

Sommeil, Déficience intellectuelle et trisomie 21

Toulouse

26-27 septembre 2014

La cognition

Elle couvre de nombreuses activités
cérébrales inter-reliées:

attention, apprentissage, mémoire,
compréhension, raisonnement,
plannification des décisions; interactions
sociales,

DIVERSES CLASSIFICATIONS MEDICALES DE DEFICIENCES MENTALES

	ANCIENNE	OMS	FRANCAISE	DEVELOPPEMENT	TRAVAIL
85			Débile léger	Scolarisable quasi normalement	Travail normal
65	Débilité	Arriération mentale légère	Débile moyen	Scolarisable pouvant faire des acquisitions pratiques et sociales	Atelier protégé ou ESAT
50	Imbécilité	Arriération mentale modérée	Débile profond	Pouvant faire des acquisitions pratiques	Centre occupationnel
35		Arriération mentale sévère			
20	Idiotie	Arriération mentale profonde	Arriéré Profond	Ayant besoin d'une assistance de soins	

Définition générale de la déficience intellectuelle

fonctionnement intellectuel général significativement inférieur à la moyenne...

- qui s'accompagne de limitations significatives du fonctionnement adaptatif dans les secteurs d'aptitudes, tels que
 - apprentissages scolaires
 - autonomie,
 - communication,
 - vie sociale,
 - responsabilité individuelle,
 - travail, loisirs, santé et sécurité.
- Qui se manifeste toujours avant 18 ans

INTELLIGENCE (I)

Les aptitudes

- Adaptation aux situations nouvelles ou à l'environnement
- Exploitation de l'expérience
- Acquisition des capacités et des connaissances
- Aptitude à l'abstraction
- Discernement de différences subtiles
- Temps de réaction rapide

INTELLIGENCE (II)

Les registres

- Langage
- Musique
- Logique et mathématiques
- Espace
- Aptitude aux mouvements fins
- Conscience de soi

QI - QD : le calcul

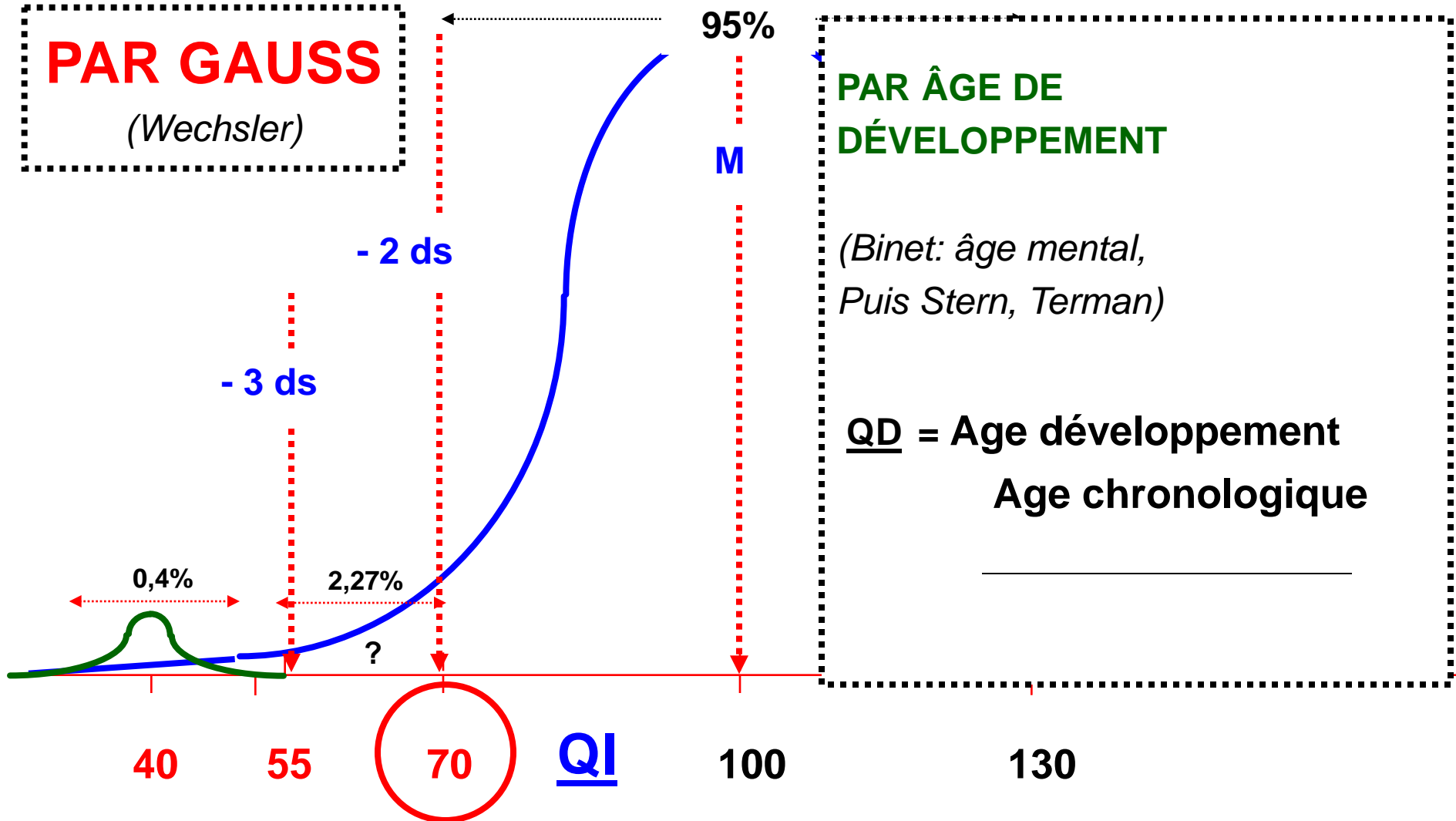
PAR GAUSS

(Wechsler)

PAR ÂGE DE DÉVELOPPEMENT

*(Binet: âge mental,
Puis Stern, Terman)*

**QD = Age développement
Age chronologique**



Les retards intellectuels primaires

- **Héréditaires**
 - Métaboliques: Phénylcétonurie
 - Thalassémies
 - Myopathie de Duchenne
 - Très nombreux liés au chromosome X, le plus connu étant le syndrome du X fragile
 - ATR - X
 - Syndrome de William's (délétion sur le chromosome 7)
- **Les syndromes autistiques**
 - syndrome isolé ou phénotype secondaire d'autres syndromes
- **Maladies chromosomiques: trisomie 21**

Quelles ressemblances et quelles différences?

- *X Fra / DS*
 - *William's / DS*
 - Autisme isolé
 - Autisme associé à autre pathologie
 - DMD / DS
- Les études cognitives
 - les études d'imagerie
 - Les études de métabolisme : général et neuronal
 - Les études de sommeil

**La trisomie décrite hier n'est pas celle
d'aujourd'hui et encore moins celle de
demain!!**

Comme toutes les pathologies!!!

**Grace aux avancées médicales et
scientifiques**

**AFRT: Association pour la
Recherche sur la Trisomie 21 créée
en 1990!!**

a initié en 2005 la date du 21 Mars

www.afrt.fr



Down syndrome/ trisomie 21

- Un handicap?
- Une condition?
- Une pathologie (maladie) complexe?
- Down syndrome (tout est « down »= bas!!)
- Trisomie 21 (comment enlever mon 3ème chromosome!!)
- Pourquoi ne pas changer le regard sur cette pathologie?
Et changer le nom!!

- **Syndrome ESDL**

(Esquirol, Seguin, Down, Lejeune)

on ne saurait plus de quoi il s'agit et on aurait un nouveau regard!! Mais cela n'a pu être réalisé!!!

