

Thesis, COLLÉGIALITÉ

Auteur : Ji, Joyce

Promoteur(s) : Vandewalle, Gilles

Faculté : Faculté de Médecine

Diplôme : Master en sciences biomédicales, à finalité approfondie

Année académique : 2020-2021

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/12472>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.



UNIVERSITÉ DE LIÈGE – FACULTÉ DE MÉDECINE

ÉTUDE DU LIEN ENTRE LE SOMMEIL ET
LA RÉACTIVITÉ DU LOCUS COERULEUS ÉVALUÉE
VIA UNE TÂCHE AUDITIVE DE TYPE ODDBALL
EN IRM À TRÈS HAUTE RÉOLUTION

TRAVAIL DE FIN D'ÉTUDES MENÉ PAR

JOYCE JI

EN VUE D'OBTENIR LE DIPLÔME DE MASTER EN SCIENCES BIOMÉDICALES

Sous la supervision de

Gilles VANDEWALLE

Puneet TALWAR

Ekaterina KOSHMANOVA

ANNÉE ACADÉMIQUE 2020 – 2021

Résumé (français)

Le sommeil est un comportement fondamental qui occupe quasiment un tiers de notre vie. Son importance physiologique est donc facilement compréhensible. Des preuves scientifiques du rôle d'un sommeil de qualité pour un vieillissement cognitif sain s'accumulent. En effet, dans la littérature, l'association entre le dysfonctionnement du sommeil et la maladie d'Alzheimer (MA) est de plus en plus évoquée. De manière intéressante, un aspect marquant de la MA est que son premier signe pathophysiologique est décelé *post-mortem* avant l'âge de 35 ans au niveau du locus coeruleus (LC), un petit noyau du tronc cérébral essentiel à la régulation du sommeil. Il existe ainsi de bonnes raisons de vouloir établir des associations précoces entre le sommeil et la MA via le LC. Le lien entre la variabilité de la qualité de sommeil et la variabilité des caractéristiques du LC reste cependant mal compris chez l'être humain. Il semble donc opportun d'étudier d'abord le lien entre le sommeil et les caractéristiques du LC telles que sa réactivité. Dans ce contexte, nous postulons qu'une plus grande réactivité du LC à l'éveil est associée à un meilleur sommeil, durant la jeunesse ainsi qu'au cours du vieillissement. Pour tester cette hypothèse, des sujets jeunes (18 -29 ans, $n = 13$) et plus âgés (53-69 ans, $n = 14$) ont été recrutés. Nous avons utilisé, d'une part, l'électroencéphalographie pour caractériser le sommeil, et d'autre part, l'IRM à ultra-haut champ (7 Tesla) pour évaluer la réactivité du LC. Ce mémoire ayant pour objectif de mettre en lien le sommeil et la réactivité du LC durant une tâche auditive de type oddball, suggère pour la première fois chez l'Homme, un lien qui semble changer au cours de la vie. Ainsi, durant la jeunesse, le sommeil semblerait plus stable lorsque le LC est plus réactif, du moins lorsque cette réactivité est mesurée via une tâche auditive oddball.

Mots-clés : Sommeil, Maladie d'Alzheimer, Réactivité du Locus Coeruleus, Tâche Auditive Oddball, EEG, IRM 7T.

Résumé (anglais)

Sleeping is a fundamental behavior that occupies almost a third of our lives. Its physiological importance is therefore easily understood. Scientific evidence of the role of quality sleep for healthy cognitive aging is accumulating. Many studies have shown the association between sleep dysfunction and Alzheimer's disease (AD). Interestingly, a significant aspect of AD is that its primary pathophysiological sign is detected *post-mortem* before the age of 35 years in the locus coeruleus (LC) which is a small brainstem nucleus essential for sleep regulation. Thus, there are some reasons to establish early associations between sleep and AD via the LC. However, the link between variability in sleep quality and variability in LC characteristics remains poorly understood in humans. Therefore, it seems appropriate to first study the link between sleep and LC characteristics such as its reactivity. In this context, we postulate that a greater LC reactivity during wakefulness is associated with a better sleep, during youth as well as throughout the aging process. To test this hypothesis, young (18-29 years, n = 13) and older subjects (53-69 years, n = 14) were recruited. On the one hand, we worked with electroencephalography to characterize sleep, on the other hand, we used ultra-high field MRI (7 Tesla) to assess LC reactivity. The aim of this thesis was to highlight a link between sleep and LC reactivity during an auditory oddball task. Our results suggested for the first time in humans, a link which seems to change over the life course. Thus, in the youth, sleep seems to be more stable when the LC is more reactive, at least when this reactivity is assessed via an auditory oddball task.

Keywords: Sleep, Alzheimer's Disease, Locus Coeruleus Reactivity, Auditory Oddball Task, EEG, 7T MRI.

Remerciements

Avant de discuter de mon travail de fin d'études, je tiens à exprimer ma reconnaissance par des remerciements, envers ceux qui m'ont aidé et beaucoup appris tout au long de ce stage, mais aussi envers ceux qui ont fait de cette première expérience dans le monde du travail, un moment agréable et mémorable.

Tout d'abord, je remercie Monsieur Gilles Vandewalle, professeur et chercheur à l'Université de Liège, qui m'a accompagné tout au long de cette expérience avec beaucoup de patience et de pédagogie. Par ses multiples conseils, il m'a aidé à progresser dans la réalisation de ce travail.

Je remercie également Puneet Talwar, ancien post-doctorant à l'Université de Liège, et Ekaterina Koshmanova, doctorante à l'Université de Liège. À la fois disponibles et à l'écoute, ils m'ont encadré et aidé au cours de ce stage.

Je remercie également Catherine Hagelstein et Erik Lambot, techniciens au Centre de Recherche du Cyclotron. Par leur disponibilité et leur bienveillance, ils m'ont accompagné et aidé tout au long de cette première expérience.

Je tiens également à remercier l'ensemble de l'équipe, sans qui je n'aurais pu réaliser ce travail. Merci pour leur gentillesse et l'aide précieuse qu'ils ont pu me prodiguer.

Merci à tous les membres du Centre de Recherche du Cyclotron pour leur accueil et leur bienveillance.

Je remercie Marie Ernotte, ma binôme de mémoire et mon amie. Son soutien et sa belle personnalité ont pu faire de mon début de stage, un moment moins stressant et plus amusant.

Merci à mes parents, mes sœurs et tous mes proches, qui m'ont donné leur soutien au cours de la réalisation de ce travail et de manière générale, durant toutes les étapes de mes études.

Table des matières

Introduction.....	1
<i>À la recherche du vieillissement optimal.....</i>	<i>1</i>
<i>Lien entre le sommeil et la maladie d'Alzheimer à travers le locus coeruleus au cours de la jeunesse.....</i>	<i>2</i>
1 Revue de la littérature.....	4
1.1 Le sommeil.....	4
1.1.1 Généralités.....	4
1.1.2 Définition.....	4
1.1.3 Architecture.....	5
1.1.4 Initiation du sommeil.....	9
1.1.5 Régulation du sommeil et de l'éveil.....	9
1.1.6 Homéostasie du sommeil.....	9
1.1.7 Rythme circadien.....	10
1.1.8 Les changements liés à l'âge.....	11
1.2 Le locus coeruleus.....	12
1.2.1 De petite taille mais de multiples fonctions.....	12
1.2.2 Connectivité fonctionnelle.....	12
1.2.3 Le locus coeruleus durant le vieillissement.....	13
1.2.4 Un locus coeruleus pathologique.....	13
1.2.5 Activité du locus coeruleus.....	14
1.2.6 Relation entre le locus coeruleus et la pupille.....	15
1.2.7 Visualisation du locus coeruleus par IRM.....	15
1.3 Le locus coeruleus dans la régulation veille – sommeil.....	16
1.3.1 Sommeil NREM.....	17
1.3.2 Sommeil REM.....	18
2 Objectif, hypothèses et stratégie.....	19
3 Matériel et méthodes.....	21
3.1. Participants.....	21
3.1.1 Protocole pour les sujets jeunes (18 - 35 ans).....	21
3.1.2 Protocole pour les sujets plus âgés (50 - 70 ans).....	22

3.2	Mesures du sommeil	23
3.2.1	Nuit d'habituatation	23
3.2.2	Nuit de baseline.....	24
3.3	Imagerie par résonance magnétique.....	24
3.3.1	IRM structurelle	25
3.3.2	IRM fonctionnelle	25
3.4	Analyse statistique des données IRM via SPM	27
3.4.1	Prétraitement des données structurales.....	27
3.4.2	Prétraitement des données fonctionnelles.....	28
3.4.3	Premier niveau d'analyse (analyse individuelle)	29
3.4.4	Deuxième niveau d'analyse (analyse entre les sujets)	31
3.5	Analyse statistique via SAS 9.4.....	31
4	Résultats.....	32
4.1	Activation cérébrale en réponse au son cible	32
4.1.1	Sans modulation de la pupille.....	32
4.1.2	Avec modulation de la pupille	33
4.2	Lien entre sommeil et réactivité du LC.....	33
5	Discussion	35
5.1	Activation cérébrale en réponse au son cible	35
5.1.1	Sans modulation de la pupille.....	35
5.1.2	Avec modulation de la pupille	37
5.2	Lien entre sommeil et réactivité du LC.....	37
5.3	Limitations de l'étude	39
	Conclusion et perspectives	40
	Bibliographie	41

Liste d'abréviations

CPS	<i>Cartographie paramétrique statistique</i>
BOLD	<i>Blood Oxygen Level Dependant</i>
DMH	<i>Noyau dorso-médian de l'hypothalamus</i>
EEG	<i>Électroencéphalogramme</i>
GLM	<i>Modèle linéaire généralisé</i>
GLMM	<i>Modèle linéaire généralisé mixte</i>
IMC	<i>Indice de masse corporelle</i>
IRM	<i>Imagerie par résonance magnétique</i>
IRMs	<i>Imagerie par résonance magnétique structurale</i>
IRMf	<i>Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle</i>
KSS	<i>Karolinska Sleepiness Scale</i>
LC	<i>Locus Coeruleus</i>
MA	<i>Maladie d'Alzheimer</i>
NA	<i>Noradrénaline</i>
NM	<i>Neuromélanine</i>
NSC	<i>Noyau suprachiasmatique</i>
NREM	<i>Non-Rapid Eye Movement</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
SNC	<i>Système nerveux central</i>
PSQI	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
PVT	<i>Psychomotor Vigilance Text</i>
TST	<i>Temps de sommeil total</i>
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
VLPO	<i>Noyau ventrolatéral préoptique</i>
3T, 7T	3 Tesla, 7 Tesla

Introduction

À la recherche du vieillissement optimal

Les capacités fonctionnelles du système biologique de l'Homme se développent au cours des premières années de vie, atteignent un pic au début de l'âge adulte et ensuite, déclinent progressivement et naturellement. Le vieillissement cognitif normal semble être influencé par divers facteurs tout au long de notre vie, tels que nos capacités cognitives générales « de départ », notre style de vie (éducation, carrière professionnelle, loisirs, alimentation, exercice physique), l'entretien des réseaux cérébraux, le recrutement compensatoire d'aires cérébrales durant des challenges cognitifs et la préservation de la densité synaptique. Cependant, ces différents facteurs ne permettent pas de prédire avec précision l'efficacité cognitive au cours du vieillissement. Le processus de vieillissement est maintenant bien connu pour s'accompagner du déclin des fonctions cognitives.^{1,2} Ce déclin varie largement entre les individus, certains peuvent ne présenter aucun changement ou presque, d'autres peuvent subir une dégénérescence pathologique comme observée dans les cas de démence. Cette variabilité interindividuelle liée à l'âge pourrait s'expliquer en partie par les variations dans la régulation du sommeil et de l'éveil de chaque individu.^{3,4}

Le vieillissement de la population est le phénomène démographique majeur de notre siècle. En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que la proportion de la population mondiale de plus de 60 ans doublera entre 2000 et 2050. Au cours de cette période, le nombre absolu de personnes âgées de 60 ans et plus devrait augmenter de 605 millions à 2 milliards.⁵ Étant donné notre société vieillissante et l'augmentation du risque de maladies neurodégénératives avec l'âge (e.g. maladie d'Alzheimer), la nécessité de développer des stratégies favorisant un vieillissement cognitif optimal, et donc d'assurer le bien-être physique, social et mental, n'a jamais été aussi essentielle.

Lien entre le sommeil et la maladie d'Alzheimer à travers le locus coeruleus au cours de la jeunesse

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative liée à l'âge qui implique une détérioration de la mémoire et un état de confusion mentale. Elle se caractérise par deux types de lésions, les plaques d'amyloïdes-beta et l'accumulation d'enchevêtrements neurofibrillaires, autrement appelée pathologie Tau. Actuellement, les thérapies pour traiter la MA permettent de soulager les symptômes de la maladie mais ne permettent pas de retarder sa progression de manière significative. Par ailleurs, la prise en charge des patients atteints de la MA pourrait être trop tardive pour être suffisamment efficace.⁶ Il serait donc intéressant d'identifier des biomarqueurs de stades précoces de la maladie afin de mieux comprendre la pathophysiologie de la MA, permettant ainsi une détection en temps utile de la maladie.

Un fait intéressant de plus en plus abordé dans la littérature est l'association entre le dysfonctionnement du sommeil et la MA qui se développe à la fin de l'âge adulte.³ Il serait donc opportun de rechercher des associations précoces entre le sommeil et les prédispositions génétiques à la MA, notamment en étudiant les caractéristiques structurelles et fonctionnelles des régions cérébrales liées à la physiologie du sommeil.

Une structure cérébrale maintenant bien connue pour être largement impliquée dans la régulation du sommeil, se nomme le locus coeruleus (LC). Ce petit noyau du tronc cérébral a été identifié comme étant vulnérable à l'agrégation de la protéine Tau.⁷ Selon des études réalisées sur tissus post-mortem, il a été démontré qu'à l'âge de 35 ans, tous les êtres humains présentent des niveaux variés d'agrégation anormale de tau au niveau du LC, qui s'avère être une caractéristique pathophysiologique primaire de la MA.⁸ Les dépôts de Tau dans le LC et la dégénération du LC se produisent précocement, durant la phase asymptomatique de la MA, suggérant que le LC en constitue si pas le site initial, un des sites initiaux de la MA.⁹ Les mesures *in vivo* de l'intégrité du LC sont donc potentiellement utiles en tant que biomarqueur précoce de la MA.¹⁰

L'objectif global du projet est de définir le sommeil comme un facteur de risque de la MA, en positionnant le LC au cœur de cette association. Les principales hypothèses sur lesquelles se base le projet est que durant la jeunesse, avant l'âge de 35 ans, la susceptibilité génétique pour la MA est associée à un dysfonctionnement du sommeil et à une détérioration de l'intégrité du LC. Différentes associations sont donc intéressantes à étudier, l'association précoce entre la susceptibilité génétique à la MA et la physiologie du sommeil, entre la susceptibilité génétique à la MA et le LC, et finalement entre la physiologie du sommeil et le LC. Ce mémoire s'est particulièrement intéressé à l'association entre le physiologie du sommeil et le LC. L'objectif étant de répondre à la question suivante :

Le fonctionnement du LC à l'éveil participe-t-il à la variabilité observée au niveau de l'électroencéphalogramme du sommeil ?

Pour mener à bien cette étude, je commencerai par une revue de la littérature qui abordera la physiologie du sommeil, le LC, la structure biologique d'intérêt de ce projet, et finalement l'implication de ce noyau cérébral dans la régulation du cycle veille-sommeil. Ensuite, je décrirai l'objectif qui a été poursuivi, les hypothèses émises et la stratégie mise en place pour y répondre. Je continuerai avec la partie matériel et méthodes et la description des résultats obtenus au cours de mon mémoire. Finalement, je terminerai par une discussion des résultats et je conclurai ce travail avec de potentielles perspective à explorer.

CHAPITRE I

1 Revue de la littérature

1.1 Le sommeil

1.1.1 Généralités

Le sommeil est un comportement périodique qui se produit dans tout le règne animal. En effet, il a été caractérisé chez différents organismes tels que les humains, les oiseaux et les mouches (e.g. *Drosophila Melanogaster*) mais aussi pour des organismes plus simples comme les vers (e.g. *Caenorhabditis Elegans*). Nous pouvons donc aisément comprendre l'importance physiologique de ce processus. De multiples fonctions physiologiques vitales ou non sont attribuées au sommeil notamment la croissance, la détoxification du cerveau, la modulation des réponses immunitaires, l'homéostasie synaptique, la restauration des systèmes cognitifs et de maintien de la vigilance. On pense que le sommeil existerait potentiellement dans le but de maintenir voire améliorer ces fonctions physiologiques, afin d'augmenter la capacité de l'animal à survivre et à se reproduire.¹²

1.1.2 Définition

La définition du sommeil est généralement basée sur des caractéristiques physiologiques observées chez les mammifères telles qu'une diminution de l'activité musculaire et de la réactivité aux stimuli externes, des variations du rythme respiratoire, une réduction de la tension artérielle et de la température corporelle ainsi qu'une modification de l'architecture des ondes cérébrales. De manière globale, cette définition repose sur le fait que l'activité et le métabolisme sont associés à des signaux électriques qui peuvent être enregistrés par électroencéphalographie.¹² Cette méthode permet de mesurer l'activité électrique neuronale qu'elle va représenter sous forme d'un tracé, l'électroencéphalogramme (EEG). Les études visant à étudier le sommeil se basent largement sur l'enregistrement EEG, qui représente un excellent marqueur des différents états de sommeil.¹³

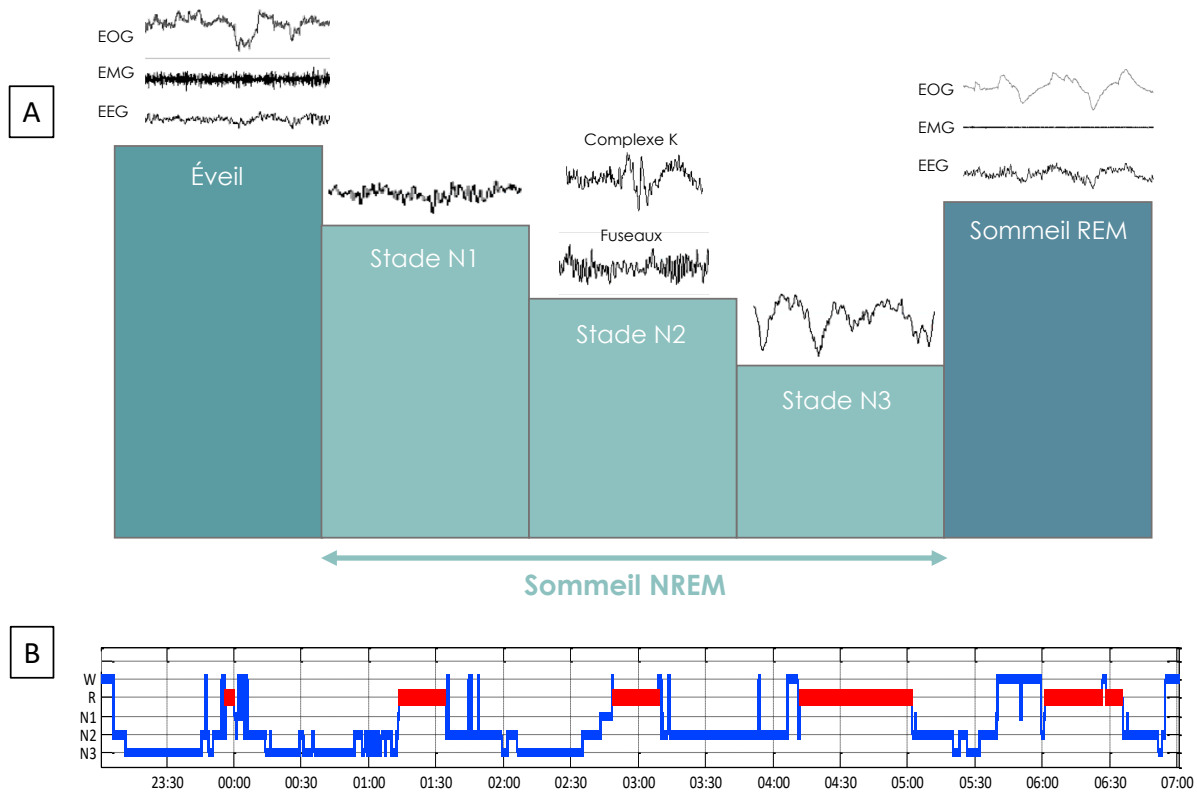


Figure 1.1 : (A) Représentation de l'état d'éveil et des différents états de sommeil (N1, N2, N3, REM) par les tracés EEG qui y sont associés ainsi que les tracés EOG et EMG caractéristiques de l'éveil et du sommeil REM. (B) Exemple de spectrogramme d'un sujet jeune. L'axe vertical correspond aux différents stades (W : éveil ; R : sommeil REM ; N1, N2, N3 : stades du sommeil NREM) et l'axe horizontal représente l'heure de la nuit par fenêtre de 30 minutes (hh:mm). Au cours de la nuit, un jeune adulte entre rapidement dans un sommeil profond (N3), et ensuite passe du sommeil NREM au sommeil REM environ toutes les 90 minutes. Le sommeil NREM occupe près de 80% du temps de sommeil total tandis que le sommeil REM en constitue environ 20%. Étant donné que le besoin de sommeil se dissipe au cours de la nuit, le sommeil NREM devient plus léger et les épisodes de sommeil REM deviennent plus longs.

