

# 2010 Thèse Vernet C

Dernière mise à jour : 29-01-2011

Thèse au format pdf Thèse de doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie – Paris 6 Spécialité Neurosciences

(École doctorale cerveau, cognition et comportement) Présentée par Cyrille VERNET Pour obtenir le grade de DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE Caractérisation des hypersomnies centrales chez l'homme :

approche clinique et électrophysiologique. Soutenue le jeudi 1er juillet 2010 Directrice de thèse : Dr Isabelle Arnulf  
Codirectrice de thèse : Pr Marie Vidailhet Membres du Jury : Dr Isabelle Arnulf Directrice de thèse

Codirectrice de thèse Pr Yves Dauvilliers

Rapporteur Dr Jian-Seng Lin

Examineur Dr Xavier Drouot

Examineur Pr Jean Louis Pépin

Résumé Caractérisation des hypersomnies centrales chez l'homme : approche clinique et électrophysiologique.

La somnolence diurne excessive neurologique est rare, sévère, et peu étudiée en dehors de la narcolepsie avec cataplexie. Son diagnostic est basé sur le test itératif de latence d'endormissement, qui ne représente qu'une composante (rapidité à s'endormir passivement) du trouble de l'éveil.

L'excès de sommeil peut être mieux mesuré pendant 24 heures, mais n'est pas normé. Les caractéristiques cliniques de l'hypersomnie idiopathique, en particulier sans long temps de sommeil, sont inconnues.

Chez 75 patients atteints d'hypersomnie idiopathique (âge moyen de 34 ans, 62 % de femmes), l'ivresse de sommeil (36 %) et les siestes non récupératrices (46 %) sont des symptômes peu sensibles mais très spécifiques. Par rapport aux témoins sains, les hypersomniaques sont plus fatigués, ont plus d'hallucinations hypnagogiques (24 %) et de paralysies du sommeil (28 %) et sont plus souvent des sujets du soir. Leur durée normale de sommeil dans l'enfance et le faible pourcentage de parents longs dormeurs indiquent que les hypersomniaques n'ont pas un phénotype de long dormeur, ni d'héritage de long sommeil. Ils dorment 3 heures de plus pendant le week-end, les vacances et dans l'unité de sommeil que durant les jours travaillés. Le matin, ces patients ont besoin de l'aide d'un être humain pour se réveiller, ou d'être stressés, alors que la routine, le réveil matin et la motivation sont inefficaces (à la différence des sujets sains). Chez 3/4 des patients, les longues mais aussi les courtes siestes ne sont pas rafraichissantes, indiquant que l'ivresse de sommeil de ces sujets n'est pas une majoration de l'inertie de sommeil. En moyenne, ces patients ne sont capables de se concentrer qu'une heure d'affilée (contre 4 heures pour les témoins), et utilisent l'hyperactivité motrice et les multitâches pour se maintenir éveillés. Les hypersomniaques à long temps de sommeil sont plus jeunes, plus minces, plus souvent du soir et ont un sommeil plus efficace que les hypersomniaques sans allongement du temps de sommeil. La latence d'endormissement diurne moyenne est normale (plus de 8 minutes) chez 71 % des hypersomniaques avec un temps de sommeil allongé, ce qui confirme sa piètre sensibilité : ceci caractérise cette hypersomnie comme une difficulté à se réveiller plutôt qu'une propension irrésistible à s'endormir.

Parmi les narcoleptiques, 18 % présentent un allongement du temps de sommeil et cumulent les symptômes de la narcolepsie et de l'hypersomnie idiopathique. Il pourrait s'agir d'une forme frontière, ou de lésions combinées de deux systèmes d'éveil. Un groupe de patients apnéiques, correctement traités par pression positive continue mais encore somnolents sans raison, a été identifié. Il pourrait s'agir d'une forme d'hypersomnie centrale, post-hypoxique, moins sévère cependant que la narcolepsie ou l'hypersomnie. Mots clés : hypersomnie idiopathique, hypersomnie, narcolepsie, sommeil, ivresse de sommeil, symptômes, somnolence diurne excessive, somnolence post-hypoxique, TILE

