



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



DOSSIER : LE SOMMEIL ET SES TROUBLES CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Maladie d'Alzheimer et perturbations du rythme veille–sommeil

Alzheimer's and disruptions of the sleep–wake rhythm

S.H. Onen^{a,*}, F. Onen^b

^a *Unité gériatrique d'évaluation et de traitement des troubles du sommeil, hôpital gériatrique A.-Charial, hospices civils de Lyon (HCL), 40, avenue de la Table-de-Pierre, 69340 Francheville, France*

^b *Service de médecine gériatrique, CHU Bichat–Claude-Bernard, AP–HP, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France*

Disponible sur Internet le 31 décembre 2009

MOTS CLÉS

Maladie d'Alzheimer ;
Rythme
veille–sommeil ;
Mélatonine ;
Syndrome d'apnées
du sommeil

Résumé Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) présentent souvent un état d'impatience et de déambulation la nuit et un état de somnolence et de ralentissement le jour. Il n'est pas rare d'observer un retard de phase du rythme veille–sommeil qui consiste à se coucher de plus en plus tard le soir et à se lever de plus en plus tard le matin. Ces troubles s'aggravent avec l'évolution de la maladie. 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, réduction des activités mentales et physiques, modifications anatomiques et neurobiologiques liées à l'âge ou à la maladie avec une perte de fonctionnalité des horloges biologiques internes. Chez les malades 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 l'utilisation combinée de la photothérapie, de la mélatonine et des mesures d'hygiène peut constituer une alternative thérapeutique intéressante. Cette chronothérapie combinée a pour but d'améliorer le sommeil et l'activité diurne d'où découle la qualité de vie des patients et de leurs aidants.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Alzheimer's disease;
Sleep–wake rhythm;

Summary Frequently, patients with Alzheimer's disease spend their nights in a state of restlessness and their days in a state of sleepiness. Sometimes these patients present delayed sleep phase pattern characterized by an inability to fall asleep at a desired conventional time together with an inability to awaken at a desired and socially acceptable time (they tend

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : hakki.onen@chu-lyon.fr (S.H. Onen).

URL: <http://www.aging-sleep.com> (S.H. Onen).

Melatonin;
Sleep apnea
syndrome

to fall asleep some hours after midnight and have difficulty waking up in the morning). These sleep–wake disturbances became increasingly more marked with the progression of the disease. The sleep–wake disturbances in elderly people and particularly in patients with Alzheimer's disease 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 change with loss of functionality of the biological clock. In Alzheimer's disease 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, and sleep hygiene 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 patients with Alzheimer's disease and their caregivers.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Au cours du vieillissement, le sommeil subit un certain nombre de modifications physiologiques inévitables. Par rapport à l'adulte jeune, schématiquement le sommeil du sujet âgé est caractérisé par une instabilité relative avec l'augmentation du nombre des changements de stades et des micro-éveils ou des réveils de plus longue durée. Sur le plan rythmique, on constate, d'une part, une tendance à l'avance de phase du rythme veille–sommeil qui consiste à se coucher et à se lever de plus en plus tôt et, d'autre part, à une augmentation du besoin de sieste en début d'après midi.

En plus de ces modifications physiologiques liées à l'âge, chez le sujet âgé dément, l'apparition des réveils de plus en plus longs avec agitations, déambulations nocturnes et détérioration fonctionnelle rend souvent l'institutionnalisation inévitable [1]. Il n'est pas surprenant de voir une utilisation accrue de médicaments psychotropes sédatifs chez ces patients âgés et déments [2,3]. Environ 80% des insomnies du sujet âgé sont chroniques et résistent aux hypnotiques classiques [4]. De plus, les psychotropes sédatifs peuvent aggraver ou induire des apnées du sommeil, contribuer à l'altération des fonctions cognitives chez les malades Alzheimer, altérer la vigilance en augmentant le risque de chutes [5].

Ainsi, une analyse sémiologique plus fine des troubles du sommeil chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) et leur approche thérapeutique si possible étiologique et argumentée est vivement souhaitable.

