

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ – LILLE 2
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2013

**THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**ÉTUDE POLYSOMNOGRAPHIQUE CHEZ DES PATIENTS AYANT
DES TROUBLES COGNITIFS LÉGERS : SUIVI LONGITUDINAL SUR
DEUX ANS.**

**Présentée et soutenue publiquement le Mardi 24 Septembre 2013
au Pôle Recherche de la Faculté
Par Anne-Sophie BIGO**

Jury

Président : Monsieur le Professeur Philippe Derambure

Assesseurs : Madame le Professeur Florence Pasquier
Madame le Docteur Stéphanie Bombois

Directrice de la Thèse : Madame le Docteur Christelle Monaca

TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION.....	1
1.1	DÉFINITION.....	2
1.1.1	LE SOMMEIL NORMAL.....	2
1.1.2	LES TROUBLES DU SOMMEIL.....	9
1.1.2.1	LE SYNDROME D'APNEES DU SOMMEIL.....	9
1.1.2.2	LE SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS.....	12
1.1.2.3	LES MOUVEMENTS PERIODIQUES DES JAMBES.....	14
1.1.2.4	L'INSOMNIE.....	14
1.1.2.5	LES TROUBLES DU COMPORTEMENT EN SOMMEIL PARADOXAL..	17
1.1.3	LES FONCTIONS COGNITIVES.....	18
1.1.4	LES TROUBLES COGNITIFS.....	18
1.1.5	LES TROUBLES COGNITIFS LEGERS.....	19
1.2	HYPOTHÈSE PHYSIOPATHOLOGIQUE DU MCI.....	20
1.3	ROLE DU SOMMEIL DANS LES PROCESSUS COGNITIFS.....	21
1.3.1	SYNDROME D'APNÉES DU SOMMEIL ET COGNITION.....	23
1.3.2	SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS ET COGNITION.....	24
1.3.3	EFFETS DE LA DETTE DE SOMMEIL SUR LA COGNITION.....	24

2.	OBJECTIF DE L'ETUDE	25
3.	PATIENTS ET MÉTHODES.....	25
3.1	PATIENTS.....	25
3.1.1	CRITERES D'INCLUSION.....	26
3.1.2	CRITERES D'EXCLUSION.....	26
3.2	MÉTHODES.....	27
3.2.1	ÉVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE.....	27
3.2.2	ÉVALUATION DU SOMMEIL.....	29
3.3	ANALYSES STATISTIQUES.....	30
4.	RÉSULTATS.....	31
4.1	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS.....	31
4.1.1	A L'INCLUSION.....	31
4.1.2	DEUX ANS PLUS TARD.....	31
4.2	CARACTÉRISTIQUES NEUROPSYCHOLOGIQUES DES PATIENTS.....	33
4.2.1	A L'INCLUSION.....	33
4.2.2	DEUX ANS PLUS TARD.....	33

4.3	CARACTÉRISTIQUES DES TROUBLES DU SOMMEIL.....	35
4.3.1	A L'INCLUSION.....	35
4.3.2	DEUX ANS PLUS TARD.....	35
4.4	LIEN ENTRE COGNITION ET SYNDROME D'APNÉE DU SOMMEIL.....	37
5.	DISCUSSION ET PERSPECTIVES.....	38

GLOSSAIRE

AASM : american academy of sleep medicine
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens
AMM : autorisation de mise sur le marché
AVC : accident vasculaire cérébral
EEG : électroencéphalogramme
EOG : électrooculogramme
EMG : électromyogramme
HTA : hypertension artérielle
IMC : indice de masse corporelle
MA : maladie d'Alzheimer
MCI : mild cognitive impairment ou troubles cognitifs légers
MPJ : mouvements périodiques des jambes
OAM : orthèse d'avancement mandibulaire
PPC : pression positive continue
PSG : polysomnographie
REM : Rapid eye movements
SAS : syndrome d'apnées du sommeil
SJSR : syndrome des jambes sans repos
TCSP : troubles du comportement en sommeil paradoxal
TILE : tests itératifs de latence d'endormissement
VAS : voies aériennes supérieures
VNI : ventilation non invasive

1. INTRODUCTION

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer (1). Nous avons montré récemment que le traitement du syndrome d'apnées du sommeil (SAS) par ventilation chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer ralentissait leur déclin cognitif (2).

Dépister et prendre en charge précocement ces troubles du sommeil pourrait donc ralentir l'évolution de la maladie.

De plus il a été démontré que les patients ayant des troubles cognitifs légers présentent un risque élevé de progression vers la démence et notamment vers la maladie d'Alzheimer (3).

Il est donc nécessaire d'aller rechercher au plus tôt les troubles du sommeil chez ces patients. L'étude réalisée en 2006 par le centre de la mémoire de Lille en association avec le service de neurophysiologie clinique sur la prévalence des troubles du sommeil et leur influence sur le profil cognitif dans une cohorte de 65 patients MCI (Mild Cognitive Impairment ou Troubles cognitifs légers) a retrouvé une prévalence très élevée de troubles du sommeil chez ces patients. 84,6% des patients avaient un SAS (Syndrome d'Apnées du Sommeil), 30,8% avaient un syndrome des jambes sans repos et 36,9% avaient des mouvements périodiques des jambes.

36 patients avaient un MCI amnésique et 39 un MCI non amnésique.

Cette étude n'avait pas montré d'association statistique significative entre un sous-type cognitif et les troubles du sommeil ou les différents paramètres polysomnographiques .

Dans ce travail, nous analysons le devenir à 2 ans de ces modifications du sommeil et de la cognition chez ces patients ayant des troubles cognitifs légers.

1.1 DÉFINITION

1.1.1 SOMMEIL NORMAL

Le sommeil est défini comme un état réversible (ce qui le distingue du coma) caractérisé par une diminution des perceptions et des relations avec l'environnement. Il est produit activement et cycliquement par le cerveau et s'accompagne de modifications de l'activité cérébrale, du comportement et du contrôle physiologique (4).

Le sommeil représente plus d'un tiers de notre vie.

Le sommeil est une fonction vitale : il participe au maintien de la vigilance lors de l'éveil, au maintien de la température corporelle tout au long des 24 heures, à la reconstitution des stocks énergétiques de nos cellules, à la régulation du métabolisme glucidique, à la production d'hormones, à la stimulation des défenses immunitaires, au mécanisme d'apprentissage et de mémorisation, à la régulation de l'humeur et du stress.

L'homme dort en moyenne 7,5 heures par jour avec une variabilité importante d'un individu à l'autre.

Le sommeil est divisé en sommeil lent et en sommeil paradoxal.

Le sommeil lent et le sommeil paradoxal se répartissent en plusieurs stades selon la classification de Rechtschaffen et Kales, révisée récemment par Silber en 2007 (5).

Le sommeil lent (No REM sleep) :

- Stade 1 : Sommeil lent léger 1 (N1)
- Stade 2 : Sommeil lent léger 2 (N2)
- Stade 3 : Sommeil lent profond (N3)

Le sommeil paradoxal (REM sleep) (SP ou R)

Ces différents stades sont définis par des modifications spécifiques de l'électroencéphalogramme (EEG), du tonus musculaire (EMG) et des mouvements oculaires (EOG) qui sont enregistrées lors d'une polysomnographie (PSG).

L'éveil (figure 1)

Il se définit à l'EEG par un rythme rapide, le rythme alpha (8 à 13 Hertz).

A l'EOG, on retrouve soit des mouvements oculaires de lecture soit des mouvements oculaires rapides irréguliers.

L'EMG est variable mais plus ample que pendant le sommeil.

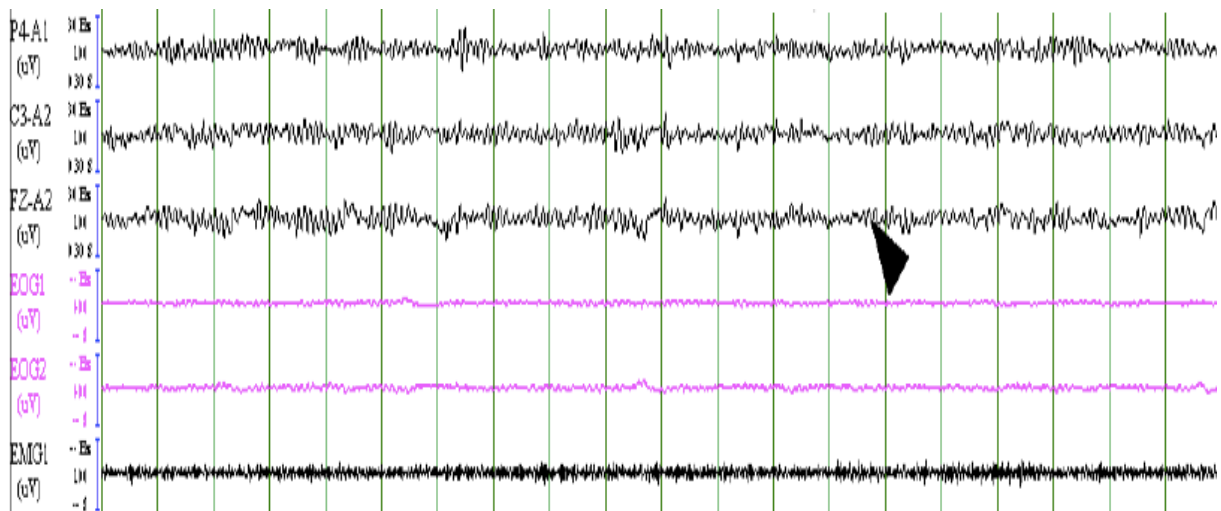


Figure 1: exemple de tracé de 30 secondes d'éveil avec les 3 premières lignes du tracé représentant l'EEG, les 2 lignes du tracé suivantes l'EOG et la dernière ligne du tracé l'EMG.

Le stade 1 : sommeil lent léger 1 (N1) (figure 2)

Sur l'EEG, l'amplitude est faible, on retrouve des fréquences mixtes de 4 à 7 Hertz et des pointes au vertex.

Sur l'EOG, les mouvements oculaires sont lents, réguliers, sinusoïdaux.

Une activité musculaire est présente, généralement plus faible qu'en éveil.

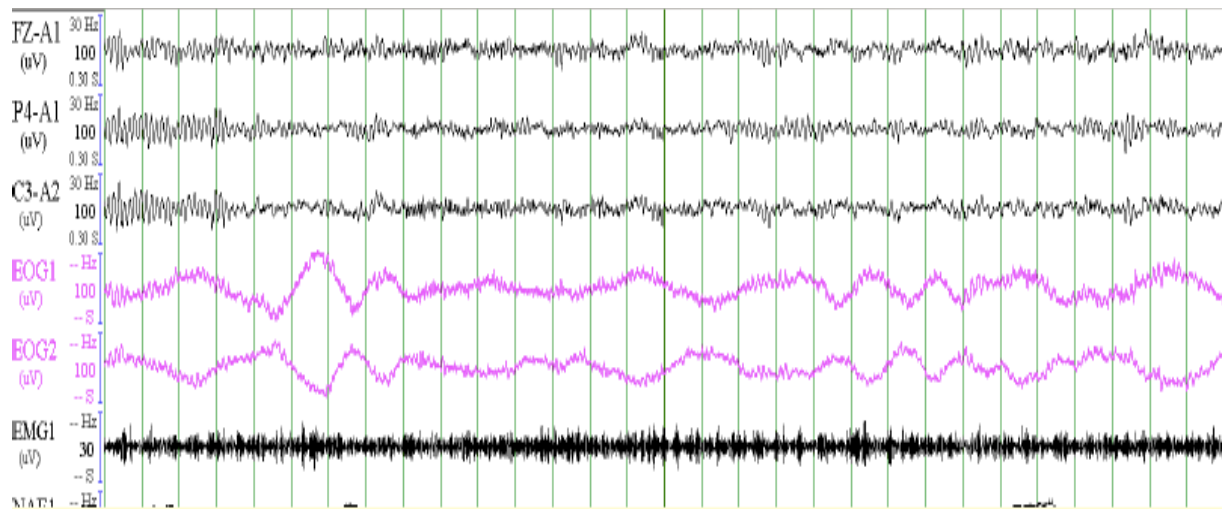


Figure 2 : exemple de tracé de 30 secondes de N1, les 3 premières lignes du tracé représentent l'EEG, les 2 lignes du tracé suivantes l'EOG et la dernière l'EMG.

