



HAL
open science

Association entre les consommations quotidiennes de café, de tabac, d'alcool et le cycle veille/sommeil : une étude exploratoire en actimétrie dans les troubles bipolaires

Grégory Gross

► **To cite this version:**

Grégory Gross. Association entre les consommations quotidiennes de café, de tabac, d'alcool et le cycle veille/sommeil : une étude exploratoire en actimétrie dans les troubles bipolaires. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298370

HAL Id: hal-03298370

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298370v1>

Submitted on 10 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Grégory GROSS

le 16 octobre 2019 à Nancy

**Association entre les consommations quotidiennes de café,
de tabac, d'alcool et le cycle veille/sommeil : une étude
exploratoire en actimétrie dans les troubles bipolaires**

Composition du jury :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre KAHN	Président
Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN	Juge
Monsieur le Professeur Vincent LAPRÉVOTE	Juge
Monsieur le Professeur Bruno ÉTAIN	Juge et Directeur



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Pr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BÉNÉTOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Héléne JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteure Kénora CHAU

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996) *Université de
Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre KAHN, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Psychiatrie,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie pour vos précieux conseils, pour m'avoir accueilli et encadré au sein de votre service ainsi que pour votre bienveillance et votre enseignement à travers le partage de votre savoir et votre expérience clinique. Vous m'avez ainsi transmis votre passion pour les troubles de l'humeur.

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée et votre soutien constant tout au long de mon internat. Vous m'avez donné l'opportunité de réaliser un Master 2 au sein de l'équipe de recherche du Professeur Frank BELLIVIER qui fut une année passionnante et enrichissante tant professionnellement qu'humainement. Cette thèse n'aurait pas été possible sans vous.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Psychiatrie,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements pour votre soutien dans les différents projets qui ont ponctué mon internat, notre collaboration dans le cadre de mes responsabilités associatives ainsi que pour la confiance que vous m'avez témoignée pour l'avenir. J'ai conscience de l'honneur de travailler à vos côtés et d'avoir beaucoup à apprendre de votre expérience.

Soyez assuré de mon respect et de ma reconnaissance.

*A Monsieur le Professeur Vincent LAPRÉVOTE, Professeur des Universités - Praticien
Hospitalier de Psychiatrie,*

Vous avez accepté de participer au jury de cette thèse et j'en suis très honoré.

*Je vous remercie vivement de l'intérêt que vous avez manifesté pour mon travail ainsi que pour
votre enseignement, vos conseils et votre soutien constant au cours de mon internat.*

Soyez assuré de mon respect et de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Bruno ÉTAIN, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Psychiatrie,

Vous m'avez donné la chance de pouvoir réaliser ce travail de thèse sous votre direction.

Je tiens à vous remercier pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant de diriger mon travail de Master 2 puis ma thèse d'exercice. Merci de m'avoir guidé durant chacune des étapes de ce travail et pour votre rigueur scientifique. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci de m'avoir transmis votre goût de la recherche et permis de découvrir et de me passionner pour les rythmes circadiens et le sommeil, tout particulièrement dans les troubles bipolaires.

Je tiens également à vous remercier pour votre patience, votre bienveillance ainsi que votre disponibilité et réactivité dont vous faites preuve en toutes circonstances.

Trouvez ici le témoignage de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Frank BELLIVIER, pour m'avoir accueilli au sein de votre équipe de recherche, pour votre confiance, vos remarques et conseils d'une grande pertinence. Veuillez recevoir ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Cynthia MARIE-CLAIRE, pour ton accueil chaleureux au sein de ton équipe de recherche, ta grande qualité d'encadrement, ta bienveillance et ta bonne humeur.

A Monsieur le Professeur Jean-Louis LAPLANCHE, pour votre accueil au sein de votre unité de recherche au cours de mon Master 2, et votre bienveillance.

A Monsieur le Professeur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT pour m'avoir initié au monde de la recherche et donné l'envie de poursuivre dans cette voie.

A l'ensemble des médecins remarquables que j'ai rencontré et côtoyé au cours de mon internat. A ceux qui m'ont transmis leur enseignement théorique et qui ont nourri entre autres ma passion pour la psychopharmacologie, la Psychiatrie de la Personne Agée, les techniques de neurostimulation et le sommeil, mais surtout à ceux avec qui j'ai eu la chance de travailler, qui m'ont tant appris et qui ont accepté de partager leur expérience clinique avec moi. Je pense en particulier aux Professeurs Bernard Kabuth, Frédéric Limosin, Emmanuel Poulet, Patrice Bourgin ainsi qu'aux Docteurs Thierry Montaut, Pierrette Witkowski, Pascal Le Vaou, Tatiana Onéa, Michel Blanc, Éric Claudot, Roxana Andone, Renée Savonniere, Bruno Bouvel, Jean-Pierre Schuster, Étienne Hiegel, Carole Girard-Reydet, Anne Taillemite, Julie Popieul, Mariana Rabih, Anne Dall'Asta, Alicia Cautenet, Claire Daverdisse, Victoria Maire, Claire Gariot, Sandrine Rouchiche, Ferdinand Nzie-Nzie, Fabienne Ligier, Assia Zerrouk, David Masson, Caroline Pham-Dinh, Pierre-Alexis Geoffroy, Kahina Kecir, Sarah Lopparelli, François Laruelle, François Bourgognon, Aurélie Boulanger. Merci aux Docteurs Bernard Rebois, Bertrand Ducrocq et Véronique Adnet pour m'avoir conforté dans mon choix de

spécialité à mes débuts, au Docteur Olivier Pouclet pour sa confiance et au Docteur Pauline Kieffer pour avoir accepté de diriger mon mémoire de D.E.S., sa bienveillance et son amitié.

A l'ensemble des équipes du service de psychiatrie de l'Hôpital Sainte Blandine, de l'USL6, du Centre Expert Troubles Bipolaires de Nancy, d'ACTiv' au CPN, du Pôle 4, de la Clinique des Addictions, des CMP Winnicott et de Metz-Devant-les-Ponts, de l'Hôpital de Jour de Maizières-lès-Metz au CH de Jury, pour leur accueil, leur sympathie et leur enseignement. Je tiens également à remercier tout particulièrement l'équipe de l'USP6 au CPN pour leur confiance et pour m'avoir donné l'opportunité de proposer une prise en charge par privation totale de sommeil et avance de phase et de m'avoir ainsi permis de vivre cette expérience.

Aux Docteurs Myriam Tadri, Filipe Galvao, Henry Comtet, Ülker Huck-Killic, Julie Teulade et Malik Hamdaoui ainsi qu'à l'ensemble des équipes de l'Equipe Mobile et de Liaison pour Personnes Agées au CPN, de l'Unité Ugo Cerletti au CH Le Vinatier et du Centre des troubles du sommeil - CIRCSom au CHU de Strasbourg, pour leur accueil chaleureux et leur enseignement passionné.

A l'ensemble des membres de l'Unité Inserm UMR-S 1144 et en particulier à Calypso Nepost, Cindie Courtin ainsi qu'au Docteur Aude Jacob pour leur accueil, leur soutien précieux et leur sympathie. Au Docteur Emmanuel Curis pour sa rigueur et son enseignement statistique.

A toute l'équipe du Centre Expert Troubles Bipolaires de l'Hôpital F. Widal, pour leur accueil chaleureux, leur gentillesse et leur aide au quotidien durant mon année de Master 2.

A mes anciens co-externes, co-internes, collègues d'Alipsy et amis qui m'ont accompagné tout au long de mes études. Avec une pensée particulière pour les Docteurs Cyril Husson, Mélanie Milazzo, Justine Merey, Eve Cosker, Baptiste Blanc, Marion Perrin-Payet, Vanessa Wolff, Caroline Hubert-Jacquot, Ophélie Muller, Arthur Lecomte, Julia Maruani, ainsi qu'à Coralie,

Naëva, Marie, Marilou, Armand, Ludovic, PH, Claire, Marion, Mélanie, William, Mathieu, Thomas, Jeanne, Audrey, Laura et sans oublier Cyril, grand ami et compère de la première heure.

Je souhaite exprimer mes sincères remerciements à l'ensemble de mes proches pour leur soutien indéfectible ayant ainsi contribué à l'aboutissement de cette thèse :

A Clémence, ma moitié et mon phare dans cette mer parfois agitée, pour toute ton affection, ta présence au quotidien, ton soutien précieux et surtout ta patience durant ces années d'études.

Merci pour tous nos moments partagés ensemble et ceux à venir...

A mes parents, qui ont toujours cru en moi, pour m'avoir transmis vos valeurs avec beaucoup d'affection, donné les moyens de réussir et mener la vie qui est la mienne. Sans vous rien ne serait ainsi. Merci pour votre écoute constante, vos conseils pertinents et votre soutien inconditionnel.

A mon frère Jonathan, que j'admire énormément et qui me rappelle combien il est important de profiter de la vie. Merci pour ton enthousiasme et ton soutien au cours de toutes ces années.

A ma belle-famille, Claire, Carole et Antoine, qui me soutiennent avec gentillesse.

Je tiens également à remercier l'ensemble des patients ayant accepté de participer à cette étude et l'ayant ainsi rendue possible. Sans oublier, tous les patients rencontrés lors de mes différents stages et lors de mes gardes. Merci pour leur confiance et leur enseignement.

Enfin, pour tous ceux qui m'ont soutenu et accompagné au cours de ces années d'études et qui ne trouveraient pas leurs noms dans cette liste, tout simplement merci.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

1- Introduction générale	- 18 -
1.1 - Introduction.....	- 18 -
1.2 - Généralités sur les rythmes circadiens	- 20 -
1.3 - Le cycle veille/sommeil	- 24 -
1.4 - Actimétrie	- 26 -
1.4.1 - Principes généraux	- 26 -
1.4.2 - Paramètres de sommeil et du rythme veille/sommeil mesurés	- 27 -
1.5 - Anomalies du cycle veille/sommeil dans les troubles bipolaires.....	- 30 -
1.6 - Substances, sommeil et troubles bipolaires	- 33 -
1.6.1 - Troubles bipolaires et comorbidités addictives.....	- 33 -
1.6.2 - Effets du café, du tabac et de l'alcool sur le sommeil.....	- 34 -
1.7 - Rationnel de l'étude	- 36 -
2 - Article de recherche	- 38 -
2.1 - Abstract.....	- 39 -
2.2 - Introduction.....	- 40 -
2.3 - Materials And Methods.....	- 42 -
2.3.1 - Sample.....	- 42 -
2.3.2 - Clinical assessment procedures.....	- 43 -
2.3.3 - Assessment procedures for Sleep/wake patterns	- 43 -
2.3.3.1 - Self-assessment questionnaires	- 43 -

2.3.3.2 - Actigraphy and sleep diary	- 43 -
2.3.4 - Coffee, tobacco and alcohol consumption	- 44 -
2.3.5 - Statistical analysis	- 44 -
2.4 - Results	- 45 -
2.4.1 - Comparisons between groups for the clinical characteristics	- 45 -
2.4.2 - Comparisons between groups for actigraphy measures	- 46 -
2.4.3 - Correlations between daily use of substances and actigraphy measures	- 47 -
2.4.4 - Multivariable analyses	- 48 -
2.5 - Discussion	- 48 -
2.6 - References	- 52 -
2.7 - Supplementary Table 1S	- 56 -
3 – Discussion et perspectives	- 57 -
3.1 - Résultats et hypothèses chronobiologiques	- 57 -
3.2 - Perspectives cliniques	- 60 -
3.3 - Forces et limites de l'étude	- 61 -
4 - Conclusion	- 63 -
5 - Références	- 64 -
6 – Annexes	- 72 -

1- Introduction générale

1.1 - Introduction

Les troubles bipolaires (TB) sont des troubles psychiatriques chroniques et fréquents, pouvant se révéler particulièrement invalidants. Cette maladie a un taux de prévalence au niveau mondiale compris entre 1 à 4%, débute à un âge précoce, c'est-à-dire majoritairement entre 15 et 25 ans et persiste tout au long de la vie des individus atteints (1,2). Les TB se caractérisent par une récurrence d'épisodes thymiques dépressifs (diminution pathologique de l'humeur et de l'énergie), hypomaniaques ou maniaques (augmentation pathologique de l'humeur et de l'énergie), voire mixtes (présence simultanée d'une symptomatologie dépressive et maniaque) (3). Ces épisodes thymiques sont entrecoupés de phases de rémission clinique, dites « euthymiques ». La maladie est associée à un taux élevé de morbi-mortalité et du fait du retentissement fonctionnel important qu'ils induisent, y compris lors des périodes euthymiques, les TB sont à l'origine d'une mauvaise qualité de vie et font partie des dix maladies les plus invalidantes d'après l'OMS (4-6).

Les mécanismes physiopathologiques jouant un rôle dans les TB impliquent l'interaction complexe de multiples facteurs génétiques, physiologiques, psychologiques et environnementaux et restent globalement encore mal connus (7). Néanmoins, les données scientifiques récentes suggèrent l'implication de modèles chronobiologiques dans cette pathologie (8-10). Selon ces modèles, des anomalies du cycle veille/sommeil et des rythmes circadiens seraient associées aux TB. En effet, les perturbations des rythmes circadiens et du sommeil sont observées dans toutes les phases de la maladie, y compris en période de rémission. Il a donc été suggéré que ces anomalies joueraient un rôle crucial dans la pathogenèse et la vulnérabilité aux TB, et apparaissent ainsi comme des marqueurs centraux de la maladie (11-13).

Par ailleurs, les TB s'accompagnent d'une forte comorbidité, notamment addictive (14–16). De nombreuses études ont montré que les sujets souffrant de TB étaient plus à risque de présenter un mésusage ou un trouble de l'usage d'une substance que la population générale. C'est notamment le cas pour l'alcool, le tabac et possiblement le café. Or ces substances ont un retentissement bien connu sur le sommeil et pourraient ainsi déstabiliser les rythmes veille/sommeil des patients atteints de TB (17,18).

Ainsi, il s'avère pertinent de pouvoir s'intéresser aux potentiels effets de l'usage quotidien de ces substances sur les rythmes veille/sommeil des patients souffrant de TB en rémission. L'existence d'une telle association et sa caractérisation permettrait de justifier la mise en œuvre d'actions d'éducation thérapeutique et de prévention dans cette population.

1.2 - Généralités sur les rythmes circadiens

Les rythmes circadiens regroupent un ensemble de phénomènes physiologiques, biologiques et comportementaux ayant une période d'environ 24 heures. On peut citer comme exemple le rythme veille/sommeil, la température centrale, les sécrétions hormonales telles que la mélatonine et le cortisol, la division cellulaire... (19). Afin de pouvoir harmoniser les rythmes de l'ensemble de ces grandes fonctions, celles-ci sont sous le contrôle d'une horloge interne composée d'un réseau d'horloges biologiques ayant une activité rythmique propre, dite endogène, proche de 24 heures (20,21). Ce réseau est organisé autour d'une horloge interne centrale localisée dans les noyaux suprachiasmatiques, à la base de l'hypothalamus antérieur au-dessus du chiasma optique, et de nombreuses horloges périphériques, présentes dans la plupart des tissus de l'organisme, tels que la rétine, le foie, le cœur, etc... (22).

Au niveau moléculaire, la rythmicité endogène de l'horloge est sous tendue par l'expression de gènes circadiens très conservés au cours de l'évolution, appelés « gènes de l'horloge » dont les principaux sont : *BMAL1/2*, *CLOCK*, *PER 1/2* et *CRY 1/2* (23). Leur expression oscille sur un rythme proche de 24 heures et est autorégulée par des boucles complexes de contrôle et de rétrocontrôle positifs et négatifs, transcriptionnels et traductionnels impliquant de nombreuses protéines. Cette régulation moléculaire est présente au niveau des noyaux suprachiasmatiques mais également dans les organes et tissus périphériques, participant ainsi à la régulation de la plupart des processus physiologiques (24,25). Plusieurs études d'association génétique ont suggéré des associations entre des polymorphismes des gènes circadiens et un ensemble de pathologie dont les TB et les addictions (26,27). Les gènes de l'horloge sont en effet considérés comme jouant un rôle dans la vulnérabilité génétique aux TB et pourraient en ce sens avoir un rôle dans leur physiopathologie.