MA et perturbations du rythme veille–sommeil

Cliniquement, les patients atteints de la MA 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 (alternance jour–nuit, heures de repas, relations sociales...). Il peut s'agir parfois d'un

rythme veille–sommeil totalement anarchique et polyphasique avec parfois retard de phase (endormissements nocturnes tardifs suivis de réveils matinaux tardifs).

Comparés aux sujets âgés non déments, l'examen anatomo-pathologique des cerveaux des patients atteints de la MA objective une diminution significative du nombre et du volume des neurones des noyaux suprachiasmatiques (horloge biologique interne) [6,7].

Dans les démences de type Alzheimer, on retrouve également des perturbations de la sécrétion rythmique de la mélatonine avec une diminution importante de l'amplitude des pics et une réduction de la quantité d'hormone produite quotidiennement [8]. En effet, la mélatonine est une neurohormone synthétisée par la glande pinéale (épiphyse) selon un rythme circadien généré par les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et entraîné par l'alternance lumière–obscurité.

La mélatonine dans le liquide céphalorachidien a été dosée en postmortem chez 85 sujets avec une MA histologiquement confirmée et chez 82 sujets témoins appariés en âge sans démence et sans maladie neurodégénérative [9]. 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'apoptéine E e4 (APOE4).

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. Dans la MA, les désordres du rythme activité–repos sont souvent associés à une faible activité diurne et à un état démentiel sévère [10,11]. 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 [12].

Les résultats de ces différents travaux sont en faveur des altérations fonctionnelles majeures des noyaux suprachiasmatiques dans la MA. Les enregistrements actimétriques de l'activité et du repos ainsi que 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 MA 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 (plasma, urine, salive) dans des conditions de luminosité non quantifiée, il est difficile d'arriver à des conclusions définitives concernant cette neurohormone.

Évaluation clinique des perturbations du rythme veille–sommeil dans la MA

La présentation clinique des perturbations du sommeil dans la MA est souvent variable en fonction de l'individu, des stades d'évolution de la démence, des pathologies concomitantes et de la perception des troubles par le sujet lui-même et par l'entourage, en particulier par l'aidant principal. Ces perturbations peuvent aller de l'agitation ou du *sundowning* à la déambulation nocturne ou encore aux troubles respiratoires liés au sommeil. Les aidants peuvent rapporter un ou plusieurs problèmes de sommeil qui coexistent souvent chez le même patient. Ici, nous n'abordons pas les investigations polysomnographiques ou actimétriques auxquelles une immense majorité des malades âgés n'ont pas accès.

Évaluation clinique

L'évaluation des troubles du sommeil chez le sujet dément doit commencer par la recherche de causes potentielles autres que la démence. Cette approche doit comporter une évaluation complète, à la fois médicale, psychiatrique, environnementale et un interrogatoire minutieux sur l'état de veille–sommeil qui s'adressera non seulement au patient, mais aussi et surtout à son aidant principal. Cette évaluation du sommeil doit relever les habitudes et les besoins de sommeil, rechercher les erreurs d'hygiène veille–sommeil, tout en tenant compte des médicaments consommés et de leurs effets iatrogènes potentiels.

Les outils d'évaluation de la qualité du sommeil ou de la somnolence diurne, tels que le Pittsburgh Sleep Quality Index et l'échelle d'Epworth, ne sont pas adaptés à une utilisation chez des sujets âgés et déments.

Sleep Disorders Inventory (SDI), un dérivé du Neuropsychiatric Inventory (NPI)

L'inventaire neuropsychiatrique (NPI) est un instrument construit pour évaluer les troubles du comportement chez les sujets âgés présentant une démence [13]. Son originalité est de recueillir des informations auprès d'un accompagnant informé (aidant principal) vivant de préférence avec le patient. Le score du NPI est établi par le clinicien à partir d'une interview semi-structurée de l'aidant du patient. Le NPI comporte 12 items dont le 11^e est consacré aux troubles du sommeil.