DELTA < 4 Hz	THETA 4 à 8 Hz	ALPHA 8 à 12 Hz	SIGMA 12 à 16 Hz	BETA 16 à 30 Hz	GAMMA > 30 Hz
Sommeil NREM (N3)	Sommeil NREM (N1) Sommeil REM	Relaxation	Sommeil NREM (N2)	Concentration active	Excitation Sommeil REM

Figure 1.2 : Types de rythmes EEG, illustration de l'onde et comportements auxquels les rythmes sont associés.

1.1.3 Architecture

L'architecture de l'EEG chez l'Homme montre des caractéristiques spécifiques, les différents stades du sommeil sont généralement plus apparents et distinguables par rapport aux animaux inférieurs. En effet, le sommeil chez l'Homme est caractérisé par deux stades de sommeil, le sommeil lent ou NREM (Non-Rapid Eye Movement) et le sommeil paradoxal ou REM (Rapid Eye Movement). À l'époque, le système original de scoring du sommeil utilisé dans les études polysomnographiques divisait le sommeil NREM en quatre stades distincts (S1 à S4) correspondant à des changements d'activité oscillatoire qui représentent une augmentation de la profondeur du sommeil. Ce système a été simplifié par l'Académie américaine de médecine du sommeil, qui a conçu un système de scoring comprenant désormais trois stades de sommeil NREM, N1, N2 et N3, avec N3 qui représente les stades S3 et S4 combinés.¹³ Chez l'Homme, le sommeil NREM occupe environ 80% du temps de sommeil total, alors que le sommeil REM en constitue approximativement 20%. Ces deux formes s'alternent à un intervalle de 90 minutes, avec une plus grande abondance de sommeil NREM durant la première moitié de la nuit et une plus grande quantité de sommeil REM au cours de la seconde moitié de la nuit. En effet, le sommeil est généralement plus profond au début de la nuit ; plus le sommeil persiste, plus la pression de sommeil se dissipe et plus les périodes de sommeil REM s'allongent.¹⁴ (cf. Figure 1.1)

1.1.3.1 Électroencéphalogramme (EEG)

L'EEG reflète l'activité électrique d'une multitude de populations neuronales. Le signal obtenu est complexe car il provient d'une superposition de plusieurs systèmes dynamiques agissant simultanément. La source du signal EEG provient principalement des courants synaptiques synchronisés générés par les dendrites apicaux des neurones pyramidaux du néocortex. Cependant, les propriétés intrinsèques de la membrane, la décharge neuronale et l'activité gliale pourraient également contribuer à la génération des signaux. En pratique, le signal EEG est enregistré en mesurant la différence de potentiel entre les électrodes placées sur le scalp et les électrodes de référence placées le plus souvent, au niveau de l'os mastoïde.

L'EEG se caractérise par différentes bandes de fréquences, celles-ci donnent des informations indispensables sur la façon dont les régions cérébrales, les cellules et les molécules régulent l'éveil et les états de sommeil et permettent notamment de mettre en évidence un dysfonctionnement lié à une pathologie.¹² Il existe différents types de bandes de fréquence (cf. Figure 1.2) :

- Les **rythmes deltas** ont une fréquence qui varie entre 0.5 et 4 Hz. Ces ondes sont majoritairement observées durant les stades les plus profonds du sommeil NREM. Elles sont originaires des neurones corticaux avec une contribution du thalamus (lequel de ces mécanismes est le plus important durant le sommeil reste actuellement débattu).^{12,14}
- Les **rythmes thêtas** ont une fréquence oscillant de 4 à 8 Hz et constituent une caractéristique majeure de l'activité hippocampique durant le sommeil REM. Ce type d'ondes est principalement présent lors de ce dernier, mais peut aussi être enregistré durant le sommeil NREM ou au cours d'une activité de concentration calme.^{12,14}
- Les **rythmes alphas** ont une fréquence qui varie entre 8 et 12 Hz et découlent de l'activité électrique synchrone de larges groupes de neurones. Ces ondes sont enregistrées majoritairement au niveau du lobe occipital durant les périodes de relaxation lorsque les yeux sont fermés. Par contre, ces rythmes alpha sont atténués lorsque les yeux sont ouverts, lors d'un état de somnolence ou de sommeil.¹²
- Les **rythmes sigmas** ont une fréquence correspondant à celle des fuseaux (12 - 16 Hz). Ce sont de brusques augmentations de l'activité EEG qui dure entre 0.5 et 2s, repérables lors du stade N2. Ils reposent sur les oscillations synchronisées dans un réseau thalamo-cortical qui pourraient être impliquées dans le renforcement synaptique. Ces ondes sont associées à la continuité du sommeil et à la consolidation de la mémoire.¹⁴
- Les **rythmes betas** ont une fréquence qui oscille entre 16 et 30 Hz et consistent en une activité irrégulière « rapide » observée de manière symétrique au niveau des deux hémisphères, particulièrement au niveau frontal. Ces ondes sont notamment associées à une conscience éveillée normale et à une concentration active. Elles peuvent par ailleurs se superposer aux rythmes plus lents durant le sommeil.¹²
- Les **rythmes gammas** constituent des rafales transitoires d'activité oscillatoire à de multiple fréquence, allant de 30 à 150 Hz. Ces oscillations correspondent aux échanges d'informations entre des régions corticales et d'autres régions. Elles sont enregistrées durant l'état conscient et durant les rêves du sommeil REM. Elles peuvent par ailleurs se superposer aux rythmes plus lents durant le sommeil.¹²

Les micro-réveils observés durant le sommeil correspondent à des accélérations transitoires dans les fréquences EEG, incluant typiquement les bandes thêta et alpha ainsi que les bandes de fréquences supérieures à 16 Hz.¹³ Ce sont des composants physiologiques de la microstructure du sommeil qui sembleraient assurer la réversibilité du sommeil. Ils peuvent être spontanés ou bien être déclenchés par un stimulus externe (e.g. bruit) ou interne (e.g. hypoxie).

Les micro-éveils spontanés sont présents physiologiquement au cours du sommeil et sembleraient augmenter avec l'âge. Globalement, les micro-réveils pourraient mener à des stades de sommeil moins profonds et contribuer à un sommeil plus fragmenté.¹⁵

L'EEG de l'éveil (de la pleine vigilance aux stades précoces de somnolence) se caractérise par une activité de haute fréquence et de faible amplitude. Les mouvements oculaires sont aléatoires et le tonus musculaire est d'amplitude variable, souvent plus élevé que durant les stades de sommeil. Chez l'humain, la transition de l'éveil calme aux yeux fermés est caractérisé par les ondes corticales alpha, suivies sous peu des ondes thêta durant le stade N1, puis suivies des fuseaux intermittents et des complexes K durant le stade N2. Le stade N3 se caractérise par des oscillations lentes de large amplitude et des ondes delta.¹⁴

1.1.3.2 Sommeil NREM

Le passage de l'éveil au sommeil NREM implique la diminution progressive de la stimulation de la plupart des neurones. L'activité des neurones étant variable et aléatoire durant l'éveil, devient beaucoup plus synchrone pendant le sommeil NREM. Cet état de sommeil se caractérise par des ondes lentes de faible fréquence (< 4 Hz) et de haute amplitude ($> 75 \mu\text{V}$). Ces ondes lentes incluent deux composantes indépendantes, les oscillations lentes (< 1 Hz) et les ondes delta (1-4 Hz), reflétant la variation des potentiels membranaires au repos des neurones corticaux et thalamiques.¹⁴ Elles se caractérisent par la phase négative au cours de laquelle les neurones sont silencieux (hyperpolarisation) et la phase positive au cours de laquelle les neurones sont très actifs (dépoliarisation).¹⁶

Comme mentionné précédemment, le sommeil NREM est constitué de trois stades caractéristiques N1, N2 et N3. Le stade N1 est défini par des mouvements oculaires lents, une activité musculaire variable mais souvent plus faible que durant l'éveil, des ondes de faible amplitude et de fréquence mixte (4-7 Hz). Le stade N2 correspondant au sommeil lent léger, est reconnaissable par la présence de complexes K constituant des variations plus lentes et de plus large amplitude, correspondant à des ondes lentes isolées, ainsi que des fuseaux correspondant à une accélération transitoire de l'activité électrique. Le stade N3 correspondant au sommeil lent profond, se caractérise par des ondes lentes de faible fréquence (0.5-4 Hz) et de grande amplitude ($> 75\mu\text{V}$). Ces activités sont mesurées le plus souvent via des électrodes

placées au niveau frontal, référencées aux électrodes de référence controlatérales (F3-A2 et F4-A1). L'enregistrement EEG pour les 2 derniers stades suffisent pour les déterminer.¹³

L'activité des ondes lentes durant le sommeil NREM est une mesure classique de l'intensité du sommeil et sa régulation est associée au processus homéostatique. En effet, l'intensité de sommeil augmente proportionnellement à la durée de l'éveil précédent. Plus le temps d'éveil est long, plus l'activité des ondes lentes est importante avec notamment une grande activité delta, alors que plus le temps de sommeil est long, plus cette activité devient faible. Ainsi, une plus grande pression de sommeil est associée à une plus grande densité et amplitude, et à une plus basse fréquence des ondes lentes.¹⁶

1.1.3.3 Sommeil REM

Le sommeil REM ou sommeil paradoxal est un état cognitif unique, qui constitue le stade le plus associé aux rêves. Le sommeil REM est considéré comme favorisant la consolidation synaptique et comme régulant positivement l'activité de certains gènes impliqués dans la plasticité synaptique. Ainsi, il pourrait amortir la perte synaptique et le déclin cognitif en contribuant à la production de nouvelles connexions.¹⁷ Michel Jouvet l'a identifié comme un état de sommeil paradoxal, étant donné son EEG comparable à celui enregistré durant l'éveil. L'EEG du sommeil REM se caractérise principalement par des ondes thêta (4-8 Hz) et gamma (30-90 Hz). L'activité thêta est une caractéristique majeure de l'activité hippocampique durant le sommeil REM. Ces oscillations sont enregistrées également durant l'éveil, notamment durant des tâches cognitives, et sont couplées aux oscillations gamma durant le sommeil REM.¹⁴ L'EEG du sommeil REM est difficilement distinguable de l'EEG de l'éveil ; l'atonie musculaire ainsi que les mouvements oculaires rapides et stéréotypés qui caractérisent le sommeil REM, permettent de différencier ces deux stades.¹²

Les premières études réalisées par Jouvet (1981) suggèrent que les circuits neuronaux dans le pont sont nécessaires au déroulement du sommeil REM. Au cours du sommeil REM, les animaux dont le bord caudal du pont a été sectionné, présentent une activité EEG habituelle (rapide et de faible amplitude), mais ne présentent pas d'atonie musculaire. Par contre, la section du bord rostral préserve l'atonie musculaire mais élimine l'activité EEG rapide habituellement observée.¹⁸

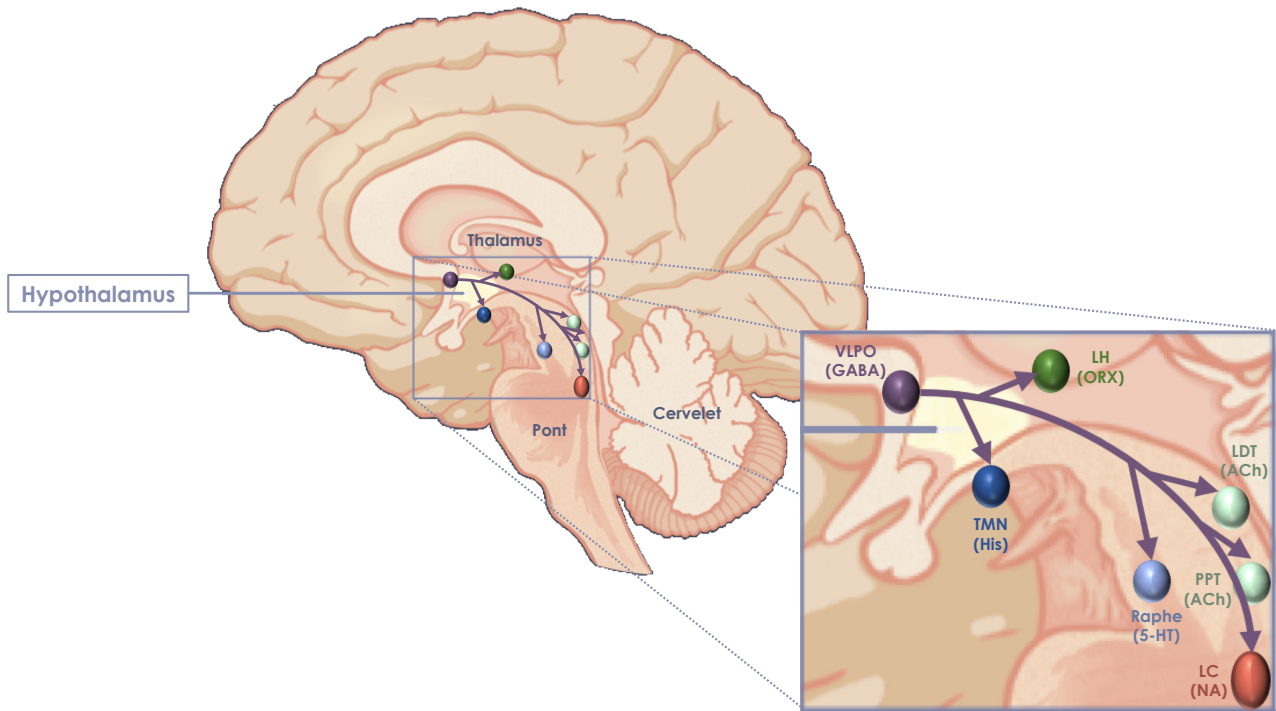


Figure 1.3 : Initiation du sommeil. Le sommeil est initié via l'action inhibitrice des neurones GABAergiques du noyau ventrolatéral préoptique (VLPO) sur les noyaux favorisant l'éveil tels que le noyau tubéromamillaire (TMN) sécrétant de l'histamine (His), le noyau du Raphé (Raphe) libérant de la sérotonine (5-HT), les noyaux tegmental dorsolatéral (LDT) et pédonculopontin (PPT) libérant de l'acétylcholine (ACh) et le locus coeruleus (LC) libérant de la noradrénaline (NA), ainsi que l'hypothalamus latéral (LH) constitués de neurones orexinergiques (ORX). « Adapté de Saper *et al.*, (2005) ». ¹⁹

1.1.4 Initiation du sommeil

L'initiation du sommeil implique diverses structures, principalement les régions sous-corticales telles que le thalamus, l'hypothalamus et le tronc cérébral, en particulier la formation réticulée. Ces structures émettent des projections monosynaptiques et étendues à travers la totalité du cortex et vont agir via la sécrétion de neuromodulateurs. Parmi ceux-ci, on peut citer l'histamine sécrétée par le noyau tubéro-mamillaire situé dans l'hypothalamus, la sérotonine sécrétée par le noyau du Raphé, l'acétylcholine sécrétée notamment par les noyaux tegmental latérodorsal et pédonculopontin et, la noradrénaline (NA) sécrétée par le LC. L'action combinée de ces noyaux inhibe le noyau ventrolatéral préoptique pour maintenir le cortex dans un état éveillé. À l'inverse, le VLPO, le noyau le plus important dans l'initiation du sommeil, va agir en inhibant les noyaux impliqués dans l'éveil via la sécrétion de GABA.¹⁹ (cf. Figure 1.3)

1.1.5 Régulation du sommeil et de l'éveil

La régulation du sommeil fait intervenir deux composantes principales : le rythme circadien et l'homéostasie du sommeil. Ces deux processus interagissent de manière fine et coordonnée afin de maintenir la consolidation des périodes de sommeil d'environ 8h durant la nuit et des périodes d'éveil d'environ 16h durant la journée. Ainsi, cette interaction fine permet de maintenir le sommeil et l'éveil à des périodes appropriées de la journée. Par ailleurs, cette interaction détermine également les niveaux de somnolence et d'éveil tout au long de la journée, qui eux-mêmes influencent la performance cognitive. Récemment, des études en neuroimagerie fonctionnelle ont permis de démontrer l'impact de cette interaction sur les régions corticales liées à la cognition, ainsi que sur les régions sous-corticales impliquées dans l'éveil dont le thalamus, l'hypothalamus antérieur et le locus coeruleus.²⁰

1.1.6 Homéostasie du sommeil

L'homéostasie du sommeil implique le besoin de sommeil qui augmente continuellement au cours de la journée et qui se dissipe progressivement pendant la nuit.²¹ Des périodes prolongées d'éveil sont souvent suivies de longues périodes de sommeil profond NREM, cette réponse homéostatique est potentiellement médiée par l'accumulation de somnogènes durant l'éveil, qui agissent afin de favoriser le sommeil. Aujourd'hui, l'adénosine est le somnogène le mieux compris, elle s'accumule pendant les périodes prolongées d'éveil et se dissipe progressivement durant le sommeil.¹⁸

Les protocoles de privation de sommeil sont classiquement utilisés pour activer les mécanismes de régulation de l'homéostasie du sommeil. Ce type d'étude a notamment permis de démontrer qu'une augmentation de la pression de sommeil a pour effet d'intensifier l'activité des ondes de basse fréquence (0.75-8 Hz) au cours du sommeil NREM et REM. De même, ces composants de faible fréquence augmentent progressivement pendant les épisodes de privation de sommeil. L'analyse EEG quantitative après une privation de sommeil révèle que ces composantes réagissent aux variations de la durée d'éveil et de sommeil antérieurs et sont donc corrélés au processus de régulation homéostatique du sommeil. Cette augmentation homéostatique des ondes de faible fréquence est majoritairement enregistrée au niveau des régions frontales, tant durant le sommeil que durant l'éveil.²² La pression de sommeil peut être quantifiée par EEG, en examinant l'activité des ondes lentes (0.5-4.5 Hz) durant le sommeil NREM et l'activité thêta (4-8 Hz) durant l'éveil.²³

1.1.7 Rythme circadien

Le cycle jour/nuit de 24 heures est une caractéristique élémentaire de l'environnement sur Terre, son impact sur le comportement et la physiologie des animaux et de l'Homme est donc facilement prévisible. Le signal circadien permet de maintenir les performances tout au long de la journée, en luttant de plus en plus contre l'augmentation du besoin de sommeil. La nuit, la signal circadien promeut le sommeil en s'opposant graduellement à la diminution de la pression de sommeil.