Le stade 2 : sommeil lent léger 2 (N2) (figure3)

On retrouve à l'EEG des fréquences mixtes avec des complexes K isolés ou des fuseaux (spindles) (train d'ondes rapides de 11 à 16 Hertz).

Il n'y a pas d'activité particulière au niveau de l'EOG.

Une activité EMG est présente, variable, souvent diminuée.

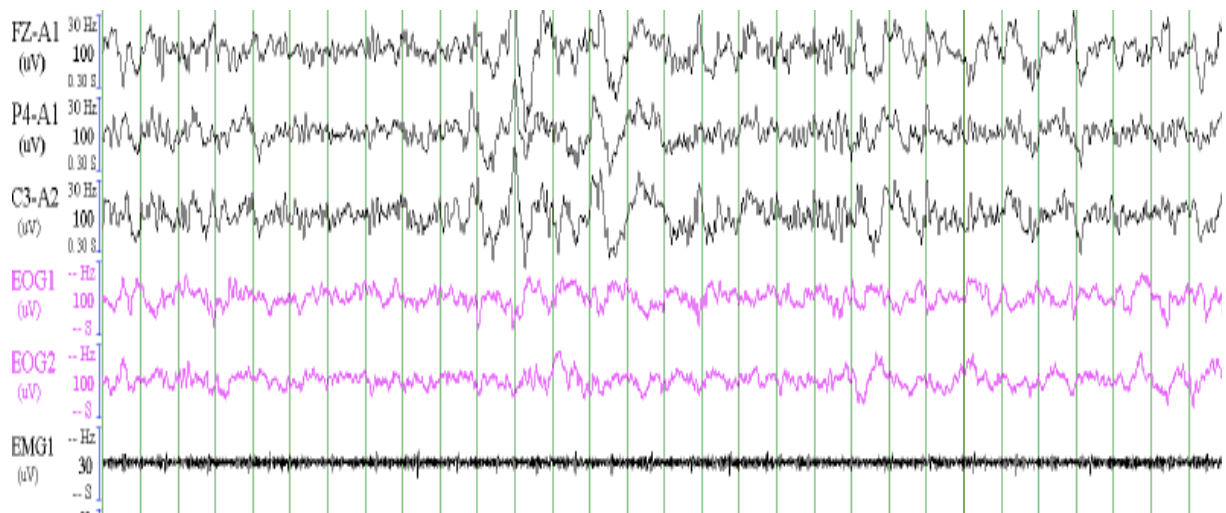


Figure 3 : exemple de tracé de 30 secondes de N2, les 3 premières lignes du tracé représentent l'EEG, les 2 lignes du tracé suivantes représentent l'EOG et la dernière l'EMG.

Le stade 3 : sommeil lent profond (N3) (figure 4)

Au niveau de l'EEG, on retrouve une activité à ondes lentes (0,5 à 2 Hertz).

Aucune activité spécifique n'est retrouvée à l'EOG.

Il existe une faible activité à l'EMG.

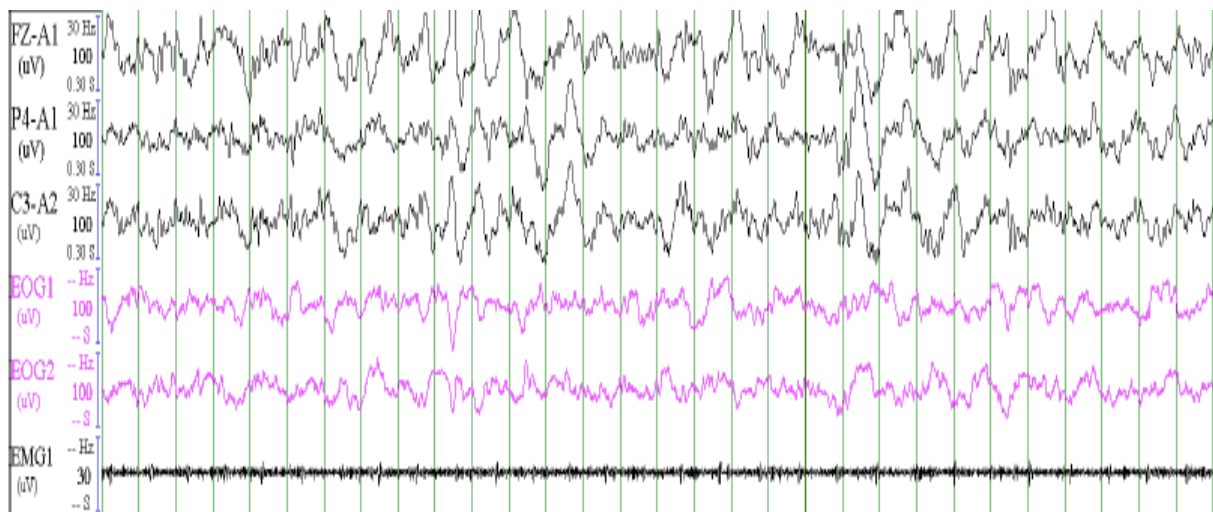


Figure 4 : exemple de tracé de 30 secondes de N3, les 3 premières lignes du tracé représentent l'EEG, les 2 lignes suivantes représentent l'EOG et la dernière l'EMG.

Le sommeil paradoxal (figure 5)

A l'EEG, il y a des fréquences mixtes de faible amplitude, un rythme alpha de fréquence souvent inférieure à 1 à 2 Hertz de la fréquence d'éveil et des ondes thêta en dents de scie.

Sur l'EOG on retrouve des mouvements oculaires rapides, en salve.

Sur l'EMG, il y a un tonus faible souvent inférieur à tous les autres stades (le plus bas de tout l'enregistrement).

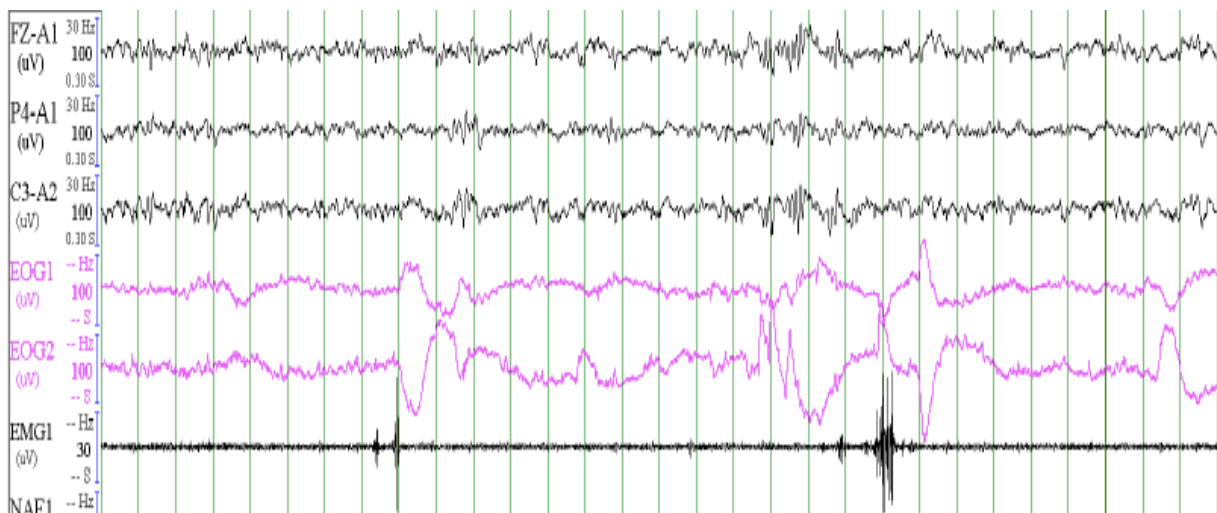


Figure 5 : exemple de tracé de 30 secondes de SP, les 3 premières lignes du tracé représentent l'EEG, les 2 lignes suivantes représentent l'EOG et la dernière l'EMG.

Le sommeil est constitué de plusieurs cycles composés de sommeil lent léger, profond et paradoxal. Un cycle dure environ 90 minutes.

En moyenne sur une nuit, le sommeil lent représente 75 à 80 % dont 2 à 5 % de stade N1, 45 à 55% de stade N2 et 18 à 25 % de stade N3.

Le sommeil paradoxal représente 20 à 25% du temps total de sommeil.

Chez un adulte jeune et sans trouble du sommeil, le sommeil lent profond est surtout présent en début de nuit et diminue en fin de nuit. Le sommeil paradoxal est à l'inverse, peu présent en début de nuit et augmente en fin de nuit.

Régulation du sommeil

Le rythme veille-sommeil est sous contrôle de l'horloge circadienne et du processus homéostatique.

Le processus homéostatique réalise un équilibre entre le temps de sommeil et le temps de veille : au fur et à mesure de la journée la pression de sommeil augmente jusqu'à un maximum où survient l'endormissement. Cette pression diminue donc pendant le sommeil jusqu'à disparaître pour provoquer l'éveil.

La régulation circadienne est due à un oscillateur interne cérébral ajusté par l'alternance jour nuit. L'horloge circadienne est située dans les noyaux supra chiasmatiques de l'hypothalamus. Cette régulation est faite par l'action de synchroniseurs qui vont régler les rythmes circadiens sur l'alternance jour nuit dont un des plus marquants est la mélatonine. La sécrétion de la mélatonine est nocturne et est sous l'influence du cycle lumière obscurité. D'autres facteurs interviennent sur l'horloge circadienne comme les rythmes sociaux : horaire de travail, repas, transport qui permettent à l'individu de se mettre en phase avec l'environnement.

La durée du sommeil nécessaire pour une bonne récupération dépend des besoins en sommeil de chaque individu. On définit ainsi plusieurs groupes de patients:

Les courts dormeurs (moins de 6h30 par nuit)

Les moyens dormeurs (entre 7h et 9h par nuit)

Les longs dormeurs (plus de 9h par nuit).

1.1.2 LES TROUBLES DU SOMMEIL

Les troubles du sommeil en population générale sont fréquents : 2 à 5 % d'apnéiques, 8,5% de syndrome des jambes sans repos, près de 20 % d'insomniaques chroniques...

1.1.2.1 LE SYNDROME D'APNÉES DU SOMMEIL

Ce trouble du sommeil affecte environ 4% des hommes et 2% des femmes et est plus fréquent après 50 ans (6).

Le SAS résulte de collapsus pharyngés au cours du sommeil. L'anatomie, la résistance et le contrôle de l'activité musculaire des voies aériennes supérieures (VAS) ainsi que l'obésité sont les principaux responsables de la collapsibilité du pharynx.

Ces apnées et hypopnées vont provoquer une hypoxie entraînant des micro-éveils permettant de reprendre une inspiration efficace. Ces micro-éveils désorganisent le sommeil qui ne devient plus récupérateur.

Il est défini par la présence pendant le sommeil d'événements respiratoires anormaux associés à des signes cliniques (7).