Compte tenu de la prévalence élevée des troubles du sommeil dans la MA, il apparaissait utile d'avoir un outil d'évaluation plus spécifique pour ces troubles. Tractenberg et son équipe, en collaboration avec celle de Cummings, ont élaboré un nouvel outil d'évaluation le SDI, à partir du NPI déjà existant [14]. Nous avons traduit le SDI en français en 2006 et l'avons récemment publié [15].

Sur le plan pratique, le SDI consiste à réaliser un entretien semi-structuré avec l'aidant du malade qui permet

d'évaluer les troubles du sommeil à travers huit symptômes. L'entretien réalisé en l'absence du patient, commence en demandant à l'aidant principal d'indiquer si au moins un des symptômes (Tableau 1) était présent dans les deux semaines qui viennent de s'écouler. Dans l'affirmative, l'échelle SDI est utilisée dans sa totalité (huit items) pour évaluer les troubles du sommeil du patient et leurs retentissement sur l'aidant.

Pour chaque symptôme sont évalués la fréquence (cotée de 0 à 4), la sévérité (cotée de 0 à 3) et le retentissement sur l'aidant (cotée de 0 à 5).

Les moyennes des scores de fréquence, de sévérité et de retentissement sur l'aidant sont chacune calculées en additionnant les scores des huit items correspondants et en divisant les totaux respectifs par huit (Tableau 1).

Cet outil permet de suivre dans le temps l'évolution des troubles du sommeil et l'impact des prises en charges sur les perturbations du rythme veille–sommeil.

MA et syndrome d'apnées du sommeil

La MA, qui représente plus de 60% des syndromes démentiels, est une affection neurodégénérative dont la cause reste inconnue. On suppose que certaines comorbidités et facteurs génétiques contribuent au développement et à l'aggravation des troubles cognitifs dans la MA.

En ce qui concerne les comorbidités, de nombreuses études ont montré que l'exposition aux facteurs de risque et pathologies cardiovasculaires interviennent aussi bien dans l'apparition que l'aggravation du déclin cognitif de la MA sporadique. Ainsi, le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) pourrait participer à l'altération cognitive chez les patients atteints de la MA à travers ses complications cardio-cérébrovasculaires. Le SAS dont la prévalence augmente avec l'âge est un facteur de risque d'hypertension artérielle, d'accident vasculaire cérébral et d'altération cognitive chez le sujet âgé. Depuis plusieurs années, l'existence de liens entre apnées du sommeil et MA est suspectée en raison d'altérations cognitives chez certains apnéiques et de la prévalence élevée des apnées du sommeil chez les patients présentant une MA [16]. Une série d'expérimentation chez l'animal a déjà démontré les effets délétères de l'hypoxie sur la transmission cholinergique. De plus, chez les patients apnéiques, les lésions de la substance blanche à l'IRM cérébrale semblent être en rapport avec l'importance de l'hypoxie nocturne [16].

En ce qui concerne les facteurs de risque génétiques, une relation non spécifique entre la MA, les apnées du sommeil et l'apolipoprotéine E (APOE) ont été évoquées. L'APOE est bien connue pour ses propriétés de transporteur du cholestérol de cellule à cellule et d'organe à organe. Le locus de l'APOE situé sur le chromosome 19 (19q12) possède trois allèles majeurs e2, e3, e4 qui composent six génotypes et six phénotypes protéiques. L'allèle e4 de l'APOE (APOE4) augmente le risque de maladies cardiovasculaires, de SAS et de MA [17].

Ainsi, pour optimiser la prévention de l'apparition du déclin cognitif et/ou son aggravation une fois la MA déclarée et diminuer la morbi-mortalité des patients, la prise en

Tableau 1 Sleep Disorders Inventory (SDI) [15], traduction française F Onen et S.H. Onen.

Nom et prénom : Date :/...../.....