Position du problème La somnolence diurne excessive d'origine neurologique est rare, mais c'est la plus sévère qui existe chez l'être humain. Elle affecte de jeunes personnes qui luttent toute leur vie pour rester éveillées. La pathologie de l'éveil la mieux connue est la narcolepsie avec cataplexie, qui affecte 0,02 % de la population. C'est grâce à l'existence de malades bien caractérisés sur le plan clinique, neurophysiologique et biologique que sa cause (une perte sélective, probablement auto-immune, des neurones hypothalamiques sécrétant l'hypocrétine) a récemment été identifiée. Les autres causes de somnolence neurologique sont la narcolepsie sans cataplexie et l'hypersomnie idiopathique. Elles sont plus rares, moins étudiées, sans marqueur spécifique, elles ne semblent résulter que rarement d'une déficience en hypocretine.

Plus récemment encore, un sous-groupe de patients apnéiques, correctement traités par pression positive continue mais encore somnolents sans raison apparente, a été identifié. L'hypothèse qu'il s'agisse là aussi d'une forme d'hypersomnie centrale, d'origine post-hypoxique, commence à se faire jour, mais ces patients n'ont pas encore été caractérisés ni sur le plan clinique ni sur le plan neurophysiologique. Nous avons choisi de caractériser le trouble de l'éveil de ces différentes hypersomnies, sur le plan du phénotype clinique, neurophysiologique et, à moindre degré, biologique. Notre étude portera principalement sur l'hypersomnie idiopathique et ses frontières, ce qui inclut la narcolepsie, ainsi que sur la somnolence résiduelle des patients apnéiques traités par pression positive. Introduction, méthodes... Objectifs

Nous avons choisi de caractériser le trouble de l'éveil de différentes hypersomnies, sur le plan du phénotype clinique, neurophysiologique et, à moindre degré, biologique. Notre étude portera principalement sur l'hypersomnie idiopathique et ses frontières et inclut la narcolepsie, ainsi que sur la somnolence résiduelle des patients apnéiques traités par pression positive continue. Les travaux présentés dans cette thèse visent à mieux comprendre les hypersomnies centrales dans leur ensemble. Le chapitre 1 décrit les caractéristiques électrophysiologiques des hypersomnies idiopathiques et montrera qu'il n'existe que peu de différences

entre la forme présentant un allongement du temps de sommeil et celle n&rsquo;en présentant pas. Le chapitre 2 s&rsquo;attache à décrire l&rsquo;ensemble des symptômes perçus par les patients atteints d&rsquo;hypersomnie idiopathique et qui s&rsquo;ajoutent au problème de somnolence et de long temps de sommeil. Le chapitre 3 va étudier une forme clinique liant la narcolepsie à l&rsquo;hypersomnie : la narcolepsie avec allongement du temps de sommeil. Cette étude montrera qu&rsquo;il existe un large spectre de formes cliniques de la narcolepsie que ce soit avec ou sans cataplexie. Le dernier chapitre s&rsquo;intéressera à une autre forme d&rsquo;hypersomnie puisqu&rsquo;il s&rsquo;agira de caractériser le phénotype de la somnolence excessive résiduelle des patients apnéiques correctement ventilés par pression positive continue.

