tomadesso C, Flores R, et al. Brain and cognitive correlates of sleep fragmentation in elderly subjects with and without cognitive deficits. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 2019;11(1):142-150. doi:10.1016/j.dadm.2018.12.009
- Carskadon MA, Dement WC. Chapter 2 - normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine (Fourth Edition)*. W.B. Saunders; 2005:13-23. doi:10.1016/B0-72-160797-7/50009-4
- Bei B, Wiley JF, Trinder J, Manber R. Beyond the mean: a systematic review on the correlates of daily intraindividual variability of sleep/wake patterns. *Sleep Med Rev*. 2016;28:108-124. doi:10.1016/j.smrv.2015.06.003
- Péres K, Matharan F, Allard M, et al. Health and aging in elderly farmers: the AMI cohort. *BMC Public Health*. 2012;12(1):558. doi:10.1186/1471-2458-12-558
- 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the three-city study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003;22(6):316-325. doi:10.1159/000072920
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Giulioli C, Meillon C, Gonzalez-Colaço Harmand M, Dartigues JF, Amieva H. Normative scores for standard neuropsychological tests in the oldest old from the French population-based PAQUID study. *Arch Clin Neuropsychol*. 2016;31(1):58-65. doi:10.1093/arclin/acv055
- Kushida CA, Chang A, Gadkary C, Guilleminault C, Carrillo O, Dement WC. Comparison of actigraphic, polysomnographic, and subjective assessment of sleep parameters in sleep-disordered patients. *Sleep Med*. 2001;2(5):389-396. doi:10.1016/s1389-9457(00)00098-8
- Sadeh A. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med Rev*. 2011;15(4):259-267. doi:10.1016/j.smrv.2010.10.001
- Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, et al. 18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial. *Ann Neurol*. 2010;68(3):319-329. doi:10.1002/ana.22068
- Roussel OG, Ma Y, Evans AC. Correction for partial volume effects in PET: principle and validation. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1998;39(5):904-911.
- Hatashita S, Yamasaki H, Suzuki Y, Tanaka K, Wakebe D, Hayakawa H. [18F]Flutemetamol amyloid-beta PET imaging compared with [11C]PIB across the spectrum of Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(2):290-300. doi:10.1007/s00259-013-2564-y

36. Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes. *JAMA*. 2015;313(19):1939-1949. doi:10.1001/jama.2015.4669
37. Wilckens KA, Tudorascu DL, Snitz BE, et al. Sleep moderates the relationship between amyloid beta and memory recall. *Neurobiol Aging*. 2018;71:142-148. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.07.011
38. Spira AP, Zipunnikov V, Raman R, et al. Brain amyloid burden, sleep, and 24-hour rest/activity rhythms: screening findings from the anti-amyloid treatment in asymptomatic Alzheimer's and longitudinal evaluation of amyloid risk and neurodegeneration studies. *SLEEP Adv*. 2021;2(1):zpab015. doi:10.1093/sleepadvances/zpab015
39. Kent BA, Feldman HH, Nygaard HB. Sleep and its regulation: an emerging pathogenic and treatment frontier in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*. 2021;197:101902. doi:10.1016/j.pneurobio.2020.101902
40. Shi L, Chen SJ, Ma MY, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;40:4-16. doi:10.1016/j.smrv.2017.06.010
41. Mander BA, Marks SM, Vogel JW, et al. β -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nat Neurosci*. 2015;18(7):1051-1057. doi:10.1038/nn.4035
42. Lucey BP, McCullough A, Landsness EC, et al. Reduced non-rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*. 2019;11(474):eaau6550. doi:10.1126/scitranslmed.aau6550
43. Murphy M, Riedner BA, Huber R, Massimini M, Ferrarelli F, Tononi G. Source modeling sleep slow waves. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(5):1608-1613. doi:10.1073/pnas.0807933106
44. Ju YES, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(2):115-119. doi:10.1038/nrneurol.2013.269
45. Westerberg CE, Lundgren EM, Florczak SM, et al. Sleep influences the severity of memory disruption in amnesic mild cognitive impairment: results from sleep self-assessment and continuous activity monitoring. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24(4):325-333. doi:10.1097/WAD.0b013e3181e30846
46. Mezick EJ, Matthews KA, Hall M, et al. Intra-individual variability in sleep duration and fragmentation: associations with stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(9):1346-1354. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.04.005
47. de Medeiros AM, Silva RH. Sex differences in Alzheimer's disease: where do we stand? *J Alzheimers Dis JAD*. 2019;67(1):35-60. doi:10.3233/JAD-180213
48. Van Den Berg JF, Van Rooij FJ, VosH, et al. Disagreement between subjective and actigraphic measures of sleep duration in a population-based study of elderly persons*. *J Sleep Res*. 2008;17(3):295-302. doi:10.1111/j.1365-2869.2008.00638.x
49. Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K, et al. Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*. 2016;8(338):338ra66. doi:10.1126/scitranslmed.aaf2362
50. Ulander M, Rångtall F, Theorell-Haglöw J. Sleep measurements in women. *Sleep Med Clin*. 2021;16(4):635-648. doi:10.1016/j.jsmc.2021.07.004

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Jouvencel A, Baillet M, Meyer M, et al. Night-to-night variability in sleep and amyloid beta burden in normal aging. *Alzheimer's Dement*. 2023;15:e12460. <https://doi.org/10.1002/dad2.12460>

iv. Conclusion

Dans notre cohorte française de sujets âgés, une grande variabilité jour à jour de la fragmentation du sommeil est associée à une accumulation de protéine A β plus importante au niveau cortical. Nous faisons l'hypothèse que la clairance de l'A β dépendante du système glymphatique est moins efficace chez des sujets âgés présentant une grande variabilité jour à jour de la qualité de leur sommeil. Ces résultats indiquent que les aspects de variabilité à court terme de la qualité du sommeil devraient être considérés comme un facteur de risque pour la santé cérébrale dans ce type de population.

3. Différences hommes/femmes

a. Dans la littérature

En plus du vieillissement avancé et du génotype apolipoprotéine E4, le sexe féminin est l'un des principaux facteurs de risque de développer la maladie d'Alzheimer à début tardif (Farrer, 1997). Des études épidémiologiques ont régulièrement documenté depuis des années que les femmes représentent les deux tiers des personnes vivant avec la maladie d'Alzheimer, quels que soient leur âge et leur ethnie (Alzheimer's Association, 2016; Farrer, 1997). Ces résultats ne peuvent pas être entièrement expliqués par le fait que les femmes ont tendance à vivre plus longtemps que les hommes (Viña & Lloret, 2010). De plus, il est admis que la maladie d'Alzheimer n'est pas principalement une maladie des personnes âgées, mais commence plutôt des décennies avant l'apparition des symptômes cliniques avec des changements dans la santé cérébrale (Jack et al., 2015). Il est donc intéressant d'étudier la phase prodromique de la maladie d'Alzheimer, en particulier chez les femmes.

b. Dans notre population

Durant les analyses pour l'écriture de cet article, nous avons observé des différences de sexe dans les caractéristiques de sommeil de début de nuit (Tableau 4).

Il n'y avait aucune différence en termes de caractéristiques démographiques entre les femmes et les hommes ($p > 0.05$). La première partie de la nuit se caractérise par des différences de SF moyenne ($25.1\% \pm 9.8$ vs $33.5\% \pm 14.2$, $p = 0.003$) et de WASO moyen ($25 \text{ min} \pm 12$ vs $35 \text{ min} \pm 19$, $p = 0.002$) indiquant une discontinuité du sommeil plus importante chez les hommes que chez les femmes. Mais il n'y a pas de différence pour ce qui est de la variabilité nuit à nuit de ces paramètres de sommeil.

Tableau 4 : Paramètres démographiques et caractéristiques du sommeil des femmes et des hommes

Variables	Femmes (n = 42)	Hommes (n = 44)	Differences
<u>Démographiques</u>			
Age	80,6 ± 5,2	80,0 ± 5,6	NS
Niveau d'éducation			NS
École primaire ou moins	21,4%	15,9%	
Certificat d'étude primaire	33,3%	18,2%	
Collège	19,4%	25,0%	
Lycée	14,3%	20,5%	
Université	11,9%	20,5%	
Indice de masse corporelle	25,8 ± 4,5	25,9 ± 3,6	NS
SUVr global Aβ	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,5	NS
MMSE	27,5 ± 2,1	27,8 ± 1,7	NS
Apnée du sommeil rapportée	4,8%	0,0%	NS
Médicaments pour le sommeil	21,4%	9,1%	NS
<u>Paramètres de sommeil</u>			
Première partie de nuit			
WASO	0h25 ± 0h12	0h35 ± 0h19	p = 0.002
WASO variabilité	0h11 ± 0h05	0h13 ± 0h09	NS
SF	25,1 ± 9,8	33,5 ± 14,2	p = 0.003
SF variabilité	12,3 ± 4,6	13,1 ± 5,7	NS

MMSE, Mini Mental State Exam ; SF, Fragmentation du sommeil ; SUVr, ratio de la valeur d'absorption standardisée ; WASO, Réveils nocturnes

Nous avons donc stratifié par sexe les analyses avec la moyenne des variables de la qualité de sommeil présentées dans l'article. Chez les femmes, il y a une relation positive entre la SF de début de nuit et l'accumulation de protéines Aβ dans le cortex frontal (Figure 13). Cette relation ne survit pas à la correction FDR, il est fort probable que cela soit dû à un manque de pouvoir statistique. Il n'y avait pas de relation avec le WASO dans le groupe des femmes ni de relation dans le groupe des hommes.

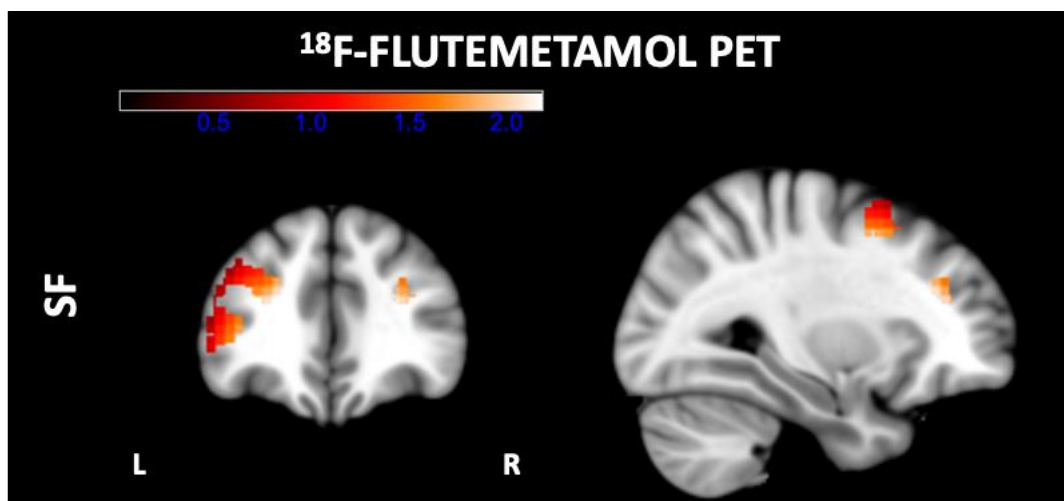


Figure 13 : Corrélation entre la SF de début de nuit et l'accumulation d'Aβ chez les femmes

Bien que statistiquement faibles, nos résultats semblent indiquer que la relation attendue entre qualité de sommeil de début de nuit et accumulation d'A β corticale est observable chez les femmes et ne l'est pas chez les hommes. Il sera nécessaire de reproduire ces résultats sur un échantillon plus grand, mais ces résultats préliminaires pourraient expliquer les contradictions dans la littérature sur le sujet.

CHAPITRE III : L'ÉVOLUTION DE LA VARIABILITÉ JOUR À JOUR DU CYCLE VEILLE-SOMMEIL

Dans les chapitres précédents, nous avons vu l'impact de certaines caractéristiques du sommeil dans le contexte du vieillissement cognitif normal. Est-ce que les modifications du cycle veille-sommeil lié à l'âge entraînent un dysfonctionnement cérébral ou est-ce que le dysfonctionnement cérébral lié à l'âge entraîne des problèmes de cycle veille-sommeil ? Le 3ème chapitre de cette thèse repose sur des données d'actimétrie longitudinales pour tenter de répondre à ces questions de causalité.

Nous avons pu voir dans l'introduction (cf. page 48) que dans la littérature, le vieillissement s'accompagne d'une dégradation des caractéristiques du sommeil jusqu'à 60 ans (M. M. Ohayon et al., 2004). Après 60 ans, seule l'efficacité de sommeil continue de diminuer. Est-ce que nous pouvons retrouver ces effets de l'âge dans notre population de personnes âgées de plus de 75 ans ? D'autre part, il n'y a que très peu de données dans la littérature sur les effets de l'âge sur les paramètres du cycle veille-sommeil. Nous allons donc commencer par nous intéresser à l'évolution du sommeil et du cycle veille-sommeil dans nos données longitudinales avant de les mettre en lien avec des données de santé cérébrale du sujet âgé, estimée au travers de l'état morphologique et fonctionnel du réseau hippocampique.

1. Évolution du sommeil et du cycle veille-sommeil

a. AMImage3 versus AMImage2

Durant AMImage2, 200 personnes ont accepté de participer à l'étude d'imagerie et d'actimétrie : 160 personnes venant d'AMI et 40 personnes venant de 3C. Parmi ces 160 participants d'AMImage2, 12 n'ont pas réalisé leur visite épidémiologique durant le T6 et n'ont donc pas de données cognitives. Durant AMImage3, 47 personnes ont accepté de participer et 40 d'entre elles ont des données complètes aux deux temps de mesure.

Dans un souci de vérification des biais de sélection dans notre étude longitudinale, nous avons comparé les 40 sujets ayant participé au suivi AMImage3 aux 120 sujets n'y ayant pas participé. Il s'avère qu'ils diffèrent en âge et pour leur pression artérielle systolique (PAS, Tableau 5). Les participants qui sont revenus à AMImage3 étaient plus jeunes et avaient une PAS plus importante à AMImage2 que les non-répondants. Cette différence curieuse avec la PAS

indiquerait que malgré une PAS plus importante chez les répondants, et donc un risque de maladies cardiovasculaires plus important (Pinto, 2007), ces individus sont plus à même de revenir participer. Cette relation inverse est similaire à celle observée dans les populations âgées avec une relation inverse entre la PAS et la mortalité (Boshuizen et al., 1998). Les auteurs de cette étude proposent que les individus présentant une pression artérielle basse ont une santé précaire. Après ajustement par l'état de santé, aucune corrélation significative n'a été observée entre la pression artérielle et la mortalité toutes causes confondues (Boshuizen et al., 1998). Il y a aussi une tendance pour ce qui est du score au MMSE. Les répondants ont un score moyen plus élevé que les non-répondants, reflétant très probablement un meilleur état cognitif.

Tableau 5 : Comparaison des répondants et non-répondants d'AMImage3

	Non-répondants (N=120)	Répondants (N=40)	p-value
Âge	77.7 ± 4.9	74.9 ± 2.5	0.003
% Femmes	51.7%	40.0%	0.201
Éducation (3 niv.)	2.0 ± 0.8	2.2 ± 0.8	0.275
IMC	26.5 ± 3.3	25.8 ± 4.0	0.199
Diabète	17.6%	20.0%	0.736
PAS	143.8 ± 20.7	152.0 ± 21.9	0.013
PAD	77.9 ± 11.5	79.9 ± 12.3	0.502
CES-D	5.2 ± 5.7	5.4 ± 6.8	0.199
MMSE	26.5 ± 2.8	27.4 ± 2.3	0.064
GB Libre	22.9 ± 7.1	23.9 ± 7.2	0.357
GB Total	43.2 ± 6.3	42.8 ± 6.6	0.453

Tests de Wilcoxon

CES-D : Échelle Center for Epidemiologic Studies- Depression ; GB : Grober & Buschke test ; IMC : Index de Masse Corporelle ; MMSE : Mini Mental State Exam ; PAS : Pression Artérielle Systolique ; PAD : Pression Artérielle Diastolique.

b. Évolution des paramètres d'actimétrie

Nous avons réalisé des tests de Student appariés pour les variables suivant la loi normale, pour les variables ne répondant pas à ces conditions, nous avons réalisé des tests de Wilcoxon appariés (Tableau 6 à 8). Nous avons réalisé ces analyses sur les données avec et sans les données aberrantes.

i. *Sommeil*

Tableau 6 : Évolution du sommeil moyen entre AMImage2 et AMImage3

Sommeil moyen	AMImage2	AMImage3	Comparaison	
	Moyenne ± SD	Moyenne ± SD	T ou V	p-value
TIB, heures	8.7 ± 0.9	8.8 ± 1.0	-0.56 ^T	0.582
TST, heures	7.0 ± 1.0	7.1 ± 1.0	-0.75 ^T	0.457
SOL, minutes	14 ± 15	17 ± 14	280 ^V	0.082
WASO, heures	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.5	476 ^V	0.233
SE, %	80.3 ± 7.0	81.3 ± 6.5	358 ^V	0.493
SF, %	33.1 ± 11.3	33.7 ± 11.7	-0.56 ^T	0.576
CPM, heures	3.0 ± 0.6	3.0 ± 0.8	0.08 ^T	0.935

CPM, Milieu de nuit ; TIB, Temps passé au lit ; TST, Temps de sommeil total ; WASO, Réveils nocturnes ; SE, Efficacité de sommeil ; SF, Indice de fragmentation ; SOL, Latence d'endormissement.

Ces analyses longitudinales des données de sommeil indiquent qu'entre 75.2 ± 2.5 et 81.4 ± 2.4 ans, nos participants n'ont pas présenté de changement de sommeil ni en moyenne (Tableau 6) et ni sur la variabilité (Tableau 7).

Tableau 7 : Évolution de la variabilité du sommeil entre AMImage2 et AMImage3

Variabilité du sommeil	AMImage2	AMImage3	Comparaison	
	Moyenne ± SD	Moyenne ± SD	V	p-value
TIB, minutes	42 ± 23	48 ± 35	370	0.599
TST, minutes	40 ± 15	46 ± 27	386	0.755
SOL, minutes	12 ± 11	14 ± 11	355	0.468
WASO, minutes	21 ± 13	21 ± 13	392	0.816
SE, %	5.1 ± 2.5	4.8 ± 2.7	417	0.386
SF, %	9.3 ± 4.3	10 ± 3.5	313	0.197
CPM, minutes	27 ± 12	27 ± 19	490	0.289

CPM, Milieu de nuit ; TIB, Temps passé au lit ; TST, Temps de sommeil total ; WASO, Réveils nocturnes ; SE, Efficacité de sommeil ; SF, Indice de fragmentation ; SOL, Latence d'endormissement.

ii. *Cycle veille-sommeil*

Tableau 8 : Évolution du cycle veille-sommeil entre AMImage2 et AMImage3

Cycle veille-sommeil	AMImage2	AMImage3	Comparaison	
	Moyenne ± SD	Moyenne ± SD	V	p-value
L5	720 ± 523	770 ± 593	374	0.637
M10	15 750 ± 5997	12 793 ± 6270	711	< 0.001
RA	0.914 ± 0.038	0.879 ± 0.079	663	< 0.001
IS	0.663 ± 0.099	0.659 ± 0.106	427	0.826
IV	0.774 ± 0.180	0.884 ± 0.252	169	< 0.001

IS, Stabilité inter-jour ; IV, Variabilité intra-jour ; L5, Least 5 ; M10, Most 10 ; RA, Amplitude relative.

Par contre, entre les deux points de mesure, nous observons une dégradation du cycle veille-sommeil via une diminution de l'activité moyenne à l'apex du cycle (M10), une diminution de l'amplitude relative (RA) et une augmentation de la fragmentation de l'activité (IV).

Cependant, lors d'analyses de mise en relation des évolutions du cycle veille-sommeil avec la santé cérébrale (cf. page 128), l'évolution de la stabilité du cycle (IS) semblait être très importante malgré des tests de comparaison appariés non significatifs (Tableau 8). Nous nous sommes donc penchés sur cette contradiction. Nous avons remarqué que pour l'activité moyenne du nadir du cycle (L5) et pour l'IS, la moitié des participants avait une évolution négative alors que l'autre moitié présentait une évolution positive. Alors que pour M10, RA et IV, plus des deux tiers des participants avaient une évolution négative. Afin de comprendre ces différentes contradictions, nous nous sommes intéressés à la période de l'année durant laquelle les données avaient été collectées. Cette étude a fait l'objet de l'écriture de l'article suivant.

c. Article 3 : Impact des saisons et des températures sur le cycle veille-sommeil dans une population rurale âgée en France

iv. Introduction

Un petit nombre d'articles ont rapporté une différence de temps de sommeil entre l'hiver et l'été mais seulement une étude, réalisée sur des populations japonaise et thaïlandaise, a traité de l'impact des saisons sur le cycle veille-sommeil.

Nous avons donc étudié l'impact des saisons sur le sommeil et le cycle veille-sommeil dans l'échantillon AMImage 2, une population rurale française de personnes âgées. Dans cette étude, nous avons aussi évalué l'impact de la température ambiante sur ces variations.

v. *Article*

Impact of seasons and temperatures on the sleep-wake cycle in an elderly rural population in France

Aurore Jouvencel; Ellemarije Altena; Karine Pérès; Jean-François Dartigues; Hélène Amieva; Willy Mayo; Gwenaëlle Catheline

Soumis à Journal of Sleep Research

Impact of seasons and temperatures on the sleep-wake cycle in an elderly rural population in France

Aurore Jouvencel^{1*}; Ellemarije Altena¹; Karine Pérès, PhD²; Jean-François Dartigues MD, PhD²; Hélène Amieva, PhD²; Willy Mayo, PhD¹; Gwenaëlle Catheline, PhD¹

¹ INCIA, EPHE-PSL, Univ Bordeaux, CNRS, Bordeaux, France

² INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, University of Bordeaux, UMR U1219, Bordeaux, France

* Corresponding author: aurore.jouvencel@ephe.psl.eu

ABSTRACT

Background Sleep is known to be affected by season changes in a temperate climate. Temperature changes are known to affect sleep directly, but in this context, season-related changes in the circadian rhythm may play an important role as well. The objectives of this study were to verify the effect of season and temperature on sleep parameters of elderly French subjects and to focus on the sleep-wake cycle.

Methods Sleep parameters and sleep-wake cycle parameters were analyzed through actigraphy while seasonality and temperature were acquired from recording dates and weather records from online scientific archives. ANOVAs were applied to investigate the effect of seasons on actigraphic parameters and to calculate regression models for temperature.

Results A sample of 157 cognitively healthy subjects (49.7% women) participated in the study with a mean age of 76.9 ± 4.51 years. Inter-daily stability of the sleep-wake cycle was higher in autumn and winter with a higher mean activity during those months. Time in bed was significantly longer in autumn and winter while there was a similar trend for total sleep time. Those variables changing with the seasons were negatively linked to ambient temperature.

Conclusion Not only sleep but also the sleep-wake cycle is impacted by seasonal changes in elderly French subjects. Seasons should be taken into consideration when planning sleep-wake cycle recordings in temperate climates, in particular for longitudinal protocols. Clinical interventions should take season-related sleep-wake cycle problems into account, particularly in the elderly, who suffer much more from sleep disorders than other age groups.

Keywords: Sleep-wake cycle; Seasons; Temperature; Elderly

INTRODUCTION

Circadian rhythms are an essential part of human life as they are a major synchronizer of physiology and behavior to the 24 hours periodicity of the Earth's rotation (Moore-Ede et al., 1982). This synchronicity improves the survival capacities of one's organism to the environment (Bell-Pedersen et al., 2005) but different situations can cause dysfunctions in the circadian rhythms such as shift work (Boivin et al., 2022), diseases (Fishbein et al., 2021) and aging (de Feijter et al., 2020). These dysfunctions could result in phase shifts or reduced amplitudes in circadian rhythms and represent warning signs of neurodegenerative diseases as they can appear before the onset of clinical and/or psychological symptoms in older people (Kondratova & Kondratov, 2012). It is therefore important to have a basic understanding of their normal fluctuation inside their homeostatic range. We will focus here on one circadian rhythm that is easily observable, the sleep-wake cycle. And a characteristic of this cycle is its bidirectional relationship with aging, i.e. aging impacts the sleep-wake cycle negatively, while a degraded sleep-wake cycle can accelerate aging (Hofman & Swaab, 2006; Tranah et al., 2010). Humans and other mammals have an endogenous control of the sleep-wake cycle through the supra-chiasmatic nucleus (Czeisler et al., 1999) and external controls with zeitgebers, i.e. environmental stimuli including social and physical environment (Billings et al., 2020; Johnson et al., 2018), feeding habits (Potter et al., 2016) or light exposure (Koo et al., 2016). Artificial changes in those zeitgebers, such as shift work, have a negative impact on the sleep-wake cycle. Naturally occurring changes in those zeitgebers have been less studied and when reported, only mean sleep parameters were shown, while the 24h cycle in which it exists was often ignored (Honma et al., 1992; Okamoto-Mizuno & Tsuzuki, 2010; Seidler et al., 2023; Yetish et al., 2015). In this work we have studied the effect of seasons on the sleep-wake cycle (as a circadian rhythm encompassing sleep and diurnal activity), in a temperate region where

four seasons alternate with different characteristics such as temperatures, light exposure, physical and social activities.

The seasonal effect on sleep (as an isolated phenomenon) has been studied in different populations. Data from pre-industrial societies in Africa and South America (Yetish et al., 2015) as well as results from Japanese (Honma et al., 1992; Okamoto-Mizuno & Tsuzuki, 2010) and German (Seidler et al., 2023) studies show that human sleep is longer in winter by an average of one hour when compared to summer. The difference of total sleep time (TST) was significant in the pre-industrial societies and the older Japanese while it was a trend in the young Japanese and the German patients. This could be due to the difference in measurement devices, actigraphy versus polysomnography, or it could be due to a difference of sensibility to the seasonal zeitgeber. In both the pre-industrial societies and the Japanese elderly, a link between temperature and sleep was found. In the study of Yetish et al, they found that sleep occurred during the period of decreasing ambient temperature, regardless of season, and that wake onset occurred at the lowest temperature of the 24h cycle, not at the start of the light period. In the study of Okamoto-Mizuno et al, they observed that disturbed sleep in summer was related with significantly decreased proximal skin temperature, and decreased distal and mean skin temperature in the later portions of the sleep period. Ambient temperature thus appears to play an important role in the timing of wake onset, while individual body temperature is a determining factor for the occurrence of sleep disruption (Berger & Phillips, 1995).

Despite these results, few studies focus on the seasonal effect on the sleep-wake cycle as a whole. One study from Kume et al. used actigraphy to study the effect of seasons on 37 Japanese and 44 Thai older people (Kume et al., 2017). They found the seasonal effect on TST in both populations with a shorter TST in summer, but only found an effect of seasons on the sleep-wake cycle in Japanese older people and not in Thai older people. One explanation for these

findings could be that Japan is under a temperate climate (four seasons with temperature changes) while Thailand is under a tropical climate (three seasons with no significant temperature changes). After a multiple comparison test, Kume et al. showed that there is more activity during the night in summer (with the least 5 hours variable) while intra-daily variability (IV) was higher in winter than in all other seasons. This contradicts other data showing that IV is negatively correlated to TST (Luik et al., 2013). This discrepancy in their results was not discussed in Kume et al. paper. Due to this discrepancy and based on cultural difference in sleep-wake cycle characteristics between populations, it should be interesting to explore seasonal effects on sleep and sleep-wake cycle in a European population while considering the effect of temperature.

The objective of this study was thus to investigate the seasonal effect on the sleep-wake cycle in older French people living in a rural part of France (Gironde, with a temperate climate), as they could be more sensitive to season changes. We first hypothesized that sleep will be longer in winter as seen in the literature and that sleep-wake cycle will be stronger in winter, in particular with higher inter-daily stability. Secondly, we hypothesized that the ambient temperature has an impact on the sleep-wake cycle. To the best of our knowledge, this is the first study on the relation between seasons, temperature and the sleep-wake cycle in Europe with a large number of subjects.

METHODS

Population

The Aging Multidisciplinary Investigation (AMI) cohort is an epidemiological prospective study started in 2007 in Bordeaux, France. It regroups participants older than 65 years old, living in the Gironde region, who have worked for more than 20 years in agriculture. The study procedure was approved by a regional human research review board (University Hospital of

Bordeaux) and all participants provided written informed consent. All participants were right-handed and had no neurological or psychiatric disorders based on clinical interview.

AMImage is an ancillary research project of AMI, in which brain imaging and actigraphy measures were proposed to AMI participants between 2012 and 2014, in addition to biennial follow-ups provided by epidemiologists at the Bordeaux Population Health center. A total of 160 persons accepted to participate in this study.

Actigraphy assessment

Two different type of wrist-worn actigraphs were used to measure sleep and sleep-wake cycle, The ActiWatch 7 and the MotionWatch 8 (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK), both validated against polysomnography (Kushida et al., 2001; Sadeh, 2011). The devices were placed on the nondominant wrist and were kept continuously for a week in the home environment. MotionWare, v1.2.26 (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK) with a sensitivity threshold of 20 counts was used to analyze the data. A sleep diary informing about bedtime and rise time was completed by each participant during the protocol and was used to improve data scoring.

Sleep parameters used in the analyses are the following: Time In Bed (TIB); TST; Wake After Sleep Onset (WASO); Sleep Efficiency (SE) and Sleep Fragmentation (SF). Those parameters have been defined previously (Fekedulegn et al., 2020).

For sleep-wake cycle, Non-Parametric Circadian Rhythm Analysis (NPCRA) (Van Someren et al., 1999) was used and five parameters were computed: L5 (the average activity level for the sequence of the least five active hours); Most 10 (M10, the average activity level for the sequence of the ten most active hours); Relative Amplitude (RA, $\frac{M10-L5}{M10+L5}$); Inter-daily Stability (IS, the degree of regularity in the activity-rest pattern or the inverse of intra-individual

variability in the activity-rest pattern) and Intra-daily Variability (IV, the degree of fragmentation of activity-rest periods).

Seasonality

The Gironde department is part of the Nouvelle-Aquitaine region in Southwestern France (latitude 44° 50' 58.794" N and longitude 0° 27' 0.852" W). The climate is classified as warm temperate and humid (Kottek et al., 2006). There are four seasons during the year: Autumn from September to November; Winter from December to February; Spring from March to May and summer from June to August.

Mean temperatures per months in Gironde were acquired from meteorologic archives (<https://www.historique-meteo.net/>). For each actigraphic recording, the corresponding month temperature was entered as a variable. In this French region, the mean external temperature in Autumn was 11.0°C; 9.2°C for Winter; 14.3°C for Spring and 21.8°C for Summer.

Other assessments

Body mass index (BMI) was recorded and educational level was categorized in three levels (primary school or less; high school and university). The Mini Mental State Exam (MMSE) was used to evaluate global cognitive status. Sleep apnea diagnosis was self-reported. Consumption of psycholeptic/neuroleptic drugs was assessed (anxiolytics, hypnotics, sedatives, and antipsychotics).

Statistical analyses

All statistical analyses were performed using R Studio v4.3.1. Participant's characteristics were normalized and described with mean (m) and standard deviation (sd).

Age and sex effects on actigraphic parameters

Pearson correlations were used to study the possible effect of age on actigraphic parameters. Students' t tests were used to compare actigraphic parameters between sex groups. Statistical significance was set at $p < 0.05$ with False Discovery Rate (FDR) for multiple comparisons correction.

Season effects on actigraphic parameters

Multiple factors ANOVA were used to determine the effect of the four seasons on sleep and sleep-wake cycle parameters while taking into consideration sex and age when appropriate ("ezANOVA" function from the "ez" package). Application conditions were verified and outliers were removed for each ANOVA with the "identify_outliers" function ("rstatix" package) which use a boxplot method to identify outlier outside of $Q3 + 1.5 \times IQR$ and $Q1 - 1.5 \times IQR$ (Q: quartile; IQR: interquartile range). If the homogeneity of variance was not satisfied, a non-parametric test was used ("kruskal_test" function from the "rstatix" package"). In case of an interaction effect between seasons and sex, a one-way ANOVA was used to analyze the effect of seasons in each sex groups. In case of a significant effect, post-hoc tests were realized with "TukeyHSD" function ("stats" package) with an adjustment for multiple comparisons. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Temperature effects on actigraphic parameters

In case of a seasonality effect, regression models (function "lm" from the "stats" package) were applied to test the possibility of a temperature effect with the appropriate covariates. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

All analyses were also conducted in a sample without any reported sleep problem ($n=125$), including self-reported apnea ($n = 3$), restless-legs syndrome ($n = 3$) nor taking medication with an impact on sleep ($n = 26$).

RESULTS

Participant characteristics

From the initial sample of n=160 participants, 3 participants developed Alzheimer's disease and were removed from the analyses.

Demographic parameters for the remaining sample of n=157 participants and the subsample without reported sleep problems (n=125) are presented in Table 1. The distribution in education levels is as follows: 28.7% primary school or less; 33.7% secondary school; 37.6% high school or more.

Table 1. Participant characteristics

Variables	Whole sample (N = 157)	Subsample (N = 125)
	Mean \pm SD	Mean \pm SD
Age, years	76.9 \pm 4.51	76.5 \pm 4.3
Women, %	49.7	45.6
Recording length, days	7.6 \pm 0.8	7.6 \pm 0.8
BMI ^a	26.2 \pm 3.5	26.2 \pm 3.3
MMSE ^b	26.8 \pm 2.6	26.9 \pm 2.2

Abbreviations: BMI, Body Mass Index; MMSE, Mini Mental State Exam.

^a missing data for 18 participants

^b missing data for 14 participants

Age and sex effects on actigraphic parameters

All actigraphic parameters are presented in Table 2 and 3 by seasons. There was no significant link between age and sleep parameters, only a relation that did not hold multiple comparisons correction with TST ($R = 0.17$; $p = 0.038$; $p \text{ FDR} = 0.131$). But there was an age effect on M10 ($R = -0.31$; $p < .001$; $p \text{ FDR} = 0.002$) and on IV ($R = 0.24$; $p = 0.003$; $p \text{ FDR} = 0.024$) as well as a relation that did not hold FDR correction on RA ($R = -0.17$; $p = 0.028$; $p \text{ FDR} = 0.121$). In the subsample without sleep problems, age effects were only trends.

Women had a less fragmented sleep than men ($FI = 28 \pm 11$ vs 33 ± 11 ; $p = 0.005$; $p \text{ FDR} = 0.030$) and had a higher SE (84 ± 7 vs 82 ± 7 ; $p = 0.034$; $p \text{ FDR} = 0.101$) that did not hold FDR correction. A significant difference between sex for IS was observed, IS was higher in women: IS (0.709 ± 0.112 vs 0.622 ± 0.109 ; $p < .001$; $p \text{ FDR} < .001$). Those sex differences were also observed in the subsample without reported sleep problems.

Seasonality effect

Sleep parameters

Table 2. Sleep parameters by seasons

Variable	Autumn (n = 25)		Winter (n = 68)		Spring (n = 53)		Summer (n = 11)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
TIB, hours	9h04* ^{#2}	0h46	8h46 [#]	0h49	8h30 ^{#2}	0h54	8h00* [#]	0h28
TST, hours	7h30	0h43	7h14	0h53	7h06	1h04	6h47	0h21
WASO, hours	1h15	0h23	1h05	0h31	1h03	0h26	0h54	0h20
SE, %	82.1	6.7	83.2	6.4	83.0	7.6	83.3	4.4
FI, %	32.5	11.2	30.0	11.8	31.1	10.9	30.1	7.5
SOL, minutes	12	12	12	12	11	13	16	14

Abbreviations: TIB, Time In Bed; TST, Total Sleep Time; WASO, Wake After Sleep Onset; SE, Sleep Efficiency; FI, Fragmentation Index; SOL, Sleep Onset Latency.

Tukey post hoc test: $p < 0.01$ *; $p < 0.05$ [#] for Summer; $p < 0.05$ ^{#2} for Spring

We found a statistically-significant difference in TIB by seasons ($F(3,149) = 5.06$; $p = 0.002$) (Figure 1). A Tukey post-hoc test revealed that Summer resulted in a lower TIB on average than Autumn (-64.3 ; $p \text{ FDR} = 0.005$), and Winter (-46.2 ; $p \text{ FDR} = 0.044$). Spring also resulted in a lower TIB on average than Autumn (-34.1 ; $p \text{ FDR} = 0.025$) (Figure 1). In the subsample without sleep problems, the same results were found but Spring resulted in a lower TIB on average than Winter (-27.9 ; $p \text{ FDR} = 0.035$).

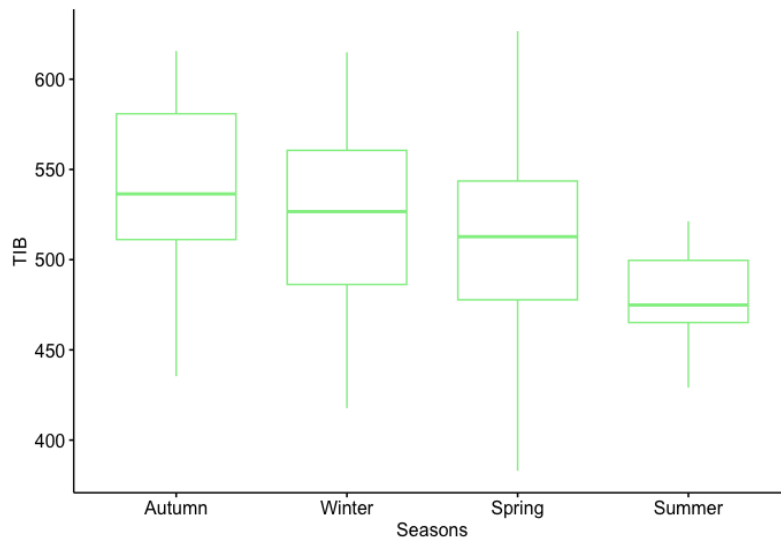


Figure 1. Time in bed changed depending on seasons.
Abbreviation: TIB, man Time In Bed.

We detected a trend between seasons and TST ($F(3,154) = 6.66$; $p = 0.084$) that did not exist in the subsample without sleep problems.

There was no result regarding WASO, SE, FI and SOL in the whole sample and the subsample without sleep problems.