Les différentes horloges biologiques ayant un rythme endogène, c'est-à-dire non imposé par l'environnement, compris entre 23h30 et 24h30, elles doivent par conséquent « être remise à l'heure » quotidiennement pour que leurs activités restent synchronisées avec l'environnement externe et permettre ainsi un fonctionnement optimal des différentes fonctions physiologiques adapté en fonction de cet environnement (Figure 1). Chez les mammifères, cette synchronisation avec le cycle jour/nuit est opérée en grande partie par la lumière (28). Il est actuellement admis que l'information lumineuse responsable de la synchronisation de l'horloge circadienne est médiée par les cellules ganglionnaires à mélanopsine qui sont activées par les photons (29). Il s'agit d'un sous type de cellules photosensibles récemment caractérisées, présentes au niveau de la rétine et impliquées dans un grand nombre de fonctions non-visuelles. Ces cellules envoient des projections axonales vers l'horloge centrale dans les noyaux suprachiasmatiques via les faisceaux rétino-hypothalamiques permettant ainsi à l'horloge centrale de se synchroniser sur le rythme jour/nuit (22). Dans un second temps, l'horloge centrale encode l'information photique sur un plan moléculaire et électrophysiologique puis, par le biais de projections axonales l'information est transmise vers les autres régions cérébrales et notamment vers l'épiphyse (ou glande pinéale) permettant une synchronisation des horloges périphériques. En effet, sous l'influence des noyaux suprachiasmatiques, l'épiphyse va sécréter la mélatonine, un synchronisateur majeur des rythmes circadiens, considérée comme le marqueur de la nuit biologique endogène (30). Cette neurohormone, synthétisée à partir de la sérotonine est sécrétée pendant la nuit et est quasiment indétectable le jour (31).

Il existe par ailleurs d'autres synchronisateurs externes, dits non photiques dont l'importance est mineure par rapport à la lumière et qui agissent principalement sur les horloges périphériques. On peut citer par exemple, l'activité motrice, la température ambiante et la prise alimentaire (32,33). De plus, les rythmes sociaux appelés « Zeitgebers » (donneurs de temps)

sociaux, correspondant aux contraintes liées aux relations interpersonnelles et aux tâches sociales, pourraient également influencer les rythmes biologiques (34).

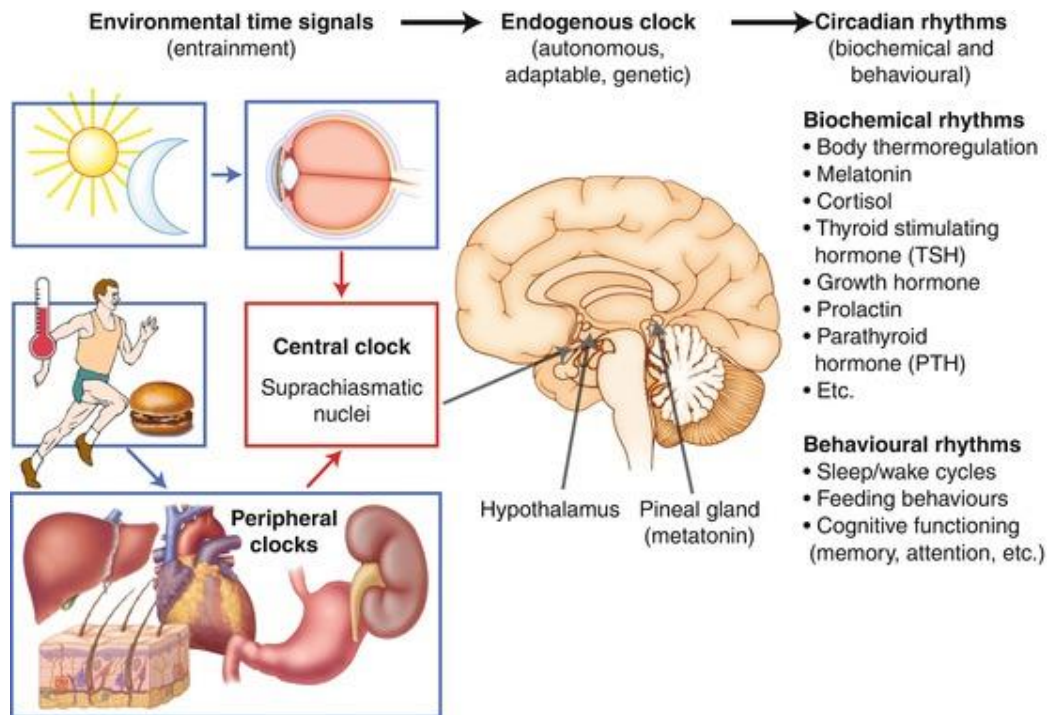


Figure 1. Représentation schématique des voies de synchronisation de l'horloge biologique et des fonctions biologiques contrôlées par le système circadien. Adapté de Geoffroy et Etain, 2016 (35).

Afin de pouvoir étudier les rythmes circadiens, ceux-ci peuvent être assimilés à une courbe sinusoïdale afin de pouvoir identifier plusieurs paramètres permettant leur caractérisation. On peut ainsi déterminer l'amplitude (l'écart entre les valeurs extrêmes du cycle et la moyenne ou méso), la période (la durée d'un cycle), la phase (état du cycle à un instant donné, dont le pic maximal ou acrophase) et la stabilité (degré de répétition du cycle) du cycle en question (Figure 2).

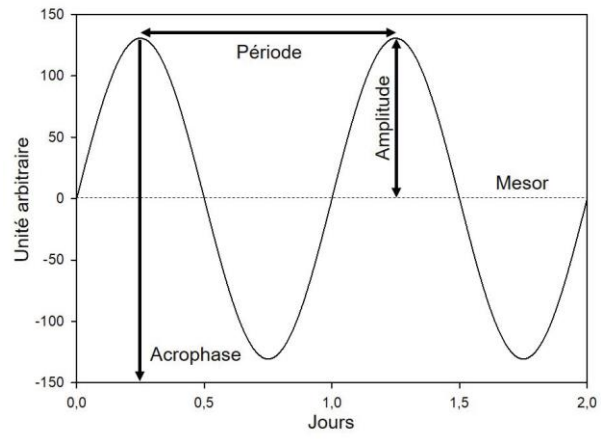


Figure 2. Représentation graphique des paramètres d'un rythme biologique. Adapté de Calligaro, 2018 (36).

1.3 - Le cycle veille/sommeil

Comme nous l'avons vu précédemment, l'alternance entre la veille et le sommeil est soumise à un rythme circadien. Le cycle luminosité/obscurité permet de synchroniser l'horloge interne et ainsi de permettre une expression coordonnée d'un ensemble de processus physiologique dont dépendra la qualité du sommeil (37). La température centrale sera par exemple élevée le jour afin de favoriser l'éveil et basse la nuit pour favoriser le sommeil. La sécrétion de mélatonine quant à elle débute en soirée pour atteindre son maximum entre 2 et 4 heures du matin puis diminue progressivement (38).

La régulation du cycle veille/sommeil dépend de deux processus distincts interagissant ensembles : le processus circadien et le processus homéostatique (Figure 3). Alors que le processus circadien régit la propension à l'éveil et au sommeil au cours des 24 heures, le processus homéostatique ou processus S, régule la propension de sommeil en fonction du temps passé éveillé (39,40). Ainsi, la pression de sommeil augmente progressivement au cours de la veille et se dissipe lors du sommeil. En condition normale, ces deux processus génèrent une propension à l'éveil et au sommeil opposée. En effet, le processus circadien génère une pression d'éveil maximale en fin de journée (température corporelle à son maximum) et minimale en fin de nuit contrairement au processus homéostatique. L'interaction de ces deux processus permet le maintien d'un cycle veille/sommeil biphasique se composant de phases ininterrompues d'environ 7 à 8 heures de sommeil et 16 à 17 heures de veille et ce malgré l'accumulation au cours de la journée d'un besoin de sommeil, tout comme un sommeil et une veille de qualité (38).

Par ailleurs, le cycle veille/sommeil peut être influencé par les besoins de sommeil propre à chaque individu et le chronotype (préférence de phase déterminant des sujets dits plutôt du matin ou du soir), qui sont déterminés génétiquement (41,42).

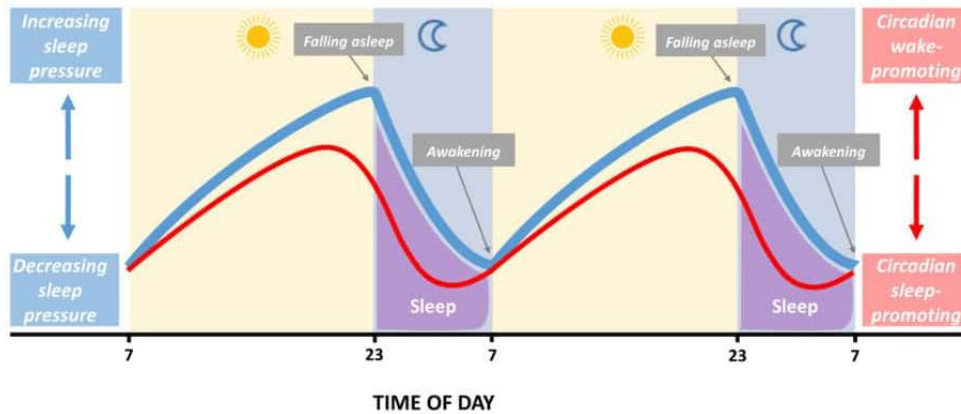


Figure 3. Représentation graphique de la régulation du sommeil et de l'éveil par le processus homéostatique (ligne bleue) et le processus circadien (ligne rouge). Adapté de Monica et Dijk, 2018 (43).

Les rythmes veille/sommeil peuvent être explorés de différentes manières. Plusieurs auto-questionnaires circadiens sont validés et permettent de caractériser de manière subjective différents aspects des rythmes circadiens, comme la phase (chronotype), l'amplitude et la stabilité (44). La polysomnographie est l'examen de référence pour l'analyse du sommeil et permet notamment une caractérisation de l'architecture du sommeil. Cependant, cette méthode présente un certain nombre de limites. Elle se pratique en laboratoire de sommeil, dans un environnement différent de celui dans lequel le sujet est habitué à dormir, s'accompagne de la mise en place de nombreux capteurs pouvant affecter la qualité du sommeil et ne permet pas d'évaluer le cycle veille/sommeil nécessitant un enregistrement en continu sur plusieurs jours.

1.4 - Actimétrie

1.4.1 - Principes généraux

L'actimétrie est une méthode écologique et non-invasive permettant une caractérisation fiable du cycle veille/sommeil. Il s'agit d'un système portatif permettant de mesurer en continu l'activité motrice d'un individu et d'apprécier l'alternance des périodes d'activité (éveil) et de repos (sommeil). Sur le plan théorique l'idée d'étudier le sommeil par l'intermédiaire de l'activité motrice revient à Szymansky dans les années 1920, partant du constat que l'immobilité du sommeil différait de l'activité présente lors de l'éveil. Ce n'est finalement que cinquante ans plus tard, en 1974 à Pittsburg que le premier enregistrement en actimétrie est réalisé chez des patients souffrant de TB (38,45).

Un actimètre ressemble à une montre-bracelet qui se porte de manière continue, par convention au poignet de la main non dominante, sur des durées allant de plusieurs jours à plusieurs semaines (Figure 4). De petite taille et peu encombrant, ce dispositif permet un enregistrement dans l'environnement naturel (écologique) des individus. L'appareil est équipé d'un capteur piézoélectrique, permettant une mesure de l'accélération des mouvements dans deux ou trois plans de l'espace. L'accélération des mouvements ainsi détectée par unité de temps est traduite en unité arbitraire d'intensité d'activité, le « count ». La durée d'une unité de temps appelée « epoch » peut être choisie à l'avance. La majorité des études en actimétrie sont réalisées avec des « epochs » d'une minute. Ainsi, l'ensemble des mouvements détectés sont additionnés par intervalle de 60 secondes. Les données sont dans un second temps transmises à un logiciel qui permet le traitement et la représentation des résultats sous forme graphique permettant ainsi de distinguer les périodes d'éveil (niveau d'activité élevé), des périodes de sommeil (niveau d'activité faible) (38,46). De plus, les actimètres disposent d'un bouton que les sujets sont invités à presser au moment du coucher et du lever définitif, indiquant ainsi des marqueurs visuels qui seront utilisés lors de l'analyse du signal.



Figure 4. Exemple d'un actimètre (Actiwatch AW-7, CamNtech®); <https://www.fondation-fondamental.org>.

L'actimétrie est une méthode fiable avec une sensibilité (capacité à identifier un sujet endormi ou éveillé) de 88% (47). Cette technique est considérée comme la plus pertinente des mesures non-invasives actuellement disponibles et est recommandée par l'American Academy of Sleep Medicine (AASM) dans l'étude du cycle veille/sommeil (48,49).

Outre son coût relativement faible, son accessibilité, son caractère non-invasif et sa possibilité d'enregistrement en continu sur plusieurs jours en milieu écologique, son principal inconvénient réside dans sa limite à objectiver les réveils nocturnes au cours desquels les individus restent immobiles (50).

1.4.2 - Paramètres de sommeil et du rythme veille/sommeil mesurés

Afin de pouvoir calculer les paramètres de sommeil, l'algorithme d'analyse utilise un seuil prédéfini permettant de coder chaque « epoch » soit en veille, soit en sommeil, en fonction du niveau de mouvement. Ainsi, en dessous d'un seuil de « counts » prédéfini, l'époque sera codée en sommeil, au-dessus, en veille. La détection de l'endormissement et du réveil repose sur l'hypothèse que les individus ont peu de mouvements après l'endormissement alors que l'activité se majore significativement à l'approche du lever (47,51). Les différents paramètres actigraphiques de sommeil, sont listés ci-après (Tableau 1 et Figure 5).

Tableau 1. Résumé des paramètres de sommeil mesurés en actigraphie.

Paramètres mesurés	Interprétation
Temps passé au lit	Différence entre l'heure du lever et du coucher
Latence d'endormissement	Différence entre l'heure d'endormissement et l'heure du coucher
Temps présumé de sommeil (Durée de sommeil)	Différence entre l'heure du réveil et l'heure d'endormissement
Durée des éveils nocturnes (WASO)	Temps passé éveillé entre l'endormissement et le réveil définitif
Efficacité du sommeil	Pourcentage de temps passé endormi dans le lit
Index de Fragmentation (= indicateur du niveau d'agitation nocturne)	Somme du pourcentage du temps passé en mouvement durant le sommeil et du pourcentage de phases immobiles inférieures ou égales à une minute

Concernant les paramètres de rythme veille/sommeil (également appelés « circadiens »), ceux-ci sont calculés à l'aide d'algorithmes spécifiques (52). Ces paramètres sont calculés sur une période de 24 heures en prenant en compte l'activité diurne et nocturne et sont moyennés sur l'ensemble de la période d'enregistrement. Ce type d'analyse permet le calcul des paramètres suivants (Figure 5) :

- La variabilité intra-jour : évalue la fréquence des transitions sur 24 heures, entre les phases d'éveil et de sommeil d'une durée supérieure ou égale à 1 heure. Elle traduit ainsi la fragmentation des périodes de veille et de sommeil. La mesure de ce paramètre peut varier entre 0 et 2. Les valeurs supérieures à 1 indiquent un rythme fragmenté.
- La stabilité inter-jours : quantifie le degré de répétition des profils d'activité entre les différents jours d'enregistrement. La mesure varie entre 0 à 1. Une valeur élevée traduit une plus grande stabilité du rythme veille/sommeil.
- Le « L5 onset » : indique l'heure de début des 5 heures au cours desquelles le niveau d'activité moyen est le plus faible sur une période de 24 heures (L5). Il fournit une information quant au nadir d'activité du rythme.

- Le « M10 onset » : indique le début des 10 heures au cours desquelles le niveau d'activité moyen est le plus élevé sur une période de 24 heures (M10). Il donne une information sur le pic d'activité du rythme.
- L'amplitude relative : témoigne de la différence du niveau d'activité entre la période de veille et de sommeil. Elle se calcule de la manière suivante : $(M10-L5)/(M10+L5)$. La valeur de ce paramètre varie entre 0 et 1. Une amplitude relative élevée est le signe d'une différence importante entre le niveau d'activité durant la veille et le sommeil.