Les événements respiratoires sont :

- des apnées caractérisées par un arrêt du flux aérien naso-buccal d'une durée minimale de 10 secondes (8) :

- de type obstructive : persistance des efforts ventilatoires.

- de type centrale : absence d'effort ventilatoire

- de type mixte : l'apnée débute comme une apnée centrale et se termine avec des efforts ventilatoires.

- des hypopnées définies par une diminution de plus de 50% du signal de débit par rapport au niveau de base ou par une diminution de moins de 50% ou un aspect de plateau inspiratoire associé à un microéveil et/ou une désaturation de plus de 3% pendant au moins 10 secondes (9).

Après avoir relevé les événements respiratoires sur la PSG, on calcule l'IAH ou Index Apnée Hypopnée (nombre d'événements respiratoires divisé par la durée du sommeil). Quand le patient présente plus de 5 apnées-hypopnées par heure de sommeil, on dit qu'il y a un syndrome d'apnées du sommeil (SAS).

Selon la Conférence de Chicago de l'AASM en 1999 :

Si l'IAH est entre 5 et 15, le SAS est léger

Si l'IAH est entre 15 et 30, le SAS est modéré

Si l'IAH est supérieur ou égal à 30, le SAS est sévère.

80% des SAS sont de type obstructif, le reste est de type central.

Le diagnostic des événements respiratoires se fait soit par polygraphie ventilatoire, soit par PSG.

Les recommandations indiquent qu'une polygraphie ventilatoire peut être proposée en première intention en cas de présomption clinique de SAS en l'absence d'argument pour une autre pathologie du sommeil (en cas de résultat discordant, il est recommandé de réaliser une PSG) et de prioriser une PSG chez des patients avec suspicion clinique de SAS présentant une somnolence diurne sévère et/ou des comorbidités cardiovasculaires ou respiratoires sévères et/ou une activité à risque accidentel (10).

Les signes cliniques sont :

- Une somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs
- Un ronflement sévère et quotidien (quasi constant dans le SAS)
- Des sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil
- Des éveils répétés pendant le sommeil
- Une sensation de sommeil non récupérateur
- Une fatigue diurne
- Des difficultés de concentration
- Une nycturie (supérieure à 1 miction par nuit)
- Des pauses constatées par l'entourage
- Un sommeil agité

- Des sueurs nocturnes
- Une insomnie (plus rare)
- Une asthénie au réveil
- Des céphalées matinales
- Des troubles de l'humeur
- Une perte de la libido

Les facteurs favorisant le SAS sont les suivants :

- l'obésité à prédominance viscérale
- un cou court, volumineux
- des anomalies ORL : hypertrophie du voile du palais, de la luette, de la langue, des amygdales ; rétromandibulie ; rétromaxillie
- des pathologies vasculaires associées : hypertension artérielle (HTA), accident vasculaire cérébral (AVC), insuffisance coronaire
- des pathologies endocriniennes : diabète, acromégalie, hypothyroïdie

Le SAS a des conséquences graves : HTA, coronaropathie, accident vasculaire cérébral, diabète, obésité, retentissement cognitif.

Il existe plusieurs traitements pour le SAS en fonction de sa gravité et de la tolérance des traitements par les patients (11):

- La PPC (pression positive continue) : appareil envoyant une pression d'air continue à travers un masque et agissant comme une attelle pneumatique en empêchant la fermeture des VAS pendant le sommeil.
Il existe plusieurs types de PPC adaptées aux différents types de SAS : PPC constante, autoPPC, ventilation servo-adaptée.
- L'OAM (orthèse d'avancement mandibulaire) : gouttière mandibulaire permettant d'avancer la mandibule pendant la nuit et ainsi d'empêcher la fermeture des VAS (12).
- Les traitements chirurgicaux permettant de corriger les anomalies ORL des patients favorisant les SAS.
- Il existe également des SAS positionnels, notamment quand les patients dorment sur le dos, pour lequel des dispositifs empêchant le décubitus dorsal sont réalisés.

1.1.2.2 LE SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS

Quatre critères sont nécessaires pour définir ce syndrome (13):

- Les troubles sensitifs souvent difficiles à définir par le patient: sensation d'inconfort, paresthésies, sensation pénible avec besoin de bouger la jambe ou la cheville (14)
- survenant au repos
- majorés en soirée ou la nuit (15)
- calmés transitoirement par la marche ou les mouvements.

Il touche 8,5% de la population adulte française (16).

Il existe des critères permettant d'aider au diagnostic lorsque la description des troubles par le patient n'est pas claire:

- Antécédents familiaux
- Réponse positive aux agents dopaminergiques
- Présence de mouvements périodiques du sommeil

L'évolution est souvent chronique et progressive.

L'examen clinique est normal dans les formes idiopathiques et familiales.

La plainte de sommeil est fréquente chez les patients les plus touchés.

Les symptômes associés sont :

- Insomnie : 43%
- Somnolence : 30% ont un score d'Epworth supérieur à 10
- Troubles de l'humeur
- Altération de la qualité de vie (17)
- Mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil: 80% des cas
- Mouvements périodiques d'éveil
- Troubles cognitifs
- Conséquences cardio vasculaires

Les mouvements des jambes en éveil sont volontaires pour calmer la sensation ou involontaires (spécifiques). Pendant le sommeil, les mouvements sont involontaires, périodiques mais non spécifiques.

Le SJSR peut être secondaire à une carence martiale (ferritinémie inférieure à 75 microgrammes par litre) (18). Il faut donc réaliser un bilan ferrique chez tout patient présentant ces symptômes.

La physiopathologie du SJSR est complexe et partiellement connue. Sont mis en jeu une part génétique (19), un trouble du transfert transmembranaire du fer et un dysfonctionnement dopaminergique (20). Le SJSR n'annonce pas une maladie de Parkinson.

Traitement :

- Limiter les facteurs de risques :
 - Réduire voire supprimer les antidépresseurs, les neuroleptiques, les antihistaminiques de type phénothiazines quand cela est possible.
 - Obtenir une ferritinémie supérieure à 75 microgrammes par litre par supplémentation orale en fer
 - Conseiller des heures de coucher et de lever régulières
 - Diminuer la consommation de café, thé et vin blanc

- Traitements médicamenteux :
 - Agonistes dopaminergiques (21)(ropinirole, pramipexole, rotigotine), à prescrire si le SJSR est sévère ou très sévère, en expliquant au patient les éventuels effets secondaires : syndrome d'augmentation (22), syndrome de dysrégulation dopaminergique
 - Antiépileptiques (pas d'AMM)
 - Opiacés (pas d'AMM)

1.1.2.3 LES MOUVEMENTS PERIODIQUES DES JAMBES (MPJ)

Les mouvements périodiques des jambes (MPJ) surviennent pendant le sommeil. Quand ils sont associés à un syndrome des jambes sans repos, ils surviennent généralement en début de nuit. Leur fréquence est élevée en stade 1 et 2, ralentie en stade 3. Les MPJ sont plus rares, moins amples et plus irréguliers en sommeil paradoxal.

Ils sont mis en évidence par l'enregistrement polysomnographique.

Les MPJ sont souvent des mouvements de dorsiflexion du gros orteil ou du pied et plus rarement une flexion de la jambe ou de la cuisse. Ils sont stéréotypés, souvent une jambe puis l'autre ou les deux en même temps et reviennent à intervalles semi réguliers (7).

Les MPJ sont retrouvés chez 80% des sujets avec un SJSR. Mais si on trouve des MPJ par hasard lors d'un enregistrement, ils ne seront associés avec un SJSR que dans 30% des cas (23). Ils peuvent être « physiologiques » (ils augmentent avec l'âge et sont plus fréquents chez les caucasiens que chez les africains)(24).

Ils sont également présents chez les narcoleptiques (25) et lors des syndromes d'apnées du sommeil traités (26).

Leurs éventuelles conséquences sur le sommeil, sur la vigilance et sur le système cardio vasculaire restent actuellement très controversées.

1.1.2.4 L'INSOMNIE

Selon la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-2), l'insomnie est définie par :

- La présence d'au moins un des troubles du sommeil suivant :
 - o difficultés d'endormissement (mettre plus de 30 minutes pour s'endormir)
 - o réveils nocturnes ou trouble du maintien du sommeil (2 à 3 réveils par nuit avec difficultés pour se rendormir)
 - o réveils précoces (se réveiller au moins 1 heure avant l'heure choisie)
 - o sensation de sommeil non récupérateur
- au moins 3 fois par semaine
- depuis au moins 1 mois

- avec répercussion sur le fonctionnement diurne : fatigue ou malaise ; troubles de l'attention, de la concentration, de mémoire ; troubles de l'humeur, irritabilité ; somnolence diurne excessive ; diminution de la motivation, de l'énergie, des initiatives ; erreurs ou accidents au travail ou lors de la conduite ; tensions, céphalées, troubles gastro-intestinaux en rapport avec la perte du sommeil ; préoccupations et inquiétudes par rapport au sommeil.

Elle peut être transitoire ou chronique.

Elle touche 1 français sur 5. 9% des insomnies sont sévères (27).

Il y a diverses étiologies à l'insomnie :

- les insomnies primaires : psychophysiologiques
mauvaise impression subjective du sommeil
- les insomnies secondaires : organiques
pathologies spécifiques du sommeil
psychiatriques (les plus fréquentes)

- Insomnies primaires :

L'insomnie psychophysiologique n'a pas de cause. Elle apparaît souvent après une période d'insomnie dont la cause est connue, mais l'insomnie persiste alors que la cause a disparu par un mécanisme de conditionnement qui s'auto entretient par la peur de ne pas dormir.

- Insomnies secondaires :

L'insomnie est souvent secondaire à une mauvaise hygiène de sommeil : horaires de coucher et de levers irréguliers ; siestes prolongées, levers tardifs ; télévision dans la chambre, atmosphère surchauffée, activités le soir, prise d'excitants .

Elle peut survenir également en altitude, lors de changements d'habitude, de rituels ou suite à des événements de vie.

Le plus fréquemment l'insomnie est associée à des troubles psychiatriques (28) : troubles anxieux, phobiques, obsessionnels compulsifs, thymiques.

L'insomnie est également secondaire à des pathologies spécifiques du sommeil : le syndrome des jambes sans repos, les mouvements périodiques du sommeil, le syndrome d'apnées du sommeil.

Elle peut être aussi due à des affections organiques :

- neurologiques : AVC, traumatisme crânien, infection (29), pathologies neurodégénératives, telles la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer
- respiratoires : asthme, insuffisance respiratoire chronique
- cardiaques : insuffisance cardiaque, troubles du rythme
- métaboliques, endocriniennes : insuffisance rénale (30), dysthyroïdies
- reflux gastro-oesophagien (31)

Enfin l'insomnie peut être secondaire à la prise de médicaments : antidépresseurs, Beta2 mimétiques, corticoïdes, hormonothérapie thyroïdienne,...

Le diagnostic de l'insomnie est clinique. Néanmoins, on peut utiliser un agenda du sommeil, une actimétrie pour s'aider et notamment pour décider du traitement à mettre en œuvre. Très rarement, on réalise une polysomnographie.

Les conséquences de l'insomnie consistent en une altération du fonctionnement diurne, physique, psychique et social, indépendamment des comorbidités éventuelles. Elle induit une qualité de vie globalement comparable à celle des personnes ayant une maladie chronique.

Les insomniaques auraient un risque accru d'accidents de la route et d'accidents du travail, notamment en raison des effets résiduels des hypnotiques et de la dette de sommeil.

Le traitement de l'insomnie est avant tout une bonne hygiène du sommeil.