Sleep-wake cycle parameters

Table 3. Sleep-wake cycle parameters by seasons

Variable	Autumn (n = 25)		Winter (n = 68)		Spring (n = 53)		Summer (n = 11)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Least 5	609	215	640	444	611	369	489	180
Most 10	14931	4834	14923 [#]	4623	14105	5558	10462 [#]	2095
Relative Amplitude	0.904	0.060	0.912	0.036	0.915	0.048	0.926	0.036
Inter-daily Stability	0.711 [*]	0.089	0.680 [#]	0.117	0.624 ^{*#}	0.126	0.662	0.093
Intra-daily Variability	0.807	0.182	0.779	0.179	0.848	0.253	0.826	0.270

Tukey post hoc test: $p < 0.01$ *; $p < 0.05$ #

We found a significant difference in M10 (counts) by seasons ($F(3,153) = 7.84$; $p = 0.049$) while controlled by age (Figure 2). In the subsample without sleep problems, seasons effect were still significant on M10 ($F(3,117) = 2.79$; $p = 0.044$) controlled by age. A Tukey post-hoc

test revealed that Summer resulted in a lower M10 on average than Winter (+ 4941; p FDR = 0.028).

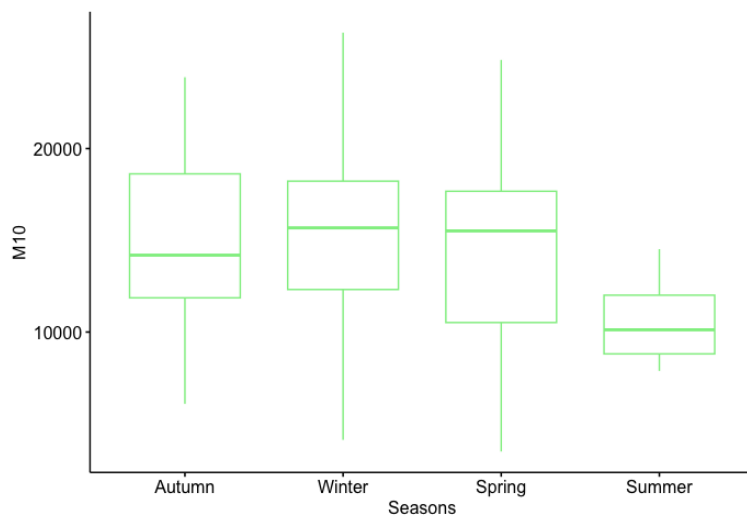


Figure 2. M10 changed depending on seasons, corrected by age.
Abbreviation: M10, Most 10.

There was also a statistically-significant difference in IS for both seasons ($F(3,146) = 4.07$; $p = 0.008$) and sex ($F(1,146) = 6.22$; $p = 0.014$) without any interaction effect ($F(3,146) = 2.35$; $p = 0.075$) (Figure 3). Because there is no interaction effect between seasons and sex, we did not stratify the analyses.

A Tukey post-hoc test revealed that Spring resulted in a lower IS on average than Autumn (-0.081; p FDR = 0.010), and Winter (-0.053; p FDR = 0.028). In the subsample without sleep problems, the same results were found, but only Spring and Autumn were significantly different in the post-hoc test.

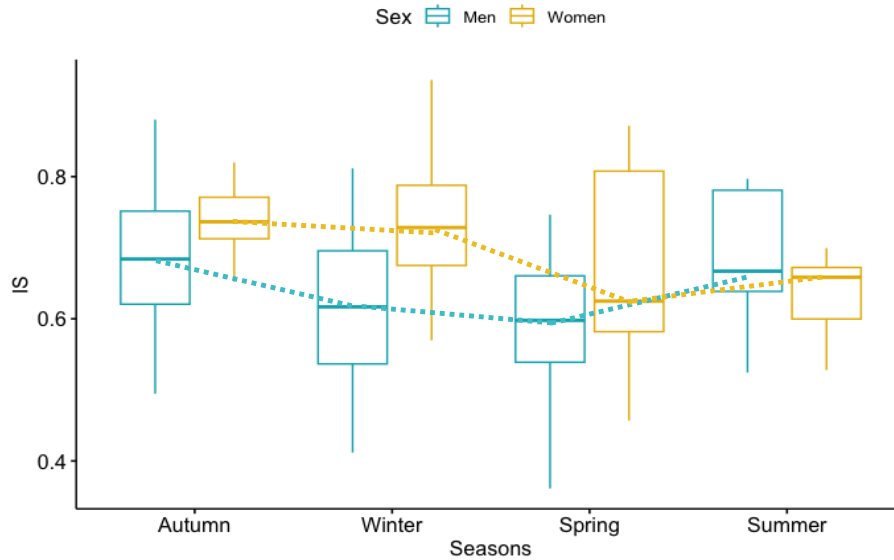


Figure 3. IS changed depending on seasons and sex.
Abbreviation: IS, Inter-daily Stability.

There was no result regarding L5, RA and IV in the whole sample and the subsample without sleep problems.

Temperature effects on actigraphic parameters

Linear models were realized for TIB, IS and M10.

There is a statistically-significant slight relation between TIB and temperature (R^2 adj = 0.03; $F(1,151) = 5.7$; $\beta = -2.6$; $p = 0.019$).

There was no link between M10 and temperature in the whole sample but, in the sample without sleep problems, a slight statistically-significant relation between M10 and temperature was found in a model with age (R^2 adj = 0.07; $F(2,118) = 5.2$; $p = 0.007$). M10 was significantly predicted by temperature ($\beta = -264$, $p = 0.030$) and age ($\beta = -226$, $p = 0.024$) in this sub-sample.

There was a statistically significant relation between IS and temperature in a model with sex (R^2 adj = 0.16; $F(2,151) = 15.4$; $p < .001$). IS was significantly predicted by temperature ($\beta = -$

0.005, $p = 0.015$) and sex ($\beta = 0.083$, $p < 0.001$). The same relation was found in the subsample without sleep problems.

DISCUSSION

The aim of this study was to analyze the possible impact of seasons on the sleep-wake cycle in a large rural cohort of elderly French people. Interestingly, Inter-daily Stability (IS) was higher in autumn and winter compared to spring, indicating less day-to-day variability in the sleep-wake cycle of this elderly population. M10 was also higher in winter compared to summer, suggesting a higher level of activity during that period. Time In Bed (TIB) was objectively longer in autumn and winter and a similar trend was found for Total Sleep Time (TST). And a negative correlation was found between external temperatures and IS, M10 and TIB.

In these cross-sectional analyses, no age effect on isolated sleep parameters was observed but one was found on the sleep-wake cycle as a whole. In particular, with advancing age, there is less activity during the day (i.e. M10) and more fragmentation of activity-rest periods (i.e. IV).

In regards to our first hypothesis, while we found a seasonal difference in TIB, there was only a trend for TST contrarily to what can be found in the literature (Okamoto-Mizuno & Tsuzuki, 2010; Yetish et al., 2015). In the study of Yetish et al, they do not report TIB while in Okamoto-Mizuno & Tsuzuki they report no significant difference in TIB by seasons despite a change in SE. It could be possible that our population change their TIB in summer because of a difference in activities. Indeed, it is a population of retired farmers who are used to having an active life, with physical activities that remain through gardening and sometimes helping in the family farm. They might also not stay in bed because of the rising temperature since their TIB was negatively correlated to the external temperature. Considering that high temperature through

the night is deleterious for sleep (Buguet, 2007), they might not be staying in bed because they are uncomfortable.

For our second hypothesis, we found a seasonal difference with a stronger cycle in autumn and winter, i.e. our participants were more active (higher M10) and had a more stable cycle (higher IS). There was also an effect of sex on IS with women having a more stable cycle than men. This difference seems to disappear in summer but this could be due to the low number of participants of whom we could analyze data during this season. Conversely, Kume et al., 2017 found a higher IV in winter and a higher L5 in summer. This could be due to some differences, Kume et al. used repeated measures on a small sample, they do not specify if their Japanese sample lived in the city or in a rural area and cultural difference cannot be left out (Cheung et al., 2021). In our population, we also found that the sleep-wake cycle parameters which changed with the seasons are correlated with temperature. The higher the temperature, the less stable the sleep-wake cycle was along with a lower activity.

Limitations should be considered for our study. First, groups sizes are different due to the availability of the subjects who are more likely to come during winter and spring. The small number of participants in summer made the analysis on IS less powerful. Second, light exposure (despite the light sensor in the actimeters) was not investigated. In short, participants covered the actimeter with their cloth which rendered the measure unfit to study, particularly during the cold months. Third, this study was done on a particular population and should be replicated in an urban group.

In conclusion, we found a significant effect of seasons on the sleep-wake cycle in an elderly French rural cohort. This population is characterized by a stable day-and night rhythm: they are no longer impacted by phase-advanced shifts created by their work schedules, and thus have lower variability in sleep and wake times between weekdays and weekend days. They also live in a rural part of France meaning they are less likely to be subjected to noise and light pollution.

Those results also show the importance of the time of recording for actigraphy. That is to say, the results implicate that it would be prudent to record all subjects in the same season for cross-sectional studies and to record the same subject in the same season for longitudinal studies when possible. If not, a verification should be made to ensure that season does not bias the results. Moreover, the observed effect of higher temperature on the sleep-wake cycle adds to the growing literature of temperature effects on sleep. With the increase in global temperature due to climate change, it is more and more important to know its consequences on our health, in particular on the health of at-risk populations such as the elderly. And while practical recommendations exist to manage sleep problems during heatwaves (Altena et al., 2023), the equivalent for sleep-wake cycle problems remains yet to be investigated.

REFERENCES

- Altena, E., Baglioni, C., Sanz-Arigitá, E., Cajochen, C., & Riemann, D. (2023). How to deal with sleep problems during heatwaves: Practical recommendations from the European Insomnia Network. *Journal of Sleep Research*, *32*(2), e13704.
<https://doi.org/10.1111/jsr.13704>
- Bell-Pedersen, D., Cassone, V. M., Earnest, D. J., Golden, S. S., Hardin, P. E., Thomas, T. L., & Zoran, M. J. (2005). Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nature reviews. Genetics*, *6*(7), 544-556. <https://doi.org/10.1038/nrg1633>
- Berger, R. J., & Phillips, N. H. (1995). Energy conservation and sleep. *Behavioural Brain Research*, *69*(1-2), 65-73. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00002-B](https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00002-B)
- Billings, M. E., Hale, L., & Johnson, D. A. (2020). Physical and Social Environment Relationship With Sleep Health and Disorders. *Chest*, *157*(5), 1304-1312.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.002>
- Boivin, D. B., Boudreau, P., & Kosmadopoulos, A. (2022). Disturbance of the Circadian System in Shift Work and Its Health Impact. *Journal of Biological Rhythms*, *37*(1), 3-28.
<https://doi.org/10.1177/07487304211064218>
- Buguet, A. (2007). Sleep under extreme environments: Effects of heat and cold exposure, altitude, hyperbaric pressure and microgravity in space. *Journal of the Neurological Sciences*,

262(1-2), 145-152. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.06.040>

Cheung, B. Y., Takemura, K., Ou, C., Gale, A., & Heine, S. J. (2021). Considering cross-cultural differences in sleep duration between Japanese and Canadian university students. *PLoS ONE*, *16*(4), e0250671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250671>

Czeisler, C. A., Duffy, J. F., Shanahan, T. L., Brown, E. N., Mitchell, J. F., Rimmer, D. W., Ronda, J. M., Silva, E. J., Allan, J. S., Emens, J. S., Dijk, D. J., & Kronauer, R. E. (1999). Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science (New York, N.Y.)*, *284*(5423), 2177-2181. <https://doi.org/10.1126/science.284.5423.2177>

de Feijter, M., Lysen, T. S., & Luik, A. I. (2020). 24-h Activity Rhythms and Health in Older Adults. *Current Sleep Medicine Reports*, *6*(2), 76-83. <https://doi.org/10.1007/s40675-020-00170-2>

Fekedulegn, D., Andrew, M. E., Shi, M., Violanti, J. M., Knox, S., & Innes, K. E. (2020). Actigraphy-Based Assessment of Sleep Parameters. *Annals of Work Exposures and Health*, *64*(4), 350-367. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxaa007>

Fishbein, A. B., Knutson, K. L., & Zee, P. C. (2021). Circadian disruption and human health. *The Journal of Clinical Investigation*, *131*(19), e148286. <https://doi.org/10.1172/JCI148286>

Hofman, M. A., & Swaab, D. F. (2006). Living by the clock: The circadian pacemaker in older people. *Ageing Research Reviews*, *5*(1), 33-51. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2005.07.001>

Honma, K., Honma, S., Kohsaka, M., & Fukuda, N. (1992). Seasonal variation in the human circadian rhythm: Dissociation between sleep and temperature rhythm. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *262*(5), R885-R891. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1992.262.5.R885>

Johnson, D. A., Billings, M. E., & Hale, L. (2018). Environmental Determinants of Insufficient Sleep and Sleep Disorders: Implications for Population Health. *Current epidemiology reports*, *5*(2), 61-69. <https://doi.org/10.1007/s40471-018-0139-y>

Kondratova, A. A., & Kondratov, R. V. (2012). Circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nature reviews. Neuroscience*, *13*(5), 325-335. <https://doi.org/10.1038/nrn3208>

Koo, Y. S., Song, J.-Y., Joo, E.-Y., Lee, H.-J., Lee, E., Lee, S., & Jung, K.-Y. (2016). Outdoor artificial light at night, obesity, and sleep health: Cross-sectional analysis in the KoGES study. *Chronobiology International*, *33*(3), 301-314. <https://doi.org/10.3109/07420528.2016.1143480>

Kottek, M., Grieser, J., Beck, C., Rudolf, B., & Rubel, F. (2006). World Map of the Köppen-Geiger climate classification updated. *Meteorologische Zeitschrift*, *15*(3), 259-263. <https://doi.org/10.1127/0941-2948/2006/0130>

- Kume, Y., Makabe, S., Singha-Dong, N., Vajamun, P., Apikomkon, H., & Griffiths, J. (2017). Seasonal effects on the sleep–wake cycle, the rest–activity rhythm and quality of life for Japanese and Thai older people. *Chronobiology International*, *34*(10), 1377-1387. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1372468>
- Kushida, C. A., Chang, A., Gadkary, C., Guilleminault, C., Carrillo, O., & Dement, W. C. (2001). Comparison of actigraphic, polysomnographic, and subjective assessment of sleep parameters in sleep-disordered patients. *Sleep Medicine*, *2*(5), 389-396. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(00\)00098-8](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(00)00098-8)
- Luik, A. I., Zuurbier, L. A., Hofman, A., Van Someren, E. J. W., & Tiemeier, H. (2013). Stability and Fragmentation of the Activity Rhythm Across the Sleep-Wake Cycle: The Importance of Age, Lifestyle, and Mental Health. *Chronobiology International*, *30*(10), 1223-1230. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.813528>
- Moore-Ede, M. C., Sulzman, F. M., & Fuller, C. A. (1982). *The Clocks that Time Us: Physiology of the Circadian Timing System*. Harvard University Press.
- Okamoto-Mizuno, K., & Tsuzuki, K. (2010). Effects of season on sleep and skin temperature in the elderly. *International Journal of Biometeorology*, *54*(4), 401-409. <https://doi.org/10.1007/s00484-009-0291-7>
- Potter, G. D. M., Cade, J. E., Grant, P. J., & Hardie, L. J. (2016). Nutrition and the circadian system. *The British Journal of Nutrition*, *116*(3), 434-442. <https://doi.org/10.1017/S0007114516002117>
- Sadeh, A. (2011). The role and validity of actigraphy in sleep medicine: An update. *Sleep Medicine Reviews*, *15*(4), 259-267. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2010.10.001>
- Seidler, A., Wehrich, K. S., Bes, F., de Zeeuw, J., & Kunz, D. (2023). Seasonality of human sleep: Polysomnographic data of a neuropsychiatric sleep clinic. *Frontiers in Neuroscience*, *17*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2023.1105233>
- Tranah, G. J., Blackwell, T., Ancoli-Israel, S., Paudel, M. L., Ensrud, K. E., Cauley, J. A., Redline, S., Hillier, T. A., Cummings, S. R., Stone, K. L., & Study of Osteoporotic Fractures Research Group. (2010). Circadian activity rhythms and mortality: The study of osteoporotic fractures. *Journal of the American Geriatrics Society*, *58*(2), 282-291. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02674.x>
- Van Someren, E. J. W., Swaab, D. F., Colenda, C. C., Cohen, W., McCall, W. V., & Rosenquist, P. B. (1999). Bright Light Therapy: Improved Sensitivity to Its Effects on Rest-Activity Rhythms in Alzheimer Patients by Application of Nonparametric Methods. *Chronobiology International*, *16*(4), 505-518. <https://doi.org/10.3109/07420529908998724>

Yetish, G., Kaplan, H., Gurven, M., Wood, B., Pontzer, H., Manger, P. R., Wilson, C., McGregor, R., & Siegel, J. M. (2015). Natural sleep and its seasonal variations in three pre-industrial societies. *Current biology : CB*, 25(21), 2862-2868.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.09.046>

vi. Analyse supplémentaire

Bien que nous ne l'ayons pas mis dans notre article, nous avons réalisé les mêmes analyses sur la fluctuation de la variabilité des paramètres de sommeil. Il n'y avait pas d'effet de l'âge ni de différence de sexe sur la variabilité du sommeil.

Il y a une différence significative en termes de variabilité de SE en fonction des saisons ($F(3, 152) = 3.03$; $p = 0.031$) (Tableau 9).

Tableau 9 : Fluctuations de la variabilité du sommeil en fonction des saisons

Variabilité du sommeil	Automne (n = 25)		Hiver (n = 68)		Printemps (n = 53)		Été (n = 11)	
	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD	Moy.	SD
TIB, heures	0h38	0h22	0h38	0h20	0h42	0h18	0h33	0h27
TST, heures	0h36	0h21	0h16	0h37	0h17	0h41	0h42	0h42
WASO, heures	0h18	0h10	0h17	0h11	0h18	0h10	0h22	0h02
SE, %	3.8*	2.3	4.3#	2.3	4.1#	2.4	6.1**	1.0
FI, %	7.6	2.8	8.8	3.3	8.5	3.4	8.1	2.2
SOL, minutes	15	10	11	13	10	11	18	10

* $p < 0.05$ Été vs Automne ; # tendance Été vs Hiver et Printemps

TIB, Temps passé au lit ; TST, Temps de sommeil total ; WASO, Réveils nocturnes ; SE, Efficacité de sommeil ; FI, Indice de fragmentation ; SOL, Latence d'endormissement.

Un test post-hoc de Tukey a révélé que la variabilité de la SE était significativement plus importante en été par rapport à l'automne (+2.3 ; p FDR = 0.018) et des tendances ont été trouvées par rapport à l'hiver (+1.8 ; p FDR = 0.074) et au printemps (+2.0 ; p FDR = 0.054). Dans le sous-échantillon sans problème de sommeil rapporté, les mêmes résultats ont été retrouvés, mais la différence entre l'été et le printemps était statistiquement significative (-2.2 ; p FDR = 0.020). Cependant, lorsque nous avons réalisé la même analyse avec la mesure de la variabilité par CV, nous n'avons pas retrouvé ce résultat.

Il n'y a pas de résultat significatif pour les autres paramètres de variabilité du sommeil. Il n'y avait pas de relation significative entre la variabilité de SE et la température ambiante.

vii. Différences femmes-hommes

Dans les analyses présentées dans cet article, nous avons pu voir des différences de sexe pour ce qui est de la SF (femmes = 28 ± 11 vs hommes = 33 ± 11 ; $p = 0.005$; p FDR = 0.030) et de l'IS (femmes = 0.709 ± 0.112 vs hommes = 0.622 ± 0.109 ; $p < .001$; p FDR < .001). Dans cette population rurale française âgée d'environ 76.9 ± 4.5 ans, les femmes semblent avoir moins de mouvements nocturnes pendant leur sommeil et moins de variabilité dans leur cycle veille-sommeil que les hommes.

Cette différence de SF est souvent rapportée dans la littérature (Kurina et al., 2015; Lauderdale et al., 2014; Mezick et al., 2009; van den Berg et al., 2009) et nous l'avons déjà observée dans la population EDUMA (cf. page 90). Une des explications possibles sur cette différence est l'impact des hormones sexuelles (cf. page 45). En résumé, l'œstradiol et la testostérone influencent l'architecture du sommeil indirectement via la GHRH ou les récepteurs à l'œstradiol dans le SCN et les noyaux adjacents. Dans le modèle rongeur, la différenciation sexuelle du cerveau se produit au cours du développement (Cusmano et al., 2014; McCarthy et al., 2012) et à l'âge adulte, la production et la libération de stéroïdes sexuels activent ces circuits neuronaux différenciés. Il est possible qu'étant donné que notre population est âgée de plus de 70 ans, la quantité de stéroïdes sexuels soit considérablement amoindrie, mais leurs réseaux neuronaux ont gardé leur différenciation.

Pour ce qui est du cycle veille-sommeil, la seule différence que nous observons est celle de la stabilité inter-jour, ou l'inverse de la variabilité jour à jour du cycle veille-sommeil. Cette différence n'est probablement pas due au sommeil dans notre population étant donné que la seule différence de sexe provient de la quantité de mouvement pendant la nuit et non la variabilité de cette quantité de mouvement. Nous n'avons pas observé de différence entre les sexes pour ce qui est de la variabilité du sommeil ni dans AMImage2 ni dans EDUMA (en page 90). Et il n'y a pas encore assez de données publiées sur la question pour dresser un consensus clair (Bei et al., 2016).

Dans la littérature, lorsqu'un effet potentiel du sexe est testé sur la stabilité du cycle veille-sommeil, sans que cela soit la question principale de ces études, une majorité d'articles rapportent ne pas observer de différence dans des populations non cliniques (Y.-L. Huang et al., 2002) et cliniques (Mulè et al., 2021). D'autres indiquent une différence d'IS entre les sexes avec une stabilité plus forte chez les femmes ([Danilevicz et al., 2023 \(preprint\)](#); [Luik et al., 2013](#); [Mitchell et al., 2017](#)).

Il est possible que les femmes maintiennent des routines plus fortes que les hommes. Est-ce une question de biologie ou de société ?

Au niveau biologique, il est maintenant reconnu dans la littérature que les individus féminins ont une période circadienne plus courte pour ce qui est des rythmes de température et de mélatonine (Duffy et al., 2011), et une plus grande amplitude du rythme de la mélatonine (Cain et al., 2010). De plus, des différences entre les sexes existent dans le chronotype, de sorte que

la proportion d'hommes ayant un chronotype tardif est plus importante que celle des femmes (Roenneberg et al., 2007). Toutefois, dans cette revue de Roenneberg et al, les auteurs démontrent que cette différence de sexe disparaît avec l'âge, aux environs de 50 ans (âge moyen de la ménopause). Nous n'avons pas encore assez d'informations sur l'impact des différences biologiques entre les sexes sur la stabilité du cycle veille-sommeil pour conclure sur cet aspect.

Au niveau sociologique, il existe des différences sur la quantité de travaux domestiques réalisée entre les sexes. La contribution relative des hommes augmente petit à petit, mais les femmes accomplissent au moins deux fois plus de travaux domestiques que les hommes (Coltrane, 2000). Aujourd'hui encore, le différentiel du partage des tâches ménagères reste encore très déséquilibré entre les hommes et les femmes (Bauer, 2016). Dans l'article de Luik et al., les auteurs ont montré que l'IS de la population de l'Étude de Rotterdam était aussi négativement liée à l'IMC ($\beta = -0.11$; $p < 0.001$) et au statut de fumeur ($\beta = -0.11$; $p < 0.001$) avec une tendance pour la prise d'alcool ($\beta = -0.05$; $p = 0.06$) ainsi qu'un lien positif avec la prise de café ($\beta = 0.09$; $p < 0.001$) indépendamment des autres variables (Luik et al., 2013). Ainsi, certaines habitudes de vie sont liées à l'IS. Il est possible que ces habitudes de vie et les activités journalières, différentes en fonctions des sociétés et des cultures aient un impact sur la différence de sexe pour ce qui est de la valeur de l'IS. Cette différence entre les sexes observée sur notre population AMImage a été observée dans des populations de diverses nationalités : , une population néerlandaise (Luik et al., 2013), une population américaine (Mitchell et al., 2017), une population anglaise (Danilevicz et al., 2023) ; d'autres études n'ont pas rapportées de différence avec une population italienne (Mulè et al., 2021) et une population chinoise (Y.-L. Huang et al., 2002). Des études supplémentaires seraient nécessaires pour valider cette hypothèse.

2. Évolution du cycle veille-sommeil en lien avec l'hippocampe

Des générations de chercheurs en Psychologie et en Neurosciences se sont succédé afin de tenter de comprendre et d'éclaircir les mécanismes à l'origine de l'impact du sommeil sur la mémoire. Et comme nous l'avons vu dans l'introduction (cf. page 23), le sommeil semble important pour le maintien de l'homéostasie du réseau hippocampique. Les liens sommeil actimétrique – mémoire ou sommeil actimétrique – état morphologique de l'hippocampe semblent dépendre de la méthodologie, que ce soit en termes de populations et du type de

mémoire. Il semble intéressant de reprendre cette question dans le cadre de cette thèse en ajoutant une question : qu'en est-il du cycle veille-sommeil ?

a. Cycle veille-sommeil et réseau hippocampique

Pour ce qui est du cycle veille-sommeil, le lien avec les capacités mnésiques a été démontré, mais pour ce qui est du lien potentiel avec l'état du réseau hippocampique, les publications sont quasi inexistantes.

Une plus grande variabilité du cycle veille-sommeil a été associée à une plus grande gravité de la démence (Gehrman et al., 2005), aux biomarqueurs (neuro-dégénération, hypo-activation de l'hippocampe etc.) de la démence (Smagula et al., 2019) et à des taux de mortalité plus élevés (Tranah et al., 2010). Dans des études longitudinales, les femmes âgées présentant des cycles veille-sommeil plus variables étaient plus susceptibles de présenter un déclin cognitif 5 ans plus tard (Walsh et al., 2014), ou un déficit cognitif léger ou une démence (Tranah et al., 2011).

Une étude de 2015 regroupant 41 personnes d'environ 66.8 ± 5.1 ans a révélé qu'une meilleure mémoire associative était liée à des rythmes d'activité circadiens plus cohérents (modèle cosinus étendu), indépendamment du TST, de la SE et du niveau d'activité physique (Sherman et al., 2015). Dans cette même étude, l'activité hippocampique a été mesurée par IRM fonctionnelle lors d'une tâche de mémoire associative. Cette activité hippocampique était positivement corrélée à la précision de la mémoire associative et à la cohérence du rythme d'activité circadien (calculé au travers d'un modèle de cosinus étendu).

Ainsi, nous avons fait l'hypothèse dans le travail suivant que la qualité du cycle veille-sommeil pourrait être liée aux capacités mnésiques chez les personnes âgées au travers d'effets sur l'état structurel et/ou fonctionnel du réseau hippocampique.

b. Comment mesurer l'état du réseau hippocampique ?

Le réseau hippocampique est composé de l'hippocampe, du cortex para-hippocampique, du cortex entorhinal et du cortex périrhinal (Witter et al., 2000). Ces parties du lobe temporal médian sont des régions essentielles dans la formation et la consolidation des souvenirs conscients ou déclaratifs (Huijgen & Samson, 2015). Les études présentées dans la revue de Huijgen et Samson, chez l'homme et l'animal, suggèrent que l'hippocampe et le cortex para-hippocampique favorisent le souvenir des détails des événements d'études précédents (« recollection »), tandis que le cortex périrhinal favorise le sentiment de familiarité. Le cortex entorhinal quant à lui permet la communication entre l'hippocampe et le cortex para-

hippocampique. Nous nous sommes intéressés dans cette thèse au réseau de la récollection dans le lobe temporal et nous ne parlerons donc pas des autres connexions telles que celle avec le cortex frontal.

i. Traitement des images anatomiques

Pour évaluer l'état structurel de la matière grise, nous avons traité les images anatomiques pour en extraire les volumes des régions d'intérêt (ROIs). Nous avons utilisé pour cela deux types d'images : les images pondérées en T1 et en T2 (paramètres des séquences en annexe en page 194). Les images d'AMImage 2 et 3 ont été traitées de la même façon en prenant en compte les quelques différences d'acquisition. À chaque étape décrite ci-dessous, un contrôle qualité visuel a été effectué pour s'assurer de la qualité des traitement effectués.

Nous avons utilisé la chaîne de traitement classique de Freesurfer 7.2 avec plusieurs modifications (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/LongitudinalProcessing>). La suppression du crâne et des méninges dans les images cérébrales par Freesurfer a donné de mauvais résultats avec nos images en incluant trop de méninges (Figure 14), probablement dues à l'atrophie cérébrale importante due à l'âge des sujets. Cela a provoqué des erreurs de segmentation (Figure 15).

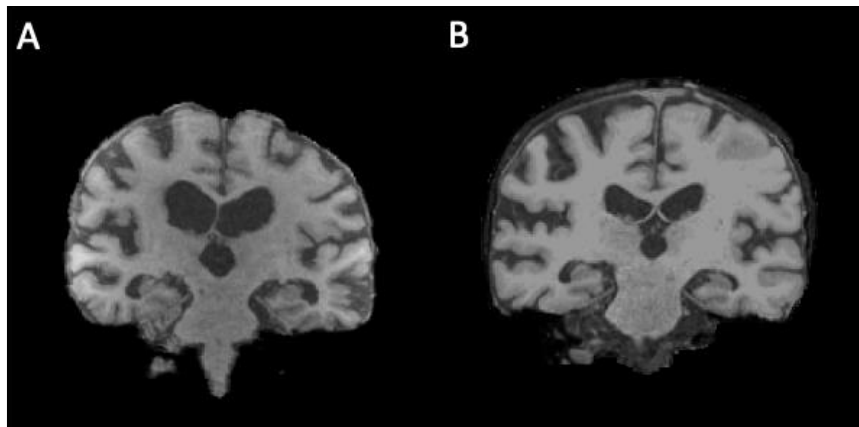


Figure 14 : Différences de logiciel pour le même sujet

(A) Cerveau extrait avec CAT12. (B) Cerveau extrait avec FreeSurfer.

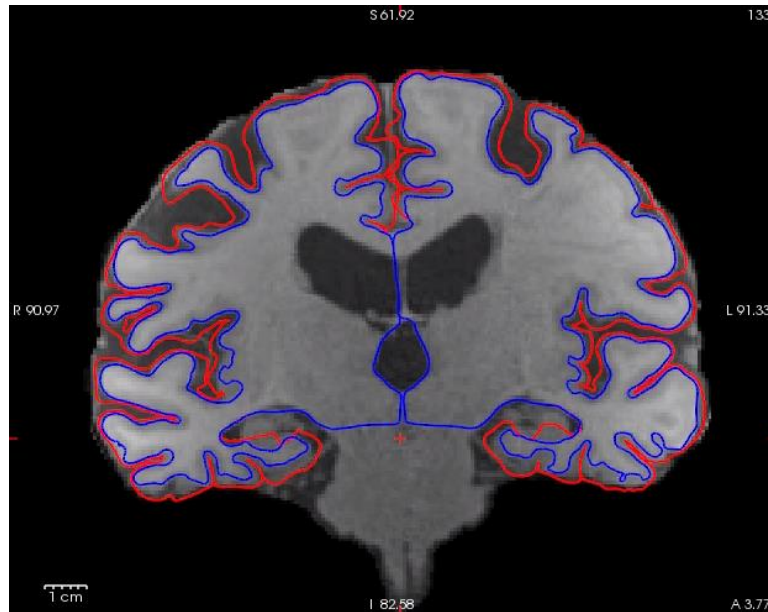


Figure 15 : Erreur de segmentation Freesurfer due au masque

Nous avons donc inclus l'extraction du cerveau par le logiciel CAT12 (SPM12) (*Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images - 1st Edition | Elsevier Shop*, s. d.) à la place de celle de Freesurfer. Nous n'avons pas modifié le reste du traitement, mais nous avons observé un artefact créé par l'étape de normalisation de l'intensité de la matière blanche. Nous avons donc enlevé cette étape de la chaîne de traitement.

ii. Chaîne de traitement longitudinale

Les images AMImage 2 et 3 traitées par Freesurfer classique ont ensuite été utilisées dans la chaîne de traitement longitudinale de Freesurfer 7.2 (Reuter et al., 2012).

En bref, une image et un espace modèle non-biaisé de référence intra-sujet ont été créés en utilisant un co-recalage. Ensuite, les étapes de traitement suivantes ont été initialisées avec des informations communes provenant de l'espace de référence, augmentant ainsi considérablement la fiabilité et la puissance statistique : les transformations de Talairach, la reconstruction de la surface corticale, l'application de l'atlas cortical et la parcellisation sous-corticale. Cette chaîne de traitement permet de corriger des biais de changement de scanner et des passations multiples. Cela nous permet ensuite de calculer différents marqueurs caractéristiques du taux d'atrophie des ROIs (V).

- La moyenne temporelle est le volume moyen : $Moyenne = 0,5 * (V1 + V2)$ en mm^3

- Le taux de changement est la différence par unité de temps, donc $Taux = (V2 - V1) / (temps2 - temps1)$, en mm^3/an
- Le pourcentage de changement est le taux par rapport au volume au premier temps : $PC1 = Taux / V1$.
- Le pourcentage de changement symétrisé est le taux par rapport au volume moyen : $SPC = 100 * Taux / Moyenne$. Il s'agit d'une mesure plus robuste que PC1, car le volume au temps 1 est plus bruité que la moyenne. Pour de nombreuses raisons, dont l'augmentation de la puissance statistique, les développeurs de Freesurfer recommandent d'utiliser le SPC si tous les sujets ont le même nombre d'acquisitions au cours du temps.

iii. Choix de l'atlas

Freesurfer nous a permis d'obtenir la parcellisation du cortex avec les atlas Destrieux (Fischl, 2004) et Desikan (Desikan et al., 2006). Mais ces atlas sont basés sur des caractéristiques microstructurales et macrostructurales anatomiques. Bien que de tels atlas aient fourni des informations précieuses, leur microéchelle cyto-architectonique est insuffisante pour représenter complètement l'organisation cérébrale (Van Essen et al., 2013). En particulier, l'hétérogénéité microstructurale ne représente qu'un aspect de la différenciation corticale, à savoir les caractéristiques locales, tout en étant insensible au deuxième déterminant majeur de la spécialisation régionale, à savoir l'hétérogénéité des connexions fonctionnelles à longue distance (Passingham et al., 2002).

Par conséquent, l'idée d'une parcellisation basée sur la connectivité fonctionnelle est de supposer que les voxels appartenant à une aire donnée du cerveau partagent des profils de connectivité similaires. À leur tour, les aires cérébrales devraient donc être définissables en agrégeant des voxels montrant des motifs de connectivité similaires en de plus grands clusters. C'est sur ce principe que le projet Brainnetome a été lancé pour étudier la hiérarchie cérébrale, de la génétique aux circuits neuronaux en passant par les comportements (Jiang, 2013). À l'aide de techniques de neuro-imagerie multimodales non invasives, l'équipe de Jiang a conçu une parcellisation révélant l'architecture de connectivité in vivo. L'Atlas du Brainnetome humain qui en résulte, avec 210 sous-régions corticales et 36 sous-régions sous-corticales, fournit un atlas validé de manière croisée qui contient des informations sur les connexions anatomiques et

fonctionnelles (Fan et al., 2016). Nous avons utilisé cet atlas en l'intégrant dans notre chaîne de traitement Freesurfer.

En plus de cela, nous avons utilisé l'option de segmentation de l'hippocampe fournie par Freesurfer en utilisant les images pondérées T1 et T2. Cet outil utilise un atlas probabiliste construit avec des données IRM ex vivo à ultra haute résolution (isotrope ~ 0,1 mm³) pour produire une segmentation automatisée des sous-champs de l'hippocampe. Pour notre étude, nous avons choisi la segmentation « HBT » pour Head Body Tail, ou Tête Corps Queue (Tableau 10).

Tableau 10 : Segmentation HBT de l'hippocampe

parasubiculum	HEAD
presubiculum-head	
subiculum-head	
CA1-head	
CA3-head	
CA4-head	
GC-ML-DG-head	
molecular_layer_HP-head	
HATA	
presubiculum-body	BODY
subiculum-body	
CA1-body	
CA3-body	
CA4-body	
GC-ML-DG-body	
molecular_layer_HP-body	
fimbria	TAIL
Hippocampal_tail	
hippocampal-fissure	FISSURE

Ce choix provient des études d'imagerie fonctionnelle ayant rapporté une spécialisation fonctionnelle sur l'axe longitudinal de l'hippocampe (Genon et al., 2021). En ce qui concerne la connectivité fonctionnelle, dans une analyse data-driven, [Chang et al., 2021](#) ont découvert que l'hippocampe présente une organisation selon un axe longitudinal qui n'est pas comparable à la structure lamellaire. Ainsi, pour étudier conjointement l'état structurel et fonctionnel de cette structure, une segmentation tête-corps-queue de l'hippocampe semble la plus appropriée.

iv. Choix de l'imagerie fonctionnelle de repos

Nous avons choisi le paradigme de l'imagerie fonctionnelle de repos et non celui de l'activation pour plusieurs raisons.

L'IRMf basée sur les tâches étudie l'augmentation du signal BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) dans les zones cérébrales au cours d'une tâche mnésique afin d'identifier les zones cérébrales liées aux processus de mémoire, ce qui nécessite la coopération des participants. L'IRMf à l'état de repos quant à lui, permet d'identifier des réseaux fonctionnels sans effectuer de tâche explicite grâce à l'analyse de la synchronicité de l'oscillation spontanée du signal BOLD entre les zones du cerveau. Au vu des différences de résultats en fonction du type de mémoire testée dans la littérature, il semble plus intéressant d'analyser les réseaux fonctionnels des structures connues pour leur rôle dans la mémoire. De plus, la mémoire est grandement associée au réseau de mode par défaut (DMN pour Default Mode Network) qui est actif principalement au repos (Buckner et al., 2008; Raichle, 2015).

D'un point de vue méthodologique, faire réaliser une tâche de mémoire à des sujets âgés entraîne un certain nombre de contraintes.