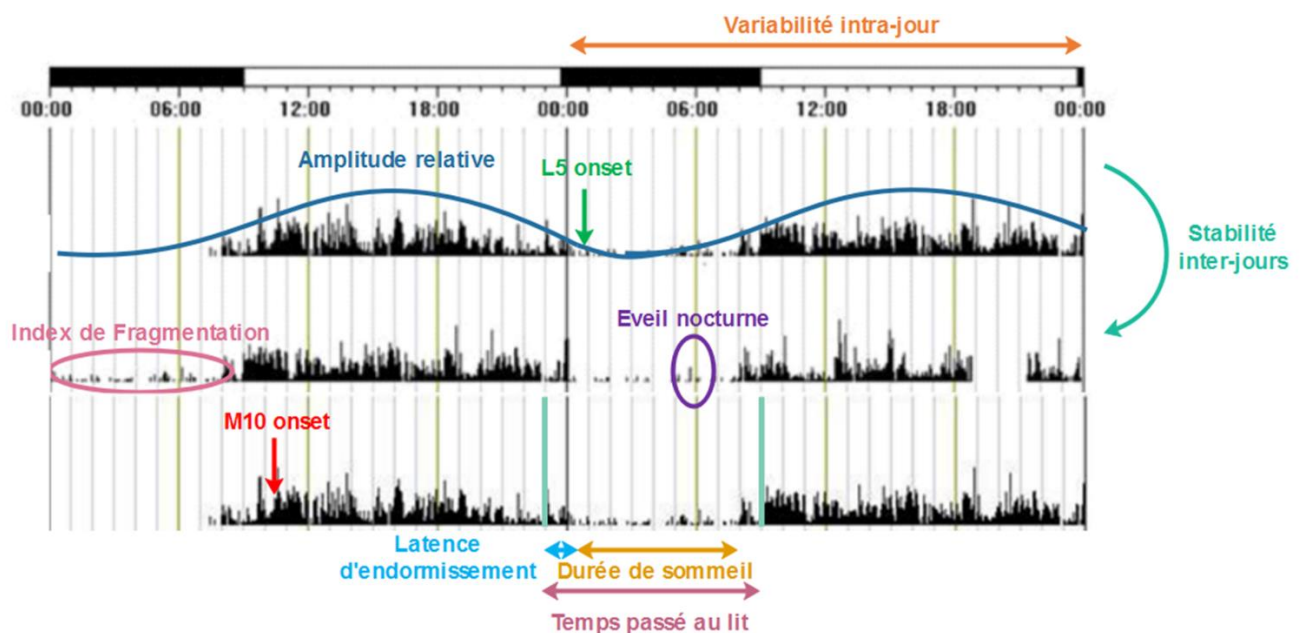


Figure 5. Représentation graphique sur un actogramme des principaux paramètres de sommeil et du rythme veille/sommeil mesurés en actimétrie. Les barres verticales vertes représentent le marquage des horaires de lever et coucher signalés par le sujet en appuyant sur le bouton de l'actimètre. Adapté de Baillet, 2017 (53).

1.5 - Anomalies du cycle veille/sommeil dans les troubles bipolaires

Les perturbations du cycle veille/sommeil ont été largement décrites dans les TB et représentent une caractéristique clinique importante de cette pathologie (54,55). Les anomalies du sommeil font parties des principaux symptômes retrouvés lors des épisodes thymiques et appartiennent aux critères diagnostiques de la dépression, de l'hypomanie et de la manie (3). Ainsi, lors des épisodes maniaques les besoins de sommeil sont réduits, tandis que les épisodes dépressifs se caractérisent par la présence d'une insomnie ou d'une hypersomnie (56). De plus, les troubles du sommeil peuvent également être des prodromes de la maladie (57). En effet, une relation temporelle entre le sommeil et l'humeur a été décrite par des études prospectives qui ont ainsi démontré que des changements de la durée du sommeil pouvaient être prédictifs de variations thymiques imminentes (58,59).

Il est actuellement clairement établi que les anomalies des rythmes circadiens et du sommeil persistent chez les patients souffrant de TB en dehors des épisodes thymiques, suggérant ainsi qu'ils pourraient représenter des caractéristiques « trait » de la maladie (60). En effet, plus de la moitié des patients en phase euthymique semblent présenter les critères diagnostiques de l'insomnie chronique et environ un tiers auraient des troubles du rythme veille/sommeil (61,62). En outre, plusieurs études ont montré que les patients atteints de TB étaient plus susceptibles de présenter un chronotype plus vespéral (« sujet du soir ») et une typologie plus languide (amplitude réduite) et rigide (stabilité moindre) que les sujets sains (44). De même, concernant l'architecture du sommeil, les patients bipolaires euthymiques semblent présenter une densité et un pourcentage de sommeil paradoxal plus élevés (63). Des méta-analyses récentes à partir de données recueillies en actigraphie ont montré que les patients en rémission, comparés aux sujets contrôles, présentaient une durée totale de sommeil plus longue, une latence d'endormissement allongée, un sommeil moins efficace, un sommeil plus fragmenté avec une durée des éveils nocturnes accrue ainsi qu'une stabilité inter-jour moindre. De plus, les

caractéristiques diurnes sont marquées par un niveau d'activité quotidien moyen diminué traduisant une amplitude réduite de l'activité (64–66).

Harvey propose un modèle physiopathologique explicatif supposant une relation bidirectionnelle entre les TB et les anomalies circadiennes qui serait sous tendue par une vulnérabilité génétique (56). Dans ce modèle, les anomalies du sommeil et des rythmes circadiens auraient un impact sur les systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques affectant ainsi négativement la régulation de l'humeur.

Cet intérêt entre un éventuel lien existant entre la vulnérabilité génétique et l'expression circadienne a conduit à la réalisation d'études ayant permis de mettre en exergue des corrélations entre les génotypes de plusieurs gènes circadiens et des phénotypes cliniques comme les paramètres du cycle veille/sommeil. Ainsi, certains polymorphismes de gènes circadiens ont été associées à des paramètres de sommeil, d'activité ou de chronotype (67,68). A savoir, le variant du gène *CLOCK* 3111T/C est d'avantage associé à une latence d'endormissement majorée, une activité nocturne accrue ainsi qu'à un chronotype plus vespéral chez les patients atteints de TB (69). De même, un variant du promoteur du gène *ASMT*, codant pour l'une des deux enzymes impliquées dans la biosynthèse de la mélatonine est associé à un temps total de sommeil allongé, une activité nocturne plus importante et une meilleure stabilité inter-jours (70). D'autres polymorphismes, comme ceux des gènes *PER3*, *CSNK1E* et *TIMELESS* ont été associés à un chronotype du soir et *RORA* à une typologie circadienne rigide (27,68).

Une autre hypothèse physiopathologique repose sur le modèle d'instabilité des rythmes circadiens selon lequel les patients souffrant de TB seraient particulièrement sensibles aux variations des rythmes circadiens (71). Ainsi, dans ce modèle, l'horloge interne des patients atteints de TB serait moins adaptable, probablement du fait de la vulnérabilité génétique, aux

synchroniseurs externes (zeitgebers) ce qui pourrait alors entraîner une désynchronisation biologique des rythmes et précipiter les épisodes thymiques. Les événements de vie comme le travail posté, la naissance d'un enfant, une soirée festive, peuvent entraîner une perturbation des « Zeitgebers sociaux » (heure des prises alimentaires, horaires de coucher et lever) modifiant ainsi la stabilité des rythmes sociaux, puis pouvant entraîner dans un second temps une dérégulation des rythmes biologiques provoquant des symptômes somatiques favorisant la survenue d'épisodes thymiques (72).

Ces perturbations de l'homéostasie du sommeil et du système circadien ne sont pas sans conséquences. En effet, celles-ci sont associées à une évolution pronostique défavorable marquée notamment par une augmentation de la propension aux rechutes thymiques (13), une dysrégulation émotionnelle plus importante, une altération de la qualité de vie, des troubles cognitifs et un risque augmenté de syndrome métabolique (44,56,73–75).

1.6 - Substances, sommeil et troubles bipolaires

1.6.1 - Troubles bipolaires et comorbidités addictives

La comorbidité addictive est extrêmement fréquente dans les TB (15,76,77). L'étude nord-américaine NESARC (National Epidemiologic survey on alcohol and related conditions) retrouvait une prévalence de près de 40% de dépendance à une substance psychoactive dans cette population (16). Cette association est particulièrement retrouvée pour l'alcool et le tabac, et éventuellement pour le café. Comparativement à la population générale, les personnes souffrant de TB sont 2 à 3 fois plus exposées à la consommation de tabac et 3 à 4 fois plus à la consommation d'alcool (78,79). Cette surexposition est également suggérée pour le café, bien que nous disposions de moins de données sur cette association (80,81). De plus, la comorbidité addictive est associée à un pronostic plus défavorable. En effet, on retrouve chez les sujets souffrant de TB avec addiction comorbide, une apparition plus précoce et plus sévère de la maladie bipolaire, un plus grand nombre d'hospitalisations, une diminution de l'observance thérapeutique, une moindre efficacité du lithium, une évolution plus sévère avec l'apparition de rechutes plus fréquentes voire l'évolution vers des formes à cycles rapides (82–85).

Plusieurs hypothèses explicatives ont été proposées afin de tenter de comprendre ce lien existant entre les TB et la consommation de substances (14,86,87). A la lumière de ces hypothèses et dans un certain nombre de cas, l'utilisation de substances addictives peut être considérée comme une automédication à l'aide de laquelle le sujet va chercher à corriger une symptomatologie dépressive, un déficit cognitif (ralentissement psychique, déficit attentionnel) ou une somnolence par l'intermédiaire de l'effet psychotrope de substances stimulantes tels que le café, le tabac ou la cocaïne (88). A l'inverse, le sujet va chercher à favoriser le sommeil ou à soulager des symptômes d'anxiété à travers l'usage d'alcool ou de sédatifs (85,89). Par ailleurs,

il est admis que ces substances du fait de leurs effets négatifs sur des voies neurobiologiques communes impactent négativement la stabilité de l'humeur (86).

1.6.2 - Effets du café, du tabac et de l'alcool sur le sommeil

Le café, le tabac et l'alcool sont trois substances psychoactives ayant des effets bien connus qui peuvent impacter aussi bien qualitativement que quantitativement le sommeil. Ces effets sur le sommeil peuvent varier d'une substance à l'autre. Ainsi les effets sur le sommeil classiquement décrits en population générale sont les suivants (18,72,90) :

- Café :

L'effet du café sur le sommeil est sous-tendu par une grande variabilité interindividuelle. Du fait de cette variabilité de sensibilité et de l'apparition d'un phénomène de tolérance chez certains individus, il est difficile d'anticiper l'effet qu'aura sa consommation et la dose nécessaire pour percevoir un retentissement sur le sommeil (72,91). De manière typique, la caféine contenue dans le café mais également dans un grand nombre d'autres produits comme le thé, les boissons énergisantes ou encore le chocolat impacte négativement le sommeil (17,91,92). L'adénosine, un promoteur du sommeil est inhibé par la caféine ayant pour effet une augmentation de la latence d'endormissement (93,94). Par ailleurs, la caféine peut également entraîner une modification de l'architecture du sommeil en diminuant la quantité de sommeil lent profond (91).

- Tabac :

La nicotine contenue dans le tabac peut avoir un effet direct sur les mécanismes du sommeil par le biais de ses propriétés neuromodulatrices. En effet, la nicotine est un alcaloïde qui favorise la neurotransmission cholinergique et possède une action sérotoninergique, dopaminergique et glutamatergique (72). Classiquement, les consommateurs de tabac

présentent une latence d'endormissement augmentée, un temps total de sommeil réduit ainsi qu'une efficacité du sommeil moindre du fait d'un plus grand nombre de réveils nocturnes (95–97). Au niveau de la macroarchitecture du sommeil, il est décrit une augmentation du sommeil lent léger, une diminution du sommeil lent profond, une augmentation de la latence du sommeil paradoxal et une baisse de sa quantité hormis en période de sevrage au cours de laquelle un rebond de sommeil paradoxal est décrit (95,96).

- Alcool :

A l'opposé de la nicotine, l'alcool lorsqu'il est consommé ponctuellement et à faible dose réduit la latence d'endormissement, de par son effet sédatif. Cela explique son usage fréquent en population générale pour lutter contre la plainte d'insomnie (72). A des doses élevées ou en cas de consommation chronique, l'architecture du sommeil se voit être modifiée. En première partie de nuit la proportion de sommeil paradoxal est diminuée au profit du sommeil lent profond, alors que la seconde partie de nuit est marquée par un sommeil plus fragmenté et un plus grand nombre de cauchemars (95,96,98). La durée totale du sommeil est ainsi réduite et ce même à faible dose (99). En cas de consommation chronique la latence d'endormissement tend à s'allonger (98). Le sevrage en alcool s'accompagne très fréquemment d'une insomnie qui est un facteur de risque majeur de rechute (100).

Les études portant spécifiquement sur les effets de ces substances sur le sommeil et les rythmes circadiens chez les patients souffrant de TB sont rares. Il s'agit essentiellement d'études s'étant intéressées à la qualité de vie dans lesquels la qualité subjective du sommeil a été recueillie. Ainsi dans une étude récente, Keskin et al. ont montré qu'une mauvaise qualité subjective du sommeil était associée à la consommation de caféine et de tabac chez des patients atteints de TB en phase euthymique (101).

1.7 - Rationnel de l'étude

Comme cela a été décrit précédemment, les consommations de café, de tabac et d'alcool sont fréquentes et quantitativement importantes chez les sujets atteints de TB. Or, ces substances peuvent avoir des effets délétères sur la qualité et la quantité de sommeil, qui sont décrites comme fortement altérées dans cette population y compris en phase euthymique. Ainsi, ces substances pourraient participer à la déstabilisation du cycle veille/sommeil de ces patients et avoir un impact négatif sur le cours évolutif et le pronostic de la maladie.

Les données de la littérature portant spécifiquement sur les effets de ces trois substances sur le sommeil et les rythmes circadiens chez les patients souffrant de TB en phase de rémission sont rares. À notre connaissance, les associations entre les paramètres de sommeil mesurés objectivement et la consommation quotidienne et usuelle de café, de tabac et d'alcool n'ont jamais fait l'objet d'une étude spécifique dans cette population.

Ainsi l'objectif de ce travail de thèse était d'étudier les liens existants entre l'usage quotidien rapporté de café, de tabac et d'alcool et la mesure objective en actimétrie du sommeil et de l'activité chez des adultes atteints de TB en phase de rémission.

Cette étude exploratoire a été menée au sein de l'unité INSERM UMR-S 1144 « Optimisation Thérapeutique en Neuropsychopharmacologie » et s'est intégrée dans le cadre d'un protocole de recherche à objectifs plus larges étudiant les facteurs génétiques et environnementaux de vulnérabilité aux TB, s'intitulant « Étude GAN : Génétique, Actimétrie, Neuropsychologie des Troubles Bipolaires ». Ce projet a obtenu les accords du CPP Île de France (IDR CB2008_AO1465_50 VI - Pitié Salpêtrière 118-08), du CCTIRS et de la CNIL.

L'ensemble des cent quarante-sept patients inclus dans ce travail ont été recrutés en ambulatoire au sein des Centres Experts Troubles Bipolaires situés à l'Hôpital Fernand Widal à Paris et l'Hôpital Albert-Chenevier à Créteil.

2 - Article de recherche

Association between coffee, tobacco and alcohol daily consumption and sleep/wake cycle: an actigraphy study in euthymic patients with bipolar disorders.

Grégory GROSS ^{a,b,c}, Julia MARUANI ^{a,d,e}, Florence VORSPAN ^{a,d,e}, Victoire BENARD ^{a,f}, Chloé BENIZRI ^g, Héléna BROCHARD ^h, Pierre-Alexis GEOFFROY ^{a,e,i}, Jean-Pierre KAHN ^{b,c,j,k}, Sunthavy YEIM ^{a,d,e}, Marion LEBOYER ^{g,k,l,m}, Frank BELLIVIER ^{a,d,e,k}, Bruno ETAIN ^{a,d,e,k}.

- a) INSERM U1144, Optimisation Thérapeutique en Neuropsychopharmacologie, Paris, France;
- b) Pôle de Psychiatrie et Psychologie Clinique, Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou, France;
- c) Université de Lorraine, Faculté de Médecine, Vandœuvre-lès-Nancy, France;
- d) Département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique, Hôpital Fernand Widal, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, France;
- e) Université de Paris, Paris, France;
- f) Université de Lille, CNRS, CHU Lille, UMR 9193 - SCALab - Sciences Cognitives et Sciences Affectives, Lille, France; Université de Lille, CHRU Lille, Clinique de Psychiatrie, Unité CURE, Lille, France; Université de Lille, Hôpital Fontan CHRU Lille, France;
- g) INSERM U955, Equipe Psychiatrie Translationnelle, Créteil, France;
- h) Pôle sectoriel, Centre Hospitalier Fondation Vallée, Gentilly, France;
- i) Département de psychiatrie et de médecine addictologique, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), Centre Hospitalo-Universitaire Bichat-Claude Bernard, Paris, France;
- j) Clinique soins-études, Fondation Santé des Etudiants de France, Vitry-le-François, France;
- k) Fondation FondaMental, Créteil, France;
- l) Université Paris Est Créteil, Faculté de Médecine, Créteil, France;
- m) AP-HP, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, DHU Pepsy, Pôle de Psychiatrie et d'Addictologie, Créteil, France.

