

Mise au point

## Altérations des rythmes du sommeil dans la maladie d'Alzheimer

### Sleep rhythm disturbances in Alzheimer's disease

F. Onen <sup>a,\*</sup>, S.-H. Onen <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service de médecine gériatrique, centre hospitalier universitaire Bichat, Claude-Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France

<sup>b</sup> Centre de pharmacologie clinique, CHU de Clermont-Ferrand, BP 69, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France

Reçu le 9 avril 2002 ; accepté le 17 septembre 2002

#### Résumé

**Propos.** – Les perturbations du rythme veille–sommeil rencontrées dans la maladie d'Alzheimer sont proportionnelles à la sévérité des troubles cognitifs et conduisent souvent vers une institutionnalisation. Ces perturbations sont également une cause majeure de mésusage de médicaments psychotropes. Dans cet article nous abordons les modifications physiologiques liées à l'âge ainsi que les changements pathologiques en rapport avec la maladie d'Alzheimer et proposons une approche thérapeutique chronobiologique.

**Actualités et points forts.** – Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer on retrouve des altérations importantes du rythme circadien de l'alternance veille–sommeil. Ils présentent souvent un état d'impatience et de déambulation la nuit et un état de somnolence et de ralentissement le jour. Ces troubles deviennent de plus en plus prononcés avec l'évolution de la maladie. Au niveau de l'architecture du sommeil, comparés aux sujets âgés non déments, ces patients présentent une diminution du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal avec une augmentation du nombre et de la durée des éveils intra-sommeils. Les perturbations veille–sommeil chez le sujet âgé et plus particulièrement chez le sujet qui présente une démence de type Alzheimer peuvent être en rapport avec des dysfonctionnements à différents niveaux : diminution du nombre ou de la perception des synchroniseurs externes, perte d'activité mentale et physique, modifications anatomiques et neurobiologiques liées à l'âge ou à la maladie avec une perte de fonctionnalité des horloges biologiques internes.

**Perspectives et projets.** – Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, le traitement des troubles du rythme veille–sommeil fait souvent appel aux psychotropes sédatifs qui altèrent l'architecture du sommeil et aggravent les perturbations cognitives. Une approche chronobiologique avec photothérapie, administration de la mélatonine, diminution du temps passé au lit et augmentation des activités diurnes peut constituer une alternative thérapeutique intéressante. Ces traitements ont pour but d'améliorer le sommeil et l'activité diurne d'où découlent la qualité de vie des patients.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

**Purpose.** – Sleep-wake rhythm disturbances observed in Alzheimer's disease are correlated with the severity of cognitive impairment and often result in institutionalization. These disturbances are also a major cause of psychotropic medication misuse. We report age-related physiologic and disease related pathologic changes in sleep-wake rhythms and propose chronobiological treatment approaches in patients with Alzheimer's disease.

**Current knowledge and key points.** – Alzheimer patients show a greater breakdown of the circadian sleep-wake cycle compared to similarly aged non demented controls. Demented patients spend their nights in a state of frequent restlessness and their days in a state of frequent sleepiness. These sleep-wake disturbances became increasingly more marked with progression of the disease. The architecture of sleep in Alzheimer's disease is marked by further decreases of slow wave sleep (SWS) and rapid eye movement (REM) sleep, and increases of time and frequency of awakening compared to age-matched control subjects. The sleep-wake disturbances in elderly people and particularly Alzheimer patients may result from changes at different levels: a reduction of environmental synchronizers or their perception, a lack of mental and physical activity, an age or disease related anatomical changes with loss of functionality of the biological clock(s).

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [fannie.onen@bch.ap-hop-paris.fr](mailto:fannie.onen@bch.ap-hop-paris.fr) (F. Onen).

**Future prospects and projects.** – In Alzheimer patients, controlling sleep-wake disturbances with sedative drugs often increases both sleep disturbance and cognitive dysfunction. A chronobiological approach with bright-light therapy, melatonin administration, restricted time in bed, and diurnal activity may be an interesting therapeutic alternative in the management of sleep-wake disorders in Alzheimer patients. The aim of these therapeutics is to improve sleep and diurnal activity and consequently to increase the quality of life in Alzheimer patients.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

*Mots-clés* : Sommeil ; Rythme veille-sommeil ; Maladie d'Alzheimer ; Chronothérapie

*Keywords*: Sleep; Sleep-wake rhythm; Alzheimer's disease; Chronotherapy

## 1. Introduction

Le sommeil est une fonction physiologique essentielle, rythmique et adaptative. Ainsi, les troubles du sommeil altèrent la qualité de vie du sujet âgé et compromettent d'une façon générale son équilibre physique et psychique [1].

