

Le rôle du sommeil dans la consolidation mnésique : effets de l'âge et de la maladie d'Alzheimer

Carine Malle^{1,2,3,4}, Francis Eustache^{1,2,3,4} et Géraldine Rauchs^{1,2,3,4}

¹ Inserm U1077, GIP Cyceron, Bd Becquerel, BP 5229, 14074 Caen Cedex 5, France

² Université de Caen Normandie, UMR-S1077, Caen, France

³ École Pratique des Hautes Études, UMR-S1077, Caen, France

⁴ CHU de Caen, U1077, Caen, France

Auteur correspondant : Géraldine Rauchs, rauchs@cyceron.fr

Reçu le 8 octobre 2015

Résumé – Le sommeil est un moment privilégié favorisant la consolidation des souvenirs en mémoire à long terme. Les travaux menés au cours des dernières années ont permis de préciser les substrats neurobiologiques sous-tendant cet effet bénéfique du sommeil sur la mémoire et ont abouti à la proposition de deux modèles : l'hypothèse du dialogue hippocampo-néocortical et la théorie de l'homéostasie synaptique (ou recalibrage synaptique). Le vieillissement et, de manière plus marquée la maladie d'Alzheimer, s'accompagnent de troubles du sommeil qui semblent participer aux troubles de la consolidation mnésique. Dans cet article, nous proposons une synthèse des études portant sur les liens entre sommeil et mémoire, et sur la façon dont ces liens sont modifiés pendant le vieillissement normal et pathologique.

Mots clés : Sommeil / mémoire / consolidation / vieillissement / maladie d'Alzheimer

Abstract – The role of sleep in memory consolidation: effects of age and Alzheimer's disease.

Sleep favors memory consolidation. Studies conducted in recent years allowed to reveal the neurobiological underpinnings underlying the beneficial effect of sleep on memory. They also have led to the proposal of two theoretical models: the "hippocampo-neocortical dialogue" and the "synaptic downscaling hypothesis". Normal ageing and, even more markedly Alzheimer's disease, are associated with sleep changes that may alter sleep-dependent memory consolidation. This paper presents a review of studies investigating the relationships between sleep and memory and how these links are affected by ageing and Alzheimer's disease.

Key words: Sleep / memory / consolidation / ageing / Alzheimer's disease

Le rôle du sommeil dans la consolidation des souvenirs

Le psychologue et philosophe français Théodule Ribot (1881) a été le premier à suggérer que les souvenirs étaient graduellement réorganisés au cours du temps. Dans le cadre d'une étude portant sur des patients amnésiques d'étiologies diverses, il observa que les souvenirs anciens étaient moins sensibles à l'oubli que les souvenirs récents, ceux-ci étant quant à

eux, relativement fragiles. Cette proposition constituait la base de ce qu'on appelle désormais couramment le « gradient de Ribot ». Quelques années plus tard, Müller et Pilzecker (1900) proposent le terme de « consolidation mnésique » pour décrire le processus lent, dépendant du temps, qui permet aux traces mnésiques encore labiles d'être transformées en une représentation stable, résistante à l'oubli et aux interférences. Mais c'est à Herman Ebbinghaus que nous devons l'étude princeps qui

démontra expérimentalement en 1885 le rôle du sommeil dans la consolidation mnésique. Dans son expérience, Ebbinghaus montra que le taux d'oubli de syllabes sans signification était moins important quand l'apprentissage était suivi d'une période de sommeil plutôt que d'une période équivalente d'éveil. Ces résultats furent répliqués quelques années plus tard par Jenkins et Dallenbach (1924). Malgré d'importantes limites méthodologiques (faible effectif et absence de contrôle de la qualité et de la quantité du sommeil notamment), les auteurs conclurent que le sommeil protégeait les informations nouvellement acquises des interférences et des stimulations externes et jouait par conséquent un rôle passif dans le processus de consolidation des informations en mémoire.

Pendant des siècles, les savants qui se sont intéressés au sommeil l'ont considéré comme un phénomène unitaire. Dans son ouvrage intitulé « *The Philosophy of sleep* », Robert MacNish (1830) suggère l'existence de deux types de sommeil : un « sommeil complet » caractérisé par une absence totale de mouvements, de sensations et d'activité mentale et un « sommeil incomplet » qui se distingue par une certaine activité mentale, le rêve (Dauvilliers & Billiard, 2011). Ce n'est qu'après la mise au point de l'électroencéphalographie (EEG) par Hans Berger en 1929 que différents stades de sommeil seront distingués. Selon la nomenclature actuelle (Silber *et al.*, 2007), le sommeil REM (*Rapid Eye Movement*) ou sommeil paradoxal est caractérisé par une atonie musculaire, des mouvements oculaires rapides et une activité cérébrale intense, désynchronisée, proche de celle observée à l'éveil. Les données électrophysiologiques ont été confortées plusieurs années plus tard par les études de neuroimagerie fonctionnelle qui ont montré que certaines régions cérébrales (notamment l'amygdale) étaient plus actives au cours du sommeil paradoxal qu'à l'éveil (Schwartz & Maquet, 2002; Dang-Vu *et al.*, 2010). Ce stade de sommeil s'oppose au NREM (*Non-Rapid Eye Movement*) ou sommeil lent, qui englobe trois stades de sommeil de profondeur croissante : les stades N1 et N2, également appelés sommeil lent léger, et le stade N3 ou sommeil lent profond. Le stade N1 représente une phase de transition de quelques minutes entre l'éveil et le sommeil à proprement parler. Les ondes alpha (8 à 12 Hz), typiquement observées lors de la veille calme, laissent progressivement place à des ondes thêta (4 à 7 Hz). Le sujet présente des mouvements oculaires lents et un tonus musculaire, inférieur toutefois à celui observé durant la veille. Le stade N2 est caractérisé par la présence, d'une part, de fuseaux de sommeil (ou « *spindles* ») correspondant à des bouffées d'activité de 11 à 15 Hz d'une durée inférieure à une demi-seconde et, d'autre part, de grandes ondes lentes biphasiques appelées complexes K. Le sujet ne présente pas de mouvements

oculaires et son tonus musculaire est faible. Le sommeil lent profond, ou stade N3, est caractérisé par une activité corticale synchronisée composée d'ondes lentes de grande amplitude ($>75 \mu\text{V}$) appelées ondes delta (0,5 à 4 Hz). Durant cette période, les mouvements oculaires sont inexistantes et le tonus musculaire faible. Ces stades de sommeil se succèdent de manière cyclique au cours de la nuit, un cycle durant en moyenne 90 à 110 min chez l'Homme. Il est également important de noter que le sommeil lent profond est plus abondant durant la première partie de la nuit (jusqu'à 80 % du temps de sommeil), alors qu'en seconde partie de nuit, la proportion de sommeil paradoxal augmente très nettement, ce dernier alternant avec du sommeil de stade N2 (Peigneux *et al.*, 2001). Les stades de sommeil se distinguent également par leur environnement neurochimique. Ainsi, les niveaux d'acétylcholine, élevés à l'éveil, diminuent fortement en début de nuit (c'est-à-dire au cours du sommeil lent profond) pour remonter et dépasser les niveaux d'éveil lors du sommeil paradoxal. Les concentrations de noradrénaline diminuent entre la veille et le sommeil lent profond pour atteindre des niveaux quasi nuls au cours du sommeil paradoxal. Enfin, les niveaux de sérotonine diminuent progressivement depuis l'éveil jusqu'au sommeil paradoxal (Hasselmo, 1999).