Mieux connaître la trisomie 21

- La trisomie 21 est une **pathologie complexe**, qui associe un retard mental, une physionomie souvent particulière et des complications physiologiques, en particulier des malformations cardiaques et digestives et un risque accru de développer certaines leucémies.
- Il n'y a **aucun symptôme spécifique** à la trisomie 21, tous existent aussi dans la population générale.
- La pathologie est caractérisée par **l'accumulation de signes cliniques et leur plus grande fréquence** que dans la population générale.
- Sa fréquence est la même dans tous les pays du monde, voisine de **1/750 -1/2000**. Elle augmente avec l'âge maternel
- **70 000** personnes atteintes de trisomie 21 en France, **500 000** en Europe et **3,5 millions dans le monde!!**

Est-ce une maladie (syndrome) d'une particulière gravité?(I)

- **Espérance de vie**: aujourd'hui de **65 à 70 ans** alors qu'elle était de **12 ans en 1947!!**.
- **Maladies et handicaps associés de mieux en mieux soignés**:
 - cardiopathies **bien opérées**
 - leucémies plus fréquentes mais **très bonne rémission**
 - problèmes bucco-faciaux de **mieux en mieux soignés**
 - retard psychomoteur **de mieux en mieux pris en charge**
 - problèmes auditifs et oculaires **mieux dépistés et donc mieux soignés**
 - maladie d'Alzheimer **un peu plus fréquente** que dans la population générale mais plus précoce et plus rapidement fatale

ASPECTS NEURAUX FONCTIONNELS

- **Anomalies EEG**
- **Diminution de la densité des neurones et des ramifications des dendrites**
- **Inefficacité des neurones cholinergiques**
- **Stress oxydant : rôles of SOD 1, DSCR 1, Ets-2**

Est-ce une maladie d'une particulière gravité?(II)

A) Les personnes atteintes de T21 ont une vie sociale

- vont à l'école, au collège même s'il existe des déficits dans certains apprentissages
- sont insérées dans la vie active soit en milieu dit protégé soit ordinaire
- ont certains dons exceptionnels: mémoire, écoute de l'autre, dons artistiques et sportifs (sport adapté de haut niveau)

A) Les personnes atteintes de T21 sont protégées:

- contre des cancers solides
- contre les maladies cardiovasculaires
- contre un début très précoce de maladie d'Alzheimer

(Attention ne pas confondre MA avec d'autres symptômes)

La recherche clinique

- Elle permet de définir précisément les symptômes, de façon à **améliorer la prise en charge et l'information des familles.**
- **Troubles du sommeil: apnées et fragmentation**
- **Troubles auditifs:**
- **Alimentation: problèmes de constipation, des carences en vitamines, des déficits immunitaires et un risque très accru d'obésité!**
- **Aspects cardiaques: rythme, VO max**
- **Ostéoporose (étude américaine 2012 sur 17 hommes et 13 femmes) :** faible masse osseuse, les hommes plus précocement que les femmes; **la formation des os est altérée mais pas la résorption contrairement à la population générale!**

CERTAINS TRAITS DUS AUX ASPECTS NEURAUUX

- **Anomalies du sommeil: apnées et fragmentation du sommeil**
- **Déficits olfactifs**
- **Epilepsia**
- **Syndrome Autistique**
- **Dépression**
- **Very early Alzheimer-type neuroanatomohistopathology (10ans) but no dementia in more than 50% of DS persons**

Maladie sans thérapie possible?

Pourra-t-on soigner la déficience intellectuelle?

A) il faut savoir la définir précisément pour chaque type de déficit

B) il faut connaître précisément les anomalies neuronales:

Le cerveau est normal ou presque à la naissance mais toujours atypique à l'âge adulte; les différences apparaissent après les premiers mois de vie avec un ralentissement du développement du cervelet, de l'hippocampe, du cortex frontal; le dysfonctionnement hippocampique est plus tardif et plus important que celui du lobe frontal

- **Tout n'est pas défini à la naissance et le développement est différent pour chaque individu atteint de T21**
- **c'est une pathologie du développement: mieux connaître les différents aspects de ce développement et enrayer les handicaps surajoutés**

Profile neurocognitif des patients avec T21

- **IQ: 35 - 70**

- **Fonctions peu altérées:**

- Mémoire à court terme spatiale et visuelle
- apprentissage associatif
- mémoire implicite à long terme (*in mice: Fear conditioning*)

- **Fonctions altérées**

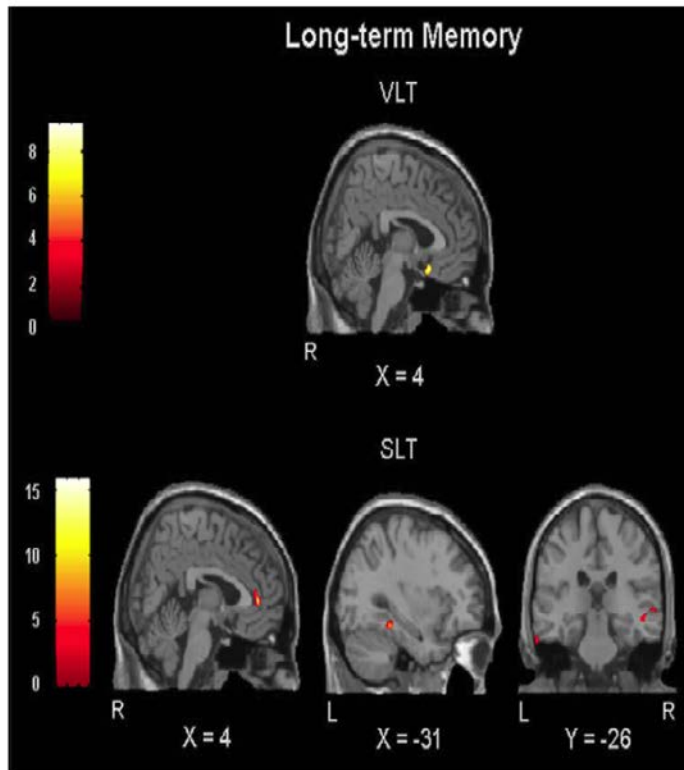
- langage (syntaxe)
- Mémoire à court terme verbale
- mémoire explicite à long terme (*in mice: Morris Water Maze*)

• Etude en RMN du groupe de S. Vicari

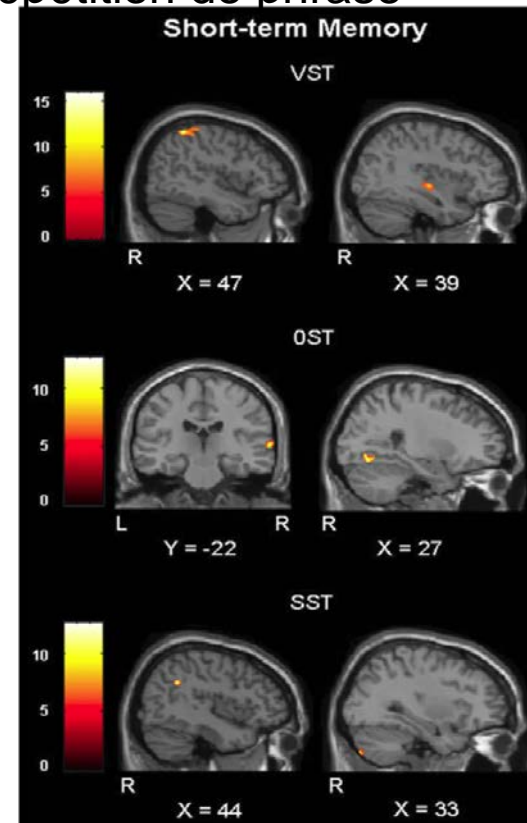
Behav Genet (2011) 41:381–393

Corrélations entre morphométrie de la matière grise et compétences linguistiques:

PPVT: vocabulaire; GCT: grammaire; PRT: Test répétition de phrase



VLT: mémoire verbale à long terme
SLT: mémoire spatiale à long terme



VST: mémoire verbale à court terme
OST: mémoire visuelle à court terme
SST: mémoire à court terme