Selon différentes enquêtes épidémiologiques, 40 à 70 % des sujets âgés présentent des troubles chroniques du sommeil [2–4] et seulement 20 % des sujets âgés affirment n'avoir aucun trouble du sommeil [1,4]. Les études prospectives à long terme sont en faveur d'une augmentation des plaintes concernant le sommeil et la chronicisation de ces plaintes [5]. Par ordre décroissant, les plaintes de sommeil les plus souvent rencontrées sont les réveils nocturnes, les difficultés d'endormissement et le réveil matinal précoce [6].

Chez le sujet âgé dément, les réveils, les agitations et les déambulations nocturnes sont fréquemment associés à une détérioration cognitive et fonctionnelle majeure qui rendent souvent l'institutionnalisation inévitable [7]. Il n'est pas surprenant de voir une utilisation accrue de médicaments psychotropes sédatifs chez les patients âgés et déments [8,9]. Environ 80 % des insomnies du sujet âgé sont chroniques et résistent aux hypnotiques classiques [10]. De plus, les psychotropes sédatifs (benzodiazépines, molécules anticholinergiques) peuvent altérer la mémoire, plus particulièrement dans la maladie d'Alzheimer, diminuer la vigilance diurne et augmenter le risque de chutes [6].

## 2. Modifications physiologiques du sommeil chez le sujet âgé sain

### 2.1. Rythme veille-sommeil

La rythmicité est une propriété intrinsèque des organismes vivants permettant leur adaptation de manière prévisionnelle aux changements qui surviennent cycliquement. Le vieillissement physiologique s'accompagne d'importantes modifications des rythmes du sommeil qu'ils soient de type circadien (rythmes dont la période est d'environ 24 h) ou de type ultradien (rythmes dont la période est inférieure à 20 h).

L'horloge biologique circadienne endogène (pacemaker), localisée dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, représente un élément fondamental de régulation physiologique de l'organisme. Les expériences d'isolement temporel complet ont montré qu'il existe chez l'homme une

rythmicité endogène propre dont la période est de l'ordre de 25 h et qu'après un certain temps, les rythmes habituellement liés entre eux se désynchronisent [11]. La rythmicité circadienne endogène concerne certaines sécrétions hormonales (cortisol, mélatonine), les oscillations de la température corporelle et l'alternance veille-sommeil. Les synchroniseurs extérieurs (cycle lumière-obscureté, heures de repas, contraintes sociales) sont connus pour ramener la période endogène du rythme veille-sommeil sur 24 h et pour renforcer la synchronisation des rythmes entre eux. Plus particulièrement, la lumière est un puissant synchroniseur extérieur dont l'effet est indirectement apprécié en dosant la mélatonine. La mélatonine apporte à l'organisme la notion de photopériode, de durée du jour et de la nuit. C'est un synchroniseur endogène capable de stabiliser et de renforcer les rythmes circadiens comme le prouvent les liens étroits entre rythme veille-sommeil, rythme de la température et rythme de la mélatonine [12].

La physiopathologie de l'altération du rythme circadien lors du vieillissement n'est pas complètement élucidé. Néanmoins, deux principales conditions semblent être en cause : d'une part l'atteinte de l'horloge biologique endogène et, d'autre part, la diminution de l'influence des synchroniseurs externes. Au cours du vieillissement on constate des altérations morphologiques et neurochimiques des noyaux suprachiasmatiques [13,14]. En ce qui concerne l'influence des synchroniseurs externes, on distingue ceux qui relèvent de modifications de mode de vie qui sont réversibles et accessibles à une prévention et ceux qui relèvent d'une diminution de la sensibilité aux synchroniseurs via des déficits neurosensoriels. En effet, le vieillissement est fréquemment accompagné de déficits neurosensoriels (cataracte, rétinopathies, presbyacousie, etc.) et de modifications de mode de vie en raison de la disparition ou de la réduction des contraintes socioprofessionnelles. La perte de l'influence des synchroniseurs extérieurs induit fréquemment chez le sujet âgé des modifications chronobiologiques.

La modification chronobiologique la plus remarquable chez la personne âgée est certainement l'avance de phase du rythme veille-sommeil qui se traduit par un coucher et un réveil qui se font plus tôt que les habitudes socioculturelles. Outre cette avance de phase, le point le plus important est l'expression clinique plus prononcée d'un rythme ultradien d'activité et de repos connu également sous le nom de *Basic Rest-Activity Cycle* ou BRAC [15]. Avec l'avancée en âge, le

BRAC tend à devenir un rythme dominant et se traduit par une augmentation de la propension à l'endormissement diurne ainsi qu'une augmentation du nombre des siestes dans la journée. Ainsi, le rapport entre l'expression du rythme circadien de veille-sommeil et le rythme ultradien d'activité-repos semble se déséquilibrer avec l'âge.

## 2.2. Organisation interne du sommeil

Le vieillissement physiologique s'accompagne de modifications de la continuité et de l'architecture du sommeil.