Ensuite selon les causes de l'insomnie et selon les patients, on pourra instaurer soit un traitement médicamenteux (antidépresseurs, Z drugs, benzodiazépines) soit une prise en charge non médicamenteuse comme la chronothérapie, les thérapies cognitivo-comportementales, la relaxation, la restriction de sommeil (du temps passé au lit), le contrôle du stimulus (32).

1.1.2.5 LES TROUBLES DU COMPORTEMENT EN SOMMEIL PARADOXAL

Selon la classification internationale des troubles du sommeil, les troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) se définissent par :

- un sommeil paradoxal sans atonie confirmé par la présence en polysomnographie d'une augmentation de l'activité musculaire du mentonnier ou d'une augmentation de l'activité phasique du mentonnier ou des muscles des membres
- au moins un de ces deux critères : présence dans l'anamnèse de comportements moteurs pendant le sommeil de nature dangereuse ou pouvant devenir dangereuse, ou perturbant le sommeil ; ou présence de comportements anormaux en sommeil paradoxal sur la vidéo en polysomnographie
- l'absence d'activité épileptique en sommeil paradoxal
- l'absence d'autres explications : somnambulisme, rythmies, SAS, dystonie paroxystique, hallucinations hypnopompiques, pathologies psychiatriques, médicaments, drogues.

Les TCSP donnent lieu à des comportements involontaires surprenants ou parfois violents. Ils sont souvent (mais pas toujours) en rapport avec le contenu d'un rêve éventuel. Les mouvements typiques sont brusques, brutaux et bruyants, ce qui est potentiellement dangereux pour le patient ou son partenaire. Le risque d'accident est réel et se repère à l'interrogatoire car le sujet a souvent mis en place des mesures protectrices préventives.

En dehors de la nuisance qu'ils occasionnent pour l'entourage, ces troubles peuvent être à l'origine d'un déficit de sommeil et donc entraîner une somnolence diurne excessive.

Les TCSP peuvent être des signes annonciateurs de maladies dégénératives (33), notamment les synucléinopathies telles que la maladie de Parkinson (34), l'atrophie multi systématisée (35), la démence à corps de Lewy (36).

Les TCSP sont dus à une lésion au niveau du locus subcoeruleus.

Le traitement des TCSP est avant tout de sécuriser l'environnement du lit. On peut également supprimer les antidépresseurs ou introduire du clonazépam ou de la mélatonine.

1.1.3 LES FONCTIONS COGNITIVES

Elles regroupent :

- la mémoire
- le langage
- les praxies (troubles de la programmation et de la réalisation des gestes, non explicables par un déficit sensitif ou moteur)
- lesgnosies (faculté de reconnaissance dans une modalité)
- les fonctions exécutives (capacité de planification, de jugement et de prise de décision, d'auto-surveillance et de flexibilité ; capacité à avoir une pensée abstraite)
- l'orientation
- l'attention
- le jugement et le raisonnement
- les fonctions visuo-spatiales

1.1.4 LES TROUBLES COGNITIFS

C'est une atteinte des fonctions cognitives.

Ils comprennent :

- Le vieillissement cognitif normal : ralentissement du traitement de l'information, sensibilité à l'interférence, difficultés d'accès aux noms propres, sans retentissement dans la vie quotidienne.
- Le retard mental, la carence sociale et d'instruction.
- Les atrophies focales ou lobaires.
- Le syndrome confusionnel.
- Le syndrome dépressif.
- Les troubles anxieux.
- Les démences, elles associent (37):
 - . une altération cognitive détectée et diagnostiquée par l'histoire de la maladie rapportée par le patient et/ou par un témoin bien informé, et une évaluation cognitive objective impliquant au moins deux des domaines suivants : la mémoire, le raisonnement et le traitement de tâches complexes, les aptitudes visuo-spatiales et le langage,

- . un changement de caractère par rapport à la personnalité antérieure,
- . des symptômes cognitifs et comportementaux qui interfèrent avec le travail ou avec les activités sociales, représentent un déclin par rapport aux niveaux de fonctionnement antérieur et ne sont pas expliqués par un état confusionnel ou un trouble psychiatrique majeur.

Elles sont ou non d'origine dégénérative.

Les démences dégénératives comprennent la maladie d'Alzheimer qui est une tauopathie (agrégation anormale de protéines tau intracérébrales formant des dégénérescences neurofibrillaires), la maladie à corps de Lewy qui, comme la démence parkinsonienne, est une synucléopathie (dépôt de protéines alpha-synucléine anormalement agrégées formant les corps et les neurites de Lewy), les dégénérescences lobaires fronto-temporales regroupant les variants comportementaux (démence fronto-temporale), les variants langagiers (syndrome d'aphasie progressive non fluente et la démence sémantique) et qui peuvent être associés à un syndrome cortico-basal, de paralysie supra nucléaire progressive ou de syndrome d'atteinte du 1^{er} motoneurone. Les lésions pathologiques à l'origine des dégénérescences lobaires fronto-temporales sont diverses, certaines sont des tauopathies.

Les démences non dégénératives sont la démence vasculaire, l'hydrocéphalie chronique, les démences secondaires à une infection, à des toxiques, les démences métaboliques et carencielles, tumorales, systémiques, traumatiques.

- Les troubles cognitifs légers.

1.1.5 LES TROUBLES COGNITIFS LÉGERS (MCI)

Le concept de troubles cognitifs légers (MCI) est développé par Petersen en 1997 (38). Le MCI peut représenter un stade entre le vieillissement cognitif normal et la démence.

Les critères diagnostiques du MCI (39) sont :

- une plainte cognitive : apparition de difficultés ou d'une inquiétude au sujet d'un changement cognitif, par rapport au niveau d'autrefois.

- un déficit concernant un ou plusieurs domaines cognitifs plus important que ne le voudraient l'âge et le niveau socio-éducatif : le plus souvent la mémoire, mais pas forcément (langage, fonctions exécutives, attention, fonctions visuo-spatiales), la mémoire étant le plus souvent touchée chez ceux qui évoluent vers une maladie d'Alzheimer.
- une préservation relative des activités de la vie quotidienne et de l'indépendance, malgré une gêne fonctionnelle légère pour les tâches complexes par rapport au passé.
- une absence de démence (aucune altération significative sociale, occupationnelle, professionnelle).

Les MCI sont classés en plusieurs sous-types (40):

- le MCI amnésique simple domaine ou multidomaine : MCI touchant le domaine de la mémoire. Le MCI amnésique est simple domaine quand il touche uniquement la mémoire et il est multidomaine quand il touche une ou plusieurs autres fonctions cognitives en plus de la mémoire.
- le MCI non amnésique : MCI touchant un autre domaine des fonctions cognitives que la mémoire. Il est simple domaine quand une seule fonction cognitive est atteinte, il est multidomaine lorsque plusieurs fonctions cognitives sont atteintes.

Les MCI peuvent évoluer vers une maladie d'Alzheimer, vers d'autres démences (démence à corps de Lewy, maladie de Parkinson, démence vasculaire..) ou peuvent rester stable et ne pas évoluer ou même régresser.

Les études de suivi ont montré des taux de « conversion » ou de progression vers la démence d'environ 10-15 % par an (41), (42).

Cette classification permet donc de reconnaître qu'il est possible d'identifier précocement les processus démentiels et donc de définir en particulier les symptômes évocateurs de la maladie d'Alzheimer.

Une partie des MCI peuvent représenter un stade prédéméntiel de la maladie d'Alzheimer, appelé maladie d'Alzheimer prodromale (43).

1.2 HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU MCI

La physiopathologie du MCI est très liée à celle de la maladie d'Alzheimer.

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer s'appuie sur l'histoire clinique, l'examen neuropsychologique et sur des explorations paracliniques (imagerie, biologie du liquide céphalo-rachidien (LCR)). Les dégénérescences neurofibrillaires retrouvées dans la maladie d'Alzheimer se déposent en premier au niveau du cortex entorhinal et de l'hippocampe avant de s'étendre progressivement à tout le cerveau au terme d'un processus séquentiel et hiérarchisé durant entre 10 et 20 ans. L'atrophie hippocampique et du cortex entorhinal sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) encéphalique est un marqueur précoce de la maladie d'Alzheimer et représente un facteur de risque de cette maladie chez les patients ayant un MCI. En tomographie par émission de positons (TEP) couplée à un traceur au glucose marqué au fluor, il y a des anomalies de fixation au niveau des carrefours, évocatrices de la maladie d'Alzheimer et prédictives de cette maladie chez les patients avec un MCI. De nouveaux radiotraceurs, comme l'AV-45, se lient aux plaques amyloïdes et mettent en évidence un marquage en TEP chez les patients Alzheimer, au stade prodromal et démentiel, devenant plus intense avec la progression de la maladie. Chez les patients atteints de la MA au stade de démence, on retrouve dans le liquide cérébro-spinal une diminution de la concentration du peptide amyloïde A β 1-42 et une augmentation de la concentration des peptides T-tau et P-tau. Ce profil est également présent chez les patients ayant un MCI lié à une MA (44).

1.3 ROLE DU SOMMEIL DANS LES PROCESSUS COGNITIFS

Il y a différents types de mémoire :

- La mémoire à court terme : processus actif, impliqué dans le stockage et la manipulation de l'information pendant diverses tâches cognitives. Elle est sous la dépendance du cortex préfrontal. Sa capacité est limitée à des petites quantités d'informations et à une période courte.
- La mémoire à long terme : possibilité de garder une information de quelques minutes à plusieurs années, pour des faits récents ou anciens. Elle implique les noyaux gris centraux et le cervelet.

Les processus mnésiques sont définis par :

L'encodage : processus par lequel les caractéristiques d'un stimulus ou d'un événement sont traitées et converties en une trace mnésique.

Le stockage : pour le maintien de l'information.

La récupération : ensemble des opérations permettant d'avoir accès à la trace mnésique correcte et de dériver les informations utiles à partir de cette trace.

La mémoire implicite concerne des processus inconscients.

La mémoire explicite concerne des processus d'accès conscients à l'information.

La mémoire épisodique est une mémoire personnelle : elle permet l'enregistrement d'événements liés au sujet dans un contexte temporo-spatial particulier.

La mémoire sémantique correspond aux acquisitions culturelles, indépendantes du vécu personnel.

Les études tendent à montrer qu'il y a différents sommeils pour différentes mémoires.

Certaines structures comme l'hippocampe semblent jouer un rôle majeur dans la consolidation mnésique.

Le processus de consolidation mnésique est caractérisé par deux phases : la phase de stabilisation caractérisée par le maintien des performances après un arrêt de l'entraînement qui peut être de très longue durée (protection des traces mnésiques labiles en traces durables) et la phase de gain de performance après une période d'apprentissage où la tâche n'est plus exécutée.

Un gain de performance après un sommeil a été montré dans des formes d'apprentissage procédurale de type sensoriel ou moteur : le sommeil améliore la rapidité de l'exécution de la tâche et diminue le nombre d'erreurs (45).

Il a été également montré que le sommeil lent avait un rôle facilitateur sur la mémoire déclarative (46).

Le sommeil facilite la mémoire procédurale motrice et sensorielle (discrimination visuelle et auditive). Les performances d'un apprentissage visuel sont corrélées au sommeil lent de début de nuit et au sommeil paradoxal de fin de nuit (47).

Le sommeil lent exerce plusieurs rôles dans les processus de consolidation :

- un rôle passif : en effet le sommeil lent n'est pas un état de vigilance propice aux changements plastiques donc il évite les interférences et a un rôle protecteur sur les apprentissages récents.
- un rôle actif par induction ou amplification des réactivations et des transferts au niveau de certaines populations neuronales notamment dans l'hippocampe qui serait directement lié aux ondes lentes.