Une des procédures les plus couramment utilisées pour étudier le rôle du sommeil dans la consolidation mnésique consiste à priver les sujets de sommeil après un apprentissage. Cette privation peut être soit totale, soit partielle. Dans ce dernier cas, les sujets sont éveillés, soit en première partie de nuit, soit au cours de la seconde moitié de nuit afin d'évaluer respectivement l'impact préférentiel d'une privation de sommeil lent profond ou de sommeil paradoxal. Enfin la privation peut également être sélective d'un stade de sommeil. Les sujets sont alors éveillés dès que l'expérimentateur observe sur le tracé EEG les premiers signes caractéristiques d'entrée dans le stade de sommeil visé.

De même que le sommeil n'est pas un phénomène unitaire, le terme de mémoire recouvre différents systèmes de mémoire (Eustache & Desgranges, 2008). La majorité des études sur le rôle du sommeil dans le fonctionnement mnésique s'est focalisée sur la mémoire épisodique (mémoire des événements personnellement vécus, situés précisément dans leur contexte spatio-temporel d'acquisition) et sur la mémoire procédurale (habiletés perceptives, motrices et cognitives).

La mémoire épisodique semble particulièrement bénéficier du sommeil lent profond. Ceci a notamment été mis en évidence grâce à la méthode de privation partielle de sommeil. Ainsi, en comparant les performances d'un groupe de sujets privés de sommeil en première partie de nuit à des sujets privés de sommeil

en fin de nuit, Plihal et Born (1997, 1999) ont montré un effet bénéfique du sommeil lent profond sur les performances de rappel en mémoire épisodique (rappel de listes de mots). À l'inverse, la mémoire procédurale bénéficie principalement du sommeil paradoxal. Ceci a été montré à la fois pour les habiletés perceptives (Karni *et al.*, 1994), perceptivo-motrices (Plihal & Born, 1997) et cognitives (Smith, 1995).

Toutefois de nombreux travaux ont également souligné la complémentarité du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal pour la consolidation des apprentissages (Giuditta *et al.*, 1995). Ainsi, Rauchs *et al.* (2004) ont suggéré que le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal seraient tous deux impliqués dans la consolidation des informations en mémoire épisodique, le sommeil lent profond consolidant davantage les aspects temporels tandis que le sommeil paradoxal serait bénéfique à la consolidation des aspects spatiaux du souvenir. Wagner *et al.* (2001) ont montré que le sommeil paradoxal était bénéfique à la consolidation en mémoire épisodique lorsque le matériel utilisé était de nature émotionnelle. Il a également été montré que le sommeil lent profond pouvait bénéficier à la mémoire procédurale (Gais *et al.*, 2000; Stickgold *et al.*, 2000; Mednick *et al.*, 2008). Enfin, des études ont mis en évidence l'importance du stade N2 dans le processus de consolidation mnésique aussi bien pour la mémoire épisodique (Gais *et al.*, 2002; Schabus *et al.*, 2004) que pour la mémoire procédurale (Walker *et al.*, 2002; Fogel & Smith, 2006). L'ensemble de ces travaux montre que les différents stades de sommeil sont bénéfiques au processus de consolidation mnésique, quelle que soit la nature des traces mnésiques, et joueraient des rôles complémentaires. L'importance relative des différents stades de sommeil dans la consolidation mnésique s'explique en partie par la diversité des mécanismes neurophysiologiques impliqués (Rauchs *et al.*, 2005).

Quels sont les mécanismes expliquant l'effet bénéfique du sommeil sur la mémoire ?

Selon les théories actuelles, le sommeil permettrait la consolidation des souvenirs par le biais de trois mécanismes principaux : 1) des réactivations neuronales survenant en étroite synchronie avec 2) les ondes lentes et les fuseaux de sommeil, et enfin 3) des modifications de l'environnement neurochimique.

Les premières études, montrant une réactivation d'ensembles neuronaux après une période d'apprentissage, ont été menées chez le rat en utilisant des tâches dites « hippocampe-dépendantes », assimilables à la mémoire épisodique humaine. Ainsi Wilson

et McNaughton (1994) ont enregistré l'activité de cellules de lieu dans le champ CA1 de l'hippocampe au cours de l'exploration d'un environnement. Ils ont observé que les cellules qui déchargeaient ensemble lors de l'exploration de l'environnement déchargeaient à nouveau ensemble au cours des épisodes de sommeil subséquents et en particulier lors du sommeil lent profond. Ainsi, l'information acquise au cours de l'apprentissage était ré-exprimée lors du sommeil et représentait un substrat neurophysiologique du processus de consolidation en mémoire. Chez l'Homme, la réactivation des systèmes cérébraux nécessaires à la consolidation a été mise en évidence par des méthodes de neuroimagerie fonctionnelle. En utilisant la tomographie par émission de positons (TEP) lors d'une tâche de navigation spatiale dans une ville virtuelle, Peigneux *et al.* (2004) ont montré que l'hippocampe, activé lors de l'exploration dans la ville, était réactivé au cours du sommeil lent profond la nuit suivante. Par ailleurs, l'intensité de cette réactivation hippocampique était corrélée à l'amélioration des performances après la nuit de sommeil. Ces résultats mettent en évidence un lien entre le processus de réactivation neuronale au cours du sommeil lent profond et les modifications comportementales après la nuit de sommeil. Par la suite, Rasch *et al.* (2007) ont démontré que la mémoire pouvait être influencée en manipulant expérimentalement les réactivations neuronales au cours du sommeil. Dans cette étude, les sujets devaient réaliser une tâche d'apprentissage de localisation de paires d'images, en présence ou en absence d'une odeur de rose. Les résultats ont montré que, dans le cas où l'apprentissage avait été réalisé en présence de l'odeur, la réexposition à cette même odeur au cours des épisodes de sommeil lent profond post-apprentissage, mais pas lors du sommeil paradoxal ou de l'éveil, augmentait significativement les performances à la tâche le lendemain. Par ailleurs, l'amélioration des performances chez ce groupe de sujets était également associée à une augmentation de l'activité dans l'hippocampe au cours du sommeil lent profond, confirmant l'importance de ce stade de sommeil et de l'hippocampe dans le mécanisme de réactivation des traces mnésiques épisodiques.

Outre les phénomènes de réactivations neuronales, certaines figures électrophysiologiques du sommeil semblent jouer un rôle crucial dans le processus de consolidation des souvenirs au cours de la nuit. Ainsi, Gais *et al.* (2002) ont observé une augmentation de la densité des fuseaux de sommeil (éléments typiques du stade N2) au cours de la nuit suivant une séance d'apprentissage de paires de mots. Cet effet est particulièrement marqué lors du premier cycle de sommeil. Les ondes lentes delta, typiques du sommeil lent profond, participeraient également à la consolidation des souvenirs. Ainsi, dans une étude utilisant

la technique de stimulation électrique transcrânienne (tDCS), Marshall et collaborateurs (2004) ont montré que, comparée à une stimulation placebo, l'application de faibles potentiels électriques, au niveau du cortex frontal, en début de nuit, améliore la rétention de paires de mots. La stimulation n'a en revanche aucun effet sur un apprentissage procédural (dessin en miroir). Les stimulations, appliquées au cours du sommeil lent profond à une fréquence de 0,75 Hz mimant les ondes lentes endogènes, augmentent la quantité d'ondes lentes et de fuseaux de sommeil. Quelques années plus tard, la même équipe de chercheurs a montré que des stimulations d'une fréquence de 5 Hz induisaient, au contraire, une diminution de la quantité d'ondes lentes et de fuseaux de sommeil, associée à une perturbation de la consolidation en mémoire épisodique (Marshall *et al.*, 2011). Ces résultats soulignent l'importance des ondes lentes et des fuseaux de sommeil dans le processus de consolidation en mémoire épisodique. Enfin, le sommeil lent profond se caractérise également par la présence de « *sharp-wave ripples* » hippocampiques ou ondes rapides à front raide (Kudrimoti *et al.*, 1999). Ces ondes correspondent à des dépolarisations rapides, de fréquence élevée (100 à 300 Hz), générées dans l'hippocampe. Girardeau *et al.* (2009) ont montré, chez le rat, que la suppression des ondes rapides à front raide au cours du sommeil suivant l'apprentissage d'une tâche de mémoire spatiale (hippocampo-dépendante) entraînait une réduction des performances de rappel, démontrant le rôle de ces ondes dans la consolidation des informations de type épisodique.