Le sujet âgé sain s'endort rapidement et son délai d'endormissement est comme chez l'adulte plus jeune, d'environ 20 min. En revanche, le sujet âgé s'éveille plus souvent et la durée d'éveil au cours de la nuit se prolonge [16], ce qui entraîne une baisse significative de l'efficacité du sommeil. Après 60–65 ans le sommeil paradoxal (SP) apparaît 50 à 60 min après le début du sommeil [17]. Alors que la latence d'apparition du SP chez l'adulte jeune non déprimé est voisine de 90 min.

Les modifications de l'architecture sont observées au niveau de la macro- et de la microstructure du sommeil. La caractéristique majeure de la macrostructure du sommeil après 60 ans est la diminution du sommeil lent profond (stades 3 et 4) [18]. Cette baisse est compensée par une augmentation relative du sommeil léger (stades 1 et 2). La durée moyenne des épisodes de SP et la densité en mouvements oculaires restent stables au cours de la nuit au lieu d'avoir une évolution linéairement croissante [19]. Sur le plan de la microstructure, les ondes lentes delta (< 4 Hz) que l'on observe dans les stades 3 et 4 diminuent en amplitude et en nombre. Pendant le stade 2, l'intervalle de temps qui sépare les deux fuseaux (*spindels* 12–14 Hz) se raccourcit [20] alors que chez l'adulte jeune, ces ondes fusiformes suivent un rythme d'apparition qui est de l'ordre de 3 à 6 s [21,22].

## 3. Altérations du sommeil chez le patient présentant une maladie d'Alzheimer

### 3.1. Rythme veille-sommeil

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent fréquemment une impatience et une agitation nocturne suivies d'un ralentissement psychomoteur et d'une somnolence diurne. Dans cette affection, les troubles du sommeil et du comportement apparaissent plutôt comme la conséquence d'un dysfonctionnement des rythmes biologiques endogènes et de leur décalage de phase avec les synchroniseurs du milieu extérieur. Comparés aux sujets âgés non déments, l'examen anatomopathologique des patients atteints de la maladie d'Alzheimer objective une diminution significative du nombre et du volume des neurones des noyaux supra-chiasmiques [13,14]. De plus, dans les démences de type Alzheimer on retrouve des perturbations de la sécrétion rythmique de la mélatonine [23]. En effet, la mélatonine est une

neurohormone synthétisée par la glande pinéale (épiphyse) selon un rythme circadien généré par les noyaux supra-chiasmiques de l'hypothalamus et entraîné par l'alternance lumière-obscurité. Le marqueur le plus utilisé de l'horloge circadienne est l'heure de début de la sécrétion de la mélatonine dans les conditions de luminosité faible (*Dim Light Melatonin Onset*). Le rythme de sécrétion plasmatique de la mélatonine a été étudié en même temps que le rythme activité-repos sur une période de 7 j chez 10 patients Alzheimer en comparaison à un groupe témoin de 10 sujets non déments [24]. Dans le groupe Alzheimer on constatait une diminution de l'amplitude des pics sécrétoires et une diminution globale de la quantité de la mélatonine sécrétée. Il y avait une corrélation positive entre la sévérité des perturbations du rythme activité-repos et la réduction d'amplitude de la courbe de sécrétion plasmatique de la mélatonine ainsi que la diminution de la quantité totale de la mélatonine sécrétée. La mélatonine dans le liquide céphalorachidien a été dosée en post-mortem chez 85 sujets avec une maladie d'Alzheimer histologiquement confirmée et chez 82 sujets témoins apparées en âge sans démence et sans maladie neurodégénérative [25]. Dans le groupe Alzheimer le taux moyen de la mélatonine dans le liquide céphalorachidien représentait le cinquième du taux du groupe témoin. En outre, dans le groupe Alzheimer les taux les plus faibles ont été retrouvés chez les sujets possédant le génotype de l'apoptotéine E  $\epsilon$  4.

Dans les stades évolués de la maladie d'Alzheimer on retrouve une diminution significative de l'activité locomotrice diurne et une augmentation de l'activité nocturne avec fragmentation du sommeil ainsi qu'un affaissement global de l'amplitude du rythme activité-repos [26]. En outre, contrairement aux sujets âgés non déments, ces patients présentent un retard de phase aussi bien dans l'évolution du rythme de la température que celle du rythme activité-repos [26].

La stabilité du rythme veille-sommeil ou du rythme activité-repos est fortement liée à l'existence d'une activité et d'une forte luminosité environnementale diurnes. Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, les désordres du rythme activité-repos sont souvent associés à une faible activité diurne et à un état démentiel sévère [19,27].