2.1 - ABSTRACT

Individuals with bipolar disorder (BD) have high rates of coffee, tobacco and alcohol use. These substances may have deleterious effects on sleep quality and quantity, which may destabilize sleep/wake cycle and negatively impact the clinical course and prognosis of BD. The use of these substances may also be perceived as a self-medication attempt, for example to induce sleep or to increase vigilance during the day. The objective of the current study was to investigate associations between the self-reported daily use of coffee, tobacco, and alcohol, and objective measures of sleep and activity patterns in adult individuals with BD. A sample of 147 euthymic individuals with BD were assessed for daily coffee, tobacco and alcohol consumption and 21 days of actigraphy monitoring. Actigraphic measures of sleep quantity and daytime activity were compared between groups classified as coffee+/coffee-, tobacco+/tobacco- and alcohol+/alcohol-, defined according to their current daily use. Then, we examined potential correlations between sleep/wake cycle parameters and the amount of daily consumption of each substance. Multivariable analyses identified associations between the use of coffee, tobacco and alcohol and several sleep and activity parameters, such as between coffee, alcohol and the relative amplitude of activity (respectively $p=0.003$ and $p=0.005$), between alcohol and M10 onset ($p=0.003$), and between coffee and sleep duration ($p=0.047$). This study supports the hypothesis that there is a relationship, whose direction would be bidirectional, between the daily use of these substances and the sleep/wake cycle in euthymic individuals with BD. These preliminary results require replications in other retrospective and prospective samples. They may have a clinical impact for psycho-education strategies to be proposed to individuals with BD.

Keywords: bipolar disorder; coffee; tobacco; alcohol; actigraphy; sleep; activity; circadian rhythms.

2.2 - INTRODUCTION

Bipolar disorder (BD) is a chronic disabling mood disorder characterized by recurrent episodes of depression, (hypo)mania or mixed features, interspaced with periods of clinical remission (APA, 2013). The lifetime prevalence rate of BD ranges between 1 and 4% (Merikangas et al., 2007). BD is associated with a high rate of morbidity and mortality and causes impairment on daily functioning and quality of life, that persist even during euthymic periods (Kupfer, 2005; Sierra et al., 2005).

The physiopathological mechanisms at stake in BD involve complex interactions between multiple determinants (genetic, physiological, psychological and environmental ones). In the last decade, the literature has proposed some chronobiological models for BD (Gonzalez, 2014; McClung, 2007; Murray and Harvey, 2010), according to which, alterations in sleep, circadian rhythms, and activity patterns are associated with the vulnerability to BD. Indeed, sleep quality or quantity, and circadian rhythms are significantly altered in BD as compared to non-clinical populations, are observed in all the phases of the disorder, and persist during remission. These sleep and circadian abnormalities are suggested to play a crucial role in the regulation of mood states through complex and bidirectional links (Boland and Alloy, 2013), and therefore in the susceptibility to the disorder (Alloy et al., 2017).

Indeed, these sleep and circadian rhythms abnormalities are major symptoms of mood episodes and are diagnostic criteria for depression and (hypo)mania. Recently, it has been demonstrated that these abnormalities are still observed during euthymic periods, suggesting that they may represent "trait" characteristics of the disorder (Milhiet et al., 2014). More than half of individuals with BD in remission appear to have the diagnostic criteria for chronic insomnia and one third have circadian rhythm sleep/wake disorders (Harvey et al., 2005; Takaesu et al., 2018). Recent meta-analyses of data collected using actigraphy have shown that patients in remission, as compared to control subjects, showed a decreased sleep efficiency, longer sleep duration and sleep latency, and prolonged waking time after sleep onset (De Crescenzo et al., 2017; Geoffroy et al., 2015; Ng et al., 2015). These disturbances of sleep and circadian rhythms are not without consequences. Indeed, there are multiple sources of evidence suggesting that they would play an important role in the clinical outcome of BD, particularly by increasing the proneness to mood recurrences, correlating with emotion dysregulation and being associated with a worse prognosis especially with an impairment of quality of life (Boudebesse et al., 2014; Giglio et al., 2009; Harvey, 2008; Sylvia et al., 2012) as examples.

Substance use and Substance Use Disorder (SUD) are frequently associated with BD (Cerullo and Strakowski, 2007; Jackson et al., 2015; Regier et al., 1990). Comorbid SUD is associated with poor clinical outcomes in BD, for instance, increased rates of disability and mortality, earlier onset of BD, greater number of hospitalizations, reduced treatment compliance, worsened illness course (Medeiros et al., 2018; Messer et al., 2017; Mitchell et al., 2007; Salloum and Thase, 2000). This is particularly the case for alcohol and tobacco use, and possibly for coffee use. Compared to the general population, individuals with BD are 2-3 times more exposed to tobacco misuse and 3 to 4 times higher for alcohol misuse (Heffner et al., 2011; Kessler et al., 1997). This overexposure is also suggested for coffee (Maremmani et al., 2011), although the association with clinical outcomes of BD has been less studied (Kunitake et al., 2017). This frequent association between BD and the pattern of substance use can be interpreted by an attempt to self-medicate depressive symptoms, cognitive deficits or poor vigilance by stimulants such as coffee or tobacco, as it has been postulated for other stimulant use disorders (Mariani et al., 2014) or to promote sleep or alleviate anxiety symptoms by alcohol or sedatives (Vorspan et al., 2015). This association between BD severity and the pattern of substance use may also be interpreted by a toxic effect of those substances on mood stability.

In connection with these chronobiological models, these substances have well-known deleterious effects on sleep quality and quantity. In the general population, coffee, tobacco and chronic use of alcohol typically prolonged sleep latency, reduced sleep duration and sleep efficiency (Angarita et al., 2016; Clark and Landolt, 2017; Cohen et al., 2018; Hindmarch et al., 2000; Jaehne et al., 2012). In a sample of euthymic individuals with BD, subjective sleep quality was related with caffeine use and smoking (Keskin et al., 2018). Nevertheless, studies focusing specifically on the effects of these substances on sleep and circadian rhythms in euthymic individuals with BD remain scarce. Since these substances may destabilize sleep/wake rhythms and therefore have negative effects on the prognosis of BD, it is interesting to focus on the potential effects of daily use of these substances (excluding diagnosis of use disorder or dependence) on the sleep/wake rhythms of individuals with BD during the remission period. The existence of an association would justify actions of prevention and psycho-education.

To our knowledge, the associations between sleep/wake patterns, coffee, tobacco and alcohol daily intake have never been objectively (i.e. with actigraphy) studied in this population. Hence, the main objective of this exploratory study is to investigate any potential associations between

the daily use of tobacco, alcohol and/or coffee and the objective parameters of sleep and activity measured by actigraphy in euthymic individuals with BD.

2.3 - MATERIALS AND METHODS

2.3.1 - Sample

This multicenter observational study included 147 adult outpatients with BD in remission. All participants were recruited after obtaining their written informed consent from two university-affiliated psychiatric department in Paris, France. This research project was approved by the French ethics committee (Comité de Protection des Personnes - Ile de France (IDRCB2008_AO1465_50 VI – Pitié Salpêtrière 118–08) and by Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL, that is the national committee in charge of the protection of data recorded from persons who participate to biomedical research). The study is registered under the number NCT02627404 (ClinicalTrials.org).

Inclusion criteria for patients were as follows: 1) age 18 or more; 2) been diagnosed with BD according to DSM-IV criteria using the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) (Nurnberger et al., 1994); 3) been currently euthymic, for at least three months prior to the study, as defined by both scores below 8 on the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979) and Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978).

Exclusion criteria were, during the three months prior to study, being hospitalized, having experienced a mood episode, or having any changes in their psychotropic medications. Furthermore, individuals were not included if they received a treatment (for some medical condition) medication known to alter sleep patterns; individuals with current substance use disorder other than tobacco (but lifetime substance use disorder was tolerated if in the past history); individuals with diagnosed sleep disorders like sleep apnea syndrome, narcolepsy, restless leg syndrome, as well as individuals having shift works, recent travels with more than 3 hours of jet-lag or any major life event likely to disrupt sleep continuity such as current pregnancy, recent child birth or recent bereavement.

2.3.2 - Clinical assessment procedures

All participants were assessed by psychiatrists with extensive experience in clinical research using a structured clinical interview (DIGS), in order to collect a detailed description of the socio-demographic and characteristics of BD.

2.3.3 - Assessment procedures for Sleep/wake patterns

2.3.3.1 - Self-assessment questionnaires

Subjective quality of sleep was assessed by the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse et al., 1989). This questionnaire has been validated in BD (Boudebessé et al., 2014). The PSQI is a 19-item self-assessment questionnaire that investigates the subjective sleep quality during the past month with a total score ranging from 0 to 21. A score above five indicates poor sleep quality. The Berlin Questionnaire (Netzer et al., 1999) was used to estimate the risk of Obstructive Sleep Apnea syndrome (OSA). Individuals can also be classified into Low Risk or High Risk for OSA.

2.3.3.2 - Actigraphy and sleep diary

Actigraphy is an ecological procedure used to characterize the sleep/wake cycles and estimate the quantity and quality of sleep. Following clinical evaluation, participants were asked to wear an actigraph (Actiwatch AW-7, CamNtech®) continuously on the wrist of their non-dominant hand for 21 consecutive days and nights. The AW-7 Actiwatch contains an accelerometer that monitors the intensity and the amount of movement as a function of time. Activity levels were scored in 60s epochs. All participants were asked to press a button on the center of the watch when they went to bed to sleep and when they got up the next morning. The analysis of the actigraphy recordings were carried out using the sleep/wake scoring algorithm provided by the Actiwatch software (Actiwatch Activity & Sleep Analysis Ltd CamNtechs 7.28, Cambridge, UK) (Annexe 1). From the different calculated parameters, we selected five sleep profile parameters: sleep duration, sleep latency, Wake After Sleep Onset (WASO), sleep efficiency, Fragmentation Index (FI) which is a measure of sleep continuity; and four parameters of activity: M10 onset which corresponds to the onset time of the 10 most active hours during the 24-hours cycle, Inter-daily Stability (IS), Intra-daily Variability (IV) and the relative amplitude of activity.

Concomitantly with actigraphy, participants completed a sleep diary during these 21 days (Annexe 2). They reported the time they turned off the light to go to sleep and the time they got up the next morning, their subjective estimates of sleep latency and a rating of the quality of each night's sleep using a 4-point Likert scale. Any incongruence between actigraphy rest periods and sleep diaries was clarified before statistical analyses.

2.3.4 - Coffee, tobacco and alcohol consumption

Data on coffee, tobacco and alcohol intake was self-reported by participants on a daily basis on the sleep diary. Participants were asked to record the daily amount of each substance consumed: the number of cigarettes, the number of cups of coffee and the number of standard glasses of alcohol per day. We classified coffee, tobacco and alcohol use into 2 ascending ranks for each substance: regular consumption (at least one consumption per day) and no daily use. We also calculate the average daily use of cigarettes, coffee and alcohol for the 3 weeks period of recording. Individuals also filled in the Fagerström Test for Nicotine Dependence (Heatherton et al., 1991) and we calculated the lifetime pack-years of cigarettes, by multiplying number of packs of cigarettes smoked per day by the total duration of smoking.

2.3.5 - Statistical analysis

Statistical analyses were carried out using R software version 3.5.2 (R Core Team, 2019). Since this is an exploratory study, the statistical significance threshold retained was $p < 0.05$.

First, sample characteristics are described using means and Standard Deviations (SD) or numbers and percentages. Then, we divided the sample into two groups: “regular consumption” and “no daily user” for each substance (coffee+ versus coffee-; tobacco+ versus tobacco- and alcohol+ versus alcohol-). We then examined any group differences for clinical, sleep and activity variables using univariable analyses. The distribution of continuous variables was determined using a one sample Kolmogorov-Smirnov test. We undertook non-parametric analyses using Mann-Whitney U-test for (non-normally) distributed variables. Regarding categorical variables, we used Chi-squared or Fisher's exact tests when appropriate. We performed non-parametric correlations using Spearman's Correlation test to test for associations between the average daily consumption of coffee, tobacco and alcohol and actigraphy parameters. Finally, we performed multiple linear regression analyses to test for the association between significative actigraphy parameters and substances use, controlling for potential covariates.

2.4 - RESULTS

2.4.1 - Comparisons between groups for the clinical characteristics

The sample comprised 147 adults with BD; 60% were female and the mean age at assessment was 45 (\pm 13) years. 76% met criteria for BD type 1 and the mean age of BD onset was 25 (\pm 9) years. Individuals were in remission at inclusion as demonstrated by the very low scores on the MADRS (2.33 ± 3.47) and the YMRS (0.83 ± 1.72). Around 22% showed a high risk of OSA based on the Berlin Questionnaire.

Regarding substance use, 109 patients (74.2%) reported daily use of coffee, 59 (40.1%) daily use of tobacco and 50 (34%) daily use of alcohol (see Supplementary Table 1S for further details). The average smoking dependence score among tobacco smokers was 4.47 ± 2.49 on the Fagerström Test for Nicotine Dependence, which corresponded to subjects who were weakly dependent on nicotine.

As compared to coffee- individuals, coffee+ individuals had more lifetime mood episodes ($p=0.02$), a greater proportion of tobacco smokers ($p<0.001$) and alcohol users ($p<0.001$), a higher average daily consumption of alcohol ($p=0.001$) and tobacco ($p<0.001$) and a significantly higher lifetime pack-years of cigarettes smoked ($p=0.001$). Tobacco+ individuals were significantly younger than tobacco- ($p=0.01$), but had more lifetime mood episodes ($p=0.003$), more current prescription of atypical antipsychotic ($p=0.006$), a higher proportion of alcohol ($p=0.004$) and coffee users ($p<0.001$), a higher daily intake of coffee ($p<0.001$) and alcohol ($p=0.03$). As compared to the alcohol- group, the alcohol+ group had a higher proportion of males ($p<0.001$), tobacco ($p=0.005$) and coffee users ($p<0.001$) and was associated with higher average daily use of coffee ($p=0.001$) and tobacco ($p=0.003$), a significantly greater lifetime pack-years of cigarettes smoked ($p<0.001$). Table 1 displays groups differences in socio-demographic and clinical characteristics according on the consumption status of coffee, tobacco and alcohol.

Table 1. Comparisons of socio-demographic and clinical patterns between groups according their daily use status for coffee, tobacco or alcohol.