## Résultats

I. Hypersomnie idiopathique avec et sans long temps de sommeil : à propos d&rsquo;une série contrôlée de 75 patients.

Introduction : L&rsquo;hypersomnie idiopathique est une maladie rare affectant des sujets jeunes. Elle est caractérisée par une somnolence diurne excessive malgré un sommeil normal. Deux formes d&rsquo;hypersomnie (avec et sans long temps de sommeil) ont récemment été reconnues. Seules quelques séries non contrôlées (ou dont le groupe contrôle est constitué de narcoleptiques) de patients avec hypersomnie idiopathique ont été étudiées. Celles-ci ne comparaient pas ces deux formes d&rsquo;hypersomnie idiopathique. De plus, l&rsquo;enregistrement polysomnographique de longue durée (24 heures), qui mesure l&rsquo;excès de sommeil chez ces patients, n&rsquo;a pas été réalisé systématiquement et ne possède pas de valeurs normatives. Le but de ce travail est de comparer sur le plan clinique, neurophysiologique et biologique (génotype HLA) les groupes de patients qui ont un temps de sommeil allongé ou non (plus de 11 heures sur 24 heures) dans une large cohorte prospective de patients atteints d'hypersomnie idiopathique. Nous déterminerons des normes pour l&rsquo;enregistrement de longue durée grâce à une cohorte de volontaires sains et nous calculerons également la sensibilité des tests itératifs de latence d&rsquo;endormissement pour diagnostiquer l&rsquo;hypersomnie idiopathique. Méthodes : 75 patients atteints d'hypersomnie idiopathique, d'âge moyen  $34 \pm 12$  ans, ont été inclus dans cette étude ainsi que 30 témoins appariés en âge et en sexe. Ils ont tous bénéficiés d'un entretien face à face, d&rsquo;auto-questionnaires, d'un génotypage HLA et d'un enregistrement polysomnographique de 48 heures incluant une polysomnographie nocturne, suivie de tests itératifs de latence d'endormissement (TILE), puis d&rsquo;un enregistrement de longue durée (20 heures). Résultats : Sur le plan clinique, les symptômes classiques de l&rsquo;hypersomnie idiopathique (l'ivresse de sommeil et les siestes non récupératrices) n&rsquo;étaient retrouvés respectivement que chez 36 et 46 % des patients mais quasiment jamais chez les témoins. Ces symptômes sont donc peu sensibles mais très spécifiques de l&rsquo;hypersomnie idiopathique. Par rapport aux témoins sains, les patients atteints d'hypersomnie idiopathique étaient plus fatigués, avaient un score d'anxiété et de dépression supérieur (mais non pathologique), avaient plus souvent des hallucinations hypnagogiques (24 %) et des paralysies du sommeil (28 %) que les témoins. Le génotype HLA DQB1\*0602 était aussi fréquent chez les hypersomniaques (24,2 %) que chez les témoins (19,2 %). Les hypersomniaques étaient plus souvent des sujets du soir que les témoins. Ce décalage n&rsquo;était pas lié à l&rsquo;âge jeune, puisque les témoins étaient appariés sur l&rsquo;âge, mais pourrait être une conséquence à long terme du sommeil prolongé le matin et l&rsquo;après midi. Sur le plan des normes de l&rsquo;enregistrement de longue durée du sommeil, pendant cet enregistrement de 24 heures, les 30 témoins ont dormi entre 286 to 690 minutes (soit un maximum de 11.5 heures sur 24 heures), et la borne supérieure de l&rsquo;intervalle de confiance à 95 % était de 558 minutes (9,3 heures), ce qui suggère qu&rsquo;un temps de sommeil supérieur dans les conditions de laboratoire est anormal. Ces normes peuvent être utiles dans le futur pour diagnostiquer l&rsquo;hypersomnie idiopathique chez les patients somnolents présentant une latence d&rsquo;endormissement normale au TILE. Les patients atteints d'hypersomnie idiopathique avaient plus souvent un épisode de sommeil lent profond après 6 heures du matin que les témoins. Il y avait 40 hypersomniaques avec et 35 hypersomniaques sans long (supérieur à 600 minutes) temps de sommeil nocturne. Les patients souffrant d'hypersomnie idiopathique avec long temps de sommeil étaient plus jeunes ( $29 \pm 10$  vs  $40 \pm 13$  ans ;  $P=0.0002$ ), plus minces (indice de masse corporelle :  $26 \pm 5$  vs  $23 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup> ;  $P=0.005$ ), avaient un score de Horne-Ostberg plus bas (ce qui signifie une typologie du soir plus fréquente) et une plus grande efficacité de sommeil que les patients souffrant d'hypersomnie idiopathique sans allongement du temps de sommeil. Il n&rsquo;y avait pas de différence entre ces deux groupes concernant le profil psychologique, les symptômes cliniques ou les caractéristiques du sommeil. Comme les patients souffrant d'hypersomnie idiopathique avec long temps de sommeil étaient plus jeunes, il est possible qu&rsquo;ils souffrent d&rsquo;une forme juvénile de la même maladie, évoluant par la suite vers une diminution de la durée de sommeil. Les latences moyennes d'endormissement aux TILE étaient normales (supérieure à 8 minutes) chez 71 % des hypersomniaques avec temps de sommeil allongé. Ceci indique que ce test est peu sensible pour diagnostiquer l&rsquo;hypersomnie idiopathique, en particulier pour la forme avec un long temps de sommeil, par rapport à l&rsquo;enregistrement de 24 heures. Les patients avec un long temps de sommeil avaient des latences de sommeil aux TILE plus élevées que les patients sans long temps de sommeil. Ceci renforce l&rsquo;idée que les hypersomniaques ne s&rsquo;endorment pas aussi rapidement que les patients narcoleptiques (pas de passage rapide de l&rsquo;éveil au sommeil). A l&rsquo;opposé, ils ont de grandes difficultés pour se réveiller spontanément après le sommeil (difficultés pour passer du sommeil à l&rsquo;éveil), ce qui pourrait provoquer l&rsquo;ivresse de sommeil. Symptômes de l&rsquo;hypersomnie idiopathique : au-delà de la somnolence.