Concernant le sommeil paradoxal, il exercerait un rôle promoteur de plasticité synaptique de longue durée dans certaines populations neuronales et donc être impliqué dans la consolidation ou permettre un recyclage synaptique pour préparer les réseaux neuronaux à des apprentissages ultérieurs (48).

1.3.1 SYNDROME D'APNÉES DU SOMMEIL ET COGNITION

Les troubles cognitifs dans le SAS sont fréquents, souvent d'intensité modérée, non spécifiques et parfois subtils. Les différents troubles cognitifs retrouvés sont le fonctionnement intellectuel global, la mémoire à court terme, la mémoire à long terme de type procédurale ou déclarative (sémantique ou épisodique), et les fonctions exécutives.

La pathogénie des troubles cognitifs dans le SAS est complexe et multifactorielle, incluant l'IAH, l'hypoxémie, la fragmentation du sommeil, la somnolence diurne excessive et les troubles de l'humeur. La part de chacun de ces différents facteurs dans la genèse de ces troubles cognitifs est difficile à établir. Toutefois, la majorité des études s'accordent pour mettre en relation les hypoxémies et l'IAH avec les altérations des fonctions exécutives et le fonctionnement intellectuel global. Par ailleurs, il existe une relation établie entre les troubles de la mémoire à court et long terme, et l'altération de la vigilance, la somnolence et la fragmentation du sommeil. Enfin, il ne faut pas nier ni oublier l'importance des troubles de l'humeur fréquemment associés au SAS dans les performances cognitives.

La plupart des études ont montré un effet inconstant de la prise en charge thérapeutique du SAS sur les performances cognitives (11).

1.3.2 SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS ET COGNITION

Les répercussions cognitives de l'insomnie, notamment les troubles de l'attention, de la concentration et de la mémoire sont bien connues. Pearson et al. (49) ont été les premiers à étudier ces troubles chez des sujets ayant des symptômes quotidiens de SJSR non traités, ayant une réduction du temps de sommeil, une baisse de l'index d'efficacité et des MPJ nocturnes. Ils ont montré que les tests de la cognition générale et ceux qui explorent la fonction exécutive globale du lobe frontal ne sont pas significativement modifiés alors que deux des trois tests utilisés pour explorer la fonction du lobe préfrontal (tests catégoriels de fluence verbale et Trail making test) présentaient un déficit de 20 à 40 % par rapport à ceux qui étaient notés chez des sujets témoins. Ces altérations semblables à ce qui est observé après une privation de sommeil de 24 h seraient plus imputables à l'insomnie chronique qu'aux troubles sensorimoteurs. Plus récemment, la même équipe a montré que ces déficits cognitifs du lobe préfrontal étaient cependant moins importants chez les sujets atteints de SJSR que chez les sujets chroniquement privés de sommeil, comme s'il existait un certain degré d'adaptation à la privation chronique de sommeil en cas de SJSR (50). Dans une population de malades très différente de sujets âgés ayant un SJSR modéré et pour la moitié d'entre eux sous traitement, Driver-Dunckley et al. (51) n'ont trouvé aucune atteinte cognitive (52).

1.3.3 EFFETS DE LA DETTE DE SOMMEIL SUR LA COGNITION

Les impératifs de la vie moderne impliquent pour une part de plus en plus large de la société une restriction volontaire ou non du temps de sommeil.

La privation chronique de sommeil est une cause fréquente de somnolence diurne à ne pas négliger. L'origine de cette privation chronique de sommeil peut être multiple : insomnie, travail de nuit, travail en horaires décalés, mauvaise hygiène du sommeil...

Pour certains, la dette de sommeil accumulée des insomniaques pourrait être responsable de troubles de l'attention et d'accidents dans la journée. Cependant, concernant ce risque accidentel augmenté chez les insomniaques, les données de la littérature sont parfois controversées (53).

Jusqu'à présent, les études ont principalement été axées sur les hommes et très peu sur les femmes. Une étude (54) a montré les effets d'une restriction de sommeil sur la vigilance et la cognition chez des femmes jeunes, pré-ménopausées et post-ménopausées. L'effet de restriction se marque principalement sur la vitesse de performance aux tests les plus simples,

sans pour autant augmenter le nombre d'erreurs. Les épreuves plus complexes ne montrent aucune différence. Seul, le test de Stroop (inhibition d'une activité automatique) est significativement moins bon pour les temps de réaction et pour les erreurs. Une interaction âge–restriction n'a été mise en évidence que pour la vigilance visuelle pour lequel l'effet de restriction est beaucoup plus important chez les jeunes.

2. OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Lors de l'inclusion, 95,4 % des patients MCI avaient des troubles du sommeil : syndrome d'apnées du sommeil, SJSR, mouvements périodiques des jambes, trouble du comportement en sommeil paradoxal.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la persistance de ces troubles du sommeil à 2 ans.

L'objectif secondaire est d'analyser si l'existence d'un syndrome d'apnées du sommeil modéré ou sévère lors de la première visite a un retentissement sur la cognition lors de la visite deux ans plus tard.

3. PATIENTS ET MÉTHODES

3.1 PATIENTS

Les données utilisées dans cette étude proviennent de l'étude prospective "Diagnostic et pronostic des MCI" mise en place au Centre médical universitaire de la clinique de la mémoire de Lille de 2006 à 2010.

Le protocole a été approuvé par le comité de protection des personnes.

Les patients inclus dans cette étude avaient consulté à la clinique de la mémoire pour des plaintes cognitives.

Tous les participants ont signé un formulaire de consentement éclairé avant leur inclusion dans l'étude.

Il a été proposé aux patients de se porter volontaires pour évaluer leur sommeil. Sur les 74 premiers patients MCI inclus dans l'étude prospective, 65 (87,8%) ont accepté de participer à l'évaluation du sommeil, indépendamment du fait qu'ils aient ou non un trouble du sommeil connu ou soupçonné.

3.1.1 CRITÈRES D'INCLUSION

Les critères d'inclusion étaient les suivants:

- âge de 50 ans ou plus,
- la maîtrise du français et un trouble cognitif selon les critères de Petersen (40), avec :
 - o une plainte mnésique (de préférence corroborée par un informateur),
 - o un trouble objectif dans au moins un domaine cognitif (avec des scores de plus de 1,5 déviation standard en dessous de la moyenne d'âge appropriée),
 - o un fonctionnement cognitif général normal,
 - o des activités de la vie quotidienne non affectées,
 - o l'absence de démence.

Les patients MCI volontaires consécutifs ont été inclus dans cette étude quel que soit leur statut amnésique ou non-amnésique.

Nous avons présumé que la cohorte des patients MCI était hétérogène pour les étiologies des troubles cognitifs. En effet, certains patients MCI auraient les prodromes d'une maladie d'Alzheimer et d'autres auraient les prodromes d'une démence vasculaire sous-corticale, d'une maladie à corps de Lewy, d'une dégénérescence fronto-temporale ou de troubles cognitifs associés à l'âge.

3.1.2 CRITÈRES D'EXCLUSION

Les critères de non-inclusion étaient les suivants:

- des antécédents de syndrome d'apnée du sommeil traité,
- des troubles psychiatriques (troubles dépressifs majeurs, psychose, syndrome de stress post-traumatique ou un trouble d'anxiété généralisée),
- des antécédents d'épilepsie,
- des antécédents de traumatismes crâniens graves.

3.2 MÉTHODES

Les patients ont été évalués :

- une première fois lors de leur inclusion sur le plan cognitif et sur leur sommeil
- puis 2 ans plus tard de la même façon afin de pouvoir définir l'évolution clinique et polysomnographique de ces patients et rechercher le lien possible entre les troubles du sommeil et les troubles cognitifs légers.

L'évaluation clinique consistait en un interrogatoire structuré pour recueillir des informations sur :

- l'âge,
- le sexe,
- le niveau d'éducation,
- les facteurs de risque vasculaires,
- les traitements médicamenteux actuels, en particulier les antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs de la sérotonine et de la noradrénaline)
- et les troubles du sommeil.

Un examen physique et neurologique était aussi effectué.

3.2.1 ÉVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE

Nous avons abordé l'état cognitif global des patients avec le MMSE (Mini Mental Status Examination) (55) et l'échelle de démence de Mattis (DRS, Dementia Rating Scale) (56) avec ses sous-tests évaluant :

- l'attention,
- l'initiation verbale et motrice,
- la conceptualisation,
- la visuoconstruction
- et la mémoire.

La mémoire a été évaluée avec :

- la version en langue française du Test du Rappel libre et du Rappel indicé (FCSRT) (57) pour la mémoire épisodique verbale,
- le test des portes (58) pour la mémoire épisodique non verbale,
- le test de mémoire des chiffres à l'endroit et à l'envers (un sous-test de la WAIS-R) (59) et le test de mémoires des chiffres visuo-spatiales (60) pour la mémoire de travail
- et le test des pyramides et des palmiers (61) pour la mémoire sémantique.

Les fonctions exécutives ont été évaluées avec le test de fluence verbale (62), le test de Stroop (63) et le Trail Making Test (test des tracés) (64).

Le langage a été évalué avec le test de Lexis (65).

Les gnoses de calcul et visuelles ont été évaluées avec les sous-tests de l'échelle Barcelone (66).

Les fonctions visuoconstructives ont été évaluées avec les figures du Consortium pour établir un Registre de la Maladie d'Alzheimer (CERAD) (67).

Les praxies ont été évaluées avec l'échelle des praxies gestuelles (68).

Cette évaluation neuropsychologique nous a permis de classer les patients MCI en quatre sous-types cognitifs:

- amnésique à domaine unique,
- amnésique à plusieurs domaines,
- non amnésique à domaine unique,
- non amnésique à plusieurs domaines.

Il a été démontré que le FCSRT était capable de distinguer les patients MCI au stade prodromique de la MA des patients MCI stables, en utilisant le score seuil de 40 pour le rappel total et de 17 pour le rappel libre (69).

Sur la base de ces seuils, nous avons constitué 2 groupes de patients MCI.

Dans le premier groupe, les patients avaient des scores FCSRT inférieurs ou égaux aux seuils (c'est à dire avec un risque élevé de développer une maladie d'Alzheimer).

Dans le second groupe, les patients avaient des scores supérieurs aux seuils (c'est à dire avec un risque supposé faible de développer la MA).

3.2.2 ÉVALUATION DU SOMMEIL

Tous les patients ont été interrogés sur l'histoire de leur sommeil et la présence de symptômes favorisant le syndrome d'apnée du sommeil, avec la collaboration de leur partenaire de lit si possible.

Tous les patients ont été dépistés pour le syndrome des jambes sans repos en utilisant les critères diagnostiques standard.

La somnolence diurne a été évaluée par l'échelle de somnolence d'Epworth, où un score supérieur à 10 est considéré comme anormal.

Nous avons effectué une polysomnographie avec un enregistrement vidéo numérique synchronisé sur 2 nuits consécutives. Nous avons seulement analysé les données sur le sommeil de la deuxième nuit, la première nuit ayant été considérée comme une session d'habituation.

Concernant l'EEG, les électrodes centrales et occipitales et les électrodes de référence mastoïdienne ont été placées selon les critères standard.

Les électrodes frontales, centrales et occipitales (F4-A1/C4-A1/O1-A2) ont été placées pour enregistrer l'activité électrique cérébrale. Les électrodes EOG ont été placées à l'extérieur des commissures des yeux. Les EMG ont été mesurées au niveau du menton et de façon bilatérale sur les muscles jambiers antérieurs.