	Coffee - (n=38)	Coffee + (n=109)		Tobacco - (n=88)	Tobacco + (n=59)		Alcohol - (n=97)	Alcohol + (n=50)	
Continuous variables	Mean (+/- SD)		p*	Mean (+/- SD)		p*	Mean (+/- SD)		p*
Age	41,68 (13,59)	46,20 (12,83)	0,08	47,15 (13,62)	41,86 (11,78)	0,01	45,07 (13,68)	44,95 (12,12)	0,96
Age of onset	25,00 (8,18)	25,39 (9,20)	0,89	26,60 (9,62)	23,37 (7,48)	0,09	25,21 (8,65)	25,44 (9,51)	0,76
Number of mood episodes	6,29 (4,97)	7,90 (5,11)	0,02	6,67 (4,78)	8,82 (5,38)	0,003	7,11 (4,65)	8,21 (5,87)	0,41
MADRS score	1,94 (2,52)	2,45 (3,74)	0,91	1,80 (2,64)	3,12 (4,32)	0,1	2,07 (3,34)	2,82 (3,69)	0,26
YMRS score	0,78 (1,34)	0,85 (1,84)	0,51	0,64 (1,42)	1012 (2,07)	0,16	0,74 (1,66)	1,02 (1,82)	0,29
BMI (kg/m ²)	26,11 (5,52)	25,38 (4,09)	0,73	26,09 (5,06)	24,78 (3,32)	0,26	25,82 (5,06)	25,09 (3,15)	0,88
PSQI	5,48 (3,22)	6,20 (3,39)	0,32	5,73 (3,26)	6,46 (3,46)	0,23	5,66 (3,25)	6,67 (3,46)	0,11
Age of the first cigarette	15,64 (2,33)	17,04 (3,45)	0,17		16,62 (2,94)		16,89 (3,68)	16,79 (2,87)	0,98
Lifetime pack-years of cigarettes	5,98 (11,70)	11,89 (13,67)	0,001		17,60 (12,82)		7,84 (12,59)	15,64 (13,66)	p<0,001
Fagerstrom score	2,75 (2,50)	4,52 (2,53)	0,17		4,47 (2,49)		4,25 (2,54)	4,50 (2,60)	0,84
Cigarettes per day	1,66 (4,56)	6,50 (8,43)	p<0,001		13,05 (7,32)		4,14 (7,20)	7,39 (8,78)	0,003
Coffee per day		3,01 (2,21)		1,68 (1,69)	3,26 (2,65)	p<0,001	2,05 (2,34)	2,83 (2,01)	0,001
Alcohol per day	0,42 (0,48)	1,15 (1,34)	0,001	0,68 (0,77)	1,38 (1,60)	0,03		2,22 (1,34)	
Categorical variables	n (%)		p**	n (%)		p**	n (%)		p**
Sex									
Male	11 (28,9%)	48 (44%)	0,1	36 (40,9%)	23 (39,0%)	0,81	27 (27,8%)	32 (64,0%)	p<0,001
Female	27 (71,1%)	61 (56%)		52 (59,1%)	36 (61,0%)		70 (72,2%)	18 (36,0%)	
Subtype of BD									
Type 1	26 (68,4%)	86 (78,9%)	0,19	67 (76,10%)	45 (76,3%)	0,98	74 (76,30%)	38 (76,0%)	0,97
Type 2	12 (31,6%)	23 (21,1%)		21 (23,9%)	14 (23,7%)		23 (23,70%)	12 (24,0%)	
Suicide attempt									
No	27 (71,1%)	62 (57,4%)	0,14	55 (63,2%)	34 (57,6%)	0,49	62 (64,6%)	27 (54,0%)	0,21
Yes	11 (28,9%)	46 (42,6%)		32 (36,8%)	25 (42,4%)		34 (35,4%)	23 (46,0%)	
Alcohol use (daily)									
No	33 (89,2%)	63 (57,8%)	p<0,001	66 (75%)	31 (52,5%)	0,004			
Yes	4 (10,5%)	46 (42,2%)		22 (25%)	28 (47,5%)				
Tobacco use (daily)									
No	32 (84,2%)	56 (51,4%)	p<0,001				66 (68,0%)	22 (44,0%)	0,005
Yes	6 (15,8%)	53 (48,6%)					31 (32,0%)	28 (56,0%)	
Coffee use (daily)									
No				32 (36,4%)	6 (10,2%)	p<0,001	34 (35,1%)	4 (8,0%)	p<0,001
Yes				56 (63,6%)	53 (89,8%)		63 (64,9%)	46 (92,0%)	
OSA risk									
High risk	10 (27,0%)	21 (19,8%)	0,36	20 (23,3%)	11 (19,3%)	0,57	21 (22,6%)	10 (20,0%)	0,72
Low risk	27 (73,0%)	85 (80,2%)		66 (76,7%)	46 (80,7%)		72 (77,4%)	40 (80,0%)	
Prescribed medications									
Lithium	23 (60,5%)	67 (61,5%)	0,92	53 (60,2%)	37 (62,7%)	0,76	57 (58,8%)	33 (66,0%)	0,39
Anticonvulsants	18 (47,4%)	53 (48,6%)	0,89	41 (46,6%)	30 (50,8%)	0,61	49 (50,5%)	22 (44,0%)	0,45
Atypical antipsychotics	11 (28,9%)	35 (32,1%)	0,72	20 (22,7%)	26 (44,1%)	0,006	33 (34%)	13 (26,0%)	0,32
Antidepressants	9 (23,7%)	28 (25,7%)	0,81	24 (27,3%)	13 (22,0%)	0,47	24 (24,7%)	13 (26,0%)	0,87
Anxiolytics/hypnotics	7 (18,4%)	21 (19,3%)	0,91	14 (15,9%)	14 (23,7%)	0,24	17 (17,5%)	11 (22,0%)	0,51

SD: Standard Deviation; %: relative values; n: absolute values; p: p-value; significance level p<0.05.

* Mann-Whitney U-test; ** Chi-squared tests or Fisher's exact test.

BMI: Body Mass Index; BD: bipolar disorder; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; OSA: Obstructive Sleep Apnea; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; YMRS: Young Mania Rating Scale.

2.4.2 - Comparisons between groups for actigraphy measures

Sleep duration was significantly shorter in coffee+ (p=0.006) and alcohol+ (p=0.02) groups. The M10 onset was later in alcohol+ (p=0.005) and tobacco+ (p=0.01) groups. The relative amplitude of activity was lower in alcohol+ patients (p=0.001). No differences were found for the other actigraphy parameters. Table 2 displays groups differences in actigraphy characteristics according on the consumption status of coffee, tobacco and alcohol.

Table 2. Comparisons of actigraphy parameters between groups according their daily use status of coffee, tobacco or alcohol.

	Coffee - (n=38)	Coffee + (n=109)		Tobacco - (n=88)	Tobacco + (n=59)		Alcohol - (n=97)	Alcohol + (n=50)	
Actigraphy parameters	Mean (+/- SD)		p*	Mean (+/- SD)		p*	Mean (+/- SD)		p*
Sleep duration	509,92 (59,20)	479,95 (60,82)	0,006	488,21 (63,25)	486,91 (59,66)	0,9	496,40 (61,60)	470,80 (58,66)	0,02
Sleep latency	16,11 (15,21)	13,91 (12,11)	0,49	15,45 (13,66)	13,03 (11,81)	0,17	14,86 (13,90)	13,75 (11,02)	0,83
WASO	59,77 (29,09)	53,26 (22,31)	0,23	55,75 (26,28)	53,74 (21,19)	0,99	55,92 (26,29)	53,04 (20,01)	0,85
Sleep efficiency	83,83 (5,97)	84,55 (6,34)	0,44	84,07 (6,29)	84,79 (6,17)	0,59	84,43 (6,51)	84,24 (5,71)	0,51
Fragmentation Index	31,81 (11,90)	30,49 (10,44)	0,68	31,53 (11,29)	29,80 (10,04)	0,4	31,11 (11,85)	30,31 (8,50)	0,96
M10 onset	9,08 (1,92)	9,2 (2,11)	0,68	8,98 (1,94)	9,58 (2,20)	0,01	8,87 (2,07)	9,90 (1,89)	0,005
Inter-daily stability	0,46 (0,11)	0,47 (0,12)	0,65	0,47 (0,12)	0,47 (0,12)	0,95	0,48 (0,11)	0,45 (0,14)	0,15
Intra-daily variability	0,86 (0,20)	0,84 (0,19)	0,65	0,86 (0,19)	0,81 (0,18)	0,31	0,83 (0,17)	0,87 (0,22)	0,32
Relative amplitude	0,89 (0,06)	0,86 (0,09)	0,41	0,87 (0,08)	0,86 (0,08)	0,2	0,89 (0,07)	0,84 (0,09)	0,001

* Mann-Whitney U-test

SD: Standard Deviation; p: p-value; significance level $p < 0.05$

M10 onset: onset of the most active 10-h period during the 24h period; WASO: Wake After Sleep Onset.

2.4.3 - Correlations between daily use of substances and actigraphy measures

We explored correlations between the daily amount of coffee, tobacco and alcohol used and the sleep and circadian variables measured by actigraphy. Results are shown in Table 3. We found negative correlations between the mean alcohol daily use and sleep duration ($r = -0.26$; $p = 0.001$), sleep efficiency ($r = -0.16$; $p = 0.05$) and relative amplitude ($r = -0.31$; $p < 0.001$). There were positive correlations between both the mean tobacco and alcohol daily use and the M10 onset (tobacco: $r = 0.25$; $p = 0.003$; alcohol: $r = 0.19$; $p = 0.023$). Finally, there was a negative correlation between the mean coffee daily use, sleep duration ($r = -0.23$; $p = 0.005$) and relative amplitude ($r = -0.17$; $p = 0.038$). The association between sleep efficiency and the mean daily use of alcohol was observed at a trend level ($p = 0.05$).

Table 3. Correlations between average daily use of coffee, tobacco and alcohol and actigraphy parameters.

		SD	SL	WASO	SE	FI	M10onset	IS	IV	RelAmp
Alcohol per day	rho	-0,263	0,074	0,056	-0,163	0,119	0,189	-0,135	0,072	-0,309
	P value	0,001	0,373	0,501	0,050	0,152	0,023	0,105	0,387	<0,001
Coffee per day	rho	-0,233	0,047	0,023	-0,093	0,020	0,087	0,026	-0,062	-0,172
	P value	0,005	0,573	0,784	0,266	0,813	0,295	0,751	0,461	0,038
Cigarettes per day	rho	-0,056	-0,065	0,002	0,028	-0,085	0,246	-0,085	-0,029	-0,105
	P value	0,502	0,437	0,981	0,739	0,304	0,003	0,306	0,725	0,204

SD: Sleep Duration; SL: Sleep Latency; WASO: Wake After Sleep Onset; SE: Sleep Efficiency; FI: Fragmentation Index; M10 onset: onset of the most active 10-h period during the 24h period; IS: Inter-daily stability; IV: Intra-daily variability; RelAmp: relative amplitude.

rho: Spearman's rho value; Statistically significant set at $p < 0.05$.

2.4.4 - Multivariable analyses

To investigate the respective influence of each substance use on sleep/activity patterns, we performed six stepwise multiple linear regression analyses using sleep duration, M10 onset and relative amplitude as dependent variables, and the three substances as independent variables (model 1: coffee +/-, tobacco +/- and alcohol +/-), and then with the mean daily use for each substance (model 2: mean daily use of coffee, tobacco and alcohol). To control for potential confounders, age, sex and lifetime number of mood episodes were also entered in the stepwise models. Results are reported with β being the Standardized Coefficients Beta. For models 1, we found confirmed association between alcohol use and M10 onset ($\beta=0.24$; $p=0.003$) and with relative amplitude ($\beta=-0.30$; $p<0.001$). There was a trend for an association between coffee use and sleep duration ($\beta=-0.15$; $p<0.08$). For models 2, the average amount of alcohol used per day was associated with the relative amplitude ($\beta=-0.21$; $p=0.005$), as the average amount of coffee drunk per day with sleep duration ($\beta=-0.17$; $p=0.047$) and relative amplitude ($\beta=-0.21$; $p=0.003$). No association were found between M10 onset and the daily use of the three substances.

2.5 - DISCUSSION

This study investigated for possible associations between the daily use of coffee, tobacco and alcohol and the sleep and activity parameters in a sample of euthymic individuals with BD who have been objectively recorded by actigraphy over 21 consecutive days. To our knowledge, this is the first study in the literature to investigate such an issue.

First, individuals drinking daily coffee had shorter sleep duration and there was an association between the average amount of coffee drunk and a shorter sleep duration. Even if the first result was not confirmed by the multivariable analyses, our results remained consistent with data in the literature showing that caffeine reduces total sleep time, the effect is suggested to be mediated by a blocking effect on adenosine receptors (Shilo et al., 2002; Urry and Landolt, 2015). However, in a recent study in euthymic patients with BD, De la Fuente-Tomas et al., found that long sleepers consumed more coffee than normal and short sleepers (De la Fuente-Tomás et al., 2018). We have not been able to show an association with sleep latency which might have been expected. A possible explanation may rely on the tolerance to caffeine effects that may appear in long-term users (Clark and Landolt, 2017; Urry and Landolt, 2015). In addition, multivariable analyses shown that the amount of coffee drunk may be negatively associated with relative amplitude. This suggest less ample circadian rhythms, resulting in a

smaller difference between the most and least active periods during the 24-hours cycle. This might reflect either a greater nocturnal activity or a lower diurnal activity, or both. This could be consistent with the literature data describing a "coffee cycle", in which coffee disrupts the sleep quality and quantity and cause more daytime sleepiness and naps, which in turn cause coffee consumption to maintain cognitive performance (O'Callaghan et al., 2018; Watson et al., 2016).

Secondly, tobacco smokers had a significantly later M10 onset (beginning of their most active period during the day) than non-smokers, especially when daily tobacco use increased. This might correspond to a possible evening phase preference in tobacco+ individuals. However, these results are not confirmed by multivariable analyses. We found no differences or associations with sleep latency, sleep efficiency, or the sleep duration as it has been reported in the general population (Cohen et al., 2018; Jaehne et al., 2012).

Finally, individuals with BD who use alcohol on a daily basis had shorter sleep duration, lower relative amplitude and a more evening chronotype (M10 onset is later in this subgroup), which also correlated with the amount of alcohol consumed. The associations between daily use of alcohol, M10 onset and relative amplitude, also between amount of alcohol used daily and relative amplitude were still observed in the multivariable analyses. In the general population, it has been shown that, in case of long-term use, alcohol use (even with low doses) shortens sleep duration (Angarita et al., 2016; Geoghegan et al., 2012). Our results also suggest, as for coffee, that the use of alcohol may be associated with a less ample rhythmicity of sleep/wake patterns. Since relative amplitude is negatively correlated and confirmed by multivariate analyses, this could reflect a less pronounced amplitude curve. Alcohol can indeed cause a restless sleep with frequent awakenings (Angarita et al., 2016). In the other hand, this could also account for reduced diurnal activity, possibly explained by higher levels of fatigue and sleepiness throughout the day following a night's sleep on alcohol as described in the literature (Geoghegan et al., 2012). The association between the consumption and quantity of alcohol used and the M10 onset was also confirmed by multivariable analyses. One interpretation would be that, due to a lower quality of sleep, shown here by a negative correlation between the amount of alcohol and sleep efficiency, out of bed could be delayed. In addition, the association between eveningness (represented here by a later M10 onset) and alcohol, like other substance like caffeine and tobacco, has been described in general population in previous studies (Fabbian et al., 2016).

Regarding the subjective quality of sleep, we did not show any differences between different groups. However, average PSQI of substance user groups were consistently higher than in

controls, with a value greater than 5 that reflects a poor sleep quality. There was no effect of any substances on the residual mood symptoms, as shown by the similar levels of MADRS and YMRS in different groups. In addition, there was an inter-relation between consumptions of coffee, tobacco and alcohol. Indeed, for each group of user patients, concomitant consumption frequency and average quantities per day of one substance were higher for the other two substances. These data are consistent with those of the literature pointing to the frequent co-uses of these substances (Carmody et al., 1985; Friedman et al., 1991).

This study has several strengths: the sample size, which is large as compared to most other studies using actigraphy in BD; a three-weeks recording with actigraphy in the individuals' normal environment and the collection of data for three different substances. Our study also has several limitations. Namely, possible recall bias due to the way of recording consumptions (even if the recording on a daily basis was likely to reduce this bias); the recording of the amount of consumptions per 24h without knowing the precise moment of the intake (since the timing of administration may moderate the impact on sleep); as well as not considering other caffeinated beverages consumed, such as tea or energy drinks that may contain a high dose of caffeine (Watson et al., 2016). We cannot exclude a minimization of self-reported use, especially for alcohol, that may be linked to social desirability. The number statistical tests carried out in this exploratory study may have inflated the risk of false positives. Finally, we did not collect any information about other substances use, such as cannabis or illicit drugs in this study.

Since this study is cross-sectional, we cannot infer any causal links, but only associations. Indeed, the biological effects of these substances can have an impact on sleep quality or amplitude of circadian rhythms. Conversely, consumptions may be the consequence of a disruption of the sleep/wake cycle, as mentioned previously, according to a self-medication hypothesis. According to this self-medication hypothesis, substances would be used to promote sleep in the evening and/or to alleviate the consequences of a poor sleep during the day, such as attentional problems, hypovigilance or emotional dysregulation. Prospective studies would be interesting to test for the direction of these associations. Nevertheless, our data, if confirmed, would have a clinical impact. Thus, there appears to be a relationship between substance use, even without substance use disorder, and sleep/wake parameters measured in actigraphy. This suggests the importance of paying special attention in routine clinical practice as sleep complaints are common in this population with many clinical involvements. This will justify the systematic screening for consumption, even daily and without dependence, and to

educate patients about the importance of limiting the use of these substances and adopting stable lifestyles.