Tous les rythmes circadiens de l'organisme sont synchronisés par une horloge circadienne principale localisée dans le noyau suprachiasmatique (NSC).²⁴ Les rythmes circadiens générés par le NSC sont endogènes mais sont sensibles à l'environnement. Ainsi, ces rythmes endogènes d'environ 24h sont synchronisés avec le cycle environnemental jour-nuit de 24h exactement, via des entrées de lumière provenant de la rétine durant la journée et, via la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale dans l'obscurité.²¹ La plupart des projections du NSC sont relayés à travers la zone sous-paraventriculaire, puis vers le noyau dorso-médian de l'hypothalamus (DMH). Le DMH intègre probablement les signaux circadiens pour favoriser l'éveil à certains moments et le sommeil à d'autres moments. Le DMH innerve, via ses projections glutamatergiques, les régions promouvant l'éveil telles que les neurones orexinergiques de l'hypothalamus latéral et le LC, et innerve, via ses projections GABAergiques, les régions favorisant le sommeil telles que le VLPO.^{18,19}

1.1.8 Les changements liés à l'âge

Bien que le sommeil soit en partie déterminé génétiquement, il subit des changements profonds tout au long de la vie. Aujourd'hui, il est bien connu que des changements dans l'organisation du cycle veille-sommeil se produisent au cours du vieillissement. En effet, l'étude prospective de Phillips *et al.* a reporté une augmentation de la prévalence des troubles du sommeil chez les personnes plus âgées.²⁴ De nombreux facteurs peuvent intervenir dans ces troubles du sommeil observés avec l'âge, tels que les problèmes de santé et les effets secondaires associés à certains traitements. Cependant, les changements dans l'organisation du cycle veille-sommeil se produisent également au cours du vieillissement sain. Effectivement, en comparaison avec les jeunes, les personnes âgées en bonne santé subissent une altération de l'homéostasie du sommeil notamment un besoin de sommeil plus lent, un temps de sommeil plus court et une diminution de l'activité des ondes lentes. Le rythme circadien est également modifié, les personnes âgées présentent un signal circadien plus faible, favorisant les réveils pendant la nuit et réduisant l'éveil durant la journée.²¹

Ces changements dans les processus circadien et homéostatique liés à l'âge, ont également un impact sur la performance cognitive et ses circuits neuroanatomiques. Des études d'IRM fonctionnelle réalisées sur de jeunes volontaires ont mis en évidence l'influence de l'interaction entre la régulation circadienne et homéostatique sur l'activité cérébrale des zones corticales liées à la cognition (principalement frontale) et des zones sous-corticales (thalamus, hypothalamus et LC).^{20,26} De plus, Vandewalle *et al.* ont démontré que le signal BOLD diminue chez les individus vulnérable au manque de sommeil alors qu'il augmente chez les individus qui y sont moins vulnérables. Des études comparables sur des personnes plus âgées n'ont pas encore été réalisées. Cependant, des études sur tissus post-mortem ont montré une dégénérescence neuronale dans le NSC des personnes plus âgées.²⁷ De même, avec l'âge, une diminution de la densité neuronale au niveau du LC due à une perte progressive des neurones noradrénergiques, se produit chez les animaux ainsi que chez l'Homme.²⁸

1.2 Le locus coeruleus

La première description du locus coeruleus (LC) date de la fin de 18^e siècle quand le médecin Félix Vicq d'Azyr a identifié une zone bleue au niveau du pont. Au début du 19^e siècle, le terme locus coeruleus, qui signifie « la tache bleue » en latin, a été utilisé pour qualifier cette structure. Il a fallu attendre la deuxième moitié du 20^e siècle pour apprendre que la coloration bleue dans le LC était en partie causée par un sous-produit pigmenté du métabolisme de la NA, la neuromélanine (NM). Il y a seulement une cinquantaine d'années que le LC a été identifié comme étant constitué majoritairement de neurones monoaminergiques, et comme étant le site primaire de synthèse de la NA dans le système nerveux central (SNC).²⁹

1.2.1 De petite taille mais de multiples fonctions

Le LC est un petit noyau quasi-cylindrique d'une longueur de 14,5 mm et d'un diamètre de 2,5 mm ³⁰ localisé près de la jonction ponto-mésencéphalique, le long du bord latéral du 4^e ventricule. Cette structure est la principale source de NA dans le SNC et constitue un des noyaux les plus importants du tronc cérébral impliqué dans l'éveil. Il joue également un rôle dans la régulation d'un grand nombre de fonctions cognitives telles que l'attention, la mémoire, l'apprentissage, la vigilance et la régulation du sommeil même si cette dernière est toujours mal définie.^{7,28,31,32} Il contribue également au contrôle pupillaire et moteur via des connections avec des zones cérébrales et de la moelle épinière. Il joue également un rôle dans les réponses à la peur et à la douleur via ses connections avec l'amygdale.²⁸

1.2.2 Connectivité fonctionnelle

Malgré sa petite taille, le LC émet un nombre considérable de projections noradrénergiques étendues à l'entièreté du SNC (e.g. cortex cérébral, amygdale, thalamus, cervelet, moelle épinière). Les efférences du LC forment deux systèmes de fibres ascendantes, le large faisceau tegmental dorsal et le faisceau périventriculaire. La plupart des neurones dorso-médiaux du LC émet des projections via le membre antérieur du faisceau tegmental dorsal qui innerve le cerveau antérieur. Les axones de la partie postérieure et ventrale du LC empruntent le membre postérieur du faisceau tegmental dorsal afin d'innover les structures locales du tronc cérébral et la moelle épinière. Le faisceau périventriculaire envoie des projections au diencéphale antérieurement et au tronc cérébral postérieurement.²⁹

La présence de récepteurs α_2 -adrénergiques au niveau du corps cellulaire des neurones du LC, ainsi que l'observation d'un arbre dendritique contenant de la NA, suggèrent que ces neurones autorégulent leur activité via ce récepteur. De plus, des études de liaison au récepteur ont permis de montrer la présence de récepteurs à la sérotonine, de récepteurs II à l'angiotensine, de récepteurs muscariniques, suggérant une régulation de l'activité du LC par de nombreuses afférences corticales et sous-corticales. Des projections du cortex préfrontal vers la partie rostrale du LC ont été identifiées. Une connexion entre le LC et le noyau central de l'amygdale a été suggérée ; les informations provenant du système limbique via l'amygdale jouerait un rôle dans la physiologie du LC suite à la nature émotionnelle d'un événement. Le LC reçoit également une innervation excitatrice provenant des neurones orexinergiques de l'hypothalamus latéral, qui évite les transitions soudaines de l'éveil au sommeil.²⁹

1.2.3 Le locus coeruleus durant le vieillissement

Durant le vieillissement, le LC subit de multiples changements au niveau de sa structure. La concentration en NA diminue dans plusieurs régions cérébrales, cette réduction est associée à une perte de neurones dans le LC et à une fonction cognitive plus faible chez les adultes d'âge avancé.⁷ En effet, le maintien de la densité des neurones noradrénergiques du LC pourrait prévenir ce déclin cognitif lors du vieillissement.³³ Aux environs de 45 ans, environ 20-40% de perte cellulaire serait observée dans le LC. Cette perte de neurones se produirait majoritairement au niveau de la partie rostrale du LC, qui est connectée au cortex cérébral et aux structures du cerveau antérieur, tandis qu'il n'y aurait presque aucune perte cellulaire au niveau de la partie caudale, qui se projette vers la moelle épinière. Un modèle similaire de perte cellulaire a été observé dans la MA.³⁴

1.2.4 Un locus coeruleus pathologique

Chez les humains, le LC est sujet à une demande métabolique excessive, ce qui pourrait le rendre vulnérable en matière de maladie. Connaissant les nombreuses fonctions du LC, on peut facilement comprendre qu'une dérégulation de son système noradrénergique est impliquée dans les troubles du sommeil, de l'éveil et de l'attention. Le LC est également hautement affecté dans les maladies neurodégénératives telles que la MA.³¹ Des études post-mortem ont permis de mettre en évidence une caractéristique neuropathologique marquante de la MA : dès l'âge de 35 ans, tous les individus présentent des degrés variés d'agrégation anormale de la protéine tau au niveau du LC, qui pourrait être le site initial d'accumulation de cette protéine.^{8,35,36}

Physiologiquement, la protéine tau a pour fonction d'organiser et de stabiliser les microtubules, et sa régulation se fait par phosphorylation. Cependant, lorsqu'elle est hyperphosphorylée, elle perd sa fonction et s'accumule dans le compartiment somato-dendritique sous forme d'enchevêtrements neurofibrillaires qui semblent toxiques pour les neurones.³⁵

Des études relativement récentes ont montré que le commencement de la pathologie tau au niveau du LC précède constamment celle retrouvée au niveau cortical. La charge de protéine tau hyperphosphorylée dans le LC augmente significativement avec la diminution considérable du volume du LC durant les stades les plus précoces de la MA, ce qui pourrait mener à la propagation de la pathologie tau dans les régions corticales de projections noradrénergiques.^{10,36} La pathologie tau est ainsi détectée au niveau du LC, avant la puberté ou durant l'âge adulte précoce, bien avant que les agrégats neurofibrillaires soient détectés dans le cortex entorhinal et périrhinal.³⁵ Les formes solubles anormales de Tau non détectées qui précèdent le phénomène d'agrégation, sont impliquées dans la perte neuronale progressive observée chez les patients atteints de la MA.³⁷ Ainsi, les agrégats de Tau ou ses prémisses indétectables qui touchent le LC pourraient affecter ses fonctions, notamment le sommeil, tôt durant la vie.

1.2.5 Activité du locus coeruleus

Les neurones du LC possèdent 2 modes de décharge neuronale : tonique et phasique. L'activité tonique se caractérise par une décharge régulière et prolongée ; plus élevée durant l'éveil, réduite durant le sommeil NREM et virtuellement interrompue lors du sommeil REM. Lors de la performance d'une tâche précise ou d'une attention concentrée, les neurones du LC passent d'une activité tonique à un taux modéré et répondent de manière phasique aux stimuli.³¹ L'activité phasique des neurones du LC est particulièrement importante dans le cas d'un stress, de nouveaux stimuli ou de stimuli marquants impliquant de la motivation et des émotions.³²

L'étude d'IRMf de Krebs *et al.* a testé si l'activité neurale dans le LC humain était réactif à des événements inattendus et peu fréquents en l'absence d'exigences motrices. Ils ont également évalué les différences d'activité du LC par rapport à la nouveauté du stimulus et au caractère émotionnel. Les participants ont réalisé une tâche visuelle de type visage-oddball dans laquelle un stimulus standard présenté en majorité a été mélangé aléatoirement avec des stimuli oddball peu fréquents. Il a été démontré que l'activité du LC est principalement motivée par la nouveauté du stimulus plutôt que par la salience émotionnelle, la pertinence de la tâche ou la nouveauté contextuelle seule.³⁸

1.2.6 Relation entre le locus coeruleus et la pupille

Chez l'animal, il est maintenant bien connu que le LC est sensible à des stimuli marquants et nouveaux. Par contre, chez l'Homme, compte tenu de la petite taille du LC et de la difficulté à le localiser, son activité ne peut être évaluée de manière aussi directe et, est donc généralement interprétée par des mesures indirectes, principalement les enregistrements pupillaires. En effet, les variations du diamètre pupillaire ont récemment été associées aux modulations de l'activité du LC en utilisant la pupillométrie et l'IRMf. Cette étude a ainsi démontré pour la première fois chez l'Homme, la modulation phasique du LC par le paradigme oddball classique. Aujourd'hui, le diamètre de la pupille est de plus en plus exploité pour déduire indirectement les niveaux d'activité du système noradrénergique du LC, et ce dans de nombreuses espèces.³⁹

1.2.7 Visualisation du locus coeruleus par IRM

L'imagerie in vivo du LC est généralement obtenue à partir de séquences IRM TSE (T1-weighted Turbo Spin Echo) à 3 Tesla. L'imagerie à ultra-haut champ (7T) permet d'augmenter le ratio signal sur bruit et d'obtenir une meilleure résolution spatiale. Ainsi, les effets dits « de volume partiel » sont plus faibles, ce qui permet d'améliorer le contraste et donc la détectabilité. Cependant, relativement peu d'études d'IRM à 3T et 7T se sont intéressées au fonctionnement et au dysfonctionnement du LC, soulignant la difficulté à le localiser de manière précise. En réalisant des images en pondération de transfert de magnétisation, Priovoulos et ses collègues ont démontré que l'imagerie du LC peut être réalisée précisément et rapidement à 7T. L'IRM 7T est un outil de plus en plus répandu dans le milieu clinique et, particulièrement prometteur pour l'étude de petits noyaux profonds tels que le LC dans un contexte pathologique.⁴⁰

1.3 Le locus coeruleus dans la régulation veille – sommeil

De nombreuses études indiquent que le système noradrénergique du LC est impliqué dans la régulation veille-sommeil. Les neurones du LC favorisent l'éveil en général et sont indispensables aux niveaux élevés de stimulation nécessaires pour répondre à des stimuli marquants et des événements stressants. En effet, les résultats de Carter *et al.* montrent que des agonistes de la NA favorisent l'éveil. Par contre, les inhibiteurs de la libération de NA ont un effet sédatif. De plus, Gompf *et al.* ont démontré que le niveau d'éveil de rats ayant subi des lésions au niveau du LC était diminué par rapport à des rats intacts, une fois placés dans un environnement socialement et physiquement complexe.⁴¹

Des études chez les rats et les chats ont montré que l'activité spontanée des neurones noradrénergiques du LC dépendent du stade du cycle sommeil-veille. Ainsi, l'activité de décharges des neurones du LC semble rapide durant l'éveil, moins rapide durant le sommeil NREM et virtuellement silencieuse durant le sommeil REM. Cette activité dépendante des stades a également été observée chez les singes avec une observation supplémentaire : les décharges neuronales changent de manière assez nette par anticipation du changement de stades. En effet, l'activité des neurones du LC diminue durant le stade d'éveil par anticipation du stade de sommeil qui le suit.³²

Hayat et ses collègues ont montré qu'une faible activité du LC durant le sommeil joue un rôle dans la diminution de la réponse aux stimuli sensoriels, mettant ainsi en évidence l'implication du LC dans le maintien du sommeil face à des événements externes.⁴² Le LC a également été identifié comme indispensable au regain de sommeil après une privation de sommeil, et à un sommeil augmenté après une exposition à un stress.³²

Aston-jones *et al.* ont décrit un circuit provenant du NSC et se dirigeant vers le LC, en faisant relais par le DMH. La confirmation fonctionnelle de ce circuit a montré que l'activité de décharges des neurones du LC présente un rythme circadien et que ce changement circadien nécessite un DMH intact. Suite à des lésions du LC, des études ont montré une diminution de l'amplitude du rythme circadien dans le cycle veille-sommeil. Ces résultats mettent ainsi en évidence l'importance du LC dans ce circuit efférent pour la transmission de l'information circadienne. Des études chez les rats ont montré que l'administration de DSP-4, un haloalkylamine tertiaire induisant une dégénération à long-terme des fibres noradrénergiques

provenant exclusivement du LC, réduisait significativement le sommeil REM durant la journée, période de repos chez le rat, et augmentait le sommeil NREM durant la nuit, période active chez le rat. Ainsi, ces résultats mettent en évidence l'implication différentielle du système noradrénergique du LC dans les mécanismes de sommeil NREM et REM en fonction du cycle lumière-obscurité.³²

1.3.1 Sommeil NREM

Selon l'hypothèse de Tononi et Cirelli, l'augmentation de l'activité des ondes lentes se produit car plusieurs circuits corticaux subissent une potentialisation synaptique durant l'éveil, comme cela a été démontré par l'induction de gènes liés à la potentialisation à long terme dans le cerveau d'animaux éveillés. Par après, Cirelli *et al.* (2005) ont étudié la réponse de l'activité des ondes lentes chez des rats ayant subi une déplétion de NA corticale et ont démontré que la réponse homéostatique de l'activité des ondes lentes de gamme de fréquence inférieure était nettement et spécifiquement réduite suite à cette déplétion. Ces données suggèrent donc que l'accumulation du besoin de sommeil liée à l'éveil est associée à des changements cellulaires dépendant de la libération de NA, tels que l'induction de gènes liés à la potentialisation à long terme.⁴³

Les oscillations lentes de NA pendant le NREM, créées par des poussées d'activité périodiques des neurones du LC, pourraient être un mécanisme de survie créant des fenêtres de sensibilité aux stimuli sensoriels et des réveils brusques en cas de menace.⁴⁴ Ceci est confirmé par les résultats obtenus chez les rats au cours de l'étude de Hayat *et al.*, qui montre qu'un accroissement de l'activité tonique du LC pendant le sommeil NREM augmente la probabilité de réveils provoqués par des stimuli auditifs.⁴² Par contre, les souris souffrant d'une déficience en NA présentent une latence de sommeil réduite et des réveils sensoriels plus rares.⁴⁵

Il a été proposé que les réductions de NA permettent les états rythmiques « up » et « down » des neurones thalamocorticaux, tandis que les augmentations de NA génèrent un état « up » constant qui supprime les oscillations des fuseaux.⁴⁶ L'étude de Kjaerby *et al.* soutient ces études, et ajoute qu'il est possible que les fluctuations de NA pendant le sommeil NREM soient à la base de la transition entre les stades de sommeil, avec de faibles niveaux de NA correspondant au stade N2 riche en fuseaux.

L'étude de Eschenko et ses collègues suggère que les pics uniques du LC sont corrélés à l'initiation des ondes lentes corticales pendant le sommeil NREM, ce qui suggère que les niveaux de NA pourraient être nécessaires à l'augmentation des ondes delta pendant le stade N3.⁴⁷ Cependant, les résultats de Kjaerby *et al.* n'indiquent pas de corrélation entre les périodes de forte activité delta et les niveaux de NA.⁴⁴

1.3.2 Sommeil REM

Il est maintenant bien établi que durant le sommeil REM, les neurones dits « REM-ON » du tegmentum pédonculo-pontin augmentent leur activité, tandis que les neurones noradrénergiques du LC dits « REM-OFF » restent silencieux. Cette interaction interneuronale se trouve à la base de la régulation du sommeil REM. Mallick et ses collègues ont suggéré que les neurones « REM-OFF » du LC doivent se mettre en mode « silencieux » pour la génération du sommeil REM. Si cela n'est pas le cas, une altération du sommeil REM serait observée. De plus, le niveau de NA s'élèverait dans le cerveau et entraînerait les effets associés à une perte de sommeil REM.⁴⁸

Kjaerby et ses collègues se sont intéressés à la dynamique de la NA durant le sommeil REM et ont démontré une réduction de celle-ci tout au long de l'épisode de sommeil REM. L'ampleur du déclin de NA lors du sommeil REM est corrélée à sa durée. De plus, avant le début du REM (~ 40 s), la NA commence déjà à diminuer. Cette période est caractérisée par une augmentation de l'activité sigma indiquant l'activité du fuseau. L'apparition de fuseaux juste avant le REM est bien connue dans la littérature et est classée en tant que stade N2. Ce stade est caractérisé par un déclin de NA similaire aux chutes périodiques de NA durant le sommeil NREM, également caractérisées par des fuseaux. Cependant, à un moment donné, le déclin de NA passe en dessous d'un certain seuil, entraînant la suppression des fuseaux et l'accumulation de l'activité thêta. Le déclin de NA n'est donc pas toujours associé à l'activité des fuseaux, mais semble permissif à l'induction du REM. Ces résultats sont confirmés par des études montrant qu'une légère stimulation électrique du LC ou une amélioration pharmacologique de la transmission de NA réduit le sommeil REM, alors que la lésion neurotoxique sélective des neurones noradrénergiques du LC augmente les épisodes de sommeil REM. Néanmoins, la déplétion par CRISPR de l'enzyme productrice de NA dans le LC ne modifie pas le sommeil REM, ce qui indique que d'autres mécanismes induisant le sommeil REM sont nécessaires.⁴⁴

CHAPITRE II

2 Objectif, hypothèses et stratégie

Un sujet de plus en plus abordé dans la littérature est l'association entre le dysfonctionnement du sommeil et la maladie d'Alzheimer (MA) qui se développe à la fin de l'âge adulte. Par ailleurs, une des principales caractéristiques de la MA réside en une dégénérescence neurofibrillaire se caractérisant par l'accumulation de la protéine Tau anormalement hyperphosphorylée. Cette accumulation de Tau semblerait se produire initialement au niveau du LC, avant l'âge de 35 ans selon des études post-mortem.⁸ Comme l'ont notamment démontrées diverses études de lésions du LC, cette structure modeste est maintenant largement connue pour être impliquée dans la régulation du sommeil. Ainsi, l'accumulation anormale de tau qui se produit dans le LC aurait potentiellement un impact sur ses fonctions, et donc sur le sommeil, tôt durant la vie. Il existe donc plusieurs raisons d'établir des associations précoces entre le sommeil et la MA, en positionnant le LC comme un acteur clé dans ces associations.

L'objectif global du projet est de définir le sommeil comme un facteur de risque de la MA, en positionnant le LC au cœur de cette association. Les principales hypothèses émises sont que durant la jeunesse, avant l'âge de 35 ans, la susceptibilité génétique pour la MA est associée à un dysfonctionnement du sommeil et à une détérioration de l'intégrité du LC. Différentes associations sont donc intéressantes à étudier, l'association précoce entre : (1) la susceptibilité génétique à la MA et la physiologie du sommeil, (2) la susceptibilité génétique à la MA et le LC, (3) la physiologie du sommeil et le LC. Ce travail s'est particulièrement intéressé au lien entre le sommeil et le LC, l'objectif étant de répondre à la question : **le fonctionnement du LC à l'éveil participe-t-il à la variabilité observée au niveau de l'EEG du sommeil ?**

Pour cette partie du projet, il était convenu à la base de recruter uniquement des participants âgés de 18 à 35 ans sur une période de 1 an. Cependant, une opportunité s'est présentée et des sujets plus âgés d'une tranche d'âge de 50 à 70 ans ayant pris part à une étude antérieure, ont également été recruté pour ce projet.

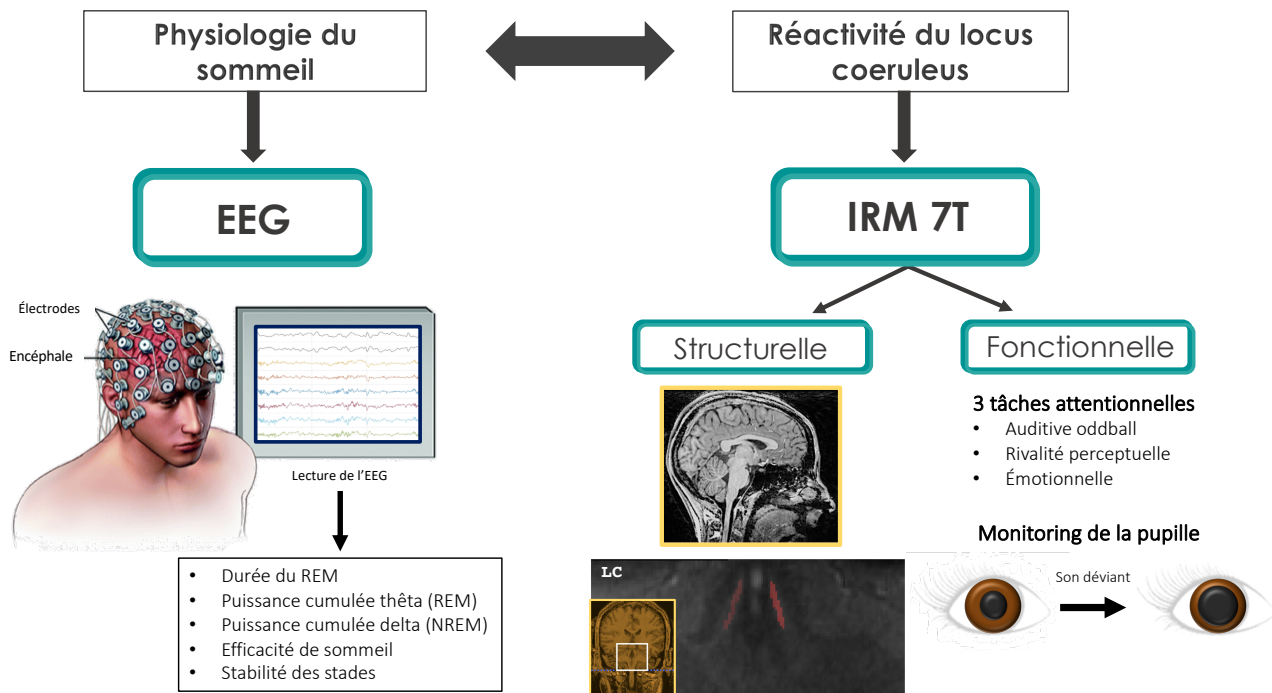


Figure 2.1 : Objectif et hypothèses du projet dans lequel s’inscrit le travail de thèse de master.