Enfin la consolidation des souvenirs au cours des différents stades du sommeil serait favorisée par l'environnement neurochimique, notamment les niveaux d'acétylcholine et de cortisol. Ainsi, Gais et Born (2004) ont montré que le processus de consolidation en mémoire épisodique (apprentissage d'une liste de paires de mots) était altéré si l'activité cholinergique était augmentée pharmacologiquement (*via* une infusion d'inhibiteurs de l'acétylcholine) lors du sommeil lent profond. De la même manière, l'augmentation des niveaux de cortisol en début de nuit altère la consolidation en mémoire épisodique (Plihal & Born, 1999). Ces deux études démontrent que de faibles niveaux d'acétylcholine et de cortisol sont nécessaires à la réorganisation des traces mnésiques épisodiques au cours du sommeil.

Les modèles explicatifs de la consolidation mnésique au cours du sommeil

Au début des années 2000, Tononi et Cirelli (2003, 2006) ont tenté d'apporter une explication neurophysiologique globale aux effets du sommeil lent profond

sur le processus de consolidation grâce à l'hypothèse de l'homéostasie synaptique. Selon cette hypothèse, les processus de plasticité cérébrale à l'éveil donneraient lieu à une potentialisation synaptique dans les réseaux corticaux associés à l'apprentissage, suivie d'une dépotentialisation (ou « recalibrage » synaptique) au cours du sommeil lent profond qui aurait pour conséquence une consolidation de l'information. Plus précisément, pendant l'éveil, la formation de nouveaux apprentissages induirait des phénomènes de potentialisation synaptique entraînant le renforcement de certaines synapses et la création de nouvelles synapses. Un tel état de surrégime ne peut durer longtemps car il a un coût élevé en termes d'énergie mais également d'espace puisque le renforcement synaptique est à la base de changements morphologiques tels qu'une augmentation de la taille des boutons terminaux, des épines dendritiques et du nombre de synapses (Deliens & Peigneux, 2011). À terme, cet état de surrégime saturerait progressivement la capacité à apprendre de nouvelles informations. Pendant le sommeil lent profond, les ondes lentes permettraient un phénomène de recalibrage du poids des synapses, les connexions faibles étant éliminées tandis que le poids relatif des synapses potentialisées serait préservé. À la fin de la nuit, la force synaptique reviendrait ainsi à un niveau compatible avec un fonctionnement neuronal durable et permettant de nouveaux apprentissages (Bushey *et al.*, 2011), les synapses conservant malgré tout la trace des expériences passées. Ainsi, le processus d'homéostasie synaptique serait bénéfique au phénomène de consolidation. Cette théorie est étayée par des études montrant une augmentation locale de l'activité des ondes lentes, reflétant la profondeur du sommeil, au cours de la nuit après un apprentissage moteur, corrélée à l'amélioration des performances (Huber *et al.*, 2004). Des études moléculaires chez le rongeur ont également montré une potentialisation synaptique à l'éveil et une dépotentialisation durant le sommeil (Vyazovskiy *et al.*, 2008).

À cette hypothèse à l'échelle moléculaire et cellulaire, s'ajoute un modèle plus intégré, et plus spécifique de la mémoire épisodique. On peut toutefois supposer que le mécanisme opère de manière comparable pour les apprentissages procéduraux, bien que reposant sur des régions cérébrales en partie différentes. Selon le modèle du dialogue hippocampo-néocortical (Buzsáki, 1996), les souvenirs, réactivés dans l'hippocampe, seraient progressivement réorganisés au sein de réseaux néocorticaux lors du sommeil. Ainsi, les informations que nous assimilons tout au long de la journée seraient encodées de façon parallèle dans les réseaux hippocampiques et néocorticaux. Au cours des périodes de sommeil, et en particulier de sommeil lent profond, les traces mnésiques récemment acquises seraient

réactivées par le biais de nombreuses répétitions, renforçant les connexions hippocampo-néocorticales et cortico-corticales et deviendraient ainsi plus résistantes au phénomène d'oubli ou d'interférence. Plus précisément, la réactivation des traces mnésiques serait synchronisée à la génération, majoritairement au niveau des régions frontales (Massimini, 2004), des ondes lentes du sommeil lent profond. Composées d'une phase d'hyperpolarisation, au cours de laquelle les neurones sont relativement silencieux, puis de dépolarisation au cours de laquelle la décharge neuronale devient plus importante et dans des proportions analogues à celles de la veille (Steriade, 2006), les ondes lentes conduiraient les neurones à décharger de manière synchronisée dans des régions cérébrales importantes pour le processus de consolidation telles que le thalamus et l'hippocampe. Ainsi, la phase de dépolarisation permettrait de réactiver les traces mnésiques *via* l'activation conjointe des fuseaux de sommeil (Möller *et al.*, 2009) générés au niveau thalamique, et des ondes hippocampiques rapides à front raide. Par la suite, cette synchronisation permettrait la formation d'événements au sein de l'hippocampe qui seraient progressivement transférés *via* les réseaux néocorticaux lors des phases de dépolarisation des ondes lentes (Möller & Born, 2009; Clemens *et al.*, 2011). Ce jeu d'interactions mènerait ainsi à des changements de plasticité synaptique à long terme dans les réseaux néocorticaux, de façon analogue aux changements produits lors de l'encodage de l'information (Buzsáki, 1996; Born *et al.*, 2006). En 2006, une première étude de reconnaissance d'images en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) a confirmé ce modèle en montrant qu'au cours du temps, l'activité hippocampique diminuait tandis que celle du néocortex et plus particulièrement du cortex préfrontal ventro-médian augmentait (Takashima *et al.*, 2006). Toutefois, dans une étude menée dans le laboratoire, nous avons montré que la diminution de l'activité hippocampique ne s'observe que pour des souvenirs qui perdent leur caractère épisodique (Harand *et al.*, 2012a). D'autres travaux ont ensuite montré que la réorganisation des traces mnésiques s'opérait de manière plus importante chez des sujets qui ont dormi après l'apprentissage que chez des sujets privés de sommeil (Gais *et al.*, 2007; Sterpenich *et al.*, 2007).

Les deux modèles exposés ci-dessus soulignent l'importance du sommeil lent, et en particulier des ondes lentes, dans le processus de consolidation mnésique. Une étude a récemment montré que ces deux modèles ne sont pas exclusifs mais opèrent en parallèle dans des régions cérébrales différentes (Mascetti *et al.*, 2013).