Introduction : Les patients atteints d'hypersomnie idiopathique ne se sentent jamais totalement éveillés le jour malgré une nuit de durée normale ou allongée, et de bonne qualité. Les siestes sont le plus souvent non récupératrices. Les

patients se plaignent de grandes difficultés pour se réveiller le matin (ivresse de sommeil) et de comportements automatiques. Une minorité d'études mentionne la présence de problèmes liés au système végétatif mais, globalement, les études étudient que la somnolence et les autres symptômes de la narcolepsie. En définitive, le spectre des symptômes signalés par les patients hypersomniaques est insuffisamment étudié. Méthodes : Nous avons interrogé 62 patients consécutifs atteints d'hypersomnie idiopathique (c'est-à-dire avec une latence d'endormissement aux TLE inférieure à 8 minutes, mais sans endormissements en sommeil paradoxal, ou avec un temps de sommeil sur 24 heures supérieur à 11 heures) et 50 témoins sains, appariés, sans somnolence subjective, n'ayant aucun problème de sommeil, et n'étant pas en privation de sommeil. Après un entretien sur les symptômes classiques (cataplexie, ivresse de sommeil, paralysies du sommeil et caractère récupérateur des siestes), nous avons utilisé un questionnaire sur le sommeil, le réveil, la somnolence, l'éveil ainsi que sur les problèmes cognitifs, psychologiques et fonctionnels, dans la vie quotidienne des patients. Ce questionnaire comportait des tests validés ainsi que des questions ouvertes et fermées sur des symptômes dont certains patients faisaient spontanément part. Résultats : Notre échantillon comportait 40 % de patients avec un temps de sommeil allongé. La maladie avait débuté à  $21 \pm 13$  ans. A l'âge de 10 ans, patients et témoins avaient la même durée de sommeil. De plus, les parents des hypersomniaques avaient la même durée de sommeil que les parents des témoins. Ceci indique que les patients n'ont pas un phénotype de long dormeur, ni d'héritage de long sommeil. De manière intéressante, aucune différence entre patients et témoins ne ressortait concernant la durée de sommeil en semaine. Mais les patients souffrant d'hypersomnie idiopathique dormaient 3 heures de plus pendant le week-end, les vacances et lors de l'enregistrement de longue durée dans l'unité de sommeil, que durant les jours de travail. Les patients dormaient plus de 10 heures  $7,4 \pm 7,2$  nuits par mois contre  $0,9 \pm 1,9$  nuits par mois pour les témoins. Ces éléments indiquent que la durée de sommeil en enregistrement de longue durée au laboratoire de sommeil est représentative de la quantité de sommeil développée par les hypersomniaques en vacances, libres de contrainte. Par contre, si le travail en semaine impose une contrainte claire sur les durées de sommeil des hypersomniaques, la différence de 3 heures entre la durée de sommeil en semaine et en week-end ne doit pas être interprétée comme témoignant du syndrome d'insuffisance chronique de sommeil, puisqu'elle persiste lors des vacances. L'ensemble de ces éléments va contre l'hypothèse que les hypersomniaques sont de très longs dormeurs physiologiques en privation de sommeil. De plus les patients rapportaient plus souvent faire des siestes (et de plus longues durées) que les témoins. Soixante-dix-huit pour cent des patients avaient des difficultés pour se réveiller. Au matin, les patients avaient besoin de l'aide de quelqu'un d'humain (pas un animal) pour se réveiller, ou d'être stressé, alors que la routine, le réveil matin et la motivation n'étaient pas efficaces (alors qu'ils étaient chez les sujets sains). Trois quarts des patients trouvaient que les courtes siestes (et pas seulement les longues siestes) n'étaient pas rafraichissantes. Ceci indique que la durée de sommeil préalable au réveil n'intervient pas dans le mécanisme d'ivresse de sommeil de ces sujets, autrement dit qu'il ne s'agit pas d'une majoration de l'inertie de sommeil. Pendant la journée, le niveau d'éveil des patients était modifié par les mêmes conditions externes que les témoins (par exemple leur vigilance était plus stimulée en journée ensoleillée qu'à ciel couvert), mais ils se sentaient plus fatigués dans le noir, dans un environnement calme et en écoutant de la musique ou une conversation (passivement). Être hyperactif les aidait plus que les témoins à lutter contre la somnolence, avec de nombreuses stratégies de maintien d'éveil telles que de parler continuellement, de marcher en travaillant, de réaliser plusieurs actions en même temps. Les hypersomniaques étaient plus souvent du soir et étaient plus alertes dans la soirée que le matin. Ils étaient plus somnolents mais également plus fatigués. Ils distinguaient clairement la somnolence (rapidité à s'endormir, qui ne survenait que ponctuellement dans la journée) de la fatigue, qui était continue toute la journée. En moyenne, ils étaient capables de se concentrer seulement 1 heure d'affilée (contre 4 heures pour les témoins) et 70 % d'entre eux ressentaient des difficultés pour se concentrer dans un environnement bruyant. Ils se plaignaient de problèmes d'attention et de mémoire. La moitié des patients avaient des problèmes de régulation de la température corporelle et était myope. En conclusion, une fatigabilité mentale, la dépendance aux autres pour se réveiller le matin et un bénéfice limité des conditions normalement stimulantes (sauf être hyperactif et stressé) semblent plus spécifiques des problèmes quotidiens des patients atteints d'hypersomnie idiopathique que la somnolence diurne excessive.