La respiration était enregistrée par un capteur de pression nasale, des mesures d'oxygène transcutanée et des thermocouples devant le nez et la bouche. Les mouvements de la cage thoracique et abdominale ont été analysés à l'aide de jauges de contrainte.

Les stades de sommeil ont tous été scorés par le même examinateur, selon les critères de l'American Academy of Sleep Medicine. L'efficacité du sommeil a été calculée par le rapport du temps de sommeil total (TST) sur le temps au lit. Le maintien du sommeil a été calculé comme étant le rapport du TST sur la période totale du sommeil.

Les événements respiratoires ont été notés visuellement selon les critères internationaux et l'index d'apnée / hypopnée (IAH) a été calculé comme le nombre moyen d'épisodes d'apnées et d'hypopnées de plus de 10 secondes par heure de sommeil.

Les mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil (PLMS) ont été scorés seulement s'ils constituaient une série d'au moins quatre mouvements consécutifs d'une durée de 0,5 à 5 secondes chacun et avec un intervalle entre les mouvements de 4 à 90 secondes, conformément aux règles de scorage internationales.

Le sommeil paradoxal sans atonie et les troubles du comportement en sommeil paradoxal ont été analysés en fonction des critères de Lapierre et Montplaisir (70).

Plusieurs tests de latence d'endormissement (TILE) ont été réalisés après la première nuit de polysomnographie. Ceux-ci se composaient de quatre séances de 20 minutes chacune séparée par un intervalle de 2 heures et débutant environ 2 heures après la fin de l'enregistrement polysomnographique de la première nuit. Les patients qui se sont endormis dans les 20 minutes suivant le début du TILE n'ont pas été réveillés pendant les 15 minutes suivant leur endormissement (71). Si le sommeil paradoxal apparaissait pendant la sieste, ce dernier était scoré comme un endormissement en sommeil paradoxal.

3.3 ANALYSES STATISTIQUES

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne et d'écart type. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS. Les comparaisons entre l'inclusion et deux ans plus tard ont utilisé les tests de Chi 2 pour les variables catégorielles et le test t de Student pour les variables continues. Pour tester l'effet de l'existence d'un syndrome d'apnées du sommeil lors de l'inclusion sur les variables cognitives à 2 ans, une ANOVA à 2 facteurs a été réalisée. En cas d'effet significatif, des analyses post-hoc ont permis de comparer les groupes deux à deux. Un effet était considéré comme significatif si le p est inférieur à 0,05.

4. RÉSULTATS

4.1 CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

4.1.1 A L'INCLUSION

65 patients ayant un MCI ont été inclus (âge moyen: $67,7 \pm 6,7$ ans) dont 33 femmes (50,8%).

L'indice de masse corporelle moyen (IMC) était de $25,7 \pm 3,7$ kg/m².

Les facteurs de risque vasculaire les plus fréquents étaient l'hypercholestérolémie chez 36 patients (55,4%) et l'hypertension artérielle chez 32 patients (49,2%).

38,5% prenaient un traitement psychotrope.

4.1.2 DEUX ANS PLUS TARD

15 patients (23 %) n'ont pas réalisé leur polysomnographie.

L'IMC était de $26 \pm 3,9$ kg/m²

Les facteurs de risque vasculaires les plus fréquents étaient toujours l'hypercholestérolémie chez 54% des patients et l'HTA chez 50% des patients.

34% prenaient un traitement psychotrope.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant les caractéristiques des patients lors de leur inclusion et deux ans plus tard.

Les caractéristiques de la population lors de l'inclusion et deux ans plus tard sont décrites dans le tableau 1.

<i>Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée</i>			
	A l'inclusion	2 ans plus tard	p
<i>Données démographiques</i>			
Age (ans)	67.7 ± 6.7	69.8 ± 6.7	
Femmes	33 (50.8%)	25 (50%)	
<i>Niveau d'éducation</i>			
<8 ans	30 (46.2%)		
9-12 ans	12 (18.5%)		
>12 ans	23 (35.4%)		
<i>Facteurs de risque cardio-vasculaires</i>			
Hypertension Artérielle	32 (49.2%)	25 (50%)	0,93
Diabète	13 (20.0%)	9 (18%)	0,79
Hypercholestérolémie	36 (55.4%)	27 (54%)	0,88
Accident vasculaire cérébral	8 (12.3%)	8 (16%)	0,57
Pathologie cardiaque	13 (20.0%)	11 (22%)	0,79
Indice de Masse Corporelle (kg/m ²)	25.7 ± 3.7 [19.1-37.2]	26 ± 3,9 [19,2-35,5]	NS
<i>Traitements psychotropes</i>			
Hypnotiques	25 (38,5%)	17 (34%)	0,62
Benzodiazepines	6 (9.5%)	5 (10%)	0,89
Anti-dépresseurs de type tricycliques	6 (9.5%)	6 (12%)	0,63
Anti-dépresseurs de type IRS	3 (4,8%)	2 (4%)	0,87
Anti-dépresseurs de type IRS	11 (17,5%)	8 (16%)	0,89
Anti-dépresseurs de type IRSNA	3 (4,8%)	2 (4%)	0,87

4.2 CARACTÉRISTIQUES NEUROPSYCHOLOGIQUES DES PATIENTS

4.2.1 A L'INCLUSION

Le score MMSE moyen était de $28,25 \pm 1,9$.

La Mattis globale était à $134,2 \pm 5,3$.

La distribution des sous-types de MCI s'établit comme suit :

- MCI de type amnésique à domaine unique chez 9 patients (13,8%),
- MCI de type amnésique à plusieurs domaines chez 27 patients (41,5%),
- MCI de type non amnésique à domaine unique chez 19 patients (29,2%),
- MCI de type non amnésique à plusieurs domaines chez 10 patients (15,4%).

4.2.2 DEUX ANS PLUS TARD

Le score MMSE moyen était à $28,14 \pm 1,96$.

La Mattis globale était à $134,3 \pm 5,5$.

On ne retrouvait pas de différence significative concernant le MMSE et la Mattis entre l'inclusion et deux ans plus tard.

Les caractéristiques neuropsychologiques des patients lors de l'inclusion et deux ans plus tard sont décrites dans le tableau 2.

<i>Tableau 2 : Caractéristiques neuropsychologiques de la population étudiée</i>			
	A l'inclusion	2 ans plus tard	p
<i>Tests neuropsychologiques</i>			
MMSE	28,25 ± 1,9 [21-30]	28,14 ± 1,96 [21-30]	NS
MATTIS globale	134,2 ± 5,3 [116-144]	134,3 ± 5,5 [116-144]	NS
MATTIS attention	35,1 ± 1,7 [31-37]	35,2 ± 1,6 [31-37]	NS
MATTIS initiation	33,9 ± 3,3 [26-37]	27,2 ± 3,3 [19-30]	NS
MATTIS construction	5,9 ± 0,3 [5-6]	5,9 ± 0,3 [5-6]	NS
MATTIS conceptualisation	37 ± 2,2 [30-39]	37 ± 2,2 [30-39]	NS
MATTIS mémoire	22,4 ± 2,2 [16-25]	22,4 ± 2,2 [16-25]	NS

MATTIS attention : Sous-test du Mattis évaluant l'attention ; MATTIS initiation : Sous-test du Mattis évaluant l'initiation ; MATTIS construction : Sous-test du Mattis évaluant la construction ; MATTIS conceptualisation : Sous-test du Mattis évaluant la conceptualisation ; MATTIS mémoire : Sous-test du Mattis évaluant la mémoire ; NS : Non Significatif

Au total, 11 patients ont converti en une maladie neurodégénérative :

- 8 patients ont converti leur MCI en maladie d'Alzheimer (12,3%) :

-7 patients avaient un MCI de type amnésique à plusieurs domaines (87,5%).

-1 patient avait un MCI de type non-amnésique à domaine unique (12,5%).

- 1 patient a converti son MCI de type amnésique à plusieurs domaines en démence vasculaire (1,5%).

- 1 patient a converti son MCI de type non-amnésique à domaine unique en maladie de Parkinson (1,5%).

- 1 patient a converti son MCI de type non-amnésique à domaine unique en démence fronto-temporale (1,5%).

4.3 CARACTÉRISTIQUES DES TROUBLES DU SOMMEIL

4.3.1 A L'INCLUSION

Sur la base de l'interrogatoire, 55 (80%) des patients MCI avaient un trouble du sommeil: 45 (69,2%) souffraient de ronflements, 26 (40%) avaient un trouble d'endormissement, 15 (23,1%) avaient des apnées (décrites par le partenaire de lit), 16 (24,6%) souffraient de mouvements pendant le sommeil, 4 (6,2%) avaient des cauchemars, 35 (53,8%) faisaient la sieste.

9 (13,8%) patients ont rapporté une somnolence diurne; le score d'Epworth moyen était de $7,2 \pm 4,4$ [0-19] et 13 (20%) patients avaient un score d'Epworth supérieur à 10.

62 des patients MCI (95,4%) ont eu au moins un trouble du sommeil objectif.

55 (84,6%) patients avaient un SAS (31 patients avaient un SAS léger, 15 patients avaient un SAS modéré et 9 patients, un SAS sévère).

20 (30,8%) patients avaient un syndrome des jambes sans repos.

24 (36,9%) patients avaient des mouvements périodiques des jambes.

1 (1,5%) patient avait un trouble du comportement en sommeil paradoxal.

Concernant le traitement de ces troubles du sommeil, 9 patients (13,8%) ont bénéficié d'un traitement par pression positive continue (patients ayant un SAS avec IAH supérieur à 30) et 17 patients (26,2%) ont bénéficié d'un traitement médicamenteux.

4.3.2 DEUX ANS PLUS TARD :

31 (64,6%) patients ronflaient, 26 (55,3%) patients faisaient la sieste, 10 (21,3%) patients avaient des apnées selon leur partenaire de lit, 11 (23,4%) se plaignaient de somnolence diurne excessive.

Le score d'Epworth était de $7 \pm 4,1$ [0-17].

34 (73,9%) patients avaient un SAS.

9 (19,1%) patients avaient un syndrome des jambes sans repos.

15 (31,9%) patients avaient des mouvements périodiques des jambes.

Aucun patient n'était atteint de trouble du comportement en sommeil paradoxal.

Sur les 9 patients initialement traités par PPC :

- 4 patients n'ont pas réalisé la polysomnographie de contrôle deux ans plus tard, nous n'avons donc pas les données pour savoir s'ils ont poursuivi leur traitement par PPC.
- 4 patients avaient une PPC après la polysomnographie deux ans plus tard.
- 1 patient n'avait plus sa PPC après la polysomnographie deux ans plus tard.

Concernant leurs traitements, à l'issue de la polysomnographie deux ans plus tard, 12 (25,5%) patients bénéficiaient d'une PPC et 11 (23,4%) d'un traitement médicamenteux.

Il n'y avait pas de différence significative entre la proportion de chaque trouble du sommeil à l'inclusion et deux ans plus tard.

Les troubles du sommeil diagnostiqués à l'inclusion et 2 ans plus tard sont décrits dans le tableau 3.

<u>Tableau 3 : Troubles du sommeil diagnostiqués</u>			
	A l'inclusion	2 ans plus tard	p
SAS	55 (84,6%)	34 (73,9%)	0,16
SJSR	20 (30,8%)	9 (19,1%)	0,17
MPJ	24 (36,9%)	15 (31,9%)	0,58
TCSP	1 (1,5%)	0	0,39

Concernant les caractéristiques polysomnographiques, on ne retrouve pas de différence significative entre les données recueillies à l'inclusion et celles 2 ans plus tard, en dehors d'une diminution significative du sommeil paradoxal (17,7% lors de l'inclusion et 14,3% deux ans plus tard ($p=0,001$)).