La recherche avec des modèles animaux

Les gènes humains sont conservés chez la souris , la drosophile ,
c.elegans

- dans leur séquence

- dans leur fonction

- dans leur expression dans les dans les divers tissus, au cours

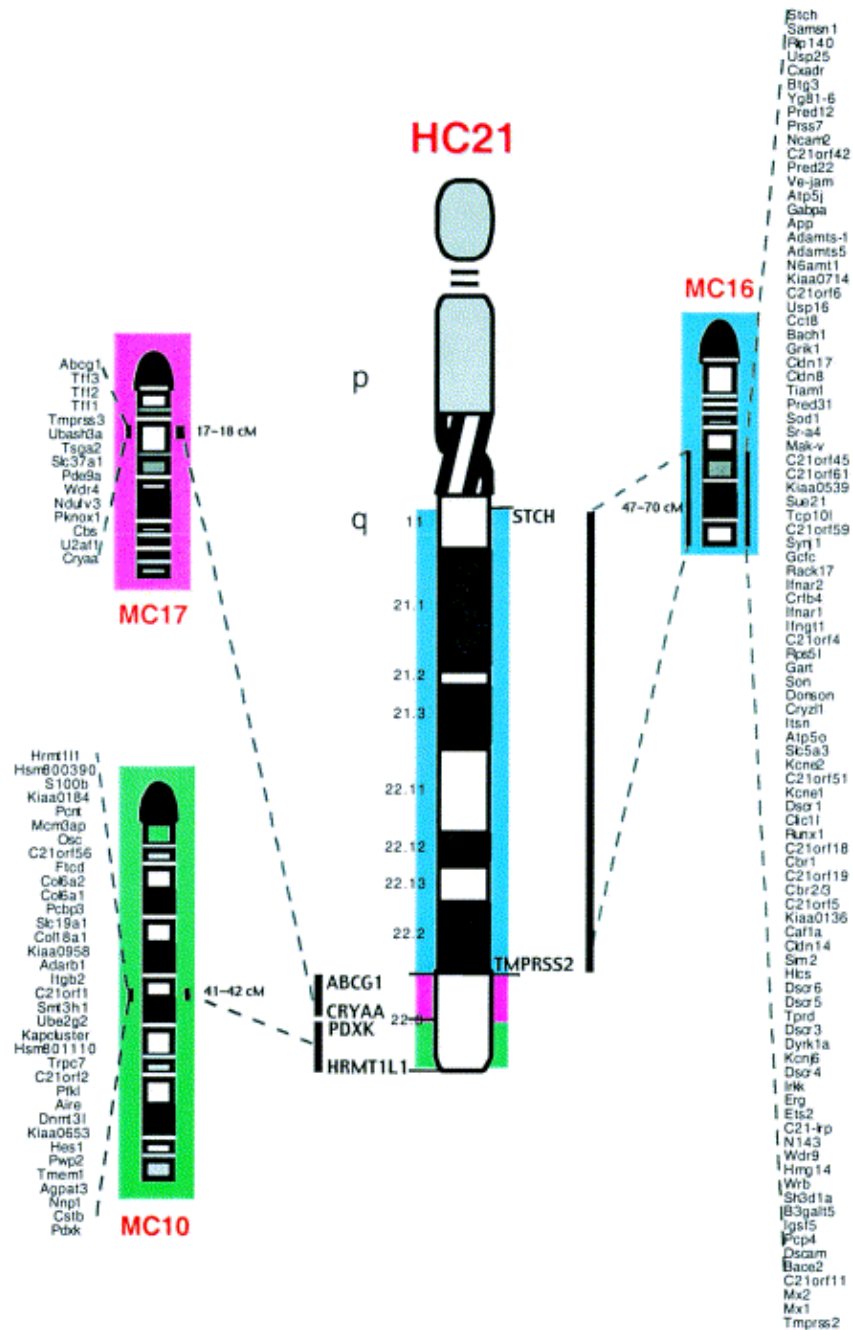
du développement et du vieillissement

Dans le cas de la Trisomie 21

**Les gènes sont normaux
et sont en 3 exemplaires au lieu de 2**

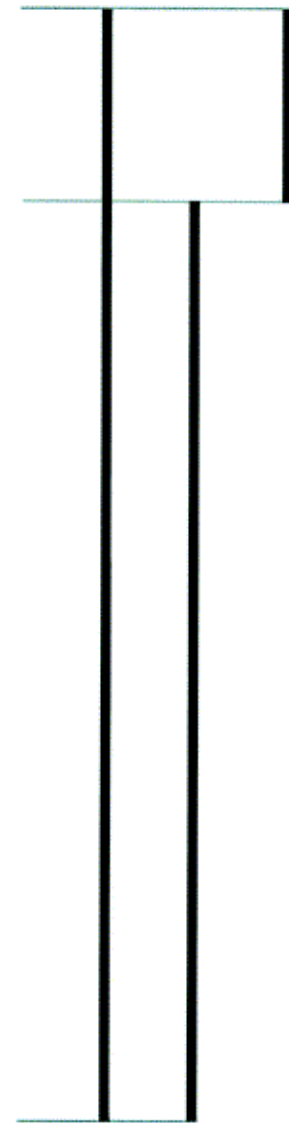
Beaucoup sont conservés chez la souris et on peut donc faire des modèles de souris pour comprendre la pathologie humaine

Homologues murins du chromosome 21



Mouse partial trisomies

Ts65Dn Ts1Cje Ms1Ts65

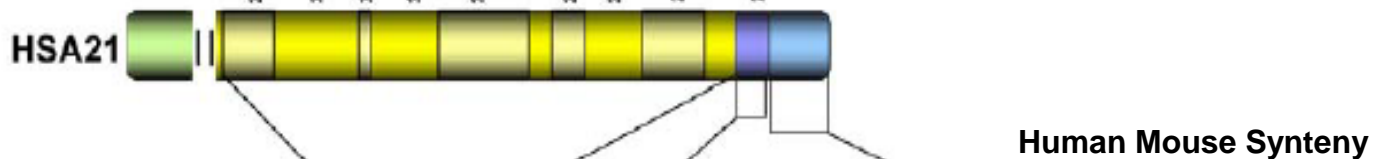
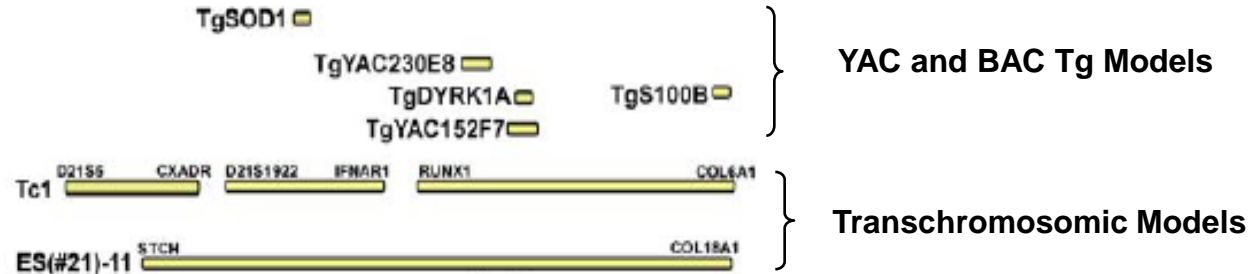


- Stch
- Samsn1
- Hpa140
- Usp25
- Cxadr
- Btg3
- Yp81-6
- Pred12
- Pfss7
- Ncam2
- C21orf42
- Pred22
- Ve-jam
- Atp5j
- Gabpa
- App
- Adams15-1
- Adams55
- Ngam1
- Kiaa0714
- C21orf6
- Usp16
- Cc18
- Bach1
- Grk1
- Cdn17
- Cdn8
- Tiam1
- Pred31
- Sod1
- Sr-a4
- Mak-v
- C21orf45
- C21orf51
- Kiaa0539
- Sua21
- Tcp101
- C21orf59
- Synj1
- Cd1c
- Rack17
- Itnar2
- Crtb4
- Itnar1
- IIng11
- C21orf4
- Pp61
- Gant
- Son
- Danson
- Cryz1
- Itn
- Atp5o
- Sf5a3
- Kom9
- C21orf51
- Kcne1
- Dscr1
- Ccl1
- Runx1
- C21orf18
- Cbr1
- C21orf19
- Cbr23
- C21orf5
- Kiaa0136
- Caf1a
- Cdn14
- Sm2
- Hls2
- Dscr6
- Dscr5
- Tprd
- Dscr3
- Dyrk1a
- Kcnj6
- Dscr4
- Irk
- Erg
- Ets2
- C21-kp
- N143
- Wdr9
- Hmg14
- Wrb
- Stcd1a
- Ib3pal5
- Igs15
- Pcp4
- Dscam
- Bace2
- C21orf11
- Mx2
- Mx1
- Tmprs2

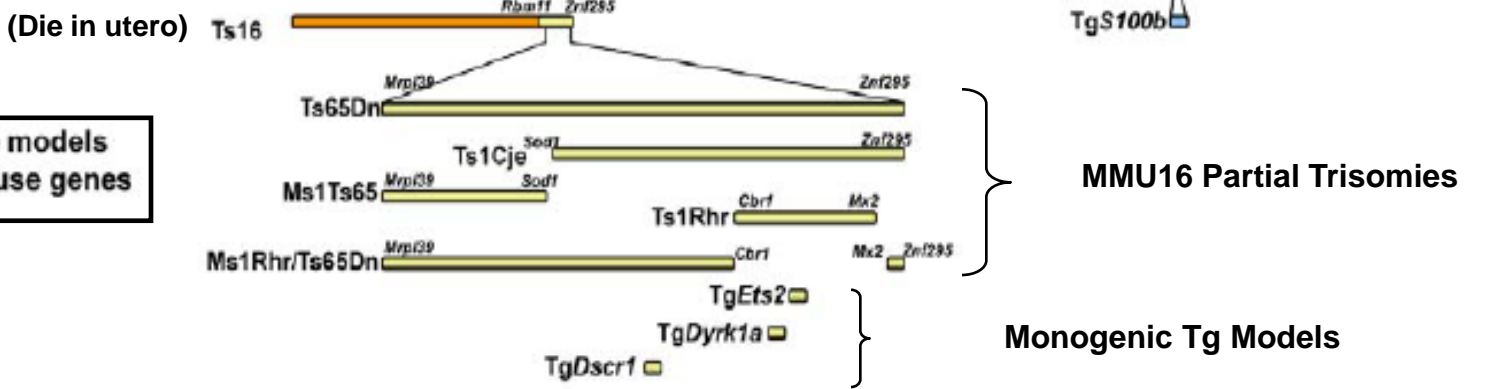
Down syndrome

Mouse models

Mouse models with human genes



Mouse models with mouse genes



4 types de modèles de souris

- Souris transgéniques pour **un** gène humain (TgSOD1, TgDYRK1A, TgAPP)
- Souris transgéniques pour **plusieurs** gènes humains.
- Souris transgéniques pour un **grand nombre** de gènes homologues à ceux du chromosome 21: nommées **souris trisomiques 16 partielles** (54 à 109 gènes homologues à ceux du 21 humain). Et plus récemment trisomiques 17 et 10 partielles
 - Souris comportant le bras long du chromosome 21 (TC1)