### III. Narcolepsie à long temps de sommeil : une forme particulière de la maladie ?

Introduction : Les patients présentant une forme classique de narcolepsie rapportent des épisodes de somnolence irrépressibles (avec ou sans cataplexie), un sommeil de nuit normal ou fragmenté et font de courtes siestes récupératrices. Cependant, avec l'enregistrement polysomnographique de longue durée, nous avons identifié des patients narcoleptiques ressemblant aux patients atteints d'hypersomnie idiopathique. De plus, la littérature mentionne plusieurs fois le cas de patients narcoleptiques présentant des similarités avec les hypersomnies idiopathiques. Le but de cet article est d'isoler et de décrire un nouveau sous-type de patients narcoleptiques avec un long temps de sommeil. Méthodes : Parmi 160 patients narcoleptiques nouvellement diagnostiqués sur ces trois dernières années à l'aide d'un enregistrement polysomnographique de 48 heures incluant une polysomnographie nocturne, des tests itératifs de latence d'endormissement, suivis d'un enregistrement continu de 24 heures, 29 (18 %) avaient un temps de sommeil allongé (plus de 11 heures sur 24 heures). Nous avons comparé, à l'aide de questionnaires et d'entretiens, les patients narcoleptiques avec (n=23) et sans (n=29) long temps de sommeil à 25 patients atteints d'hypersomnie idiopathique avec long temps de sommeil et à 20 témoins sains ayant suivi les mêmes procédures d'entretien et d'enregistrement. Résultats : Par rapport aux patients narcoleptiques à temps de sommeil normal, les narcoleptiques à temps de sommeil allongé avaient une durée de maladie similaire, ainsi qu'une même fréquence de cataplexie, de paralysie du sommeil, d'hallucinations et de présence du génotype HLA DQB1\*0602, une