De plus, des travaux récents suggèrent que le rôle du sommeil ne se limiterait pas à la consolidation des

informations apprises durant l'éveil mais permettrait aussi la mise en place de nouveaux apprentissages. En utilisant la technique du conditionnement opérant, Arzi *et al.* (2012) ont apparié des odeurs agréables et désagréables à différents sons au cours du sommeil, puis ont mesuré le volume d'air inhalé (« *sniff response* ») par les sujets en réponse aux sons seuls le lendemain matin. Les auteurs ont observé que le volume d'air inhalé était plus important après les sons associés à une odeur agréable que pour les sons associés à une odeur désagréable. Cette différence de volume d'air inhalé s'observait déjà pendant le sommeil, démontrant la possibilité de former de nouvelles associations au cours du sommeil et de les maintenir à l'éveil. Chez le rongeur, de Lavilléon *et al.* (2015) ont réussi, grâce à une méthodologie ingénieuse, à faire apprendre une nouvelle association lieu-récompense au cours du sommeil. Dans un premier temps, les souris exploraient librement leur environnement pendant l'éveil, permettant d'identifier les neurones associés aux différents lieux. Au cours du sommeil, les auteurs induisaient artificiellement une stimulation du circuit de la récompense lors de l'activation de cellules de lieu préalablement ciblées. Au cours de l'éveil qui suivait, les auteurs ont observé que les souris passaient plus de temps dans les lieux qui avaient été associés à une récompense au cours du sommeil. Notre cerveau est donc capable d'apprendre des associations au cours du sommeil qui modifieront notre comportement à l'éveil. Toutefois, la possibilité d'élargir cette découverte à des apprentissages plus complexes, tels que l'apprentissage de nouvelles connaissances, semble encore utopique.

Les effets du vieillissement sur la consolidation mnésique au cours du sommeil

Les principaux mécanismes rendant compte des effets de l'âge sur le processus de consolidation au cours du sommeil, et développés ci-après, sont illustrés dans la Figure 1. Le vieillissement s'accompagne de modifications physiologiques de l'architecture du sommeil (Harand *et al.*, 2012b pour revue). En particulier, on observe une réduction du sommeil lent profond au profit d'une augmentation des stades de sommeil lent léger (stades N1 et N2). Ainsi, une importante méta-analyse conduite sur 65 études comprenant plus de 3500 sujets rapporte une augmentation des stades légers du sommeil NREM contrastant avec une réduction linéaire et graduelle (-2 % par décennie) du sommeil lent profond au cours du vieillissement (Ohayon *et al.*, 2004). La réduction du sommeil lent profond s'accompagne également d'une diminution du nombre et de l'amplitude des ondes lentes

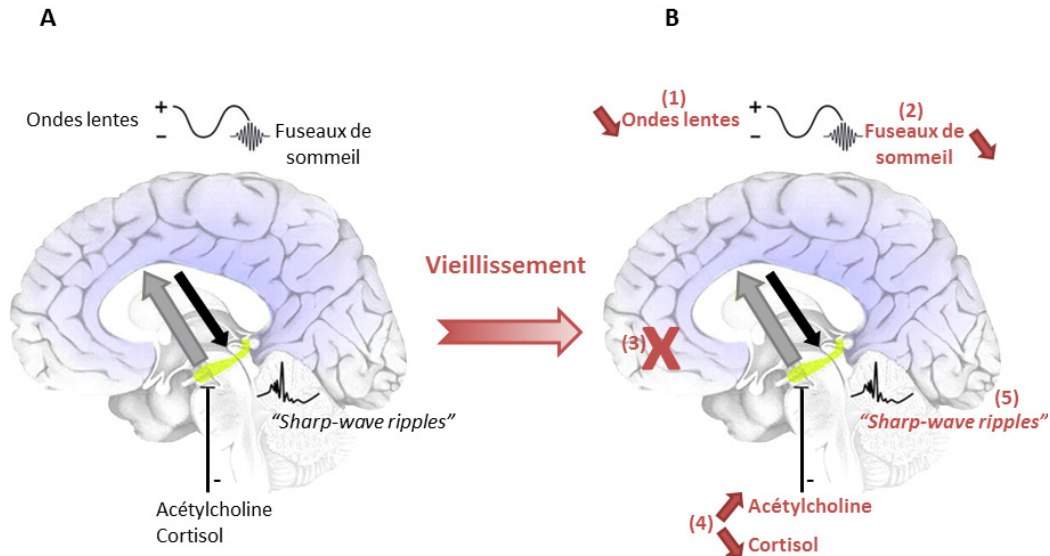


Fig. 1. Représentation schématique de l'effet de l'âge sur le processus de consolidation au cours du sommeil. **A.** Au cours de l'éveil, les informations sont encodées au sein des réseaux néocorticaux et hippocampiques (flèche noire). Au cours du sommeil lent profond, les informations nouvellement acquises pendant l'éveil sont réactivées au sein de l'hippocampe. Ces réactivations stimulent une réorganisation des traces mnésiques au profit du néocortex (flèche grise), zone de stockage à long terme des souvenirs. Ce processus est notamment médié par les ondes lentes. Les phases de dépolarisation des ondes lentes coordonnent la réactivation répétée des représentations temporairement stockées dans l'hippocampe via les « sharp-wave ripples » et les fuseaux de sommeil. De plus, de faibles niveaux d'acétylcholine et de cortisol au niveau hippocampique favorisent la réactivation des souvenirs et le flux d'informations vers le néocortex. **B.** Avec l'âge, la diminution du sommeil lent profond et des ondes lentes associées (1), la réduction des fuseaux de sommeil (2), les altérations structurales et fonctionnelles du cortex préfrontal (3), les modifications neurochimiques (4) et l'altération de la réactivation des souvenirs au sein de l'hippocampe (uniquement démontré chez le rongeur à l'heure actuelle) (5) pourraient potentiellement expliquer l'altération du processus de consolidation au cours du sommeil chez les sujets âgés. (Adapté de Born *et al.*, 2006 et Harand *et al.*, 2012).

(Humm, 2001) ainsi que d'une baisse de la puissance spectrale dans la bande delta (Carrier *et al.*, 2001; Cajochen *et al.*, 2006), qui pourrait être causée par une perte des tissus corticaux, en particulier dans les régions frontales et thalamo-corticales (Hornung *et al.*, 2005). Plus récemment, une étude conduite par Carrier *et al.* (2011) s'est intéressée aux modifications des ondes lentes au sein d'une population d'âge moyen (41–60 ans) en comparaison de sujets plus jeunes. Les auteurs ont ainsi montré que l'amplitude et la densité des ondes lentes diminuaient fortement chez les sujets âgés en comparaison des sujets jeunes, notamment dans les régions frontales et préfrontales où les ondes lentes sont le plus fréquemment générées (Massimini, 2004). En plus des modifications touchant les ondes lentes, de nombreux travaux ont mis en évidence une réduction de la densité, de l'amplitude et de la durée des fuseaux de sommeil au cours du vieillissement (Carrier *et al.*, 2001; Nicolas *et al.*, 2001; Crowley *et al.*, 2002) ainsi que du nombre et de la densité de complexes K (Crowley *et al.*, 2002). Ces différentes modifications pourraient induire chez le sujet âgé des troubles de la consolidation mnésique au cours du sommeil.

Outre les modifications du sommeil, le vieillissement s'accompagne d'altérations à la fois structurales et fonctionnelles dans certaines régions cérébrales impliquées dans les processus mnésiques, notamment le cortex préfrontal (Kalpouzos *et al.*, 2009). Des changements dans l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien sont également observés, conduisant, de manière schématique, à une augmentation des niveaux de cortisol susceptible d'interférer avec le processus de consolidation au cours du sommeil (Buckley & Schatzberg, 2005). Par ailleurs, il a été montré que les niveaux d'acétylcholine diminuent au cours du vieillissement (Schliebs & Arendt, 2006). Ceci n'aurait pas de conséquence sur la consolidation en mémoire épisodique, à condition que l'encodage, qui pour sa part nécessite des niveaux élevés d'acétylcholine, ait été correctement effectué. En revanche, cette diminution des niveaux d'acétylcholine pourrait nuire à la consolidation d'apprentissages procéduraux au cours du sommeil paradoxal. Enfin, une étude conduite chez le rongeur suggère que les mécanismes de réactivations neuronales au sein de l'hippocampe seraient altérés chez le rat âgé (Gerrard *et al.*, 2008).