- 1) Une tâche doit être adaptée aux particularités de la population étudiée, ce qui demande un temps de développement conséquent. Par exemple, lors des premières passations d'AMImage3, une tâche de mémoire visuelle en dehors de l'IRM a été proposée aux participants en supplément du protocole. La tâche devait être réalisée en appuyant sur les touches d'un clavier d'ordinateur. À l'exception d'une personne, ils ont tous refusé en disant qu'ils étaient fatigués. La personne ayant accepté de faire la tâche a eu du mal à répondre dans le temps imparti, car elle avait beaucoup de mal à appuyer sur les touches à cause de son arthrite. Ainsi, malgré son énergie et ses capacités mentales, son état physique ne lui a pas permis de compléter la tâche.
- 2) Le moment de la journée doit être pris en compte lors de la réalisation de la tâche. Comme discuté dans l'introduction (cf. page 23), les sujets âgés n'ont pas les mêmes capacités mnésiques s'ils sont testés en matinée ou durant l'après-midi. Cela est contraignant pour réaliser l'examen d'IRM.
- 3) Dans le cadre d'AMImage3, le protocole d'imagerie dure en moyenne 50 minutes si aucune séquence n'est répétée (en cas de mouvements trop importants). Cela est très fatigant pour la majorité des participants d'AMImage3 et ajouter une séquence d'IRM fonctionnelle d'activation, demandant un effort cognitif plus ou moins important,

pourrait s'avérer trop long pour les volontaires. La priorité a été donnée aux séquences anatomiques dans ce protocole.

v. *Traitement des images fonctionnelles de repos*

Un contrôle qualité des données IRM fonctionnelles a été réalisé à l'aide du logiciel MRIQC (Esteban et al., 2017). En particulier, les sujets présentant une valeur moyenne de déplacement dans le cadre supérieur (FD pour Framewise Displacement) à 0.5 mm, une valeur DVARS (écart type spatial des différences successives des images fonctionnelles) moyenne supérieure à 0.5 % de changement BOLD ou 20 % des scans avec $FD > 0,5$ mm ont été exclus pour mouvement excessif.

Toutes les images fonctionnelles ont été corrigées pour l'effet de non-linéarité du gradient à l'aide de gradunwarp (version 7.4.1) et corrigées pour les distorsions induites par les effets de susceptibilité magnétique à l'aide de la méthode Topup (Andersson et al., 2003; S. M. Smith et al., 2004) avec FSL6.0 (FMRIB, Oxford, Royaume-Uni). Ensuite, les images ont été corrigées des mouvements à l'aide de transformations une transformation rigide avec 6 degrés de liberté ainsi qu'une transformation linéaire impliquant 12 degrés de liberté avec MCFLIRT de FSL, normalisées à une intensité moyenne de 1000 et une technique d'ICA-AROMA a été appliquée pour supprimer les variations de signal résiduelles induites par le mouvement (Pruim et al., 2015). ICA-AROMA utilise une analyse en composantes indépendantes combinée à quatre critères spatiaux et temporels pour identifier les composantes représentant des artefacts de mouvement. Ces critères sont : la fraction de la composante localisée dans la périphérie du cerveau, la fraction de la composante associée au LCR, le signal temporel de la composante majoritairement composé de hautes fréquences et la corrélation du signal temporel de la composante avec les paramètres de réalignement obtenus à partir de la correction rigide. Une correction du bruit physiologique a été appliquée à l'aide de la boîte à outils PhysIO (Kasper et al., 2017) dans MATLAB v9.7.0. Un oxymètre de pouls au doigt et une ceinture pneumatique ont été utilisés pour enregistrer respectivement les signaux cardiaques et respiratoires au cours de l'acquisition IRMf. À partir de ces signaux, des régresseurs physiologiques ont été créés grâce à un algorithme RETROICOR (Glover et al., 2000) qui utilisent des séries temporelles de Fourier d'ordre inférieur (6 basées sur la phase cardiaque, 8 basées sur la phase respiratoire, 4 basées sur une interaction des phases cardiaque et respiratoire) et de modèles de la réponse cardiaque et respiratoire dans le signal BOLD.

Une régression de ces composantes de nuisances et le filtrage passe-bande (0,008 Hz - 0,15 Hz) ont été réalisés simultanément à l'aide de la toolbox Denoiser (<https://github.com/arielletambini/denoiser>).

La correction du décalage d'acquisition entre les coupes cérébrales a été ignorée en raison du TR extrêmement court utilisé. Aucun lissage spatial n'a été appliqué aux données. En raison de la controverse dans l'interprétation des résultats de connectivité fonctionnelle incluant la régression du signal, nous n'avons pas effectué cette étape de prétraitement (Murphy et al., 2013).

Nous avons choisi d'utiliser des matrices de connectivité pour évaluer l'état fonctionnel du réseau hippocampique. Pour construire la matrice de connectivité fonctionnelle de chaque sujet, nous avons utilisé le package Nilearn (contributors et al., 2024) avec les ROIs définies dans l'analyse volumétrique. Le masque binaire de chaque ROI a été recalé avec les données IRMf à l'aide de transformations affines calculées à partir de l'enregistrement de l'image pondérée T1 sur une image médiane des analyses dynamiques IRMf grâce à l'outil `epi_reg` (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FLIRT>). La moyenne des séries temporelles du signal IRMf des voxels de chaque ROI anatomique a alors été extraite. Un coefficient de corrélation de Pearson a été calculé entre ces évolutions temporelles pour chaque paire de régions représentant les intensités des connexions fonctionnelles cérébrales entre les ROIs (Figure 16). Un contrôle qualité visuel du recalage des masques de ROIs sur les images IRMf a été réalisé, il n'a révélé aucune erreur de correspondance.

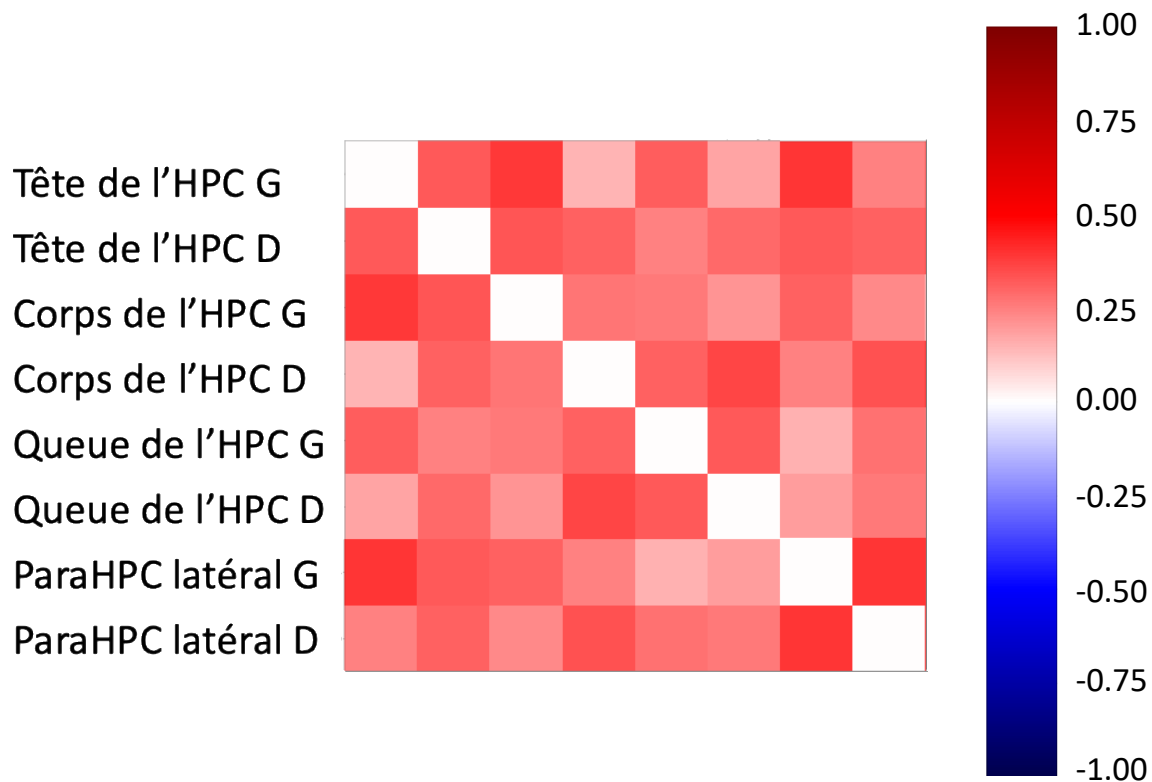


Figure 16 : Exemple de matrice de connectivité fonctionnelle dans le réseau hippocampique d'un sujet

La diagonale a été mise à zéro. D, Droit ; G, Gauche ; HPC, Hippocampe ; ParaHPC, Cortex para-hippocampique.

c. Article 4 : Les modifications du rythme repos-activité au cours du temps sont associées à un volume hippocampique plus faible chez les personnes âgées

i. Introduction

La majorité des études sur l'évolution du cycle veille-sommeil au cours du vieillissement ont été réalisées dans des études transversales. Un consensus dans la littérature apparaît pour ce qui est des effets du vieillissement sur l'amplitude, la fragmentation et l'avance de phase du cycle veille-sommeil, mais les résultats semblent diverger pour ce qui est de la stabilité du cycle veille-sommeil. Cette stabilité est basée sur la répétition d'un schéma d'activité jour à jour. Plus cette stabilité est importante, moins il y a de variabilité dans le cycle veille-sommeil. Afin d'appréhender l'évolution de ces paramètres au cours du vieillissement, il est aujourd'hui nécessaire de réaliser des études longitudinales avec plusieurs points de mesure (de Feijter et al., 2020). Dans l'article suivant, nous présentons les résultats obtenus sur les données longitudinales d'AMImage.

ii. Article

Changes in rest-activity patterns over time are associated with lower hippocampal volume in older individuals

Aurore Jouvencel, Bixente Dilharreguy, Marion Baillet, Frederic Lamare, Karine Pérès, Jean-François Dartigues, Hélène Amieva, Willy Mayo, Gwenaëlle Catheline

Soumis à Sleep

Changes in rest-activity patterns over time are associated with lower
hippocampal volume in older individuals

Aurore Jouvencel^{1*}; Bixente Dilharreguy, PhD¹; Marion Baillet, PhD²; Karine Pèrès, PhD³; Jean-François Dartigues MD, PhD³; Hélène Amieva, PhD³; Willy Mayo, PhD¹; Gwenaëlle Catheline, PhD¹

¹ INCIA, EPHE, Université PSL, Univ Bordeaux, CNRS, Bordeaux, France

² GIGA-CRC-In Vivo Imaging Research Unit, University of Liège, Liège, Belgium

³ INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, University of Bordeaux, UMR U1219, Bordeaux, France

* Corresponding author: 146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex,

aurore.jouvencel@ephe.psl.eu

ABSTRACT

In order to better understand the relation sleep-wake cycle/cognition, the objectives of this longitudinal study were: 1/ to assess the longitudinal evolution of both sleep and rest-activity cycle in an older population, 2/ to assess if these evolutions are linked to hippocampal network impairment.

This was done in a rural cohort with two actigraphic assessments and brain imaging examinations, 7 years apart. A segmentation of the hippocampus and its related structures was used to assess volumes and functional connectivity in this network based on anatomical and resting state functional data. Regression models were carried out to investigate the potential association of the evolution of sleep and the rest-activity cycle parameters with the structural and functional integrity of the hippocampal network.

Our sample was composed of 33 subjects aged 75.2 ± 2.4 years old at the first time point with 40% of women. After 7 years, the sleep of our participants did not change but their rest-activity cycle did ($p < 0.05$), with a decrease in relative amplitude ($\partial RA = -0.021$) and stability ($\partial IS = -0.044$) as well as an increase in fragmentation ($\partial IV = +0.072$). The deterioration of the rest-activity cycle was correlated with a lower anterior hippocampal volume (p corrected < 0.05) while there was no correlation with functional connectivity.

These findings suggest that a degradation of the rest-activity cycle in people over 70 years old could be considered a risk factor for hippocampal vulnerability. Preventive interventions should take into account the rest-activity cycle in the oldest-old population.

Keywords: Rest-activity rhythms; Hippocampal atrophy; Longitudinal; MRI; Sleep-wake cycle; Aging

INTRODUCTION

Sleep has been widely studied in the aging population, in particular regarding its association with cognitive abilities [1–5]. In a large sample of the Study of Osteoporotic Fractures, actigraphy-derived poor sleep quality including low sleep efficiency (under 70%), longer sleep latency and long duration of wake after sleep onset were associated with a higher risk of cognitive impairment in older women [6]. Adverse changes in subjective sleep duration over time, i.e. a decrease from 6-8 hours or an increase from 7-8 hours, were associated with lower scores in inductive reasoning, verbal meaning, fluency and global cognitive skills [7,8]. Over the 24-hour period, sleep is not the only state to be expressed and alternates with wakefulness to form the sleep-wake cycle measured through the rest-activity cycle with actigraphy. In addition to sleep, which received most attention so far, the sleep-wake cycle is also affected during aging [9]. In 144 home-dwelling older participants (aged 69.5 ± 8.5), the sleep-wake cycle fragmentation was negatively associated with mental speed, memory and executive function [10]. And to date, there is only one study that has measured the evolution of the sleep-wake cycle in a longitudinal setting [11]. In this study, they followed a large sample of the American population over 59 years old (1401 participants) for 15 years with regular actigraphic measurements. They found a degradation of the sleep-wake cycle through a decrease in amplitude, acrophase and inter-daily stability as well as an increase in intra-daily variability (i.e. fragmentation). Those degradations were linked to a decrease in global cognition as well as a higher risk of developing Alzheimer's disease (AD). In turn, AD progression accelerated the degradation of the sleep-wake cycle in their population [11]. The link between the evolution of the sleep-wake cycle and AD seems to be bi-directional. But the question remains, what are the physiological mechanisms underlying the link between the sleep-wake cycle and dementia? One possibility is that this link is based on hippocampal atrophy, present in normal aging [12] and in AD [13]. Multiple task-based functional imaging studies showed a link between sleep

and global hippocampal activity [14–16]. But the hippocampus is not a homogenous structure, it is made of different subregions [17] and is part of a temporal network, i.e. the Entorhinal cortex, Medial and Lateral Para-Hippocampal cortex [18]. Functional imaging studies reported a long-axis functional specialization of the hippocampus, which arises from anatomical and electrophysiological differences such as large-scale network connectivity [17]. Considering functional connectivity at rest, in a data-driven analysis, Chang et al. found that the hippocampus shows a longitudinal axis organization that is not comparable to the lamellar structure [19]. In order to consider not only hippocampal volumes but also hippocampal resting-state functional connectivity [20], a head-body-tail segmentation of the hippocampus seems more suitable to jointly investigate the structural and functional state of this structure.

We therefore hypothesize that there is a degradation of sleep and the sleep-wake cycle in “typical” aging that could be linked to the hippocampal network state at follow-up. This could explain the link between sleep-wake degradation and AD. We will test this exploratory hypothesis in a cohort of cognitively healthy French older participants (>70 years old) that have been included in a longitudinal study with two actigraphic measures and Magnetic Resonance Imaging (MRI) scans, 7 years apart on average. We will examine hippocampal network state through volumes and functional connectivity at rest within the different regions of interest (hippocampus, entorhinal cortex and para-hippocampal cortex). We will use a long-axis segmentation, i.e. the head, body and tail for the hippocampus.

METHODS

Population

This study is part of AMImage, an ancillary research of the Aging Multidisciplinary Investigation (AMI) cohort [21], which aims at studying cerebral and functional aging in rural area. AMI is an epidemiological prospective study started in 2007, which included individuals

older than 65 years old living in the Gironde region (France) and who have been working for more than 20 years in the agricultural field. At each follow-up (every 2-3 years), participants were visited at home by a neuropsychologist to administer a complete battery of neuropsychological tests and collect a large panel of data (sociodemographic, lifestyle, health...). The following factors have been analyzed in the present study. Body mass index (BMI) was assessed, and educational level was categorized in three levels (primary school or less; high school; and university). The presence of at least one $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E (APOE $\epsilon 4$) gene was derived from blood samples available for 26 participants. The Mini Mental State Examination (MMSE) was used to evaluate global cognitive status [22]. Sleep apnea diagnosis was self-reported. Consumption of psycholeptic drugs was collected, such as anxiolytics, hypnotics and/or sedatives, and antipsychotics for anxiety as well as hypertension medications.

This study procedure was approved by a regional human research review board (Code AMI2: 2011-A01393-38; AMI3: 2019-A00253-54) and all participants provided written informed consent.

In the AMImage study, an MRI scan was proposed to a sub-sample of AMI participants on three occasions (2009-2011; 2012-2014; 2019-2022). All AMImage participants were right-handed and had no neurological or psychiatric disorders or any MRI contraindications. During the second and third scans (AMI2 and AMI3), participants wore an actigraphy device for a week. The present study focuses on the 40 participants having done AMI2 and AMI3 with the actigraphy assessments. Among them, 5 were diagnosed with AD after AMI3; 1 had a stroke and 1 had generalized brain atrophy. The study sample is composed of 33 healthy persons.

Actigraphy assessment

Sleep and rest-activity cycle were measured with wrist-worn actigraphs, the ActiWatch 7 and the MotionWatch 8 (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK), validated against polysomnography [23,24]. The devices were placed on the nondominant wrist and were kept continuously for a week in the home environment. MotionWare, v1.2.26 (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK) with a sensitivity threshold of 20 counts was used to process the actigraphy data. A sleep diary informing about bedtime and rise time was completed by each participant during the protocol and was used to improve data scoring.

Sleep and rest-activity cycle parameters studied in the analyses are presented in Table 1, regarding the rest-activity cycle, a Non-Parametric Circadian Rhythm Analysis (NPCRA) was used.

Table 1: Actigraphic parameters

Definitions	Abbreviations
<i>Sleep parameters [25]</i>	
Time In Bed	TIB
Total Sleep Time	TST
Wake After Sleep Onset	WASO
Sleep Efficiency	SE
Sleep Fragmentation	SF
<i>Rest-activity cycle parameters [26]</i>	
Relative Amplitude	RA
Intra-daily Variability: the degree of fragmentation of activity-rest periods	IV
Inter-daily Stability: the degree of regularity in the activity-rest pattern.	IS

MRI acquisition and analysis

AMI2 and AMI3 MRI acquisition

AMI2 MRI data were acquired using an Achieva 3T scanner (Philips Medical System, The Netherlands) with a SENSE 8-channel head coil. A high-resolution T1-weighted (T1w) structural scan was acquired with a three-dimensional (3D) magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE) sequence with the following parameters: repetition time (TR) = 8.2 ms, echo time (TE) = 3.5 ms, flip angle (FA) = 7°, field of view (FOV) of 256×256×180 mm³ with a voxel size of 1 mm³. Additional 3D T2-weighted (T2w) images were

acquired with the following parameters: TR = 2 500 ms, TE = 363 ms, FA = 90°, FOV of 256×256×180 mm³ with a voxel size of 1 mm³.

AMI3 MRI data were acquired using a Siemens Prisma 3T scanner (Siemens Healthcare, Germany) equipped with a 64-channel head/neck coil. A high-resolution T1w structural scan was acquired with a 3D MPRAGE sequence (TR = 2120 ms; TE = 2.35 ms; FA = 9°; Inversion Time = 1070 ms; FOV of 256x256x192 mm³ with a voxel size of 0.8 mm³). Additional 3D T2w images were acquired with the following parameters: TR = 2 600 ms, TE = 161 ms, FA = 120°, FOV of 256×256×192 mm³ with a voxel size of 0.8 mm³. Six hundred resting-state dynamic scans were acquired using a 2D simultaneous multi-slice echo gradient echo planar sequence with the following parameters : 2.5 x 2.5 mm voxels in-plane; 2.5 mm slice thickness with no gap; 60 transverse slices, FOV = 210 x 210 mm; Matrix = 84 x 84; TR = 700 ms; TE = 30 ms; multiband slice acceleration factor of 6; phase encoding direction Anterior-Posterior; flip angle 53°; bandwidth 2705 hz/pixel; effective echo spacing 0.49 ms. During the functional MRI session, participants were instructed to remain eyes-closed and not to fall asleep.

Longitudinal Analysis

The T1w and T2w images at both time points were processed with the Freesurfer 7.2 longitudinal pipeline [27] for automated cortical and subcortical parcellations and tissue segmentation (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/LongitudinalProcessing>). Briefly, an unbiased within-subject template space and image was created using inverse consistent registration. Then, the following processing steps, such as skull stripping, Talairach transforms, cortical surface reconstruction, cortical atlas registration and subcortical parcellation, were initialized with common information from the within-subject template, significantly increasing reliability and statistical power [27]. In particular, we focused on regions of interest (ROIs) from the hippocampal network extracted with the hippocampal subfield segmentation tool of

Freesurfer to obtain a head / body / tail subdivision [28] and from the Brainnetome atlas [29] to obtain the following bilateral ROIs at the two time points: Entorhinal cortex, Medial Para-Hippocampal cortex and Lateral Para-Hippocampal cortex. A quality control was performed visually on each ROI. ROI failing quality were edited manually (non-gray matter voxels were removed) and if it did not pass quality control after editing, it was excluded. The right entorhinal cortex did not pass the second quality control after editing for all participants and was therefore excluded from this study.

Resting state analysis

The processing of functional MRI data is described in detail in the supplementary methods (on page 125 of this thesis). In short, quality control was done using the MRI Quality Control Tool (MRI QC) [30] and preprocessing steps included: fixing gradient distortions and geometric distortions, despiking, intensity normalization, skull-stripping, correcting for physiological noise and movements (with ICA-Aroma) [31]. After quality control, one subject lacked some ROIs because of distortions and another had abnormal movements limiting the analysis to 31 volunteers.

Nilearn (<https://github.com/nilearn/nilearn/>) was then used to create correlation matrix (with correlation coefficients) between the different ROIs of the Hippocampus and the Para-hippocampal Cortex describe above [32].

Statistical analyses

All statistical analyses were performed using R Studio v4.3. Participants' characteristics were described with mean and standard deviation (SD) for normally distributed variables and median and interquartile range (IQR) for non-normally distributed variables. Associations between demographic variables and variables of interest were tested with spearman correlation for age

and education level (package psych, function corr.test) and Student t-test for sex. Cardiovascular effect on variables of interest were tested through proxy variables: with correlation for BMI and Student t-test for hypertension medication.

Longitudinal changes in actigraphic-parameters and MRI volumes

Sleep and rest-activity cycle were compared between the two time points using two-factors ANOVA with repeated measures (package rstatix, function anova_test). Considering the well-known impact of seasons on sleep [33,34] and, to a lesser extent, on rest-activity cycle [35], we took the season of recording into consideration. Due to the low number of recordings during Summer and the sample size, we decided to regroup the four seasons in two variables rather than using them separately: “Cold” (Autumn and Winter) and “Warm” (Spring and Summer). Since the objective is to avoid a bias due to seasonality, we did not enter the season of recording in our models but whether or not our participants had both actigraphy assessments done in the same season (“no season change”) or in different seasons (“season change”). In each ANOVA, the time point variable was used as a “within” participants factor and the season change variable was used as a “between” participants factor. Application conditions were respected for each ANOVA: normal distribution of data, independence between observations, homoscedasticity, no outlier. In case of an interaction effect between time points and season change, a one-way ANOVA was used to compare the variables between time points by Season change groups. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Hippocampal network volumes were compared between time points using paired Student’s t-test for normally distributed variables. Effect size was calculated for significant changes by dividing the mean difference by its standard deviation. Statistical significance was set at $p < 0.05$ with False Discovery Rate (FDR) correction for multiple comparisons and potential covariates depending on the demographic analyses.

Prediction of hippocampal formation volumes and functional connectivity

To determine the evolution of a parameter between the two time points (TP1 and TP2), the symmetrized percent change (SPC) was used. It controls the rate of change by the average between the two time points in order to represent the evolution of a parameter that can be comparable between subjects. Its formula is: $SPC = \frac{rate}{average} \times 100$ where $rate = \frac{TP2-TP1}{time\ interval}$. SPC was calculated for every actigraphic parameter that significantly changes between the two time points.

A linear-quadratic model was used in an exploratory analysis to test if the SPC of sleep and rest-activity cycle parameters were associated with the hippocampal network volumes and the functional connectivity matrixes at follow-up. For the volumes, only those that significantly changed between the two time points were used as a dependent variable. All variables were scale to z-scores and significance level was set at $p < 0.05$ after FDR correction for multiple comparisons. Covariables were sex and season change.

Sensitivity analyses

Because of the importance of APOE $\epsilon 4$ alleles on AD development [12,36] and its impact on hippocampal atrophy [37], we repeated our analysis in a subsample excluding participants with at least one APOE $\epsilon 4$ allele, leaving a subsample of 29 persons. Significance level was set at $p < 0.05$ and covariables were sex and season change.

RESULTS

Participants' characteristics

Demographic parameters at the two time points are presented in Table 2. The percentage of women in the sample is 40.0% and the distribution in education levels was as follows: 27.3% primary school or less; 24.2% secondary school; 48.5% high school or more. Of the 26

participants having given blood sample, 4 had at least one APOE e4 allele (15%), and 40% of the whole sample took hypertension medication (n = 13).

Table 2: Participants' characteristics

Demographics (N=33)	Time Point 1	Time Point 2	Difference
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	FDR
Age, years	75.2 \pm 2.4	81.5 \pm 2.5	
MMSE ^a , score	28.0 \pm 2.0	28.0 \pm 1.3	0.637
BMI ^b , kg/m	25.8 \pm 4.2	25.7 \pm 4.3	0.283
Self-reported sleep Apnea, %	3.0 (1)	9,1 (3)	\emptyset
Self-reported sleep Medications, %	9.1 (3)	6,1 (2)	\emptyset
Actimetry recording, days	6.6 \pm 0.9	7.0 \pm 0.4	0.038
“Cold” seasons, %	60.6 (20)	93.9 (31)	0.008

Abbreviations: MMSE, Mini-Mental State Examination; BMI, Body Mass Index.

\emptyset counts too low for calculation.

a Missing data for one subject.

b Missing data for two subjects.

There was an effect of sex on IS and on hippocampal volumes at both time points ($p < 0.05$).

There was no effect of age, education nor BMI on the variables of interest (actigraphic and imaging data) and no difference between those who took hypertension medication and those who did not. Neither MMSE scores nor BMI significantly changed between the two time points while actigraphic assessments were slightly longer and more of them were done during the “Cold” seasons.

Longitudinal changes

Sleep

None of the sleep parameters changed between the two time points and with no impact of season change (Table 3).

Table 3: Sleep variables between the two time points with potential season change effect

Sleep Variables	Time Point 1 Mean \pm SD	Time Point 2 Mean \pm SD	ANOVA		
			F-value of Time effect	F-value of Season Change effect	F-value of Time x Season Change effect
TIB, hours	8.8 \pm 0.8	8.8 \pm 1.1	0.759	1.991	0.180
TST, hours	7.1 \pm 1.0	7.2 \pm 1.0	0.176	0.006	0.521
WASO, hours	1.2 \pm 0.7	1.1 \pm 0.6	2.062	0.213	0.075
SE, %	80.2 \pm 7.2	82.0 \pm 5.6	1.599	0.132	0.321
SF, %	32.2 \pm 10.9	32.0 \pm 9.8	0.000	1.488	3.614

Abbreviations: F-value, Fischer statistic; SE, Sleep Efficiency; SF, Sleep Fragmentation; TIB, Time In Bed; TST, Total Sleep Time; WASO, Wake After Sleep Onset.

Rest-activity cycle

The ANOVA revealed a decrease in RA ($F(1,30) = 5.87$; $p = 0.022$) and an increase in IV ($F(1,29) = 4.36$; $p = 0.046$) between the two time points. In addition, we observed an effect of season change on IS ($F(1,29) = 4.84$; $p = 0.036$) as well as a time*season change interaction effect ($F(1,29) = 9.48$; $p = 0.005$). In order to investigate the interaction effect for IS, a one-way ANOVA was performed. It revealed an effect of time on the no season change group ($F(1,17) = 5.30$, $p = 0.034$, $\Delta = -0.046$) meaning a decrease in IS, while the group with a season change did not significantly change between time points ($F(1,12) = 4.06$, $p = 0.067$, $\Delta = +0.053$).

Taking into account season, rest-activity cycle parameters significantly degraded over time for each group (season change and no season change) (Table 4).

Table 4: Sleep-wake cycle variables between the two time points with potential season change effect

Rest-activity variables	Season Change	Time Point 1	Time Point 2	ANOVA		
		Median \pm IQR	Median \pm IQR	F-value of Time effect	F-value of Season Change effect	F-value of Time x Season Change effect
RA	No	0.929 \pm 0.030	0.907 \pm 0.041	5.87*	7.09*	0.31
	Yes	0.897 \pm 0.023	0.888 \pm 0.043			
IV	No	0.756 \pm 0.115	0.828 \pm 0.184	4.36*	0.01	0.02
	Yes	0.776 \pm 0.152	0.827 \pm 0.146			
IS	No	0.710 \pm 0.071	0.666 \pm 0.096	0.30	4.84*	9.48**
	Yes	0.611 \pm 0.118	0.665 \pm 0.81			

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Abbreviations: F-value, Fischer statistic; IQR, Inter Quartile Range; IS, Inter-daily Stability; IV, Intra-daily Variability; RA, Relative Amplitude.

Hippocampal formation

The hippocampal formation and the lateral para-hippocampal cortex volumes significantly decreased between the two time points with the highest effect size observed for the right hippocampus (Table 5).

Volumes (mm ³)	Time Point 1 Mean \pm SD	Time Point 2 Mean \pm SD	Student test p-value FDR corrected	Size effect
HPC L	2929 \pm 272	2851 \pm 298	<.001	-0.905
HPC head L	1456 \pm 151	1426 \pm 157	0.002	-0.613
HPC body L	984 \pm 101	948 \pm 115	<.001	-1.010
HPC tail L	488 \pm 67	476 \pm 71	0.002	-0.600
HPC R	3042 \pm 306	2918 \pm 325	<.001	-1.625
HPC head R	1508 \pm 162	1456 \pm 168	<.001	-1.234
HPC body R	1006 \pm 162	956 \pm 119	<.001	-1.498
HPC tail R	528 \pm 66	506 \pm 70	<.001	-0.928
ParaHPC lat. L	729 \pm 146	686 \pm 144	<.001	-0.814
ParaHPC med. L	529 \pm 76	530 \pm 72	0.950	\emptyset
ParaHPC lat. R	642 \pm 141	615 \pm 139	0.001	-0.236
ParaHPC med. R	576 \pm 128	565 \pm 112	0.226	\emptyset

Table 4: Hippocampal formation volumes at the two time points for the whole sample (N = 33).

Abbreviations: C, Cortex; FDR, False Discovery Rate; HPC, Hippocampus; med., medial; lat., lateral; L, Left; R, Right.

Rest-activity cycle evolution predicts Hippocampal volumes

We observed a significant quadratic association between RA changes over time and the volumes of the whole left hippocampus (Estimate = -0.885, p (RAst²) = 0.021, R^2 = 0.221, p FDR adj = 0.043), left hippocampus head (Estimate = -0.762, p (RAst²) = 0.042, R^2 = 0.244, p FDR adj = 0.038) and left hippocampus body (Estimate = -0.897, p (RAst²) = 0.018, R^2 = 0.241, p FDR adj = 0.038) as well as the right hippocampus body (Estimate = -0.761, p (RAst²) = 0.028, R^2 = 0.362, p FDR adj = 0.020) (Figure 1).

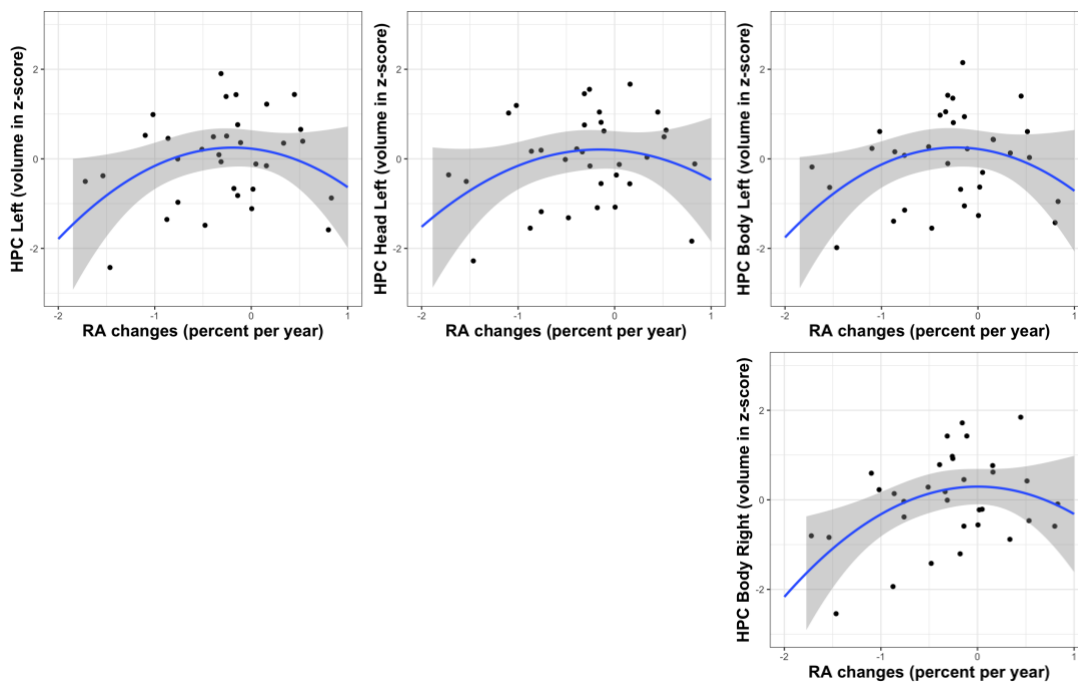


Figure 1: Quadratic association between RA changes over time and left anterior hippocampus and right hippocampus body volumes at follow-up. Axis units are z-scores. The quadratic regression line is in blue and the .95 confidence interval is in grey.

Linear models also revealed a negative relationship between IV changes and hippocampus volumes at follow-up (Figure 2). Increased IV values over time was related to low volumes of hippocampus left (Estimate = -0.099, p (IVst) = 0.031, R^2 = 0.207, p FDR adj = 0.035), hippocampus head left (Estimate = -0.104, p (IVst) = 0.018, R^2 = 0.290, p FDR adj = 0.016) and hippocampus body left (Estimate = -0.101, p (IVst) = 0.025, R^2 = 0.236, p FDR adj = 0.026) at follow-up.

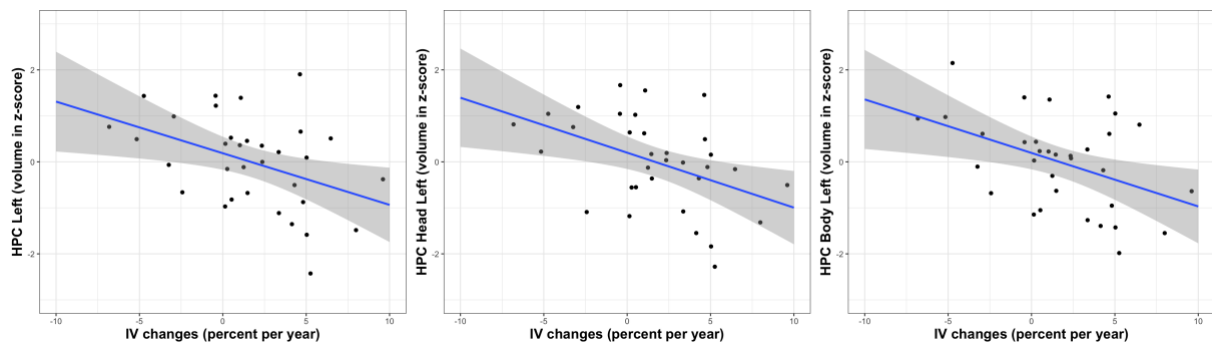


Figure 2: Evolution of IV is negatively linked to follow-up volumes of anterior hippocampus left. Axis units are z-scores. The linear regression line is in blue and the .95 confidence interval is in grey.

Finally, we observed a positive linear association between IS changes and the volume of the left and right hippocampus (Estimate = 0.183, p (ISst) = 0.025, $R^2 = 0.216$, p FDR adj = 0.030; Estimate = 0.190, p (ISst) = 0.010, $R^2 = 0.385$, p FDR adj = < 0.001, respectively). In particular, a decrease in IS values over time was linked to low volumes of the left and right hippocampus head (Estimate = 0.214, p (ISst) = 0.005, $R^2 = 0.340$, p FDR adj = 0.005; Estimate = 0.201, p (ISst) = 0.005, $R^2 = 0.434$, p FDR adj < 0.001) and body (Estimate = 0.180, p (ISst) = 0.026, $R^2 = 0.234$, p FDR adj = 0.026; Estimate = 0.201, p (ISst) = 0.008, $R^2 = 0.357$, p FDR adj = 0.003) at follow-up (Figure 3).

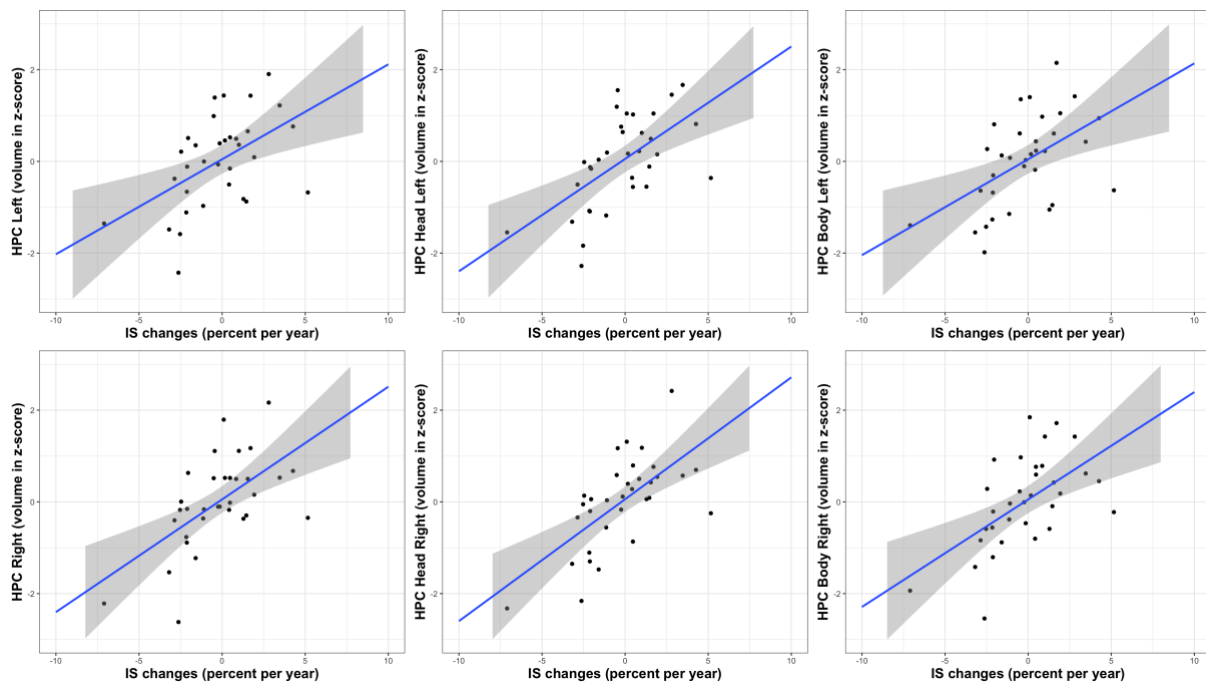


Figure 3: Evolution of IS is positively linked to follow-up volumes of anterior hippocampus. Axis units are z-scores. The linear regression line is in blue and the .95 confidence interval is in grey.