Étude du lien entre la physiologie du sommeil et la réactivité du locus coeruleus (LC) évaluée par électroencéphalographie (EEG) et imagerie par résonance magnétique (IRM) à 7T respectivement. Les données de sommeil sont analysées via des procédures automatisées et validées. Les variables d’intérêt (durée de sommeil REM (min), puissance cumulée dans la bande thêta durant le sommeil REM (μV^2), puissance cumulée delta dans la bande delta durant le sommeil NREM (μV^2), efficacité de sommeil, stabilité des stades) ont été extraites via des codes MatLab. L’IRM 7T nous a permis de caractériser le LC, elle se compose d’une part, de l’IRM structurelle qui permet la visualisation du cerveau, en particulier du LC, et d’autre part de l’IRM fonctionnelle qui permet de caractériser le LC, durant la réalisation de trois tâches distinctes : une tâche auditive de type oddball, une tâche de rivalité perceptuelle et une tâche émotionnelle. Ces dernières sont des tâches qui requièrent de l’attention et qui sont supposées recruter le LC. Tout au long de ces tâches, le diamètre pupillaire est mesuré, la dilatation de la pupille étant le reflet de l’activité du LC. Au cours de la tâche auditive de type oddball, qui est la tâche dont il est question dans ce mémoire, à l’écoute du son déviant, la pupille est supposée se dilater.

La principale hypothèse sur laquelle nous nous basons est qu'**une plus grande réactivité du LC à l'éveil serait associée à un meilleur sommeil au cours de la jeunesse**, notamment à une plus longue durée de sommeil REM ^{17,54}, une plus grande activité thêta durant le sommeil REM ⁴⁴, une plus grande quantité d'ondes lentes durant le sommeil NREM ^{16,43}, une plus grande efficacité de sommeil (réduction de la fragmentation et de la latence de sommeil) et une plus grande stabilité des stades (diminution du nombre de transitions de stades) ⁴⁴. En ce qui concerne les sujets plus âgés, il serait également intéressant de savoir si une plus grande réactivité du LC à l'éveil est associée à un meilleur sommeil au cours du vieillissement.

Afin de vérifier ces hypothèses, le projet repose, d'une part, sur l'utilisation de l'**électroencéphalographie**, et d'autre part, sur l'**IRM à ultra-haut champ (7T)** (*cf.* Figure 2.1). Dans un premier temps, l'électroencéphalographie, une méthode d'exploration cérébrale, nous a permis de caractériser le sommeil. Des procédures validées et automatisées ont été utilisées pour détecter et quantifier les différents stades de sommeil, et éliminer les artéfacts. ^{15,49} Dans un second temps, l'IRM 7T, une technique d'imagerie médicale à ultra-haut champ magnétique, nous a offert la possibilité de phénotyper cette structure sous-corticale étroite, nommée le LC. L'IRM comprend deux modalités, d'une part l'IRM structurelle (IRMs) qui permet la visualisation de la structure du cerveau, en particulier le LC, et d'autre part l'IRM fonctionnelle (IRMf) qui permet la caractérisation de la réactivité du LC durant la réalisation de différentes tâches attentionnelles supposées recruter le LC : (1) une tâche auditive de type oddball, (2) une tâche de rivalité perceptuelle et (3) une tâche émotionnelle. En outre, durant ces trois tâches, un appareil de poursuite visuelle a été utilisé pour mesurer les variations du diamètre pupillaire. La mydriase étant utilisée en tant que reflet de l'activité du LC. Ce mémoire s'est plus particulièrement concentrée sur les données fonctionnelles de la tâche auditive oddball. Cette tâche consiste en une répétition d'un son standard, parfois interrompue par un son rare, qui constitue le son cible. Cet effet dit « oddball » est maintenant un modèle expérimental bien établi pour ses effets puissants sur la dilatation pupillaire produite par l'activité phasique du LC. Globalement, l'idée est de reproduire ce qu'ont expérimenté Murphy et ses collègues en IRM à 3T ³⁹, mais à 7T.

Table 3.1 - Caractéristiques de l'échantillon (moyenne ± SD)			
	18-29 ans	53-69 ans	
	<i>n</i> = 13	<i>n</i> = 14	p-valeur (test <i>t</i>)
Sexe (féminin/masculin)	12 f/1 m	9 f/5 m	0.08
Age	22.2 ± 3.0	60.5 ± 5.2	< 0.0001
Éducation	15.2 ± 2.2	14.7 ± 2.4	0.62
Latéralité (droitier/gaucher)	11 d /3 g	13 d /1 g	0.26
Ethnicité	Caucasien	Caucasien	
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	22.0 ± 2.4	25.0 ± 3.0	0.02
Anxiété	3.7 ± 2.8	2.6 ± 3.2	0.37
Dépression	6.8 ± 3.9	5.5 ± 4.1	0.42
Café (tasse/jour)	0.5 ± 0.8	1.9 ± 1.5	< 0.01
Alcool (doses/semaine)	1.6 ± 1.9	2.5 ± 1.9	0.21
Qualité de sommeil	4.5 ± 2.1	5.0 ± 1.8	0.81
Somnolence diurne	6.2 ± 3.8	5.0 ± 3.5	0.42
Chronotype	43.5 ± 6.0	53.0 ± 5.9	< 0.001
Échelle d'évaluation de la démence	--	143.0 ± 1.9	
Temps de sommeil total (min)	442.5 ± 35.6	393.8 ± 13.2	0.01
Durée du sommeil REM (min)	118.1 ± 22.9	87.1 ± 26.3	0.003
Puissance thêta cumulée (REM) (µV ²)	6028.9 ± 3497.2	3568.0 ± 1533.9	0.04
Puissance delta cumulée (NREM) (µV ²)	152113 ± 168169	106714 ± 52549	0.37
Efficacité de sommeil	90.6 ± 7.0	81.5 ± 9.4	0.01
Temps d'éveil après le commencement du sommeil (min)	24.9 ± 25.0	58.4 ± 37.1	0.01
Latence de sommeil (min)	13.7 ± 5.8	9.1 ± 4.3	0.03
Nombre de transitions de stades	67.6 ± 20.2	57.0 ± 18.4	0.16
Contraste en neuromélanine du LC	0.182 ± 0.037	0.184 ± 0.056	0.88
Volume du LC (mm ³)	158.7 ± 59.3	186.8 ± 112.0	0.42
Réactivité du LC (oddball)	0.38 ± 0.37	0.29 ± 0.35	0.51

Table 3.1 : Caractéristiques de l'échantillon (moyenne ± SD) avec la p-valeur du test *t* par rapport aux deux groupes d'âge. L'anxiété a été mesurée par l'inventaire d'anxiété de Beck (BAI) ; la dépression par l'inventaire de dépression de Beck (BDI), la consommation de café (tasses/jour) et d'alcool (doses/jour) par des questionnaires d'auto-évaluation ; la qualité de sommeil par le Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) ; la somnolence diurne par l'échelle de somnolence d'Epworth ; le chronotype par le questionnaire Horne-Östberg (aucun participant n'avaient de chronotype extrême, i.e. score < 30 et > 70).

CHAPITRE III

3 Matériel et méthodes

3.1. Participants

Les données d'IRM ainsi que les données de sommeil ont été générées chez des sujets jeunes et âgés. Les jeunes ont été recrutés récemment sur une période de 4 mois, plus précisément du mois de novembre 2020 au mois de mars 2021. Par contre, les sujets plus âgés ont été recrutés il y a environ un an dans le cadre d'une étude antérieure, leurs données de sommeil ont donc déjà été acquises. Une entrevue et un questionnaire ont été réalisés afin de sélectionner et recruter les volontaires ne présentant pas de critères d'exclusion tels que la présence de métal ferromagnétique dans le corps, la consommation excessive de caféine, la consommation de tabac, de drogues ou de médicaments connus pour affecter le cycle veille-sommeil, la présentation de troubles du sommeil, d'antécédents de troubles psychiatriques, de dépression majeure, de maladie neurodégénérative et/ou neurologique. Au cours de mon mémoire, 27 sujets ont été recrutés dont 13 individus parmi le panel de jeunes (12 femmes et 1 homme, tranche d'âge : 18 – 29 ans ; moyenne d'âge (\pm SD) : 22.1 ± 3.1 ans) et 14 individus parmi le panel de sujets plus âgés (9 femmes et 5 hommes, tranche d'âge : 53 – 69 ans ; moyenne d'âge (\pm SD) : 60.9 ± 4.9 ans) (*cf.* Table 3.1). Tous les participants ont été éclairés sur les objectifs et les différentes étapes de l'expérimentation et sur les risques qui y sont potentiellement associés et, suite à cela ont signé le formulaire de consentement éclairé. Leurs données restent totalement confidentielles et anonymisées. Cette étude a été approuvée par le Comité d'éthique hospitalo-facultaire de l'Université de Liège.

3.1.1 Protocole pour les sujets jeunes (18 - 35 ans) (*cf.* Figure 3.1)

Avant l'acquisition des données IRM, les participants ont dormi au laboratoire à deux reprises sous polysomnographie de sommeil à leurs heures habituelles de coucher et d'éveil. Une première nuit dite « d'habituation » qui consiste à dépister d'éventuels troubles du sommeil tels que des apnées du sommeil (> 15 apnées-hypopnées/heure) ou le syndrome des mouvements périodiques des jambes (> 15 mouvements périodiques/heure). Ainsi, les participants ayant présenté ce type de troubles ont été exclus de l'étude. Pour ceux n'ayant pas

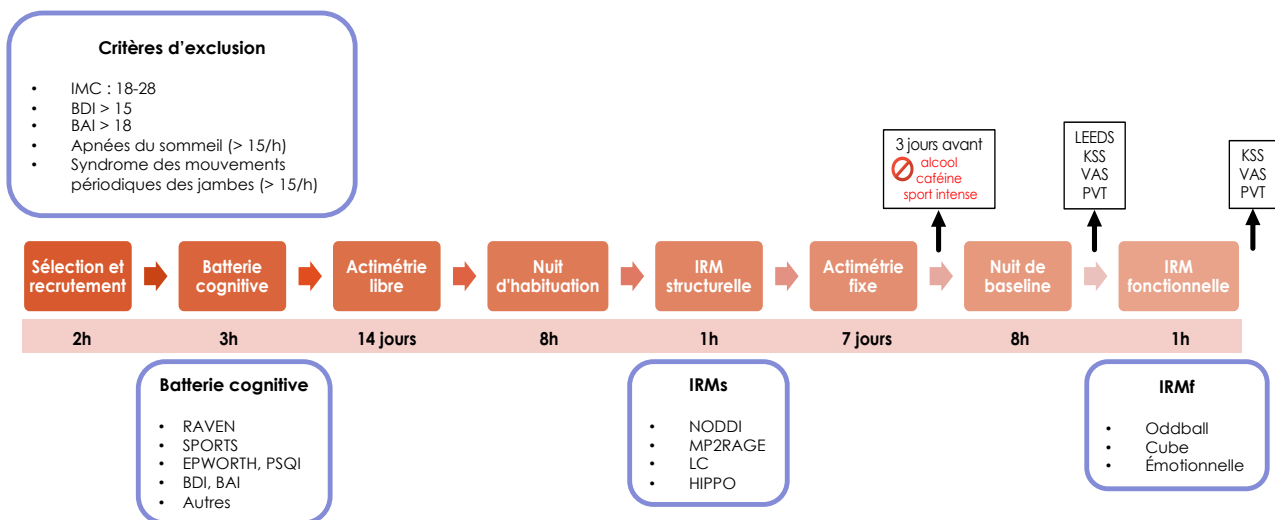


Figure 3.1 : Vue générale du protocole expérimental chez les sujets jeunes avec le timing des différents étaps. Le recrutement des participants se fait selon certains critères d'exclusion listés ci-dessus. IMC (Indice de Masse Corporelle) ; BDI (Beck's Depression Inventory) : mesure de la sévérité de la dépression; BAI (Beck's Anxiety Inventory) : mesure de la sévérité de l'anxiété. La batterie cognitive consiste à faire passer des tests neuropsychologiques aux participants (mémoire, attention, cognition). RAVEN : test d'intelligence à choix multiples ; SPORTS : évaluation de l'activité physique ; EPWORTH : évaluation de la somnolence diurne ; PSQI : évaluation subjective de la qualité de sommeil. L'actimétrie libre consiste à enregistrer le rythme d'activité et de repos des participants sans horaire imposé. Cette dernière peut également se faire à la fin du protocole. La nuit d'habituation consiste en une nuit d'adaptation et de dépistage d'éventuels troubles du sommeil. Elle est suivie directement de l'IRMs, composée de différentes séquences. NODDI (Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging) ; MP2RAGE (Magnetization-Prepared 2 Rapid Gradient Echoes) ; LC (Locus Coeruleus) ; HIPPO (Hippocampe). Contrairement à l'actimétrie libre, l'actimétrie fixe exige des participants un horaire fixe de lever et de coucher. Les trois jours précédant la nuit de baseline, la consommation d'alcool, de boissons caféinées et le sport intensif ont été proscrits. Les données de sommeil utilisées dans nos analyses ont été générées à partir de cette seconde nuit. Durant l'IRMf, les volontaires ont réalisé trois tâches distinctes (auditive de type oddball, rivalité perceptuelle et émotionnelle). Avant et après cette session d'IRM, les participants ont répondu à différents questionnaires comportementaux. LEEDS : déroulement de la dernière nuit de sommeil ; KSS (Karolinska Sleepiness Scale) : évaluation du niveau de somnolence ; VAS (Visual Analogue Scales) : évaluation de l'état émotionnel ; PVT (Psychomotor Vigilance Text) : test du temps de réaction.

présenté de tels troubles, la session d'IRMs a pu se dérouler le lendemain de cette première nuit. Durant deux semaines, le cycle d'activité et de repos habituel des participants a été enregistré via un actimètre, une montre-bracelet permettant de détecter les mouvements. Cette actimétrie dite « libre » a pu être réalisée avant la première nuit ou à la fin du protocole selon la disponibilité des participants.

La seconde nuit, la nuit de base (ou baseline), a permis de générer les données EEG utilisées dans les analyses. Les participants sont arrivés au laboratoire la veille de la séance d'IRMf, et sont restés sous une lumière diminuée avant leur coucher ainsi qu'au réveil et jusqu'à la fin de la séance d'IRM afin de ne pas influencer leur horloge biologique. Les téléphones et autres écrans ont été proscrits durant cette période. Sept jours avant l'enregistrement de la nuit de base, il a été demandé aux sujets de porter un actimètre et d'aller dormir à heure fixe selon un horaire préalablement établi avec ceux-ci. Cette actimétrie dite « fixe » a permis de caractériser et surveiller leur cycle veille-sommeil. Cet horaire relativement strict a pour but de mettre tous les participants dans les mêmes conditions circadiennes. Le lendemain, les participants ont réalisé l'IRMf durant environ 1h. Nous avons demandé aux sujets de répondre à quelques questionnaires avant et après la session d'IRM : le KSS (Karolinska Sleepiness Scale) qui évalue de manière subjective le niveau de somnolence, des échelles analogues (Visual Analogue Scales – VAS) qui concernent l'état émotionnel et le Psychomotor Vigilance Text (PVT) qui teste le temps de réaction. Ces tests et questionnaires permettent de comparer les niveaux de somnolence, d'attention et l'état émotionnel avant et après la partie fonctionnelle de l'étude. Lors d'une des visites, les participants effectuent par ailleurs une batterie de tests neuropsychologiques (mémoire, cognition, attention,...) afin d'évaluer leur cognition. Ce dernier aspect ne sera pas abordé dans mon mémoire.

3.1.2 Protocole pour les sujets plus âgés (50 - 70 ans)

Les sujets âgés ont été recrutés selon les mêmes critères que les jeunes, ont reçu des informations détaillées sur les différentes étapes de l'étude et, ont répondu à toute une série de questionnaires afin de s'assurer qu'ils ne présentent pas de contre-indications pour participer. Comme mentionné précédemment, ces sujets ont été recrutés dans le cadre d'une étude antérieure, entre le 28 septembre 2018 et le 26 août 2019. Ainsi, diverses données ont été générées il y a environ un an, dont les données de sommeil utilisées dans nos analyses.

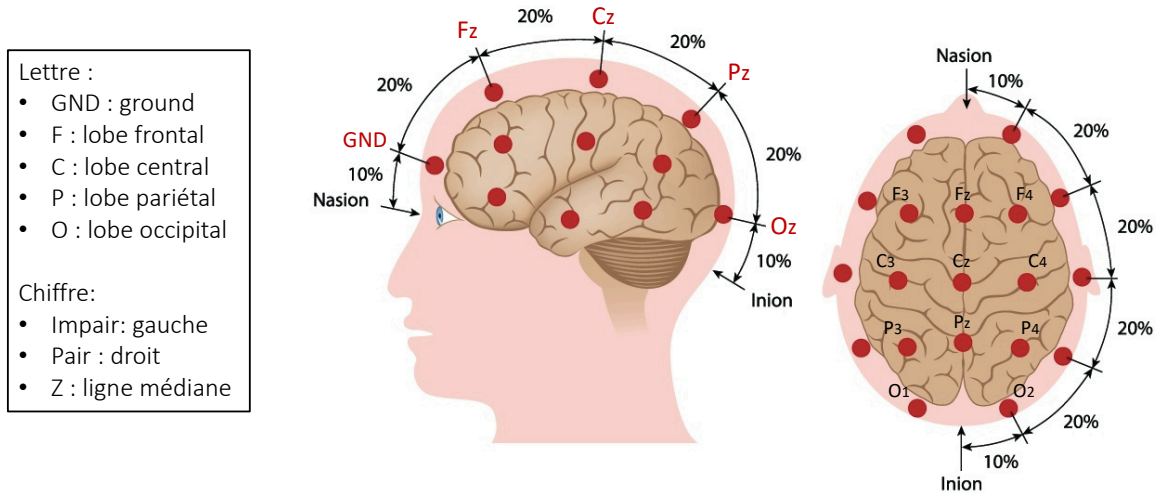


Figure 3.2 : Placement des électrodes sur le scalp selon le système standard 10/20. L'électrode GND est placée sur la ligne médiane, à 10% de la distance nasion-inion, Fz à 20% de la GND, Cz à 20% de Fz, Pz à 20% de Cz, Oz à 20% de Pz et à 10% de l'inion. Les chiffres impairs indiquent le placement de l'électrode au niveau de l'hémisphère gauche. Les chiffres pairs indiquent le placement de l'électrode au niveau de l'hémisphère droit. Le z indique le placement de l'électrode sur la ligne médiane.

En comparaison avec les sujets jeunes, les sujets plus âgés ont réalisé l'IRMF suivie directement de l'IRMs. De plus, l'environnement lumineux lors de la nuit de baseline n'a pas été contrôlé de manière aussi stricte que pour les sujets jeunes. Effectivement, les sujets âgés ont été soumis à une diminution de luminosité qu'à partir de leur arrivée au laboratoire.

3.2 Mesures du sommeil

L'étude du sommeil a été réalisée via électroencéphalographie neuronale au moyen d'électrodes placées selon le système standard 10/20 sur le scalp, comme représenté sur la Figure 3.2. Ces électrodes sont collées et maintenues à l'aide d'une crème électro conductrice EC2 combinée à une compresse. Chaque électrode est connectée à l'amplificateur EMBLA N7000, les signaux électriques sont ainsi amplifiés et convertis en tracé sur l'écran de l'ordinateur. Des procédures validées et automatisées ont été utilisées pour détecter et quantifier les différents stades de sommeil, et éliminer les artéfacts. En comparaison à une inspection visuelle, ces procédures automatisées offrent un gain de temps et une meilleure reproductibilité en évitant la variabilité intra-expert et inter-expert.¹⁵ Dans le cadre de ce projet, nos variables d'intérêt sont comme suit :

- la **durée de sommeil REM** (en min)^{17,54} ;
- la **puissance cumulée thêta** durant le sommeil REM (en μV^2)⁴⁴ ;
- la **puissance cumulée delta** durant le sommeil NREM (en μV^2)^{16,43} ;
- l'**efficacité de sommeil** : temps passé endormi par rapport au temps entre extinction et allumage de l'éclairage. Cette variable est liée à la fragmentation et la latence de sommeil ;
- la **stabilité des stades**⁴⁴ qui se reflète notamment par le nombre de transitions de stades.

Ces différentes variables sont liées au temps de sommeil total (TST), celui-ci constitue donc une covariée incluse dans nos modèles statistiques.

3.2.1 Nuit d'habituat

Pour cette nuit de dépistage sous polysomnographie, différentes électrodes ont été placées sur la tête au niveau frontal (Fz), central (Cz, C3), pariétal (Pz) et occipital (Oz) (*cf.* Figure 3.2). Des électrodes ont également été posées sur le visage, notamment au milieu du front (GND), au niveau des yeux (EOG) pour l'enregistrement des mouvements oculaires et du menton (EMG) pour les mouvements du menton et des membres inférieurs, sur les jambes

(LEG) pour enregistrer les mouvements des membres inférieurs, ainsi que deux électrodes (ECG) alignées de sorte que le cœur soit au milieu pour enregistrer le rythme cardiaque.