Que peut t-on faire avec ces souris

TOUT

- **Des études de comportement et de mémorisation de tâches** (piscine de Morris (MWM), reconnaissance d'objet, marche et équilibre etc)
- **Des études de sommeil** (fragmentation du sommeil)
- **Des études sur la peau, sur l'œil**
- **Des études sur le vieillissement**
- **Des études sur la anomalies du système immunitaire, les leucémies, les cancers etc**
- **Des études pharmacologiques**

LES ESSAIS CLINIQUES

- **Essai Roche multicentrique** en cours basé sur un médicament ciblant un agoniste du récepteur GABAergique $\alpha 5$ et qui rétablit les fonctions d'apprentissage dans le modèle T65Dn; Phases I et II Ok; résultats phase 3 attendue dans 18 mois
- **Essai EGCG** (extrait de thé vert); inhibiteur de la protéine DyrK1a, rétablit les fonctions d'apprentissage dans plusieurs modèles de souris travaux français).
 - **essai pilote réussi** en Espagne et publié (De la Torre R. et al. 2013)
 - **essai Phase 3 en Espagne terminé**: publication en cours:

LE SOMMEIL (I)

- **1/3 du temps passé à dormir: horloge biologique**
- Le sommeil est indispensable pour l'équilibre et les apprentissages
- Il existe de nombreuses pathologies du sommeil dans la population générale et certaines existent de façon plus fréquente dans la population avec déficience intellectuelle
 - apnées,
 - fragmentation du sommeil
 - SDB (Défaut de respiration)

LE SOMMEIL (II)

- Les anomalies du sommeil peuvent perturber les acquisitions et le fonctionnement diurne de la personne mais **aussi toutes les fonctions chronobiologiques qui se passent pendant le sommeil!!**
- Ces perturbations sont:
 - somnolence diurne, fatigue, coups de pompe,
 - baisse de vigilance
 - mauvaise humeur
 - trouble de l'appétit
 - troubles gastro-intestinaux
 - céphalées

CARACTÉRISTIQUES DU SOMMEIL (III)

- la fréquence,
- l'amplitude
- la morphologie des enregistrements de:
 - 1) EEG (Electro-EncephoGraphe):
mesure de l'activité du cerveau
 - 2) EMG (Electro-MusculoGraphe):
mesure des mouvements
 - 3) EOG (Electro-OculoGraphe):
mesure de l'activité oculaire

Etudes de sommeil

1935 EEG



1936 EEG



1961 EEG



1964 EEG



2000



Poisson zèbre 2001



C. elegans 2008



Differentes phases du sommeil chez les humains

Sommeil lent: SWS (*Slow wave sleep*) , ***NREM*** (*non-rapid eye movement sleep*)

- Relaxation des muscles et des yeux
- diminution du rythme cardiaque,
- Diminution de la pression sanguine
- Diminution de la température corporelle

Sommeil Paradoxal: PS ou REM (*Rapid eye movement sleep*)

- Muscles presque paralysés (sauf ceux de la respiration)
- C'est la période du rêve et d'activité intense du cerveau

Cycles alternés de SWS et REM d'environ 90mn tout au long de la nuit

Les fréquences

- La fréquence de l' EEG est définie par le nombre de cycles par seconde des différentes ondes :

alpha (α): 8-13 Hz; beta (β): ≥ 13 Hz;

Delta (δ): ≤ 4 Hz; Theta (τ): 4-7Hz

Anomalies du sommeil dans la population Générale

- **Insomnie**
- **Apnée obstructive** (5% chez les jeunes puis 20-40 %)
 - Au cours du sommeil, lors du sommeil profond, les muscles respiratoire de la gorge sont plus profonds empêchant la respiration et empêchant d'entrer dans les stades profonds du sommeil lent et provoquant donc les éveils.
 - Tendance à s'endormir dans la journée,
 - Risque d'élévation de la pression sanguine et d'attaque cardiaque.
 - Conséquences dans la croissance et le développement chez l'enfant et l'adolescent
- **Anomalies de la respiration** ou SDBS
(*Sleep Disordered Breathing Symptom*)
- **Anomalies REM**
 - Absence de paralysie des muscles pendant le REM

AOS (en anglais OSA)

- **Définition:** Episodes avec des obstructions partielles ou complète des voies respiratoires; l'OSA est caractérisé par le nombre d'apnées obstructives (l'index d'obstruction:OI)

normal	1
anormal léger	1-5
anormal modéré	5-15
anormal sévère	15

- **Causes:**

- **glossoptose** c'est-à-dire le fait qu'au cours du sommeil la langue se déplace vers le fond de la cavité buccale et se met contre l'arrière du pharynx; cela conduit à l'obstruction des voies respiratoires et une désaturation de l'oxygène.

- **Hypertrophie des amygdales et des végétations**

Conséquences physiologiques de l'OSA

(I)

- de **l'hypoxie**: diminution du niveau d'oxygène; danger pour le coeur mais aussi pour le cerveau!!
- de **l'hypercarbémie**: augmentation du dioxyde de carbone (composé très toxique)
- des **problèmes cardiaques**: variabilité du rythme
- de **l'hypertension**

Conséquences cognitives et comportementales (II)

- Sur le plan cognitif:
 - somnolence, coups de pompe
 - défauts d'attention, de concentration, de mémorisation,
 - défauts de capacités motrices en particulier de motricité fine
- Sur le plan comportemental:
 - Refus de se coucher
 - Hyperactivité
 - Comportement agressif

Sommeil et Trisomie 21

- **Etudes anciennes et récentes:**

Jouvet M. et al. 1967, Levanon et al 1999, ; Ferri R. et al. 1998, 2008, 2009, 2011 ; Schott S. et al. 2004, 2006, 2007, 2008; Alvarez-Sala JL 2003; Solowiej E. et al. 2005; Richmond et al. 2007; Hill et al. 2008; Carter et al. 2008; Miano S. et al. 2008; Chen et al. 2013; Ashworth A. et al. 2013; Fernandez F. and Edgin JO 2013

- **Les anomalies:**

- **OSA**
- **Fragmentation du sommeil; microstructure**
- **Anomalies de respiration au cours du sommeil**

Enregistrement du Sommeil

Patients de la cohorte grenobloise (22 hommes de 22 ans)

	Contrôles	DS
Indice d'Apnée	0.2 ± 0.1	7.0 ± 2.5^{***}
Indice d'Apnée incomplète	9.9 ± 0.1	40.9 ± 8.0^{***}
SaO ₂	97.5 ± 0.2	94.3 ± 0.4^{***}
Temps de SaO ₂ < 90%	0.0 ± 0.0	2.5 ± 1.1^{***}

***** P < 0.05;**

***** P < 0.001**

Habitudes de Sommeil

Etude récente comparant témoins et DS
(Carter M. et al 2008 Southampton)

	DS 4-12 ans	DS \geq 13 ans	Contrôles 4-12 ans
Nombres de sujets	24	16	371
Refus de se coucher	9.75 \pm 1.5	9.13 \pm 1.6	7.06 \pm 1.89
Durée du sommeil	3.88 \pm 1.6	4.25 \pm 1.8	3.41 \pm 0.93
Eveils au cours de la nuit	5.75 \pm 1.9	4.44 \pm 1.8	3.51 \pm 0.85
SDB	5.75 \pm 2.0	5.38 \pm 2.0	3.24 \pm 0,63
Tendance à dormir le jour	15.2 \pm 4.2	15.2 \pm 3,4	9.64 \pm 2.80

Screening for Obstructive Sleep Apnea in Children with Down Syndrome

Sandi C. Lin et al. (Australie) J Pediatr **2014**;165:117-22).