There was no significant relationship between sleep-wake cycle evolution and the volumes of the lateral para-hippocampal cortex.

Sleep-wake cycle evolution and Hippocampal formation functional connectivity

There was no significant relationship between sleep-wake cycle evolution and the functional connectivity between the Hippocampal network ROIs.

Sensitivity analyses

In the subsample of participants without APOE e4 allele, the link between RA and the left hippocampus (Estimate = -1.045, p (RAst²) = 0.011, R^2 = 0.197, p = 0.054), left hippocampus head (Estimate = -0.883, p (RAst²) = 0.028, R^2 = 0.191, p = 0.058), left hippocampus body (Estimate = -1.022, p (RAst²) = 0.011, R^2 = 0.201, p = 0.051) are trends. But RA was significantly linked to the right hippocampus (Estimate = -0.802, p (RAst²) = 0.025, R^2 = 0.287,

$p = 0.015$), the right hippocampus head (Estimate = -0.661 , p (RAst²) = 0.065 , $R^2 = 0.260$, $p = 0.023$) and the right hippocampus body (Estimate = -0.936 , p (RAst²) = 0.009 , $R^2 = 0.343$, $p = 0.006$).

The link between the left hippocampus head and IV evolution (Estimate = -0.119 , p (IVst) = 0.037 , $R^2 = 0.120$, $p = 0.036$) as well as IS evolution (Estimate = 0.240 , p (ISst) = 0.025 , $R^2 = 0.223$, $p = 0.026$) were still significant while other links observed previously for IS and IV were marginally significant.

DISCUSSION

This study assessed the longitudinal deterioration of both sleep and sleep-wake cycle parameters with older age, and whether these degradations were linked to hippocampal network impairment. In this population of cognitively normal older people, changes of amplitude as well as a decrease in stability and an increase in fragmentation of the sleep-wake cycle were associated with lower volumes of the hippocampus, in particular the head and the body.

In terms of actigraphy-derived sleep characteristics, this population seems to have a preserved sleep compared to other older populations. They have a longer TST, a higher SE and a lower WASO than the Study of Osteoporotic Fractures (SOF) cohort [6] and the Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS) cohort [38]. It is important to note that our population was over 70 years old at the first time point and live in rural area. A few studies looked at the sleep difference between urban and rural population. It seems that there is a longer TST in rural populations that could be related to more outdoor work, more daylight exposure or possibly a less stressful lifestyle [39]. Their age and living condition could explain a relatively preserved sleep. We did not find any evolution of sleep characteristics between the two time points (7

years apart). This is in accordance with the results of the meta-analysis of Ohayon et al. which reports that the sleep of people over 60 years of age do not change except for SE [40].

In terms of sleep-wake cycle parameters, our population has higher stability and lower fragmentation than others cohorts of the same age [11,41], suggesting a preserve sleep-wake cycle. However, we observed a degradation of the sleep-wake cycle quality in this population, including a decrease in amplitude (RA) and stability (IS) as well as an increase in fragmentation (IV). Our results are in accordance with the results of Li et al.[11] for RA and IV, as well as IS once the season changes were taken into consideration. However, our longitudinal analyses and the results from Li et al. are not in accordance with actigraphic cross-sectional studies, in which age effect on IS values is either non-existent or positive, i.e. a higher IS with older age [9,42]. A hypothesis is that people of different ages or generations could differ in factors other than age (such as way of life, psychological traits, physical robustness, etc...), that could in turn contribute to different levels of sleep-wake cycle stability.

As expected, we observed a decrease in hippocampal formation volumes between the two time points. This is in accordance with several studies showing a negative age effect on the hippocampus volume [12,43]. However, the hippocampus is not a uniform structure and the different hippocampal subfields can evolve differently, with a greater vulnerability of CA1 to age [44]. In our population, we found a significant decrease in volumes for the whole hippocampus as well as for the head, body and tail. Effect sizes were greater for the right sided hippocampus and regarding the subdivisions, size effects were greater for the body followed by the head then the tail of the hippocampus. Likewise, in a longitudinal study of 292 cognitively healthy older people, a greater age effect on hippocampus head and body was observed compared to the hippocampus tail [45].

The goal of this study was to assess the potential link between age-related sleep-wake cycle evolution and the hippocampal formation structural and functional integrity. We found that a worsening of sleep-wake cycle quality over time was related to low anterior hippocampal volumes at follow-up. Indeed, an increase in fragmentation (IV) and a decrease in stability (IS) were both linked to low volumes of left anterior hippocampus, while a decrease in rest-activity stability was associated with low right anterior hippocampal volume. In addition, RA changes was quadratically related to low volumes of the left anterior hippocampus and the right hippocampus body. The zenith of the quadratic curve is located at the zero z-score for RA evolution, meaning the participants who had no change in RA have the biggest hippocampal volumes and a change, no matter its direction, correlated with a smaller volume. Moreover, there was no significant relationship between hippocampal volumes evolution and sleep-wake cycle parameters at follow-up (data not shown), strengthening the possible predictive value of the sleep-wake cycle evolution.

Some studies evaluated the predictive ability of sleep-wake cycle parameters at baseline on dementia prevalence at follow-up [46–49]. In the SOF cohort, older women with the lowest quartiles of amplitude (calculated as a parametric variable and not NPCRA but with the same interpretation) had an odd ratio of 1.57 to develop dementia 5 years later [46,47]. In the MrOS cohort, lower (parametric) amplitude was linked to increased odds of clinically significant cognitive decline [48]. In the cross-sectional part of Li et al. study, low RA and high IV were associated with higher risk of AD prevalence but not IS [11]. In their longitudinal analyses, global cognition changes were positively correlated with longitudinal changes in RA and IS, and negatively correlated with longitudinal changes in IV. Hippocampal atrophy is considered as a prodromal sign of dementia which is one of the most reliable predictors of AD [13,36,50,51]. Hippocampal head and body volumes are smaller in presymptomatic individuals with Mild Cognitive Impairment [52]. Another study provided robust evidence for a specific

association between changes in hippocampus volumes and episodic memory in normal human aging [53]. To the best of our knowledge, there is no published data on sleep-wake cycle and hippocampal functional connectivity. We therefore cannot determine if the lack of significant relationship in our sample is due to poor statistical power or if there is truly no link in our participants presenting no cognitive impairment, as shown by the MMSE scores at the two time points (around 28) which did not change over time. It would be interesting to investigate this relation with a task-based functional MRI in which a memory task could reveal differences between subjects.

An increase in IV, a decrease in IS as well as changes in amplitude (RA) (regardless of their direction), could be a sign of a dysregulation of biological circadian cycles such as a decrease of the sensitivity or efficiency of the master clock located in the suprachiasmatic nucleus (SCN) [53,54]. In turn, this degradation of the sleep-wake cycle could impact brain health through a perturbation of the 24h rhythm of the glymphatic system, the brain cleaning system able to extract metabolites from the brain [56] without major perturbation through sleep. This clearance system has been linked to the accumulation of β -amyloid and extracellular Tau [57,58]. The hippocampus is a well-known affected area in AD and is affected by β -amyloid and Tau lesions [59,60]. CA1 (Cornu Ammonis 1) is the first and most affected subfield of the hippocampus during in AD [61]. And while a majority of the dentate gyrus is located within the hippocampal body, a majority of CA1–CA3 is in the hippocampal head [62]. Thus, lower volumes of the hippocampus head (and body) could indicate neuro-degeneration that could be linked to Tau accumulation [63–65]. It has also been proposed that longitudinal hippocampal atrophy was associated with cognitive decline in clinically normal adults, independently of amyloid and tau [66]. In this assumption, and in regard to our results and those of Li et al, a degradation of the

sleep-wake cycle could lead to small changes to the glymphatic system, which in turn, could be a factor of hippocampal degeneration in cognitively normal individuals.

Our study has several limitations. First, due to the longitudinal context and the baseline age of our participants, the total number of individuals is low, limiting therefore the statistical power of our analyses. Second, there was a change of scanner and resolution in between the time points even though it was taken into consideration in the FreeSurfer longitudinal pipeline. Third, sleep was assessed with the proxy of actigraphy and not with a more thorough examination like polysomnography. However, actigraphy is an easy-to-use and low-cost technique. Implementing actigraphic monitoring in clinical settings could help health professionals in detecting individuals at risk for neurodegeneration based on sleep-wake quality. Finally, our study investigates the link between sleep-wake cycle evolution and hippocampal integrity in cognitively normal individuals, as we removed the participants suffering from AD or other neurological disorders, leaving room for further studies that would investigate more specifically the link between sleep-wake cycle, hippocampal integrity and cognitive impairment.

ACKNOWLEDGEMENTS

The AMI study is funded by AGRICA (Association pour la Gestion des Retraites pour le Compte des Institutions Complémentaires Agricoles), MSA (Mutualité Sociale Agricole) de Gironde, CCMSA (Caisse Centrale de la MSA), CNSA (Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie), DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins). The AMImage2 project was supported by the DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins). The AMImage3 project was funded by the association France Alzheimer & Maladies Apparentées.

DISCLOSURE STATEMENT

Financial Disclosure: none. Non-financial Disclosure: none.

DATA AVAILABILITY

The data underlying this article cannot be shared publicly in order to respect the privacy of individuals that participated in the study. The data will be shared on reasonable request to the corresponding author.

REFERENCES

1. Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep and Human Aging. *Neuron*. 2017;94(1):19-36. doi:10.1016/j.neuron.2017.02.004
2. Van Someren EJW, Cirelli C, Dijk DJ, Van Cauter E, Schwartz S, Chee MWL. Disrupted Sleep: From Molecules to Cognition. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2015;35(41):13889-13895. doi:10.1523/JNEUROSCI.2592-15.2015
3. Dzierzewski JM, Dautovich N, Ravvits S. Sleep and Cognition in the Older Adult. *Sleep Med Clin*. 2018;13(1):93-106. doi:10.1016/j.jsmc.2017.09.009
4. Leong RLF, Chee MWL. Understanding the Need for Sleep to Improve Cognition. *Annu Rev Psychol*. 2023;74:27-57. doi:10.1146/annurev-psych-032620-034127
5. Rasch B, Born J. About Sleep's Role in Memory. *Physiol Rev*. 2013;93(2):681-766. doi:10.1152/physrev.00032.2012
6. Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, et al. Poor Sleep Is Associated With Impaired Cognitive Function in Older Women: The Study of Osteoporotic Fractures. *J Gerontol Ser A*. 2006;61(4):405-410. doi:10.1093/gerona/61.4.405
7. Ferrie JE, Shipley MJ, Akbaraly TN, Marmot MG, Kivimäki M, Singh-Manoux A. Change in Sleep Duration and Cognitive Function: Findings from the Whitehall II Study. *Sleep*. 2011;34(5):565-573.
8. Zhu Q, Fan H, Zhang X, Ji C, Xia Y. Changes in sleep duration and 3-year risk of mild cognitive impairment in Chinese older adults. *Aging*. 2020;12(1):309-317. doi:10.18632/aging.102616
9. Luik AI, Zuurbier LA, Hofman A, Van Someren EJW, Tiemeier H. Stability and Fragmentation of the Activity Rhythm Across the Sleep-Wake Cycle: The Importance of Age, Lifestyle, and Mental Health. *Chronobiol Int*. 2013;30(10):1223-1230. doi:10.3109/07420528.2013.813528
10. Oosterman JM, van Someren EJW, Vogels RLC, Van Harten B, Scherder EJA. Fragmentation of the rest-activity rhythm correlates with age-related cognitive deficits. *J Sleep Res*. 2009;18(1):129-135. doi:10.1111/j.1365-2869.2008.00704.x
11. Li P, Gao L, Gaba A, et al. Circadian disturbances in Alzheimer's disease progression: a prospective observational cohort study of community-based older adults. *Lancet Healthy Longev*. 2020;1(3):e96-e105. doi:10.1016/s2666-7568(20)30015-5
12. Nadal L, Coupé P, Helmer C, et al. Differential annualized rates of hippocampal

- subfields atrophy in aging and future Alzheimer's clinical syndrome. *Neurobiol Aging*. 2020;90:75-83. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2020.01.011
13. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):207-216. doi:10.1016/S1474-4422(12)70291-0
 14. Yoo SS, Gujar N, Hu P, Jolesz FA, Walker MP. The human emotional brain without sleep — a prefrontal amygdala disconnect. *Curr Biol*. 2007;17(20):R877-R878. doi:10.1016/j.cub.2007.08.007
 15. Van Der Werf YD, Altena E, Schoonheim MM, et al. Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nat Neurosci*. 2009;12(2):122-123. doi:10.1038/nn.2253
 16. Jonelis MB, Drummond SPA, Salamat JS, McKenna BS, Ancoli-Israel S, Bondi MW. Age-Related Influences of Prior Sleep on Brain Activation during Verbal Encoding. *Front Neurol*. 2012;3:49. doi:10.3389/fneur.2012.00049
 17. Genon S, Bernhardt BC, Joie RL, Amunts K, Eickhoff SB. The many dimensions of human hippocampal organization and (dys)function. *Trends Neurosci*. 2021;44(12):977-989. doi:10.1016/j.tins.2021.10.003
 18. Huijgen J, Samson S. The hippocampus: A central node in a large-scale brain network for memory. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171(3):204-216. doi:10.1016/j.neurol.2015.01.557
 19. Chang WT, Langella SK, Tang Y, et al. Brainwide functional networks associated with anatomically- and functionally-defined hippocampal subfields using ultrahigh-resolution fMRI. *Sci Rep*. 2021;11:10835. doi:10.1038/s41598-021-90364-7
 20. Zajac L, Koo BB, Tripodis Y, et al. Hippocampal Resting-State Functional Connectivity Patterns are More Closely Associated with Severity of Subjective Memory Decline than Whole Hippocampal and Subfield Volumes. *Cereb Cortex Commun*. 2020;1(1):tgaa019. doi:10.1093/texcom/tgaa019
 21. Pérès K, Matharan F, Allard M, et al. Health and aging in elderly farmers: the AMI cohort. *BMC Public Health*. 2012;12(1):558. doi:10.1186/1471-2458-12-558
 22. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
 23. Kushida CA, Chang A, Gadkary C, Guilleminault C, Carrillo O, Dement WC. Comparison of actigraphic, polysomnographic, and subjective assessment of sleep parameters in sleep-disordered patients. *Sleep Med*. 2001;2(5):389-396. doi:10.1016/s1389-9457(00)00098-8

24. Sadeh A. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: An update. *Sleep Med Rev.* 2011;15(4):259-267. doi:10.1016/j.smr.2010.10.001
25. Fekedulegn D, Andrew ME, Shi M, Violanti JM, Knox S, Innes KE. Actigraphy-Based Assessment of Sleep Parameters. *Ann Work Expo Health.* 2020;64(4):350-367. doi:10.1093/annweh/wxaa007
26. Van Someren EJW, Swaab DF, Colenda CC, Cohen W, McCall WV, Rosenquist PB. Bright Light Therapy: Improved Sensitivity to Its Effects on Rest-Activity Rhythms in Alzheimer Patients by Application of Nonparametric Methods. *Chronobiol Int.* 1999;16(4):505-518. doi:10.3109/07420529908998724
27. Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage.* 2012;61(4):1402-1418. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.02.084
28. Iglesias JE, Augustinack JC, Nguyen K, et al. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *NeuroImage.* 2015;115:117-137. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.04.042
29. Fan L, Li H, Zhuo J, et al. The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture. *Cereb Cortex.* 2016;26(8):3508-3526. doi:10.1093/cercor/bhw157
30. Esteban O, Birman D, Schaer M, Koyejo OO, Poldrack RA, Gorgolewski KJ. MRIQC: Advancing the automatic prediction of image quality in MRI from unseen sites. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184661. doi:10.1371/journal.pone.0184661
31. Pruim RHR, Mennes M, van Rooij D, Llera A, Buitelaar JK, Beckmann CF. ICA-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *NeuroImage.* 2015;112:267-277. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.02.064
32. contributors N, Chamma A, Frau-Pascual A, et al. Nilearn. Published online January 2024. doi:10.5281/zenodo.10579570
33. Seidler A, Weihrich KS, Bes F, de Zeeuw J, Kunz D. Seasonality of human sleep: Polysomnographic data of a neuropsychiatric sleep clinic. *Front Neurosci.* 2023;17. Accessed October 5, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2023.1105233>
34. Yetish G, Kaplan H, Gurven M, et al. Natural sleep and its seasonal variations in three pre-industrial societies. *Curr Biol CB.* 2015;25(21):2862-2868. doi:10.1016/j.cub.2015.09.046
35. Kume Y, Makabe S, Singha-Dong N, Vajamun P, Apikomkon H, Griffiths J.

- Seasonal effects on the sleep–wake cycle, the rest–activity rhythm and quality of life for Japanese and Thai older people. *Chronobiol Int.* 2017;34(10):1377-1387.
doi:10.1080/07420528.2017.1372468
36. Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Age, Sex, and APOE ϵ 4 Effects on Memory, Brain Structure, and β -Amyloid Across the Adult Life Span. *JAMA Neurol.* 2015;72(5):511-519. doi:10.1001/jamaneurol.2014.4821
37. Gorbach T, Pudas S, Bartrés-Faz D, et al. Longitudinal association between hippocampus atrophy and episodic-memory decline in non-demented APOE ϵ 4 carriers. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* 2020;12(1):e12110. doi:10.1002/dad2.12110
38. Blackwell T, Yaffe K, Laffan A, et al. Associations of Objectively and Subjectively Measured Sleep Quality with Subsequent Cognitive Decline in Older Community-Dwelling Men: The MrOS Sleep Study. *Sleep.* 2014;37(4):655-663. doi:10.5665/sleep.3562
39. Ursin R, Bjorvatn B, Holsten F. Sleep Duration, Subjective Sleep Need, and Sleep Habits of 40- to 45-Year-Olds in the Hordaland Health Study. *Sleep.* 2005;28(10):1260-1269. doi:10.1093/sleep/28.10.1260
40. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep.* 2004;27(7):1255-1273. doi:10.1093/sleep/27.7.1255
41. Huang YL, Liu RY, Wang QS, Van Someren EJW, Xu H, Zhou JN. Age-associated difference in circadian sleep–wake and rest–activity rhythms. *Physiol Behav.* 2002;76(4-5):597-603. doi:10.1016/S0031-9384(02)00733-3
42. Musiek ES, Bhimasani M, Zangrilli MA, Morris JC, Holtzman DM, Ju YES. Circadian Rest-Activity Pattern Changes in Aging and Preclinical Alzheimer Disease. Published online 2018:9.
43. Nyberg L, Andersson M, Lundquist A, et al. Individual differences in brain aging: heterogeneity in cortico-hippocampal but not caudate atrophy rates. *Cereb Cortex N Y NY.* 2022;33(9):5075-5081. doi:10.1093/cercor/bhac400
44. Flores R de, Joie RL, Chételat G. Structural imaging of hippocampal subfields in healthy aging and Alzheimer’s disease. *Neuroscience.* 2015;309:29. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.08.033
45. Gordon BA, Blazey T, Benzinger TLS, Head D. Effects of Aging and Alzheimer’s Disease Along the Longitudinal Axis of the Hippocampus. *J Alzheimers Dis.* 2013;37(1):41-50. doi:10.3233/JAD-130011

46. Tranah GJ, Blackwell T, Stone KL, et al. Circadian activity rhythms and risk of incident dementia and MCI in older women. *Ann Neurol*. 2011;70(5):722-732. doi:10.1002/ana.22468
47. Walsh CM, Blackwell T, Tranah GJ, et al. Weaker Circadian Activity Rhythms are Associated with Poorer Executive Function in Older Women. *Sleep*. 2014;37(12):2009-2016. doi:10.5665/sleep.4260
48. Rogers-Soeder TS, Blackwell T, Yaffe K, et al. Rest-Activity Rhythms and Cognitive Decline in Older Men: the MrOS Sleep Study. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(11):2136-2143. doi:10.1111/jgs.15555
49. Posner AB, Tranah GJ, Blackwell T, et al. Predicting incident dementia and mild cognitive impairment in older women with nonparametric analysis of circadian activity rhythms in the Study of Osteoporotic Fractures. *Sleep*. 2021;44(10):zsab119. doi:10.1093/sleep/zsab119
50. Jack CR, Petersen RC, Xu Y, et al. The Rate of Medial Temporal Lobe Atrophy in Typical Aging and Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1998;51(4):993-999.
51. Bernard C, Helmer C, Dilharreguy B, et al. Time course of brain volume changes in the preclinical phase of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(2):143-151.e1. doi:10.1016/j.jalz.2013.08.279
52. Martin SB, Smith CD, Collins HR, Schmitt FA, Gold BT. Evidence that volume of anterior medial temporal lobe is reduced in seniors destined for mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2010;31(7):1099-1106. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.010
53. Johansson J, Wåhlin A, Lundquist A, Brandmaier AM, Lindenberger U, Nyberg L. Model of brain maintenance reveals specific change-change association between medial-temporal lobe integrity and episodic memory. *Aging Brain*. 2022;2:100027. doi:10.1016/j.nbas.2021.100027
54. Zhang Y, Brainard GC, Zee PC, Pinto LH, Takahashi JS, Turek FW. Effects of aging on lens transmittance and retinal input to the suprachiasmatic nucleus in golden hamsters. *Neurosci Lett*. 1998;258(3):167-170. doi:10.1016/s0304-3940(98)00887-8
55. Nakamura TJ, Nakamura W, Yamazaki S, et al. Age-Related Decline in Circadian Output. *J Neurosci*. 2011;31(28):10201-10205. doi:10.1523/JNEUROSCI.0451-11.2011
56. Hablitz LM, Plá V, Giannetto M, et al. Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow. *Nat Commun*. 2020;11(1):4411. doi:10.1038/s41467-020-18115-2
57. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*. 2013;342(6156):373-377. doi:10.1126/science.1241224

58. Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, et al. Impairment of Glymphatic Pathway Function Promotes Tau Pathology after Traumatic Brain Injury. *J Neurosci*. 2014;34(49):16180-16193. doi:10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014
59. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;82(4):239-259. doi:10.1007/BF00308809
60. Jack CR Jr, Wiste HJ, Schwarz CG, et al. Longitudinal tau PET in ageing and Alzheimer's disease. *Brain*. 2018;141(5):1517-1528. doi:10.1093/brain/awy059
61. Sengoku R. Aging and Alzheimer's disease pathology. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol*. 2020;40(1):22-29. doi:10.1111/neup.12626
62. Greene SJ, Killiany RJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Hippocampal subregions are differentially affected in the progression to Alzheimer's disease. *Anat Rec Hoboken NJ 2007*. 2012;295(1):132-140. doi:10.1002/ar.21493
63. Krishnadas N, Doré V, Groot C, et al. Mesial temporal tau in amyloid- β -negative cognitively normal older persons. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):51. doi:10.1186/s13195-022-00993-x
64. Park JC, Han SH, Yi D, et al. Plasma tau/amyloid- β 1-42 ratio predicts brain tau deposition and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Brain J Neurol*. 2019;142(3):771-786. doi:10.1093/brain/awy347
65. Chen X, Toueg TN, Harrison TM, Baker SL, Jagust WJ. Regional Tau Deposition Reflects Different Pathways of Subsequent Neurodegeneration and Memory Decline in Cognitively Normal Older Adults. *Ann Neurol*. 2024;95(2):249-259. doi:10.1002/ana.26813
66. Hanseeuw BJ, Jacobs HIL, Schultz AP, et al. Association of Pathologic and Volumetric Biomarker Changes With Cognitive Decline in Clinically Normal Adults. *Neurology*. 2023;101(24):e2533-e2544. doi:10.1212/WNL.0000000000207962

iii. Analyses supplémentaires

Même si nous ne l'avons pas explicité dans cet article, nous avons réalisé des vérifications pour mieux comprendre la direction de la relation cycle veille-sommeil/ volumes de l'hippocampe.

Il n'y avait pas de lien significatif entre :

- Les paramètres du cycle veille-sommeil au temps AMImage2 et les volumes à AMImage2.
- Les paramètres du cycle veille-sommeil au temps AMImage3 et les volumes à AMImage3.
- Les paramètres du cycle veille-sommeil au temps AMImage2 et les volumes à AMImage3.
- L'évolution des paramètres du cycle veille-sommeil et l'évolution des volumes du réseau hippocampique (mesurés par SPC)
- L'évolution des volumes du réseau hippocampique et les paramètres du cycle veille-sommeil au temps AMImage3.

Dans notre échantillon, il s'agit bien de l'évolution du cycle veille-sommeil qui est statistiquement liée aux volumes de l'hippocampe antérieur au temps AMImage3. L'absence de corrélation entre l'évolution des paramètres du cycle veille-sommeil et l'évolution des volumes du réseau hippocampique nous a surpris. Il est possible que l'évolution pure (calculée par SPC) des volumes du réseau hippocampique ne soit pas impactée par les mêmes éléments que les volumes à un temps précis. Il est aussi possible que cette relation (entre les évolutions) suive un modèle autre que linéaire ou quadratique. Dans ce cas-là, il serait intéressant de réaliser des analyses sur un échantillon plus important pour gagner en puissance statistique.

DISCUSSION GÉNÉRALE

L'objectif principal de cette thèse était de déterminer comment les perturbations du sommeil et du cycle veille-sommeil peuvent constituer des facteurs de vulnérabilité cérébrale chez le sujet âgé. Nous avons utilisé une combinaison de mesures écologiques du cycle veille-sommeil et de l'imagerie multimodale récoltées sur des cohortes de volontaires français et néerlandais.

Nous discutons ici des résultats purement hypniques et circadiens puis des différents liens mis en évidence entre le sommeil, le cycle veille-sommeil et la santé cérébrale.

Pour ce qui est du sommeil, nous avons retrouvé la dissonance entre les deux méthodes de mesure du sommeil (actimétrie *versus* auto-rapportée) décrite dans la littérature, c.-à-d. la qualité du sommeil est surévaluée par les individus dans l'échantillon Rotterdam et dans celui d'AMImage3. Dans cet échantillon AMImage3 composé de personnes âgées vivant en milieu rural français, contrairement à la littérature le lien entre la perception du sommeil et les capacités cognitives est singulier. En effet, plus ils estiment avoir un sommeil de mauvaise qualité, plus ils ont de bonnes capacités mnésiques.

Dans le second chapitre de cette thèse nous avons établi que la variabilité des paramètres qualitatifs du sommeil mesurée par actimétrie est liée positivement avec une mauvaise qualité de sommeil et négativement à la durée de sommeil, révélant une nouvelle facette négative de la qualité de sommeil de la personne âgée (« *Variabilité nuit à nuit du sommeil et accumulation d'amyloïde- β dans le vieillissement normal* », (Jouvencel et al., 2023)).

Dans le troisième chapitre de cette thèse, nous avons pu observer que des sujets âgés de plus de 75 ans maintiennent la qualité et la quantité de sommeil sur une période de 7 ans alors que leur cycle veille-sommeil se dégrade sur cette même période. Dans cette analyse longitudinale, nous avons pu mettre en évidence un effet des saisons, ce qui nous a amenés à réaliser une analyse approfondie sur un échantillon plus large de l'impact des saisons sur les données d'actimétrie (« *Impact des saisons et des températures sur le cycle veille-sommeil dans une population rurale âgée en France* », soumis). Dans cet article, nous montrons que le temps passé au lit était plus court au printemps et en été (les périodes les plus « chaudes » de l'année) qu'en hiver et automne (les périodes les plus « froides » de l'année). Le cycle était plus variable avec moins d'activité diurne pendant les périodes chaudes de l'année que pendant les périodes froides. Cela pourrait s'expliquer par l'effet négatif de la température sur ces caractéristiques du cycle veille-sommeil. Cette étude permet de révéler la sensibilité des données d'actimétrie à ces effets de

saison et permet de souligner la nécessité de prendre en considération la période de collecte des données d'actimétrie dans les futures études.

L'ensemble de ces résultats souligne l'importance de ne pas réduire le sommeil et le cycle veille-sommeil à un seul score, car ils ont un éventail d'aspects singuliers qu'il ne faut pas mélanger. Cela est corroboré par la relation inhabituellement positive entre les problèmes de sommeil révélés par le score total au PSQI et de bonnes capacités mnésiques dans la population d'AMImage. Il est aujourd'hui reconnu que le sommeil et le cycle veille-sommeil peuvent être décrits au travers de 6 domaines « Ru-SATED » : (1) Régularité ; (2) Satisfaction ; (3) Vigilance/somnolence ; (4) Horaire ; (5) Efficacité et (6) Durée (Buysse, 2014). Mais alors que certains utilisent ces domaines pour créer des scores globaux de la santé du sommeil (Tighe et al., 2021), une revue récente démontre qu'ils sont chacun impactés différemment par l'âge, le sexe ou encore l'ethnie (van de Langenberg et al., 2022). De plus, nos résultats montrent l'importance de la variabilité de la fragmentation du sommeil pour ce qui est de l'efficacité du système glymphatique. Ce paramètre n'a pourtant pas été retenu dans les analyses de Wallace et al, lorsqu'ils ont voulu retrouver les différents domaines de la Ru-SATED par analyse factorielle exploratoire (Wallace et al., 2020). Les protocoles actuels permettent de collecter de nombreuses données (données subjectives et objectives, valeurs moyennes et variabilité...). Cette abondance de variables pousse à l'utilisation de méthodes statistiques permettant la réduction de données comme par exemple l'analyse factorielle. Ce type d'analyse pourrait gommer les particularités de chaque aspect du sommeil et du cycle veille-sommeil de la même façon que ne considérer que la moyenne ne permette pas de s'intéresser à la variabilité jour à jour. Dans le cas des travaux de cette thèse, nous pouvons regrouper les différents paramètres sélectionnés dans les domaines du Ru-SATED. (1) Régularité : la variabilité jour à jour des paramètres de sommeil et l'IS ; (2) Satisfaction : le PSQI ; (4) Horaire : le CPM ; (5) Efficacité : SE, WASO et SF ; (6) : TIB et TST. Dans le protocole AMImage3, nous avons accès au score de l'échelle d'Epworth, pouvant potentiellement être utilisé comme score de (3) Vigilance/somnolence. Nous n'avons malheureusement pas pu l'étudier faute de temps, mais cela pourrait faire l'objet d'analyses futures.

Ces mesures écologiques du cycle veille-sommeil nous ont aussi permis de relever une limite des données transversales. Nous avons pu le voir avec l'exemple de la stabilité du cycle, plus forte chez les personnes âgées comparées à des personnes jeunes, mais qui en réalité diminue avec l'âge. Il serait intéressant de comparer ces deux groupes dans certaines situations, mais cela requiert une attention particulière aux variables confondantes. Dans un entretien pour

le magazine Harvard Medical School en 2021, Richard Hodes, directeur de l'Institut National du Vieillissement rappelle que : « In the 1950s when it was just getting underway, studies of aging usually compared young people and old people. It was an understandable approach but one we now know is flawed. Who were in these studies? Well, the easiest way to find young volunteers was to approach students. And where were older people found? Nursing homes. So, a lot of the comparisons were of young healthy students and nursing home residents, a group that does not exhibit typical aging. » (<https://magazine.hms.harvard.edu/articles/conversation-aging-research>). Nous pouvons aujourd'hui nous permettre de suivre des personnes d'âge moyen et des personnes âgées vivant en dehors des maisons de retraite sur plusieurs années pour observer le « vrai » vieillissement en situation d'autonomie. Si l'on reprend la définition de l'espérance de vie en bonne santé de Sander, l'objectif n'est pas l'absence totale de maladie ou de désagrément, mais l'autonomie relative de la personne lui permettant de vivre normalement (Sanders, 1964). C'est ce qui a été fait avec la cohorte AMImage. Et grâce à nos résultats, nous avons démontré que les variations naturelles des paramètres de sommeil et du cycle veille-sommeil doivent être prises en compte, en particulier dans les études longitudinales. Le nombre d'études écologiques et longitudinales augmente aussi grâce à la démocratisation des outils de mesure écologiques de plus en plus sophistiqués. Nous pouvons noter la montre FitBit (charge 3 ®) qui est utilisée dans notre équipe pour étudier l'association sommeil – mémoire associative de mots concrets et abstraits. Ou encore la bague Oura qui a permis une analyse mondiale de la variabilité du temps de sommeil à travers 35 pays pour un total de 54 769 523 nuits (Willoughby et al., 2023). Il avait été discuté d'utiliser un objet connecté dans l'étude AMImage3, mais la nécessité de synchroniser l'objet à un téléphone portable ayant un accès internet et GPS s'est révélée être un obstacle pour une population de personnes âgées vivant en zone rurale.

Pour ce qui est de nos résultats sur la cooccurrence des vertiges et des problèmes de sommeil subjectifs, nous discutons de ces résultats à part pour trois raisons. Premièrement, le résultat principal est porté par une mesure subjective du sommeil, et comme nous l'avons vu précédemment, c'est un aspect du sommeil très différent de celui mesuré par l'actimétrie. Deuxièmement, il s'agit d'une population différente, plus jeune et néerlandaise. Étant donné les différences culturelles impactant la perception du sommeil et la particularité de nos populations rurales sur ce point, il nous semble non opportun de généraliser ces résultats subjectifs aux différentes populations. Troisièmement, la mesure de la présence des vertiges

s'est faite sur la base d'un questionnaire et ne relève pas d'une mesure par imagerie cérébrale. Mais cette étude révèle des informations intéressantes sur l'étude du sommeil en général.

En résumé, dans une large population des Pays-Bas, une mauvaise qualité subjective du sommeil était significativement liée à la prévalence des vertiges alors qu'aucun lien n'a été observé avec les mesures objectives du sommeil (« *Sommeil et étourdissements chez les personnes d'âge moyen et âgé : une étude transversale basée sur la population* », (Hoepel et al., 2023). Il n'y avait pas de différence de sexe dans cette relation malgré la part plus importante de femmes exprimant des troubles du sommeil et de l'équilibre.

La présence de vertiges augmente avec l'âge (Neuhauser, 2016) et provient d'une contradiction d'informations multisensorielles : vestibulaires, visuelles et somato-sensorielles (Dieterich, 2004). Il est possible que la mauvaise perception de ces différentes informations aille de pair avec une mauvaise perception de la qualité du sommeil dans la population de l'Étude de Rotterdam. Il existe aussi un lien physiologique entre le sommeil et le système vestibulaire. Chez le rat et le singe, des connexions neuroanatomiques bidirectionnelles ont été rapportées entre les neurones orexinergiques, qui jouent un rôle dans la régulation du sommeil, et les noyaux vestibulaires (Besnard et al., 2018). De plus, la compensation vestibulaire pourrait reposer en partie sur la neuroplasticité, dans laquelle le sommeil joue un rôle essentiel (Besnard et al., 2018). Besnard propose ainsi l'hypothèse que le système vestibulaire, en particulier les capteurs otolithiques dépendants de la stimulation gravitationnelle influencent directement l'induction du sommeil. Cela se ferait en fournissant aux neurones orexinergiques des informations sur la quantité quotidienne de mouvements à la manière d'un actimètre, potentiellement via l'augmentation du taux d'adénosine tout au long de la journée (Luppi & Fort, 2019). La fatigue accompagnant l'activité physique et les voyages, ainsi que la fatigue rapportée chez les sujets souffrant du mal des transports, s'expliquerait en partie par le feedback des noyaux vestibulaires vers les neurones orexinergiques.

Nos données transversales ne nous ont pas permis de relever une direction préférentielle de cette relation. Mais suite à la publication de nos résultats, nous avons réalisé une étude exploratoire sur l'effet d'un défi vestibulaire (vol parabolique) sur le sommeil avec Ellemarije Altena (article accepté avec modifications, en annexe cf. en page 195). Chez des sujets d'âge moyen, des périodes courtes de microgravité et d'hypergravité ont entraîné une amélioration de la qualité subjective du sommeil (mesurée par PSQI) alors que le sommeil mesuré par actimétrie s'est dégradé (augmentation de SF et WASO). La particularité de ce défi vestibulaire est le sentiment d'excitation lié aux vols paraboliques qui pourrait biaiser le ressenti du sommeil. Notre équipe a démontré que l'humeur était liée à la dissonance entre perception de sommeil et

mesure objective (Baillet et al., 2016). Il est donc possible que l'état émotionnel, d'une intensité très forte, ait impacté leur perception du sommeil. Nous retrouvons ici un lien entre une perturbation vestibulaire et une mauvaise qualité de sommeil alors que les types de mesure sont complètement différents. Il faut noter que la fragmentation du sommeil n'a pas été utilisée dans notre étude sur la population de Rotterdam, c'est peut-être quelque chose à revisiter dans une future étude.

En ce qui concerne les impacts de la qualité du sommeil et du cycle veille-sommeil avec la santé cérébrale chez la personne âgée, nous avons pu démontrer que différents aspects du sommeil et de l'évolution du cycle veille-sommeil sont liés à des marqueurs cérébraux distincts. Au sein d'une population française, la variabilité jour à jour de la qualité objective du sommeil de début de nuit est liée à une plus grande accumulation de protéines A β dans le cerveau du sujet âgé sans trouble cognitif, alors qu'aucun lien n'a été trouvé avec la moyenne de cette mesure du sommeil (« *Variabilité nuit à nuit du sommeil et accumulation d'amyloïde- β dans le vieillissement normal* », (Jouvencel et al., 2023)). Dans des analyses supplémentaires, la qualité objective du sommeil de début de nuit est liée à une plus grande accumulation de protéines A β uniquement dans le cerveau de femmes âgées.

Enfin, grâce aux données longitudinales de la cohorte AMImage, nous avons pu mesurer l'impact de la dégradation du cycle veille-sommeil. Cette dégradation globale est liée à de plus petits volumes de l'hippocampe antérieur au deuxième temps de mesure, structure particulièrement vulnérable dans le vieillissement et facteur de risque important pour la Maladie d'Alzheimer (« *Les modifications du rythme repos-activité au cours du temps sont associées à un volume hippocampique plus faible chez les personnes* », soumis). En revanche, nous n'avons pas observé de lien entre la dégradation du cycle veille-sommeil et la connectivité fonctionnelle dans le réseau hippocampique.