Les résultats de ces différents travaux sont en faveur des altérations fonctionnelles majeures des noyaux supra-chiasmiques chez les malades atteints de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, les enregistrements actimétriques et les dosages de la mélatonine chez les patients déments révèlent l'altération significative du rythme veille-sommeil avec une corrélation positive entre le stade évolutif de la maladie d'Alzheimer et les perturbations du rythme activité-repos (retard de phase, affaissement de l'amplitude et/ou inversion du rythme veille-sommeil). Compte tenu des difficultés méthodologiques liées au dosage de la mélatonine dans des conditions de luminosité non quantifiée, il est difficile d'arriver à des conclusions définitives concernant cette neurohormone.

### 3.2. Organisation interne du sommeil

La maladie d'Alzheimer s'accompagne d'altérations sévères de l'architecture et de la continuité du sommeil.

Ces patients présentent de nombreux éveils et un grand nombre de changements de stade de sommeil au cours de la nuit [28]. En ce qui concerne l'architecture du sommeil, les perturbations majeures correspondent essentiellement aux diminutions des pourcentages du sommeil lent profond (stades 3 et 4) et du SP accompagnées d'une augmentation du pourcentage des stades 1 et 2 [29,30].

Contrairement aux sujets âgés sains, dans les démences de type Alzheimer on constate un allongement de la latence d'apparition ainsi qu'une fragmentation du SP et une perte de l'alternance rythmique du sommeil lent et du SP dans les cycles du sommeil [31].

L'étude de la microstructure du sommeil objective, avec l'évolution de la démence une diminution du nombre des complexes K et des fuseaux du sommeil [17,31,32].

Par ailleurs, chez les patients atteints d'une démence de type Alzheimer, contrairement aux sujets sains, les privations totales de sommeil, les privations sélectives de sommeil lent et de SP ne sont pas suivies d'un rebond de sommeil dans les nuits suivantes [33,34]. Ceci est en faveur d'une perte de la capacité d'adaptation et de récupération du système nerveux dans les populations de patients déments avec des altérations cognitives majeures.

Le déficit du système cholinergique est un des premiers et un des plus importants changements biochimiques dans la maladie d'Alzheimer. Cette maladie est caractérisée plus particulièrement par une diminution du nombre des neurones cholinergiques. Les perturbations de la continuité et de l'architecture du sommeil, notamment les anomalies du SP peuvent s'expliquer en partie par le dysfonctionnement du système cholinergique. En effet, le déclenchement et le maintien du sommeil paradoxal sont sous l'influence du système cholinergique, plus particulièrement des neurones cholinergiques du tegmentum dorsolatéral au niveau du pont. Deux autres structures qui jouent un rôle important dans le processus d'activation corticale du SP sont d'une part le thalamus et, d'autre part, le noyau basal de Meynert. Le noyau basal de Meynert envoie de nombreuses projections cholinergiques vers le cortex cérébral. De plus, la maladie d'Alzheimer s'accompagne d'une perte des cellules nerveuses au niveau du locus coeruleus, formation noradrénergique impliquée dans la genèse du sommeil lent et l'inhibition du SP.

## 4. Sommeil, processus mnésique et inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Il est maintenant clairement établi que l'élaboration de la mémoire est un processus dynamique et graduel, se poursuivant bien au-delà de la phase d'enregistrement initiale. Un nombre conséquent d'évidences expérimentales suggère que des processus actifs prenant place pendant le sommeil participent à cette élaboration du souvenir. Des études comporte-

mentales et électrophysiologiques effectuées chez l'animal et chez l'homme confortent l'hypothèse d'une implication du SP plutôt que des autres stades du sommeil dans le traitement des informations acquises à l'état de veille. Toutes les mémoires ne semblent pas être influencées de la même manière par les différents stades de sommeil chez l'homme. Il est possible que la mémoire procédurale ou implicite soit plus vulnérable aux privations de SP que la mémoire de type explicite ou déclaratif [35]. Notamment, chez l'homme la privation totale de sommeil ou la privation sélective du SP post-apprentissage induit des déficits de rétention des tâches logiques complexes qui font intervenir la mémoire procédurale ou implicite [31]. De plus, la suppression des phases de SP de début de nuit ou de fin de nuit induirait autant de perturbations mnésiques que la suppression de toutes les phases du SP ou la suppression totale du sommeil [35].

Des augmentations de la durée du SP et de la densité des mouvements oculaires rapides se produisent dans les nuits qui suivent l'apprentissage [36]. Récemment, les études réalisées avec la tomographie à émission de positrons (PET-scan) ont objectivé une hyperactivité cérébrale pendant le SP dans les régions du cerveau stimulées lors des séances d'apprentissage de la veille [37].

Chez le sujet âgé non dément, l'organisation interne du sommeil et d'éventuelles interruptions dans la succession harmonieuse des cycles du sommeil pourrait également perturber le processus mnésique [38]. Ainsi, dans la maladie d'Alzheimer, les perturbations de la continuité du sommeil en général et les anomalies du SP en particulier peuvent altérer sévèrement la consolidation mnésique.