Si ces modifications à l'échelle macroscopique et moléculaire sont susceptibles d'interférer avec le processus de consolidation mnésique, la littérature traitant des effets du vieillissement sur la consolidation des informations épisodiques est peu consensuelle. En utilisant une tâche d'apprentissage de paires de mots liés sémantiquement, Backhaus *et al.* (2007) ont étudié la consolidation d'informations épisodiques au cours du sommeil lent profond, chez des sujets jeunes et des sujets cinquantenaires. Une première moitié des sujets apprenait une série de paires de mots à 22 h, puis allait dormir trois heures avant d'être réveillée pour rappeler les informations mémorisées. Les participants bénéficiaient ainsi d'un intervalle de rétention dominé par du sommeil de première moitié de nuit, riche en sommeil lent profond (tout au moins chez des sujets jeunes). L'autre moitié des sujets apprenait les informations en milieu de nuit, puis dormait avant de rappeler les informations au petit matin. Dans ce cas, l'intervalle de rétention était dominé par du sommeil paradoxal et du sommeil de stade N2. Le temps passé en sommeil lent profond, que ce soit en début ou en fin de nuit, était significativement réduit chez les sujets âgés. Par ailleurs, les auteurs ont mis en évidence des troubles de la consolidation uniquement lorsque l'intervalle de rétention se situait en première partie de nuit. De tels effets n'étaient pas retrouvés pour l'intervalle de rétention de fin de nuit, suggérant que le sommeil paradoxal n'était pas ou peu impliqué dans la consolidation de ce type d'apprentissage, comme précédemment montré avec la même tâche chez le sujet jeune (Plihal & Born, 1997). Enfin, la quantité de sommeil lent profond était positivement corrélée aux scores mnésiques : plus la quantité de sommeil lent profond des sujets était importante, meilleures étaient leurs performances de rappel. Cette étude a été la première à démontrer l'existence de troubles de la consolidation mnésique au cours du sommeil survenant de manière précoce, dès la cinquantaine. Toutefois, ces résultats n'ont pas été répliqués par Wilson *et al.* (2012). En comparant les performances de trois groupes d'âge différents (20–34 ans ; 35–50 ans et 51–70 ans) à une tâche de rappel de paires de mots non liés sémantiquement, ces auteurs n'ont observé aucune différence entre les sujets jeunes et âgés. Les divergences de résultats obtenus dans ces deux dernières études peuvent s'expliquer par des disparités méthodologiques. En particulier, le fait que les paires de mots aient un lien sémantique dans l'une des études mais pas dans l'autre pourrait avoir affecté la performance. Aly et Moscovitch (2010) ont quant à eux évalué les performances d'un groupe de sujets jeunes (19–29 ans) et d'un groupe de sujets âgés (69–80 ans) lors d'un rappel d'histoires et d'événements personnels. Cette étude impliquait des entretiens téléphoniques et les performances des su-

jets étaient comparées après une période de sommeil ou d'éveil. Les résultats ont montré que le bénéfice du sommeil par rapport à l'éveil sur la consolidation des apprentissages était similaire chez les sujets jeunes et âgés. De plus, le nombre d'heures passées à dormir était positivement corrélé aux performances de rappel. Cette étude souligne l'importance du matériel utilisé dans les tâches de mémoire épisodique. Ainsi, lorsque le matériel utilisé est pertinent sur le plan personnel ou met en jeu une composante émotionnelle, les différences liées à l'âge seraient moins franches. Récemment, Mander *et al.* (2013) ont comparé les performances mnésiques, les données EEG et des données d'imagerie de sujets jeunes et âgés. Les auteurs ont observé que les performances mnésiques des sujets âgés lors d'une épreuve de mémoire épisodique (apprentissage de paires constituées d'un mot et d'un non mot) étaient inférieures à celles des sujets jeunes. De plus, ils ont montré des liens entre l'atrophie du cortex préfrontal médian et l'activité ondes lentes durant le sommeil lent profond, ainsi qu'entre l'activité ondes lentes et les performances mnésiques. Enfin, les données d'IRMf ont montré une activité hippocampique plus importante chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes et une réduction de la connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe et le cortex préfrontal. Ces résultats soulignent la complexité des altérations structurales et fonctionnelles à l'origine des troubles de la consolidation mnésique au cours du sommeil. Encore plus récemment, Westerberg *et al.* (2015) ont utilisé la méthode de stimulation électrique décrite précédemment (Marshall *et al.*, 2006) chez des sujets âgés et ont ainsi montré que les stimulations entraînaient une amélioration des performances de mémoire épisodique, en comparaison de stimulations placebo (mais voir Eggert *et al.*, 2013 pour des résultats contraires). De plus, cette amélioration des performances était associée à une augmentation de la quantité d'oscillations lentes, confirmant le rôle de ces ondes dans la consolidation de la mémoire épisodique chez le sujet âgé.

Quelques études ont évalué la consolidation d'apprentissages procéduraux au cours du sommeil chez le sujet âgé. Ainsi, Spencer *et al.* (2007) ont observé que les performances des sujets âgés à une tâche d'apprentissage de séquences n'étaient pas améliorées par une nuit de sommeil, contrairement à celles des sujets jeunes, et ce que l'apprentissage soit réalisé de manière implicite ou explicite. Ces résultats ont par la suite été répliqués chez des sujets d'âge intermédiaire (35 à 50 ans) qui montrent, comparés à des sujets jeunes, une amélioration plus modeste de leurs performances après une nuit de sommeil (Wilson *et al.*, 2012). De la même manière, Peters *et al.* (2008), utilisant la tâche du « rotor test » (tâche consistant à maintenir le plus longtemps possible le contact entre un

stylet et une cible en rotation constante), montrent une amélioration des performances après un délai d'une semaine, inférieure chez les sujets âgés comparés à des sujets jeunes. Par ailleurs, les auteurs ont rapporté une augmentation de la densité de fuseaux de sommeil après l'apprentissage chez les sujets jeunes, corrélée aux performances uniquement dans ce groupe de sujets, suggérant là encore une altération des liens entre sommeil et mémoire chez le sujet âgé. Tucker *et al.* (2011) furent les seuls à observer une amélioration équivalente chez les sujets jeunes et les sujets âgés à une tâche de « *finger-tapping* » (*i.e.* reproduction de séquences avec les doigts), bien que cette amélioration s'observe plus tardivement chez les sujets âgés lors de la session de re-test. Aucune corrélation entre l'amélioration des performances après la nuit et l'architecture du sommeil ou la densité de fuseaux de sommeil n'était retrouvée.

Pour résumer, les travaux réalisés chez le sujet âgé sain montrent des résultats peu concordants d'une étude à l'autre, en particulier pour la mémoire épisodique. Alors qu'une altération du processus de consolidation en mémoire épisodique est attendue, ce résultat n'est pas retrouvé de manière systématique. Des différences qualitatives entre les tâches utilisées expliquent en partie la divergence des résultats. Concernant la mémoire procédurale, les études concluent que le processus de consolidation au cours du sommeil est perturbé au cours du vieillissement ou que l'amélioration des performances après une nuit de sommeil est plus modeste chez les sujets âgés que chez les jeunes, ou encore que l'expression comportementale de la consolidation est différée par rapport à ce qui est observé chez de jeunes adultes.