- The 98 children (46 females, 52 males) had mean age of 6.2 years (range, 0.3-16.9 years).
- Fourteen children had primary snoring, and 34 had OSA (9 mild, 7 moderate, and 19 severe).
- Children with Down syndrome had more severe OSA compared with 278 typically developing children referred in 2012.
- Symptom scores were not different between the matched groups.
- **Those with Down syndrome had a higher average pCO₂ during sleep (P = .03) and worse McGill oximetry scores.**
- **Referred children with DS had more severe OSA than referred TD children,** suggesting a relative reluctance by parents or doctors to investigate symptoms of OSA in children with Down syndrome.
- **These findings highlight the need for formal screening tools for OSA in children with Down syndrome to improve detection of the condition in this high-risk group.**

Deux études françaises récentes sur Apnées obstructives

A) Étude de B. De Freminville (St Etienne) et collègues (Lyon, Grenoble)

Inclusion souhaitée de 60 adultes (40 St Etienne et 20 Grenoble) et 60 enfants de plus de 2 ans (20 Lyon, 20 Grenoble et 20 St Etienne)

B) Etude V. Attali (Hôpital de la Salpêtrière, Paris) :

31adultes T21 (11F et 20H) (33.7+/-13.6 et contrôles

Résultats: IAH 37 chez T21 versus 5 chez contrôles

Après PAP pour 15 patients; 8/15 suivent correctement le traitement et 6/8 ont une amélioration (moins de fatigue, plus de présence et de vivacité

Caractéristiques des apnées dans la population avec trisomie 21 (I)

- **Fréquence très élevée (40-60%)** suivant les études
- **FACTEURS de RISQUES**
- l'obstruction peut se faire à plusieurs niveaux
 - au niveau des amygdales et des végétations
 - épaissement et allongement du palais obstruant le nasopharynx
 - la langue tombante en arrière et obstruant les voies respiratoire
 - petite taille du pharynx et son affaissement
- **La présence des apnées dans la population avec T21 induit une augmentation significative des basses et très basses fréquences du rythme cardiaque (Ferri et al.1998)**

Conséquences des apnées du sommeil dans la population avec T21

- Fatigue diurne, coups de pompe, endormissement
- Diminution activité physique,
- Hypertension artérielle
- Perturbations cognitives: mémoire, apprentissages scolaires
- Troubles du comportement: somnolence diurne, troubles de l'humeur, difficultés d'attention, impulsivité
- Résistance au coucher,
- **Modification de la courbe staturo-pondérale**

Caractéristiques du sommeil autres que les apnées

- **Fragmentation : éveils fréquents non liés aux apnées** (*Levanon et al. 1999*) et études plus récentes
 - **SWS/NREM** ↓
 - paradoxical sleep : **PS/REM** ↓
 - **undifferential sleep** ↑
 - **oculomotor frequencies** ↓
 - **les fréquences faibles** ↑ (*fonction sympathique*)
 - **les fréquences élevées** ↓ (*activité vagale*)
- **Dans les périodes sans apnées**
 - ↑ des faibles fréquences (fonction sympathique)
 - ↓ des hautes fréquence (fonction vagale)

Ces caractéristiques laissent penser à un mauvais fonctionnement du tronc cérébral

Aspects biochimiques et sommeil

- On commence à connaître **certaines molécules et circuits** neurologiques impliqués dans le sommeil (neurotransmetteurs: **GABA, NGF**, Acétylcholine et son récepteur, NO et le stress oxydant)
- **Certaines de ces molécules pourraient être impliquées à la fois dans les déficits cognitifs et dans les anomalies du sommeil**

Réseaux de neurotransmetteurs impliqués dans le sommeil et l'éveil

- Cholinergiques: l'acetylcholine est essentielle pour les neurones au cours du REM et de l'éveil
- GABAergiques: ↑ during REM
- Histaminergiques: actif lors de l'éveil et est impliqué lors des réveils
- Serotoninergiques: il est peu important lors du NREM et minimal en REM. Très bas en cas de dépression. Importance de la mesure du relargage de la sérotonine
- Plusieurs autres spécifiques de certains neurones

Melanin-concentrating hormone control of sleep–wake behavior

Table 2

Activity of MCHergic, orexinergic, GABAergic, aminergic and cholinergic neurons involved in the regulation of the sleep–wake cycle.

Neurotransmitter system	W	SWS	REMS	Ref.
MCHergic (lateral hypothalamus and zona incerta)	Lowest	Lower	Highest	28
Orexinergic (postero-lateral hypothalamus)	Highest (active W)	Lower	Lowest	26
GABAergic and Galaninergic, (ventrolateral preoptic area)	Lower	Higher	Higher	31
Serotonergic (dorsal and median raphe nuclei)	Highest	Lower	Lowest	32
Noradrenergic (locus coeruleus)	Highest	Lower	Lowest	33
Histaminergic (tuberomammillary nucleus)	Highest	Lower	Lowest	34
Cholinergic (pedunculo pontine and laterodorsal tegmental nuclei, basal forebrain)	High	Low	High	35

GABA, γ -aminobutyric acid; MCH, melanin-concentrating hormone; REMS, rapid eye movement sleep; SWS, slow wave sleep; W, wakefulness.

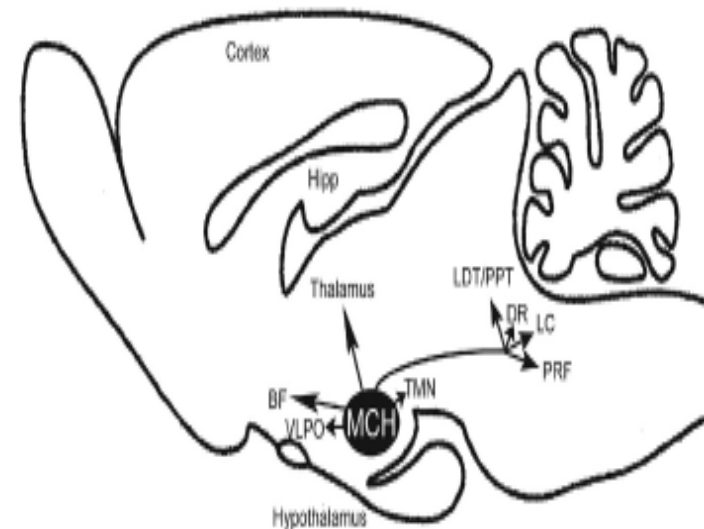
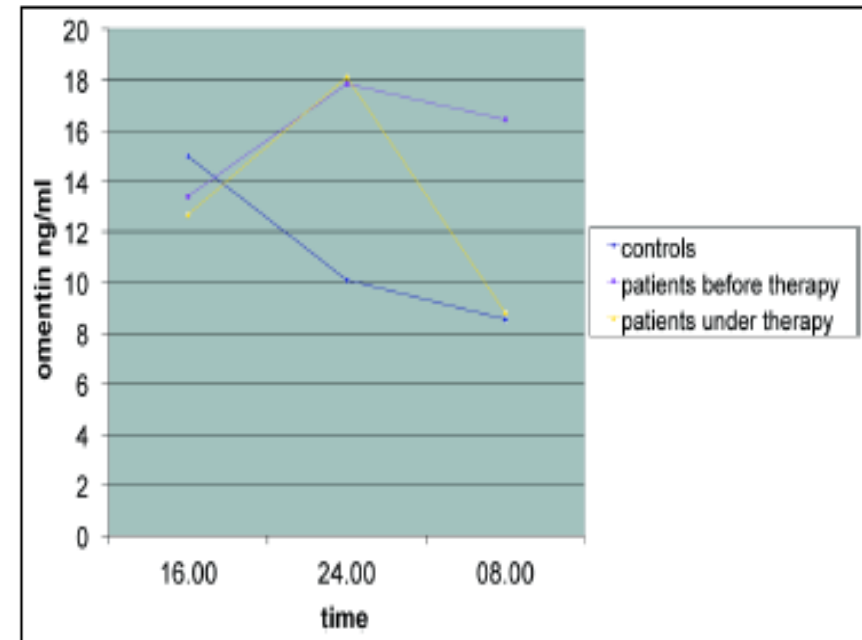
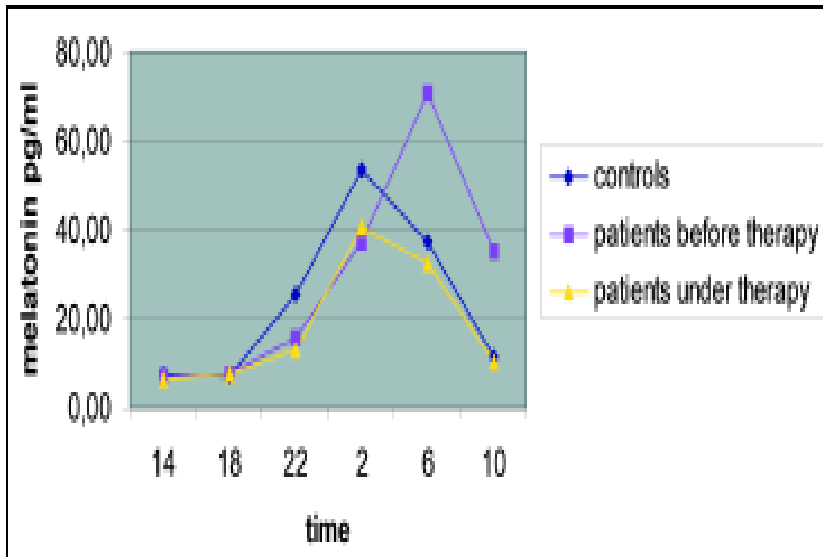


Fig. 1. - Main neuroanatomical structures that receive afferent projections from melanin-concentrating hormone neurons located in the lateral hypothalamus and incerto-hypothalamic area in the rat. Abbreviations: BF, basal forebrain; DR, dorsal raphe nucleus; Hipp, hippocampus; LC, locus coeruleus; LDT/PPT, laterodorsal and pedunculopontine tegmental nuclei; MCH, melanin-concentrating hormone; PRF, peduncular reticular formation; TMN, tuberomammillary nucleus; VLPO, ventrolateral preoptic area.