Ainsi, au cours du vieillissement, une mauvaise qualité de sommeil serait un facteur de risque pour l'accumulation de protéines amyloïde- β et la dégradation du cycle veille-sommeil pourrait être en lien avec le phénomène d'atrophie liée à l'âge de l'hippocampe antérieur. Il est intéressant de noter une différence de temporalité entre les deux processus sous-jacents ces relations. Comme nous avons pu le voir, le sommeil de nos sujets en bonne santé de plus de 75 ans semble avoir atteint un état stable. La variabilité jour à jour du maintien du sommeil de début de nuit (majoritairement NREM), représentant la variabilité de la qualité de sommeil, pourrait être une caractéristique présente depuis quelques années chez nos sujets. Cette

perturbation du sommeil NREM, nécessaire à l'efficacité du système glymphatique, aurait entraîné une accumulation de protéines A β au cours des années. L'efficacité du système glymphatique repose sur la modification de la localisation des AQP4 durant le sommeil NREM. Il est possible que des sujets avec une fragmentation du sommeil NREM constante jour à jour se soient adaptés aux caractéristiques de leur sommeil alors que ceux ayant une forte variabilité jour à jour ne soient pas capable de s'adapter efficacement. Concernant l'instabilité jour à jour du cycle veille sommeil, qui est croissante au cours du vieillissement dans notre échantillon, elle prédit les volumes de l'hippocampe antérieur à 7 ans. Dans notre article, nous avons également proposé une perturbation du fonctionnement du système glymphatique pour expliquer cette relation, étant donné l'aspect circadien du fonctionnement normal de ce système décrit par l'équipe de Nedergaard (Hablitz et al., 2020). Ce dysfonctionnement glymphatique pourrait aboutir à la lente accumulation de la protéine Tau au niveau de la partie antérieure de l'hippocampe qui pourrait elle-même provoquée une atrophie de cette région. Nous pouvons noter que ces parties de l'hippocampe, la tête et le corps, sont statistiquement plus petites chez les personnes MCI et atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport à des personnes du même âge sans trouble cognitif (Greene et al., 2012; Martin et al., 2010).

L'ensemble de nos résultats suggère que la variabilité jour à jour du sommeil et celle du cycle veille-sommeil, semblent être de bons prédicteurs des marqueurs d'un vieillissement cérébral plus marqué, au travers de leur lien avec deux des marqueurs prodromaux de la maladie d'Alzheimer, la charge amyloïde cérébrale et l'atrophie hippocampique.

Une des particularités de cette thèse était l'intérêt porté aux différences de sexe. Nous avons réalisé des analyses stratifiées par sexe lorsque cela était nécessaire et possible. Nous avons ainsi pu observer une vulnérabilité particulière des femmes de cet âge-là à l'effet de la fragmentation du sommeil sur l'accumulation de protéines A β dans le cortex frontal. Cela pourrait être une explication partielle pour la prévalence plus haute de la maladie d'Alzheimer chez les femmes. Cette relation n'était plus significative après la correction des comparaisons multiples, probablement à cause du nombre réduit de sujets (42 femmes). Il serait intéressant de continuer l'analyse dans un échantillon plus large avec un protocole prévu précisément pour l'étude des différences de sexe.

Même si ces différences de sexe n'ont pas toujours été trouvées dans les analyses de cette thèse, il nous apparaît important que soit considéré ces effets plus systématiquement dans les futures études sur le sommeil et le cycle veille-sommeil. En effet, cette considération liée au sexe permettrait de proposer des prises en charge plus adaptée lorsque les comorbidités, qui sont des

facteurs de confusion, apparaissent de façon différente et avec des temporalités différentes chez les femmes et chez les hommes. Aujourd'hui encore, de nombreux médicaments sur le marché (tous domaines confondus) ne sont pas efficaces voire ne sont sûrs pour les femmes (Mauvais-Jarvis et al., 2021; Petrovic, 2003) à cause de leur développement chez des sujets masculins.

Les travaux présentés dans cette thèse révèlent l'intérêt d'utiliser l'actimétrie pour mesurer le sommeil naturel, en vie quotidienne et le cycle veille-sommeil en relation avec la santé cérébrale des personnes âgées. Ils ouvrent des pistes de réflexion quant à la fonction du sommeil dans l'efficacité du nettoyage du cerveau par le système glymphatique. De nouvelles techniques de traitement des images IRM ont été publiées pour mesurer les structures liées au système glymphatique (Eisma et al., 2023; Song et al., 2023). Nous sommes en train de mettre en place ces chaînes de traitement pour mesurer les volumes des plexus choroïdes, voies d'entrée du LCR, et de l'espace parasagittal dural, voie de sortie du LCR, dans nos données longitudinales. Nous poursuivons aussi nos recherches en analysant les volumes des lésions de la substance blanche (hypersignaux) qui ont été liés à des mesures de diffusion dans la substance blanche utilisées comme proxy de l'activité du système glymphatique (Cai et al., 2022). Il a aussi été proposé que l'élargissement des plexus choroïdes exacerbe la croissance des hypersignaux de la substance blanche en raison d'une déficience du système glymphatique (Y. Li et al., 2023). La mise en relation de ces données d'IRM avec le sommeil et le cycle veille-sommeil n'a pas encore été fait, que ce soit en transversal ou en longitudinal et constitue une suite logique de ces travaux de thèse.

En décrivant les phénomènes physiopathologiques liés aux perturbations du sommeil et du cycle veille-sommeil, une meilleure compréhension de leur relation avec l'état cérébral des personnes âgées pourrait être obtenue. Au travers de nos travaux, nous avons démontré la nécessité de considérer précisément les différents aspects relatifs au cycle veille-sommeil ainsi que la nécessité de considérer les effets liés au sexe des individus, de telle sorte que soient développées des stratégies de prévention et de mise en œuvre de protocoles d'intervention visant à retarder ou à prévenir l'apparition de troubles cognitifs et de démence associés au vieillissement.

REFERENCES

- Abel, T., Havekes, R., Saletin, J. M., & Walker, M. P. (2013). Sleep, plasticity and memory from molecules to whole-brain networks. *Current Biology: CB*, 23(17), R774-788. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.07.025>
- Adam, K., & Oswald, I. (1977). Sleep Is for Tissue Restoration. *Journal of the Royal College of Physicians of London*, 11(4), 376-388.
- Adenekan, B., Pandey, A., McKenzie, S., Zizi, F., Casimir, G. J., & Jean-Louis, G. (2013). Sleep in America : Role of racial/ethnic differences. *Sleep Medicine Reviews*, 17(4), 255-262. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2012.07.002>
- Affleck, G., Urrows, S., Tennen, H., Higgins, P., & Abeles, M. (1996). Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*, 68(2), 363-368. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(96\)03226-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(96)03226-5)
- Algava, É., & Blanpain, N. (2021). *Projections de population pour la France – Méthodes et hypothèses—Documents de travail—2021-05 | Insee*. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5893639>
- Aloba, O. O., Adewuya, A. O., Ola, B. A., & Mapayi, B. M. (2007). Validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) among Nigerian university students. *Sleep Medicine*, 8(3), 266-270. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.08.003>
- Alsaadi, S. M., McAuley, J. H., Hush, J. M., Bartlett, D. J., Henschke, N., Grunstein, R. R., & Maher, C. G. (2013). Detecting insomnia in patients with low back pain : Accuracy of four self-report sleep measures. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 14, 196. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-196>
- Alzheimer's Association. (2016). 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(4), 459-509. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>
- Amieva, H., Carcaillon, L., Rouze L'Alzit-Schuermans, P., Millet, X., Dartigues, J. F., & Fabrigoule, C. (2007). Test de rappel libre/rappel indicé à 16 items : Normes en population générale chez des sujets âgés issues de l'étude des 3 Cités. *Revue Neurologique*, 163(2), 205-221. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(07\)90392-6](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(07)90392-6)
- Ancoli-Israel, S., Clopton, P., Klauber, M. R., Fell, R., & Mason, W. (1997). Use of Wrist Activity for Monitoring Sleep/Wake in Demented Nursing-Home Patients. *Sleep*, 20(1), 24-27.
- Ancoli-Israel, S., Klauber, M. R., Jones, D. W., Kripke, D. F., Martin, J., Mason, W., Pat-Horenczyk, R., & Fell, R. (1997). Variations in circadian rhythms of activity, sleep, and light exposure related to dementia in nursing-home patients. *Sleep*, 20(1), 18-23.
- Andersen, M. L., & Tufik, S. (2008). The effects of testosterone on sleep and sleep-disordered breathing in men : Its bidirectional interaction with erectile function. *Sleep Medicine Reviews*, 12(5), 365-379. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.12.003>
- Andersson, J. L. R., Skare, S., & Ashburner, J. (2003). How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images : Application to diffusion tensor imaging. *NeuroImage*, 20(2), 870-888. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00336-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00336-7)
- André, C., Tomadesso, C., Flores, R., Branger, P., Rehel, S., Mézenge, F., Landeau, B., Sayette, V., Eustache, F., Chételat, G., & Rauchs, G. (2019). Brain and cognitive correlates of sleep fragmentation in elderly subjects with and without cognitive deficits. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 11(1), 142-150. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.12.009>
- Austad, S. N. (2006). Why women live longer than men : Sex differences in longevity. *Gender Medicine*, 3(2), 79-92. [https://doi.org/10.1016/S1550-8579\(06\)80198-1](https://doi.org/10.1016/S1550-8579(06)80198-1)

- Austad, S. N., & Fischer, K. E. (2016). Sex Differences in Lifespan. *Cell metabolism*, 23(6), 1022-1033. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.019>
- Baillet, M., Cosin, C., Schweitzer, P., Pérès, K., Catheline, G., Swendsen, J., & Mayo, W. (2016). Mood Influences the Concordance of Subjective and Objective Measures of Sleep Duration in Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 181. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00181>
- Baran, B., Mantua, J., & Spencer, R. M. C. (2016). Age-related Changes in the Sleep-dependent Reorganization of Declarative Memories. *Journal of cognitive neuroscience*, 28(6), 792-802. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00938
- Baron, K. G., Reid, K. J., Malkani, R. G., Kang, J., & Zee, P. C. (2017). Sleep Variability Among Older Adults With Insomnia : Associations With Sleep Quality and Cardiometabolic Disease Risk. *Behavioral Sleep Medicine*, 15(2), 144-157. <https://doi.org/10.1080/15402002.2015.1120200>
- Barrett, E. L. B., & Richardson, D. S. (2011). Sex differences in telomeres and lifespan. *Aging Cell*, 10(6), 913-921. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00741.x>
- Bateman, R. J., Munsell, L. Y., Morris, J. C., Swarm, R., Yarasheski, K. E., & Holtzman, D. M. (2006). Quantifying CNS protein production and clearance rates in humans using in vivo stable isotope labeling, immunoprecipitation, and tandem mass spectrometry. *Nature medicine*, 12(7), 856-861. <https://doi.org/10.1038/nm1438>
- Bauer, G. (2016). Gender Roles, Comparative Advantages and the Life Course : The Division of Domestic Labor in Same-Sex and Different-Sex Couples. *European Journal of Population*, 32(1), 99-128. <https://doi.org/10.1007/s10680-015-9363-z>
- Beaudreau, S. A., Spira, A. P., Stewart, A., Kezirian, E. J., Lui, L.-Y., Ensrud, K., Redline, S., Ancoli-Israel, S., & Stone, K. L. (2012). Validation of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Scale in Older Black and White Women. *Sleep medicine*, 13(1), 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.04.005>
- Becker, S. P., Sidol, C. A., Van Dyk, T. R., Epstein, J. N., & Beebe, D. W. (2017). Intraindividual variability of sleep/wake patterns in relation to child and adolescent functioning : A systematic review. *Sleep medicine reviews*, 34, 94-121. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.07.004>
- Bei, B., Wiley, J. F., Trinder, J., & Manber, R. (2016). Beyond the mean : A systematic review on the correlates of daily intraindividual variability of sleep/wake patterns. *Sleep Medicine Reviews*, 28, 108-124. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.06.003>
- Benz, F., Riemann, D., Domschke, K., Spiegelhalder, K., Johann, A. F., Marshall, N. S., & Feige, B. (2023). How many hours do you sleep? A comparison of subjective and objective sleep duration measures in a sample of insomnia patients and good sleepers. *Journal of Sleep Research*, 32(2), e13802. <https://doi.org/10.1111/jsr.13802>
- Berger, R. J., & Phillips, N. H. (1995). Energy conservation and sleep. *Behavioural Brain Research*, 69(1-2), 65-73. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00002-B](https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00002-B)
- Bernert, R. A., Hom, M. A., Iwata, N. G., & Joiner, T. E. (2017). Objectively-Assessed Sleep Variability as an Acute Warning Sign of Suicidal Ideation in a Longitudinal Evaluation of High Suicide Risk Young Adults. *The Journal of clinical psychiatry*, 78(6), e678-e687. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11193>
- Besedovsky, L., Lange, T., & Haack, M. (2019). The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiological Reviews*, 99(3), 1325-1380. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2018>
- Besnard, S., Tighilet, B., Chabbert, C., Hitier, M., Toulouse, J., Le Gall, A., Machado, M.-L., & Smith, P. F. (2018). The balance of sleep : Role of the vestibular sensory system. *Sleep Medicine Reviews*, 42, 220-228. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2018.09.001>
- Bessler, M., Wilson, D. B., & Mason, P. J. (2004). Dyskeratosis congenita and

telomerase: *Current Opinion in Pediatrics*, 16(1), 23-28. <https://doi.org/10.1097/00008480-200402000-00006>

Birrell, P. C. (1983). Behavioral, subjective, and electroencephalographic indices of sleep onset latency and sleep duration. *Journal of Behavioral Assessment*, 5(3), 179-190. <https://doi.org/10.1007/BF01322146>

Bixler, E. (2009). Sleep and society : An epidemiological perspective. *Sleep Medicine*, 10 Suppl 1, S3-6. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.07.005>

Blackwell, T., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Schneider, J. L., Cauley, J. A., Hillier, T. A., Fink, H. A., Stone, K. L., & for the Study of Osteoporotic Fractures Group. (2006). Poor Sleep Is Associated With Impaired Cognitive Function in Older Women : The Study of Osteoporotic Fractures. *The Journals of Gerontology: Series A*, 61(4), 405-410. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.4.405>

Blackwell, T., Yaffe, K., Laffan, A., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Ensrud, K. E., Song, Y., & Stone, K. L. (2014). Associations of Objectively and Subjectively Measured Sleep Quality with Subsequent Cognitive Decline in Older Community-Dwelling Men : The MrOS Sleep Study. *Sleep*, 37(4), 655-663. <https://doi.org/10.5665/sleep.3562>

Bloch, G., Barnes, B. M., Gerkema, M. P., & Helm, B. (2013). Animal activity around the clock with no overt circadian rhythms : Patterns, mechanisms and adaptive value. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 280(1765), 20130019. <https://doi.org/10.1098/rspb.2013.0019>

Born, J., & Wilhelm, I. (2012). System consolidation of memory during sleep. *Psychological Research*, 76(2), 192-203. <https://doi.org/10.1007/s00426-011-0335-6>

Boshuizen, H. C., Izaks, G. J., van Buuren, S., & Ligthart, G. J. (1998). Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older : Community based study. *BMJ : British Medical Journal*, 316(7147), 1780-1784.

Branger, P., Arenaza-Urquijo, E. M., Tomadesso, C., Mézenge, F., André, C., de Flores, R., Mutlu, J., de La Sayette, V., Eustache, F., Chételat, G., & Rauchs, G. (2016). Relationships between sleep quality and brain volume, metabolism, and amyloid deposition in late adulthood. *Neurobiology of Aging*, 41, 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.009>

Bremner, W. J., Vitiello, M. V., & Prinz, P. N. (1983). Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 56(6), 1278-1281. <https://doi.org/10.1210/jcem-56-6-1278>

Brewster, G. S., Varrasse, M., & Rowe, M. (2015). Sleep and Cognition in Community-Dwelling Older Adults : A Review of Literature. *Healthcare*, 3(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/healthcare3041243>

Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The Brain's Default Network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 1-38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>

Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6(4), 433-440. <https://doi.org/10.1080/01688638408401233>

Buysse, D. J. (2004). Insomnia, depression and aging. Assessing sleep and mood interactions in older adults. *Geriatrics*, 59(2), 47-51; quiz 52.

Buysse, D. J. (2014). Sleep Health : Can We Define It? Does It Matter? *Sleep*, 37(1), 9-17. <https://doi.org/10.5665/sleep.3298>

Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index : A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research-neuroimaging*, 28(2), 193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)

Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Hoch, C. C., Yeager, A. L., & Kupfer, D. J.

(1991). Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep*, *14*(4), 331-338.

Cai, J., Sun, J., Chen, H., Chen, Y., Zhou, Y., Lou, M., & Yu, R. (2022). Different mechanisms in periventricular and deep white matter hyperintensities in old subjects. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*, 940538. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.940538>

Cain, S. W., Dennison, C. F., Zeitzer, J. M., Guzik, A. M., Khalsa, S. B. S., Santhi, N., Schoen, M. W., Czeisler, C. A., & Duffy, J. F. (2010). Sex Differences in Phase Angle of Entrainment and Melatonin Amplitude in Humans. *Journal of biological rhythms*, *25*(4), 288-296. <https://doi.org/10.1177/0748730410374943>

Caliandro, R., Streng, A. A., van Kerkhof, L. W. M., van der Horst, G. T. J., & Chaves, I. (2021). Social Jetlag and Related Risks for Human Health : A Timely Review. *Nutrients*, *13*(12), 4543. <https://doi.org/10.3390/nu13124543>

Carlson, E. J., Wilckens, K. A., & Wheeler, M. E. (2023). The Interactive Role of Sleep and Circadian Rhythms in Episodic Memory in Older Adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *78*(10), 1844-1852. <https://doi.org/10.1093/gerona/glad112>

Carney, C. E., Carney, C. E., Buysse, D. J., Ancoli-Israel, S., Edinger, J. D., Krystal, A. D., Lichstein, K. L., & Morin, C. M. (2012). The Consensus Sleep Diary : Standardizing Prospective Sleep Self-Monitoring. *Sleep*, *35*(2), 287-302. <https://doi.org/10.5665/sleep.1642>

Caron, N. S., Banos, R., Yanick, C., Aly, A. E., Byrne, L. M., Smith, E. D., Xie, Y., Smith, S. E. P., Potluri, N., Findlay Black, H., Casal, L., Ko, S., Cheung, D., Kim, H., Seong, I. S., Wild, E. J., Song, J.-J., Hayden, M. R., & Southwell, A. L. (2021). Mutant Huntingtin Is Cleared from the Brain via Active Mechanisms in Huntington Disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *41*(4), 780-796. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1865-20.2020>

Carpenter, J. S., & Andrykowski, M. A. (1998). Psychometric evaluation of the pittsburgh sleep quality index. *Journal of Psychosomatic Research*, *45*(1), 5-13. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(97\)00298-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(97)00298-5)

Carrier, J., Monk, T. H., Buysse, D. J., & Kupfer, D. J. (1996). Amplitude reduction of the circadian temperature and sleep rhythms in the elderly. *Chronobiology International*, *13*(5), 373-386. <https://doi.org/10.3109/07420529609012661>

Casagrande, M., Forte, G., Favieri, F., & Corbo, I. (2022). Sleep Quality and Aging : A Systematic Review on Healthy Older People, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(14), 8457. <https://doi.org/10.3390/ijerph19148457>

Chambers, M. J. (1994). Actigraphy and insomnia : A closer look. Part 1. *Sleep*, *17*(5), 405-408; discussion 408-410.

Chang, W.-T., Langella, S. K., Tang, Y., Ahmad, S., Zhang, H., Yap, P.-T., Giovanello, K. S., & Lin, W. (2021). Brainwide functional networks associated with anatomically- and functionally-defined hippocampal subfields using ultrahigh-resolution fMRI. *Scientific Reports*, *11*, 10835. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90364-7>

Chaput, J.-P., Dutil, C., Featherstone, R., Ross, R., Giangregorio, L., Saunders, T. J., Janssen, I., Poitras, V. J., Kho, M. E., Ross-White, A., & Carrier, J. (2020). Sleep duration and health in adults : An overview of systematic reviews. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme*, *45*(10 (Suppl. 2)), S218-S231. <https://doi.org/10.1139/apnm-2020-0034>

Chellappa, S. L., & Aeschbach, D. (2022). Sleep and anxiety : From mechanisms to interventions. *Sleep Medicine Reviews*, *61*, 101583. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2021.101583>

Chennaoui, M., Arnal, P. J., Sauvet, F., & Léger, D. (2015). Sleep and exercise : A

reciprocal issue? *Sleep Medicine Reviews*, 20, 59-72.

<https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.06.008>

Chontong, S., Saetung, S., & Reutrakul, S. (2016). Higher sleep variability is associated with poorer glycaemic control in patients with type 1 diabetes. *Journal of Sleep Research*, 25(4), 438-444. <https://doi.org/10.1111/jsr.12393>

Christensen, K., Doblhammer, G., Rau, R., & Vaupel, J. W. (2009). Ageing populations : The challenges ahead. *Lancet*, 374(9696), 1196-1208. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61460-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61460-4)

Christensen, K., Kristiansen, M., Hagen-Larsen, H., Skytthe, A., Bathum, L., Jeune, B., Andersen-Ranberg, K., Vaupel, J. W., & Orstavik, K. H. (2000). X-linked genetic factors regulate hematopoietic stem-cell kinetics in females. *Blood*, 95(7), 2449-2451.

Clement-Carbonell, V., Portilla-Tamarit, I., Rubio-Aparicio, M., & Madrid-Valero, J. J. (2021). Sleep Quality, Mental and Physical Health : A Differential Relationship. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(2), Article 2.

<https://doi.org/10.3390/ijerph18020460>

Coltrane, S. (2000). Research on Household Labor : Modeling and Measuring the Social Embeddedness of Routine Family Work. *Journal of Marriage and Family*, 62(4), 1208-1233. <https://doi.org/10.1111/j.1741-3737.2000.01208.x>

Colvin, G. B., Whitmoyer, D. I., Lisk, R. D., Walter, D. O., & Sawyer, C. H. (1968). Changes in sleep-wakefulness in female rats during circadian and estrous cycles. *Brain Research*, 7(2), 173-181. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(68\)90095-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(68)90095-4)

Conley, S., Knies, A., Batten, J., Ash, G., Miner, B., Hwang, Y., Jeon, S., & Redeker, N. S. (2019). Agreement between actigraphic and polysomnographic measures of sleep in adults with and without chronic conditions : A systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 46, 151-160. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2019.05.001>

contributors, N., Chamma, A., Frau-Pascual, A., Rothberg, A., Abadie, A., Abraham, A., Gramfort, A., Savio, A., Cionca, A., Thual, A., Kodibagkar, A., Kanaan, A., Pinho, A. L., Idrobo, A. H., Kieslinger, A.-S., Rokem, A., Mensch, A., Vijayan, A., Duran, A., ... Nájera, Ó. (2024). *Nilearn* (0.10.3) [Logiciel]. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10579570>

Corkin, S. (1984). Lasting Consequences of Bilateral Medial Temporal Lobectomy : Clinical Course and Experimental Findings in H.M. *Seminars in Neurology*, 4(02), 249-259. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1041556>

Corkin, S. (2002). What's new with the amnesic patient H.M.? *Nature Reviews Neuroscience*, 3(2), 153-160. <https://doi.org/10.1038/nrn726>

Cousins, J. N., & Fernández, G. (2019). The impact of sleep deprivation on declarative memory. In *Progress in Brain Research* (Vol. 246, p. 27-53). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2019.01.007>

Cox, R. C., & Olatunji, B. O. (2016). A systematic review of sleep disturbance in anxiety and related disorders. *Journal of Anxiety Disorders*, 37, 104-129. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2015.12.001>

Creux, N., & Harmer, S. (2019). Circadian Rhythms in Plants. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 11(9), a034611. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034611>

Culver, M. N., McMillan, N. K., Cross, B. L., Robinson, A. T., Montoye, A. H., Riemann, B. L., Flatt, A. A., & Grosicki, G. J. (2022). Sleep duration irregularity is associated with elevated blood pressure in young adults. *Chronobiology International*, 39(10), 1320-1328. <https://doi.org/10.1080/07420528.2022.2101373>

Curcio, G., Tempesta, D., Scarlata, S., Marzano, C., Moroni, F., Rossini, P. M., Ferrara, M., & De Gennaro, L. (2013). Validity of the Italian Version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Neurological Sciences*, 34(4), 511-519. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1085-y>

Curtis, B. J., Williams, P. G., Jones, C. R., & Anderson, J. S. (2016). Sleep duration and resting fMRI functional connectivity : Examination of short sleepers with and without perceived daytime dysfunction. *Brain and Behavior*, *6*(12), e00576.

<https://doi.org/10.1002/brb3.576>

Cusmano, D. M., Hadjimarkou, M. M., & Mong, J. A. (2014). Gonadal Steroid Modulation of Sleep and Wakefulness in Male and Female Rats Is Sexually Differentiated and Neonatally Organized by Steroid Exposure. *Endocrinology*, *155*(1), 204-214.

<https://doi.org/10.1210/en.2013-1624>

Czeisler, C. A., Duffy, J. F., Shanahan, T. L., Brown, E. N., Mitchell, J. F., Rimmer, D. W., Ronda, J. M., Silva, E. J., Allan, J. S., Emens, J. S., Dijk, D. J., & Kronauer, R. E. (1999). Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science (New York, N.Y.)*, *284*(5423), 2177-2181. <https://doi.org/10.1126/science.284.5423.2177>

Czeisler, C. A., Dumont, M., Duffy, J. F., Steinberg, J. D., Richardson, G. S., Brown, E. N., Sánchez, R., Ríos, C. D., & Ronda, J. M. (1992). Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. *Lancet (London, England)*, *340*(8825), 933-936. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92817-y](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92817-y)

Danilevicz, I. M., van Hees, V. T., van der Heide, F., Jacob, L., Landré, B., Benadjaoud, M. A., & Sabia, S. (2023). Measures of fragmentation of rest activity patterns : Mathematical properties and interpretability based on accelerometer real life data. *Research Square*, rs.3.rs-3543711. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3543711/v1>

de Feijter, M., Lysen, T. S., & Luik, A. I. (2020). 24-h Activity Rhythms and Health in Older Adults. *Current Sleep Medicine Reports*, *6*(2), 76-83. <https://doi.org/10.1007/s40675-020-00170-2>

Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, *31*(3), 968-980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>

de Souza, L., Benedito-Silva, A. A., Pires, M. L. N., Poyares, D., Tufik, S., & Calil, H. M. (2003). Further validation of actigraphy for sleep studies. *Sleep*, *26*(1), 81-85. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.1.81>

Deurveilher, S., Rusak, B., & Semba, K. (2011). Female Reproductive Hormones Alter Sleep Architecture in Ovariectomized Rats. *Sleep*, *34*(4), 519-530.

Deurveilher, S., & Semba, K. (2005). Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat : Implications for the circadian control of behavioural state. *Neuroscience*, *130*(1), 165-183. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.08.030>

Dieterich, M. (2004). Dizziness. *The Neurologist*, *10*(3), 154-164. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000126586.29463.c8>

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*(3), 285-311. <https://doi.org/10.1081/cbi-100101049>

Dijk, D. J., Duffy, J. F., Riel, E., Shanahan, T. L., & Czeisler, C. A. (1999). Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *The Journal of Physiology*, *516* (Pt 2)(Pt 2), 611-627. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.0611v.x>

Dillon, H. R., Lichstein, K. L., Dautovich, N. D., Taylor, D. J., Riedel, B. W., Riedel, B. W., & Bush, A. J. (2015). Variability in Self-Reported Normal Sleep Across the Adult Age Span. *Journals of Gerontology Series B-psychological Sciences and Social Sciences*, *70*(1), 46-56. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbu035>

- Duarte, R. L. M., Magalhães-da-Silveira, F. J., & Gozal, D. (2022). Gender-related sleep duration perception in a Brazilian sleep clinic cohort. *Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung*, 26(2), 641-647. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02438-5>
- Dubé, J., Lafortune, M., Bedetti, C., Bouchard, M., Gagnon, J. F., Doyon, J., Evans, A. C., Lina, J.-M., & Carrier, J. (2015). Cortical thinning explains changes in sleep slow waves during adulthood. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(20), 7795-7807. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3956-14.2015>
- Dudai, Y. (2004). The Neurobiology of Consolidations, Or, How Stable is the Engram? *Annual Review of Psychology*, 55(1), 51-86. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.142050>
- Duffy, J. F., Cain, S. W., Chang, A.-M., Phillips, A. J. K., Münch, M. Y., Gronfier, C., Wyatt, J. K., Dijk, D.-J., Wright, K. P., & Czeisler, C. A. (2011). Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(supplement_3), 15602-15608. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010666108>
- Duffy, J. F., Zitting, K.-M., & Chinoy, E. D. (2015). Aging and Circadian Rhythms. *Sleep medicine clinics*, 10(4), 423-434. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.08.002>
- Dunlap, J. C. (1999). Molecular Bases for Circadian Clocks. *Cell*, 96(2), 271-290. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80566-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80566-8)
- Ebbinghaus, H. (1885). Ueber das Gedächtnis. *Mind*, 10(39).
- Eide, P. K., Vinje, V., Pripp, A. H., Mardal, K.-A., & Ringstad, G. (2021). Sleep deprivation impairs molecular clearance from the human brain. *Brain: A Journal of Neurology*, 144(3), 863-874. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa443>
- Eisma, J. J., McKnight, C. D., Hett, K., Elenberger, J., Song, A. K., Stark, A. J., Claassen, D. O., & Donahue, M. J. (2023). Choroid plexus perfusion and bulk cerebrospinal fluid flow across the adult lifespan. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 43(2), 269-280. <https://doi.org/10.1177/0271678X221129101>
- Esteban, O., Birman, D., Schaer, M., Koyejo, O. O., Poldrack, R. A., & Gorgolewski, K. J. (2017). MRIQC : Advancing the automatic prediction of image quality in MRI from unseen sites. *PloS One*, 12(9), e0184661. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184661>
- Evans, M. A., Buysse, D. J., Marsland, A. L., Wright, A. G. C., Foust, J., Carroll, L. W., Kohli, N., Mehra, R., Jasper, A., Srinivasan, S., & Hall, M. H. (2021). Meta-analysis of age and actigraphy-assessed sleep characteristics across the lifespan. *Sleep*, 44(9), zsab088. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab088>
- Fabbri, M., Beracci, A., Martoni, M., Meneo, D., Tonetti, L., & Natale, V. (2021). Measuring Subjective Sleep Quality : A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031082>
- Falck, R. S., Barha, C. K., Chan, P. C. Y., & Liu-Ambrose, T. (2020). Refining sleep measurement using the Motionwatch8© : How many days of monitoring do we need to get reliable estimates of sleep quality for older adults with mild cognitive impairment? *Sleep Science and Practice*, 4(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s41606-020-00048-w>
- Fan, L., Li, H., Zhuo, J., Zhang, Y., Wang, J., Chen, L., Yang, Z., Chu, C., Xie, S., Laird, A. R., Fox, P. T., Eickhoff, S. B., Yu, C., & Jiang, T. (2016). The Human Brainnetome Atlas : A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture. *Cerebral Cortex*, 26(8), 3508-3526. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw157>
- Fang, J., & Fishbein, W. (1996). Sex differences in paradoxical sleep : Influences of estrus cycle and ovariectomy. *Brain Research*, 734(1-2), 275-285.
- Farrer, L. A. (1997). Effects of Age, Sex, and Ethnicity on the Association Between Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer Disease : A Meta-analysis. *JAMA*, 278(16), 1349. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550160069041>

- Fictenberg, N. L., Putnam, S. H., Mann, N. R., Zafonte, R. D., & Millard, A. E. (2001). Insomnia screening in postacute traumatic brain injury : Utility and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 80(5), 339-345. <https://doi.org/10.1097/00002060-200105000-00003>
- Fischl, B. (2004). Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex*, 14(1), 11-22. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg087>
- Fjell, A. M., Sørensen, Ø., Amlien, I. K., Bartrés-Faz, D., Brandmaier, A. M., Buchmann, N., Demuth, I., Drevon, C. A., Düzel, S., Ebmeier, K. P., Ghisletta, P., Idland, A.-V., Kietzmann, T. C., Kievit, R. A., Kühn, S., Lindenberger, U., Magnussen, F., Macià, D., Mowinckel, A. M., ... Walhovd, K. B. (2020). Poor Self-Reported Sleep is Related to Regional Cortical Thinning in Aging but not Memory Decline—Results From the Lifebrian Consortium. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, 31(4), 1953-1969. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa332>
- 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(6), 425-432. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.6.425>
- Foley, D. J., Monjan, A., Simonsick, E. M., Wallace, R. B., & Blazer, D. G. (1999). Incidence and remission of insomnia among elderly adults : An epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep*, 22 Suppl 2, S366-372.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state” : A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Frankland, P. W., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6(2), 119-130. <https://doi.org/10.1038/nrn1607>
- Frase, L., Regen, W., Kass, S., Rambach, A., Baglioni, C., Feige, B., Hennig, J., Riemann, D., Nissen, C., & Spiegelhalter, K. (2020). Hippocampal and medial prefrontal cortical volume is associated with overnight declarative memory consolidation independent of specific sleep oscillations. *Journal of Sleep Research*, 29(5), e13062. <https://doi.org/10.1111/jsr.13062>
- Fries, J. F. (1980). Aging, Natural Death, and the Compression of Morbidity. *New England Journal of Medicine*, 303(3), 130-135. <https://doi.org/10.1056/NEJM198007173030304>
- Fu, Y., Wang, Z.-T., Qu, Y., Wang, X.-T., Ma, Y.-H., Bi, Y.-L., Dong, Q., Tan, L., & Yu, J.-T. (2021). Sleep Characteristics and Cognitive Function in Older Adults Without Dementia : The CABLE Study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 84(3), 1029-1038. <https://doi.org/10.3233/JAD-215017>
- Fuller, P. M., Gooley, J. J., & Saper, C. B. (2006). Neurobiology of the Sleep-Wake Cycle : Sleep Architecture, Circadian Regulation, and Regulatory Feedback. *Journal of Biological Rhythms*, 21(6), 482-493. <https://doi.org/10.1177/0748730406294627>
- Fultz, N. E., Bonmassar, G., Setsompop, K., Stickgold, R. A., Rosen, B. R., Polimeni, J. R., & Lewis, L. D. (2019). Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science*, 366(6465), 628-631. <https://doi.org/10.1126/science.aax5440>
- Galea, L. A., Choleris, E., Albert, A. Y., McCarthy, M. M., & Sohrabji, F. (2020). The Promises and Pitfalls of Sex Difference Research. *Frontiers in neuroendocrinology*, 56, 100817. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100817>
- Gallopín, T., Fort, P., Eggermann, E., Cauli, B., Luppi, P. H., Rossier, J., Audinat, E., Mühlethaler, M., & Serafin, M. (2000). Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature*, 404(6781), 992-995. <https://doi.org/10.1038/35010109>
- Ge, B., & Guo, X. (2015). Short and Long Sleep Durations are Both Associated with

Increased Risk of Stroke : A Meta-Analysis of Observational Studies. *International Journal of Stroke*, 10(2), 177-184. <https://doi.org/10.1111/ijvs.12398>

Gehrman, P., Marler, M., Martin, J. L., Shochat, T., Corey-Bloom, J., & Ancoli-Israel, S. (2005). The relationship between dementia severity and rest/activity circadian rhythms. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1(2), 155-163.