In conclusion, this exploratory study suggested associations between the daily use of coffee, tobacco and alcohol (and/or the daily quantity used), sleep duration and activity parameters (M10 onset and relative amplitude) recorded via actigraphy over 21 consecutive days in euthymic individuals with BD. These preliminary data support the hypothesis that there is a relationship between the use, even non-severe, of these substances and the sleep/wake cycle of these individuals. These preliminary data should be replicated and extended in future prospective studies to guide the development of psychoeducation about these substances in patients.

Declaration of interest

The authors report no financial affiliation or other relationship relevant to the subject matter of this article.

Acknowledgments

We thank the individuals with bipolar disorder who agreed to participate in this study. We thank the staff at the inclusion sites in Paris Fernand-Widal/Lariboisière and Paris-Creteil (France).

Funding/support

This work was supported by Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM - Research Protocol C0829), Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP - Research Protocol GAN12). This research was also supported by the Investissements d'Avenir, program managed by the Agence Nationale de la Recherche (ANR) under reference ANR-11-IDEX-0004 and Fondation FondaMental (RTRS Santé Mentale).

2.6 - REFERENCES

1. Alloy, L.B., Ng, T.H., Titone, M.K., Boland, E.M., 2017. Circadian Rhythm Dysregulation in Bipolar Spectrum Disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* 19, 21.
2. American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.* ed. American Psychiatric Association.
3. Angarita, G.A., Emadi, N., Hodges, S., Morgan, P.T., 2016. Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: a comprehensive review. *Addict. Sci. Clin. Pract.* 11, 9.
4. Boland, E.M., Alloy, L.B., 2013. Sleep disturbance and cognitive deficits in bipolar disorder: toward an integrated examination of disorder maintenance and functional impairment. *Clin. Psychol. Rev.* 33, 33–44.
5. Boudebesse, C., Geoffroy, P.A., Bellivier, F., Henry, C., Folkard, S., Leboyer, M., Etain, B., 2014. Correlations between objective and subjective sleep and circadian markers in remitted patients with bipolar disorder. *Chronobiol. Int.* 31, 698–704.
6. Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., Kupfer, D.J., 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 28, 193–213.
7. Carmody, T.P., Brischetto, C.S., Matarazzo, J.D., O'Donnell, R.P., Connor, W.E., 1985. Co-occurrent use of cigarettes, alcohol, and coffee in healthy, community-living men and women. *Health Psychol. Off. J. Div. Health Psychol. Am. Psychol. Assoc.* 4, 323–335.
8. Cerullo, M.A., Strakowski, S.M., 2007. The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. *Subst. Abuse Treat. Prev. Policy* 2, 29.
9. Clark, I., Landolt, H.P., 2017. Coffee, caffeine, and sleep: A systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Sleep Med. Rev.* 31, 70–78.
10. Cohen, A., Ben Abu, N., Haimov, I., 2018. The Interplay Between Tobacco Dependence and Sleep Quality Among Young Adults. *Behav. Sleep. Med.* 1–14.
11. De Crescenzo, F., Economou, A., Sharpley, A.L., Gormez, A., Quedsted, D.J., 2017. Actigraphic features of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 33, 58–69.
12. De la Fuente-Tomás, L., Sierra, P., Sanchez-Autet, M., García-Blanco, A., Safont, G., Arranz, B., García-Portilla, M.P., 2018. Sleep disturbances, functioning, and quality of life in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 269, 501–507.
13. Fabbian, F., Zucchi, B., De Giorgi, A., Tiseo, R., Boari, B., Salmi, R., Cappadona, R., Giancesini, G., Bassi, E., Signani, F., Raparelli, V., Basili, S., Manfredini, R., 2016. Chronotype, gender and general health. *Chronobiol. Int.* 33, 863–882.
14. Friedman, G.D., Tekawa, I., Klatsky, A.L., Sidney, S., Armstrong, M.A., 1991. Alcohol drinking and cigarette smoking: an exploration of the association in middle-aged men and women. *Drug Alcohol Depend.* 27, 283–290.
15. Geoffroy, P.A., Scott, J., Boudebesse, C., Lajnef, M., Henry, C., Leboyer, M., Bellivier, F., Etain, B., 2015. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta Psychiatr. Scand.* 131, 89–99.
16. Geoghegan, P., O'Donovan, M.T., Lawlor, B.A., 2012. Investigation of the effects of alcohol on sleep using actigraphy. *Alcohol Alcohol. Oxf. Oxf.* 47, 538–544.

17. Giglio, L.M.F., Andrezza, A.C., Andersen, M., Ceresér, K.M., Walz, J.C., Sterz, L., Kapczinski, F., 2009. Sleep in bipolar patients. *Sleep Breath. Schlaf Atm.* 13, 169–173.
18. Gonzalez, R., 2014. The relationship between bipolar disorder and biological rhythms. *J. Clin. Psychiatry* 75, e323-331.
19. Harvey, A.G., 2008. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am. J. Psychiatry* 165, 820–829.
20. Harvey, A.G., Schmidt, D.A., Scarnà, A., Semler, C.N., Goodwin, G.M., 2005. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am. J. Psychiatry* 162, 50–57.
21. Heatherton, T.F., Kozlowski, L.T., Frecker, R.C., Fagerström, K.O., 1991. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br. J. Addict.* 86, 1119–1127.
22. Heffner, J.L., Strawn, J.R., DelBello, M.P., Strakowski, S.M., Anthenelli, R.M., 2011. The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar Disord.* 13, 439–453.
23. Hindmarch, I., Rigney, U., Stanley, N., Quinlan, P., Rycroft, J., Lane, J., 2000. A naturalistic investigation of the effects of day-long consumption of tea, coffee and water on alertness, sleep onset and sleep quality. *Psychopharmacology (Berl.)* 149, 203–216.
24. Jackson, J.G., Diaz, F.J., Lopez, L., de Leon, J., 2015. A combined analysis of worldwide studies demonstrates an association between bipolar disorder and tobacco smoking behaviors in adults. *Bipolar Disord.* 17, 575–597.
25. Jaehne, A., Unbehau, T., Feige, B., Lutz, U.C., Batra, A., Riemann, D., 2012. How smoking affects sleep: a polysomnographical analysis. *Sleep Med.* 13, 1286–1292.
26. Keskin, N., Tamam, L., Ozpoyraz, N., 2018. Assessment of sleep quality in bipolar euthymic patients. *Compr. Psychiatry* 80, 116–125.
27. Kessler, R.C., Crum, R.M., Warner, L.A., Nelson, C.B., Schulenberg, J., Anthony, J.C., 1997. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 313–321.
28. Kunitake, Y., Mizoguchi, Y., Sogawa, R., Matsushima, J., Kato, T.A., Kawashima, T., Monji, A., 2017. Effect of Excessive Coffee Consumption on the Clinical Course of a Patient With Bipolar Disorder: A Case Report and Literature Review. *Clin. Neuropharmacol.* 40, 160–162.
29. Kupfer, D.J., 2005. The Increasing Medical Burden in Bipolar Disorder. *JAMA* 293, 2528–2530.
30. Maremmani, I., Perugi, G., Rovai, L., Maremmani, A.G.I., Pacini, M., Canonico, P.L., Carbonato, P., Mencacci, C., Muscettola, G., Pani, L., Torta, R., Vampini, C., Akiskal, H.S., 2011. Are “social drugs” (tobacco, coffee and chocolate) related to the bipolar spectrum? *J. Affect. Disord.* 133, 227–233.
31. Mariani, J.J., Khantzian, E.J., Levin, F.R., 2014. The self-medication hypothesis and psychostimulant treatment of cocaine dependence: an update. *Am. J. Addict.* 23, 189–193.
32. McClung, C.A., 2007. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol. Ther.* 114, 222–232

33. Medeiros, G.C., Lafer, B., Kapczinski, F., Miranda-Scippa, Â., Almeida, K.M., 2018. Bipolar disorder and tobacco smoking: Categorical and dimensional clinical correlates in subjects from the Brazilian bipolar research network. *Compr. Psychiatry* 82, 14–21.
34. Merikangas, K.R., Akiskal, H.S., Angst, J., Greenberg, P.E., Hirschfeld, R.M.A., Petukhova, M., Kessler, R.C., 2007. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 543–552.
35. Messer, T., Lammers, G., Müller-Siecheneder, F., Schmidt, R.-F., Latifi, S., 2017. Substance abuse in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 253, 338–350.
36. Milhiet, V., Boudebese, C., Bellivier, F., Drouot, X., Henry, C., Leboyer, M., Etain, B., 2014. Circadian abnormalities as markers of susceptibility in bipolar disorders. *Front. Biosci. Sch. Ed.* 6, 120–137.
37. Mitchell, J.D., Brown, E.S., Rush, A.J., 2007. Comorbid disorders in patients with bipolar disorder and concomitant substance dependence. *J. Affect. Disord.* 102, 281–287.
38. Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 134, 382–389.
39. Murray, G., Harvey, A., 2010. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 12, 459–472.
40. Netzer, N.C., Stoohs, R.A., Netzer, C.M., Clark, K., Strohl, K.P., 1999. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann. Intern. Med.* 131, 485–491.
41. Ng, T.H., Chung, K.-F., Ho, F.Y.-Y., Yeung, W.-F., Yung, K.-P., Lam, T.-H., 2015. Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 20, 46–58.
42. Nurnberger, J.I., Blehar, M.C., Kaufmann, C.A., York-Cooler, C., Simpson, S.G., Harkavy-Friedman, J., Severe, J.B., Malaspina, D., Reich, T., 1994. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 849–859; discussion 863–864.
43. O’Callaghan, F., Muurlink, O., Reid, N., 2018. Effects of caffeine on sleep quality and daytime functioning. *Risk Manag. Healthc. Policy* 11, 263–271.
44. Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J., Judd, L.L., Goodwin, F.K., 1990. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 264, 2511–2518.
45. Salloum, I.M., Thase, M.E., 2000. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2, 269–280.
46. Shilo, L., Sabbah, H., Hadari, R., Kovatz, S., Weinberg, U., Dolev, S., Dagan, Y., Shenkman, L., 2002. The effects of coffee consumption on sleep and melatonin secretion. *Sleep Med.* 3, 271–273.
47. Sierra, P., Livianos, L., Rojo, L., 2005. Quality of life for patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar Disord.* 7, 159–165.
48. Sylvia, L.G., Dupuy, J.M., Ostacher, M.J., Cowperthwait, C.M., Hay, A.C., Sachs, G.S., Nierenberg, A.A., Perlis, R.H., 2012. Sleep disturbance in euthymic bipolar patients. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 26, 1108–1112.

49. Takaesu, Y., Inoue, Y., Ono, K., Murakoshi, A., Futenma, K., Komada, Y., Inoue, T., 2018. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders Predict Shorter Time to Relapse of Mood Episodes in Euthymic Patients With Bipolar Disorder: A Prospective 48-Week Study. *J. Clin. Psychiatry* 79.
50. Urry, E., Landolt, H.-P., 2015. Adenosine, caffeine, and performance: from cognitive neuroscience of sleep to sleep pharmacogenetics. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 25, 331–366.
51. Vorspan, F., Mehtelli, W., Dupuy, G., Bloch, V., Lépine, J.-P., 2015. Anxiety and substance use disorders: co-occurrence and clinical issues. *Curr. Psychiatry Rep.* 17, 4.
52. Watson, E.J., Coates, A.M., Kohler, M., Banks, S., 2016. Caffeine Consumption and Sleep Quality in Australian Adults. *Nutrients* 8.
53. Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 133, 429–435.

2.7 - Supplementary Table 1S: Sample characteristics.

	Total sample (n=147)
Continuous variables	Mean (+/- SD)
Age	45,03 (13,13)
Age of onset	25,29 (8,93)
Number of mood episodes	7,49 (5,11)
MADRS score	2,33 (3,47)
YMRS score	0,83 (1,72)
BMI	25,57 (4,49)
PSQI	5,72 (3,38)
Age of the first cigarette	16,85 (3,34)
Lifetime pack-years of cigarettes	10,31 (13,39)
Fagerstrom score	4,38 (2,55)
Cigarettes per day	5,25 (7,90)
Coffee per day	2,32 (2,26)
Alcohol per day	0,96 (1,22)
Categorical variables	n (%)
Sex	
Male	59 (40,1%)
Female	88 (59,9%)
Subtype of BD	
Type 1	112 (76,2%)
Type 2	35 (23,8%)
Suicide attempt	
No	89 (61,0%)
Yes	57 (39,0%)
Alcohol use (daily)	
No	97 (66,0%)
Yes	50 (34,0%)
Tobacco use (daily)	
No	88 (59,9%)
Yes	59 (40,1%)
Coffee use (daily)	
No	38 (25,8%)
Yes	109 (74,2%)
OSA risk	
High risk	31 (21,7%)
Low risk	112 (78,3%)
Prescribed medications	
Lithium	90 (61,2%)
Anticonvulsants	71 (48,3%)
Atypical antipsychotics	46 (31,3%)
Antidepressants	37 (25,2%)
Anxiolytics/hypnotics	28 (19,0%)

SD: Standard Deviation; %: relative values; n: absolute values.

BMI: Body Mass Index; BD: Bipolar disorder; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; OSA: Obstructive Sleep Apnea syndrome; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; YMRS: Young Mania Rating Scale.

3 – Discussion et perspectives

Ce travail de thèse a permis de montrer l'existence d'une association entre la consommation de café, de tabac ou d'alcool et certains paramètres de sommeil et d'activité mesurés objectivement à l'aide de 21 jours d'actimétrie dans un échantillon de patients souffrant de TB en phase euthymique. A notre connaissance, il s'agit d'un travail original puisque nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude similaire ayant spécifiquement et avec une méthodologie objective explorée cette question. De plus, les données significatives retrouvées ici sont en accord avec les données issues de la littérature concernant les effets de ces substances sur le cycle veille/sommeil.

3.1 - Résultats et hypothèses chronobiologiques

Nous retrouvons dans notre échantillon, en accord avec les données de la littérature, un niveau élevé de consommation pour les trois substances (78,79,81). De plus, et pour chaque groupe, nous retrouvons une association avec les deux autres substances, confirmant une co-occurrence dans l'utilisation de ces trois substances (102,103). En ce qui concerne la qualité subjective du sommeil, nous n'avons pas montré de différence significative entre les différents groupes. Cependant, les PSQI moyens des groupes consommateurs sont systématiquement plus élevés que chez les témoins avec une valeur toujours supérieure à 5 en moyenne, reflétant une mauvaise qualité de sommeil.

Les données recueillies objectivement par actimétrie mettent en évidence une diminution de la durée du sommeil chez les sujets buvant quotidiennement du café ou de l'alcool. De plus, nous avons montré de manière robuste puisque confirmé par les analyses multivariées, des associations significatives avec d'autres paramètres circadiens et de sommeil. En effets, nous avons montré un lien entre la consommation de café, d'alcool et le « M10 onset » et l'amplitude

relative. Ainsi nos résultats montrent que la quantité de café bue peut-être associée négativement à l'amplitude relative. Cela pourrait être compatible avec les données de la littérature décrivant un « cycle du café » dans lequel le café pourrait perturber la qualité et la quantité du sommeil et ainsi causer une amplitude d'activité moindre marquée par plus de somnolence et un plus grand nombre de siestes au cours de la journée, ce qui favoriserait en retour la consommation de café afin de maintenir le niveau de vigilance et les performances cognitives (92,104).

De manière comparable avec l'alcool, nous pouvons émettre à partir de nos résultats une hypothèse en faveur d'une interaction bidirectionnelle dans laquelle des anomalies du cycle veille/sommeil et les effets délétères d'une substance sur le sommeil vont de manière interdépendante s'entretenir mutuellement. Ainsi nos données suggèrent que la consommation d'alcool peut être associée à une amplitude relative plus faible des rythmes veille/sommeil ainsi qu'à un chronotype plus vespéral (« M10 onset » plus tardif). L'alcool peut provoquer un sommeil de moins bonne qualité, confirmé ici par une corrélation négative entre la quantité d'alcool consommée et l'efficacité du sommeil (98). Ainsi la sortie du lit le lendemain pourrait être retardée (« M10 onset » augmenté). D'autre part, les anomalies du sommeil pourraient traduire une réduction de l'activité diurne s'expliquant par des niveaux plus élevés de fatigue et de somnolence tout au long de la journée suivant une nuit de sommeil avec alcool, comme cela est décrit dans la littérature (99). Une activité diurne réduite pourrait ainsi avoir pour conséquence une pression de sommeil moindre le soir entretenant un retard de phase et pouvant inciter le sujet à consommer de l'alcool pour ses effets sédatifs tout en entretenant les troubles. A noter, que l'association entre un chronotype vespéral et la consommation d'alcool au même titre que d'autres substances comme la caféine et le tabac a été décrite dans la population générale et correspond à un facteur de risque de consommation (18,105).