Instructions pour la passation

L'interview doit être conduite en l'absence du patient

Le SDI repose sur les réponses données par un accompagnant informé de l'état du patient et vivant de préférence avec le patient

Si l'accompagnant n'est pas informé, le SDI ne peut pas être modifié

Le SDI apprécie également le degré de stress ressenti par les aidants

Demander à l'aidant principal du patient d'indiquer si au moins un des symptômes listés ci-dessous était présent dans les deux semaines qui viennent de s'écouler

Dans l'affirmative, utiliser les échelles présentées pour en évaluer la fréquence et la sévérité ainsi que leur retentissement sur l'aidant

Symptômes	Fréquence	Sévérité	Retentissement sur l'aidant
1. Est-ce que le (la) patient(e) éprouve des difficultés à s'endormir?			
2. Est-ce que le (la) patient(e) se lève la nuit (ne pas tenir compte du fait que le patient se lève seulement une fois ou deux par nuit pour se rendre aux toilettes et se rendort ensuite immédiatement)?			
3. Est-ce que le (la) patient(e) erre, déambule ou se met à avoir des activités inappropriées la nuit?			
4. Est-ce que le (la) patient(e) vous réveille durant la nuit?			
5. Est-ce que le (la) patient(e) se réveille la nuit, s'habille et fait le projet de sortir en pensant que c'est le matin et qu'il est temps de démarrer la journée?			
6. Est-ce que le (la) patient(e) se réveille trop tôt le matin (plus tôt qu'il/elle en avait l'habitude)?			
7. Est-ce que le (la) patient(e) dort de manière excessive dans la journée?			
8. Est-ce que le (la) patient(e) a, durant la nuit, d'autres comportements qui vous préoccupent?			
Moyenne (score total/8)			
Index (moyenne de la fréquence × moyenne de la sévérité)			

Fréquence des troubles: 0. Absent durant les deux dernières semaines; 1. Moins d'une fois par semaine; 2. Une à deux fois par semaine; 3. Plusieurs fois par semaine, mais pas tous les jours; 4. Une fois ou plus par jour (chaque nuit).

Gravité des troubles: 0. Absents; 1. Légère: les comportements nocturnes apparaissent, mais ne sont pas particulièrement perturbants; 2. Modérée: les comportements nocturnes apparaissent et perturbent le patient ainsi que le sommeil de l'aidant; plus d'un type de comportement nocturne peuvent être présents; 3. Marquée: les comportements nocturnes apparaissent; plusieurs types de comportements nocturnes peuvent être présents; le patient est très perturbé pendant la nuit et le sommeil de l'aidant est également très perturbé.

Retentissement des troubles sur l'aidant: 0. Pas du tout; 1. De façon minime; 2. Légèrement; 3. Modérément; 4. Sévèrement; 5. Très sévèrement, extrêmement.

compte des facteurs de risque cardiovasculaires et plus particulièrement des apnées du sommeil pourrait représenter un axe d'intervention essentiel dans les années à venir.

Approches thérapeutiques

Chez les patients atteints de la MA, les troubles du rythme activité–repos en général et les troubles du sommeil en particulier répondent mal aux traitements psychotropes.

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 [18]. 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, une 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 [19], augmentent le taux de sommeil lent profond et améliorent les fonctions mnésiques évaluées par des tests neuropsychométriques [20]. Par conséquent, 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.

Mélatonine

La mélatonine semble avoir des effets de sédation et de synchronisation sur les rythmes biologiques avec possibilité de régulation du cycle veille–sommeil [21]. Chez le sujet âgé insomniaque, non dément, pris le soir, la mélatonine 2 mg à libération prolongée et les agonistes des récepteurs mélatoninergiques MT1 et MT2 (ramelteon) facilitent l'endormissement, augmentent le temps de sommeil total et améliorent la qualité du sommeil et de l'éveil [22].

Néanmoins, en ce qui concerne les effets de la mélatonine sur le sommeil et l'agitation nocturne du patient dément, les résultats des différents travaux ne sont pas concordants.

Dans un essai ouvert, l'administration per os de la mélatonine 3 mg, une heure avant le coucher, avait diminué la somnolence diurne ainsi que l'agitation diurne et nocturne chez les patients déments [23]. En revanche, récemment dans une étude randomisée, contrôlée, en double insu, la mélatonine n'était pas supérieure au placebo pour améliorer le sommeil et réduire l'agitation nocturne chez les patients institutionnalisés et présentant une MA [24]. Les investigateurs avaient administré à 22 heures durant dix jours consécutifs, mélatonine 8,5 mg à libération rapide, mélatonine 1,5 mg à libération prolongée et placebo.