Le SP pourrait être une des cibles les plus sensibles au déficit cholinergique qui caractérise la maladie d'Alzheimer. Ainsi, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase qui renforcent le système cholinergique dans la maladie d'Alzheimer pourraient améliorer les processus mnésiques en partie par leurs effets stimulants sur le SP. En effet, dans une étude ouverte, l'administration de 5 mg de donépézil 1 h avant le coucher aux sujets âgés sains, avait induit une augmentation de la densité des mouvements oculaires rapides et du pourcentage du SP tout en diminuant la latence d'apparition du SP [39]. De plus, une corrélation positive entre cette augmentation du SP et la performance mnésique a été retrouvée [39]. Dans une autre étude contrôlée en double insu contre placebo, la rivastigmine 1,25 mg administrée une demi-heure avant le coucher avait diminué significativement la latence d'apparition du SP chez le sujet âgé sain [40].

## 5. Approche chronobiologique dans la prévention et le traitement des troubles du rythme

Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer les troubles du rythme activité-repos en général et les troubles du sommeil en particulier répondent mal aux traitements psychotropes. De plus, l'utilisation des médicaments psychotropes peut aggraver les troubles existants ou induire des perturbations du sommeil et du comportement. Notamment, les

benzodiazépines peuvent aggraver les troubles respiratoires liés au sommeil, induire des états confusionnels ou des chutes et altérer les performances mnésiques [41]. Les neuroleptiques et les antidépresseurs anticholinergiques peuvent être responsables de confusions et d'hypotension orthostatique avec chutes. Les anticholinergiques peuvent aggraver le dysfonctionnement cholinergique et annuler les effets des médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Enfin, la grande partie des psychotropes peuvent induire un ralentissement et une sédation diurne à cause des modifications métaboliques et pharmacocinétiques liées à l'âge.

Dans la mesure du possible, les médicaments psychotropes doivent être évités ou utilisés parcimonieusement. De plus, dans des études contrôlées il a été démontré que l'activité physique modérée et les activités sociales dans la journée chez les sujets âgés améliorent considérablement la qualité du sommeil [42], augmentent le taux de sommeil lent profond et améliorent les fonctions mnésiques évaluées par des tests neuropsychométriques [43]. Ainsi, l'approche chronobiologique réunissant l'administration de la mélatonine, la photothérapie et la chronothérapie comportementale est proposée dans la prévention et la prise en charge des perturbations des rythmes du sommeil de ces patients.

### 5.1. Mélatonine

La mélatonine semble avoir des effets de sédation et de synchronisation sur les rythmes biologiques avec possibilité de régulation du cycle veille-sommeil [44]. Pris le soir au coucher, la mélatonine semble augmenter le temps de sommeil total et l'efficacité du sommeil en réduisant les éveils nocturnes.

Une action soporifique a été observée après administration des doses pharmacologiques de la mélatonine chez les insomniaques âgés avec des faibles taux de mélatonine plasmatique. Il s'agissait d'un travail en double insu où la mélatonine à libération prolongée 2 mg s'était révélée plus efficace dans les troubles de maintien du sommeil alors que la mélatonine à action rapide avait amélioré les difficultés d'initiation du sommeil sur une période de 7 j [45]. Plus tard, dans une étude ouverte, l'administration per os de la mélatonine 3 mg, 1 h avant le coucher avait diminué la somnolence diurne ainsi que l'agitation diurne et nocturne chez les patients déments [46].

### 5.2. Photothérapie

L'action de la photothérapie repose sur la possibilité de manipuler l'horloge biologique circadienne. Pour être efficace, la photothérapie utilise une lumière blanche (sans infrarouge, ni ultraviolet), de forte intensité, supérieure à 2500 lux. La lumière blanche de forte intensité pourrait agir sur le système circadien en modulant la sécrétion de la mélatonine. En effet, au sein du système circadien la voie rétinohypothalamique quitte le chiasma optique pour entrer dans l'hypothalamus et terminer dans le noyau suprachiasmatique. L'influence de la lumière sur la rétine produit un

surplus de décharges. Utilisant une voie multisynaptique à travers la moelle épinière, le noyau suprachiasmatique inhibe les neurones noradrénergiques du ganglion cervical sympathique, dont les axones remontent jusqu'à la glande pinéale, où ils activent la synthèse de la mélatonine [47,48].

Mishima et al. [49] ont expérimenté la photothérapie matinale avec une intensité de 3000 à 5000 lux, pendant 2 h, durant 4 semaines chez 14 patients présentant des démences vasculaires et des démences de type Alzheimer. Le sommeil et les comportements ont été appréciés par l'équipe soignante toutes les heures à l'aide d'agendas. Pendant la période de photothérapie, il y avait une augmentation significative de la durée du sommeil total et du sommeil nocturne avec une diminution de la durée du sommeil diurne.