latence moyenne d'endormissement aux tests itératifs de latence d'endormissement semblable ainsi qu'un nombre similaire d'endormissements en sommeil paradoxal à ces tests. On ne trouvait pas de différence entre ces deux groupes pour les scores de fatigue, d'anxiété, de dépression et de typologie circadienne. Cependant, ces narcoleptiques à long temps de sommeil avaient une plus grande efficacité de sommeil, un temps de sommeil allongé de 1h30 heures de plus sur 24 heures et des stades de sommeil dans les mêmes proportions que les narcoleptiques sans long temps de sommeil. Ils avaient un score de somnolence inférieur et plus souvent des siestes non récupératrices. Seulement 3 patients sur 23 avaient une narcolepsie classique complète (HLA positif, présence de cataplexies et une latence aux tests itératifs de latence d'endormissement inférieure à 8 minutes avec plusieurs endormissements et sommeil paradoxal). Mais la présence de ces 3 patients confirme que l'on peut retrouver cet allongement du temps de sommeil dans différents phénotypes de narcolepsie dont la forme complète. Chez les narcoleptiques à long temps de sommeil, le temps de sommeil nocturne était allongé de 2 heures par rapport aux narcoleptiques sans long temps de sommeil mais diminué de 50 minutes par rapport aux patients avec hypersomnie idiopathique avec long temps de sommeil. Mais sur 24 heures les 2 groupes avec un long temps de sommeil avaient une durée de sommeil moyenne similaire. Ainsi, le sous groupe de narcoleptiques avec un temps de sommeil allongé représente 18 % des narcoleptiques. Leurs symptômes recouvrent à la fois les difficultés des narcoleptiques (très forte somnolence) et des patients hypersomniaques (temps de sommeil nocturne allongé et siestes longues non récupératrices). Ainsi, ces patients pourraient présenter un dysfonctionnement de plusieurs systèmes d'éveils.

### Discussion générale

#### I. L'hypersomnie idiopathique

Notre travail sur plusieurs aspects de cette maladie rare est l'hypersomnie idiopathique. Ces informations incluent les symptômes cliniques (caractérisation de l'excès de sommeil, de l'ivresse de sommeil, du trouble de la vigilance, du chronotype des aspects psychologiques, cognitifs et somatiques de l'hypersomnie) et les caractéristiques polygraphiques de ces patients.