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, souvent supérieure à 2500 lux. La lumière blanche de forte intensité pourrait agir sur le système circadien en modulant la sécrétion de la mélatonine.

Mishima et al. [25] ont expérimenté la photothérapie matinale avec une intensité de 3000 à 5000 lux, pendant deux heures, durant quatre 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 deux heures) versus lumière ordinaire (300 lux, pendant deux heures) chez 12 patients déments vasculaires et dix patients avec MA sur des périodes de deux semaines [26]. 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.

Dans une étude ouverte, dix patients déments de type Alzheimer présentant une agitation vespérale (*sundowning syndrome*) ont été exposés à une lumière forte dans la soirée durant deux heures [27]. Contrairement aux travaux précédents, une semaine de photothérapie comparée à l'état de base avait amélioré le rythme veille–sommeil en augmentant son amplitude dans les mesures actimétriques.

Van Someren et al. [1] ont utilisé la photothérapie pendant quatre semaines dans une population très hétérogène de 22 patients déments (MA, 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 troisième 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 plutôt synchronisant de la photothérapie qui semble légèrement améliorer 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). Ainsi, 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 [5].

Mélatonine associée à la photothérapie

Concernant les troubles du sommeil et l'agitation nocturne dans la MA, deux études récentes mettent en évidence la supériorité thérapeutique de l'association mélatonine–photothérapie par rapport aux traitements non combinés.

Dans un essai randomisé, contrôlé, 50 patients Alzheimer institutionnalisés étaient traités en trois groupes parallèles du lundi au vendredi pendant dix semaines [28]. Les deux premiers groupes étaient exposés à la lumière de forte intensité (> 2500 lux) le matin pendant une heure, puis le soir avaient reçu de la mélatonine 5 mg ($n = 16$) ou du placebo ($n = 17$). Le groupe témoin ($n = 17$) recevait uniquement la lumière ambiante entre 150 et 200 lux. La photothérapie seule (> 2500 lux) n'avait pas amélioré le sommeil nocturne et la vigilance diurne. En revanche, l'association

photothérapie-mélatonine avait augmenté le temps d'éveil diurne tout en restructurant le rythme veille-sommeil.

Enfin, Riemersma-van der Lek et al. [29] ont étudié les effets combinés de la mélatonine et de la photothérapie sur les symptômes cognitifs et non cognitifs chez 189 patients déments institutionnalisés en Hollande. Dans ce travail randomisé, contrôlé versus placebo, les patients ont été traités en moyenne pendant 15 mois. Les traitements utilisés étaient, d'une part, la photothérapie appliquée toute la journée (1000 lux) et son placebo qui est la lumière ambiante (300 lux) et, d'autre part, la mélatonine 2,5 mg administrée le soir ainsi que son placebo. La répartition des quatre groupes parallèles était la suivante: groupe 1 ($n=45$) double placebo, groupe 2 ($n=46$) mélatonine, groupe 3 ($n=49$) photothérapie, groupe 4 ($n=49$) photothérapie combinée à la mélatonine. Les résultats avaient montré que la photothérapie améliorait à la fois le score de Mini-Mental State Examination (MMSE) d'environ un point (5%) ainsi que le score de dépression de Cornwell de 1,5 points (19%) et retardait l'aggravation des scores d'Activities of Daily Living (ADL) de 1,5 points (différence relative 53%) par an. En ce qui concerne la mélatonine, les auteurs avaient observé un raccourcissement du délai d'endormissement de 8,2 minutes (19%) et un allongement du temps de sommeil total de 27 minutes (6%). Cependant, la mélatonine avait induit une détérioration de l'humeur mesurée par le Philadelphia Geriatric Centre Affect Rating Scale.