Les électrodes de référence (M1,M2) ont été placées derrière les oreilles, au niveau de l'os mastoïde. Durant cette nuit de screening, d'autres mesures ont été réalisées telles que les mesures du rythme respiratoire (ceintures thoracique et abdominale), du débit aérien oro-nasal (canule nasale), de la saturation sanguine en oxygène (oxymètre de pouls) et du ronflement (capteur de ronflement).

3.2.2 Nuit de baseline

Pour cette nuit de baseline, une plus grande quantité d'électrodes a été placée sur la tête au niveau frontal (F3, Fz, F4), central (C3, Cz, C4), pariétal (P3, Pz, P4) et occipital (O1, O2) (cf. Figure 3.2). D'autres électrodes ont été placées sur le visage, notamment au milieu du front (GND), au niveau des yeux (EOG) pour enregistrer les mouvements oculaires, du menton (EMG) pour les mouvements du menton et des membres inférieurs, et au niveau de la poitrine (ECG) pour l'enregistrement du rythme cardiaque. Les électrodes de référence (M1,M2) ont été placées derrière les oreilles, au niveau de l'os mastoïde.

3.3 Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique d'imagerie médicale permettant d'obtenir des images de l'intérieur du corps de manière non invasive. Le principe de l'IRM est fondé sur les propriétés magnétiques de l'atome d'hydrogène, contenu dans tous les tissus du corps à des niveaux variés. Au cœur du fonctionnement du scanner IRM, réside un aimant puissant qui va aller stimuler simultanément les protons des atomes d'hydrogène, les orientant ainsi dans une même direction. Ensuite, les atomes sont mis en résonance via un champ magnétique radiofréquence. Une fois l'excitation terminée, les atomes retournent à leur état de base en restituant de l'énergie dont l'intensité est mesurée. Étant donné que les tissus ne contiennent pas la même quantité d'atomes d'hydrogène, le niveau d'énergie restituée sera différent. Un contraste spontané est ainsi obtenu grâce à la composition hétérogène des tissus.

Dans le cadre de cette étude, les données IRM ont été acquises par un scanner à aimant corps entier MAGNETOM Terra à ultra haut champ (7T), développé par Siemens Healthineers. Les mesures *in vivo* de la structure et de la fonction du LC ont été réalisées via des acquisitions

de séquence turbo flash en pondération de transfert de magnétisation, hautement sensibles à la NM présente particulièrement dans le LC (taille de voxel $0.4 \times 0.4 \times 0.5 \text{ mm}^3$), des séquences de type Magnetization-Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes (MP2RAGE) (taille de voxel $0.75 \times 0.75 \times 0.75 \text{ mm}^3$) ainsi que des acquisitions d'IRMf de type Echo Planar Imaging (EPI) (taille de voxel $1.4 \times 1.4 \times 1.4 \text{ mm}^3$; temps de répétition de 2.34). Concernant le premier type de séquence, en raison de la petite taille du LC, des tailles de voxel trop grandes risqueraient de donner de plus faibles signaux à cause des effets dits « de volume partiel » avec des tissus périphériques au LC. Par contre, les voxels inférieurs à $0.4 - 0.5 \text{ mm}^3$ risqueraient de donner un rapport signal/bruit insuffisant.

3.3.1 IRM structurelle

Jusqu'à présent, l'imagerie du LC humain était compliqué à cause de sa petite taille. Cependant, de plus en plus d'études ont pris l'avantage du fait que le LC contient de la NM, un sous-produit du métabolisme de la NA. La NM est un pigment qui s'accumule notamment dans les neurones noradrénergiques du LC. Ce pigment lie les métaux comme le fer et le cuivre, ce qui confère une hyperintensité du signal au niveau des images en pondération T1. Depuis maintenant plus de 10 ans, le LC est visualisé par IRM en se basant sur le caractère paramagnétique de la NM qui est utilisée en tant qu'indicateur de l'intégrité du LC.⁴⁹

Au cours de cette session, des bouchons d'oreilles leur ont été fournis afin de minimiser le bruit que produit le scanner, en plus d'une gouttière sur mesure, fabriquée au préalable avec le participant. Cette dernière comporte des capteurs permettant de corriger les mouvements inévitables liés notamment à la respiration et à la déglutition.

3.3.2 IRM fonctionnelle

Récemment, les progrès dans le développement de techniques in vivo de neuro-imagerie ont permis d'évaluer le LC par IRM^{34,40,49}, laissant la possibilité de caractériser le LC au cours de l'exposition à divers stimuli. Le principe de l'IRMf repose sur les propriétés paramagnétiques de la désoxyhémoglobine contenue dans les globules rouges du sang. Lorsque l'activité augmente dans une région cérébrale, le sang oxygéné afflue dans cette zone grâce à la dilatation des vaisseaux sanguins, répondant ainsi à la demande de consommation locale en dioxygène. Ainsi, les variations locales et transitoires de la quantité d'oxygène transportée par l'hémoglobine en fonction de l'activité neuronale crée un signal, appelé « signal BOLD » (Blood Oxygen Level Dependent).

Dans cette présente étude, l'IRMf inclut trois tâches supposées recruter le LC : **(1)** une tâche auditive de type oddball, **(2)** une tâche de rivalité perceptuelle durant laquelle un cube en 3D est présenté et dont le but est de signaler le changement de perception (cube en relief vs. en profondeur) et **(3)** une tâche émotionnelle lors de laquelle des images neutres ou émotionnelles sont présentées pendant une durée de 2,5s. Lors de cette session d'IRM, des écouteurs et une boîte de réponse leur ont été fournis afin qu'ils puissent effectuer les différentes tâches. Par ailleurs, leur respiration et leur rythme cardiaque sont enregistrés au moyen d'une ceinture respiratoire et d'un oxymètre de pouls respectivement.

3.3.2.1 Pupillométrie

La pupillométrie est la mesure du diamètre de la pupille et de ses variations, au moyen d'un appareil de poursuite visuelle qui utilise des caméras et une source infrarouge pour enregistrer la position des yeux, et par conséquent la dilatation pupillaire. En pratique, le diamètre pupillaire de l'œil droit a été enregistré continuellement (à 1000 Hz) durant la réalisation des tâches en utilisant l'appareil de poursuite visuelle EyeLink® 1000 Plus. Cet appareil est capable de détecter des changements de seulement 0,1% de diamètre pupillaire et sa haute fréquence d'échantillonnage permet de mesurer avec précision les réponses pupillaires. Une calibration de cet appareil a été effectuée avant chacune des tâches.

3.3.2.2 Tâche auditive oddball

Cette tâche est maintenant un modèle simple et bien établi pour évaluer les effets de stimulation sur la performance cognitive. En pratique, des écouteurs ont été fournis aux participants pour qu'ils puissent effectuer cette tâche, qui est codée à l'aide du logiciel OpenSesame. Dans cette présente étude, les stimuli auditifs consistaient en un mélange pseudo-aléatoire d'ondes de fréquences de 500 Hz (son standard) et de 1000 Hz (son cible) avec un total de 260 stimuli auditifs dont 207 standards et 53 cibles. Tous les stimuli ont été présentés pendant une durée de 100 ms et ont été espacés par un intervalle de 1900 ms. Le but étant de répondre uniquement au son cible le plus rapidement et précisément possible en pressant, avec l'index droit, le bouton de la boîte de réponse préalablement fournie. Un réglage du volume a été réalisé par les participants afin d'adapter leur ouïe par rapport au bruit du scanner. Tous les participants ont confirmé qu'ils pouvaient entendre les stimuli et les discriminer du bruit du scanner.

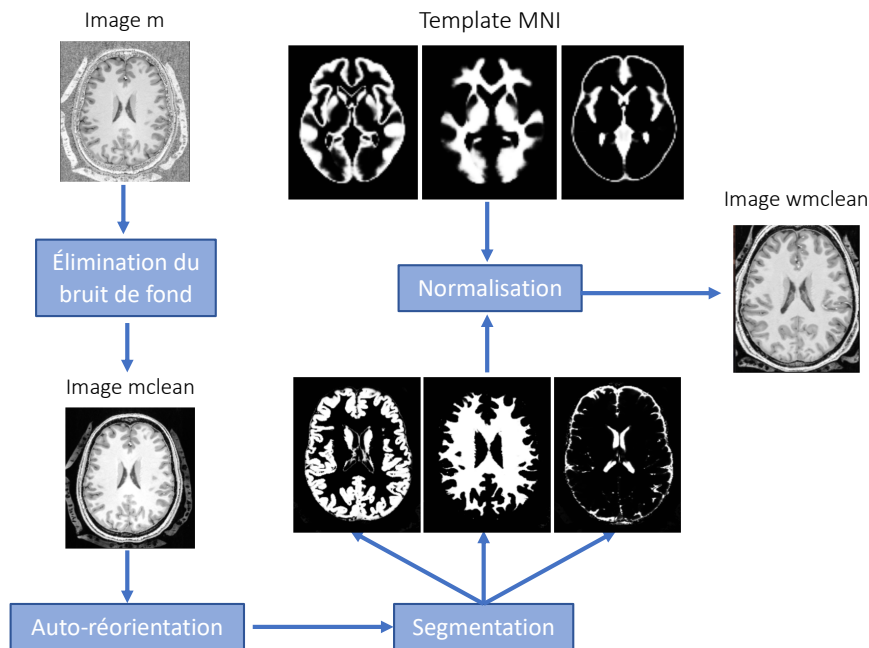


Figure 3.3 : Étapes du prétraitement des données structurales. L'image structurale moyenne (image m) dont le bruit a été supprimé (image mclean) est auto-réorientée afin de positionner le cerveau correctement. Cette image réorientée est ensuite segmentée en matière grise, matière blanche et liquide céphalo-rachidien afin de la normaliser dans l'espace MNI de manière plus précise. Durant cette étape, une carte de déformation est calculée (non représenté sur la figure). On obtient ainsi une image structurale moyenne nettoyée et normalisée (image wmclean).

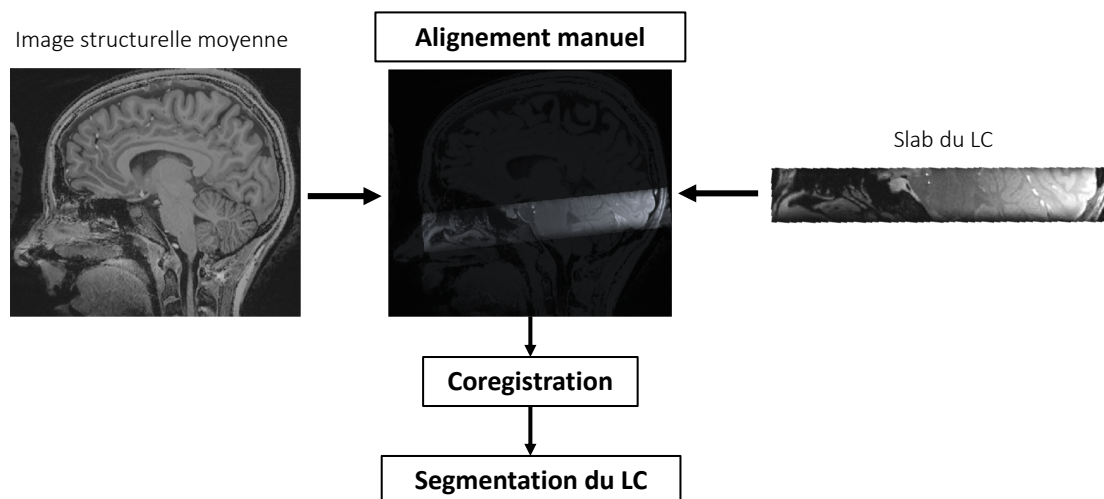


Figure 3.4 : Préparation à la segmentation du LC. Avant la segmentation du LC, le slab est aligné manuellement, puis coregistré à l'image structurale moyenne. La segmentation du LC peut finalement se faire sur le slab coregistré. Cette segmentation permet d'extraire les valeurs β au niveau du LC.

3.4 Analyse statistique des données IRM via SPM

SPM (Statistical Parametric Mapping), ou cartographie paramétrique statistique (CPS) est une technique statistique permettant d'examiner les différences d'activité cérébrale enregistrée durant des expériences de neuroimagerie fonctionnelle. Elle repose sur la construction de cartes paramétriques statistiques constituant des images avec des valeurs à chaque voxel. La CPS est une approche univariée de masse dans laquelle les statistiques sont calculées indépendamment pour chaque voxel. SPM est également le nom d'un logiciel gratuit et « open source » par lequel cette approche statistique peut être mise en œuvre.

L'analyse statistique est fondée sur une modélisation mathématique de la réponse hémodynamique attendue. Le modèle le plus couramment utilisé est le modèle linéaire généralisé (GLM). Les voxels considérés comme statistiquement significatifs peuvent ensuite être représentés en superposition sur une image anatomique de haute résolution afin d'être mieux localisés et visualisés.

3.4.1 Prétraitement des données structurales

La première étape consiste à éliminer le bruit de fond afin de pouvoir mieux visualiser le cerveau. Une étape de réorientation est nécessaire afin de disposer les images dans une même orientation. Les images sont ensuite segmentées et normalisées avec l'espace MNI afin qu'elles résident dans un même repère spatial. L'étape de segmentation permet d'obtenir un alignement plus précis des données avec l'espace MNI en faisant correspondre la matière grise avec la matière grise, la matière blanche avec la matière blanche et le liquide céphalo-rachidien avec le liquide céphalo-rachidien. L'image moyenne nettoyée et normalisée est ainsi obtenue. (*cf.* Figure 3.3) Une étape dite « d'extraction du cerveau » a également été appliquée, celle-ci permet d'éliminer les tissus non cérébraux (e.g. graisse, muscle, os, peau) afin de ne considérer que les informations sur le cerveau.

Pour pouvoir extraire la réactivité du LC, une étape de segmentation est nécessaire. À l'aide du logiciel ITK-SNAP ⁵⁰, le slab du LC est aligné manuellement et coregistré à l'image structurale moyenne. Ensuite, le LC de chaque sujet est délimité à la main à partir du slab coregistré. (*cf.* Figure 3.4) Le masque qui en découle peut ensuite être utilisé pour extraire le signal BOLD, plus précisément les valeurs β dérivées de ce signal.

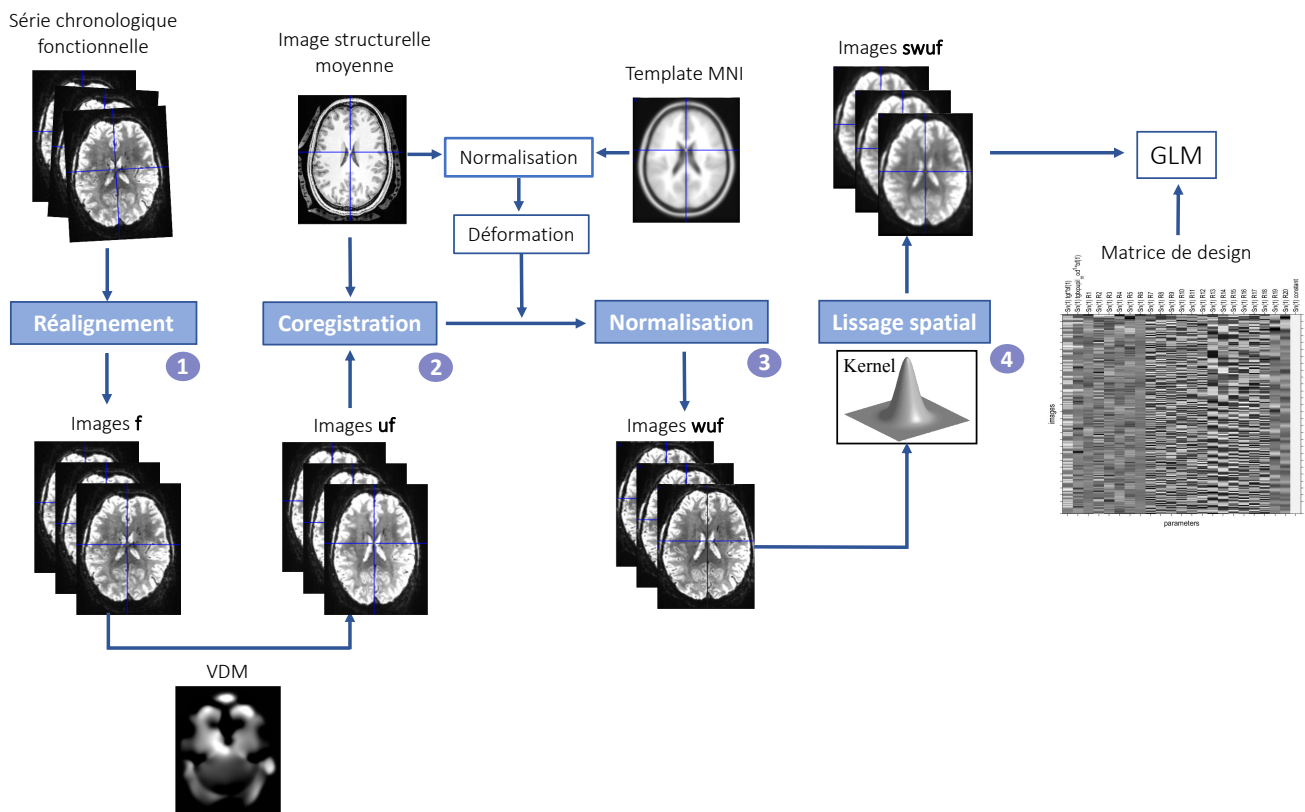


Figure 3.5 : Étapes du prétraitement des données fonctionnelles. (1) Réalignement de la série chronologique (images f). Une carte de déplacement de voxels (VDM) est calculée et appliquée aux images fonctionnelles réalignées pour pallier les inhomogénéités du champ magnétique. (2) Coregistration des images fonctionnelles corrigées pour le fieldmap (images uf) avec l’image structurale moyenne. (3) Normalisation dans l’espace MNI (images wuf). Pour la normalisation de l’image structurale moyenne dans l’espace MNI (cf. Figure 3.3), une carte de déformation est calculée. Cette même carte est appliquée aux données coregistrées afin de les mettre dans un espace anatomique commun. (4) Lissage spatial avec un filtre gaussien de 3mm (images swuf). Une fois le prétraitement terminé, les données sont prêtes à être analysées. L’analyse statistique est basée sur une modélisation de la réponse BOLD attendue. Le modèle utilisé est le modèle linéaire généralisé (GLM). Le signal BOLD est exprimé en termes de combinaison de variables explicatives, représentée par une matrice de design (i.e. représentation de la série chronologique d’images fonctionnelles sous forme d’un tableau de couleur claire et sombre qui reflète la valeur de chaque régresseur à un moment spécifique).

3.4.2 Prétraitement des données fonctionnelles

Avant de commencer le prétraitement des données, les premières images acquises de chaque série fonctionnelle doivent être éliminées. Effectivement, ces images contiennent une très grande variation du signal due au temps que prend la magnétisation pour atteindre l'équilibre. Ensuite, les images brutes générées par le scanner doivent subir une transformation spatiale, qui permet de les convertir en une forme compatible avec l'analyse statistique. Il n'existe pas de protocole universel, les différentes options dépendent des données générées et de l'objectif à atteindre. Les principales étapes de ce prétraitement sont : le réalignement, la coregistration, la normalisation spatiale, et finalement le lissage (*cf.* Figure 3.5).

3.4.2.1 Réalignement

Malgré la coopération des sujets à limiter les mouvements de la tête, ceux-ci présentent toujours des déplacements pouvant atteindre plusieurs millimètres, ce qui peut affecter l'interprétation des résultats. Le réalignement consiste à corriger les mouvements du sujet entre les différents scans. Les scans sont ainsi ajustés afin que chaque voxel de chaque scan corresponde au même site dans le cerveau. L'objectif du réalignement est de déterminer la transformation corporelle rigide qui correspond le mieux à la série d'images fonctionnelles.

3.4.2.2 « Fieldmap »

Cette étape consiste à calculer l'inhomogénéité du champ magnétique B1. Pour chacune des tâches, une séquence « fieldmap » est acquise, elle reflète le niveau d'inhomogénéité du champ magnétique. Une carte de déplacement de voxel est alors calculée et appliquée aux données fonctionnelles afin de corriger les déformations dues à ces inhomogénéités.

3.4.2.3 Coregistration

La coregistration est une étape qui consiste à superposer deux images provenant d'un même sujet. La coregistration des données structurelles et fonctionnelles provenant d'un même sujet permet d'obtenir une visualisation claire des résultats. Comme pour l'étape de réalignement, la coregistration est réalisée en optimisant les paramètres d'une transformation corporelle rigide. Cependant, des distorsions non identiques d'une image à l'autre se produisent car le champ magnétique n'est pas forcément stable. Ainsi, la coregistration est réalisée de manière rigide mais des aspects non-linéaires sont également appliqués aux données.

3.4.2.4 Normalisation spatiale

Les études de neuroimagerie fonctionnelle impliquent souvent un grand nombre de sujets, chacun ayant une anatomie générale semblable du cerveau mais avec des différences mineures notamment dans sa taille globale et la morphologie de certaines structures. Pour pouvoir comparer les sujets entre eux, les données IRMf corrigées pour l'inhomogénéité du champ magnétique, sont superposées et déformées par rapport à un modèle. Cette étape permet ainsi de mettre les différents cerveaux dans un espace anatomique commun afin d'identifier des modèles d'activation statistiquement communs.