#### 1. Excès de sommeil

Le mot hypersomnie, formé à partir du grec hyper et du latin somnus, signifie excès de sommeil ce qui est une des principales caractéristiques de cette maladie. On peut regretter que ce mot, hypersomnie, ait progressivement changé de sens pour désigner différentes pathologies comportant une somnolence diurne excessive, mais sans réelle augmentation du temps de sommeil (Billiard, 1994). Nous avons montré que dans l'hypersomnie idiopathique, l'excès de sommeil est plus visible dans des conditions qui imposent moins de contrainte sur les systèmes d'éveil, comme durant le week-end, les vacances ou pendant 48 heures d'hypoactivité en laboratoire de sommeil : les patients dorment alors en moyenne 3 heures supplémentaires, par 24 heures, par rapport à leur temps de sommeil en semaine. On peut remarquer que le temps de sommeil obtenu pendant l'enregistrement de longue durée dans le laboratoire de sommeil est très proche du temps habituel de sommeil durant le week-end et les vacances, ce qui suggère que cette première valeur n'est pas une mesure complètement artificielle. Les témoins sains dorment également plus longtemps dans ces conditions, mais juste une heure supplémentaire. L'augmentation du temps de sommeil entre semaine et week-end est encore plus importante dans les études épidémiologiques (<http://www.sleepfoundation.org>, enquête 2006) que dans notre population de témoins, mais elle n'atteint pas les trois heures observées chez les hypersomniaques. Nous en concluons donc que, comme tous (hypersomniaques et contrôles) dorment moins durant la semaine que le week-end, une actimétrie ou un agenda de sommeil dans ces conditions de vie forcées sera très peu sensible, sauf si on porte attention à une grande différence de sommeil entre la semaine (plus de 7 heures) et le week-end (plus de 10-12 heures). Ainsi, il reste à établir des normes (intervalle de confiance à 95 %) de durée de sommeil maximale le week-end, et de différence semaine/week-end. Les témoins peuvent dormir un maximum de 10 à 13 heures en une fois (contre 10 à 20 heures chez les hypersomniaques), ce qui suggère qu'être capable de dormir plus de 13 heures de manière continue (sans connaître de privation de sommeil juste avant) est spécifique aux hypersomniaques. Nos résultats suggèrent aussi que la privation de sommeil faisant suite au travail en semaine est bien plus importante chez les hypersomniaques, conduisant à des rebonds importants, par exemple des week-ends et des vacances entiers passés à dormir. Les patients et les témoins rapportent la même durée de sommeil à l'âge de 10 ans et la même fréquence de long dormeur chez l'un ou les deux parents. Ces résultats suggèrent que la maladie est acquise et qu'il ne s'agit pas d'un simple problème d'adaptation de très longs dormeurs physiologiques en privation chronique de sommeil. Cette hypothèse (les hypersomniaques n'auraient pas une maladie mais feraient partie de la partie extrême du phénotype de long dormeurs) avait été suggérée par Michel Billiard après avoir gardé en enregistrement de sommeil continu pendant plusieurs jours un petit échantillon d'hypersomniaques : en les « saturant » de sommeil, leur quantité de sommeil, certes élevée, diminuait tout de même entre le premier et le troisième jour (Billiard et coll., 2001). Si l'on réinterprète le résultat de cette expérience à la lumière de notre enquête, on peut concevoir que les deux premiers jours, les patients récupéraient de la dette chronique de sommeil de tout hypersomniaque, pour retrouver après trois jours leur durée de sommeil naturelle.

#### 2. Ivresse de sommeil et difficultés de réveil

Les symptômes classiques de l'hypersomnie (ivresse de sommeil et siestes non récupératrices) sont trouvés chez seulement 36 % et 54 % des patients, respectivement, mais quasiment jamais chez les témoins. Cette fréquence d'ivresse de sommeil correspond aux pourcentages (21 et 52 %) déjà reportés dans d'autres séries (Billiard et Dauvilliers, 2001 ; Anderson et coll., 2007). On note aussi que 78 % des patients avaient des difficultés à se réveiller le matin, ce qui suggère un spectre du symptôme au réveil qui va de la difficulté à se réveiller à l'ivresse de sommeil. Au-delà de l'entretien clinique simple, ce symptôme « ivresse de sommeil » pourrait faire l'objet d'une échelle d'autoévaluation, que nous souhaitons développer. En effet, la reconnaissance et la quantification d'un symptôme spécifique qui pourrait être pathognomonique de l'affection est une étape importante pour caractériser des malades homogènes. Ainsi, c'est grâce au symptôme « cataplexie » que la recherche sur la narcolepsie a avancé à pas de géant : en se focalisant sur ce symptôme pathognomonique, les équipes ont isolé un groupe homogène de patients, ont