En revanche, le traitement combiné associant la photothérapie et la mélatonine avait amélioré, d'une part, le comportement agressif de 3,9 points sur l'échelle de Cohen-Mansfield et, d'autre part, l'efficacité du sommeil de 3,5%, ainsi que les impatiences nocturnes de 9% par an.

En résumé, la photothérapie seule semble avoir un effet modeste sur les symptômes cognitifs et non cognitifs de la MA. Chez le patient dément, la mélatonine pourrait avoir des effets négatifs sur l'humeur, mais ces effets délétères peuvent être supprimés par l'association de la photothérapie. Par conséquent, chez les patients déments, il est recommandé d'utiliser la mélatonine associée à la photothérapie.

MA et traitement des apnées du sommeil

Les effets sur les apnées du sommeil d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (donépézil) ont été testés chez 23 malades présentant une forme légère à modérée de la MA [30]. Il s'agissait d'un essai randomisé en double insu, contrôlé versus placebo. Dans les deux groupes parallèles, les patients ont bénéficié à l'état de base et à trois mois d'une polysomnographie et d'une évaluation cognitive avec ADAS-Cog. Le traitement par la donépézil (5 mg par jour le premier mois, puis 10 mg par jour le deuxième et le troisième mois) avait significativement amélioré l'index d'apnées et d'hypopnée ainsi que la SaO₂ par rapport à l'état de base et par rapport au placebo. Le traitement avait également permis l'amélioration significative de l'état cognitif. L'action cholinergique du donépézil sur la commande respiratoire peut être évoquée. Cependant, ce sont surtout les apnées obstructives qui ont été améliorées par le donépézil.

Chez les malades présentant une forme légère de la MA et du SAS (index d'apnées et d'hypopnées [IAH] ≥ 10 par heure), Ancoli-Israel et al. [31] ont montré que la ventilation par pression positive continue (PPC) pouvait améliorer les fonctions cognitives sur un score composite. Cependant, les tests cognitifs analysés séparément ne montraient pas de changement significatif après trois semaines de traitement par PPC ($n=27$) en comparaison au groupe PPC-placebo ($n=25$). L'inclusion de formes légères de SAS dans cet essai clinique n'est probablement pas optimale pour mettre en évidence un bénéfice de la PPC sur les fonctions cognitives. La PPC pourrait améliorer la cognition en corrigeant l'hypoxie et la fragmentation du sommeil.

Sur la base des données dont nous disposons aujourd'hui, divers arguments plaident en faveur d'un bénéfice potentiel de la ventilation en PPC sur les fonctions cognitives chez le sujet âgé présentant un SAS.

Conclusion

L'hétérogénéité de la MA au plan étiopathologique et clinique ne fait aucun doute. Ainsi, l'évaluation et la prise en charge d'un patient atteint de la MA doit dépasser la mesure et le traitement symptomatique des troubles cognitifs au sens restrictif.

L'analyse et le traitement des troubles du sommeil au cours de la MA doivent tenir compte, d'une part, des modifications de l'ensemble des rythmes biologiques liées à l'âge et à la maladie et, d'autre part, des liens étroits entre la MA et le SAS.

Par conséquent, une prise en charge thérapeutique associant des mesures d'hygiène du sommeil avec optimisation de l'iatrogénie, la maîtrise des troubles respiratoires liés au sommeil et des traitements chronobiologiques visant à rétablir les rythmes permet d'améliorer le sommeil, l'éveil, le comportement et la cognition d'où découlent la qualité de vie de ces patients et de leurs aidants.

Conflit d'intérêt

Dr S.H. Onen et F. Onen sont intervenus comme conférenciers invités dans les réunions scientifiques sur le sommeil organisées par Janssen-Cilag, Lundbeck et Philips-Respironics.

Références

- [1] Van Someren EJ, Kessler A, Mirmiran M, et al. Indirect bright light improves circadian rest-activity rhythm disturbances in demented patients. *Biol Psychiatry* 1997;41:955-63.
- [2] Gilot B, Onen SH, Jalenques I. Hypnotic prescription in Alzheimer's disease patients. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1999;2:10-2.
- [3] Onen F, Bleyzac N, Maire P, et al. Augmentation de la consommation d'hypnotiques en gériatrie malgré le décret d'octobre 1991. *Rev Geriatr* 1997;22:443-6.
- [4] Hohagen F, Kappler C, Schramm E, et al. Prevalence of insomnia in elderly general practice attenders and the current treatment modalities. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:102-8.