3.4.2.5 Lissage spatial

Le lissage spatial consiste à appliquer un filtre passe-bas sur les données, réduisant ainsi la résolution des données. Durant ce processus, l'intensité de chaque voxel est remplacée par une moyenne pondérée de lui-même et de ses voxels voisins. Cette pondération suit typiquement une forme gaussienne centrée sur le voxel en question. Cette étape peut paraître contre-intuitive mais permet notamment d'augmenter le degré de chevauchement anatomique et fonctionnel entre les sujets, de diminuer les effets des erreurs d'enregistrement et d'augmenter ainsi la pertinence des tests statistiques.

3.4.3 Premier niveau d'analyse (analyse individuelle)

3.4.3.1 Modélisation des données

Une fois que les données ont subi la transformation spatiale, toutes les données d'un voxel particulier sont supposées provenir de la même partie du cerveau. Chez un sujet donné, les données de ce voxel en question forment une série chronologique. De cette manière, la variation de la réponse au cours du temps peut être observée au niveau de ce voxel. L'objectif est de définir un modèle génératif de ces données, ce qui implique de faire une prédiction de ce que nous nous attendons à observer dans le signal BOLD mesuré. Dans le cas de la tâche auditive, nous nous attendons à ce qu'un voxel dans une région du cerveau sensible au son cible montre une réponse, et qu'à l'écoute du son standard, ce même voxel montre peu ou pas de réponse.

Cependant, avec l'IRMf, nous ne mesurons pas directement l'activité neuronale mais bien le signal BOLD qui est modélisé par une convolution du processus neuronal sous-jacent et de la fonction de réponse hémodynamique. Cette fonction correspond à la réponse

hémodynamique qui serait observée suite à une brève stimulation neuronale : le niveau d'oxygène dans le sang atteint un pic environ 5s après la stimulation neuronale, prend environ 30s pour revenir à son état initial de manière lente et régulière, puis termine avec un « undershoot » avant d'atteindre la ligne de base. Nous pouvons donc améliorer nos prédictions en tenant compte de la forme de cette fonction.

Le signal BOLD (Y) est exprimé en termes de combinaison linéaire de variables explicatives (X) à laquelle est ajoutée un terme d'erreur (ϵ), soit $Y = X\beta + \epsilon$

La matrice de design X est constituée de tous les régresseurs qui permettent d'expliquer la réponse observée. Elle constitue une manière de représenter la série chronologique sous la forme d'un tableau de couleur qui illustre la valeur de chaque régresseur à un moment donné. Le blanc illustre le régresseur lorsqu'il est à sa valeur la plus haute, le noir indique sa valeur la plus faible et les différentes nuances de gris représentent des valeurs intermédiaires. Il existe des régresseurs expérimentaux (e.g. réponse au son cible) qui représentent les variables manipulées intentionnellement et des régresseurs de nuisance (e.g. rythme cardiaque, respiration et mouvements) qui représentent les variables qui ne sont pas manipulées mais qui sont suspectées d'avoir un effet. La prise en compte de ces régresseurs de nuisance dans la matrice de design permet de diminuer la quantité d'erreur. Les régresseurs qui expliquent une grande partie du signal BOLD ont une grande valeur de β , tandis que les régresseurs expliquant faiblement le signal BOLD ont un β proche de 0.

La contribution relative de chacun de ces régresseurs à la réponse observée est contrôlée par les paramètres β . Ils déterminent à quel point chaque régresseur coïncide avec les changements dans le signal BOLD mesuré. Les paramètres β constituent le facteur inconnu dans ce modèle et doivent être estimés pour chaque régresseur à chaque voxel.

Enfin, le terme ϵ représente tout ce qui ne peut être expliqué par le modèle. Cette erreur résiduelle représente la différence entre le signal BOLD Y et la prédiction du modèle $X\beta$.

L'ajustement du GLM consiste à estimer les paramètres du modèle (matrice X) dans le but d'obtenir le meilleur ajustement entre le modèle et les données observées. Ces estimations de paramètres sont ensuite utilisées pour réaliser des tests statistiques à chaque voxel du cerveau, générant des cartes de paramètres β , appelées « cartes paramétriques statistiques ».

3.4.3.2 Inférence statistique des données modélisées

Après la spécification et l'estimation des paramètres du GLM, des inférences statistiques sont réalisées en utilisant des contrastes. Ceux-ci permettent de tester un effet spécifique. Dans le cas de la tâche auditive oddball, deux contrastes sont créés : (1) un contraste qui permet d'identifier les voxels dont l'activation augmente en réponse au son cible et (2) un contraste qui permet d'identifier les voxels dont l'activation augmente en réponse à la détection du son cible en relation avec la modulation de la pupille. Cependant, un problème de comparaisons multiples se pose du fait de l'application de tests univariés en masse à des images comportant de nombreux voxels. Ce problème est résolu grâce à l'utilisation de la théorie des champs aléatoires, qui permet d'obtenir une inférence basée sur des p-valeurs ajustées pour contrôler le taux de faux positifs.

3.4.4 Deuxième niveau d'analyse (analyse entre les sujets)

Après le premier niveau d'analyse, c'est-à-dire la génération de contrastes pour chaque sujet, il est nécessaire de réaliser une analyse de second niveau. Ceci consiste à considérer les contrastes générés pour chaque sujet, afin d'évaluer la variabilité des effets sur un groupe de sujets ou entre différents groupes. Dans le cadre de mon mémoire, j'ai réalisé deux analyses de groupe : (1) une analyse de groupe visant à mettre en évidence les activations cérébrales en réponse au son déviant (27 sujets) et (2) une analyse de groupe visant à identifier les activations cérébrales en réponse au son déviant en relation avec la taille de la pupille (19 sujets). Les participants ayant présenté plus de 25% de données manquantes ou corrompues pour la mesure de la pupille ont été exclus de cette analyse.

3.5 Analyse statistique via SAS 9.4

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant un modèle linéaire généralisé mixte (GLMM) via SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC). Les GLMMs ont été ajustés selon la distribution des variables dépendantes et les degrés de liberté ont été estimés via la méthode de Kenward-Roger. Les modèles statistiques ont été ajustés pour le groupe d'âge, le sexe, l'IMC et le TST. La significativité statistique a été fixée à $p < 0.05$. De simples corrélations de Spearman ont été effectuées afin de mieux visualiser les résultats.

CHAPITRE IV

4 Résultats

Ce chapitre a pour objectif de décrire les résultats obtenus au cours de mon mémoire. En premier lieu, j'ai abordé les résultats de l'analyse des données IRM afin de savoir quelles régions sont activées lors de la détection du son cible. J'ai ajouté à cela les résultats obtenus pour la détection du son cible en corrélation avec la taille de la pupille. Finalement, j'ai exploré la possibilité d'un lien entre les variables de sommeil d'intérêt et la réactivité du LC.

4.1 Activation cérébrale en réponse au son cible

4.1.1 Sans modulation de la pupille

Les résultats obtenus suite à l'analyse de groupe (27 sujets dont 13 jeunes et 14 plus âgés) suggèrent que l'exécution d'une simple tâche telle que la tâche auditive de type oddball recrute un grand nombre de régions cérébrales. Globalement, les régions cérébrales s'activent de manière bilatérale telles que les gyri frontaux moyens (aire de Brodmann (BA) 9 correspondant au cortex préfrontal dorsolatéral), les précuneus (au niveau du cortex somatosensoriel associatif (BA 7)), les gyri temporaux supérieurs (BA 22), les gyri cingulaires antérieurs, les insulas, les noyaux caudés et putamens. Néanmoins, certaines régions sont activées de manière prédominante dans un des côtés du cerveau, telles que le gyrus précentral gauche, le gyrus postcentral gauche et le cervelet droit (*cf.* Figure 4.1). Par ailleurs, des petits clusters d'activation sont observés au niveau du tronc cérébral, à proximité du LC. Ceux-ci ne sont cependant pas significatifs (*cf.* Figure 4.2).

En corrigeant le seuil de significativité en fonction des comparaisons réalisées sur l'entièreté du cerveau, l'analyse statistique de groupe montre que la détection du stimulus cible est associée à une modification significative du signal hémodynamique au niveau du lobe pariétal, de l'insula, du thalamus et du cervelet. Au niveau du lobe pariétal gauche, des activations sont constatées au niveau du gyrus postcentral occupé par le cortex somesthésique primaire ($x, y, z : -53, -21, 47, p < .001$; $x, y, z : -48, -20, 17, p < .001$). Des pics significatifs d'activation sont observés au niveau de l'insula antérieure droite ($x, y, z : 32, 20, 8 ; p < .001$),

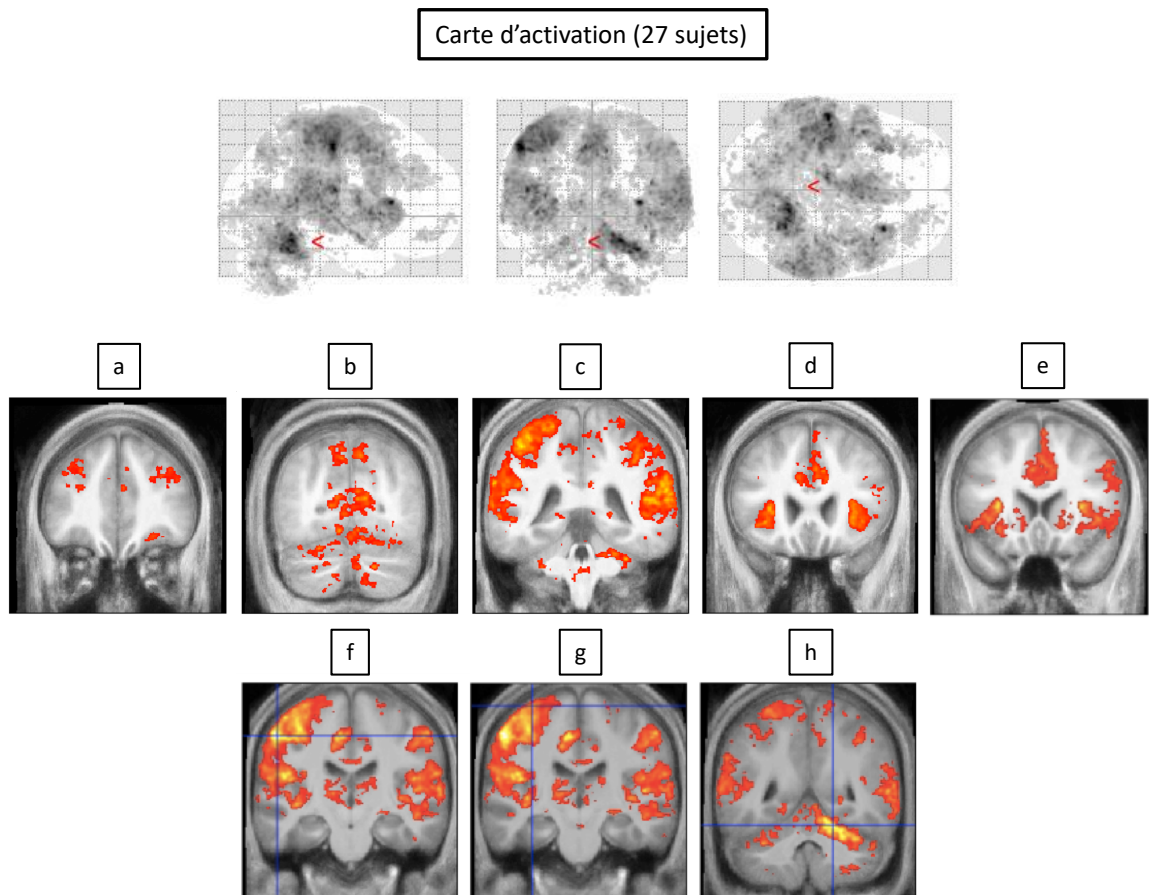


Figure 4.1 : Carte globale d'activation en association avec la détection du son cible résultant de l'analyse de groupe qui inclue 27 sujets (13 sujets jeunes et 14 sujets plus âgés). Clusters bilatéraux au niveau (a) des gyri frontaux moyens, (b) des précuneus, (c) des gyri temporaux supérieurs, (d) des insulas, (e) des noyaux caudé et putamen. Cluster d'activation prédominant dans un des côtés du cerveau. (f) Le gyrus postcentral gauche, (g) le gyrus précentral gauche et (h) le cervelet droit sont mis en évidence via la croix bleue.

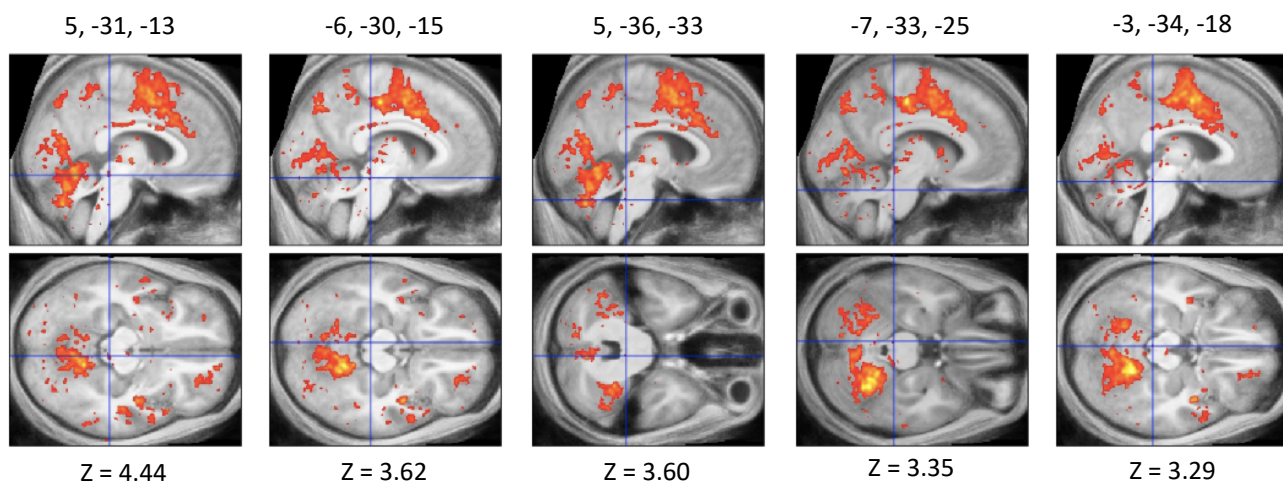


Figure 4.2 : Régions activées de manière non significative au niveau du tronc cérébral, à proximité du LC. Les coordonnées x, y et z des pics d'activation, reportées dans l'espace MNI, sont notées au-dessus des images IRM correspondantes et indiquées par la croix bleue. Les z-scores (Z) qui y correspondent sont notés en dessous de celles-ci.

CHAPITRE IV : RÉSULTATS

Régions	G/D	Coordonnées des pics			P-valeur corrigée	Z-score
		x	y	z		
Insula antérieure	D	32	20	8	< 0.001	7.39
Gyrus postcentral	G	-53	-21	47	< 0.001	7.61
Gyrus postcentral	G	-48	-20	17	< 0.001	7.16
Cervelet	D	18	-51	-18	< 0.001	7.53
Cervelet	D	30	-53	-25	< 0.001	7.28
Cervelet	D	20	-47	-25	< 0.001	6.37
Thalamus (noyau dorso-médian)	D	6	-14	0	0.047	5.49

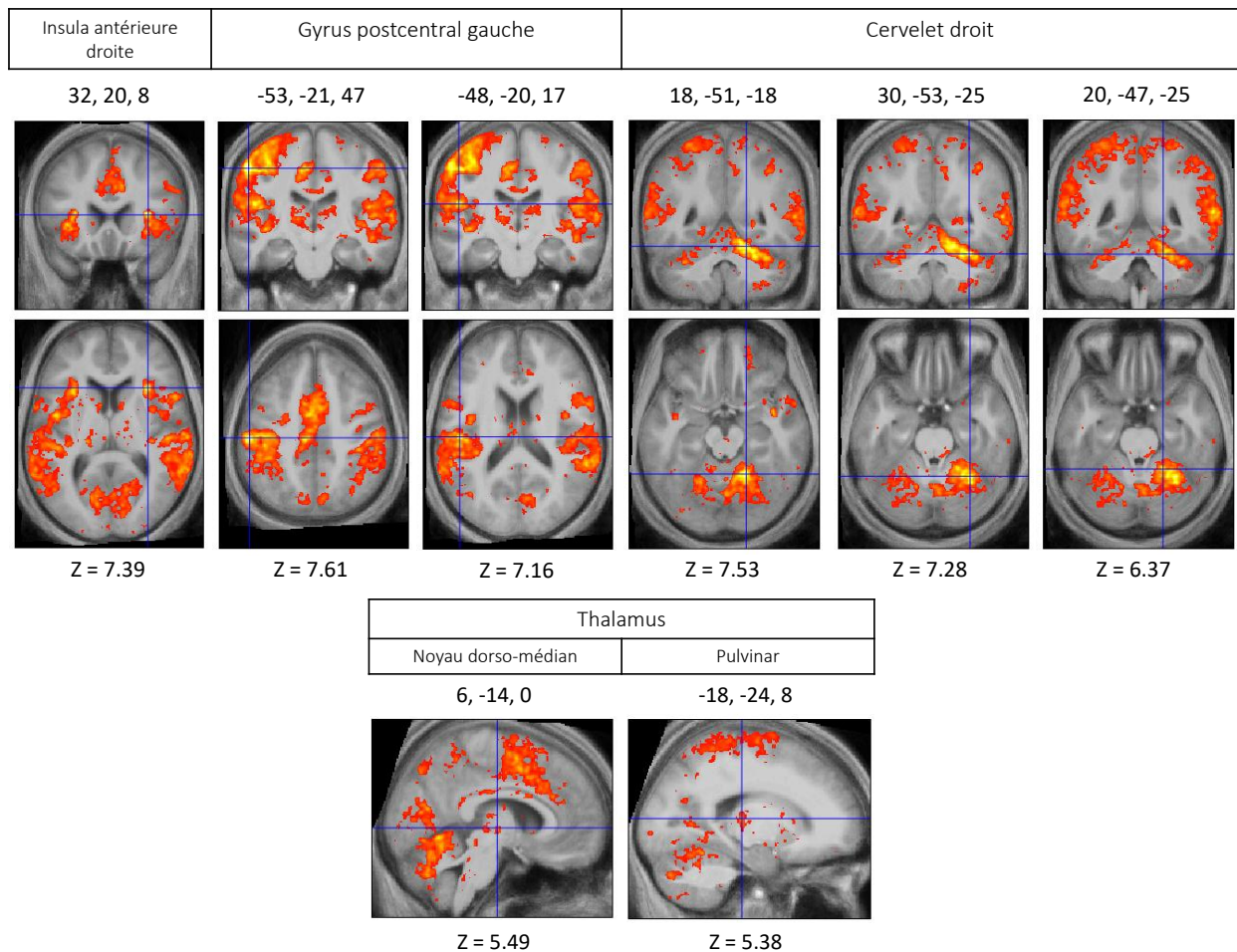


Figure 4.3 : La tableau indique les régions associées de manière significative à la détection du son cible. G/D : gauche/droite. Les coordonnées x, y et z sont reportées dans l'espace MNI. Toutes les régions sont corrigées pour le problème de comparaisons multiples généré suite à l'application de tests univariés à un grand nombre de voxels. Sur les coupes frontales et axiales, les pics d'activation significatifs sont indiqués via la croix bleue, au niveau de l'insula antérieure droite (x, y, z : 32, 20, 8, z-score : 7.39, $p < .001$), du gyrus postcentral gauche (x, y, z : -53, -21, 47, z-score : 7.61, $p < .001$; x, y, z : -48, -20, 17, Z = 7.16, $p < .001$) et du cervelet droit (x, y, z : 18, -51, -18, Z = 7.53, $p < .001$; x, y, z : 30, -53, -25, Z = 7.28, $p < .001$; x, y, z : 20, -47, -25, Z = 6.37, $p < .001$). Sur les coupes sagittales, la croix bleue indique les pics d'activation au niveau du thalamus, plus précisément au niveau du noyau dorso-médian (x, y, z : 6, -14, 0, Z = 5.49, $p = 0.047$) et du pulvinar (x, y, z : -18, -24, 8, Z = 5.38, $p = 0.085$).