Nos données semblent confirmer également pour le tabac la présence d'un chronotype plus vespéral extrapolé à partir de nos données montrant chez les fumeurs de tabac un « M10 onset » significativement plus élevé.

Il existe de plus en plus d'arguments dans la littérature scientifique en faveur d'une possible association entre les perturbations des rythmes circadiens et le développement et le maintien de la consommation de substances addictives (26). Des études cliniques ont montré que les sujets présentant une addiction avaient des rythmes biologiques fortement perturbés et il est dorénavant admis que les anomalies du rythme veille/sommeil augmentent la vulnérabilité aux addictions (100,106). Par ailleurs, il est clairement démontré que les gènes circadiens sont directement impliqués dans la régulation du circuit dopaminergique de la récompense et qu'une anomalie du système circadien pouvait de fait avoir un impact direct sur la réponse dopaminergique suite à la consommation de substances (107–109). A contrario, la consommation de drogues et d'alcool peut également s'envisager dans certain cas comme une tentative d'automédication lorsque ces substances sont utilisées dans le but d'améliorer des anomalies relatives à des troubles des rythmes circadiens tels que des troubles du sommeil (110). Plusieurs études ont montré que le chronotype du soir ou des perturbations circadiennes d'origine environnementale comme le travail posté sont associés à un risque accru d'abus de substance (111,112). Cependant, il est difficile de déterminer si ce surrisque est lié à une désynchronisation circadienne ou bien à d'autres facteurs prédisposants. Ces éléments indiquent par conséquent une relation de nature bidirectionnelle, confirmée par nos résultats présentés ici, entre substances et rythme circadien et ce même pour des consommations quotidiennes jugées comme non problématiques et ne générant aucune plainte (26,72). Ainsi, les sujets consommant des substances addictives peuvent présenter des rythmes perturbés et une perturbation de ces rythmes ou un chronotype vespéral peut augmenter le risque de consommation. De plus, ces consommations peuvent provoquer des modifications à court et

long terme au niveau des rythmes circadiens et du sommeil pouvant ainsi entretenir les consommations et persister à l'arrêt de l'exposition, favorisant de fait le risque de rechute (113).

3.2 - Perspectives cliniques

Comme mentionné précédemment, l'effet biologique du café, du tabac et de l'alcool peut avoir un impact sur le sommeil ou les rythmes circadiens. À l'inverse, leur consommation peut être la conséquence d'une perturbation du cycle veille/sommeil. De plus, nous montrons dans ce travail que cette relation bidirectionnelle semble exister même pour des consommations quotidiennes de faibles quantités chez des patients souffrant de TB. Nos données, si elles sont confirmées, auraient un réel impact clinique au vu du risque majeur de déstabilisation que peuvent entraîner les anomalies du sommeil et des rythmes sur les TB. En effet, cela suggère l'importance de prêter une attention particulière en pratique clinique aux consommations de ces substances. Cela pourrait ainsi justifier la recherche systématique de leur usage, même quotidien et ne générant aucune plainte afin de pouvoir délivrer aux patients souffrant de TB une information sur les conséquences potentielles de ces consommations d'allure « anodines ». Cela pourrait ainsi amener à proposer aux patients dans un second temps des stratégies psychoéducatives visant à les sensibiliser à l'importance d'adopter des modes de vie stables et/ou des stratégies de réduction voire d'arrêt des consommations en raison de leur impact éventuel sur les rythmes biologiques et le cours évolutif des TB. En effet, la réduction voire l'arrêt de l'usage de ces substances permettraient d'améliorer le sommeil, les rythmes et de réduire le risque de désynchronisation de l'horloge biologique (hypothèse toxique). Les interventions psychoéducatives et psychothérapeutiques visant à augmenter la régularité des rythmes biologiques permettraient quant à elles de limiter les consommations dans un but d'automédication qui elles-mêmes peuvent entraîner des troubles du sommeil et des rythmes et favoriser un cercle vicieux. En ce sens, la Thérapie Interpersonnelle et Aménagement des

Rythmes Sociaux (TIPARS) est un exemple de thérapie qui peut se révéler efficace. Il s'agit d'une approche psychothérapeutique développée par Ellen Frank et l'école de Pittsburgh qui a fait la preuve de son utilité dans les TB. Cette approche utilise entre autres, une approche comportementale visant à aménager les rythmes sociaux dans le but d'obtenir une régularité des routines quotidiennes afin de limiter au maximum la désynchronisation comportementale avec l'horloge biologique et ainsi limiter au maximum le risque de déstabilisation clinique (114). L'ensemble de nos résultats mis en perspective avec les données actuelles de la littérature semble justifier la nécessité de pouvoir proposer aux patients des approches personnalisées et intégratives visant en l'analyse clinique fine des liens bidirectionnels et individuels existants entre l'usage, même minime de ces substances, le sommeil, les rythmes circadiens et les TB dans le but de pouvoir proposer des stratégies de prise en charge pertinentes en fonction de la cible thérapeutique à savoir, la réduction des consommations, la stabilité des rythmes ou les deux approches concomitantes.

3.3 - Forces et limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs points forts : la taille de l'échantillon de patients qui est relativement importante au regard de la plupart des autres études en actimétrie dans les TB, une mesure objective des paramètres du sommeil et de l'activité continue sur 21 jours par actimétrie, une étude du sommeil réalisée dans l'environnement normal du sujet, une analyse multivariée permettant de contrôler un certain nombre de facteurs confondants.

Notre étude comporte également plusieurs limites : un possible biais de rappel voire une minimisation possible de certaines consommations, l'impossibilité de rapporter les horaires des prises car le moment de la prise au cours de la journée n'aura pas le même retentissement sur le sommeil, l'existence d'autres aliments contenant des concentrations élevées de caféine (thé, boissons énergisantes) non prises en compte ici, le nombre des tests statistiques réalisés

majorant le risque de faux positifs et l'absence de correction de Bonferroni au vu du caractère exploratoire de cette étude.

4 - Conclusion

Ce travail original et exploratoire a permis de mettre en évidence l'existence d'une association significative entre l'usage quotidien et/ou le niveau de consommation de café, tabac et d'alcool et certains paramètres de sommeil et d'activité, mesurés objectivement par 21 jours d'actimétrie, dans une population de patients souffrant de TB en phase de rémission. Ces données préliminaires permettent d'appuyer l'hypothèse qu'il existerait une relation bidirectionnelle entre l'usage, même non sévère, de ces substances et le cycle veille/sommeil dans cette population de patients chez qui les plaintes de sommeil sont fréquentes. Ces résultats sont d'autant plus pertinents qu'ils pourraient avoir un impact concret en pratique clinique courante en permettant de justifier la recherche de ce type de consommation et d'appuyer la mise en œuvre d'interventions d'éducatives thérapeutiques centrées autour de la limitation de la consommation de ces substances. Ces résultats appellent donc à la réalisation d'études complémentaires futures dans le but de chercher à les répliquer ainsi qu'à poursuivre les explorations afin d'améliorer notre compréhension des mécanismes neurobiologiques et comportementaux complexes sous-jacents unissant la consommation de café, de tabac et d'alcool, le cycle veille/sommeil et les TB.

5 - Références

1. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):543-52.
2. Geoffroy PA, Etain B, Scott J, Henry C, Jamain S, Leboyer M, et al. Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: importance of the time of onset. *J Physiol Paris*. 2013;107(4):278-85.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013.
4. Kupfer DJ. The Increasing Medical Burden in Bipolar Disorder. *JAMA*. 2005;293(20):2528-30.
5. Sierra P, Livianos L, Rojo L. Quality of life for patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar Disorders*. 2005;7(2):159-65.
6. Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar AS. Grand challenges in global mental health. *Nature*. 2011;475(7354):27-30.
7. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*. 2009;373(9659):234-9.
8. Gonzalez R. The relationship between bipolar disorder and biological rhythms. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(4):e323-331.
9. McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther*. 2007;114(2):222-32.
10. Murray G, Harvey A. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010;12(5):459-72.
11. Alloy LB, Ng TH, Titone MK, Boland EM. Circadian Rhythm Dysregulation in Bipolar Spectrum Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(4):21.
12. Boland EM, Alloy LB. Sleep disturbance and cognitive deficits in bipolar disorder: toward an integrated examination of disorder maintenance and functional impairment. *Clin Psychol Rev*. 2013;33(1):33-44.
13. Etain B, Milhiet V, Bellivier F, Leboyer M. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21 Suppl 4:S676-682.
14. Le Strat Y. Trouble bipolaire et comorbidités addictives. *Annales médico-psychologiques*. 2010;168(8):584-7.

15. Jackson JG, Diaz FJ, Lopez L, de Leon J. A combined analysis of worldwide studies demonstrates an association between bipolar disorder and tobacco smoking behaviors in adults. *Bipolar Disord.* 2015;17(6):575-97.
16. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, Correlates, Disability, and Comorbidity of DSM-IV Alcohol Abuse and Dependence in the United States: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(7):830-42.
17. Shilo L, Sabbah H, Hadari R, Kovatz S, Weinberg U, Dolev S, et al. The effects of coffee consumption on sleep and melatonin secretion. *Sleep Med.* 2002;3(3):271-3.
18. Gordon HW. Differential Effects of Addictive Drugs on Sleep and Sleep Stages. *J Addict Res (OPAST Group).* 2019;3(2).
19. Leger D, Metlaine A, Gronfier C. Physiologie de l'horloge biologique. *La Presse Médicale.* 2018;47(11, Part 1):964-8.
20. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature.* 2002;418(6901):935-41.
21. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science.* 1999;284(5423):2177-81.
22. Gronfier C. Physiologie de l'horloge circadienne endogène : des gènes horloges aux applications cliniques. *Médecine du sommeil.* 2009;6:3-11.
23. Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol.* 2014;24(2):90-9.
24. Van Gelder RN, Herzog ED, Schwartz WJ, Taghert PH. Circadian rhythms: in the loop at last. *Science.* 2003;300(5625):1534-5.
25. Bellivier F. Biologie et génétique des rythmes circadiens. *L'Encéphale.* 2009;S2;S53-S57.
26. Logan RW, Williams WP, McClung CA. Circadian rhythms and addiction: mechanistic insights and future directions. *Behav Neurosci.* 2014;128(3):387-412.
27. Etain B, Jamain S, Milhiet V, Lajnef M, Boudebessé C, Dumaine A, et al. Association between circadian genes, bipolar disorders and chronotypes. *Chronobiol Int.* 2014;31(7):807-14.
28. Czeisler CA, Richardson GS, Zimmerman JC, Moore-Ede MC, Weitzman ED. Entrainment of human circadian rhythms by light-dark cycles: a reassessment. *Photochem Photobiol.* 1981;34(2):239-47.
29. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by Retinal Ganglion Cells That Set the Circadian Clock. *Science.* 2002;295(5557):1070-3.

30. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J.* 2006;273(13):2813-38.
31. Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev.* 2003;55(2):325-95.
32. Buxton OM, L'Hermite-Balériaux M, Hirschfeld U, Cauter E. Acute and delayed effects of exercise on human melatonin secretion. *J Biol Rhythms.* 1997;12(6):568-74.
33. Danilenko KV, Cajochen C, Wirz-Justice A. Is sleep per se a zeitgeber in humans? *J Biol Rhythms.* 2003;18(2):170-8.
34. Ehlers CL, Frank E, Kupfer DJ. Social zeitgebers and biological rhythms. A unified approach to understanding the etiology of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(10):948-52.
35. Geoffroy PA, Etain B. Lithium and Circadian Rhythms. In: Malhi GS, Masson M, Bellivier F. *The Science and Practice of Lithium Therapy.* Springer International; 2017. p. 111-24.
36. Calligaro H. Réponse à la lumière de l'horloge rétinienne : photorécepteurs et mécanismes moléculaires mis en jeu. *Neurosciences.* Université de Lyon; 2018.
37. Dauvilliers Y. *Les troubles du sommeil.* 3e édition. Elsevier Masson; 2019. 456 p.
38. Royant-Parola S, Brion A, Poirot I. *Prise en charge de l'insomnie: Guide pratique.* Elsevier Masson; 2017. 256 p.
39. Dijk D-J, von Schantz M. Timing and consolidation of human sleep, wakefulness, and performance by a symphony of oscillators. *J Biol Rhythms.* 2005;20(4):279-90.
40. Borbély AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms.* 1999;14(6):557-68.
41. Pellegrino R, Kavakli IH, Goel N, Cardinale CJ, Dinges DF, Kuna ST, et al. A novel BHLHE41 variant is associated with short sleep and resistance to sleep deprivation in humans. *Sleep.* 2014;37(8):1327-36.
42. Taillard J, Philip P, Coste O, Sagaspe P, Bioulac B. The circadian and homeostatic modulation of sleep pressure during wakefulness differs between morning and evening chronotypes. *J Sleep Res.* 2003;12(4):275-82.
43. Monica C della, Dijk D-J. What makes a good night's sleep? The external and internal factors that influence a good night's sleep. *The Physiological Society.* 2018;(113):36-9.
44. Boudebesse C, Geoffroy PA, Bellivier F, Henry C, Folkard S, Leboyer M, et al. Correlations between objective and subjective sleep and circadian markers in remitted patients with bipolar disorder. *Chronobiol Int.* 2014;31(5):698-704.

45. Kupfer DJ, Weiss BL, Foster G, Detre TP, McPartland R. Psychomotor activity in affective states. *Arch Gen Psychiatry*. 1974;30(6):765-8.
46. Vion-Dury J, Balzani C, Micoulaud-Franchi J-A. *Neurophysiologie clinique en psychiatrie: Pratique diagnostique et thérapeutique*. Elsevier Masson; 2015. 280 p.
47. Cole RJ, Kripke DF, Gruen W, Mullaney DJ, Gillin JC. Automatic sleep/wake identification from wrist activity. *Sleep*. 1992;15(5):461-9.
48. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep*. 2007;30(4):519-29.
49. Littner M, Kushida CA, Anderson WM, Bailey D, Berry RB, Davila DG, et al. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. *Sleep*. 2003;26(3):337-41.
50. Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Elsevier Health Sciences; 2010. 1804 p.
51. Sadeh A, Sharkey KM, Carskadon MA. Activity-based sleep-wake identification: an empirical test of methodological issues. *Sleep*. 1994;17(3):201-7.
52. Gonçalves BSB, Adamowicz T, Louzada FM, Moreno CR, Araujo JF. A fresh look at the use of nonparametric analysis in actimetry. *Sleep Med Rev*. 2015;20:84-91.
53. Baillet M. *Les modifications du sommeil et du cycle veille/sommeil au cours du vieillissement Approche par actimétrie et imagerie cérébrale*. Neurosciences. Université de Bordeaux; 2017.
54. Boland EM, Alloy LB. Sleep disturbance and cognitive deficits in bipolar disorder: toward an integrated examination of disorder maintenance and functional impairment. *Clin Psychol Rev*. 2013;33(1):33-44.
55. Levenson J, Frank E. Sleep and circadian rhythm abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;5:247-62.
56. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry*. 2008;165(7):820-9.
57. Jackson A, Cavanagh J, Scott J. A systematic review of manic and depressive prodromes. *J Affect Disord*. 2003;74(3):209-17.
58. Bauer M, Glenn T, Whybrow PC, Grof P, Rasgon N, Alda M, et al. Changes in self-reported sleep duration predict mood changes in bipolar disorder. *Psychol Med*. 2008;38(7):1069-71.
59. Bauer M, Grof P, Rasgon N, Bschor T, Glenn T, Whybrow PC. Temporal relation between sleep and mood in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2006;8(2):160-7.