Plus tard, les mêmes auteurs ont réalisé une étude croisée randomisée afin de comparer les effets thérapeutiques de la lumière matinale de forte intensité (5000 à 8000 lux, pendant 2 h) versus lumière ordinaire (300 lux, pendant 2 h) chez 12 patients déments vasculaires et 10 patients déments de type Alzheimer sur des périodes de 2 semaines [50]. Le rythme activité-repos a été évalué par actimétrie. Comparée à la lumière ordinaire, la lumière forte avait permis de réduire l'activité nocturne dans les deux groupes. Néanmoins, les effets thérapeutiques de la lumière étaient plus marqués chez les patients présentant une démence vasculaire.

Contrairement aux travaux précédents 10 patients déments de type Alzheimer présentant une agitation vespérale (*sundowning syndrome*) ont été exposés à une lumière forte dans la soirée durant 2 h [51]. Il s'agissait d'une étude ouverte où une semaine de photothérapie comparée à l'état de base avait amélioré le rythme veille-sommeil en augmentant son amplitude.

Van Someren et al. [7] ont utilisé la photothérapie pendant 4 semaines dans une population très hétérogène de 22 patients déments (maladie d'Alzheimer, démence vasculaire, démence alcoolique, hydrocéphalie à pression normale). L'exposition à la lumière était globale dans la journée. L'intensité lumineuse moyenne journalière à l'état de base était de 436 lux contre 1136 lux en photothérapie. Le rythme activité-repos a été évalué à l'aide d'actimètres. Le rythme activité-repos s'était stabilisé à partir de la 3<sup>e</sup> semaine de photothérapie. En revanche, l'augmentation de l'amplitude du rythme activité-repos n'a pas été observée. Le traitement s'est révélé efficace seulement chez les patients dont la fonction visuelle était conservée.

D'une façon générale ces travaux sont en faveur de l'effet synchronisant de la photothérapie qui semble rétablir les perturbations du sommeil et réduire la fréquence des troubles du comportement chez le patient dément.

Les modalités d'exposition lumineuse sont extrêmement variables en termes d'intensité et surtout de périodes d'exposition (matin, soir, toute la journée). D'une façon générale la lumière est appliquée tôt le matin en cas de retard de phase et en fin d'après midi ou le soir en cas d'avance de phase du rythme veille-sommeil. L'avance de phase avec endormissement précoce et réveil très tôt le matin est fréquemment

rencontré chez le sujet âgé, ainsi la photothérapie le soir, inhibant le début de la sécrétion de la mélatonine semble avoir des effets positifs. Cependant, le mécanisme d'exposition lumineuse n'est pas complètement élucidé. D'autres facteurs que l'inhibition de la sécrétion de la mélatonine pourraient intervenir.

### 5.3. Chronothérapie comportementale

Chez 21 sujets âgés, sans troubles du sommeil, les effets sur le sommeil de deux types d'approches comportementales ont été comparées : mesures d'hygiène de sommeil (éviction de l'alcool et des boissons contenant de la caféine, contrôle de la température de la chambre à coucher, suppression du bruit ambiant, etc.) versus 30 min de restriction de lit le soir mais suggestion d'une sieste diurne de 30 min. Les auteurs avaient constaté une augmentation significative de l'efficacité du sommeil dans le groupe où ils avaient pratiqué la restriction de lit et la pratique de la sieste diurne de 30 min [52].

Dans le cadre d'une étude rétrospective des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer au Japon, 337 patients présentant cliniquement une démence de type Alzheimer et 260 sujets témoins ainsi que leur entourage ont été interrogés sur les habitudes concernant les siestes diurnes [53]. La pratique habituelle de la sieste (au moins 3 siestes par semaine) d'une durée inférieure à 60 min par jour semble avoir un effet protecteur contre le développement d'une maladie d'Alzheimer, plus particulièrement chez les sujets porteurs de l'allèle APOE  $\epsilon$  4. En revanche, les siestes d'une durée supérieure à 60 min chez les porteurs de cet allèle auraient tendance à augmenter le risque de maladie d'Alzheimer.

Au total, chez le sujet dément, les siestes diurnes d'environ 30 min et la réduction du temps passé au lit pourraient améliorer la continuité du sommeil et accroître son efficacité.

## 6. Conclusion

D'une manière générale, les troubles du sommeil au cours de la maladie d'Alzheimer doivent être considérés dans un ensemble de modifications des rythmes biologiques en plus des facteurs physiques et psychiatriques. Une prise en charge thérapeutique associant des mesures d'hygiène du sommeil [54] et des traitements chronobiologiques visant à rétablir les rythmes, permet d'améliorer le sommeil et l'activité diurne d'où découlent la qualité de vie de ces patients.