MELATONIN AND OMENTIN: INFLUENCE FACTORS IN THE OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA SYNDROME?

S. ZIRLIK et al., JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY 2013, 64, 3, 353-360



Metabolisme , sommeil et molécules du chromosome 21

- Le cerveau a besoin presque exclusivement de glucose comme source d'énergie. Le glucose est transporté du sang vers les neurones et les cellules gliales par des transporteurs dont l'un est sur le chromosome 21 (***glut1***).
- Certains régulateurs du métabolisme du **Calcium** sont modifiés au cours du sommeil (de nombreux gènes du chromosome 21 sont liés au calcium : ***Dyrk1a, PCP4***)
- **L'Adenosine** est impliqué entre autres, comme modulateur au niveau synaptique, comme neuroprotecteur contre l'hypoxie et dans le sommeil.
- Le métabolisme du **cholesterol** est connecté à certains gènes ***Ts21***

Sommeil dans des modèles animaux de trisomie 21?

- Souris Transgéniques pour un gène: SOD1, APP (Thèse de Damien Colas à Lyon sur nos modèles)
- Souris transgéniques pour le gène Dyrk1a
- Souris trisomiques 16 partielles (travaux de D. Colas aux USA): augmentation de l'éveil au détriment des périodes de NREM; les défauts d'apprentissages de ces souris peuvent être réversés par le PTX

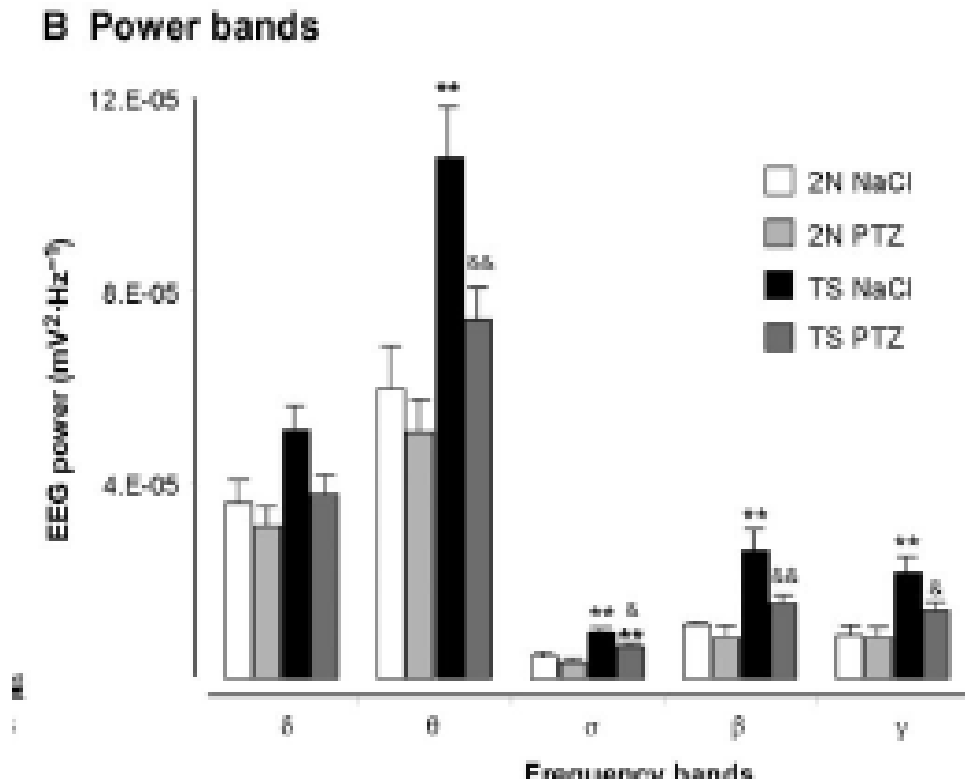
Adaptive and pathological inhibition of neuroplasticity associated with circadian rhythms and sleep.

Colas D et al. Behav Neurosci. 2014; 128(3):273-82

- Dans cet article les auteurs présentent des données montrant que si on traite les cas de déficience intellectuelle de façon à réduire l'excès d'inhibition GABAergique par des inhibiteurs de récepteurs au GABA, on peut réverser en partie la déficience. Mais fait remarquable, l'efficacité du traitement dépend du sommeil!!!
- **D'où l'hypothèse qu'il existe une fonction du système circadien qui réduit la neuroplasticité dans la phase de sommeil où se font les processus de consolidation de la mémoire**

Short Term treatment with the GABAA receptor antagonist PTZ produces a sustained pro-cognitive benefit in a mouse of DS

Colas D et al. British J. of Pharmacol 2013; 169:263-273



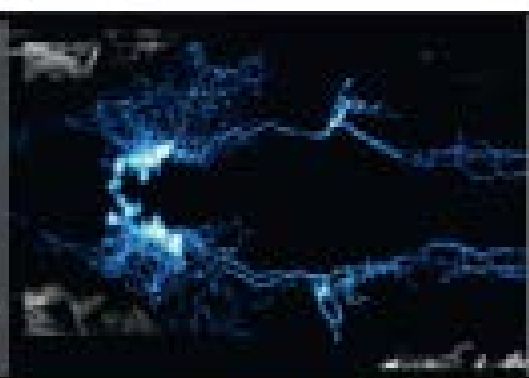
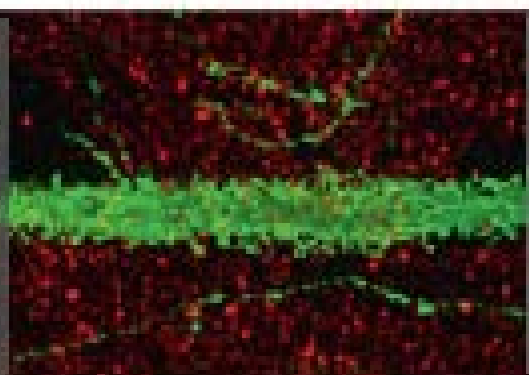
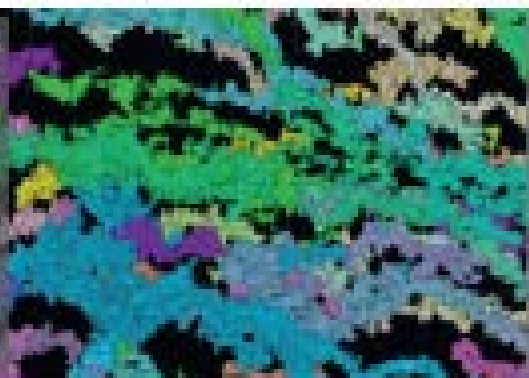
L'effet du PTZ n'a lieu que lors de la période de repos de la souris

Exemples de travaux sur la fragmentation du sommeil chez l'animal(I)

- Etudes chez les souris ont permis de montrer:
 - Défauts de mémorisation
 - Suppression de la plasticité hippocampique
 - Dépletion en glycogène
 - Augmentation du stress oxydant (McEwen BS 2006; Guzman-Marin R. 2006)
 - **Implication du système_hypocretin** (Zhang S. et al 2007) et du système GABA (Hamet P. 2006)
- Des anomalies du sommeil ont été montrées chez les personnes atteintes **d'autisme**; des rats exposés à l'acide valproïque montrent le même type d'anomalies; et un défaut du système serotoninergique a pu être mis en évidence (Tsujino N. et al. 2007)

Today

Tomorrow

(a)	 <p>Two-photon confocal</p>	<p>Synaptic puncta in <i>Drosophila</i> and zebrafish varies in accordance with sleep and the circadian rhythm [82-84]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Live imaging of spines and synaptic markers in mammals • Single neuron and network analysis of neuronal function during sleep and wake using Ca^{2+} imaging
(b)	 <p>Array tomography</p>	<p>N/A</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Characterization of sleep modulation across specific synapse subpopulation • Region-specific changes in synapse density and composition
(c)	 <p>STORM/ PALM, STED</p>	<p>N/A</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Subsynaptic analysis of changes in channel and protein kinases in sleep and wake • Causal molecular mechanism for synaptic modification in sleep, and whether it is strictly different from wake