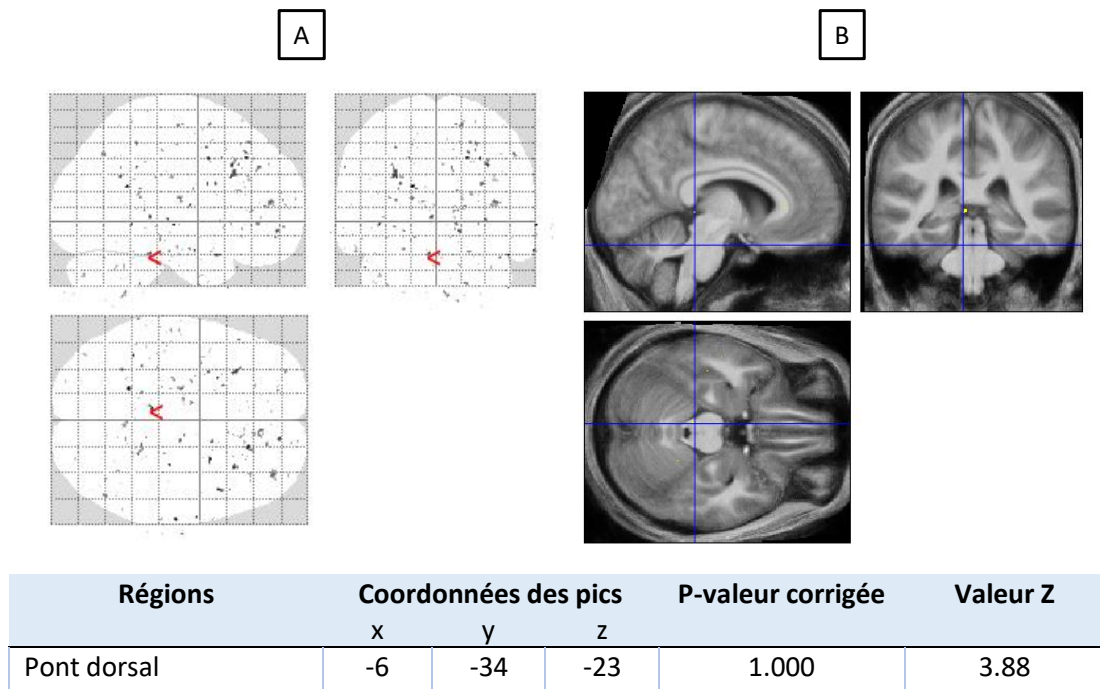


Figure 4.4 : (A) Carte d'activation globale associée à la détection du son cible en relation avec la taille de la pupille. Cette carte résulte de l'analyse de groupe qui inclue 19 sujets (10 sujets jeunes et 9 sujets plus âgés). (B) Pic d'activation non significatif indiqué par la croix bleue, au niveau du pont dorsal, à proximité du LC (x, y, z : -6, -34, -23, Z = 3.88).

du cervelet droit (x, y, z : 18, -51, -18, $p < .001$; x, y, z : 30, -53, -25, $< .001$; x, y, z : 20, -47, -25, $p < .001$) et du thalamus, plus particulièrement au niveau du noyau dorso-médian (x, y, z : 6, -14, 0, $p = 0.047$) et du pulvinar (x, y, z : -18, -24, 8, $p = 0.085$) (cf. Figure 4.3).

4.1.2 Avec modulation de la pupille

Dans l'analyse de groupe pour la détection du son cible modulée avec la taille de la pupille, la carte d'activation obtenue est très différente de celle observée à la section 4.1. Effectivement, le contraste qui a été appliqué devrait faire apparaître toutes les régions activées lors de la détection du son cible en relation avec le diamètre de la pupille, le but étant de mettre en lumière le LC, la structure biologique d'intérêt de ce projet.

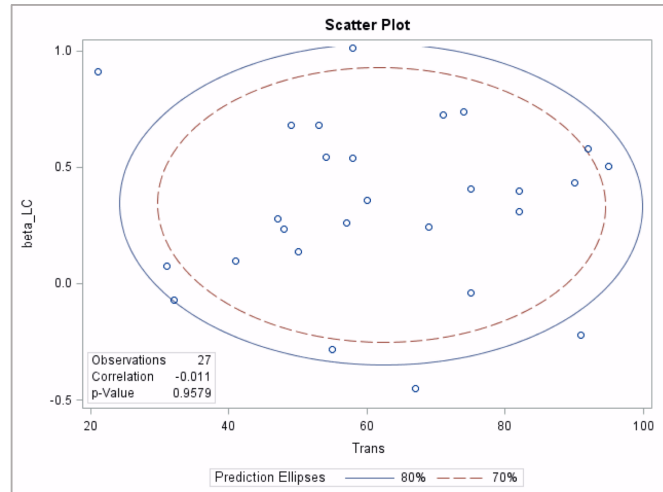
Bien que les résultats ne mettent pas en évidence des activations significatives à travers l'entièreté du cerveau, un petit cluster apparaît au niveau du tronc cérébral, plus précisément au niveau de la partie dorsale du pont, ce qui est prometteur pour l'isolation du LC (cf. Figure 4.4).

4.2 Lien entre sommeil et réactivité du LC

Pour faire le lien entre la réactivité du LC et les variables de sommeil (i.e. durée du sommeil REM, puissance cumulée dans la bande thêta (REM) et delta (NREM), efficacité de sommeil et nombre de transitions de stades), nous avons extrait les β du LC associés à la détection des sons cibles (qui correspondent à une estimation du changement d'activité du LC liée à ces sons). Les masques générés suite à la segmentation manuelle du LC (cf. Figure 3.4) ont été normalisés dans l'espace MNI, puis appliqués à chacun des sujets pour en extraire les valeurs β dans les voxels correspondants. Faute de temps, une zone résultant de l'intersection des masques du LC de trois sujets a été prise en compte et utilisée chez les 27 sujets.

D'abord, les résultats de sommeil ont été comparés dans les deux groupes d'âge via l'application d'un test t . Ce test montre que les variables de sommeil qui diffèrent significativement entre les deux groupes sont la durée du REM ($p = 0.003$), la puissance thêta cumulée durant le REM ($p = 0.04$), l'efficacité de sommeil ($p = 0.01$) ainsi que le TST ($p = 0.01$). Par contre, la puissance delta durant le sommeil NREM ($p = 0.37$) et le nombre de transitions de stades ($p = 0.16$) ne semblent pas différer selon le groupe d'âge. Par ailleurs, ce test- t indique également que le contraste en NM ($p = 0.88$), le volume du LC ($p = 0.42$) et sa réactivité pour la détection du son cible durant la tâche auditive ($p = 0.51$) n'est pas significativement différente entre les deux groupes d'âge (cf. Table 3.1).

GLMM – Nombre de transitions de stades (Trans)	
Effet	P-valeur
Beta_LC	0.54
Groupe	0.08
Beta_LC*Groupe	0.048
Sex	0.07
IMC	0.94
TST	0.44



	Valeur t	P-valeur
Trans Beta_LC, J	-1.77	0.09
Trans Beta_LC, V	0.93	0.36
Diff Beta_LC, J vs V	-2.11	0.048

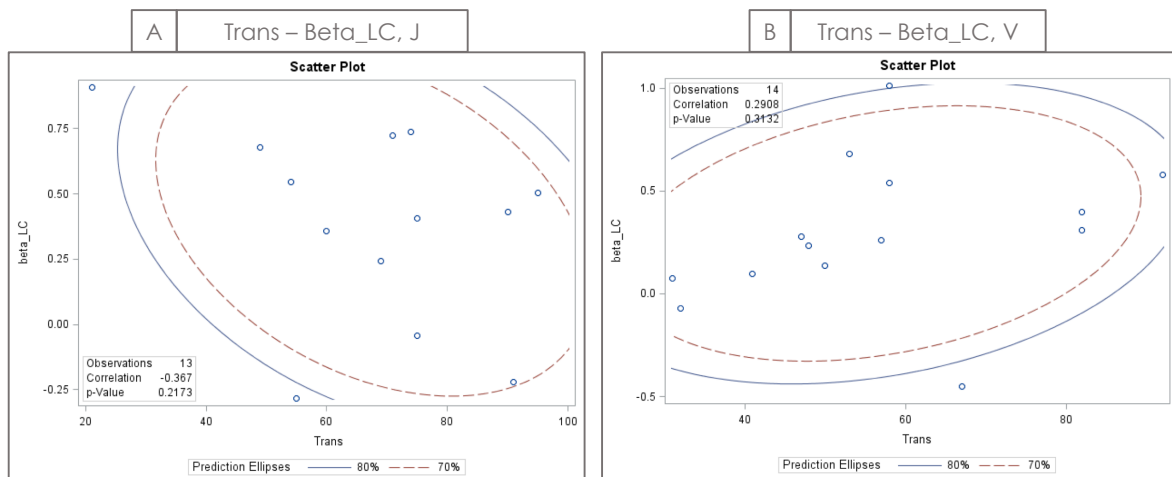


Figure 4.5 : Lien entre le nombre de transitions de stades (Trans) et la réactivité du LC (Beta_LC) qui diffère selon le groupe d'âge. Le GLMM du nombre de transitions de stades (Trans) ajusté pour le groupe d'âge, le sexe, l'IMC et le TST, montre que la réactivité du LC à l'éveil n'est pas associée à un effet principal du nombre de transitions de stades ($p = 0.54$). Cependant, cette relation diffère de manière significative selon le groupe d'âge ($p = 0.048$). Chez les sujets jeunes, cette corrélation semble négative (valeur $t = -1.77$) tandis que chez les sujets plus âgés, cette corrélation apparaît positive (valeur $t = 0.93$). Scatter plot de la réactivité du LC en fonction du nombre de transitions de stades, dans le (A) groupe « Jeune » et (B) le groupe « Vieux ».

Pour avoir une première visualisation des résultats des données de sommeil par rapport à la réactivité du LC, des régressions simples ont été appliquées. À première vue, ces tests rapportent que la réactivité du LC à l'éveil est corrélée de manière significative au TST ($p = 0.042$). Les autres variables d'intérêt telles que la durée du sommeil REM ($p = 0.45$), la puissance thêta durant le sommeil REM ($p = 0.93$), la puissance delta durant le sommeil NREM ($p = 0.14$), l'efficacité de sommeil ($p = 0.081$) et le nombre de transitions de stades ($p=0.96$) ne semblent pas être associées significativement à la réactivité du LC avec ces analyses simples.

L'application d'un GLMM ajusté pour le groupe d'âge, le sexe, l'IMC et le TST, suggère que la réactivité du LC à l'éveil n'est pas associée à un effet principal du nombre de transitions de stades ($p = 0.54$). La réactivité du LC est par contre associée à une interaction entre le nombre de transitions de stades et le groupe d'âge ($p = 0.048$). Les analyses post-hoc nous révèlent que chez les jeunes, il existe une association négative significative entre nombre de transitions de stades et réactivité du LC, tandis qu'il n'existe pas de lien significatif chez les personnes plus âgées. Ces analyses confirment par ailleurs que le lien entre le nombre de transitions de stades et la réactivité du LC diffère entre groupes d'âge. (*cf.* Figure 4.5)

J'ai également exploré les relations entre la réactivité du LC et les autres variables d'intérêt en appliquant un GLMM ajusté par rapport au groupe d'âge, au sexe, à l'IMC et au TST. L'analyse statistique indique que la réactivité du LC à l'éveil ne semble pas montrer de tendance particulière avec la durée du sommeil REM ($p = 0.36$), la puissance thêta au cours du sommeil REM ($p = 0.67$), la puissance delta durant le sommeil NREM ($p = 0.28$) et l'efficacité de sommeil ($p = 0.56$). (*cf.* Figure 4.6)

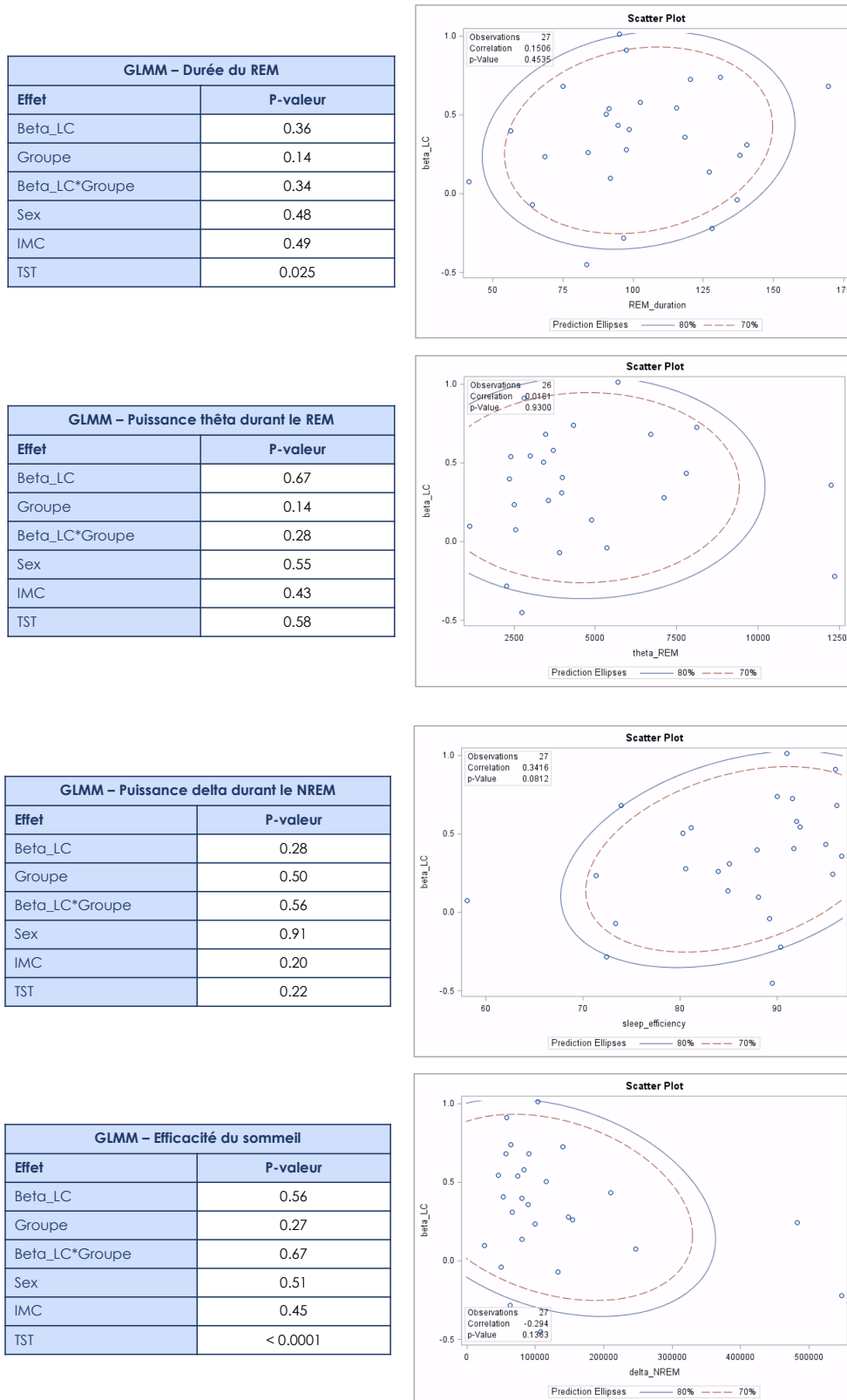


Figure 4.6 : GLMMs ajustés pour le groupe d’âge, le sexe, l’IMC et le TST. Les variables dépendantes (i.e. durée du sommeil REM ($p = 0.36$), puissance thêta durant le sommeil REM ($p = 0.67$), et puissance delta durant le sommeil NREM ($p = 0.28$), efficacité de sommeil ($p = 0.56$)) ne semblent pas être liées à la réactivité du LC à l’éveil (Beta_LC). Les scatter plots illustrent la tendance plutôt positive ou négative de la réactivité du LC en fonction des variables dépendantes.

CHAPITRE V

5 Discussion

Jusqu'à présent, le lien entre la variabilité de la qualité de sommeil et celle des caractéristiques du LC reste mal compris chez l'Homme. Ce mémoire visait donc à étudier le lien entre le sommeil et la réactivité du LC évaluée via une tâche auditive de type oddball, en IRM à très haute résolution. Avant de discuter de l'analyse statistique des données de sommeil, il me semblait intéressant d'aborder les cartes d'activation en relation avec cette tâche auditive.

5.1 Activation cérébrale en réponse au son cible

5.1.1 Sans modulation de la pupille

Durant la réalisation d'une tâche simple telle que la tâche auditive de type oddball, lors de la détection des sons rares (ou déviants), nous nous attendons à observer principalement des activations au niveau de régions impliquées dans le traitement auditif, la modulation de l'attention, la détection de nouveauté, la mémoire sensorielle spécifique et de travail ainsi que des régions associées à la composante motrice (puisque les volontaires pressaient un bouton avec l'index droit pour la détection des sons déviants). Les études intracrâniennes et l'étude d'IRMf de Kiehl et ses collègues montrent que le traitement de simples tâches est associé à l'activation d'une multitude de systèmes. Ceci suggère que le cerveau adopte une stratégie mobilisant toutes les zones potentiellement utiles pour évaluer et traiter rapidement les stimuli nouveaux (ou déviants), même s'il est peu probable que celles-ci contribuent à la performance immédiate de la tâche. Cela semblerait être un avantage évolutif, puisque la capacité à coordonner rapidement l'activité neuronale pour exécuter une réponse comportementale mène à une meilleure survie et une meilleure reproduction.⁵¹

Globalement, les résultats obtenus dans la section 4.1 sont comparables à ce qui a été réalisé dans l'étude de Kiehl et ses collègues. Dans cette étude, la détection des stimuli cibles a été associée à 34 régions dans les lobes frontaux (e.g. gyri frontaux moyens, insulas, gyri précentraux et gyri cingulaires antérieurs), dans les lobes pariétaux (e.g. gyri postcentraux et précuneus), dans les lobes temporaux (e.g. gyri temporaux supérieurs), dans la matière grise

profonde (e.g. thalamus, noyaux caudé et putamen) ainsi que dans le cervelet.⁵¹ Plus tard, une étude similaire a été réalisée avec un plus grand nombre de sujets. Des régions supplémentaires, notamment dans le tronc cérébral, associées à la détection des stimuli cibles et au traitement des stimuli nouveaux ont été remarquées.⁵²

Comme décrit dans la section 4.1 des résultats (*cf.* Figure 4.3), des régions s'activent de manière significative au niveau du lobe pariétal gauche, en particulier le **gyrus postcentral** occupé par le cortex somesthésique primaire. Ce dernier traite l'information tactile et proprioceptive controlatérale. Une activation significative est constatée au niveau de l'**insula antérieure droite**. Cette structure participe à la conscience intéroceptive telle que la capacité à mesurer son propre rythme cardiaque. En outre, le cortex insulaire joue un rôle dans de nombreuses fonctions, principalement liées aux émotions et à la régulation de l'homéostasie du corps. Ces fonctions incluent notamment le contrôle moteur, la conscience du soi et le fonctionnement cognitif. De plus, des activations significatives sont observées au niveau du **cervelet droit**. Le cervelet est connu comme étant un organe régulateur de la fonction motrice (mouvement, posture, équilibre) et dans une moindre mesure, serait impliqué dans certaines fonctions cognitives telles que l'attention. Il reçoit des informations provenant de tous les segments du névraxe et traite ces dernières afin de programmer les mouvements dans le temps et dans l'espace. Les informations provenant des membres axiaux sont transmises ipsilatéralement vers le cortex cérébelleux, ce qui expliquerait l'activation prédominante au niveau du cervelet droit. Finalement, des zones s'activent significativement au niveau du **thalamus**, plus particulièrement au niveau du noyau dorso-médian. Ce noyau joue un rôle essentiel, notamment dans l'attention et la mémoire active. Une activation au niveau du pulvinar apparaît également, bien que celle-ci ne soit pas significative. Ce dernier est un noyau multimodal qui établit des connexions avec des aires corticales et sous corticales visuelles et auditives. De plus, les neurones du pulvinar, principalement dorso-médiaux, sont impliqués dans l'attention, ce qui pourrait expliquer son activation.

De manière intéressante, une activation est observée au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral, qui est impliqué dans de nombreuses fonctions telles que la mémoire de travail et la flexibilité cognitive. Il constitue aussi la zone corticale la plus impliquée dans la planification, l'organisation et la régulation motrice. Par ailleurs, des activations sont constatées dans le précuneus, couvert par un cortex somatosensoriel associatif. Celui-ci est censé jouer un rôle dans la coordination visuo-perceptive, par exemple, déterminer la localisation d'un objet dans

l'espace par rapport au corps. Étant donné la modalité auditive de la tâche, nous nous attendons à observer des régions activées dans les lobes temporaux. Ainsi, l'activation reportée au niveau de la partie supérieure du lobe temporal serait certainement impliquée dans le traitement auditif de la tâche.

Les régions probablement associées à la composante motrice de la détection du stimulus cible (i.e. presser le bouton avec l'index droit) seraient le cervelet, le thalamus, le gyrus frontal moyen, le gyrus précentral gauche et le gyrus postcentral gauche.

L'inclusion d'une plus grande quantité de sujets permettrait probablement de dépasser le seuil de significativité pour les régions non significatives en corrigeant pour le nombre de comparaison réalisé sur l'ensemble du cerveau. En effet, la petite taille d'échantillon limite la détection de plus faibles mais de potentiellement importantes associations.

5.1.2 Avec modulation de la pupille

Cette analyse avait pour but d'exploiter la taille de la pupille pour en déduire indirectement le niveau d'activité du LC. En théorie, l'ajout de la modulation de la pupille en tant que variable explicative dans notre modèle, aurait dû permettre de mieux expliquer le signal BOLD dans le LC lors de la détection des stimuli cibles, et donc de mieux comprendre le rôle du système noradrénergique du LC dans la cognition, en tout cas lors de la tâche auditive de type oddball. Les résultats obtenus suite à l'analyse de groupe ont mis en évidence un petit cluster localisé au niveau de la partie dorsale du pont même si celui-ci reste non significatif (cf. Figure 4.4). Ces résultats ne seront donc pas discutés, même s'ils sont encourageants pour la suite de l'étude qui inclura plus de sujets.