Genon, S., Bernhardt, B. C., Joie, R. L., Amunts, K., & Eickhoff, S. B. (2021). The many dimensions of human hippocampal organization and (dys)function. *Trends in Neurosciences*, 44(12), 977-989. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.10.003>

Ghorayeb, I., Napias, A., Denechere, E., & Mayo, W. (2019). Validation of the French version of the Mannheim Dream Questionnaire in a French adult sample. *International Journal of Dream Research*, 23-34. <https://doi.org/10.11588/ijodr.2019.2.61611>

Giulioli, C., Meillon, C., Gonzalez-Colaço Harmand, M., Dartigues, J.-F., & Amieva, H. (2016). Normative Scores for Standard Neuropsychological Tests in the Oldest Old From the French Population-Based PAQUID Study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 31(1), 58-65. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv055>

Glou, E. L., Seugnet, L., Shaw, P. J., Preat, T., & Goguel, V. (2012). Circadian Modulation of Consolidated Memory Retrieval Following Sleep Deprivation in *Drosophila*. *Sleep*, 35(10), 1377-1384. <https://doi.org/10.5665/sleep.2118>

Glover, G. H., Li, T. Q., & Ress, D. (2000). Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI : RETROICOR. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44(1), 162-167. [https://doi.org/10.1002/1522-2594\(200007\)44:1<162::aid-mrm23>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1522-2594(200007)44:1<162::aid-mrm23>3.0.co;2-e)

Gonçalves, B., Adamowicz, T., Louzada, F. M., Moreno, C. R., & Araujo, J. F. (2015). A fresh look at the use of nonparametric analysis in actimetry. *Sleep Medicine Reviews*, 20, 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.06.002>

Gould, C. E., Beaudreau, S. A., O'Hara, R., & Edelstein, B. A. (2016). Perceived anxiety control is associated with sleep disturbance in young and older adults. *Aging & Mental Health*, 20(8), 856-860. <https://doi.org/10.1080/13607863.2015.1043617>

Grandner, M. A., Kripke, D. F., Yoon, I.-Y., & Youngstedt, S. D. (2006). Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index : Investigation in a non-clinical sample. *Sleep and Biological Rhythms*, 4(2), 129. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2006.00207.x>

Greene, S. J., Killiany, R. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2012). Hippocampal subregions are differentially affected in the progression to Alzheimer's disease. *Anatomical Record (Hoboken, N.J.: 2007)*, 295(1), 132-140. <https://doi.org/10.1002/ar.21493>

Gu, L., Dai, S., Guo, T., Si, X., Lv, D., Wang, Z., Lu, J., Fang, Y., Guan, X., Zhou, C., Wu, H., Xu, X., Yan, Y., Song, Z., Zhang, M., Zhang, B., & Pu, J. (2023). Noninvasive neuroimaging provides evidence for deterioration of the glymphatic system in Parkinson's disease relative to essential tremor. *Parkinsonism & Related Disorders*, 107, 105254. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.105254>

Gui, W., Wang, P., Lei, X., Lin, T., Horta, M., Liu, X., & Yu, J. (2019). Sleep facilitates consolidation of positive emotional memory in healthy older adults. *Memory (Hove, England)*, 27(3), 387-396. <https://doi.org/10.1080/09658211.2018.1513038>

Hablitz, L. M., Plá, V., Giannetto, M., Vinitsky, H. S., Stæger, F. F., Metcalfe, T., Nguyen, R., Benrais, A., & Nedergaard, M. (2020). Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow. *Nature Communications*, 11(1), 4411. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18115-2>

Haimov, I., & Lavie, P. (1997). Circadian characteristics of sleep propensity function in healthy elderly : A comparison with young adults. *Sleep*, 20(4), 294-300. <https://doi.org/10.1093/sleep/20.4.294>

Hammad, G., Reyt, M., Beliy, N., Baillet, M., Deantoni, M., Lesoinne, A., Muto, V., &

- Schmidt, C. (2021). pyActigraphy : Open-source python package for actigraphy data visualization and analysis. *PLoS Computational Biology*, *17*(10), e1009514. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009514>
- Hartmann, E. (1973). Sleep Requirement : Long Sleepers, Short Sleepers, Variable Sleepers, and Insomniacs. *Psychosomatics*, *14*(2), 95-103. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(73\)71362-1](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(73)71362-1)
- Hashmi, A., Nere, A., & Tononi, G. (2013). Sleep-Dependent Synaptic Down-Selection (II) : Single-Neuron Level Benefits for Matching, Selectivity, and Specificity. *Frontiers in Neurology*, *4*, 148. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00148>
- Henderson, L. M., St Clair, M., Knowland, V., van Rijn, E., Walker, S., & Gaskell, M. G. (2021). Stronger Associations Between Sleep and Mental Health in Adults with Autism : A UK Biobank Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1-17. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05382-1>
- Hirshkowitz, M., Whiton, K., Albert, S. M., Alessi, C., Bruni, O., DonCarlos, L., Hazen, N., Herman, J., Adams Hillard, P. J., Katz, E. S., Kheirandish-Gozal, L., Neubauer, D. N., O'Donnell, A. E., Ohayon, M., Peever, J., Rawding, R., Sachdeva, R. C., Setters, B., Vitiello, M. V., & Ware, J. C. (2015). National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations : Final report. *Sleep Health*, *1*(4), 233-243. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2015.10.004>
- Hobson, J. A. (2005). Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature*, *437*(7063), Article 7063. <https://doi.org/10.1038/nature04283>
- Hoepel, S. J. W., Jouvencel, A., van Linge, A., Goedegebure, A., Altena, E., & Luik, A. I. (2023). Sleep and dizziness in middle-aged and elderly persons : A cross-sectional population-based study. *Sleep Epidemiology*, *3*, 100066. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.100066>
- Hofman, A., Grobbee, D. E., De Jong, P. T. V. M., & Van den Ouweland, F. A. (1991). Determinants of disease and disability in the elderly : The Rotterdam elderly study. *European Journal of Epidemiology*, *7*(4), 403-422. <https://doi.org/10.1007/BF00145007>
- Hokett, E., Arunmozhi, A., Campbell, J., Verhaeghen, P., & Duarte, A. (2021). A systematic review and meta-analysis of individual differences in naturalistic sleep quality and episodic memory performance in young and older adults. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *127*, 675-688. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.05.010>
- Hokett, E., & Duarte, A. (2019). Age and Race-Related Differences in Sleep Discontinuity Linked to Associative Memory Performance and Its Neural Underpinnings. *Frontiers in Human Neuroscience*, *13*, 176. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00176>
- Hoopes, E. K., Berube, F. R., D'Agata, M. N., Patterson, F., Farquhar, W. B., Edwards, D. G., & Witman, M. A. H. (2020). Sleep duration regularity, but not sleep duration, is associated with microvascular function in college students. *Sleep*, *44*(2), zsa175. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsa175>
- Huang, T., Mariani, S., & Redline, S. (2020). Sleep Irregularity and Risk of Cardiovascular Events : The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, *75*(9), 991-999. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.054>
- Huang, W., Ramsey, K. M., Marcheva, B., & Bass, J. (2011). Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *The Journal of Clinical Investigation*, *121*(6), 2133-2141. <https://doi.org/10.1172/JCI46043>
- Huang, Y.-L., Liu, R.-Y., Wang, Q.-S., Van Someren, E. J. W., Xu, H., & Zhou, J.-N. (2002). Age-associated difference in circadian sleep-wake and rest-activity rhythms. *Physiology & Behavior*, *76*(4-5), 597-603. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00733-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00733-3)
- Hubbard, R. E., & Rockwood, K. (2011). Frailty in older women. *Maturitas*, *69*(3), 203-207. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.04.006>

- Huijgen, J., & Samson, S. (2015). The hippocampus : A central node in a large-scale brain network for memory. *Revue Neurologique*, 171(3), 204-216. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.01.557>
- Ibáñez, V., Silva, J., & Cauli, O. (2018a). A survey on sleep assessment methods. *PeerJ*, 6, e4849. <https://doi.org/10.7717/peerj.4849>
- Ibáñez, V., Silva, J., & Cauli, O. (2018b). A survey on sleep questionnaires and diaries. *Sleep Medicine*, 42, 90-96. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.08.026>
- Ikram, M. A., Brusselle, G., Ghanbari, M., Goedegebure, A., Ikram, M. K., Kavousi, M., Kieboom, B. C. T., Klaver, C. C. W., de Knegt, R. J., Luik, A. I., Nijsten, T. E. C., Peeters, R. P., van Rooij, F. J. A., Stricker, B. H., Uitterlinden, A. G., Vernooij, M. W., & Voortman, T. (2020). Objectives, design and main findings until 2020 from the Rotterdam Study. *European Journal of Epidemiology*, 35(5), 483-517. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00640-5>
- Iliff, J. J., Chen, M. J., Plog, B. A., Zeppenfeld, D. M., Soltero, M., Yang, L., Singh, I., Deane, R., & Nedergaard, M. (2014). Impairment of Glymphatic Pathway Function Promotes Tau Pathology after Traumatic Brain Injury. *The Journal of Neuroscience*, 34(49), 16180-16193. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014>
- Iliff, J. J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B. A., Peng, W., Gundersen, G. A., Benveniste, H., Vates, G. E., Deane, R., Goldman, S. A., Nagelhus, E. A., & Nedergaard, M. (2012). A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β . *Science Translational Medicine*, 4(147). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>
- Irwin, M. R. (2019). Sleep and inflammation : Partners in sickness and in health. *Nature Reviews Immunology*, 19(11), Article 11. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0190-z>
- Isaacs, B., & Kennie, A. T. (1973). The Set Test as an Aid to the Detection of Dementia in Old People. *British Journal of Psychiatry*, 123(575), 467-470. <https://doi.org/10.1192/bjp.123.4.467>
- Jack, C. R., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Vemuri, P., Mielke, M. M., Lowe, V., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Machulda, M. M., Gregg, B. E., Pankratz, V. S., Rocca, W. A., & Petersen, R. C. (2015). Age, Sex, and APOE ϵ 4 Effects on Memory, Brain Structure, and β -Amyloid Across the Adult Life Span. *JAMA Neurology*, 72(5), 511-519. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4821>
- Jackowska, M., Ronaldson, A., Brown, J., & Steptoe, A. (2016). Biological and psychological correlates of self-reported and objective sleep measures. *Journal of Psychosomatic Research*, 84, 52-55. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.03.017>
- Jagger, C., & Robine, J.-M. (2011). Healthy Life Expectancy. In R. G. Rogers & E. M. Crimmins (Éds.), *International Handbook of Adult Mortality* (Vol. 2, p. 551-568). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-90-481-9996-9_26
- Jang, H., Lee, S., Son, Y., Seo, S., Baek, Y., Mun, S., Kim, H., Kim, I., & Kim, J. (2023). Exploring Variations in Sleep Perception : Comparative Study of Chatbot Sleep Logs and Fitbit Sleep Data. *JMIR mHealth and uHealth*, 11, e49144. <https://doi.org/10.2196/49144>
- Jaqua, E. E., Hanna, M., Labib, W., Moore, C., & Matossian, V. (2023). Common Sleep Disorders Affecting Older Adults. *The Permanente Journal*, 27(1), 122-132. <https://doi.org/10.7812/TPP/22.114>
- 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(1), 21-28. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(00\)00355-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(00)00355-3)
- Jean-Louis, G., Kripke, D. F., Mason, W. J., Elliott, J. A., & Youngstedt, S. D. (2001). Sleep estimation from wrist movement quantified by different actigraphic modalities. *Journal of Neuroscience Methods*, 105(2), 185-191. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(00\)00364-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(00)00364-2)

- Jiang, T. (2013). Brainnetome : A new -ome to understand the brain and its disorders. *NeuroImage*, 80, 263-272. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.002>
- Jonasdóttir, S. S., Jónasdóttir, S. S., Minor, K., & Lehmann, S. (2020). Gender differences in nighttime sleep patterns and variability across the adult lifespan : A global-scale wearables study. *Sleep*, 44(2). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa169>
- Jonelis, M. B., Drummond, S. P. A., Salamat, J. S., McKenna, B. S., Ancoli-Israel, S., & Bondi, M. W. (2012). Age-Related Influences of Prior Sleep on Brain Activation during Verbal Encoding. *Frontiers in Neurology*, 3, 49. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00049>
- Jouvencel, A., Baillet, M., Meyer, M., Dilharreguy, B., Lamare, F., Pérès, K., Helmer, C., Dartigues, J.-F., Amieva, H., Mayo, W., & Catheline, G. (2023). Night-to-night variability in sleep and amyloid beta burden in normal aging. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 15(3), e12460. <https://doi.org/10.1002/dad2.12460>
- Kalafat, M., Hugonot-Diener, L., & Poitrenaud, J. (2003). The Mini Mental State (MMS) : French standardization and normative data [Standardisation et étalonnage français du « Mini Mental State » (MMS) version GRÉCO]. *Revue de Neuropsychologie*, 13, 209-236.
- 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(6), e12710. <https://doi.org/10.1111/jsr.12710>
- Kang, J.-E., Lim, M. M., Bateman, R. J., Lee, J. J., Smyth, L. P., Cirrito, J. R., Fujiki, N., Nishino, S., & Holtzman, D. M. (2009). Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science (New York, N.Y.)*, 326(5955), 1005-1007. <https://doi.org/10.1126/science.1180962>
- Kasper, L., Bollmann, S., Diaconescu, A. O., Hutton, C., Heinzle, J., Iglesias, S., Hauser, T. U., Sebold, M., Manjaly, Z.-M., Pruessmann, K. P., & Stephan, K. E. (2017). The PhysIO Toolbox for Modeling Physiological Noise in fMRI Data. *Journal of Neuroscience Methods*, 276, 56-72. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.10.019>
- Khan, C. T., & Woodward, S. H. (2018). Calibrating actigraphy to improve sleep efficiency estimates. *Journal of Sleep Research*, 27(4), e12613. <https://doi.org/10.1111/jsr.12613>
- Killgore, W. D. S. (2010). Effects of sleep deprivation on cognition. *Progress in Brain Research*, 185, 105-129. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53702-7.00007-5>
- Kische, H., Ewert, R., Fietze, I., Gross, S., Wallaschofski, H., Völzke, H., Dörr, M., Nauck, M., Obst, A., Stubbe, B., Penzel, T., & Haring, R. (2016). Sex Hormones and Sleep in Men and Women From the General Population : A Cross-Sectional Observational Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(11), 3968-3977. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1832>
- Kleinlogel, H. (1983). The female rat's sleep during oestrous cycle. *Neuropsychobiology*, 10(4), 228-237. <https://doi.org/10.1159/000118016>
- Kocevska, D., Lysen, T. S., Dotinga, A., Koopman-Verhoeff, M. E., Luijk, M. P. C. M., Antypa, N., Biermasz, N. R., Blokstra, A., Brug, J., Burk, W. J., Comijs, H. C., Corpeleijn, E., Dashti, H. S., de Bruin, E. J., de Graaf, R., Derks, I. P. M., Dewald-Kaufmann, J. F., Elders, P. J. M., Gemke, R. J. B. J., ... Tiemeier, H. (2021). Sleep characteristics across the lifespan in 1.1 million people from the Netherlands, United Kingdom and United States : A systematic review and meta-analysis. *Nature Human Behaviour*, 5(1), 113-122. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-00965-x>
- Kohlschütter, E. (1862). *Messungen der festigkeit des schlafes*.
- Korostovtseva, L., Bochkarev, M., & Sviryaev, Y. (2021). Sleep and Cardiovascular Risk. *Sleep Medicine Clinics*, 16(3), 485-497. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2021.05.001>
- Kramer, M. (1980). The rising pandemic of mental disorders and associated chronic diseases and disabilities. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 62(S285), 382-397.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1980.tb07714.x>

Kress, B. T., Iliff, J. J., Xia, M., Wang, M., Wei, H., Zeppenfeld, D., Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Liew, J., Plog, B. A., Ding, F., Deane, R., & Nedergaard, M. (2014). Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Annals of neurology*, 76(6), 845-861. <https://doi.org/10.1002/ana.24271>

Kreutzmann, J. C., Havekes, R., Abel, T., & Meerlo, P. (2015). Sleep deprivation and hippocampal vulnerability : Changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function. *Neuroscience*, 309, 173-190. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.04.053>

Kribbs, N. B., Pack, A. I., Kline, L. R., Getsy, J. E., Schuett, J. S., Henry, J. N., Maislin, G., & Dinges, D. F. (1993). Effects of One Night without Nasal CPAP Treatment on Sleep and Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *American Review of Respiratory Disease*, 147(5), 1162-1168. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/147.5.1162>

Kriegsfeld, L. J., & Silver, R. (2006). The regulation of neuroendocrine function : Timing is everything. *Hormones and Behavior*, 49(5), 557-574. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2005.12.011>

Kristbergdottir, H., Schmitz, L., Arnardottir, E. S., & Islind, A. S. (2023). Evaluating User Compliance in Mobile Health Apps : Insights from a 90-Day Study Using a Digital Sleep Diary. *Diagnostics*, 13(18), 2883. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13182883>

Krittanawong, C., Tunhasirivet, A., Wang, Z., Zhang, H., Farrell, A. M., Chirapongsathorn, S., Sun, T., Kitai, T., & Argulian, E. (2019). Association between short and long sleep durations and cardiovascular outcomes : A systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 8(8), 762-770. <https://doi.org/10.1177/2048872617741733>

Kryger, M. H., Roth, T., & Dement, W. C. (Éds.). (2017). *Principles and practice of sleep medicine* (Sixth edition). Elsevier.

Krystal, A. D., & Edinger, J. D. (2008). Measuring sleep quality. *Sleep Medicine*, 9, S10-S17. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(08\)70011-X](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(08)70011-X)

Kuan, R., Butt, Z., Twamley, E., Malhotra, A., Kim, H.-C., & Lee, E. (2022). Sleep Variability and Cognitive Decline in Aging. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 30(4), S87-S88. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2022.01.218>

Kupfer, D. J., Detre, T. P., Foster, G., Tucker, G. J., & Delgado, J. (1972). The application of delgado's telemetric mobility recorder for human studies. *Behavioral Biology*, 7(4), 585-590. [https://doi.org/10.1016/S0091-6773\(72\)80220-7](https://doi.org/10.1016/S0091-6773(72)80220-7)

Kurina, L. M., Thisted, R. A., Chen, J.-H., McClintock, M. K., Waite, L. J., & Lauderdale, D. S. (2015). Actigraphic sleep characteristics among older Americans. *Sleep Health*, 1(4), 285-292. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2015.09.004>

Kushida, C. A., Chang, A., Gadkary, C., Guilleminault, C., Carrillo, O., & Dement, W. C. (2001). Comparison of actigraphic, polysomnographic, and subjective assessment of sleep parameters in sleep-disordered patients. *Sleep Medicine*, 2(5), 389-396. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(00\)00098-8](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(00)00098-8)

Laakso, M.-L., Leinonen, L., Lindblom, N., Joutsiniemi, S.-L., & Kaski, M. (2004). Wrist actigraphy in estimation of sleep and wake in intellectually disabled subjects with motor handicaps. *Sleep Medicine*, 5(6), 541-550. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.05.002>

Landry, G. J., Best, J. R., & Liu-Ambrose, T. (2015). Measuring sleep quality in older adults : A comparison using subjective and objective methods. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 166. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00166>

Lange, T., Dimitrov, S., & Born, J. (2010). Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1193, 48-59. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05300.x>

Latta, F., Leproult, R., Tasali, E., Hofmann, E., & Van Cauter, E. (2005). Sex

differences in delta and alpha EEG activities in healthy older adults. *Sleep*, 28(12), 1525-1534. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.12.1525>

Lauderdale, D. S., Philip Schumm, L., Kurina, L. M., McClintock, M., Thisted, R. A., Chen, J.-H., & Waite, L. (2014). Assessment of Sleep in the National Social Life, Health, and Aging Project. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 69(Suppl 2), S125-S133. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbu092>

Le Cornu, Q., Chen, M., van Hees, V., Léger, D., Fayosse, A., Yerramalla, M. S., & Sabia, S. (2022). Association of physical activity, sedentary behaviour, and daylight exposure with sleep in an ageing population : Findings from the Whitehall accelerometer sub-study. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 19(1), 144. <https://doi.org/10.1186/s12966-022-01391-0>

Lee, A., Lah, S., Joplin, S., Haroutonian, C., Pye, J., Mowszowski, L., Duffy, S. L., & Naismith, S. L. (2021). Actigraphy-recorded sleep efficiency and hippocampal volume are related to visual and verbal rate of forgetting in older adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 28(6), 936-958. <https://doi.org/10.1080/13825585.2020.1842849>

Li, L., Nakamura, T., Hayano, J., & Yamamoto, Y. (2021). Age and gender differences in objective sleep properties using large-scale body acceleration data in a Japanese population. *Scientific Reports*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89341-x>

Li, L., Sheehan, C. M., & Thompson, M. S. (2019). Measurement Invariance and Sleep Quality Differences Between Men and Women in the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 15(12), 1769-1776. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8082>

Li, P., Gao, L., Yu, L., Zheng, X., Ulsa, M. C., Yang, H.-W., Gaba, A., Yaffe, K., Bennett, D. A., Buchman, A. S., Hu, K., & Leng, Y. (2023). Daytime napping and Alzheimer's dementia : A potential bidirectional relationship. *Alzheimer's & Dementia*, 19(1), 158-168. <https://doi.org/10.1002/alz.12636>

Li, Y., Zhou, Y., Zhong, W., Zhu, X., Chen, Y., Zhang, K., He, Y., Luo, Z., Ran, W., Sun, J., & Lou, M. (2023). Choroid Plexus Enlargement Exacerbates White Matter Hyperintensity Growth through Glymphatic Impairment. *Annals of Neurology*, 94(1), 182-195. <https://doi.org/10.1002/ana.26648>

Lichstein, K. L., Stone, K. C., Donaldson, J., Nau, S. D., Soeffing, J. P., Murray, D., Lester, K. W., & Aguillard, R. N. (2006). Actigraphy Validation with Insomnia. *Sleep*, 29(2), 232-239. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.2.232>

Liu, Y., & Bell-Pedersen, D. (2006). Circadian Rhythms in *Neurospora crassa* and Other Filamentous Fungi. *Eukaryotic Cell*, 5(8), 1184-1193. <https://doi.org/10.1128/EC.00133-06>

Lo, J. C., Loh, K. K., Zheng, H., Sim, S. K. Y., & Chee, M. W. L. (2014). Sleep Duration and Age-Related Changes in Brain Structure and Cognitive Performance. *Sleep*, 37(7), 1171-1178. <https://doi.org/10.5665/sleep.3832>

Loomis, A. L., Harvey, E. N., & Hobart, G. (1935a). FURTHER OBSERVATIONS ON THE POTENTIAL RHYTHMS OF THE CEREBRAL CORTEX DURING SLEEP. *Science (New York, N.Y.)*, 82(2122), 198-200. <https://doi.org/10.1126/science.82.2122.198>

Loomis, A. L., Harvey, E. N., & Hobart, G. (1935b). POTENTIAL RHYTHMS OF THE CEREBRAL CORTEX DURING SLEEP. *Science (New York, N.Y.)*, 81(2111), 597-598. <https://doi.org/10.1126/science.81.2111.597>

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(2), 127.

Lu, J., Greco, M. A., Shiromani, P., & Saper, C. B. (2000). Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(10), 3830-3842.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-10-03830.2000>

Luik, A. I., Zuurbier, L. A., Hofman, A., Van Someren, E. J. W., & Tiemeier, H. (2013). Stability and Fragmentation of the Activity Rhythm Across the Sleep-Wake Cycle : The Importance of Age, Lifestyle, and Mental Health. *Chronobiology International*, 30(10), 1223-1230. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.813528>

Luppi, P.-H., & Fort, P. (2019). Neuroanatomical and Neurochemical Bases of Vigilance States. In H.-P. Landolt & D.-J. Dijk (Éds.), *Sleep-Wake Neurobiology and Pharmacology* (p. 35-58). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/164_2017_84

Lyons, L. C., Vanrobaeys, Y., & Abel, T. (2023). Sleep and memory : The impact of sleep deprivation on transcription, translational control, and protein synthesis in the brain. *Journal of Neurochemistry*, 166(1), 24-46. <https://doi.org/10.1111/jnc.15787>

Macintyre, S., Ford, G., & Hunt, K. (1999). Do women « over-report » morbidity? Men's and women's responses to structured prompting on a standard question on long standing illness. *Social Science & Medicine* (1982), 48(1), 89-98. [https://doi.org/10.1016/s0277-9536\(98\)00292-5](https://doi.org/10.1016/s0277-9536(98)00292-5)

Maggi, S., Langlois, J. A., Minicuci, N., Grigoletto, F., Pavan, M., Foley, D. J., & Enzi, G. (1998). Sleep Complaints in Community-Dwelling Older Persons : Prevalence, Associated Factors, and Reported Causes. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46(2), 161-168. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1998.tb02533.x>

Mahoney, M. M. (2010). Shift work, jet lag, and female reproduction. *International Journal of Endocrinology*, 2010, 813764. <https://doi.org/10.1155/2010/813764>

Manber, R., & Armitage, R. (1999). Sex, steroids, and sleep : A review. *Sleep*, 22(5), 540-555.

Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Lindquist, J. R., Ancoli-Israel, S., Jagust, W., & Walker, M. P. (2013). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nature Neuroscience*, 16(3), 357-364. <https://doi.org/10.1038/nn.3324>

Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and Human Aging. *Neuron*, 94(1), 19-36. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.004>

Manton, K. G. (1982). Changing Concepts of Morbidity and Mortality in the Elderly Population. *The Milbank Memorial Fund Quarterly. Health and Society*, 60(2), 183. <https://doi.org/10.2307/3349767>

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(11), 1747-1755. <https://doi.org/10.5665/sleep.3142>

Martin, S. B., Smith, C. D., Collins, H. R., Schmitt, F. A., & Gold, B. T. (2010). Evidence that volume of anterior medial temporal lobe is reduced in seniors destined for mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 31(7), 1099-1106. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.010>

Masoro, E. J., & Austad, S. N. (2011). *Handbook of the biology of aging* (7th ed). Elsevier/Academic Press.

Mauvais-Jarvis, F., Berthold, H. K., Campesi, I., Carrero, J.-J., Dakal, S., Franconi, F., Gouni-Berthold, I., Heiman, M. L., Kautzky-Willer, A., Klein, S. L., Murphy, A., Regitz-Zagrosek, V., Reue, K., & Rubin, J. B. (2021). Sex- and Gender-Based Pharmacological Response to Drugs. *Pharmacological Reviews*, 73(2), 730-762. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000206>

May, C. P., Hasher, L., & Stoltzfus, E. R. (1993). Optimal Time of Day and the Magnitude of Age Differences in Memory. *Psychological Science*, 4(5), 326-330.

<https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1993.tb00573.x>

Maylor, E. A., & Badham, S. P. (2018). Effects of time of day on age-related associative deficits. *Psychology and Aging, 33*(1), 7-16. <https://doi.org/10.1037/pag0000199>

Mayo, K. E., Godfrey, P. A., Suhr, S. T., Kulik, D. J., & Rahal, J. O. (1995). Growth hormone-releasing hormone : Synthesis and signaling. *Recent Progress in Hormone Research, 50*, 35-73. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-571150-0.50007-x>

Mccall, C., & Mccall, W. V. (2012). Comparison of actigraphy with polysomnography and sleep logs in depressed insomniacs. *Journal of Sleep Research, 21*(1), 122-127. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2011.00917.x>

McCarley, R. W., & Massaquoi, S. G. (1992). Neurobiological structure of the revised limit cycle reciprocal interaction model of REM cycle control. *Journal of Sleep Research, 1*(2), 132-137. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1992.tb00026.x>

McCarthy, M. M., Arnold, A. P., Ball, G. F., Blaustein, J. D., & De Vries, Geert. J. (2012). Sex Differences in the Brain : The Not So Inconvenient Truth. *The Journal of Neuroscience, 32*(7), 2241-2247. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5372-11.2012>

McDermott, M., Brown, D. L., & Chervin, R. D. (2018). Sleep disorders and the risk of stroke. *Expert review of neurotherapeutics, 18*(7), 523-531. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1489239>

McGaugh, J. L. (2000). Memory—A Century of Consolidation. *Science, 287*(5451), 248-251. <https://doi.org/10.1126/science.287.5451.248>

McGinty, D., & Szymusiak, R. (2000). The sleep-wake switch : A neuronal alarm clock. *Nature Medicine, 6*(5), 510-511. <https://doi.org/10.1038/74988>

Messman, B. A., Wiley, J. F., Yap, Y., Tung, Y. C., Almeida, I. M., Dietch, J. R., Taylor, D. J., & Slavish, D. C. (2022). How much does sleep vary from night-to-night? A quantitative summary of intraindividual variability in sleep by age, gender, and racial/ethnic identity across eight-pooled datasets. *Journal of Sleep Research, 31*(6), e13680. <https://doi.org/10.1111/jsr.13680>

Mezick, E. J., Matthews, K. A., Hall, M., Kamarck, T. W., Buysse, D. J., Owens, J. F., & Reis, S. E. (2009). Intra-individual variability in sleep duration and fragmentation : Associations with stress. *Psychoneuroendocrinology, 34*(9), 1346-1354. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.04.005>

Milner, B., Corkin, S., & Teuber, H. L. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome : 14-year follow-up study of H. M. *Neuropsychologia, 6*(3), 215-234. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(68\)90021-3](https://doi.org/10.1016/0028-3932(68)90021-3)

Minors, D., Atkinson, G., Bent, N., Rabbitt, P., & Waterhouse, J. (1998). The effects of age upon some aspects of lifestyle and implications for studies on circadian rhythmicity. *Age and Ageing, 27*(1), 67-72. <https://doi.org/10.1093/ageing/27.1.67>

Mistlberger, R. E. (2005). Circadian regulation of sleep in mammals : Role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Research. Brain Research Reviews, 49*(3), 429-454. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.01.005>

Mitchell, J. A., Quante, M., Godbole, S., James, P., Hipp, J. A., Marinac, C. R., Mariani, S., Cespedes Feliciano, E. M., Glanz, K., Laden, F., Wang, R., Weng, J., Redline, S., & Kerr, J. (2017). Variation in actigraphy-estimated rest-activity patterns by demographic factors. *Chronobiology International, 34*(8), 1042-1056. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1337032>

Mogavero, M. P., DelRosso, L. M., Fanfulla, F., Bruni, O., & Ferri, R. (2021). Sleep disorders and cancer : State of the art and future perspectives. *Sleep Medicine Reviews, 56*, 101409. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2020.101409>

Mollayeva, T., Thurairajah, P., Burton, K., Mollayeva, S., Shapiro, C. M., & Colantonio, A. (2016). The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep

- dysfunction in clinical and non-clinical samples : A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 25, 52-73. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.01.009>
- Mong, J. A., Baker, F. C., Mahoney, M. M., Paul, K. N., Schwartz, M. D., Semba, K., & Silver, R. (2011). Sleep, rhythms, and the endocrine brain : Influence of sex and gonadal hormones. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(45), 16107-16116. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4175-11.2011>
- Moore-Ede, M. C., Sulzman, F. M., & Fuller, C. A. (1982). *The Clocks that Time Us : Physiology of the Circadian Timing System*. Harvard University Press.
- Morin, C. M., Stone, J., Trinkle, D., Mercer, J., & Remsberg, S. (1993). Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep among older adults with and without insomnia complaints. *Psychology and Aging*, 8(3), 463-467. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.8.3.463>
- Moruzzi, G., & Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1(4), 455-473.
- Mulè, A., Bruno, E., Pasanisi, P., Galasso, L., Castelli, L., Caumo, A., Esposito, F., Roveda, E., & Montaruli, A. (2021). Sex Differences in Rest-Activity Circadian Rhythm in Patients With Metabolic Syndrome. *Frontiers in Physiology*, 12, 641461. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.641461>
- Muller, G. E., & Pilzecker, A. (1900). Experimental beitrage zue lehre bom gedactnesses. *Zeitschrift fur psychologie*, 1, 1-288.
- Münch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., Schröder, C., Schnitzler, C., Kräuchi, K., Wirz-Justice, A., & Cajochen, C. (2005). Age-related attenuation of the evening circadian arousal signal in humans. *Neurobiology of Aging*, 26(9), 1307-1319. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.004>
- Murphy, M. C., Huston, J., Jack, C. R., Glaser, K. J., Senjem, M. L., Chen, J., Manduca, A., Felmlee, J. P., & Ehman, R. L. (2013). Measuring the characteristic topography of brain stiffness with magnetic resonance elastography. *PloS One*, 8(12), e81668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081668>
- Musiek, E. S., Bhimasani, M., Zangrilli, M. A., Morris, J. C., Holtzman, D. M., & Ju, Y.-E. S. (2018). *Circadian Rest-Activity Pattern Changes in Aging and Preclinical Alzheimer Disease*. 9.
- Nath, R. D., Bedbrook, C. N., Abrams, M. J., Basinger, T., Bois, J. S., Prober, D. A., Sternberg, P. W., Gradinaru, V., & Goentoro, L. (2017). The Jellyfish *Cassiopea* Exhibits a Sleep-like State. *Current Biology: CB*, 27(19), 2984-2990.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.08.014>
- Nathanson, C. A. (1975). Illness and the feminine role : A theoretical review. *Social Science & Medicine*, 9(2), 57-62. [https://doi.org/10.1016/0037-7856\(75\)90094-3](https://doi.org/10.1016/0037-7856(75)90094-3)
- Nelson, W., Tong, Y. L., Lee, J. K., & Halberg, F. (1979). Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia*, 6(4), 305-323.
- Neuhauser, H. K. (2016). The epidemiology of dizziness and vertigo. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 137, p. 67-82). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63437-5.00005-4>
- Niu, S., Wu, Q., Ding, S., Wu, L., Wang, L., & Shi, Y. (2023). Comparison of three measures for insomnia in ischemic stroke patients : Pittsburgh sleep quality index, insomnia severity index, and Athens insomnia scale. *Frontiers in Neurology*, 14, 1118322. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1118322>
- Norman, R. G., Pal, I., Stewart, C., Walsleben, J. A., & Rapoport, D. M. (2000). Interobserver agreement among sleep scorers from different centers in a large dataset. *Sleep*, 23(7), 901-908.
- Obal, F., & Krueger, J. M. (2004). GHRH and sleep. *Sleep Medicine Reviews*, 8(5), 367-377. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2004.03.005>

- Oeppen, J., & Vaupel, J. W. (2002). Broken Limits to Life Expectancy. *Science*, 296(5570), 1029-1031. <https://doi.org/10.1126/science.1069675>
- Ogawa, A., Hinotsu, S., Urushihara, H., & Kawakami, K. (2011). Night-to-night variability of sleep latency significantly predicts the magnitude of subsequent change in sleep latency during placebo administration. *Sleep Medicine*, 12(6), 565-571. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.03.009>
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals : Developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27(7), 1255-1273. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>
- Ohayon, M., Wickwire, E. M., Hirshkowitz, M., Albert, S. M., Avidan, A., Daly, F. J., Dauvilliers, Y., Ferri, R., Fung, C., Gozal, D., Hazen, N., Krystal, A., Lichstein, K., Mallampalli, M., Plazzi, G., Rawding, R., Scheer, F. A., Somers, V., & Vitiello, M. V. (2017). National Sleep Foundation's sleep quality recommendations : First report. *Sleep Health*, 3(1), 6-19. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2016.11.006>
- Oksuzyan, A., Juel, K., Vaupel, J. W., & Christensen, K. (2008). Men : Good health and high mortality. Sex differences in health and aging. *Aging Clinical and Experimental Research*, 20(2), 91-102. <https://doi.org/10.1007/BF03324754>
- Okun, M. L., Reynolds, C. F., Buysse, D. J., Monk, T. H., Mazumdar, S., Begley, A. E., & Hall, M. (2011). Sleep variability, health-related practices, and inflammatory markers in a community dwelling sample of older adults. *Psychosomatic Medicine*, 73(2), 142-150. <https://doi.org/10.1097/psy.0b013e3182020d08>
- Oswald, I. (1980). Sleep as a Restorative Process : Human Clues. In *Progress in Brain Research* (Vol. 53, p. 279-288). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60069-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60069-2)
- Owusu, J. T., Rabinowitz, J. A., Tzuang, M., An, Y., Kitner-Triolo, M., Zipunnikov, V., Wu, M. N., Wanigatunga, S. K., Schrack, J. A., Thorpe, R. J., Jr., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Resnick, S. M., & Spira, A. P. (2022). Associations Between Objectively Measured Sleep and Cognition : Main Effects and Interactions With Race in Adults Aged ≥ 50 Years. *The Journals of Gerontology: Series A*, glac180. <https://doi.org/10.1093/gerona/glac180>
- Paquet, J., Kawinska, A., & Carrier, J. (2007). Wake Detection Capacity of Actigraphy During Sleep. *Sleep*, 30(10), 1362. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.10.1362>
- Passingham, R. E., Stephan, K. E., & Kötter, R. (2002). The anatomical basis of functional localization in the cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8), 606-616. <https://doi.org/10.1038/nrn893>
- Patrick, G. T. W., & Gilbert, J. A. (1896). Studies from the psychological laboratory of the University of Iowa : On the effects of loss of sleep. *Psychological Review*, 3(5), 469-483. <https://doi.org/10.1037/h0075739>
- Paudel, M. L., Taylor, B. C., Diem, S. J., Stone, K. L., Ancoli-Israel, S., Redline, S., & Ensrud, K. E. (2008). Association between Depressive Symptoms and Sleep Disturbances among Community-Dwelling Older Men. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(7), 1228-1235. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01753.x>
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., Phillips, C., Degueldre, C., Fiore, G. D., Aerts, J., Luxen, A., & Maquet, P. (2004). Are Spatial Memories Strengthened in the Human Hippocampus during Slow Wave Sleep? *Neuron*, 44(3), 535-545. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.10.007>
- Pèrès, K., Matharan, F., Allard, M., Amieva, H., Baldi, I., Barberger-Gateau, P., Bergua, V., Bourdel-Marchasson, I., Delcourt, C., Foubert-Samier, A., Fourier-Réglat, A., Gaimard, M., Laberon, S., Maubaret, C., Postal, V., Chantal, C., Rainfray, M., Rasclé, N., & Dartigues, J.-F. (2012). Health and aging in elderly farmers : The AMI cohort. *BMC Public Health*, 12(1), 558. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-558>

- Petrovic, E. S. (2003). *Is the FDA Sexist? Sex and the Drug Approval Process*.
- Pinto, E. (2007). Blood pressure and ageing. *Postgraduate Medical Journal*, 83(976), 109-114. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.048371>
- Price, E., Li, X., Xu, Y., Mansuri, A., McCall, W. V., Su, S., & Wang, X. (2023). Age, sex and race distribution of accelerometer-derived sleep variability in US school-aged children and adults. *Scientific Reports*, 13, 22114. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49484-5>
- Pruim, R. H. R., Mennes, M., van Rooij, D., Llera, A., Buitelaar, J. K., & Beckmann, C. F. (2015). ICA-AROMA : A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *NeuroImage*, 112, 267-277. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.064>
- Rabinowitz, J. A., An, Y., He, L., Alfini, A. J., Zipunnikov, V., Wu, M. N., Wanigatunga, S. K., Schrack, J. A., Jackson, C. L., Ferrucci, L., Simonsick, E. M., Resnick, S. M., & Spira, A. P. (2022). Associations of circadian rest/activity rhythms with cognition in middle-aged and older adults : Demographic and genetic interactions. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 952204. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.952204>
- Raichle, M. E. (2015). The brain's default mode network. *Annual Review of Neuroscience*, 38, 433-447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About Sleep's Role in Memory. *Physiological Reviews*, 93(2), 681-766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>
- Rasmussen, M. K., Mestre, H., & Nedergaard, M. (2022). Fluid transport in the brain. *Physiological Reviews*, 102(2), 1025-1151. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2020>
- Rechtschaffen, A., & Bergmann, B. M. (1995). Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behavioural Brain Research*, 69(1-2), 55-63. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00020-t](https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00020-t)
- Redline, S., Kirchner, H. L., Quan, S. F., Gottlieb, D. J., Kapur, V., & Newman, A. (2004). The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Archives of Internal Medicine*, 164(4), 406-418. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.4.406>
- Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2012). Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage*, 61(4), 1402-1418. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.084>
- Reutrakul, S., & Cauter, E. V. (2018). Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism - Clinical and Experimental*, 84, 56-66. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.02.010>
- Riemann, D., Krone, L. B., Wulff, K., & Nissen, C. (2020). Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology*, 45(1), 74-89. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0411-y>
- Riemann, D., Voderholzer, U., Spiegelhalder, K., Hornyak, M., Buysse, D. J., Nissen, C., Hennig, J., Perils, M. L., Elst, L. T. van, & Feige, B. (2007). Chronic Insomnia and MRI-Measured Hippocampal Volumes : A Pilot Study. *Sleep*, 30(8), 955. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.8.955>
- Ringstad, G., Valnes, L. M., Dale, A. M., Pripp, A. H., Vatnehol, S.-A. S., Emblem, K. E., Mardal, K.-A., & Eide, P. K. (2018). Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI. *JCI Insight*, 3(13), e121537, 121537. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.121537>
- Robine, J., Saito, Y., & Jagger, C. (2009). The relationship between longevity and healthy life expectancy. *Quality in Ageing and Older Adults*, 10(2), 5-14. <https://doi.org/10.1108/14717794200900012>
- Roenneberg, T., Kuehne, T., Juda, M., Kantermann, T., Allebrandt, K., Gordijn, M., & Mrosovsky, M. (2007). Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Medicine Reviews*, 11(6), 429-438. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.07.005>

- Rogers-Soeder, T. S., Blackwell, T., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Cauley, J. A., Ensrud, K. E., Paudel, M., Barrett-Connor, E., LeBlanc, E., Stone, K., Lane, N. E., & Tranah, G. (2018). Rest-Activity Rhythms and Cognitive Decline in Older Men : The MrOS Sleep Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(11), 2136-2143. <https://doi.org/10.1111/jgs.15555>
- Rosinvil, T., Bouvier, J., Dubé, J., Lafrenière, A., Bouchard, M., Cyr-Cronier, J., Gosselin, N., Carrier, J., & Lina, J.-M. (2021). Are age and sex effects on sleep slow waves only a matter of electroencephalogram amplitude? *Sleep*, 44(3), zsaal86. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaal86>
- S. Khawaja, I., M. Hashmi, A., Westermeyer, J., Thuras, P., & Hurwitz, T. (2013). Nocturnal Awakening & Sleep Duration in Veterans with PTSD : An Actigraphic Study. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 29(4), 991-996.
- Sadeh, A. (2011). The role and validity of actigraphy in sleep medicine : An update. *Sleep Medicine Reviews*, 15(4), 259-267. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2010.10.001>
- Sadeh, A., & Acebo, C. (2002). The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep Medicine Reviews*, 6(2), 113-124. <https://doi.org/10.1053/smr.2001.0182>
- Sadeh, A., Hauri, P. J., Kripke, D. F., & Lavie, P. (1995a). The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. *Sleep*, 18(4), 288-302. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.4.288>
- Sadeh, A., Hauri, P., Kripke, D. F., & Lavie, P. (1995b). The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. *Sleep*, 18(4), 288-302. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.4.288>
- Saint Martin, M., Sforza, E., Barthélémy, J. C., Thomas-Anterion, C., & Roche, F. (2012). Does subjective sleep affect cognitive function in healthy elderly subjects? The Proof cohort. *Sleep Medicine*, 13(9), 1146-1152. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.06.021>
- Sanders, B. S. (1964). Measuring Community Health Levels. *American Journal of Public Health and the Nations Health*, 54(7), 1063-1070.
- Saper, C. B. (1984). Organization of cerebral cortical afferent systems in the rat. II. Magnocellular basal nucleus. *The Journal of Comparative Neurology*, 222(3), 313-342. <https://doi.org/10.1002/cne.902220302>
- Saper, C. B., Chou, T. C., & Scammell, T. E. (2001). The sleep switch : Hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in Neurosciences*, 24(12), 726-731. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)02002-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)02002-6)
- Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063), 1257-1263. <https://doi.org/10.1038/nature04284>
- Schulz, H. (2022). The history of sleep research and sleep medicine in Europe. *Journal of Sleep Research*, 31(4), e13602. <https://doi.org/10.1111/jsr.13602>
- Scullin, M. K. (2013). Sleep, Memory, and Aging : The Link Between Slow-Wave Sleep and Episodic Memory Changes from Younger to Older Adults. *Psychology and aging*, 28(1), 105-114. <https://doi.org/10.1037/a0028830>
- Scullin, M. K., Fairley, J., Decker, M. J., & Bliwise, D. L. (2017). The Effects of an Afternoon Nap on Episodic Memory in Young and Older Adults. *Sleep*, 40(5), zsx035. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx035>
- Seidler, A., Weihrich, K. S., Bes, F., de Zeeuw, J., & Kunz, D. (2023). Seasonality of human sleep : Polysomnographic data of a neuropsychiatric sleep clinic. *Frontiers in Neuroscience*, 17. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2023.1105233>
- Sella, E., Cellini, N., Miola, L., Sarlo, M., & Borella, E. (2019). The Influence of Metacognitive Beliefs on Sleeping Difficulties in Older Adults. *Applied Psychology. Health and Well-Being*, 11(1), 20-41. <https://doi.org/10.1111/aphw.12140>
- Señaris, R. M., Lago, F., Lewis, M. D., Dominguez, F., Scanlon, M. F., & Dieguez, C. (1992). Differential effects of in vivo estrogen administration on hypothalamic growth hormone releasing hormone and somatostatin gene expression. *Neuroscience Letters*, 141(1),

123-126. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(92\)90349-c](https://doi.org/10.1016/0304-3940(92)90349-c)

Sexton, C. E., Storsve, A. B., Walhovd, K. B., Johansen-Berg, H., & Fjell, A. M. (2014). Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. *Neurology*, *83*(11), 967-973.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000774>

Sharp, A., Robinson, D., & Jacobs, P. (2000). Age- and tissue-specific variation of X chromosome inactivation ratios in normal women. *Human Genetics*, *107*(4), 343-349.