Les effets de la maladie d'Alzheimer sur la consolidation mnésique au cours du sommeil

Contrairement aux troubles de mémoire qui sont qualitativement différents de ce qui est observé dans le vieillissement normal, certaines modifications du sommeil dans la maladie d'Alzheimer sont comparables ou sont une exagération de ce qui est observé physiologiquement au cours du vieillissement. Ainsi, les patients atteints de maladie d'Alzheimer présentent une augmentation du nombre et de la durée des éveils et, par conséquent, une augmentation de la quantité de sommeil lent léger. En comparaison de sujets âgés sains, ils présentent également une réduction du sommeil lent profond (Petit *et al.*, 2004). À ces modifications classiquement associées au vieillissement s'ajoutent des changements plus spécifiques de la maladie d'Alzheimer. En particulier, on observe une dimi-

nution de la quantité de sommeil paradoxal, qui serait détectable dès le stade de *Mild Cognitive Impairment* (MCI), stade prodromal de la maladie d'Alzheimer (Hita-Yañez *et al.*, 2013). Il est important de noter que les troubles du sommeil apparaissent de façon précoce dans l'évolution de la maladie puisque 14 à 59 % des patients au stade MCI présenteraient des troubles du sommeil (Beaulieu-Bonneau & Hudon, 2009) et sont plus importants chez les patients porteurs de l'allèle ApoE ϵ 4 (principal facteur de risque génétique de la maladie d'Alzheimer) (Hita-Yañez *et al.*, 2013). L'importance des modifications de l'architecture du sommeil est positivement corrélée à la sévérité de la maladie (Petit *et al.*, 2004).

Plusieurs études ont montré que les troubles de sommeil sont corrélés aux troubles cognitifs chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Bonanni *et al.*, 2005), en particulier aux troubles de mémoire épisodique et autobiographique (Hot *et al.*, 2011; Rauchs *et al.*, 2008, 2013; Westerberg *et al.*, 2010, 2012). Il a notamment été montré que les fuseaux de sommeil rapides (13 à 15 Hz) étaient moins nombreux chez des patients atteints de démence légère à modérée que chez des sujets âgés sains (Rauchs *et al.*, 2008). Ce paramètre était positivement corrélé au score de rappel en mémoire épisodique, suggérant que les troubles du sommeil pourraient aggraver les déficits cognitifs dans la maladie d'Alzheimer.

Par ailleurs, des données récentes suggèrent que les troubles du sommeil pourraient également constituer des symptômes précurseurs de la maladie d'Alzheimer et exacerber le processus neuropathologique conduisant à la formation des dépôts amyloïdes (Lucey & Bateman, 2014). Des études sur modèle murin ont mis en évidence une fluctuation circadienne des taux de peptides A β dans le liquide céphalorachidien, ceux-ci augmentant pendant l'éveil et diminuant lors du sommeil (Kang *et al.*, 2009; Huang, 2012). Ainsi, il a été proposé qu'une des fonctions du sommeil serait de permettre l'élimination des métabolites toxiques, dont le peptide A β , accumulés au niveau cérébral pendant l'éveil (Xie *et al.*, 2013). Toute altération du sommeil perturberait l'élimination du peptide A β et favoriserait la formation de dépôts amyloïdes (Kang *et al.*, 2009). De récentes études observationnelles ont permis de confirmer les relations existant entre les troubles de sommeil et la maladie d'Alzheimer. Ju *et al.* (2013) ont montré que, chez des sujets âgés de 45 à 75 ans, les taux de peptide A β dans le liquide céphalorachidien (indiquant la présence de plaques amyloïdes) étaient corrélés positivement à l'efficacité de sommeil et négativement à la durée des éveils nocturnes (ces variables étant estimées par actimétrie). Spira *et al.* (2013) rapportent que la durée de sommeil, estimée par auto-questionnaire, est corrélée négativement aux dépôts amyloïdes, notamment au

niveau du précunéus, région précocement atteinte dans la maladie d'Alzheimer.

L'un des enjeux majeurs des recherches sur les relations entre la pathologie amyloïde et les troubles de mémoire est de déterminer si l'amélioration de la qualité du sommeil est un moyen potentiellement efficace pour éviter ou tout du moins ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer.

Conclusion

Les données de la littérature démontrent le rôle bénéfique du sommeil dans le processus de consolidation des souvenirs. La consolidation opérerait principalement grâce à deux processus complémentaires : un recalibrage synaptique au niveau local et un dialogue entre l'hippocampe et le néocortex, au niveau systémique. Ces deux processus feraient notamment intervenir les ondes lentes générées au cours du sommeil lent profond. Au cours du vieillissement normal, l'architecture du sommeil se modifie. Si une altération du processus de consolidation en mémoire épisodique est attendue, elle n'est pas systématiquement retrouvée. L'altération de la consolidation des apprentissages procéduraux au cours du vieillissement est retrouvée de façon plus consensuelle. Dans la maladie d'Alzheimer, on observe une exagération des modifications de l'architecture du sommeil observées dans le vieillissement normal, ainsi que des modifications spécifiques à la maladie. Il a été montré que les troubles du sommeil contribuaient de façon significative aux déficits cognitifs observés dans la maladie d'Alzheimer. De plus, l'hypothèse d'une exacerbation de la pathologie amyloïde *via* l'altération du sommeil est de plus en plus prégnante. Ce dernier aspect souligne la nécessité de prendre en charge les troubles du sommeil chez les sujets âgés mais aussi chez les personnes à risque de développer une maladie d'Alzheimer.

Références

- Aly, M., and Moscovitch, M. (2010). The effects of sleep on episodic memory in older and younger adults. *Memory*, 18, 327-334.
- Arzi, A., Shedlesky, L., Ben-Shaul, M., Nasser, K., Oksenberg, A., Hairston, I.S., and Sobel, N. (2012). Humans can learn new information during sleep. *Nat Neurosci*, 15, 1460-1465.
- Backhaus, J., Born, J., Hoeckesfeld, R., Fokuhl, S., Hohagen, F., and Junghanns, K. (2007). Midlife decline in declarative memory consolidation is correlated with a decline in slow wave sleep. *Learn Mem*, 14, 336-341.
- Beaulieu-Bonneau, S., and Hudon, C. (2009). Sleep disturbances in older adults with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 21, 654-666.
- Bonanni, E., Maestri, M., Tognoni, G., Fabbrini, M., Nucciarone, B., Manca, M.L., Gori, S., Iduce, A., and Murri, L. (2005). Daytime sleepiness in mild and moderate Alzheimer's disease and its relationship with cognitive impairment. *J Sleep Res*, 14, 311-317.
- Born, J., Rasch, B., and Gais, S. (2006). Sleep to remember. *Neuroscientist*, 12, 410-424.
- Buckley, T.M., and Schatzberg, A.F. (2005). Aging and the role of the HPA axis and rhythm in sleep and memory-consolidation. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13, 344-352.
- Bushey, D., Tononi, G., and Cirelli, C. (2011). Sleep and Synaptic Homeostasis: Structural Evidence in *Drosophila*. *Science*, 332, 1576-1581.
- Buzsáki, G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex*, 6, 81-92.
- Cajochen, C., Münch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., and Wirz-Justice, A. (2006). Age-related Changes in the Circadian and Homeostatic Regulation of Human Sleep. *Chronobiol Int*, 23, 461-474.
- Carrier, J., Land, S., Buysse, D.J., Kupfer, D.J., and Monk, T.H. (2001). The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology*, 38, 232-242.
- Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., Robillard, R., Lafortune, M., Vandewalle, G., Martin, N., Barakat, M., Paquet, J., and Filipini, D. (2011). Sleep slow wave changes during the middle years of life: Changes in slow waves with age. *Eur J Neurosci*, 33, 758-766.
- Clemens, Z., Mölle, M., Eröss, L., Jakus, R., Rásonyi, G., Halász, P., and Born, J. (2011). Fine-tuned coupling between human parahippocampal ripples and sleep spindles: Ripple-spindle events in human sleep. *Eur J Neurosci*, 33, 511-520.
- Crowley, K., Trinder, J., Kim, Y., Carrington, M., and Colrain, I.M. (2002). The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clin Neurophysiol*, 113, 1615-1622.
- Dang-Vu, T.T., Schabus, M., Desseilles, M., Sterpenich, V., Bonjean, M., and Maquet, P. (2010). Functional neuroimaging insights into the physiology of human sleep. *Sleep*, 33, 15-89.
- Dauvilliers, Y., and Billiard, M. (2011). Sommeil normal. In Billiard, M., Dauvilliers, Y. (Eds.), *Les Troubles du sommeil*, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, pp. 3-9.
- de Lavilléon, G., Lacroix, M.M., Rondi-Reig, L., and Benchenane, K. (2015). Explicit memory creation during sleep demonstrates a causal role of place cells in navigation. *Nat Neurosci*, 18, 493-495.
- Deliens, G., and Peigneux, P. (2011). Mémoire et sommeil. In Billiard M., Dauvilliers Y. (Eds.), *Les Troubles du sommeil*, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, pp. 73-81.