Les caractéristiques polysomnographiques sont détaillées dans le tableau 4.

Tableau 4: Caractéristiques polysomnographiques

	n = 65	n = 50	p
Temps total de sommeil (min)	404.7 ± 75.3 [111.0-551.0]	407.1 ± 71,8 [232.0-589.0]	0.869
N1 (%)	14.4 ± 12 [2-84]	16.7 ± 11.3 [1.1-47.2]	0.225
N2 (%)	50.3 ± 12.3 [1.4-71.4]	52.3 ± 9.9 [35.5-83.9]	0.254
N3 (%)	17.6 ± 11 [0-59.3]	16.6 ± 10.5 [0.0-51.3]	0.603
SP (%)	17.7 ± 5.5 [2.-33.]	14.3 ± 6.2 [3.6-29.4]	0.001
IAH	15.8 ± 12.2 [0-58.0]	18.2 ± 15.6 [0.0-55.8]	0.259
Saturation moyenne en oxygène (%)	95.1 ± 1.6 [90.9-97.9]	94.9 ± 1.5 [91.4-97.3]	0.681
Désaturation (%)	9.8 ± 9.2 [0-46.1]	10.7 ± 8.2 [1.0-43.0]	0.892

N1 : sommeil lent léger de stade 1 ; N2 : sommeil lent léger de stade 2 ; N3 : sommeil lent profond ; SP : sommeil paradoxal ; IAH : index apnées hypopnées

4.4 LIEN ENTRE COGNITION ET SYNDROME D'APNÉES DU SOMMEIL

Nous avons évalué l'évolution de la cognition à 2 ans en fonction du fait d'avoir un SAS ou non lors de l'inclusion.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant le MMSE et la Mattis et ses sous-scores à l'inclusion et deux ans plus tard quand un SAS modéré ou sévère était diagnostiqué lors de l'inclusion.

5. DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Notre étude porte sur l'évaluation des troubles du sommeil des patients ayant des troubles cognitifs légers deux ans après leur inclusion. Nous avons étudié également l'évolution de la cognition deux ans après l'inclusion des patients en fonction de l'existence ou non d'un syndrome d'apnées du sommeil modéré à sévère. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant ces données lors de notre étude.

Soixante-cinq patients ont été inclus initialement.

Malheureusement, 15 patients deux ans plus tard ont refusé de réaliser leur polysomnographie (il restait toujours un sexe ratio égal avec 50% de femmes).

Concernant les caractéristiques des patients, nous n'avons pas trouvé de différence significative pour :

- l'indice de masse corporelle,
- les facteurs de risques cardio-vasculaires et leur fréquence,
- la prise de traitement psychotrope et leur classe pharmacologique.

Concernant les caractéristiques polysomnographiques, on ne retrouve pas de différence significative entre les données recueillies à l'inclusion et celles 2 ans plus tard, en dehors d'une diminution significative du sommeil paradoxal (17,7% lors de l'inclusion et 14,3% deux ans plus tard) mais il est connu que lors du vieillissement physiologique, la durée et le pourcentage de sommeil paradoxal sont légèrement diminués (72). Les résultats sont donc concordants avec les données de la littérature.

Il n'y a pas de différence significative entre la proportion de chaque trouble du sommeil à l'inclusion et deux ans plus tard. On retrouve toujours une majorité de SAS (84,6%), un nombre moyen de MPJ et SJSR et de rares troubles du comportement en sommeil paradoxal.

Concernant les caractéristiques neuropsychologiques des patients, on ne retrouve pas de différence significative concernant le MMSE et la Mattis entre l'inclusion et deux ans plus tard. Seuls 8 patients ont converti leur MCI en maladie d'Alzheimer.

Notre étude est un suivi longitudinal sur uniquement 2 ans. Cela n'est donc pas suffisant pour connaître l'évolution des MCI.

La proportion de conversion est plus faible qu'attendu au vu de la littérature qui retrouve 10 à 15% de conversion par an (41), (42).

Cette différence peut être la résultante, à la fois, d'un dépistage précoce, d'un meilleur suivi et d'une meilleure prise en charge des troubles cognitifs légers chez nos patients. Mais aussi du faible nombre de patients inclus dans notre étude, l'échantillon étudié n'étant pas forcément représentatif de la globalité des patients présentant des troubles cognitifs légers.

La majorité des patients (46,2%) avait un niveau d'éducation inférieur à 8 ans (35,4% supérieur à 12 ans). Dans la littérature, on retrouve une association entre bas niveau d'éducation et risque de démence et à l'inverse, les sujets ayant un haut niveau d'étude ont un risque moindre de démence ou auraient un début plus tardif des troubles (73).

Ces patients avec un faible niveau d'éducation sont donc plus susceptibles d'avoir un MCI et cela peut constituer un biais dans notre étude.

38,5% des patients prenaient un traitement psychotrope à l'inclusion et 34% deux ans plus tard. Les benzodiazépines sont connues pour altérer les fonctions cognitives et sont souvent suspectées de pouvoir induire ou aggraver une démence chez le sujet âgé (74).

Le recours aux neuroleptiques et aux antidépresseurs est important chez les déments, les propriétés anticholinergiques de ces médicaments pourraient constituer un facteur aggravant de l'évolution de la maladie (75).

Le second objectif est l'évaluation de l'évolution de la cognition à 2 ans en fonction du fait d'avoir un SAS ou non lors de l'inclusion. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant le MMSE et la Mattis et ses sous-scores à l'inclusion et deux ans plus tard quand un SAS était diagnostiqué lors de l'inclusion. De la même façon, nous n'avons pas trouvé de lien avec le nombre de désaturations nocturnes.

De récentes études montrent pourtant un ralentissement du déclin cognitif chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer quand ils ont un SAS traité par ventilation (2).

Cependant dans cette cohorte certains SAS sévères étaient traités efficacement, d'autres ne l'étaient pas et certains ont été perdus de vue. Des analyses statistiques ne sont donc pas possibles du fait du faible effectif dans ces différents sous groupes.

L'association des troubles cognitifs légers et des troubles du sommeil est fréquente.

Notre étude n'a pas mis en évidence de lien entre l'évolution des MCI et les troubles du sommeil.

Notre étude avec un suivi longitudinal sur 2 ans n'a pas mis en évidence de lien entre le sommeil, les troubles cognitifs, le syndrome d'apnées du sommeil. Il faut continuer à suivre ces patients pour connaître l'évolution à plus long terme de leurs troubles cognitifs et de leurs troubles du sommeil pour réussir à trouver un lien.

ANNEXES

L'ECHELLE D'EPWORTH

ECHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Nom Prénom âge Date

Instructions : Quelle probabilité avez-vous de vous assoupir ou de vous endormir dans les situations suivantes, indépendamment d'une simple sensation de fatigue ?

Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans de telles circonstances, imaginez votre réaction.

Utiliser l'échelle suivante pour choisir le nombre le plus approprié à chaque situation.

- 0 = pas de risque de s'assoupir
- 1 = petite chance de s'assoupir
- 2 = possibilité moyenne de s'assoupir
- 3 = grande chance de s'assoupir

Situations :

Assis en lisant	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
En regardant la télévision	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Assis inactif en public (ex : théâtre, cinéma ou réunion)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Comme passager en voiture pendant une heure sans arrêt	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Allongé l'après-midi pour faire la sieste si les circonstances le permettent	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Assis et en discutant avec quelqu'un	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Assis tranquillement après un repas sans alcool	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Dans un voiture, après quelques minutes d'arrêt lors d'un embouteillage	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

Merci de votre coopération

Résultat : Un résultat supérieur à 10 (à partir de 11) est généralement accepté pour indiquer une somnolence diurne excessive.

Référence : Traduit et adapté par l'INSV de : Johns M.W. – A new method for measuring daytime sleepiness : the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 14, 540-545, 1991

LE MMSE

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.

Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- | | |
|----------------------------------|--------------------------|
| 1. En quelle année sommes-nous ? | <input type="checkbox"/> |
| 2. En quelle saison ? | <input type="checkbox"/> |
| 3. En quel mois ? | <input type="checkbox"/> |
| 4. Quel jour du mois ? | <input type="checkbox"/> |
| 5. Quel jour de la semaine ? | <input type="checkbox"/> |

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

- | | |
|--|--------------------------|
| 6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?* | <input type="checkbox"/> |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | <input type="checkbox"/> |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?** | <input type="checkbox"/> |
| 9. Dans quelle province ou région est située ce département ? | <input type="checkbox"/> |
| 10. A quel étage sommes-nous ? | <input type="checkbox"/> |

Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir

car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- | | | | |
|------------|---------------|-----------------|--------------------------|
| 11. Cigare | <i>Citron</i> | <i>Fauteuil</i> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | <i>CM</i> | <i>Tulipe</i> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | <i>Ballon</i> | <i>Canard</i> | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

- | | |
|--------|--------------------------|
| 14. 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | |
|------------|---------------|-----------------|--------------------------|
| 11. Cigare | <i>Citron</i> | <i>Fauteuil</i> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | <i>CM</i> | <i>Tulipe</i> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | <i>Ballon</i> | <i>Canard</i> | <input type="checkbox"/> |

Langage

/ 8

Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?*

Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?**

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais

vous dire : 25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,

26. Pliez-la en deux,

27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au

sujet : 28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »

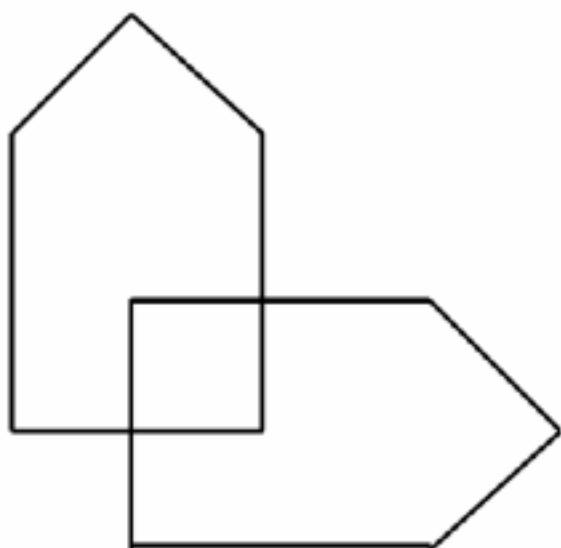
Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

« FERMEZ LES YEUX »



L'ÉCHELLE DE DÉMENCE DE MATTIS

Description des cinq sous-échelles de la Mattis Dementia Rating Scale-2

Sous-échelles	Items (nombre de points)
Attention (37)	Empan de chiffres (8); Commandes verbales doubles et simples (6); Imitation de gestes (4); Calcul du nombre de «A» structurés et non structurés (11); Lecture d'une liste de mots (4); Pairage visuel (4).
Initiation/Persévération (37)	Fluence verbale sémantique (i.e. «supermarché») (20); Fluence verbale simple (i.e. dénomination d'items portés par l'examineur) (8); Répétition verbale de sons simples (2); Reproduction de gestes manuels en alternance (3); Reproduction de motifs graphiques en alternance (4).
Construction (6)	Copie de figures géométriques (5); Écriture de son nom (1).
Abstraction (39)	Ressemblances et dissemblances entre des éléments graphiques simples (16); Similitudes entre des mots (8); Amorçage de raisonnement inductif (3); Identification du mot n'appartenant pas à la même catégorie (3); Similitudes entre des mots – choix multiples (8); Composition d'une phrase (1).
Mémoire (25)	Orientation (9); Rappel verbal d'une phrase lue (4); Rappel verbal d'une phrase composée (3); Reconnaissance verbale(5); Reconnaissance visuelle (4).