<https://doi.org/10.1007/s004390000382>

Sherin, J. E., Shiromani, P. J., McCarley, R. W., & Saper, C. B. (1996). Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science (New York, N.Y.)*, *271*(5246), 216-219.

<https://doi.org/10.1126/science.271.5246.216>

Sherman, S. M., Mumford, J. A., & Schnyer, D. M. (2015). Hippocampal activity mediates the relationship between circadian activity rhythms and memory in older adults.

Neuropsychologia, *75*, 617-625. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.020>

Siegel, J. M. (2005). Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*, *437*(7063), 1264-1271. <https://doi.org/10.1038/nature04285>

Siegel, J. M. (2008). Do all animals sleep? *Trends in Neurosciences*, *31*(4), 208-213.

<https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.02.001>

Silva, I., Silva, J., Ferreira, R., & Trigo, D. (2021). Glymphatic system, AQP4, and their implications in Alzheimer's disease. *Neurological Research and Practice*, *3*, 5.

<https://doi.org/10.1186/s42466-021-00102-7>

Simon, M. J., Wang, M. X., Murchison, C. F., Roese, N. E., Boespflug, E. L., Woltjer, R. L., & Iliff, J. J. (2018). Transcriptional network analysis of human astrocytic endfoot genes reveals region-specific associations with dementia status and tau pathology. *Scientific Reports*, *8*, 12389. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30779-x>

Slavish, D. C., Taylor, D. J., Dietch, J. R., Wardle-Pinkston, S., Messman, B., Ruggero, C. J., Kohut, M. L., & Kelly, K. (2020). Intraindividual Variability in Sleep and Levels of Systemic Inflammation in Nurses. *Psychosomatic Medicine*, *82*(7), 678-688.

<https://doi.org/10.1097/psy.0000000000000843>

Sletten, T. L., Weaver, M. D., Foster, R. G., Gozal, D., Klerman, E. B., Rajaratnam, S. M. W., Roenneberg, T., Takahashi, J. S., Turek, F. W., Vitiello, M. V., Young, M. W., & Czeisler, C. A. (2023). The importance of sleep regularity : A consensus statement of the National Sleep Foundation sleep timing and variability panel. *Sleep Health*, *S2352-7218*(23)00166-3. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2023.07.016>

Smagula, S. F., Gujral, S., Capps, C. S., & Krafty, R. T. (2019). A Systematic Review of Evidence for a Role of Rest-Activity Rhythms in Dementia. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 778. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00778>

Smagula, S. F., Stone, K. L., Fabio, A., & Cauley, J. A. (2016). Risk factors for sleep disturbances in older adults : Evidence from prospective studies. *Sleep medicine reviews*, *25*, 21-30. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.01.003>

Smith, M. T., McCrae, C. S., Cheung, J., Martin, J. L., Harrod, C. G., Heald, J. L., & Carden, K. A. (2018). Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders : An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, *14*(7), 1209-1230. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7228>

Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., Niazy, R. K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J. M., & Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL.

- NeuroImage*, 23 Suppl 1, S208-219. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>
- Song, A. K., Hett, K., Eisma, J. J., McKnight, C. D., Elenberger, J., Stark, A. J., Kang, H., Yan, Y., Considine, C. M., Donahue, M. J., & Claassen, D. O. (2023). Parasagittal dural space hypertrophy and amyloid- β deposition in Alzheimer's disease. *Brain Communications*, 5(3), fcad128. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad128>
- Spira, A. P., Gonzalez, C. E., Venkatraman, V. K., Wu, M. N., Pacheco, J., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., & Resnick, S. M. (2016). Sleep Duration and Subsequent Cortical Thinning in Cognitively Normal Older Adults. *Sleep*, 39(5), 1121-1128. <https://doi.org/10.5665/sleep.5768>
- Squire, L. R. (2009). The Legacy of Patient H.M. for Neuroscience. *Neuron*, 61(1), 6-9. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.12.023>
- Squire, L. R., & Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation : A neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(2), 169-177. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(95\)80023-9](https://doi.org/10.1016/0959-4388(95)80023-9)
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(24), 13515-13522. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13515>
- Statistical Parametric Mapping : The Analysis of Functional Brain Images—1st Edition* / Elsevier Shop. (s. d.). Consulté 19 avril 2024, à l'adresse <https://shop.elsevier.com/books/statistical-parametric-mapping-the-analysis-of-functional-brain-images/penny/978-0-12-372560-8>
- Stoffers, D., Moens, S., Benjamins, J., van Tol, M.-J., Penninx, B. W., Veltman, D. J., Van Der Wee, N. J., & VanSomeren, E. J. (2012). Orbitofrontal Gray Matter Relates to Early Morning Awakening : A Neural Correlate of Insomnia Complaints? *Frontiers in Neurology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00105>
- Stranges, S., Dorn, J. M., Shipley, M. J., Kandala, N.-B., Trevisan, M., Miller, M. A., Donahue, R. P., Hovey, K. M., Ferrie, J. E., Marmot, M. G., & Cappuccio, F. P. (2008). Correlates of Short and Long Sleep Duration : A Cross-Cultural Comparison Between the United Kingdom and the United States: The Whitehall II Study and the Western New York Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 168(12), 1353-1364. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn337>
- Sun, X., Tan, J., Chen, Y., Liu, Y., Dong, G.-H., Yang, B.-Y., Li, N., Wang, L., Li, S., Chen, G., & Guo, Y. (2023). The association between long-term exposure to outdoor artificial light at night and poor sleep quality among Chinese veterans : A multi-city study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 252, 114218. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2023.114218>
- Sutherland, R. J., Lee, J. Q., McDonald, R. J., & Lehmann, H. (2020). Has multiple trace theory been refuted? *Hippocampus*, 30(8), 842-850. <https://doi.org/10.1002/hipo.23162>
- Szymanski, J. S. (1914). Eine Methode zur Untersuchung der Ruhe-und Aktivitätsperioden bei Tieren. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 158(6-8), 343-385.
- Taillard, J., Sagaspe, P., Philip, P., & Bioulac, S. (2021). Sleep timing, chronotype and social jetlag : Impact on cognitive abilities and psychiatric disorders. *Biochemical Pharmacology*, 191, 114438. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114438>
- te Lindert, B. H. W., & Van Someren, E. J. W. (2013). Sleep Estimates Using Microelectromechanical Systems (MEMS). *Sleep*, 36(5), 781-789. <https://doi.org/10.5665/sleep.2648>
- Thorshov, T. C., Øverby, C. T., Hansen, D. D., Bong, W. K., Skifjeld, K., Hurlen, P., Dammen, T., Moen, A., & Hrubos-Strøm, H. (2023). Experience with the use of a digital sleep diary in symptom management by individuals with insomnia -a pilot mixed method

- study. *Sleep Medicine: X*, 6, 100093. <https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2023.100093>
- Tighe, C. A., Brindle, R. C., Stahl, S. T., Wallace, M. L., Bramoweth, A. D., Forman, D. E., & Buysse, D. J. (2021). Multidimensional Sleep Health and Physical Functioning in Older Adults. *Gerontology and Geriatric Medicine*, 7, 23337214211016222. <https://doi.org/10.1177/23337214211016222>
- Tonetti, L., Mingozi, R., & Natale, V. (2016). Comparison between paper and electronic sleep diary. *Biological Rhythm Research*, 47(5), 743-753. <https://doi.org/10.1080/09291016.2016.1191689>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the Price of Plasticity : From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron*, 81(1), 12-34. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025>
- Tranah, G. J., Blackwell, T., Ancoli-Israel, S., Paudel, M. L., Ensrud, K. E., Cauley, J. A., Redline, S., Hillier, T. A., Cummings, S. R., Stone, K. L., & Study of Osteoporotic Fractures Research Group. (2010). Circadian activity rhythms and mortality : The study of osteoporotic fractures. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(2), 282-291. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02674.x>
- Tranah, G. J., Blackwell, T., Stone, K. L., Ancoli-Israel, S., Paudel, M. L., Ensrud, K. E., Cauley, J. A., Redline, S., Hillier, T. A., Cummings, S. R., & Yaffe, K. (2011). Circadian activity rhythms and risk of incident dementia and MCI in older women. *Annals of neurology*, 70(5), 722-732. <https://doi.org/10.1002/ana.22468>
- Trimmel, K., Eder, H. G., Böck, M., Stefanic-Kejik, A., Klösch, G., & Seidel, S. (2021). The (mis)perception of sleep : Factors influencing the discrepancy between self-reported and objective sleep parameters. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 17(5), 917-924. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9086>
- Tryon, W. W. (1996). Nocturnal activity and sleep assessment. *Clinical Psychology Review*, 16(3), 197-213. [https://doi.org/10.1016/0272-7358\(95\)00059-3](https://doi.org/10.1016/0272-7358(95)00059-3)
- Tryon, W. W. (2004). Issues of Validity in Actigraphic Sleep Assessment. *Sleep*, 27(1), 158-165. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.1.158>
- Tsuya, N. O., Bumpass, L. L., & Choe, M. K. (2000). Gender, Employment, and Housework in Japan, South Korea, and the United States. *Review of Population and Social Policy*, 9, 195-220.
- Ulander, M., Rångtjell, F., & Theorell-Haglöw, J. (2021). Sleep Measurements in Women. *Sleep Medicine Clinics*, 16(4), 635-648. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2021.07.004>
- van de Langenberg, S. C. N., Kocevska, D., & Luik, A. I. (2022). The multidimensionality of sleep in population-based samples : A narrative review. *Journal of Sleep Research*, 31(4), e13608. <https://doi.org/10.1111/jsr.13608>
- Van Den Berg, J. F., Van Rooij, F. J. a., Vos, H., Tulen, J. H. m., Hofman, A., Miedema, H. M. e., Neven, A. K., & Tiemeier, H. (2008). Disagreement between subjective and actigraphic measures of sleep duration in a population-based study of elderly persons*. *Journal of Sleep Research*, 17(3), 295-302. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00638.x>
- van den Berg, J. F., Miedema, H. M. E., Tulen, J. H. M., Hofman, A., Neven, A. K., & Tiemeier, H. (2009). Sex differences in subjective and actigraphic sleep measures : A population-based study of elderly persons. *Sleep*, 32(10), 1367-1375. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.10.1367>
- Van Der Werf, Y. D., Altena, E., Schoonheim, M. M., Sanz-Arigitia, E. J., Vis, J. C., De Rijke, W., & Van Someren, E. J. W. (2009). Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nature Neuroscience*, 12(2), 122-123. <https://doi.org/10.1038/nn.2253>
- Van Essen, D. C., Smith, S. M., Barch, D. M., Behrens, T. E. J., Yacoub, E., Ugurbil, K., & WU-Minn HCP Consortium. (2013). The WU-Minn Human Connectome Project : An overview. *NeuroImage*, 80, 62-79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.041>

- Van Someren, E. J. W., & Riemersma-Van Der Lek, R. F. (2007). Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Medicine Reviews*, 11(6), 465-484. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.07.003>
- Van Someren, E. J. W., Swaab, D. F., Colenda, C. C., Cohen, W., McCall, W. V., & Rosenquist, P. B. (1999). Bright Light Therapy : Improved Sensitivity to Its Effects on Rest-Activity Rhythms in Alzheimer Patients by Application of Nonparametric Methods. *Chronobiology International*, 16(4), 505-518. <https://doi.org/10.3109/07420529908998724>
- van Someren, E. J., Hagebeuk, E. E., Lijzenga, C., Scheltens, P., de Rooij, S. E., Jonker, C., Pot, A. M., Mirmiran, M., & Swaab, D. F. (1996). Circadian rest-activity rhythm disturbances in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 40(4), 259-270. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00370-3](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00370-3)
- Verbrugge, L. M. (1982). Sex differentials in health. *Public Health Reports*, 97(5), 417-437.
- Verbrugge, L. M. (1985). Gender and health : An update on hypotheses and evidence. *Journal of Health and Social Behavior*, 26(3), 156-182. <https://doi.org/10.2307/2136750>
- Verbrugge, L. M., & Wingard, D. L. (1987). Sex differentials in health and mortality. *Women & Health*, 12(2), 103-145. https://doi.org/10.1300/J013v12n02_07
- Viña, J., & Lloret, A. (2010). Why women have more Alzheimer's disease than men : Gender and mitochondrial toxicity of amyloid-beta peptide. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 20 Suppl 2, S527-533. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100501>
- Vinje, V., Zapf, B., Ringstad, G., Eide, P. K., Rognes, M. E., & Mardal, K.-A. (2023). Human brain solute transport quantified by glymphatic MRI-informed biophysics during sleep and sleep deprivation. *Fluids and Barriers of the CNS*, 20(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s12987-023-00459-8>
- Vitiello, M. V. (2000). Effective treatment of sleep disturbances in older adults. *Clinical Cornerstone*, 2(5), 16-24. [https://doi.org/10.1016/S1098-3597\(00\)90037-1](https://doi.org/10.1016/S1098-3597(00)90037-1)
- Vitiello, M. V., Moe, K. E., & Prinz, P. N. (2002). Sleep complaints cosegregate with illness in older adults : Clinical research informed by and informing epidemiological studies of sleep. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(1), 555-559. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00435-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00435-x)
- Vyazovskiy, V. V., & Faraguna, U. (2015). Sleep and synaptic homeostasis. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 25, 91-121. https://doi.org/10.1007/7854_2014_301
- Wallace, M. L., Yu, L., Buysse, D. J., Stone, K. L., Redline, S., Smagula, S. F., Stefanick, M. L., Kritz-Silverstein, D., & Hall, M. H. (2020). Multidimensional sleep health domains in older men and women : An actigraphy factor analysis. *Sleep*, 44(2), zsaal81. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaal81>
- Wallbridge, P. D., Churchward, T. J., & Worsnop, C. J. (2018). Accuracy of Patient Perception of Supine Sleep. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 14(7), 1205-1208. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7226>
- Walsh, C. M., Blackwell, T., Tranah, G. J., Stone, K. L., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Paudel, M., Kramer, J. H., & Yaffe, K. (2014). Weaker Circadian Activity Rhythms are Associated with Poorer Executive Function in Older Women. *Sleep*, 37(12), 2009-2016. <https://doi.org/10.5665/sleep.4260>
- 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(6), 843-844. <https://doi.org/10.5665/sleep.4716>
- Watts, A. G., & Swanson, L. W. (1987). Efferent projections of the suprachiasmatic

nucleus : II. Studies using retrograde transport of fluorescent dyes and simultaneous peptide immunohistochemistry in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 258(2), 230-252. <https://doi.org/10.1002/cne.902580205>

Watts, A. G., Swanson, L. W., & Sanchez-Watts, G. (1987). Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus : I. Studies using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 258(2), 204-229. <https://doi.org/10.1002/cne.902580204>

Weitzman, E. D., Moline, M. L., Czeisler, C. A., & Zimmerman, J. C. (1982). Chronobiology of aging : Temperature, sleep-wake rhythms and entrainment. *Neurobiology of Aging*, 3(4), 299-309. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(82\)90018-5](https://doi.org/10.1016/0197-4580(82)90018-5)

Willis, T. A., Yearall, S. M., & Gregory, A. M. (2011). Self-reported Sleep Quality and Cognitive Style in Older Adults. *Cognitive Therapy and Research*, 35(1), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s10608-009-9270-x>

Willoughby, A. R., Alikhani, I., Karsikas, M., Chua, X. Y., & Chee, M. W. L. (2023). Country differences in nocturnal sleep variability : Observations from a large-scale, long-term sleep wearable study. *Sleep Medicine*, 110, 155-165. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.08.010>

Winer, J. R., Deters, K. D., Kennedy, G., Jin, M., Goldstein-Piekarski, A., Poston, K. L., & Mormino, E. C. (2021). Association of Short and Long Sleep Duration With Amyloid- β Burden and Cognition in Aging. *JAMA Neurology*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.2876>

Wingard, D. L. (1984). The sex differential in morbidity, mortality, and lifestyle. *Annual Review of Public Health*, 5, 433-458. <https://doi.org/10.1146/annurev.pu.05.050184.002245>

Winkelman, J. W., Benson, K. L., Buxton, O. M., Lyoo, I. K., Yoon, S., O'Connor, S., & Renshaw, P. F. (2010). Lack of hippocampal volume differences in primary insomnia and good sleeper controls : An MRI volumetric study at 3 Tesla. *Sleep Medicine*, 11(6), 576-582. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.03.009>

Winnebeck, E. C., Fischer, D., Leise, T., & Roenneberg, T. (2018). Dynamics and ultradian structure of human sleep in real life. *Current Biology*, 28(1), 49-59. e5.

Witter, M. P., Wouterlood, F. G., Naber, P. A., & Van Haften, T. (2000). Anatomical Organization of the Parahippocampal-Hippocampal Network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911(1), 1-24. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06716.x>

Wittmann, M., Dinich, J., Merrow, M., & Roenneberg, T. (2006). Social jetlag : Misalignment of biological and social time. *Chronobiology International*, 23(1-2), 497-509. <https://doi.org/10.1080/07420520500545979>

Wouw, E. van de, Evenhuis, H. M., & Echteld, M. A. (2013). Comparison of two types of Actiwatch with polysomnography in older adults with intellectual disability : A pilot study. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 38(3), 265-273. <https://doi.org/10.3109/13668250.2013.816274>

Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., O'Donnell, J., Christensen, D. J., Nicholson, C., Iliff, J. J., Takano, T., Deane, R., & Nedergaard, M. (2013). Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*, 342(6156), 373-377. <https://doi.org/10.1126/science.1241224>

Yang, L., Wang, H., & Cheng, J. (2022). Association between social capital and sleep duration among rural older adults in China. *BMC Public Health*, 22(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12441-w>

Yetish, G., Kaplan, H., Gurven, M., Wood, B., Pontzer, H., Manger, P. R., Wilson, C., McGregor, R., & Siegel, J. M. (2015). Natural sleep and its seasonal variations in three pre-industrial societies. *Current biology : CB*, 25(21), 2862-2868.

<https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.09.046>

Yoo, S.-S., Hu, P. T., Gujar, N., Jolesz, F. A., & Walker, M. P. (2007). A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nature Neuroscience*, *10*(3), 385-392.

<https://doi.org/10.1038/nn1851>

Yoon, C. (1997). Age Differences in Consumers' Processing Strategies : An Investigation of Moderating Influences. *Journal of Consumer Research*, *24*(3), 329-342.

<https://doi.org/10.1086/209514>

Younes, M., Kuna, S. T., Pack, A. I., Walsh, J. K., Kushida, C. A., Staley, B., & Pien, G. W. (2018). Reliability of the American Academy of Sleep Medicine Rules for Assessing Sleep Depth in Clinical Practice. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *14*(02), 205-213.

<https://doi.org/10.5664/jcsm.6934>

Zak, R. S., Zitser, J., Jones, H. J., Gilliss, C. L., & Lee, K. A. (2022). Sleep Self-Report and Actigraphy Measures in Healthy Midlife Women : Validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Journal of Women's Health*, *31*(7), 965-973.

<https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0328>

Zeitler, P., Argente, J., Chowen-Breed, J. A., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (1990). Growth hormone-releasing hormone messenger ribonucleic acid in the hypothalamus of the adult male rat is increased by testosterone. *Endocrinology*, *127*(3), 1362-1368.

<https://doi.org/10.1210/endo-127-3-1362>

Zepelin, H., & Rechtschaffen, A. (1974). Mammalian Sleep, Longevity, and Energy Metabolism; pp. 425-446. *Brain, Behavior and Evolution*, *10*(6), 425-446.

<https://doi.org/10.1159/000124330>

Zeppenfeld, D. M., Simon, M., Haswell, J. D., D'Abreo, D., Murchison, C., Quinn, J. F., Grafe, M. R., Woltjer, R. L., Kaye, J., & Iliff, J. J. (2017). Association of Perivascular Localization of Aquaporin-4 With Cognition and Alzheimer Disease in Aging Brains. *JAMA Neurology*, *74*(1), 91-99. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4370>

Zhang, M., Lv, X., Chen, Y., Tu, L., Fan, Z., Yao, Y., Yu, X., Guan, N., & Wang, H. (2022). Excessive sleep increased the risk of incidence of cognitive impairment among older Chinese adults : A cohort study based on the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey (CLHLS). *International Psychogeriatrics*, *34*(8), 725-734.

<https://doi.org/10.1017/S1041610221000168>

Zhu, B., Wang, Y., Yuan, J., Mu, Y., Chen, P., Srimoragot, M., Li, Y., Park, C. G., & Reutrakul, S. (2022). Associations between sleep variability and cardiometabolic health : A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, *66*, 101688.

<https://doi.org/10.1016/j.smr.2022.101688>

ANNEXES

1. Paramètres d'actimétrie proposés par MotionWare

VARIABLES	EXPLICATIONS
TEMPS PASSÉ AU LIT	Le temps total écoulé entre l'heure de "Extinction des lumières" et l'heure de "Réveil".
SOMMEIL SUPPOSE	Le temps total écoulé entre l'heure de "S'endormir" et l'heure de "Se réveiller".
TEMPS DE SOMMEIL TOTAL	Le temps total passé en sommeil selon la catégorisation veille/sommeil par époque.
TEMPS DE SOMMEIL TOTAL (%)	Le temps de sommeil total exprimé en pourcentage du temps de sommeil présumé.
ÉVEILS APRES ENDORMISSEMENT	Le temps total passé en éveil selon la catégorisation veille/sommeil par époque.
ÉVEILS APRES ENDORMISSEMENT (%)	Le temps d'éveil après endormissement exprimé en pourcentage du temps de sommeil supposé.
EFFICACITÉ DU SOMMEIL (%)	Le temps de sommeil total exprimé en pourcentage du temps passé au lit.
LATENCE D'ENDORMISSEMENT	Le temps entre "Extinction des lumières" et "S'endormir".
PÉRIODES DE SOMMEIL	Le nombre de sections contiguës catégorisées comme sommeil dans la catégorisation veille/sommeil par époque.
PÉRIODES D'ÉVEIL	Le nombre de sections contiguës catégorisées comme éveil dans la catégorisation veille/sommeil par époque.
DURÉE MOYENNE DES PÉRIODES DE SOMMEIL	La longueur moyenne de chaque période de sommeil.
DURÉE MOYENNE DES PÉRIODES D'ÉVEIL	La longueur moyenne de chaque période d'éveil.
MINUTES D'IMMOBILITÉ	Le temps total catégorisé comme immobile dans la catégorisation mobile/immobile par époque.
TEMPS D'IMMOBILITÉ (%)	Le temps d'immobilité exprimé en pourcentage du temps de sommeil supposé.

MINUTES DE MOBILITÉ	Le temps total catégorisé comme mobile dans la catégorisation mobile/immobile par époque.
TEMPS DE MOBILITÉ (%)	Le temps de mobilité exprimé en pourcentage du temps de sommeil supposé.
PÉRIODES D'IMMOBILITÉ	Le nombre de sections contiguës catégorisées comme immobiles dans la catégorisation mobile/immobile par époque.
DURÉE MOYENNE DES PÉRIODES D'IMMOBILITÉ	La longueur moyenne de chaque période d'immobilité.
PÉRIODES D'IMMOBILITÉ <=1MIN	Le nombre de périodes d'immobilité d'une durée inférieure ou égale à une minute.
PÉRIODES D'IMMOBILITÉ <=1MIN (%)	Le nombre de périodes d'immobilité inférieures ou égales à une minute exprimé en pourcentage du nombre total de périodes d'immobilité.
SCORE TOTAL D'ACTIVITÉ	La somme de tous les comptages d'activité pendant la période de sommeil présumée.
ACTIVITÉ MOYENNE PAR ÉPOQUE	Le score total d'activité divisé par le nombre d'époques dans la période de sommeil présumée.
ACTIVITÉ MOYENNE NON NULLE PAR ÉPOQUE	Le score total d'activité divisé par le nombre d'époques avec une activité supérieure à zéro dans la période de sommeil présumée. Veuillez noter que ce résultat devrait être ajusté en fonction de la longueur de l'époque.
INDEX DE FRAGMENTATION DU SOMMEIL	La somme du "Temps de mobilité (%)" et des "Périodes d'immobilité <=1min (%)". Il s'agit d'une indication du degré de fragmentation de la période de sommeil et peut être utilisé comme indication de la qualité du sommeil (ou de son absence).
REPOS PAR TRANCHE DE 24H (%)	Le pourcentage d'époques sur une période de 24 heures qui seraient comptabilisées comme sommeil si la période entière était analysée comme une période de nuit. La période s'étend sur 24 heures de midi à midi autour de l'heure de "Coucher" de l'analyse.

MILIEU DE NUIT (EN MINUTES)

Il s'agit du point médian entre "Endormissement" et "Réveil", exprimé en nombre de minutes après minuit. Pour faciliter l'utilisation normale, il sera négatif pour les heures de phase antérieures à minuit, mais après midi.

2. Imagerie par Résonance Magnétique

Tableau 11 : Paramètres d'acquisition des séquences IRM d'AMImage 2

Type de séquence	3D T1	3D T2	2D FLAIR	De diffusion	Fonctionnelle au repos
TR (ms)	8.2	2500	11000	6770	2150
TE (ms)	3.5	363	140	60	30
TI (ms)	-	-	2800	-	-
Angle de bascule (degrés)	7	90	90	90	80
FOV (mm ²)	256 x 256	256 x 180	230 x 172	224 x 224	240 x 240
b (s/mm ²)	-	-	-	1000	-
Nombre de coupes	180	180	24	60	40
Nombre de dynamiques	-	-	-	-	300
Nombre de directions	-	-	-	21	-
Taille du voxel (mm ³)	1 x 1 x 1	1 x 1 x 1	0.72 x 1.2 x 5	2 x 2 x 2	3 x 3 x 3
Durée de la séquence (min)	10 min 40 s	6 min 20 s	3 min 40 s	3 min 30 s	11 min

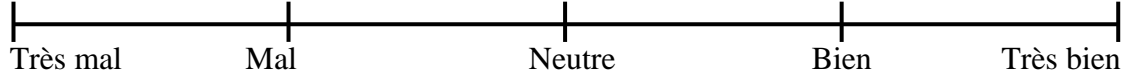
Tableau 12 : Paramètres d'acquisition des séquences IRM d'AMImage 3

Type de séquence	3D T1	3D T2	3D FLAIR	De diffusion	Fonctionnelle au repos
TR (ms)	2120	2600	5000	4600	700
TE (ms)	2.35	161	395	81	30
TI (ms)	1070	-	1800	-	-
Angle de bascule (degrés)	9	120	90	90	53
FOV (mm ²)	256 x 256	256 x 256	256 x 256	221 x 221	210 x 210
b (s/mm ²)	-	-	-	2500	-
Nombre de coupes	240	240	240	99	60
Nombre de dynamiques	-	-	-	-	600
Nombre de directions	-	-	-	64	-
Taille du voxel (mm ³)	0.8x0.8x0.8	0.8x0.8x0.8	0.8x0.8x0.8	1.7 x 1.7 x 1.7	2.5 x 2.5 x 2.5
Durée de la séquence (min)	6 min 21 s	9 min 42 s	4 min 40 s	8 min 26 s	7 min 08 s

3. Questionnaire sur l'impact du COVID

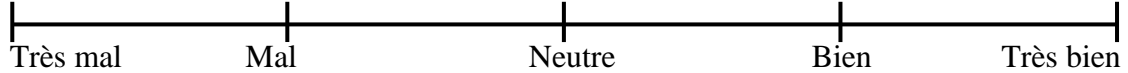
- Avez-vous été vacciné contre la COVID ?
- Avez-vous eu la COVID ?

○ Si oui, comment avez-vous vécu cet évènement ?

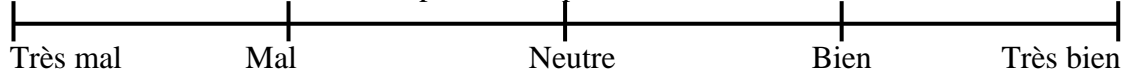


• Est-ce que l'un de vos proches (famille/amis) a eu la COVID ?

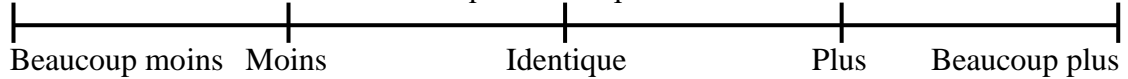
○ Si oui, comment avez-vous vécu cet évènement ?



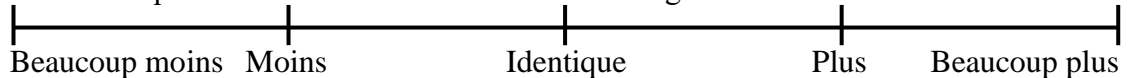
• Comment vous sentez-vous pendant l'épidémie ?



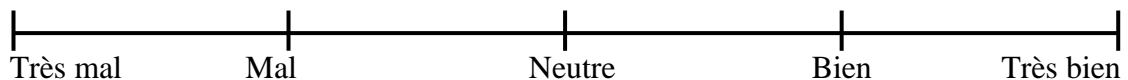
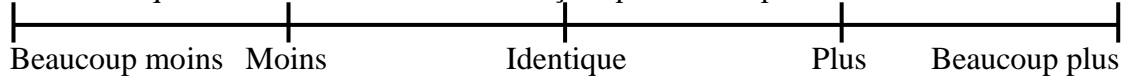
• Avez-vous les mêmes activités qu'avant l'épidémie ?



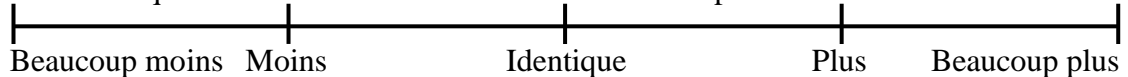
• Est-ce que votre consommation d'alcool a changé ?



• Est-ce que vous dormez de la même façon qu'avant l'épidémie ?



• Est-ce que vous avez des cauchemars à cause de la pandémie ?



4. Article supplémentaire

Is sleep affected after microgravity and hypergravity exposure? A pilot study

Barbara Le Roy, Aurore Jouvencel, Anika Friedl-Werner, Ludmila Renel, Youcef Cherchali, Raouf Osseiran, Ernesto Sanz-Arigita, Jean-René Cazalets, Etienne Guillaud, Ellemarije Altena

Soumis à Journal of Sleep Research

Is sleep affected after microgravity and hypergravity exposure? A pilot study

Barbara Le Roy^{1,2*}, Aurore Jouvencel^{3*}, Anika Friedl-Werner^{4,5}, Ludmila Renel⁶, Youcef Cherchali⁶, Raouf Osseiran⁶, Ernesto Sanz-Arigita⁶, Jean-René Cazalets⁶,
Etienne Guillaud⁶, Ellemarije Altena^{6#}

¹Stress Neurophysiology Unit, French Armed Forces Biomedical Research Institute, Brétigny-sur-Orge Cedex, France; CNES, Paris, France

²APEMAC/EPSAM, EA 4360 Metz Cedex, France

³INCIA, EPHE, Université PSL, Univ. Bordeaux, CNRS, 33076 Bordeaux, France

⁴Charité - Universitätsmedizin Berlin, a Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Institute of Physiology, Center for Space Medicine and Extreme Environments Berlin, Berlin, Germany

⁵Université de Normandie, INSERM U1075 COMETE, Caen, France

⁶Université de Bordeaux, CNRS UMR 5287, INCIA, Bordeaux, France

*=shared first authorship

#= corresponding author

Highlights

- It is not well known how sleep is affected by daytime gravity changes
- Subjective and objective sleep parameters were measured before and after gravity changes in parabolic flights
- Participants reported better sleep after daytime gravity changes
- Surprisingly, objective sleep measures, showed more sleep fragmentation and more awakenings
- Investigation of physiological mechanisms behind these discrepant findings is warranted

Abstract

Sleep is known to be affected in space travel and in residents of the international space station. But little is known about the direct effects of gravity changes on sleep, if other factors, such as sleep conditions, are kept constant. Here, as a first exploration, we investigated sleep before and after exposure to short bouts of microgravity and hypergravity during parabolic flights. Sleep was measured through actigraphy and self-report questionnaires in twenty healthy men and women before and after parabolic flight. Higher sleep fragmentation and more awakenings were found in the night after the flight as compared to the night before, which was discrepant from participants' reports showing better and longer sleep after the parabolic flight. Variable levels of experience with parabolic flights did not affect the results, nor did levels of scopolamine, a medication typically taken against motion sickness. Pre-existing sleep problems were related to sleep fragmentation and wake after sleep onset by a quadratic function such that participants with more sleep problems showed lower levels of sleep fragmentation and nighttime awakenings than those with few sleep problems. These novel findings, though preliminary, have important implications for future research, directed at prevention and treatment of sleep problems and their daytime consequences in situations of altered gravity, and possibly in the context of other daytime vestibular challenges as well.

Introduction

As our understanding of the effects of space travel on human physiology continues to grow (Hughson, 2009; McGregor et al., 2023; Shen and Frishman, 2019; Van Ombergen et al., 2017a) it is becoming increasingly important to examine the impact of changes in gravitational forces on various physiological processes, including sleep. Astronauts exposed to lack of gravity during spaceflight and in the international space station (ISS) report severe sleep problems, which typically disappear upon returning to earth (Dijk et al., 2001; Gundel et al., 1997; Koller et al., 2021). Affected sleep is known to strongly affect daytime performance, also in astronauts, with attention span, multi-tasking, gait control, memory as well as increased irritability as its most well-known effects (Jones et al., 2022; Kamphuis et al., 2012; Kanas, 2023; Kaplan et al., 2017; Kuriyama, 2004). However as of yet, it is not well known if affected sleep in space is linked to gravity changes only, or to a combination of many other factors affecting sleep in space such as an altered diet, noise, light exposure and elevated stress levels.

Emotional, cognitive and physiological daytime challenges can affect sleep the night after. Daytime stress, for instance, has been linked to shorter nighttime sleep and increased awakenings (Gouin et al., 2015; Kim and Dimsdale, 2007). On the other hand, when presented with new challenges, sleep can have an adaptative function. While sleep has been proven to be highly important for new skill learning (Kuriyama, 2004; Peigneux et al., 2003; Walker et al., 2005; Yang et al., 2014), it may play a similar role in processing the effects of daytime vestibular challenges (Hobson et al., 1998; Siegel, 2009). Insight into those effects of vestibular challenges on sleep, with and without stressfulness, can help to preserve optimal sleep and daytime functioning in those subjected to vestibular challenges daily.