## Références

- [1] Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep* 1995;18:425–32.
- [2] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Hoch CC, Yeager AL, Kupfer DJ. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep* 1991;14:331–8.
- [3] Middelkoop HA, Kerkhof GA, Smilde-van den Doel DA, Ligthart GJ, Kamphuisen HA. Sleep and ageing: the effect of institutionalization on subjective and objective characteristics of sleep. *Age Ageing* 1994;23:411–7.
- [4] Maggi S, Langlois JA, Minicuci N, Grigoletto F, Pavan M, Foley DJ, Enzi G. Sleep complaints in community-dwelling older persons: prevalence, associated factors, and reported causes. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:161–8.
- [5] Mallon L, Hetta J. A survey of sleep habits and sleeping difficulties in an elderly Swedish population. *Ups J Med Sci* 1997;102:185–97.
- [6] Van Someren EJ. Circadian and sleep disturbances in the elderly. *Exp Gerontol* 2000;35:1229–37.
- [7] Van Someren EJ, Kessler A, Mirmiran M, Swaab DF. Indirect bright light improves circadian rest-activity rhythm disturbances in demented patients. *Biol Psychiatry* 1997;41:955–63.
- [8] Gilot B, Onen SH, Jalenques I. Hypnotic prescription in Alzheimer's disease patients. *Int J Geriatric Psychopharmacology* 1999;2:10–2.
- [9] Onen F, Bleyzac N, Maire P, Ogier J, Courpron P. Augmentation de la consommation d'hypnotiques en gériatrie malgré le décret d'octobre 1991. *Rev Gériatr* 1997;22(7):443–6.
- [10] Hohagen F, Kappler C, Schramm E, Rink K, Weyerer S, Riemann D, Berger M. Prevalence of insomnia in elderly general practice attenders and the current treatment modalities. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:102–8.
- [11] Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, Ronda JM, Silva EJ, Allan JS, Emens JS, Dijk DJ, Kronauer RE. Stability, precision, and near 24 h period of the human circadian pacemaker. *Science* 1999;284:2177–81.
- [12] Claustrat B. Mélatonine et rythme veille-sommeil. In: Billiard M, editor. *Le sommeil normal et pathologique*. Paris: Masson; 1998. p. 66–85.
- [13] Ravid R, Swaab DF. The Netherlands brain bank - a clinicopathological link in aging and dementia research. *J Neural Transm* 1993;39:143–53 Suppl.
- [14] Stopa EG, Volicer L, Kuo-Leblanc V, Harper D, Lathi D, Tate B, Satlin A. Pathologic evaluation of the human suprachiasmatic nucleus in severe dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:29–39.
- [15] Kleitman N. Basic rest-activity cycle--22 years later. *Sleep* 1982;5:311–7.
- [16] Webb WB, Campbell SS. Awakenings and the return to sleep in an older population. *Sleep* 1980;3:41–6.
- [17] Reynolds CF, Hoch CC, Buysse DJ, Monk TH, Houck PR, Kupfer DJ. Symposium: Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep in successful, usual, and pathological aging: the Pittsburgh experience 1980–1993. *J Sleep Res* 1993;2:203–10.
- [18] Reynolds 3rd CF, Spiker DG, Hanin I, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep, aging, and psychopathology: new data and state of the art. *Biol Psychiatry* 1983;18:139–55.
- [19] Dijk DJ, Duffy JF, Riel E, Shanahan TL, Czeisler CA. Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *J Physiology* 1999;516:611–7.
- [20] Nicolas A, Petit D, Rompre S, Montplaisir J. Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clin Neurophysiol* 2001;112:521–7.
- [21] Evans BM, Richardson NE. Demonstration of a 365 periodicity between the spindles bursts in NREM sleep in man. *J Sleep Res* 1995;4:196–7.
- [22] Werth E, Achermann P, Dijk DJ, Borbely AA. Spindle frequency activity in the sleep EEG: Individual differences and topographic distribution. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;103:535–42.
- [23] Uchida K, Okamoto N, Ohara K, Morita Y. Daily rhythm of serum melatonin in patients with dementia of the degenerate type. *Brain Res* 1996;717:154–9.