- Ebbinghaus, H. (1885). *Über das gedächtnis. Untersuchungen zur experimentellen Psychologie*, Duncker und Humblot, Leipzig.
- Eggert, T., Dorn, H., Sauter, C., Nitsche, M.A., Bajbouj, M., and Danker-Hopfe, H. (2013). No Effects of Slow Oscillatory Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Sleep-Dependent Memory Consolidation in Healthy Elderly Subjects. *Brain Stimulat*, 6, 938-945.
- Eustache, F., and Desgranges, B. (2008). MNESIS: Towards the Integration of Current Multisystem Models of Memory. *Neuropsychol Rev*, 18, 53-69.
- Fogel, S.M., and Smith, C.T. (2006). Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *J Sleep Res*, 15, 250-255.
- Gais, S., and Born, J. (2004). Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101, 2140-2144.
- Gais, S., Plihal, W., Wagner, U., and Born, J. (2000). Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat Neurosci*, 3, 1335-1339.
- Gais, S., Mölle, M., Helms, K., and Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci*, 22, 6830-6834.
- Gais, S., Albouy, G., Boly, M., Dang-Vu, T.T., Darsaud, A., Desseilles, M., Rauchs, G., Schabus, M., Sterpenich, V., Vandewalle, G., Maquet, P., and Peigneux, P. (2007). Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104, 18778-18783.
- Gerrard, J.L., Burke, S.N., McNaughton, B.L., and Barnes, C.A. (2008). Sequence Reactivation in the Hippocampus Is Impaired in Aged Rats. *J Neurosci*, 28, 7883-7890.
- Girardeau, G., Benchenane, K., Wiener, S.I., Buzsáki, G., and Zugaro, M.B. (2009). Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat Neurosci*, 12, 1222-1223.
- Giuditta, A., Ambrosini, M.V., Montagnese, P., Mandile, P., Cotugno, M., Grassi, Zucconi, G., and Vescia, S. (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav Brain Res*, 69, 157-166.
- Harand, C., Bertran, F., La Joie, R., Landeau, B., Mézenge, F., Desgranges, B., Peigneux, P., Eustache, F., and Rauchs, G. (2012a). The Hippocampus Remains Activated over the Long Term for the Retrieval of Truly Episodic Memories. *PLoS One*, 7, e43495.
- Harand, C., Bertran, F., Doidy, F., Guérolé, F., Desgranges, B., Eustache, F., and Rauchs, G. (2012b). How Aging Affects Sleep-Dependent Memory Consolidation? *Front Neurol*, 2, 3-8.
- Hasselmo, M.E. (1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cognitive Sci*, 3, 351-359.
- Hita-Yañez, E., Atienza, M., and Cantero, J.L. (2013). Polysomnographic and Subjective Sleep Markers of Mild Cognitive Impairment. *Sleep*, 36, 1327-34.
- Hornung, O., Dankerhopfe, H., and Heuser, I. (2005). Age-related changes in sleep and memory: commonalities and interrelationships. *Exp Gerontol*, 40, 279-285.
- Hot, P., Rauchs, G., Bertran, F., Denise, P., Desgranges, B., Clochon, P., and Eustache, F. (2011). Changes in sleep theta rhythm are related to episodic memory impairment in early Alzheimer's disease. *Biol Psychol*, 87, 334-339.
- Huang, Y. (2012). Effects of Age and Amyloid Deposition on A β Dynamics in the Human Central Nervous System. *Arch Neurol*, 69, 51.
- Huber, R., Ghilardi, M.F., Massimini, M. and Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430, 78-81.
- Humm, C. (2001). Sleep patterns in older people. *Nurs Times*, 97, 4041.
- Jenkins, J., and Dallenbach, K. (1924). Obliviscence during sleep and waking. *Am J Psychol*, 35, 605-612.
- Ju, Y.E., McLeland, J.S., Toedebusch, C.D., Xiong, C., Fagan, A.M., Duntley, S.P., Morris, J.C., and Holtzman, D.M. (2013). Sleep Quality and Preclinical Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*, 70, 587-593.
- Kalpourzou, G., Chételat, G., Baron, J.C., Landeau, B., Mevel, K., Godeau, C., Barré, L., Constans, J.M., Viader, F., Eustache, F., and Desgranges, B. (2009). Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol Aging*, 30, 112-124.
- Kang, J.E., Lim, M.M., Bateman, R.J., Lee, J.J., Smyth, L.P., Cirrito, J.R., Fujiki, N., Nishino, S., and Holtzman, D.M. (2009). Amyloid- Dynamics Are Regulated by Orexin and the Sleep-Wake Cycle. *Science*, 326, 1005-1007.
- Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B.S., Askenasy, J.J., and Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, 265, 679-682.
- Kudrimoti, H.S., Barnes, C.A., and McNaughton, B.L. (1999). Reactivation of hippocampal cell assemblies: effects of behavioral state, experience, and EEG dynamics. *J Neurosci*, 19, 4090-4101.
- Lucey, B.P., and Bateman, R.J. (2014). Amyloid- β diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiol Aging*, 35, S29-S34.
- MacNish, R. (1830). *The Philosophy of sleep*, Mac Phun, Glasgow.
- Mander, B.A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J.M., Lindquist, J.R., Ancoli-Israel, S., Jagust, W., and Walker, M.P. (2013). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat Neurosci*, 16, 357-364.
- Marshall, L. (2004). Transcranial Direct Current Stimulation during Sleep Improves Declarative Memory. *J Neurosci*, 24, 9985-9992.
- Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., and Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444, 610-613.
- Marshall, L., Kirov, R., Brade, J., Mölle, M., and Born, J. (2011). Transcranial Electrical Currents to Probe EEG Brain Rhythms and Memory Consolidation during Sleep in Humans. *PLoS One*, 6, e16905.