	ASD	Fragile X	Rett Syndrome	PWS	Williams Syndrome	Down Syndrome
Prevalence	1/88 4,6M/1F	1/4000 M	1/15000 F	1/20000	1/7500	1/1000 2M/1F
Cause génétique	multiple	FMRP	<i>MEPC2</i> muté	Perte de 15q11-13	Perte de 7q11-23	
% Sleep disturbancies	50-85%	75%				70-90
Total sleep	↘	↘	N		↘	↘
Sleep latency	↗	↗	↗	↘	↗	
	↘		↗		↘	↗
NREM (N1)	↗	↗				↗
SWS	↘		↗	↘	↗	↘/↗
REM latency	↘		N	↘		↗
REM sleep	↘		↘		↘	↘
Daytime sleepness		++	++	+++	+++	+++
Sleep apnea						+++
Disordered sleep	+	+			-	++

Table 3. Summary of molecular, synaptic and sleep deficits in various neurodevelopmental and neurodegenerative diseases

Disease family	Candidate genes	Pathway	Plasticity mechanism	Animal models	Sleep abnormalities
Alzheimer's disease	<i>APP</i>	A β accumulation	LTP/LTD, synapse maintenance	TgAPP	Sleep fragmentation, reduced SWS, slower EEG frequency
Angelman syndrome	<i>Uba3a</i>	Ubiquitination	Activity-dependent synaptic proteolysis, LTP	<i>Uba3a</i> ^{tm-p+}	Insomnia, reduced REMS %, circadian homeostasis
Fragile X syndrome	<i>FMR1</i>	RNA-binding	Activity-dependent synaptogenesis	<i>FMR1</i> KO	Loss of circadian rhythm
Rett syndrome	<i>MeCP2</i>	Epigenetic regulator	Activity-dependent synaptic homeostasis	N/A	

Trisomie 21 et syndrome de Williams

1576

A. Ashworth et al./Research in Developmental Disabilities 34 (2013) 1572–1580

Table 3
Group mean scores and group differences using ANOVA on selected actigraphy variables.

	TD (n=51)	DS (n=22)	WS (n=24)	F	p
Bed time (hh:mm)	21:32 (00:39)	20:30 (00:37)	20:52 (00:37)	22.04	<.001 ^{††}
Time in bed (hh:mm)	10:09 (00:34)	10:36 (00:39)	10:15 (00:48)	3.65	.03 [*]
Sleep latency (hh:mm)	00:25 (00:11)	00:23 (00:16)	00:48 (00:37)	10.70	.02 ^{††}
Assumed sleep time (hh:mm)	09:31 (00:33)	10:06 (00:43)	09:18 (1:00)	7.35	.001 ^{††}
Actual sleep time (hh:mm)	08:22 (00:32)	08:22 (00:50)	08:16 (00:53)	.19	.83
Night wakings	31.53 (7.74)	39.50 (9.19)	27.41 (5.98)	14.70	<.001 ^{††}
Wake after sleep onset (hh:mm)	01:07 (00:22)	01:43 (00:33)	1:02 (00:22)	20.02	<.001 ^{††}
Sleep efficiency (%)	87.86 (3.81)	82.99 (5.45)	88.93 (3.38)	3.67	<.001 ^{††}
Moving time (%)	13.89 (3.20)	20.47 (5.00)	13.81 (3.25)	26.98	<.001 ^{††}
Fragmentation	28.93 (7.09)	41.76 (8.74)	30.76 (7.02)	23.08	<.001 ^{††}

Significant problems are highlighted in bold.

* Significant difference between TD and DS ($p < .05$).

† Significant difference between TD and WS ($p < .05$).

†† Significant difference between DS and WS ($p < .05$).

Table 4

Group mean scores and group differences using ANOVA on CSHQ.

Subscale (possible score range)	TD (n = 47)	DS (n = 20)	WS (n = 24)	F	p
Bedtime resistance (6–18)	7.00 (1.67)	8.55 (2.48)	7.21 (1.44)	5.18	.05 ^c
Sleep onset delay (1–3)	1.35 (.48)	1.55 (.76)	1.83 (.76)	4.47	.03 ^b
Sleep duration (3–9)	3.70 (1.15)	4.85 (1.81)	4.71 (1.73)	5.70	.01 ^{a,d}
Sleep anxiety (4–12)	5.11 (1.28)	6.25 (1.33)	5.08 (1.98)	4.49	.01 ^{a,d}
Night wakings (3–9)	3.38 (.61)	6.35 (1.73)	5.25 (1.99)	45.21	<.001 ^{a,d}
Pan-somnias (7–21)	8.87 (1.45)	10.40 (2.30)	9.29 (1.55)	5.66	.01 ^a
Sleep disordered breathing (3–9)	3.20 (.46)	5.45 (1.64)	3.63 (1.10)	34.95	<.001 ^{a,d}
Daytime sleepiness (8–24)	11.67 (2.51)	12.45 (2.83)	11.75 (2.98)	.64	.51
Total score (33–99)	42.67 (5.38)	52.90 (7.57)	46.50 (7.55)	18.23	<.001 ^{a,d}

MELATONIN AND OMENTIN: INFLUENCE FACTORS IN THE OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA SYNDROME?

J PHYS AND PHARMACOL 2013, 64, 3, 353-360

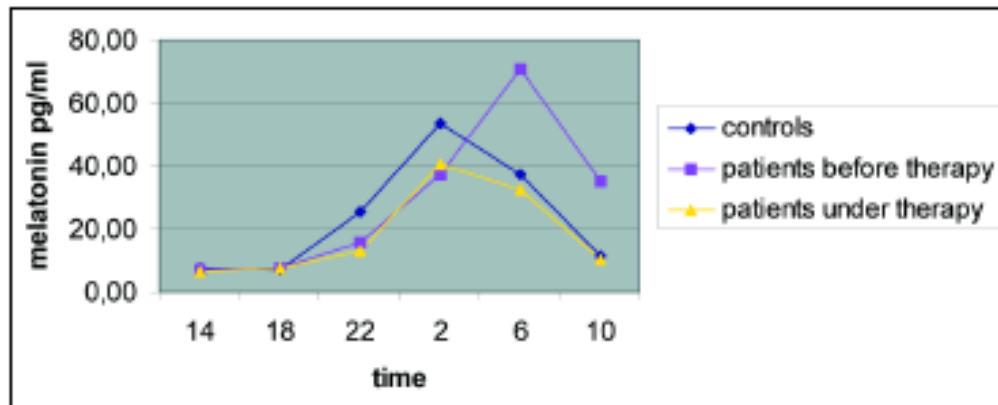


Fig. 1. Plasma melatonin levels of the patients and the controls before and under CPAP therapy. Blue - controls; yellow - patients under three months of CPAP therapy; pink - patients at diagnosis without any therapy; initially patients showed a later melatonin peak at 6 a.m. in contrast to controls (they peaked at 2 a.m.); this partially normalized under CPAP therapy.

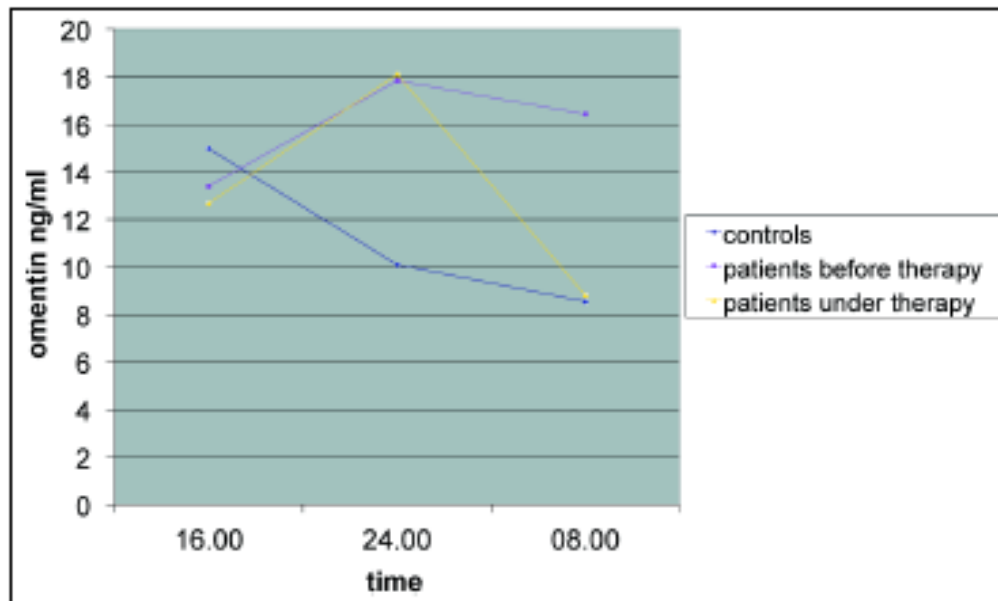


Fig. 2. Plasma omentin-1 levels (ng/ml) of the patients and the controls before and under CPAP therapy. Blue - controls; yellow - patients under three months of CPAP therapy; pink - patients at diagnosis without any therapy; patients at the beginning showed partially higher omentin-1 levels than controls; this observation "normalized" under CPAP at 8 a.m.