60. Milhiet V, Boudebesse C, Bellivier F, Drouot X, Henry C, Leboyer M, et al. Circadian abnormalities as markers of susceptibility in bipolar disorders. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2014;6:120-37.
61. Harvey AG, Schmidt DA, Scarnà A, Semler CN, Goodwin GM. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):50-7.
62. Takaesu Y, Inoue Y, Ono K, Murakoshi A, Futenma K, Komada Y, et al. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders Predict Shorter Time to Relapse of Mood Episodes in Euthymic Patients With Bipolar Disorder: A Prospective 48-Week Study. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(1):17m11565.
63. Sitaram N, Nurnberger JI, Gershon ES, Gillin JC. Cholinergic regulation of mood and REM sleep: potential model and marker of vulnerability to affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1982;139(5):571-6.
64. De Crescenzo F, Economou A, Sharpley AL, Gormez A, Quedstedt DJ. Actigraphic features of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;33:58-69.
65. Geoffroy PA, Scott J, Boudebesse C, Lajnef M, Henry C, Leboyer M, et al. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131(2):89-99.
66. Ng TH, Chung K-F, Ho FY-Y, Yeung W-F, Yung K-P, Lam T-H. Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2015;20:46-58.
67. Dallaspazia S, Benedetti F. Chronobiology of bipolar disorder: therapeutic implication. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(8):606.
68. Melo MCA, Abreu RLC, Linhares Neto VB, de Bruin PFC, de Bruin VMS. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:46-58.
69. Benedetti F, Dallaspazia S, Fulgosi MC, Lorenzi C, Serretti A, Barbini B, et al. Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144B(5):631-5.
70. Geoffroy PA, Boudebesse C, Henrion A, Jamain S, Henry C, Leboyer M, et al. An ASMT variant associated with bipolar disorder influences sleep and circadian rhythms: a pilot study. *Genes Brain Behav*. 2014;13(3):299-304.
71. Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clin Psychol Rev*. 2006;26(6):679-94.
72. Poirot I, Schröder C. *Sommeil, rythmes et psychiatrie*. Dunod; 2016. 319 p.

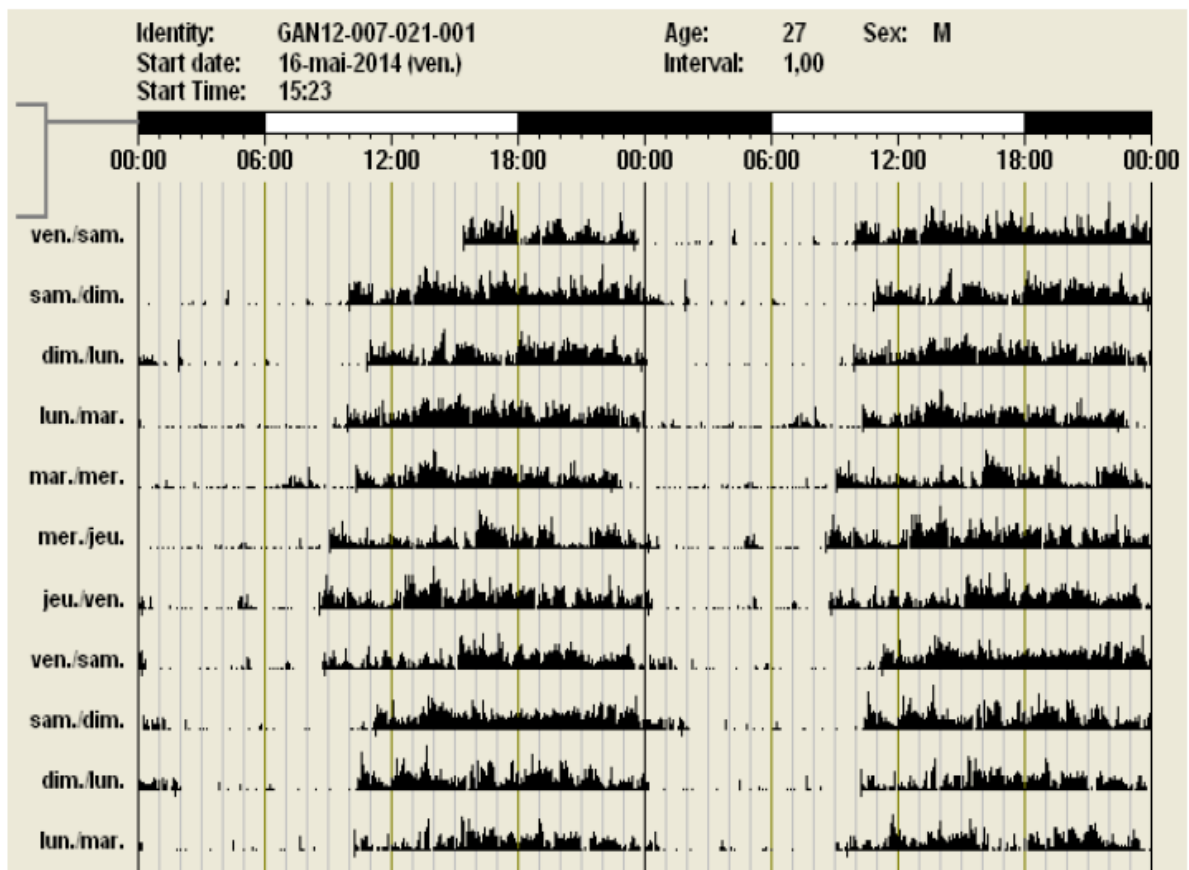
73. Geoffroy PA, Franchi J-AM, Lopez R, Poirot I, Brion A, Royant-Parola S, et al. Comment caractériser et traiter les plaintes de sommeil dans les troubles bipolaires ? *L'Encéphale*. 2017;43(4):363-373.
74. Giglio LMF, Andreatza AC, Andersen M, Ceresér KM, Walz JC, Sterz L, et al. Sleep in bipolar patients. *Sleep Breath*. 2009;13(2):169-73.
75. Sylvia LG, Dupuy JM, Ostacher MJ, Cowperthwait CM, Hay AC, Sachs GS, et al. Sleep disturbance in euthymic bipolar patients. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2012;26(8):1108-12.
76. Cerullo MA, Strakowski SM. The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2007;2:29.
77. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264(19):2511-8.
78. Heffner JL, Strawn JR, DelBello MP, Strakowski SM, Anthenelli RM. The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar Disord*. 2011;13(5-6):439-53.
79. Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(4):313-21.
80. Maremmani I, Perugi G, Rovai L, Maremmani AGI, Pacini M, Canonico PL, et al. Are « social drugs » (tobacco, coffee and chocolate) related to the bipolar spectrum? *J Affect Disord*. 2011;133(1-2):227-33.
81. Kunitake Y, Mizoguchi Y, Sogawa R, Matsushima J, Kato TA, Kawashima T, et al. Effect of Excessive Coffee Consumption on the Clinical Course of a Patient With Bipolar Disorder: A Case Report and Literature Review. *Clin Neuropharmacol*. 2017;40(4):160-2.
82. Medeiros GC, Lafer B, Kapczinski F, Miranda-Scippa Â, Almeida KM. Bipolar disorder and tobacco smoking: Categorical and dimensional clinical correlates in subjects from the Brazilian bipolar research network. *Compr Psychiatry*. 2018;82:14-21.
83. Messer T, Lammers G, Müller-Siecheneder F, Schmidt R-F, Latifi S. Substance abuse in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2017;253:338-50.
84. Mitchell JD, Brown ES, Rush AJ. Comorbid disorders in patients with bipolar disorder and concomitant substance dependence. *J Affect Disord*. 2007;102(1-3):281-7.
85. Salloum IM, Thase ME. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2000;2(3 Pt 2):269-80.

86. Gorwood P, LeStrat Y, Wohl M. Comorbidité addictive des troubles bipolaires. *L'Encéphale*. 2014;34(S4):138-42.
87. Stokes PRA, Kalk NJ, Young AH. Bipolar disorder and addictions: the elephant in the room. *Br J Psychiatry*. 2017;211(3):132-4.
88. Bourgeois M-L. *Les troubles bipolaires*. Lavoisier; 2014. 656 p.
89. Vorspan F, Mehtelli W, Dupuy G, Bloch V, Lépine J-P. Anxiety and substance use disorders: co-occurrence and clinical issues. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(2):4.
90. Chakravorty S, Vandrey RG, He S, Stein MD. Sleep Management Among Patients with Substance Use Disorders. *Med Clin North Am*. 2018;102(4):733-43.
91. Clark I, Landolt HP. Coffee, caffeine, and sleep: A systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2017;31:70-8.
92. Watson EJ, Coates AM, Kohler M, Banks S. Caffeine Consumption and Sleep Quality in Australian Adults. *Nutrients*. 2016;8(8).
93. Lazarus M, Chen J-F, Huang Z-L, Urade Y, Fredholm BB. Adenosine and Sleep. In: Landolt HP, Dijk DJ. *Sleep-Wake Neurobiology and Pharmacology. Handb Exp Pharmacol (Springer)*. 2017; 253. p 359-381.
94. Urry E, Landolt H-P. Adenosine, caffeine, and performance: from cognitive neuroscience of sleep to sleep pharmacogenetics. *Curr Top Behav Neurosci*. 2015;25:331-66.
95. Garcia AN, Salloum IM. Polysomnographic sleep disturbances in nicotine, caffeine, alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use: A focused review. *Am J Addict*. 2015; 24(7):590-8.
96. Conroy DA, Arnedt JT. Sleep and substance use disorders: an update. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16(10):487.
97. Zhang L, Samet J, Caffo B, Punjabi NM. Cigarette smoking and nocturnal sleep architecture. *Am J Epidemiol*. 2006;164(6):529-37.
98. Angarita GA, Emadi N, Hodges S, Morgan PT. Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: a comprehensive review. *Addict Sci Clin Pract*. 2016;11(1):9.
99. Geoghegan P, O'Donovan MT, Lawlor BA. Investigation of the effects of alcohol on sleep using actigraphy. *Alcohol Alcohol*. 2012;47(5):538-44.
100. Spanagel R, Rosenwasser AM, Schumann G, Sarkar DK. Alcohol consumption and the body's biological clock. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(8):1550-7.
101. Keskin N, Tamam L, Ozpoyraz N. Assessment of sleep quality in bipolar euthymic patients. *Compr Psychiatry*. 2018;80:116-25.

102. Carmody TP, Brischetto CS, Matarazzo JD, O'Donnell RP, Connor WE. Co-occurrent use of cigarettes, alcohol, and coffee in healthy, community-living men and women. *Health Psychol.* 1985;4(4):323-35.
103. Friedman GD, Tekawa I, Klatsky AL, Sidney S, Armstrong MA. Alcohol drinking and cigarette smoking: an exploration of the association in middle-aged men and women. *Drug Alcohol Depend.* 1991;27(3):283-90.
104. O'Callaghan F, Muurlink O, Reid N. Effects of caffeine on sleep quality and daytime functioning. *Risk Manag Healthc Policy.* 2018;11:263-71.
105. Fabbian F, Zucchi B, De Giorgi A, Tiseo R, Boari B, Salmi R, et al. Chronotype, gender and general health. *Chronobiol Int.* 2016;33(7):863-82.
106. Vescovi PP, Coiro V, Volpi R, Passeri M. Diurnal variations in plasma ACTH, cortisol and beta-endorphin levels in cocaine addicts. *Horm Res.* 1992;37(6):221-4.
107. Abarca C, Albrecht U, Spanagel R. Cocaine sensitization and reward are under the influence of circadian genes and rhythm. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(13):9026-30.
108. McClung CA, Sidiropoulou K, Vitaterna M, Takahashi JS, White FJ, Cooper DC, et al. Regulation of dopaminergic transmission and cocaine reward by the Clock gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(26):9377-81.
109. Spanagel R, Pendyala G, Abarca C, Zghoul T, Sanchis-Segura C, Magnone MC, et al. The clock gene *Per2* influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption. *Nat Med.* 2005;11(1):35-42.
110. Staddon P. Mental health problems who use alcohol to self-medicate. *Ment Health Today.* 2013;16.
111. Broms U, Kaprio J, Hublin C, Partinen M, Madden P a. F, Koskenvuo M. Evening types are more often current smokers and nicotine-dependent-a study of Finnish adult twins. *Addiction.* 2011;106(1):170-7.
112. Levandovski R, Dantas G, Fernandes LC, Caumo W, Torres I, Roenneberg T, et al. Depression scores associate with chronotype and social jetlag in a rural population. *Chronobiol Int.* 2011;28(9):771-8.
113. Jones EM, Knutson D, Haines D. Common problems in patients recovering from chemical dependency. *Am Fam Physician.* 2003;68(10):1971-8.
114. Bottai T, Biloa-Tang M, Christophe S, Dupuy C, Jacquesy L, Kochman F, et al. Thérapie interpersonnelle et aménagement des rythmes sociaux (TIPARS) : du concept anglo-saxon à l'expérience française. *L'Encéphale.* 2010;36:S206-S217.

6 – Annexes

6.2 - Annexe 1 : Actigraphie



Exemple de représentation graphique de l'enregistrement actimétrique d'un patient ayant participé à l'étude (Actiwatch Activity & Sleep Analysis Ltd CamNtechs 7.28, Cambridge, UK).

6.2 - Annexe 2

AGENDA DU SOMMEIL

	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Date de coucher (jj/mm) :	_ / _	_ / _	_ / _	_ / _	_ / _	_ / _	_ / _	_ / _
Heure de coucher (h:min)	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _
Heure d'endormissement (h:min)	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _
Date de lever (jj/mm):	_ / _	_ / _	_ / _	_ / _	_ / _	_ / _	_ / _	_ / _
Heure de réveil (h:min)	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _
Heure de lever (h:min)	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _
Nombre de siestes	_	_	_	_	_	_	_	_
Durée totale des siestes (h:min)	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _	_ : _
Qualité du sommeil : TB=très bien ; B=bien ; Mo=moyen ; Ma=mauvais TMa=très mauvais								
Nombre de cafés	_	_	_	_	_	_	_	_
Nombre de boissons alcoolisées	_	_	_	_	_	_	_	_
Nombre de cigarettes	_	_	_	_	_	_	_	_

Exemple d'agenda du sommeil remis aux patients ayant participé à l'étude. Trois agendas leurs étaient distribués pour les 21 jours d'enregistrement par actimétrie. Ils avaient pour consigne de les compléter quotidiennement et d'y reporter le nombre de café, boissons alcoolisées et cigarettes consommées quotidiennement.

VU

NANCY, le **09 septembre 2019**
Le Président de Thèse

NANCY, le **10 septembre 2019**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Jean-Pierre KAHN

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10877**

NANCY, le **13 septembre 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les consommations de café, de tabac et d'alcool sont fréquentes et quantitativement importantes chez les personnes atteintes de troubles bipolaires (TB). Ces substances peuvent avoir des effets délétères sur la qualité et la quantité du sommeil, qui sont décrites comme fortement altérées chez les patients souffrant de TB. Ainsi, ces substances qui peuvent parfois être utilisées en automédication pourraient participer à la déstabilisation du cycle veille/sommeil de ces patients et avoir un impact négatif sur le cours évolutif et le pronostic de la maladie. L'objectif de ce travail de thèse était d'étudier les liens existants entre l'usage quotidien rapporté de café, de tabac et d'alcool et la mesure objective du sommeil et de l'activité chez des adultes atteints de TB en phase de rémission. Cent quarante-sept sujets euthymiques atteints de TB ont bénéficié d'un enregistrement en actimétrie de 21 jours et ont rapporté leurs consommations quotidiennes de café, de tabac et d'alcool durant cette période. Les paramètres de sommeil et d'activité mesurés par actimétrie ont été comparés entre les groupes classés café+/café-, tabac+/tabac- et alcool+/alcool-, définis en fonction de leurs consommations quotidiennes. Nous avons ensuite examiné les potentielles associations existantes entre les paramètres du cycle veille/sommeil et les quantités quotidiennes consommées de chacune de ces substances. Les analyses statistiques multivariées ont permis d'identifier des associations entre l'utilisation de ces substances et plusieurs paramètres de sommeil et d'activité, telles qu'entre le café, l'alcool et l'amplitude relative (respectivement $p = 0,003$ et $p = 0,005$), entre l'alcool et le « M10 onset » ($p = 0,003$) et entre le café et la durée de sommeil ($p = 0,047$). Ce travail soutient l'hypothèse d'une relation bidirectionnelle entre l'utilisation quotidienne de ces substances et les perturbations du cycle veille/sommeil des patients souffrant de TB en rémission. Ces résultats préliminaires mériteraient la réalisation d'études complémentaires pour être confirmés et pourraient avoir un intérêt clinique reposant sur la proposition de stratégies psychoéducatives.

TITRE EN ANGLAIS : Association between coffee, tobacco and alcohol daily consumption and sleep/wake cycle: an actigraphy study in euthymic patients with bipolar disorders.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2019

MOTS CLÉS : Bipolar disorder; coffee; tobacco; alcohol; actigraphy; sleep; activity; circadian rhythms.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye BP 20199

54505 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY CEDEX