5.2 Lien entre sommeil et réactivité du LC

Pour rappel, l'hypothèse sur laquelle ce travail se base est qu'une plus grande réactivité du LC (une plus grande valeur β) serait associée à un meilleur sommeil (i.e. une plus longue durée de sommeil REM, une plus grande puissance thêta cumulée au cours du sommeil REM, une plus grande puissance delta cumulée durant le sommeil NREM, une plus grande efficacité de sommeil et un plus grand nombre de transitions de stades) durant la jeunesse ainsi qu'au cours du vieillissement.

Au cours du vieillissement, la diminution du niveau de NA dans plusieurs régions cérébrales est associée à une perte neuronale au niveau du LC. En effet, aux environs de 45 ans, il se produit environ 20 à 40 % de perte cellulaire dans le LC.³⁴ Cependant, l'application du test *t* suggère que le volume du LC ne diffère pas entre les deux groupes d'âge ($p = 0.42$). De même, le contraste en NM du LC ne semble pas différent entre les groupes ($p = 0.88$), ce qui n'est pas en accord avec la littérature qui indique une augmentation de ce contraste avec l'âge. Les résultats du test *t* n'indiquent pas non plus de différence de réactivité du LC selon le groupe d'âge ($p = 0.51$). (cf. Table 3.1) Nous ne confirmons donc pas la littérature, potentiellement dû à un manque de participants inclus dans nos analyses ou en raison de la manière dont les caractéristiques du LC ont été extraites. Nous nous sommes effectivement basés sur des masques du LC segmentés manuellement par différents évaluateurs, alors que les standards préconisent deux experts identiques pour tout un échantillon. De plus, les participants ne sont peut-être pas assez âgés pour les distinguer des sujets plus jeunes. En effet, une baisse de l'intégrité du LC n'a été observée qu'aux environs de 60 ans et plus.⁵³

Les résultats statistiques des données de sommeil suggèrent qu'en fonction du groupe d'âge, seul le nombre de transitions de stades durant le sommeil est significativement associé à la réactivité du LC à l'éveil, avec une relation significativement négative chez les sujets jeunes et qualitativement positive chez les sujets plus âgés. En d'autres termes, chez les jeunes, plus la réactivité du LC durant la tâche auditive serait élevée, moins il y aurait de transitions de stades durant le sommeil, ce qui serait indicateur d'une meilleure qualité de sommeil. Par contre, chez les sujets plus âgés, plus la réactivité du LC serait élevée, plus ceux-ci auraient peut-être tendance à transiter d'un stade à l'autre. D'après l'étude de Kjaerby et ses collègues, ces transitions de stades seraient générées suite aux fluctuations du système noradrénergique du LC au cours du sommeil NREM.⁴⁴ Ainsi, durant la jeunesse, une plus grande réactivité du LC durant l'éveil serait associée à un plus faible nombre de transitions de stades qui serait dû à moins de fluctuations du niveau de NA durant le sommeil NREM. Le sommeil semble donc plus stable chez les jeunes adultes si le LC est plus réactif, en tout cas lorsque cette réactivité est mesurée via une tâche auditive oddball. (cf. Figure 4.5)

L'effet oddball est un effet robuste et bien documenté pour le recrutement du LC. L'estimation de l'activité du LC par la modulation de taille de la pupille est également relativement bien établie. En plus de cette tâche, deux autres tâches moins abordées dans la littérature certes, mais supposées recruter le LC également, ont été réalisées par les participants

pour mesurer la réactivité du LC. L'idéal serait de pouvoir généraliser cette réactivité aux trois tâches, voire à d'autres tâches cognitives dans le futur, pour éventuellement établir un lien plus robuste entre le sommeil et cette réactivité.

5.3 Limitations de l'étude

À propos des caractéristiques de l'échantillon, il y a une plus grande proportion de femmes, ce qui limite la généralisation des résultats à la population générale. De plus, les résultats obtenus sont limités au groupe ethnique de type caucasien.

Par ailleurs, étant donné que le projet est très récent, de légères modifications ont été effectuées dans le protocole, notamment la session d'IRMf au cours de laquelle l'ordre des trois tâches a été modifié. L'ordre de ces tâches durant les premières acquisitions ((1) tâche de rivalité perceptuelle, (2) tâche auditive oddball, (3) tâche émotionnelle) a changé de sorte que l'IRMf commence par la tâche auditive, évitant l'endormissement des participants lors de cette dernière et permettant ainsi une mesure correcte du diamètre pupillaire.

Bien qu'une comparaison statistique entre les deux groupes d'âge ait été réalisée, la différence de protocole entre les deux groupes d'âge n'est pas négligeable. En effet, les données de sommeil des sujets plus âgés ont été acquises il y a environ 1 an, tandis que celles des jeunes sont récentes. De plus, les sujets plus âgés sont arrivés au laboratoire une heure avant la session d'IRM et ont réalisé l'IRMf suivie directement de l'IRMs. Ceux-ci n'ont donc pas passé la nuit au laboratoire et n'ont pas non plus porté d'actimètre avant cette session. Cependant, les heures de coucher et de lever des trois jours précédant la session d'IRM ont été rapportées. Globalement, ceux-ci ont tendance à dormir et à se lever à des heures régulières.

La haute résolution des images acquises en IRM 7T permet d'obtenir un signal BOLD localisé dans le LC qui n'est pas contaminé par l'activité des noyaux voisins. Une partie du LC reste cependant indissociable d'autres cellules appartenant aux noyaux cholinergiques du pont (e.g. noyau tegmental latérodorsal qui joue aussi un rôle important dans la régulation de l'éveil). Bien que l'étape de lissage spatial appliquée aux données fonctionnelles ne permet pas de minimiser la contribution des régions cérébrales adjacentes au LC, elle permet d'améliorer le pouvoir statistique en appliquant les hypothèses paramétriques de la théorie du champ aléatoire et de réduire l'impact des différences de normalisation entre les sujets sur l'analyse de groupe

Conclusion et perspectives

L'hypothèse de base étant qu'une plus haute réactivité du LC est associée à un meilleur sommeil, les résultats obtenus suite à l'analyse statistique montrent que la réactivité du LC n'est pas corrélée de manière significative au nombre de transitions de stades. Néanmoins, celle-ci semble dépendre de l'interaction entre le nombre de transitions de stades et le groupe d'âge. Ces résultats suggèrent donc, pour la première fois chez l'Homme, un lien entre le sommeil et le LC qui semble changer au cours de la vie. Ainsi, chez les jeunes, une plus grande réactivité du LC serait associée à un plus faible taux de transitions de stades. Chez les personnes plus âgées, cette relation semble plutôt positive. L'analyse statistique ne permet pas de mettre en évidence l'association entre la réactivité du LC et les autres variables de sommeil d'intérêt. Cependant, l'inclusion d'une plus grande quantité de sujets permettrait éventuellement de révéler de nouvelles associations entre le sommeil et la réactivité du LC.

Par ailleurs, il est probable que le LC participe au signal de l'horloge biologique, ce qui signifie que l'activité du LC serait potentiellement différente selon le moment de la journée. C'est la raison pour laquelle la réactivité du LC a été mesurée le matin. Mesurer l'activité du LC par des tâches cognitives au cours de la journée ou de la soirée pourrait être intéressant à investiguer.

Finalement, dans le cadre de ce projet, nous avons réalisé des corrélations entre des variables de sommeil et la réactivité du LC évaluée durant l'éveil. Ces variables n'étant pas mesurées au même moment, il serait intéressant, à l'avenir, d'évaluer la réactivité du LC non plus à l'éveil, mais durant le sommeil. En effet, il existe également une sensibilité à des stimuli auditifs au cours du sommeil. Hayat *et al.* ont déjà suggéré qu'une faible activité du LC durant le sommeil jouerait un rôle dans la diminution de la réponse aux stimuli sensoriels chez le rat.⁴² Le lien entre la physiologie du sommeil et la réactivité du LC pendant le sommeil chez l'Homme pourrait donc faire l'objet de futures investigations.

Bibliographie

1. Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, 60, 173–196. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656>
2. Greenwood, P. M., & Parasuraman, R. (2010). Neuronal and cognitive plasticity: A neurocognitive framework for ameliorating cognitive aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2(NOV), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00150>
3. Wennberg, A. M. V., Wu, M. N., Rosenberg, P. B., & Spira, A. P. (2017). Sleep Disturbance, Cognitive Decline, and Dementia: A Review. *Seminars in Neurology*, 37(4), 395–406. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604351>
4. Lim, A. S. P., Kowgier, M., Yu, L., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2013). Sleep fragmentation and the risk of incident Alzheimer’s disease and cognitive decline in older persons. *Sleep*, 36(7), 1027–1032. <https://doi.org/10.5665/sleep.2802>
5. Vieillissement et qualité de vie. Organisation mondiale de la Santé. <https://www.who.int/ageing/about/facts/fr/>
6. Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M. B., Strooper, B. De, Frisoni, G. B., Salloway, S., & Flier, W. M. Van Der. (2016). Alzheimer’s disease. *The Lancet*, 388(10043), 505–517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
7. Mather, M., & Harley, C. W. (2016). The Locus Coeruleus: Essential for Maintaining Cognitive Function and the Aging Brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 20(3), 214–226. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.01.001>
8. Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., & Tredici, K. Del. (2011). *Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease : Age Categories From 1 to 100 Years*. 70(11), 960–969.
9. Betts, M. J., Kirilina, E., Otaduy, M. C. G., Ivanov, D., Acosta-Cabronero, J., Callaghan, M. F., Lambert, C., Cardenas-Blanco, A., Pine, K., Passamonti, L., Loane, C., Keuken, M. C., Trujillo, P., Lüsebrink, F., Mattern, H., Liu, K. Y., Priovoulos, N., Fließbach, K., Dahl, M. J., ... Hämmerer, D. (2019). Locus coeruleus imaging as a biomarker for noradrenergic dysfunction in neurodegenerative diseases. *Brain*, 142(9), 2558–2571. <https://doi.org/10.1093/brain/awz193>
10. Theofilas, P., Ehrenberg, A. J., Dunlop, S., Di Lorenzo Alho, A. T., Nguy, A., Leite, R. E. P., Rodriguez, R. D., Mejia, M. B., Suemoto, C. K., Ferretti-Rebustini, R. E. D. L., Polichiso, L., Nascimento, C. F., Seeley, W. W., ... Grinberg, L. T. (2017). Locus coeruleus volume and cell population changes during Alzheimer’s disease progression: A stereological study in human postmortem brains with potential implication for early-stage biomarker discovery [Article]. *Alzheimer’s & Dementia*, 13(3), 236–246. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.2362>

11. Betts, M. J. (2018). *Commentary: Locus Coeruleus Ablation Exacerbates Cognitive Deficits, Neuropathology, and Lethality in P301S Tau Transgenic Mice*. *12*(June), 10–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00401>
12. Zielinski, M. R., McKenna, J. T., & McCarley, R. W. (2016). Functions and mechanisms of sleep. *AIMS Neuroscience*, *3*(1), 67–104. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2016.1.67>
13. Berry, R.B.; Brooks, R.; Gamaldo, C.; Harding, S.; Lloyd, R.; Quan, S.; Troester, M.; Vaughn, B. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.4; American Academy of Sleep Medicine: Darien, IL, USA, 2017.
14. Adamantidis, A. R., Gutierrez Herrera, C., & Gent, T. C. (2019). Oscillating circuitries in the sleeping brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *20*(12), 746–762. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0223-4>
15. Chylinski, D., Rudzik, F., Coppieters 't Wallant, D., Grignard, M., Vandeleene, N., Van Egroo, M., Thiesse, L., Solbach, S., Maquet, P., Phillips, C., Vandewalle, G., Cajochen, C., & Muto, V. (2020). Validation of an Automatic Arousal Detection Algorithm for Whole-Night Sleep EEG Recordings. *Clocks & Sleep*, *2*(3), 258–272. <https://doi.org/10.3390/clockssleep2030020>
16. Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., Robillard, R., Lafortune, M., Vandewalle, G., Martin, N., Barakat, M., Paquet, J., & Filipini, D. (2011). Sleep slow wave changes during the middle years of life. *European Journal of Neuroscience*, *33*(4), 758–766. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07543.x>
17. Pase, M. P., Himali, J. J., Grima, N. A., Beiser, A. S., Satizabal, C. L., Aparicio, H. J., Thomas, R. J., Gottlieb, D. J., Auerbach, S. H., & Seshadri, S. (2018). Author response: Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. *Neurology*, *90*(10), 487. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005047>
18. Scammell, T. E., Arrigoni, E., & Lipton, J. O. (2017). Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron*, *93*(4), 747–765. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.014>
19. Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, *437*(7063), 1257–1263. <https://doi.org/10.1038/nature04284>
20. Schmidt, C., Peigneux, P., & Cajochen, C. (2012). Age-related changes in sleep and circadian rhythms: Impact on cognitive performance and underlying neuroanatomical networks. *Frontiers in Neurology*, *JUL*(July), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00118>
21. Daneault, V., Vandewalle, G., Najjar, R. P., Mongrain, V., Dumont, M., Hébert, M., & Carrier, J. (2013). Age-Related Changes in Circadian Rhythms During Adulthood. In *Encyclopedia of Sleep* (Vol. 3). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378610-4.00292-8>

22. Cajochen, C., & Dijk, D. J. (2003). Electroencephalographic activity during wakefulness, rapid eye movement and non-rapid eye movement sleep in humans: Comparison of their circadian and homeostatic modulation. *Sleep and Biological Rhythms*, 1(2), 85–95. <https://doi.org/10.1046/j.1446-9235.2003.00041.x>
23. Finelli, L. A., Baumann, H., Borbély, A. A., & Achermann, P. (2000). Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: Correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. *Neuroscience*, 101(3), 523–529. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00409-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00409-7)
24. Deboer, T. (2018). Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms Sleep homeostasis and the circadian clock : Do the circadian pacemaker and the sleep homeostat influence each other ' s functioning ? ☆. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms*, 5(February), 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2018.02.003>
25. Phillips, B., & Mannino, D. (n.d.). *Correlates of Sleep Complaints in Adults : The ARIC Study*.
26. Vandewalle, G., Archer, S. N., Wuillaume, C., Baiteau, E., Degueldre, C., Luxen, A., Maquet, P., & Dijk, D. J. (2009). Functional magnetic resonance imaging-assessed brain responses during an executive task depend on interaction of sleep homeostasis, circadian phase, and PER3 genotype. *Journal of Neuroscience*, 29(25), 7948–7956. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0229-09.2009>
27. Hofman, M. A., & Swaab, D. F. (2006). Living by the clock: The circadian pacemaker in older people. *Ageing Research Reviews*, 5(1), 33–51. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2005.07.001>
28. Samuels, E., & Szabadi, E. (2008). Functional Neuroanatomy of the Noradrenergic Locus Coeruleus: Its Roles in the Regulation of Arousal and Autonomic Function Part I: Principles of Functional Organisation. *Current Neuropharmacology*, 6(3), 235–253. <https://doi.org/10.2174/157015908785777229>
29. Counts, S. E., & Mufson, E. J. (2012). Locus Coeruleus. *The Human Nervous System*, 425–438. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374236-0.10012-4>
30. Fernandes, P., Regala, J., Correia, F., & Gonçalves-Ferreira, A. J. (2012). The human locus coeruleus 3-D stereotactic anatomy. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 34(10), 879–885. <https://doi.org/10.1007/s00276-012-0979-y>
31. Bennaroch, E. E. (2009). The locus ceruleus norepinephrine system: Functional organization and potential clinical significance. *Neurology*, 73, 1699–1704.
32. Aston-Jones, G., Gonzalez, M., & Doran, S. (2007). Role of the locus coeruleus-norepinephrine system in arousal and circadian regulation of the sleep–wake cycle. *Brain Norepinephrine: Neurobiology and Therapeutics*, 157–195. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511544156.007>

33. Wilson, R. S., Nag, S., Boyle, P. A., Hizel, L. P., Yu, L., Buchman, A. S., Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2013). Neural reserve, neuronal density in the locus ceruleus, and cognitive decline. *Neurology*, *80*(13), 1202–1208. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182897103>
34. Betts, M. J., Cardenas-Blanco, A., Kanowski, M., Jessen, F., & Düzel, E. (2017). In vivo MRI assessment of the human locus coeruleus along its rostrocaudal extent in young and older adults. *NeuroImage*, *163*(February), 150–159. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.042>
35. Braak, H., Del, K., & Á, A. T. Á. B. Á. H. (2011). *The pathological process underlying Alzheimer 's disease in individuals under thirty*. 171–181. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0789-4>
36. Farfel, J. M., Lucena, R. E. De, Israelita, H., & Einstein, A. (2017). *Quantifying the accretion of hyperphosphorylated tau in the locus coeruleus and dorsal raphe nucleus : the pathological building blocks of early Alzheimer ' s disease*. 393–408. <https://doi.org/10.1111/nan.12387>
37. Kopeikina Manuscript, A. (2013). *Soluble forms of tau are toxic in Alzheimer ' s disease*. *3*(3), 223–233. <https://doi.org/10.2478/s13380-012-0032-y>. Soluble
38. Krebs, R. M., Park, H. R. P., Bombeke, K., & Boehler, C. N. (2018). Modulation of locus coeruleus activity by novel oddball stimuli. *Brain Imaging and Behavior*, *12*(2), 577–584. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9700-4>
39. Murphy, P. R., O'Connell, R. G., O'Sullivan, M., Robertson, I. H., & Balsters, J. H. (2014). Pupil diameter covaries with BOLD activity in human locus coeruleus. *Human Brain Mapping*, *35*(8), 4140–4154. <https://doi.org/10.1002/hbm.22466>
40. Priovoulos, N., Jacobs, H. I. L., Ivanov, D., Uludağ, K., Verhey, F. R. J., & Poser, B. A. (2018). High-resolution in vivo imaging of human locus coeruleus by magnetization transfer MRI at 3T and 7T. *NeuroImage*, *168*, 427–436. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.045>
41. Gompf, H. S., Mathai, C., Fuller, P. M., Wood, D. A., Pedersen, N. P., Saper, C. B., & Lu, J. (2010). Locus coeruleus and anterior cingulate cortex sustain wakefulness in a novel environment. *Journal of Neuroscience*, *30*(43), 14543–14551. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3037-10.2010>
42. Hayat, H., Regev, N., Matosevich, N., Sales, A., Paredes-Rodriguez, E., Krom, A. J., Bergman, L., Li, Y., Lavigne, M., Kremer, E. J., Yizhar, O., Pickering, A. E., & Nir, Y. (2020). Locus coeruleus norepinephrine activity mediates sensory-evoked awakenings from sleep. *Science Advances*, *6*(15). <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz4232>
43. Cirelli, C., Huber, R., Gopalakrishnan, A., Southard, T. L., & Tononi, G. (2005). Locus coeruleus control of slow-wave homeostasis. *Journal of Neuroscience*, *25*(18), 4503–4511. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4845-04.2005>

44. Kjaerby, C., Andersen, M., Hauglund, N., Ding, F., Wang, W., Xu, Q., Deng, S., Kang, N., Peng, S., Sun, Q., Dall, C., Jørgensen, P. K., Feng, J., Li, Y., Weikop, P., Hirase, H., & Nedergaard, M. (2020). Dynamic fluctuations of the locus coeruleus-norepinephrine system underlie sleep state transitions. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.09.01.274977>
45. Hunsley, M. S., & Palmiter, R. D. (2004). Altered sleep latency and arousal regulation in mice lacking norepinephrine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *78*(4), 765–773. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2004.05.008>
46. Lee, K. H., & McCormick, D. A. (1997). Modulation of spindle oscillations by acetylcholine, cholecystinin and 1S,3R-ACPD in the ferret lateral geniculate and perigeniculate nuclei in vitro. *Neuroscience*, *77*(2), 335–350. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(96\)00481-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(96)00481-2)
47. Eschenko, O., Magri, C., Panzeri, S., & Sara, S. J. (2012). Noradrenergic neurons of the locus coeruleus are phase locked to cortical up-down states during sleep. *Cerebral Cortex*, *22*(2), 426–435. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr121>
48. Mallick, B. N., Singh, A., & Khanday, M. A. (2012). Activation of inactivation process initiates rapid eye movement sleep. *Progress in Neurobiology*, *97*(3), 259–276. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.04.001>
49. Clewett, D. V., Lee, T. H., Greening, S., Ponzio, A., Margalit, E., & Mather, M. (2016). Neuromelanin marks the spot: identifying a locus coeruleus biomarker of cognitive reserve in healthy aging. *Neurobiology of Aging*, *37*, 117–126. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.09.019>
50. Yushkevich, P. A., Piven, J., Hazlett, H. C., Smith, R. G., Ho, S., Gee, J. C., & Gerig, G. (2006). User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage*, *31*(3), 1116–1128. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.015>
51. Kiehl, K. A., Laurens, K. R., Duty, T. L., Forster, B. B., & Liddle, P. F. (2001). Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: An event-related fMRI study. *Psychophysiology*, *38*(1), 133–142. <https://doi.org/10.1017/S0048577201981867>
52. Kiehl, K. A., Stevens, M. C., Laurens, K. R., Pearlson, G., Calhoun, V. D., & Liddle, P. F. (2005). An adaptive reflexive processing model of neurocognitive function: Supporting evidence from a large scale (n = 100) fMRI study of an auditory oddball task. *NeuroImage*, *25*(3), 899–915. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.035>
53. Liu, K. Y., Acosta-Cabronero, J., Cardenas-Blanco, A., Loane, C., Berry, A. J., Betts, M. J., Kievit, R. A., Henson, R. N., Düzel, E., Howard, R., & Hämmerer, D. (2019). In vivo visualization of age-related differences in the locus coeruleus. *Neurobiology of Aging*, *74*, 101–111. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.014>