Atypical sleep architecture and the autism phenotype

Elyse Limoges Brain (2005), 128, 1049–1061

Table 2 Sleep habits questionnaire measures in ASD participants versus comparison participants (mean \pm SEM)

Sleep parameters	Controls (n = 78)	ASD (n = 27)	HFA (n = 11)	Asperger syndrome (n = 16)	Controls versus ASD <i>P</i>	HFA versus Asperger syndrome <i>P</i>
Sleep initiation and continuity						
Sleep onset latency (SOL) ^a (min)	15.46 \pm 1.01	31.79 \pm 4.32	30.03 \pm 5.43	33.00 \pm 6.38	0.001	ns
SOL >30 min ^b (nights/week)	1.17 \pm 0.15	2.81 \pm 0.44	2.55 \pm 0.64	3.00 \pm 0.62	0.00005	ns
Nocturnal awakenings ^b (no.)	0.95 \pm 0.11	1.46 \pm 0.25	1.27 \pm 0.30	1.62 \pm 0.39	0.006	ns
Nocturnal awakenings ^a (min)	4.49 \pm 1.11	12.83 \pm 2.93	8.91 \pm 2.72	16.15 \pm 4.81	0.01	ns
Total sleep time ^a (h)	8.28 \pm 0.11	8.55 \pm 0.23	8.30 \pm 0.26	8.75 \pm 0.36	ns	ns
Sleep efficiency ^a (%)	99.08 \pm 0.23	97.57 \pm 0.57	98.30 \pm 0.50	96.94 \pm 0.95	0.02	ns
Sleep-wake schedule						
Bedtime (weekdays) ^a (clock hour)	11.32 \pm 0.10	10.24 \pm 0.27	10.16 \pm 0.37	10.29 \pm 0.38	0.001	ns
Rise time (weekdays) ^a (clock hour)	7.78 \pm 0.14	7.12 \pm 0.28	6.88 \pm 0.30	7.29 \pm 0.43	0.03	ns
Bedtime (weekend) ^a (clock hour)	12.84 \pm 0.14	11.58 \pm 0.32	11.33 \pm 0.47	11.75 \pm 0.45	0.001	ns
Rise time (weekend) ^a (clock hour)	9.74 \pm 0.14	9.42 \pm 0.27	8.87 \pm 0.41	9.79 \pm 0.33	ns	ns
Bedtime shift ^a	1.53 \pm 0.14	1.34 \pm 0.16	1.17 \pm 0.24	1.46 \pm 0.21	ns	ns
Rise time shift ^a	1.96 \pm 0.16	2.29 \pm 0.31	1.99 \pm 0.49	2.49 \pm 0.39	ns	ns
Time in bed ^a (weekdays) (hours)	8.47 \pm 0.12	8.89 \pm 0.28	8.72 \pm 0.42	9.00 \pm 0.38	ns	ns
Time in bed ^a (weekend) (hours)	8.89 \pm 0.13	9.84 \pm 0.24	9.55 \pm 0.33	10.04 \pm 0.33	0.001	ns
Naps (weekdays) ^b (no.)	0.17 \pm 0.04	0.24 \pm 0.09	0.27 \pm 0.14	0.21 \pm 0.11	ns	ns
Naps (weekend) ^b (no.)	0.19 \pm 0.05	0.24 \pm 0.09	0.27 \pm 0.14	0.21 \pm 0.11	ns	ns
Qualitative perception						
Feeling of restfulness ^b (1 = min.; 4 = max)	2.97 \pm 0.07	3.19 \pm 0.13	3.00 \pm 0.19	3.31 \pm 0.18	ns	ns
Sleep satisfaction ^b (yes = 1; no = 0)	0.84 \pm 0.04	0.92 \pm 0.05	1.00 \pm 0.00	0.87 \pm 0.09	ns	ns

^aStudent's *t*-test; ^bPearson's χ^2 -test. *P* values between 0.06 and 0.09 are shown as an indicator of tendencies. ns = not significant.

Mélatonine et Spectre autistique

- Etude placébo contrôlée en double aveugle (Garstang J. et al. 2006) **amélioration du sommeil**
- Étude ouverte avec différentes doses (Anderson IM et al. (2008) **amélioration au bout d'un mois de traitement et cela pour plusieurs mois**
- Etude japonaise (Kawabe K et al. 2014) avec le Ramelteon (agoniste du récepteur à la mélatonine) avec 2mg/jour à 10pm sur 3 cas 2 garçons de 9 et 11 ans et une fille de 12 ans avec 8mg/jour. Dans les trois cas **amélioration du sommeil mais aussi de l'attention à l'école et de l'humeur et ce sur plusieurs mois etc!!!!**

Sleep and spectre autistique

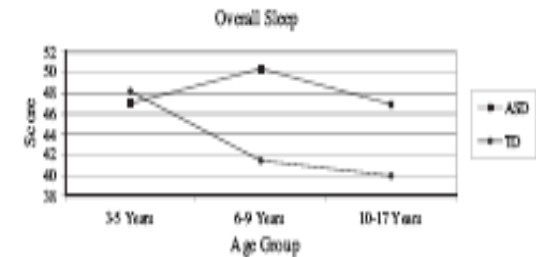
Table 2

Comparisons on CSHQ overall and subscales across ASD and TD with ages combined.

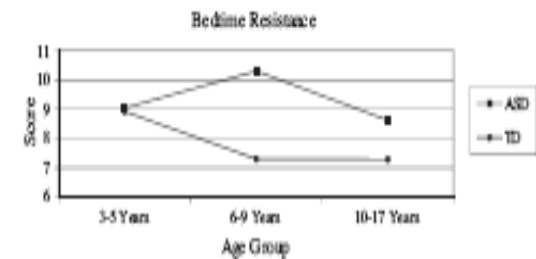
	ASD (n=108)	TD (n=102)
Overall	48.83 (9.68)	42.80 (7.58)**
Bedtime Resistance	9.63 (3.05)	7.67 (2.21)**
Sleep Onset Delay	1.94 (0.74)	1.38 (0.60)**
Sleep Duration	4.96 (1.94)	3.87 (1.40)**
Sleep Anxiety	6.67 (2.24)	5.38 (1.78)**
Night Wakings	4.72 (1.77)	3.77 (1.23)**
Painsoanias	9.50 (2.48)	8.86 (2.04)
Sleep Disordered Breathing	3.87 (1.42)	3.42 (0.80)*
Daytime Sleepiness	10.88 (3.46)	10.99 (2.81)

* $p < .05$.

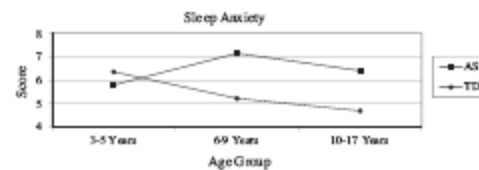
** $p < .01$.



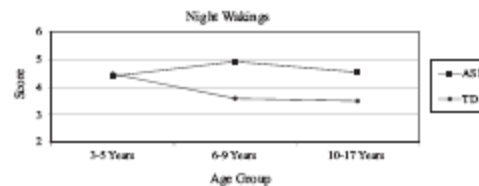
Graph 1. Significant interaction on CSHQ Total scores for group-type by age-group.



Graph 2. Significant interaction on Bedtime Resistance for group-type by age-group.



Graph 3. Significant interaction on Sleep Anxiety for group-type by age-group.



Graph 4. Significant interaction on Night Wakings for group-type by age-group.

Mélatonine et Trisomie 21

- Dans les modèles animaux (trisomie 16 partielles): deux études espagnoles de l'équipe de Noémi Rueda J. Pineal res. 2013 et 2014. Ces études démontrent que la mélatonine a un effet de normalisation des anomalies électrophysiologiques et neuromorphologiques suggérant que ce peut être un traitement d'avenir en particulier pour les symptômes de détérioration en fonction de l'âge mais aucune étude de sommeil n' a été réalisée!!

Conclusions

- **Des problèmes de sommeil dans toutes les pathologies neurodéveloppementales**
- **Des études sont nécessaires à la fois chez l'homme et dans les modèles animaux pour mieux comprendre sur le plan moléculaire les déficits communs et spécifiques**
- **Des études systématiques de production de mélatonine et d'orexigène et autres sont nécessaires**
- **En ce qui concerne la trisomie 21: les problèmes de sommeil sont quasi présent à 100% mais c'est le seul syndrome pour lequel les apnées du sommeil sont présentes et peuvent être traitées mais seulement très récemment et pour un tout petit nombre!!**