- Mascetti, L., Foret, A., Schrouff, J., Muto, V., Dideberg, V., Balteau, E., Degueldre, C., Phillips, C., Luxen, A., Collette, F., Bours, V., and Maquet, P. (2013). Concurrent Synaptic and Systems Memory Consolidation during Sleep. *J Neurosci*, 33, 10182-10190.
- Massimini, M. (2004). The Sleep Slow Oscillation as a Traveling Wave. *J Neurosci*, 24, 6862-6870.
- Mednick, S.C., Cai, D.J., Kanady, J., and Drummond, S.P. (2008). Comparing the benefits of caffeine, naps and placebo on verbal, motor and perceptual memory. *Behav Brain Res*, 193, 79-86.
- Möller, M., and Born, J. (2009). Hippocampus whispering in deep sleep to prefrontal cortex—for good memories? *Neuron*, 61, 496-498.
- Möller, M., Eschenko, O., Gais, S., Sara, S.J., and Born, J. (2009). The influence of learning on sleep slow oscillations and associated spindles and ripples in humans and rats. *Eur J Neurosci*, 29, 1071-1081.
- Müller, G., and Pilzecker, A. (1900). Experimentelle Beiträge zur lehre vom gedächtnis. *Z Für Psychol*, 1, 1300.
- Nicolas, A., Petit, D., Rompre, S., and Montplaisir, J. (2001). Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clin Neurophysiol*, 112, 521-527.
- Ohayon, M.M., Carskadon, M.A., Guilleminault, C., and Vitiello, M.V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27, 1255-1274.
- Peigneux, P., Laureys, S., Delbeuck, X., and Maquet, P. (2001). Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport*, 12, A111-A124.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., Phillips, C., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., Luxen, A., and Maquet, P. (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*, 44, 535-545.
- Peters, K.R., Ray, L., Smith, V., and Smith, C. (2008). Changes in the density of stage 2 sleep spindles following motor learning in young and older adults. *J Sleep Res*, 17, 23-33.
- Petit, D., Gagnon, J.F., Fantini, M.L., Ferini-Strambi, L., and Montplaisir, J. (2004). Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J Psychosom Res*, 56, 487-496.
- Plihal, W., and Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci*, 9, 534-547.
- Plihal, W., and Born, J. (1999). Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *Neuroreport*, 10, 2741-2747.
- Rasch, B., Büchel, C., Gais, S., and Born, J. (2007). Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*, 315, 1426-1429.
- Rauchs, G., Bertran, F., Guillery-Girard, B., Desgranges, B., Kerrouche, N., Denise, P., Foret, J., and Eustache, F. (2004). Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. *Sleep*, 27, 395-401.
- Rauchs, G., Desgranges, B., Foret, J., and Eustache, F. (2005). The relationships between memory systems and sleep stages. *J Sleep Res*, 14, 123-140.
- Rauchs, G., Schabus, M., Parapatics, S., Bertran, F., Clochon, P., Hot, P., Denise, P., Desgranges, B., Eustache, F., Gruber, G., and Anderer, P. (2008). Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? *Neuroreport*, 19, 1159.
- Rauchs, G., Piolino, P., Bertran, F., de La Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., and Desgranges, B. (2013). Retrieval of Recent Autobiographical Memories is Associated with Slow-Wave Sleep in Early AD. *Front Behav Neurosci*, 7, 114.
- Ribot, T. (1881). *Les Maladies de la mémoire*, Baillière, Paris.
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klosch, G., Anderer, P., Klimesch, W., Saletu, B., and Zeithofer, J. (2004). Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep*, 27, 1479-1485.
- Schliebs, R., and Arendt, T. (2006). The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 113, 1625-1644.
- Schwartz, S., and Maquet, P. (2002). Sleep imaging and the neuro-psychological assessment of dreams. *Trends Cogn Sci*, 6, 23-30.
- Silber, M.H., Ancoli-Israel, S., Bonnet, M.H., Chokroverty, S., Grigg-Damberger, M.M., Hirshkowitz, M., Kapen, S., Keenan, S.A., Kryger, M.H., Penzel, T., Pressman, M.R., and Iber, C. (2007). The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med*, 3, 121-131.
- Smith, C. (1995). Sleep states and memory processes. *Behav Brain Res*, 69, 137-145.
- Spencer R.M., Gouw A.M. and Ivry R.B. (2007). Age-related decline of sleep-dependent consolidation. *Learn Mem*, 14, 480-484.
- Spira, A.P., Gamaldo, A.A., An, Y., Wu, M.N., Simonsick, E.M., Bilgel, M., Zhou, Y., Wong, D.F., Ferrucci, L., and Resnick, S.M. (2013). Self-reported Sleep and β -Amyloid Deposition in Community-Dwelling Older Adults. *JAMA Neurol*, 70, 1537-43.
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137, 1087-1106.
- Sterpenich, V., Albouy, G., Boly, M., Vandewalle, G., Darsaud, A., Balteau, E., Dang-Vu, T.T., Desseilles, M., D'Argembeau, A., Gais, S., Rauchs, G., Schabus, M., Degueldre, C., Luxen, A., Collette, F., and Maquet, P. (2007). Sleep-Related Hippocampo-Cortical Interplay during Emotional Memory Recollection. *PLoS Biol*, 5, e282.
- Stickgold, R., James, L., and Hobson, J.A. (2000). Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nat Neurosci*, 3, 1237-1238.

- Takashima, A., Petersson, K.M., Rutters, F., Tendolkar, I., Jensen, O., Zwartz, M.J., McNaughton, B.L., and Fernandez, G. (2006). Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103, 756-761.
- Tononi, G., and Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull*, 62, 143-150.
- Tononi, G., and Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev*, 10, 49-62.
- Tucker, M., McKinley, S., and Stickgold, R. (2011). Sleep Optimizes Motor Skill in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 59, 603-609.
- Vyazovskiy, V.V., Cirelli, C., Pfister-Genskow, M., Faraguna, U., and Tononi, G. (2008). Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nat Neurosci*, 11, 200-208.
- Wagner, U., Gais, S. and Born, J. (2001). Emotional Memory Formation Is Enhanced across Sleep Intervals with High Amounts of Rapid Eye Movement Sleep. *Learn Mem*, 8, 112-119.
- Walker, M.P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J.A., and Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 35, 205-211.
- Westerberg, C.E., Lundgren, E.M., Florczak, S.M., Mesulam, M.M., Weintraub, S., Zee, P.C., and Paller, K.A. (2010). Sleep Influences the Severity of Memory Disruption in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results From Sleep Self-assessment and Continuous Activity Monitoring. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 24, 325-333.
- Westerberg, C.E., Mander, B.A., Florczak, S.M., Weintraub, S., Mesulam, M.M., Zee, P.C., and Paller, K.A. (2012). Concurrent Impairments in Sleep and Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *J Int Neuropsychol Soc*, 18, 490-500.
- Westerberg, C.E., Florczak, S.M., Weintraub, S., Mesulam, M.M., Marshall, L., Zee, P.C., and Paller, K.A. (2015). Memory improvement *via* slow-oscillatory stimulation during sleep in older adults. *Neurobiol Aging*, 36, 2577-86.
- Wilson, J.K., Baran, B., Pace-Schott, E.F., Ivry, R.B., and R.M. (2012). Sleep modulates word-pair learning but not motor sequence learning in healthy older adults. *Neurobiol Aging*, 33, 991-1000.
- Wilson, M.A., and McNaughton, B.L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265, 676-679.
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M.J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., O'Donnell, J., Christensen, D.J., Nicholson, C., Iliff, J.J., Takano, T., Deane, R., and Nedergaard, M. (2013). Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*, 342, 373-377.