- [24] Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Matsumoto Y, Hishikawa Y, Okawa M. Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking. *Biol Psychiatry* 1999;45:417–21.
- [25] Liu RY, Zhou JN, van Heerikhuizen J, Hofman MA, Swaab DF. Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon4 genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:323–7.
- [26] Satlin A, Volicer L, Stopa EG, Harper D. Circadian locomotor activity and core-body temperature rhythms in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1995;16:765–71.
- [27] Mishima K, Okawa M, Satoh K, Shimizu T, Hozumi S, Hishikawa Y. Different manifestations of circadian rhythms in senile dementia of Alzheimer's type and multi-infarct dementia. *Neurobiol Aging* 1997;18:105–9.
- [28] Prinz PN, Larsen LH, Moe KE, Vitiello MV. EEG markers of early Alzheimer's disease in computer selected tonic REM sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;83:36–43.
- [29] Loewenstein RJ, Weingartner H, Gillin JC, Kaye W, Ebert M, Mendelson WB. Disturbances of sleep and cognitive functioning in patients with dementia. *Neurobiol Aging* 1982;3:371–7.
- [30] Vitiello MV, Prinz PN. Alzheimer's disease, Sleep and sleep/wake patterns. *Clin Geriatr Med* 1989;5:289–99.
- [31] Montplaisir J, Petit D, Lorrain D, Gauthier S, Nielsen T. Sleep in Alzheimer's disease: further considerations on the role of brainstem and forebrain cholinergic populations in sleep-wake mechanisms. *Sleep* 1995;18:145–8.
- [32] Prinz PN, Peskind ER, Vitaliano PP, Raskind MA, Eisdorfer C, Zemcuznikov N, Gerber CJ. Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects. *J Am Geriatr Soc* 1982;30:86–93.
- [33] Spiegel R, Koberle S, Allen SR. Significance of slow wave sleep: considerations from a clinical viewpoint. *Sleep* 1986;9:66–79.
- [34] Buysse DJ, Reynolds CF, Hoch C, Houck PR, Berman SR, Matzkie J, Kupfer DJ. Rapid eye movement sleep deprivation in elderly patients with concurrent depression and dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:249–56.
- [35] Smith C. Sleep states and memory processes. *Behav Brain Res* 1995;69:137–45.
- [36] Smith C, Lapp L. Increases in number of REMS and REM density in humans following an intensive learning period. *Sleep* 1991;14:325–30.
- [37] Maquet P, Laureys S, Peigneux P, Fuchs S, Petiau C, Phillips C, et al. Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci* 2000;3:831–6.
- [38] Mazzoni G, Gori S, Formicola G, Gneri C, Massetani R, Murri L, Salzarulo P. Word recall correlates with sleep cycles in elderly subjects. *J Sleep Res* 1999;8:185–8.
- [39] Schredl M, Weber B, Leins M, Heuser I. Donepezil-induced REM sleep augmentation enhances memory performance in elderly, healthy persons. *Exp Gerontol* 2001;36:353–61.
- [40] Schredl M, Weber B, Braus D, Heuser I. The effect of rivastigmine on sleep in elderly healthy subjects. *Exp Gerontol* 2000;35:243–9.
- [41] McCarten JR, Kovera C, Maddox MK, Cleary JP. Triazolam in Alzheimer's disease: pilot study on sleep and memory effect. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;52:447–52.
- [42] King AC, Oman RF, Brassington GS, Bliwise DL, Haskell WL. Moderate-intensity exercise and self-rated quality of sleep in older adults, A randomized controlled trial. *JAMA* 1997;277:32–7.
- [43] Naylor E, Penev PD, Orbeta L, Janssen I, Ortiz R, Colecchia EF, et al. Daily social and physical activity increases slow-wave sleep and daytime neuropsychological performance in elderly. *Sleep* 2000;23:87–95.
- [44] Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Stevenson J, Keith LD. Melatonin administration to blind people: phase advances and entrainment. *J Biol Rhythms* 1991;6:249–61.
- [45] Haimov I, Lavie P, Laudon M, Herer P, Vigder C, Zisapel N. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep* 1995;18:598–603.
- [46] Cohen-Mansfield J, Garfinkel D, Lipson S. Melatonin for treatment of sundowning in elderly persons with dementia: a preliminary study. *Arch Gerontol Geriatr* 2000;31:65–76.
- [47] Moga MM, Moore RY. Organization of neural inputs to the suprachiasmatic nucleus in the rat. *J Comp Neurol* 1997;389:508–34.
- [48] Redlin U. Neural basis and biological function of masking by light in mammals: suppression of melatonin and locomotor activity. *Chronobiol Int* 2001;18:737–58.
- [49] Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y, Hozumi S, Hori H, Takahashi K. Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:1–7.
- [50] Mishima K, Hishikawa Y, Okawa M. Randomized, dim light controlled, crossover test of morning bright light therapy for rest-activity rhythm disorders in patients with vascular dementia and dementia of Alzheimer's type. *Chronobiol Int* 1998;15:647–54.
- [51] Satlin A, Volicer L, Ross V, Herz L, Campbell S. Bright light treatment of behavioral and sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1992;149:1028–32.
- [52] Hoch CC, Reynolds CF, Buysse DJ, Monk TH, Nowell P, Beggley AE, et al. Protecting sleep quality in later life: a pilot study of bed restriction and sleep hygiene. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2001;56:52–9.
- [53] Asada T, Motonaga T, Yamagata Z, Uno M, Takahashi K. Associations between retrospectively recalled napping behavior and later development of Alzheimer's disease: association with APOE genotypes. *Sleep* 2000;23:629–34.
- [54] Onen SH, Onen F, Bailly D, Parquet P. Prévention et traitement des dyssomnies par une hygiène du sommeil. *Presse Méd* 1994;23:485–9.