BIBLIOGRAPHIE

1. Bombois S, Monaca C, Derambure P, Pasquier F. Troubles du sommeil et démences. *Médecine du Sommeil*. mars 2006;3(7):29-33.
2. Troussière A-C, Monaca C, Salleron J, Richard F, Delbeuck X, Derambure P, Pasquier F, Bombois S. Continuous positive airway pressure decreases cognitive decline in Alzheimer patients with sleep apnea syndrome. Soumis à publication.
3. Belleville S, Boysson C de, Labelle M-A, Sylvain-Roy S, Urfer F-M. Le Trouble Cognitif Léger ou Mild Cognitive Impairment. 7 juin 2011
4. Arnulf I. Le sommeil normal et pathologique. 2007, *Ann Farm Fr*, 65, 239-250.
5. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, Chokroverty S, Grigg-Damberger MM, Hirshkowitz M, et al. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med*. 15 mars 2007;3(2):121-131.
6. Young T. Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing--what explains the gender difference in sleep disordered breathing? *Sleep*. déc 1993;16(8 Suppl):S1-2.
7. International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) - American Academy of Sleep Medicine (AASM).
8. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*. 1976;27:465-484.
9. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, Airlie MA, Catterall JR, Shapiro CM, et al. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*. avr 1988;137(4):895-898.
10. HAS. Place et conditions de réalisation de la polysomnographie et de la polygraphie respiratoire dans les troubles du sommeil. 2012.
11. Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte. *Revue des maladies respiratoires*. 2010;
12. Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD004435.
13. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. 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*. mars 2003;4(2):101-119.
14. Karroum EG, Golmard J-L, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Sensations in restless legs syndrome. *Sleep Med*. avr 2012;13(4):402-408.
15. Michaud M, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J, Fantini ML, Montplaisir J. Circadian rhythm of restless legs syndrome: relationship with biological markers. *Ann Neurol*. mars 2004;55(3):372-380.

16. Tison F, Crochard A, Léger D, Bouée S, Lainey E, El Hasnaoui A. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology*. 26 juill 2005;65(2):239-246.
17. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med*. 13 juin 2005;165(11):1286-1292.
18. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*. 25 avr 2000;54(8):1698-1700.
19. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet*. août 2007;39(8):1000-1006.
20. Earley CJ, Kuwabara H, Wong DF, Gamaldo C, Salas R, Brasic J, et al. The dopamine transporter is decreased in the striatum of subjects with restless legs syndrome. *Sleep*. mars 2011;34(3):341-347.
21. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Clemens S, Giarolli L, Bottasini V, et al. Preferential D2 or preferential D3 dopamine agonists in restless legs syndrome. *Neurology*. 12 juill 2011;77(2):110-117.
22. Allen RP, Ondo WG, Ball E, Calloway MO, Manjunath R, Higbie RL, et al. Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. *Sleep Med*. mai 2011;12(5):431-439.
23. J. Haba-Rubio, R. Heinzer, M. Tafti, J. Krieger. Syndrome des jambes sans repos et mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil.
24. Scofield H, Roth T, Drake C. Periodic limb movements during sleep: population prevalence, clinical correlates, and racial differences. *Sleep*. sept 2008;31(9):1221-1227.
25. Dauvilliers Y, Pennestri M-H, Petit D, Dang-Vu T, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy. *J Sleep Res*. sept 2007;16(3):333-339.
26. F.Cheliout-Heraut, P.Deblois, N.Zrek, H.Khemliche, F.Bour, P.Deblois. Mouvements périodiques de jambe et apnées du sommeil: évolution sous CPAP. 2008;
27. Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Delahaye C, Paillard M. Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. *J Sleep Res*. mars 2000;9(1):35-42.
28. Chang PP, Ford DE, Mead LA, Cooper-Patrick L, Klag MJ. Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol*. 15 juill 1997;146(2):105-114.
29. Opp MR, Toth LA. Neural-immune interactions in the regulation of sleep. *Front Biosci*. 1 mai 2003;8:d768-779.

30. Gusbeth-Tatomir P, Boisteanu D, Seica A, Buga C, Covic A. Sleep disorders: a systematic review of an emerging major clinical issue in renal patients. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(4):1217-1226.
31. Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, Spechler SJ. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*. juill 2003;98(7):1487-1493.
32. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA*. 20 févr 2013;309(7):706-716.
33. Postuma RB, Gagnon J-F, Vendette M, Montplaisir JY. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease. *Mov Disord*. 15 nov 2009;24(15):2225-2232.
34. Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompré S, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*. 27 août 2002;59(4):585-589.
35. Plazzi G, Corsini R, Provini F, Pierangeli G, Martinelli P, Montagna P, et al. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology*. avr 1997;48(4):1094-1097.
36. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord*. juill 2001;16(4):622-630.
37. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. mai 2011;7(3):263-269.
38. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:65-69.
39. Croisile B, Auriacombe S, Etcharry-Bouyx F, Vercelletto M. Les nouvelles recommandations 2011 du National Institute on Aging et de l'Alzheimer's Association sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer : stades précliniques, mild cognitive impairment et démence. *Revue Neurologique*. juin 2012;168(6-7):471-482.
40. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*. 2004;256(3):183-94.
41. Chong MS, Sahadevan S. Preclinical Alzheimer's disease: diagnosis and prediction of progression. *Lancet Neurol*. sept 2005;4(9):576-579.
42. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. déc 2001;58(12):1985-1992.

43. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* nov 2010;9(11):1118-1127.
44. Bombois S, Ravasi L, Delmaire C, Buée L, Schraen-Maschke S, Pasquier F. C13 Intérêt des biomarqueurs du LCR et d'imagerie pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Revue Neurologique.* oct 2009;165(10):25-26.
45. Walker MP, Brakefield T, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R. Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron.* 3 juill 2002;35(1):205-211.
46. Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature.* 27 oct 2005;437(7063):1272-1278.
47. Stickgold R, Whidbee D, Schirmer B, Patel V, Hobson JA. Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci.* mars 2000;12(2):246-254.
48. Peter L, Pachoud B, Ravassard P, Salin P. Le travail de la mémoire pendant le sommeil. *Médecine du Sommeil.* déc 2008;5(18):24-29.
49. Pearson VE, Allen RP, Dean T, Gamaldo CE, Lesage SR, Earley CJ. Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med.* janv 2006;7(1):25-30.
50. Gamaldo CE, Benbrook AR, Allen RP, Oguntimein O, Earley CJ. A further evaluation of the cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med.* juill 2008;9(5):500-505.
51. Driver-Dunckley E, Connor D, Hentz J, Sabbagh M, Silverberg N, Hernandez J, et al. No evidence for cognitive dysfunction or depression in patients with mild restless legs syndrome. *Mov Disord.* 15 sept 2009;24(12):1840-1842.
52. Vecchierini M-F, Léger D. [Restless legs syndrome and its clinical forms: diagnosis]. *Presse Med.* mai 2010;39(5):556-563.
53. Léger D, Guilleminault C, Bader G, Lévy E, Paillard M. Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep.* 15 sept 2002;25(6):625-629.
54. Stenuit P, Kerkhofs M. Effects of sleep restriction on cognition in women. *Biol Psychol.* janv 2008;77(1):81-88.
55. 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.* nov 1975;12(3):189-198.
56. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. New York: Grune & Stratton INC. 1988;

57. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, et al. L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16) . 2004
58. AD Baddeley, H Emslie, I Nimmo-Smith. Doors and people: a test of visual and verbal recall and recognition. Thames Valley Test Company. 1994;
59. Wechsler D. WAIS-R Manual. New York:The Psychological Corporation. 1981;
60. Wechsler D. Wechsler memory-scale-revised (manual). 1987.
61. Howard D, Patterson KE. The Pyramids and Palm Trees Test: A Test of Semantic Access from Words and Pictures. Thames Valley Test Company; 1992.
62. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. Acta Neurol Belg. 1990;90(4):207-217.
63. Stroop JR. Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. George Peabody College for Teachers; 1935.
64. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. Perceptual and motor skills. 1958;8:271-6.
65. Tests pour le diagnostic des troubles lexicaux chez le patient aphasique. Marie-Pierre de Partz, Vanessa Bilocq, Véronique De Wilde. LEXIS.Tests pour le diagnostic des troubles lexicaux chez le patient aphasique. Marseille: Solal; 2001.
66. Peña-Casanova J. Programa integrado de exploración neuropsicológica: Test Barcelona. Elsevier España; 2005.
67. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. Neurology. sept 1989;39(9):1159-1165.
68. P Peigneux, M Van der Linden. Présentation d'une batterie neuropsychologique et cognitive pour l'évaluation de l'apraxie gestuelle. 2000.
69. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. Neurology. 6 nov 2007;69(19):1859-1867.
70. Lapiere O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. Neurology. juill 1992;42(7):1371-1374.
71. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. Sleep. déc 1986;9(4):519-524.

72. Corman B. Le sommeil des seniors. *Gérontologie et société*. 1 mars 2006;n° 116(1):45-61.
73. Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. févr 1999;66(2):177-183.
74. Lagnaoui R, Bégaud B, Moore N, Chaslerie A, Fourrier A, Letenneur L, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. *J Clin Epidemiol*. mars 2002;55(3):314-318.
75. Fourrier A, Letenneur L, Jacqmin-Gadda H, Bégaud B, Dartigues JF. P62 - Survenue d'une démence et consommation de psychotropes : données de la cohorte PAQUID.

AUTEUR : BIGO Anne-Sophie

Date de la soutenance : 24 septembre 2013

Titre de la thèse : Étude polysomnographique chez des patients ayant des troubles cognitifs légers : suivi longitudinal sur 2 ans.

Thèse, Médecine, Lille, 2013

Cadre de classement : Médecine générale

Mots-clés : sommeil, troubles cognitifs légers, syndrome d'apnées du sommeil, maladie d'Alzheimer.

Résumé : Les troubles cognitifs légers représentent un risque élevé de progression vers la maladie d'Alzheimer.

Le but de ce travail est d'évaluer la persistance des troubles du sommeil à 2 ans chez des patients ayant des troubles cognitifs légers. Ce travail fait suite à une étude réalisée en 2006 par le centre de la mémoire de Lille en association avec le service de neurophysiologie clinique sur la prévalence des troubles du sommeil et leur influence sur le profil cognitif dans une cohorte de 65 patients ayant des troubles cognitifs légers. L'objectif secondaire est d'analyser si l'existence d'un syndrome d'apnées du sommeil modéré ou sévère lors de la première visite a un retentissement sur la cognition lors de la visite deux ans plus tard.

Les 65 patients (50,8% de femmes) inclus avaient un âge moyen de 67,7 ans. 15 patients deux ans plus tard n'ont pas réalisé leur polysomnographie. A 2 ans, il n'y a pas de différence significative pour les caractéristiques polysomnographiques, en dehors d'une diminution significative du sommeil paradoxal ($p=0,001$). La prévalence du syndrome d'apnées du sommeil n'est pas différente à 2 ans.

Les caractéristiques cognitives des patients ne sont pas différentes à 2 ans, que les patients aient ou n'aient pas de syndrome d'apnées du sommeil à l'inclusion.

Continuer à suivre ces patients à plus long terme et mettre en place une ventilation chez tous les patients atteints d'un SAS sévère apparaît nécessaire pour mieux comprendre l'intrication entre les troubles du sommeil et l'évolution cognitive de ces patients.

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Philippe Derambure

Assesseurs : Madame le Professeur Florence Pasquier

Madame le Docteur Stéphanie Bombois

Directrice de la thèse : Madame le Docteur Christelle Monaca