Parabolic flights have historically been used as a model to test effects of microgravity and hypergravity on cognitive, affective and physiological functioning in space. During a typical parabolic flight, participants enter an equipped plane which is subjected to a parabolic maneuver, creating a state of weightlessness (microgravity) inside the aircraft for about 22 seconds, intertwined with states of hypergravity (see figure 1)

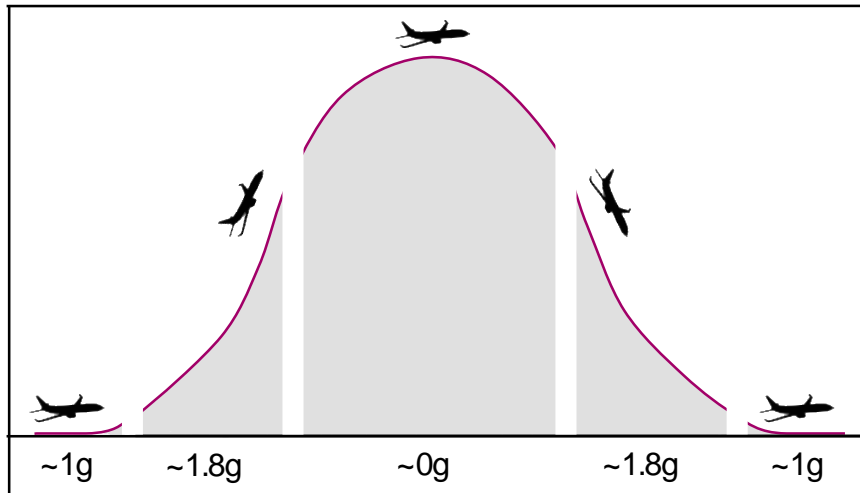


Figure 1. By orienting the plane in different directions on different heights, temporal situations of hypergravity (1.8g) and microgravity (0g), each lasting about 22 seconds, can be achieved repetitively (Friedl-Werner, 2024).

As such, results have shown how attentional processing and spatial updating performance deteriorates during gravity changes (Friedl-Werner et al., 2021; Stahn et al., 2020), how instrument control deteriorates during microgravity (Steinberg et al., 2015), how the vestibular system can affect cardiovascular control (Etard et al., 2004) and how intrinsic functional brain connectivity changes after exposure to different gravity conditions (Van Ombergen et al., 2017b). Studies of vigilance levels, fatigue or sleepiness during the flight, or sleep quality after the flight are, to our knowledge, lacking as of yet.

To investigate the effect of gravity challenges on sleep, we asked participants of parabolic flights to wear actometers before and after the flight, as well as to fill in sleep diaries and questionnaires about sleep. All other factors were thus kept constant: participants slept in the same bed, in normal earth gravity, before and after being exposed to different gravity conditions. We hypothesized, based on the sleep experience of astronauts in space, that both self-reported and objective sleep quality would be worse after the gravity changes, as compared to before the flight.

Methods and materials

Participants

Participants took part in one of three different parabolic flight projects taking place between October 2022 and April 2023. Each participant underwent a health screening to

participate in the experiment. Exclusion criteria included pregnancy, hyper-or hypotension, cardiovascular problems, and other health problems that would prohibit them to participate in the flight. Data on age, experience with parabolic flights and dosage of scopolamine taken before the flight was collected from the participants. Participants were asked to refrain from caffeine intake before the parabolic flight and caffeine was not available to them on the premises before the flight. All participants gave informed consent before their participation. The ethical committee of Ile de France XI and the Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée II gave approval of the research project.

Procedure

Before participation in the parabolic flight, participants answered questions on their general sleep quality, anxiety, and depression levels (see section “Questionnaires” for details). They then filled in a sleep diary that further contained questions on their sleep and perceived stress related to each particular night while wearing an actometer the night before the flight, the day of the flight, and the night after the flight, which they only took off during the parabolic flight for safety reasons. All participants slept in the same bed both nights: the night before and the night after the flight, which, depending on the participant, would be a hotel room or their own bed at home.

Parabolic flights

Data were collected before and after participants took part in one of the flights of the 167th and 169th parabolic flight campaigns operated by Novespace from October 2022 to April 2023 in Bordeaux Mérignac, France. The flight itself took place on board of an Airbus 310 Zero-G and was sponsored by the French space research agency (CNES), the German Aerospace Center (DLR), and the European Space Agency (ESA). Each flight started in the morning at about 9:30 am, was finished at about 12:00 am, and consisted of 31 parabolas, each starting and ending with a hypergravity phase of 1.8 g of approximately 20 s, and a microgravity phase of approximately 22 s in-between. To avoid motion sickness, all but one participant took an anti-emetic drug, i.e., scopolamine on the morning before the flight, in varying doses depending on their flight experience.

Questionnaires

Several self-administered questionnaires were included in the project, asking questions about sleep and affective state. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) is a self-report

inventory asking about sleep quality in the previous month. A score of 5 or higher is indicative of possible sleep problems (Buysse et al., 1989). The Beck Anxiety Inventory (BAI) is a validated self-report inventory used to measure the severity of anxiety. The anxiety level is considered minimal between 1-5 points, mild between 6–15 points, moderate between 16–30 points, and severe between 31–63 points (Beck et al., 1988a). The Hospital Anxiety and Depression scale (HADS) is a self-administered validated measure used to screen the presence of depression and anxiety (Bjelland et al., 2002). A score of 7 or less is considered normal, 8 to 10 is considered doubtful of symptomatology and a score of 11 and above is considered symptomatologic.

A visual analogue scale (VAS) was created for this study. Due to time constraints in the different studies, we could not add other standard sleep questionnaires to the projects than the PSQI. We therefore created a self-report scale with eight questions that we added to the sleep diary, asking participants to fill in when they woke up in the morning. These eight questions were based on standard sleep diaries and sleep questionnaires such as the Epworth Sleepiness Scale (Johns, 1991) and Presleep State Arousal Scale (Nicassio et al., 1985) addressing various sleep aspects such as sleep quality, feeling well-rested when waking up, having woken up during the night, having had vivid dreams, feeling physical stress before going to sleep, having ruminations before falling asleep, and asking about consumption of alcohol and/or sleeping pills. Participants would put a cross on a line from 0 to 10 centimeters, ranging from ‘not at all’ to ‘very much’, for each question (see figure 2).

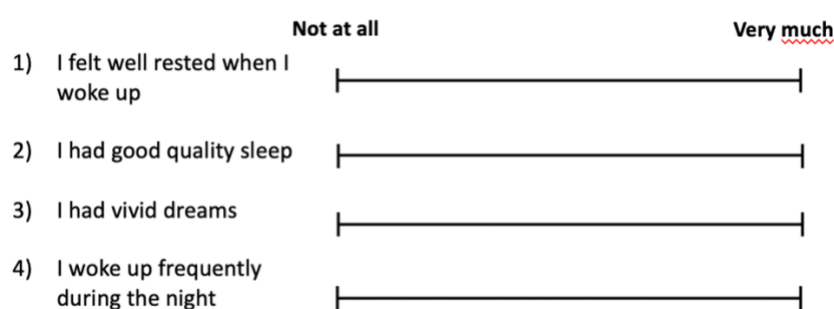


Figure 2. Example of questions posed in the visual analogue scale, where participants responded to questions about their sleep by putting a cross on a continuous line ranging from ‘not at all’ (far left) to ‘very much’ (far right).

Actigraphy

The Actiwatch device, equipped with a built-in three-axial motion detector and light sensor, was utilized to quantify movement patterns. The device was worn on the non-dominant wrist. The MotionWare software (version 1.3.33) and manufacturer algorithms were employed to identify and analyze sleep based on 30-second epochs. The determination of sleep versus wakefulness during each epoch was made by comparing activity counts of the epoch in question to a threshold value, which was validated by Oakley (1997) using surrounding activity counts (Oakley, 1997). A medium-sensitivity threshold was selected for the analysis of data.

Participants filled in sleep diaries after each night. Combining actigraphy derived data with the data from the sleep diaries, several sleep indices were derived, including sleep efficiency (time asleep expressed as a percentage of time in bed), sleep duration (total time spent sleeping), sleep latency (time between “lights out” and falling asleep), and wake after sleep onset (total time spent in wake, determined by the algorithm with the selected threshold, between falling asleep and waking up).

Another variable which was derived from the actigraphy data is the fragmentation index. This is defined by MotionWare as the sum of the percentages of mobile time and immobile bouts below or equal to 1 minute in the assumed sleep period. This index can be used as an indication of sleep quality (or the lack of it) (André et al., 2019; Falck et al., 2018). Further, actual sleep and wake percentage were automatically calculated as a percentage of the assumed sleep time.

Statistical analyses

Data of subjective sleep reports and actigraphy variables were analyzed with a repeated measure analysis of variance (ANOVA) using IBM SPSS Statistics Version 27 software, with significant effects defined as $p < 0.05$ and effect size reported as partial eta squared (η^2). Since experience with parabolic flights, pre-existing sleep problems and scopolamine dose could possibly affect any results, we ran secondary analyses investigating these effects, entering them as variables of interest to the repeated measures analysis of variance and running separate regression analyses.

Results

Initially, 20 participants enrolled in the study. After data quality control, data from one participant were excluded, as actigraphy data of this participant showed discrepant outcomes of more than three standard deviations from the mean. Data were thus analyzed for nineteen participants on subjective data and seventeen participants on actigraphy data. Anxiety data were available through different outcome measures: seven participants had filled in the BAI and thirteen different participants had filled in the HADS. Since this study was an exploratory study where sleep variables were added to existing studies, we had no control over the discrepancy in these questionnaires. With this disparity and limited sample sizes, scores on anxiety and depression were included as population descriptive data only, and not entered into analyses of the dependent variables.

The distribution of our participants was rather heterogeneous, with a majority of male participants (13 males, 7 females). The mean age was 36 years old, and sleep quality, depression and anxiety levels were as expected for a normal population (Beck et al., 1988b; Beck et al., 1988a; Breeman et al., 2015). Participants took from 0mg (1 participant) to 1mg of scopolamine before the flight, typically administered at 08:30 am, to avoid motion sickness. See table 1 for means and standard deviations on these variables.

Variable	Mean ± SD
Age [years]	36.20 ± 9.98
Sleep quality (PSQI)	3.70 ± 1.95
Anxiety (BAI) (n=7)	5.71 ± 4.79
Anxiety (HADS anxiety) (n=13)	4.69 ± 4.09
Depression (HADS depression) (n=13)	3.38 ± 3.59
Scopolamine intake (mg)	0.67 ± 0.27

Table 1: Participant characteristics at baseline for n=20 participants (unless stated otherwise), showing that participants were younger adults with normal sleep quality, anxiety and depression levels.

Results from the repeated measures ANOVA on the subjective data based on the visual analogue scales, ranging from 0 (not at all) to 10 (very much) showed that subjective sleep quality significantly increased after the parabolic flight ($M=6.36 \pm SD=2.00$) as compared to before the parabolic flight ($M=4.77 \pm SD=2.67$); ($F(18,1) = 4.814, p = 0.042, \eta^2 = 0.211$). Participants thus reported higher quality of sleep on the night after the parabolic flight. In addition to that, subjective restfulness also significantly increased after the flight (5.91 ± 1.55)

compared to before the parabolic flight (4.72 ± 2.13), ($F(18,1) = 4.973$, $p = 0.039$, $\eta^2 = 0.216$). Participants thus reported feeling more restful when waking up the night after the parabolic flight than the night before the parabolic flight. Participants additionally reported waking up significantly less during the night after the flight than the night before the flight (4.53 ± 3.3 vs 2.09 ± 2.42 ; $F(18,1) = 6.736$, $p = 0.018$, $\eta^2 = 0.272$), and reported feeling less stressed when going to sleep (1.20 ± 1.94 vs 0.49 ± 1.17 ; $F(18,1) = 1.974$, $p = 0.177$, $\eta^2 = 0.099$) though stress was also low on the night before the flight and this difference was not significant ($p > 0.05$).

Actigraphy data showed a discrepant image from the subjective data. Peculiarly enough, wake-after-sleep onset was significantly longer after the flight (58.35 ± 25.59 minutes) compared to before the parabolic flight (42.59 ± 18.2 minutes; $F(1,16) = 10.424$, $p = 0.005$, $\eta^2 = 0.394$). Removing two outliers (see figure: values higher or lower than two standard deviations from the mean) did not change the effect, which remained significant ($F(1,14) = 9.273$, $p = 0.009$, $\eta^2 = 0.398$). Similarly, the fragmentation index was significantly higher after the flight (24.34 ± 9.43) than before the parabolic flight (19.18 ± 9.27), ($F(16,1) = 14.492$, $p = 0.002$, $\eta^2 = 0.475$). The number of wake bouts was revealed to be significantly higher after the flight (27.41 ± 10.16) than before (21.35 ± 6.73 ; $F(16,1) = 12.498$, $p = 0.003$, $\eta^2 = 0.439$), which also remained significant after taking out an outlier $F(15,1) = 10.827$, $p = 0.005$, $\eta^2 = 0.419$). Last, actual sleep percentage was significantly lower after the flight (86.08 ± 5.34 %) than before the parabolic flight (89.04 ± 4.86 %), ($F(16,1) = 5.556$, $p = 0.031$, $\eta^2 = 0.258$). Taking out the outlier (see figure XXX) did not change this effect ($F(15,1) = 5.851$, $p = 0.029$, $\eta^2 = 0.281$). Total sleep time, sleep onset latency, actual wake and sleep efficiency did not differ significantly before compared to after the parabolic flight (all $p > 0.05$). The results together thus demonstrate a discrepancy between subjective and objective data; in other words, how the participants think they slept versus what their actigraphy data showed (see table 2 and figure 3 for details).

Data type	variable	before	after	p-value	effect size
		mean \pm SD	mean \pm SD		
<i>Subjective data</i>	Sleep quality (scale 0-10)	4.77 \pm 2.67	6.36 \pm 2.00	0.042*	0,211
	Wakes after sleep onset (scale 0-10)	4.53 \pm 3.30	2.09 \pm 2.42	0.018*	0,272
	Well rested at awakening (scale 0-10)	4.72 \pm 2.13	5.91 \pm 1.55	0.039*	0,216
	Stress before sleep (scale 0-10)	1.20 \pm 1.94	0.49 \pm 1.17	0,177	0,099
<i>Objective data</i>	Fragmentation index	19.18 \pm 9.27	24.34 \pm 9.43	0.002*	0,475

Wake after sleep onset (mins)	42.59 ± 18.20	58.35 ± 25.59	0.005*	0,394
Actual sleep time (%)	89.04 ± 4.86	86.08 ± 5.34	0.031*	0,258
Wake bouts (amount)	21.35 ± 6.73	27.41 ± 10.16	0.003*	0,439
Actual wake time (%)	10.96 ± 4.86	13.40 ± 5.81	0,056	0,210
Total sleep time (hrs)	5.89 ± 0.85	6.40 ± 1.50	0,191	0,105
Sleep onset latency (mins)	10.12 ± 13.67	11.65 ± 17.73	0,721	0,008
Sleep efficiency (%)	84.85 ± 7.24	82.09 ± 7.93	0,095	0,164

Table 2: On a subjective level (responses on a visual analogue scale), participants reported better sleep quality, fewer wakes, and feeling more well-rested when waking up after the parabolic flight, as compared to before the flight. However, objectively (as measured through actigraphy), sleep was more fragmented, there was more wake after sleep onset, less actual sleep time and a higher number of wake bouts. Total sleep time is in hours; sleep onset latency and wake after sleep onset are in minutes; sleep efficiency, actual sleep time, and actual wake are given in percentage; wake bouts is the total number, and the fragmentation index is a combined index, typically ranging from 15 to 30.

Within the group of participants, ten participants had never flown in a parabolic flight before, whereas seven participants had participated at least once before, with three participants having flown at least 30 times. Since some of the effects could have been due to the novelty of the experience, we thus ran a second analysis correcting for this experience. There was no interaction effect of sleep changes with level of experience (all $p > 0.05$), nor did correcting for experience level affect the initial effects on wake bouts, wake after sleep onset, fragmentation index or actual sleep percentage (all $p < 0.05$, all $\eta^2 > 0.3$). Similarly, there was no interaction effect of sleep changes with scopolamine dose (all $p > 0.05$) nor did correcting for scopolamine dose change the initial effects on wake bouts, wake after sleep onset, fragmentation index or actual sleep percentage (all $p < 0.05$, all $\eta^2 > 0.3$).

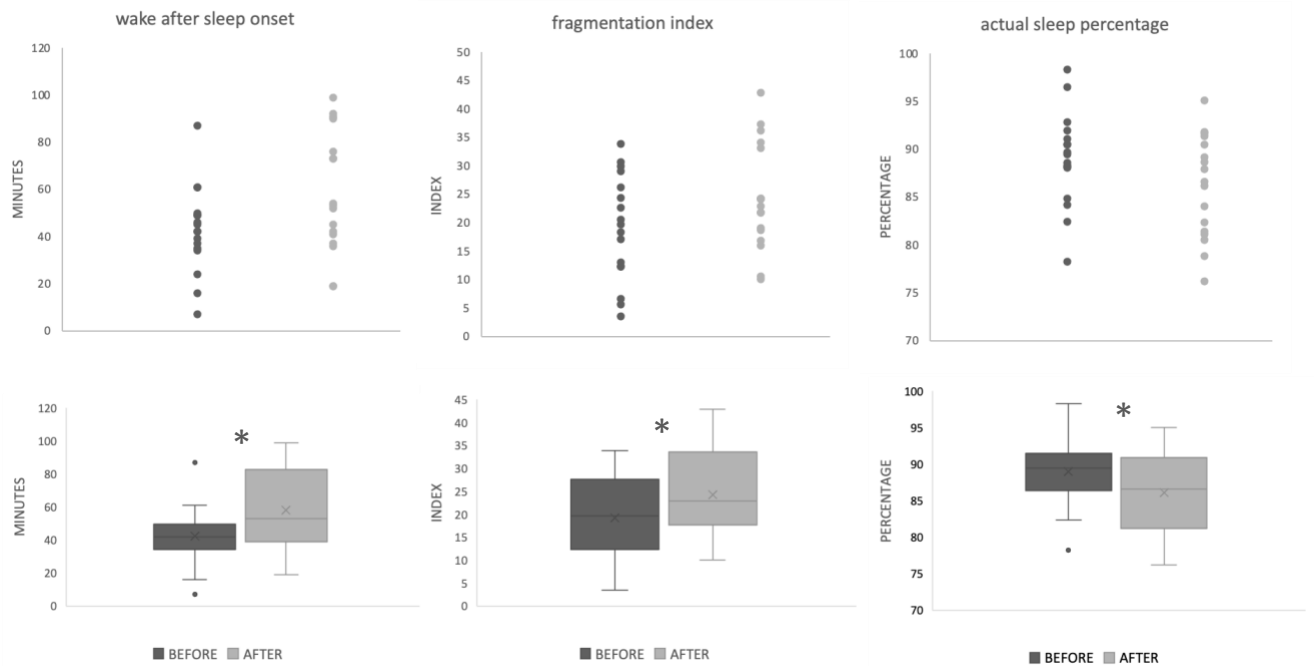


Figure 3: Comparison of wake after sleep onset, fragmentation index and actual sleep percentage before and after the parabolic flight (top panels – distribution; bottom panels – boxplots). While participants indicate having slept better the night after the parabolic flight, as compared to before the flight, actigraphy data show that actual sleep is of worse quality. In fact, participants reported better sleep quality (table 2), but actual sleep percentage as measured by actigraphy is lower (figure 3, right). Further, participants reported waking up less during the night (table 2) but actigraphy-measured wake after sleep onset is significantly higher (figure 3, left). Participants also reported more restful sleep the night after the parabolic flight (table 2), but actigraphy data showed higher sleep fragmentation (figure 3, middle). Taking out the outliers did not change the significance of the effects (see text for details).

Pre-existing sleep problems could affect the reaction to gravity changes. We thus ran separate non-linear model analyses on those objective sleep variables showing significant differences before and after the parabolic flights based on the data dispersion (see figure 3). Results showed that a quadratic model best fitted our data with a significant link between PSQI scores and fragmentation index ($R^2=0.3291$, $F(2,14)=4.924$, $p=0.024$), while there was a near-significant trend for WASO ($R^2=0.2224$, $F(2,14)=3.288$, $P=0.068$) with a quadratic model, analyzing data for the night after the parabolic flight. For actual sleep and wake bouts, the regression was not significant (all $p>0.05$) (see figure 4).

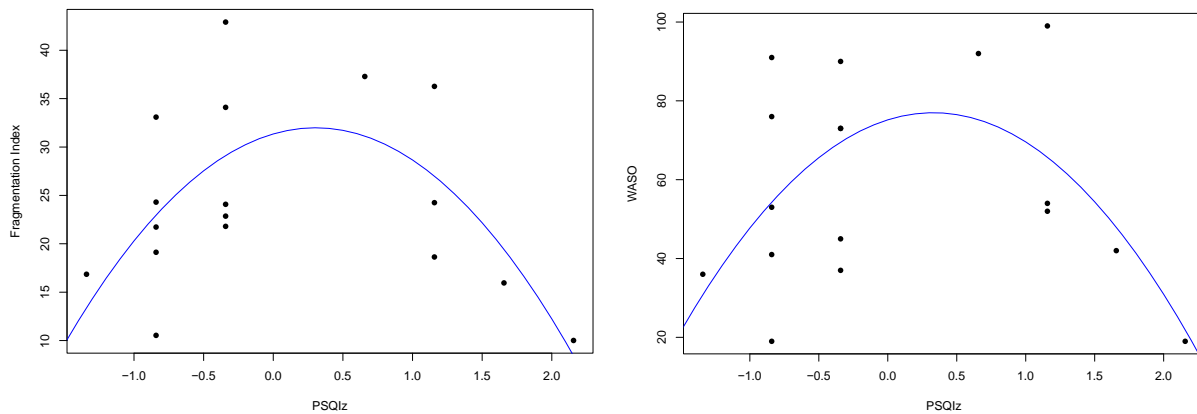


Figure 4: Quadratic model representation of the prediction of fragmentation index and WASO (from the night after the flight) by PSQI scores. WASO is in minutes and PSQI scores have been scaled to z-scores.

Discussion

In this study we have compared sleep before and after gravity changes in parabolic flights, including repetitive events of microgravity and hypergravity. Our results revealed a sharp discrepancy between subjective and objective sleep data. Though participants reported having better sleep quality the night after the flight, waking up less, and feeling more rested, actigraphy data showed that they had more awakenings, more sleep fragmentation, and that the actual sleep percentage was lower. These preliminary findings show that having been exposed to daytime gravity changes may affect nighttime sleep, even when other factors such as diet, circadian rhythm and sleep conditions are kept constant. The findings have important implications for future gravity challenges, such as astronauts in space travel or working in the international space station, but also to acrobatic and fighter pilots or to those participating in parabolic flights.

Previous data have suggested that sleep can serve as an adaptive function to deal with gravity changes and other vestibular challenges (Dharani, 2005; Hobson et al., 1998). The current data suggest a sleep-disruptive effect of gravity changes. Although previous astronaut studies also showed how sleep was affected in space, and suggested a key role for changes in gravity changes to affect sleep (Gonfalone, 2016; Hobson et al., 1998; Kanas, 2023; Koller et al., 2021), such studies were subject to low sample sizes (data of 2-3 astronauts per study) and a multitude of different factors contributing to affected sleep quality in space (changes in circadian rhythm, exercise opportunity, diet etc.). Although the current study is exploratory and

more data are needed to rule out all other factors explaining the findings, it may be an interesting step to further understanding the consequences of vestibular challenges on sleep, but also on pre-existing sleep problems on vestibular functioning (Altena et al., 2023; Altena et al., 2019; Hoepel et al., 2023).

A parabolic flight maneuver provides the unique opportunity to experience the sensation of weightless on Earth and thus may cause increased excitation, nervousness or even stress in participants, especially in first-time flyers (Friedl-Werner et al., 2021). However, adding previous parabolic flight experience as an additional factor into the analysis did not have an effect on our main results and thus, the novelty effect of the event cannot fully explain the findings. As for stress: typically, stressful events impact sleep quality negatively (Newman et al., 2022). All participants in this experience however showed low levels of baseline anxiety before the flight, and, importantly, reported low levels of subjective stress before sleep in the night before and the night after the flight. Even so, future studies should focus on more in-depth stress evaluations, including both questionnaires and cortisol measurements during daytime, to investigate their link with sleep changes during the night.

An interesting non-linear relation between pre-existing sleep problems and objectively affected sleep features after the parabolic flight seems to indicate that those with more sleep problems have less affected sleep after temporary exposure to gravity changes during the day than those without pre-existing sleep problems. Future studies should aim to replicate these results in larger study samples and with longer duration sleep measurements, e.g. actigraphy measurements for several nights before and after the parabolic flights as well as polysomnography studies to investigate different sleep stages and different types of (pre-existing) sleep problems.

Our pilot study is subjected to several limitations. First, the sample size was low, and the study should be replicated in larger samples of those undergoing parabolic flights. Further, the night before the flight might not have been the most representative night for most participants. Future studies should investigate if the results for the baseline nights hold when measuring more than one night before the flight, and how the effects may be specific for sleep stages by including polysomnography (PSG). Similarly, the use of anxiety and depression scales was inconsistent across the sample, with a small subgroup completing the HADS and another subgroup completing the BAI, which hampered the inclusion of this factor in the analyses.

Additionally, information about events before, during and after the parabolic flight was not available, so we could not exclude other factors such as stress during the flight in these

analyses. However, the lack of changes in subjective stress before and after the flight indicate that variability may not have been large on this factor, and stress may not have played a major role in the current findings. Further, since entering previous experience with parabolic flights as a factor did not change the results, despite the high variability of experience between participants, the fact that the event was novel to some participants does not fully explain our findings.

A parabolic flight, though interesting as a microgravity simulation, is not representative of sustained exposure to microgravity, such as occurs in long duration missions on the international space station. It is however striking that here too, we find that sleep is affected after gravity changes, in particular since they appear in the absence of subjective sleep problems for that night. In fact, participants were under the impression they had slept better the night after the flight than the night before. Disrupted sleep after gravity change exposure here seems to be caused by micro-awakenings and involuntary movements during sleep which may have gone unnoticed to participants. Polysomnography applied in future studies should reveal in which sleep stage they occurred and whether they were accompanied by shifts to lighter stages of sleep, to reveal why disrupted sleep did not lead to an affected subjective experience.

Future research on the relationship between gravity changes and other vestibular challenges and sleep quality can shed more light on protective factors for exposure. Examining sleep stages using PSG recordings would offer a deeper understanding of the relationship between REM and NREM sleep and the effects of vestibular challenges on sleep architecture. Conducting the study over a longer period that includes multiple nights would help establish a more reliable and stable baseline for sleep patterns and better assess the impact of gravitational challenges on sleep. Incorporating objective stress measures, such as cortisol levels, would also provide a more comprehensive understanding of the physiological factors contributing to changes in sleep quality and architecture. This knowledge could lead to improved strategies for managing sleep disturbances in various gravitational environments.

References

- Altena, E., Buguet, E., Higginson, C., et al. Vestibular symptoms are related to the proportion of REM sleep in people with sleep complaints: A preliminary report. *J Vestib Res*, 2023, 33: 165–172.
- Altena, E., Daviaux, Y., Sanz-Arigita, E., et al. How sleep problems contribute to simulator sickness: Preliminary results from a realistic driving scenario. *J Sleep Res*, 2019, 28:e12677. doi: 10.1111/jsr.12677
- André, C., Tomadesso, C., de Flores, R., et al. Brain and cognitive correlates of sleep fragmentation in elderly subjects with and without cognitive deficits. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 2019, 11: 142–150.
- Beck, A.T., Brown, G., Epstein, N., Steer, R.A. An Inventory for Measuring Clinical Anxiety: Psychometric Properties. 1988a, 56: 893–897.
- Beck, A.T., Steer, R.A., Carbin, M.G. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 1988b, 8: 77–100.
- Bjelland, I., Dahl, A.A., Haug, T.T., Neckelmann, D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*, 2002, 52: 69–77.
- Breeman, S., Cotton, S., Fielding, S., Jones, G.T. Normative data for the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Qual Life Res*, 2015, 24: 391–398.
- Buysse, D.J., Reynolds, 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 Research*, 1989, 28: 193–213.
- Dharani, N.E. The role of vestibular system and the cerebellum in adapting to gravito-inertial, spatial orientation and postural challenges of REM sleep. *Medical Hypotheses*, 2005, 65: 83–89.
- Dijk, D.-J., Neri, D.F., Wyatt, J.K., et al. Sleep, performance, circadian rhythms, and light-dark cycles during two space shuttle flights. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2001, 281: R1647–R1664.
- Etard, O., Reber, A., Quarck, G., Normand, H., Mulder, P., Denise, P. Vestibular control on blood pressure during parabolic flights in awake rats. *Neuroreport*, 2004, 15: 2357–2360.
- Falck, R.S., Best, J.R., Davis, J.C., Liu-Ambrose, T. The Independent Associations of Physical Activity and Sleep with Cognitive Function in Older Adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2018, 63: 1469–1484.
- Friedl-Werner, A. Cortical Neuroplasticity and Cognition in Extreme Environments. [Doctoral Dissertation, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Normandie Université de Caen]., <http://dx.doi.org/10.17169/refubium-41763>, 2024.
- Friedl-Werner, A., Machado, M.-L., Balestra, C., et al. Impaired Attentional Processing During Parabolic Flight. *Frontiers in Physiology*, 2021, 12, <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.675426>
- Gonfalone, A. Sleep on manned space flights: Zero gravity reduces sleep duration. *Pathophysiology*, 2016, 23: 259–263.
- Gouin, J.-P., Wenzel, K., Boucetta, S., O'Byrne, J., Salimi, A., Dang-Vu, T.T. High-frequency heart rate variability during worry predicts stress-related increases in sleep disturbances. *Sleep Medicine*, 2015, 16: 659–664.
- Gundel, A., Polyakov, V.V., Zulley, J. The alteration of human sleep and circadian rhythms during spaceflight. *Journal of Sleep Research*, 1997, 6: 1–8.

- Hobson, J.A., Stickgold, R., Pace-Schott, E.F., Leslie, K.R. Sleep and Vestibular Adaptation: Implications for Function in Microgravity. *VES*, 1998, 8: 81–94.
- Hoepel, S.J.W., Jouvencel, A., van Linge, A., Goedegebure, A., Altena, E., Luik, A.I. Sleep and dizziness in middle-aged and elderly persons: A cross-sectional population-based study. *Sleep Epidemiology*, 2023, 3: 100066.
- Hughson, R.L. Recent findings in cardiovascular physiology with space travel. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2009, 169: S38–S41.
- Johns, M.W. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 1991, 14: 540–545.
- Jones, C.W., Basner, M., Mollicone, D.J., Mott, C.M., Dinges, D.F. Sleep deficiency in spaceflight is associated with degraded neurobehavioral functions and elevated stress in astronauts on six-month missions aboard the International Space Station. *Sleep*, 2022, 45: zsac006.
- Kamphuis, J., Meerlo, P., Koolhaas, J.M., Lancel, M. Poor sleep as a potential causal factor in aggression and violence. *Sleep Medicine*, 2012, 13: 327–334.
- Kanas, N. Stress, Sleep, and Cognition in Microgravity. Presented at the February 3 (2023).
- Kaplan, J., Ventura, J., Bakshi, A., Pierobon, A., Lackner, J.R., DiZio, P. The influence of sleep deprivation and oscillating motion on sleepiness, motion sickness, and cognitive and motor performance. *Autonomic Neuroscience*, 2017, 202: 86–96.
- Kim, E.-J., Dimsdale, J.E. The Effect of Psychosocial Stress on Sleep: A Review of Polysomnographic Evidence. *Behavioral Sleep Medicine*, 2007, 5: 256–278.
- Koller, D.P., Kasanin, V., Flynn-Evans, E.E., et al. Altered sleep spindles and slow waves during space shuttle missions. *npj Microgravity*, 2021, 7: 48.
- Kuriyama, K. Sleep-dependent learning and motor-skill complexity. *Learning & Memory*, 2004, 11: 705–713.
- McGregor, H.R., Hupfeld, K.E., Pasternak, O., et al. Impacts of spaceflight experience on human brain structure. *Sci Rep*, 2023, 13: 7878.
- Newman, D.B., Epel, E.S., Coccia, M., Puterman, E., Prather, A.A. Asymmetrical Effects of Sleep and Emotions in Daily Life. *Affec Sci*, 2022, 3: 307–317.
- Nicassio, P.M., Mendlowitz, D.R., Fussell, J.J., Petras, L. The phenomenology of the pre-sleep state: The development of the pre-sleep arousal scale. *Behaviour Research and Therapy*, 1985, 23: 263–271.
- Oakley Validation with polysomnography of the Sleepwatch sleep/wake scoring algorithm used by the Actiwatch activity monitoring system. *Cambridge Neurotechnology*, 1997,.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., et al. Learned material content and acquisition level modulate cerebral reactivation during posttraining rapid-eye-movements sleep. *NeuroImage*, 2003, 20: 125–134.
- Shen, M., Frishman, W.H. Effects of Spaceflight on Cardiovascular Physiology and Health. *Cardiology in Review*, 2019, 27: 122.
- Siegel, J.M. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10: 747–753.
- Stahn, A.C., Riemer, M., Wolbers, T., et al. Spatial Updating Depends on Gravity. *Front Neural Circuits*, 2020, 14: 20.
- Steinberg, F., Kalicinski, M., Dalecki, M., Bock, O. Human Performance in a Realistic Instrument-Control Task during Short-Term Microgravity. *PLOS ONE*, 2015, 10: e0128992.
- Van Ombergen, A., Demertzi, A., Tomilovskaya, E., et al. The effect of spaceflight and microgravity on the human brain. *J Neurol*, 2017a, 264: 18–22.

- Van Ombergen, A., Wuyts, F.L., Jeurissen, B., et al. Intrinsic functional connectivity reduces after first-time exposure to short-term gravitational alterations induced by parabolic flight. *Sci Rep*, 2017b, 7: 3061.
- Walker, M.P., Stickgold, R., Alsop, D., Gaab, N., Schlaug, G. Sleep-dependent motor memory plasticity in the human brain. *Neuroscience*, 2005, 133: 911–917.
- Yang, G., Lai, C.S.W., Cichon, J., Ma, L., Li, W., Gan, W.-B. Sleep promotes branch-specific formation of dendritic spines after learning. *Science*, 2014, 344: 1173–1178.

Funding:

This work was supported by CNES (Centre National d'Etudes Spatiales, France), focused on observations with parabolic flights, within the VP-167 campaign, by the European Space Agency and by the German Aerospace Center through grant 50WB1915.

Data availability declaration:

Sharing data compromises local ethical standards or legal requirements.

Competing interests:

None of the co-authors have a conflict of interest.

ABSTRACT

With the growing numbers of older people in our societies, we need to better understand the risk factors of morbidity and mortality. We took an interest in a modifiable risk factor of neurodegenerative diseases, the sleep-wake cycle. The main objective of this thesis was to determine how disturbances in the sleep and sleep-wake cycle can constitute factors of brain vulnerability. We used a combination of ecological measurements of the sleep-wake cycle and multimodal imaging collected from cohorts of French and Dutch volunteers in order to comprehensively understand the relationship between the sleep-wake cycle and brain health.

We first showed the complementarity of objective and subjective methods (actimetry and PSQI) to assess the quality and duration of sleep. But in a cohort of French older people, living in the countryside, the subjective measure of sleep problems was peculiar and was positively correlate with cognitive abilities, contradicting the literature. Establishing a need to use objective measure of sleep in this kind of population. By studying the links between sleep quality and self-reported frequency of dizziness, we were able to observe that poor subjective sleep quality was significantly linked to the prevalence of dizziness while no link was observed with objective measures of sleep.

Then we demonstrated that day-to-day variability in the objective quality of sleep at the start of the night was linked to a greater accumulation of amyloid beta proteins in the brain of elderly subjects without cognitive disorders. These results could result from a lower clearance efficiency of the glymphatic system in subjects with variable sleep.

Finally, by evaluating the evolution of actimetric parameters seven years apart, we observed that the quality of sleep of people over 70 years old remains stable while the quality of their sleep-wake cycle deteriorates. Furthermore, we observed that this degradation was linked to smaller volumes of the anterior hippocampus, a structure that is particularly vulnerable in aging. We did not observe a link between the degradation of the sleep-wake cycle and functional connectivity of this structure.

All of our results suggest that the day-to-day variability of sleep and of the sleep-wake cycle seem to be good predictors of markers of more advance brain aging, through their link with two of the prodromal markers of Alzheimer's disease, cerebral amyloid burden and hippocampal atrophy.

KEYWORDS

Sleep, Sleep-wake cycle, MRI, Actimetry

RÉSUMÉ

Avec le nombre croissant de personnes âgées dans nos sociétés, nous devons mieux comprendre les facteurs de risque de morbidité et de mortalité. Nous nous sommes intéressés à un facteur de risque modifiable des maladies neurodégénératives, le cycle veille-sommeil. L'objectif principal de cette thèse était de déterminer comment les perturbations du sommeil et du cycle veille-sommeil peuvent constituer des facteurs de vulnérabilité cérébrale. Nous avons utilisé une combinaison de mesures écologiques du cycle veille-sommeil et d'imagerie multimodale collectées auprès de cohortes de volontaires français et néerlandais afin de comprendre de manière exhaustive la relation entre le cycle veille-sommeil et la santé cérébrale.

Nous avons d'abord montré la complémentarité des méthodes objectives et subjectives (actimétrie et PSQI) pour évaluer la qualité et la durée du sommeil. Mais dans une cohorte de personnes âgées françaises vivant à la campagne, la mesure subjective des problèmes de sommeil était particulière, elle était positivement corrélée aux capacités cognitives, allant à l'encontre la littérature. Cela souligne la nécessité d'utiliser une mesure objective du sommeil dans ce type de population. En étudiant les liens entre la qualité du sommeil et la fréquence auto-déclarée des vertiges, nous avons pu observer que la mauvaise qualité subjective du sommeil était significativement liée à la prévalence des vertiges, tandis qu'aucun lien n'était observé avec les mesures objectives du sommeil.

Ensuite, nous avons démontré que la variabilité jour à jour de la qualité objective du sommeil en début de nuit était liée à une plus grande accumulation de protéines bêta-amyloïdes dans le cerveau de sujets âgés sans troubles cognitifs. Ces résultats pourraient résulter d'une efficacité de clairance moindre du système glymphatique chez les sujets ayant un sommeil variable.

Enfin, en évaluant l'évolution des paramètres actimétriques sept ans plus tard, nous avons observé que la qualité du sommeil des personnes de plus de 70 ans reste stable tandis que leur cycle veille-sommeil se détériore. De plus, nous avons observé que cette dégradation était liée à des volumes plus petits de l'hippocampe antérieur, une structure particulièrement vulnérable au vieillissement. Nous n'avons pas observé de lien entre la dégradation du cycle veille-sommeil et la connectivité fonctionnelle de cette structure.

L'ensemble de nos résultats suggère que la variabilité jour à jour du sommeil et celle du cycle veille-sommeil, semblent être de bons prédicteurs des marqueurs d'un vieillissement cérébral plus marqué, au travers de leur lien avec deux des marqueurs prodromaux de la maladie d'Alzheimer, la charge amyloïde cérébrale et l'atrophie hippocampique.

MOTS-CLÉS

Sommeil, Cycle veille-sommeil, IRM, Actimétrie