- [5] Onen F, Onen H. Altération des rythmes du sommeil dans la maladie d'Alzheimer. *Rev Med Interne* 2003;24:165–71.
- [6] Ravid R, Swaab DF. The Netherlands brain bank – a clinicopathological link in aging and dementia research. *J Neural Transm* 1993;39:143–53 (suppl).
- [7] Stopa EG, Volicer L, Kuo-Leblanc V, et al. Pathologic evaluation of the human suprachiasmatic nucleus in severe dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:29–39.
- [8] Uchida K, Okamoto N, Ohara K, et al. Daily rhythm of serum melatonin in patients with dementia of the degenerate type. *Brain Res* 1996;717:154–9.
- [9] Liu RY, Zhou JN, van Heerikhuizen J, et al. Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon4/4 genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:323–7.
- [10] Dijk DJ, Duffy JF, Riel E, et al. Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *J Physiol* 1999;516:611–7.
- [11] Mishima K, Okawa M, Satoh K, et al. Different manifestations of circadian rhythms in senile dementia of Alzheimer's type and multi-infarct dementia. *Neurobiol Aging* 1997;18:105–9.
- [12] Satlin A, Volicer L, Stopa EG, et al. Circadian locomotor activity and core-body temperature rhythms in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1995;16:765–71.
- [13] Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308–14.
- [14] Tractenberg RE, Singer CM, Cummings JL, et al. The Sleep Disorders Inventory: An instrument for studies of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease. *J Sleep Res* 2003;12:331–7.
- [15] Onen F. Évaluation du sommeil dans la maladie d'Alzheimer. *FMC Pratique (LEN médical, Paris)* 2008;2:6–7.
- [16] Bliwise DL. Sleep apnea. APOE4 and Alzheimer's disease 20 years and counting? *J Psychosom Res* 2002;53:539–46.
- [17] O'Hara R, Schröder CM, Kraemer HC, et al. Nocturnal sleep apnea/hypopnea is associated with lower memory performance in APOE epsilon4 carriers. *Neurology* 2005;65:642–4.
- [18] McCarten JR, Kovera C, Maddox MK, et al. Triazolam in Alzheimer's disease: pilot study on sleep and memory effect. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;52:447–52.
- [19] King AC, Oman RF, Brassington GS, et al. Moderate-intensity exercise and self-rated quality of sleep in older adults. A randomized controlled trial. *JAMA* 1997;277:32–7.
- [20] Naylor E, Penev PD, Orbeta L, et al. Daily social and physical activity increases slow-wave sleep and daytime neuropsychological performance in elderly. *Sleep* 2000;23:87–95.
- [21] Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, et al. Melatonin administration to blind people: Phase advances and entrainment. *J Biol Rhythms* 1991;6:249–61.
- [22] Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Traht I. Melatonin and melatonergic drugs on sleep: Possible mechanisms of action. *Int J Neurosci* 2009;119:821–46.
- [23] 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.
- [24] Gehrman PR, Connor DJ, Martin JL, et al. Melatonin fails to improve sleep or agitation in double-blind randomized placebo-controlled trial of institutionalized patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:166–9.
- [25] Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y, et al. Morning bright-light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:1–7.
- [26] 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.
- [27] Satlin A, Volicer L, Ross V, et al. Bright-light treatment of behavioral and sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1992;149:1028–32.
- [28] Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJ, et al. Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:239–46.
- [29] Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, et al. Effect of bright light and melatonin on cognitive and non-cognitive function in elderly residents of group care facilities: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:2642–55.
- [30] Moraes W, Poyares D, Sukys-Claudino L, et al. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease. A double-blind, placebo-controlled study. *Chest* 2008;133:677–83.
- [31] Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, et al. Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: A randomized controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2076–81.