identifié un marqueur HLA (d&rsquo;autant plus présent que la cataplexie était franche), un modèle animal reproduisant ce symptôme (le chien narcoleptique, qui est en fait plutôt un chien cataplectique) puis le déficit en hypocréatine centrale. L&rsquo;ivresse de sommeil et les difficultés pour se réveiller le matin constituent un important handicap dans la vie quotidienne des hypersomniaques (retard à l&rsquo;école ou au travail) et sont habituellement difficiles à traiter : il faudrait pouvoir les quantifier. Résultat intéressant, notre enquête indique que les techniques utilisées pour faciliter le réveil matinal sont différentes entre les patients et les témoins. Par exemple l&rsquo;habitude de se lever à une heure fixe et la lumière du jour sont assez efficaces chez les témoins mais pas chez les hypersomniaques. La régulation de la fin du sommeil est conçue comme faisant partie d&rsquo;un rythme journalier circadien (Czeisler et coll., 1980) corrélée avec la sécrétion d&rsquo;hormones adrénales et pituitaires. Un réveil quotidien à une heure précise, anticipée la veille au soir, est précédé par une augmentation graduelle d&rsquo;adrénocorticotrophine 90 à 180 minutes avant le réveil final (Born et coll., 1999). On ne sait pas si les hypersomniaques ont un retard de sécrétion de cette hormone le matin, bien qu&rsquo;un retard de la sécrétion matinale de cortisol ait été observé chez 15 hypersomniaques (Nevsimalova et coll., 2000) ou s&rsquo;ils sont devenus résistants à ces importants signaux circadiens internes qui préparent le réveil matinal. Dans notre étude, l&rsquo;intervention de quelqu&rsquo;un d&rsquo;extérieur aide les patients à se réveiller le matin, mais les rend dépendant des autres pour leur réveil. Il a été montré qu&rsquo;une voix humaine appelant quelqu&rsquo;un par son prénom est mieux traitée par le cerveau endormi qu&rsquo;un bruit, pendant le sommeil lent et paradoxal (Bastuji et coll., 2002). Une personne extérieure peut appeler le patient mais peut également le toucher et même le secouer ce qui provoque un réveil multi-modal. Les patients signalent cependant qu&rsquo;un animal, chat ou chien, qui saute sur leur lit ne les réveille pas pour autant. Une conséquence pratique de ce constat est que l&rsquo;on peut conseiller aux hypersomniaques de vivre dans une résidence étudiante ou avec un parent ou un proche qui serait chargé de les réveiller. Comparé aux hypersomniaques sans ivresse de sommeil, ceux qui ont une ivresse de sommeil sont plus souvent du soir d&rsquo;après le score de Horne et Ostberg et ils se sentent plus alertes le soir que le matin sur les questionnaires ouverts de nos deux études. Ces données suggèrent que les patients ont un retard de phase de leurs rythmes circadiens et donc une plus longue période circadienne. Pour confirmer cette hypothèse, il faudrait réaliser une mesure continue de la température interne et de la sécrétion de mélatonine (idéalement pendant une routine constante pour éviter l&rsquo;effet de masque du long sommeil sur la température) dans ces deux groupes. Nos patients avec ivresse de sommeil ne présentent pas de durée de sommeil plus allongée que ceux qui n&rsquo;ont pas ce symptôme. Le fait que l&rsquo;ivresse de sommeil ne soit pas corrélée avec la durée de sommeil est un argument contre une forme extrême d&rsquo;inertie de sommeil. La même observation peut être faite pour les siestes, aussi bien celles de longue durée que les courtes siestes (qui devraient limiter l&rsquo;inertie de sommeil), et sont pourtant perçues comme non récupératrices par 75 % des hypersomniaques. L&rsquo;inertie du sommeil est un temps normal de baisse de vigilance et des performances comportementales accompagné de difficultés cognitives ; elle fait suite aux siestes de plus de 30 minutes (Brooks et Lack, 2006) et augmente avec la durée de sommeil qui précède, chez des témoins sains. Ainsi, Balkin et coll. ont montré que les régions frontales restaient hypoactives chez les personnes normales jusqu&rsquo;à 20 min après le réveil (Balkin et coll., 2002). Il faudrait réaliser ce type d&rsquo;imagerie fonctionnelle au réveil des hypersomniaques, pour mieux comprendre le mécanisme de l&rsquo;ivresse de sommeil. Une forme de confusion mentale existe lorsqu&rsquo;on réveille artificiellement un dormeur normal en sommeil lent profond en début de nuit. On pourrait, dès lors, imaginer que le réveil forcé pendant le sommeil lent profond à la fin de la nuit chez les hypersomniaques augmenterait la désorientation et diminuerait la performance cognitive. Dans notre étude, le stade N3 était aussi fréquent à la fin de la nuit chez les patients avec et sans ivresse de sommeil : ceci suggère que la présence fréquente et trop tardive de sommeil lent profond (une caractéristique qui distingue les hypersomniaques des sujets normaux) ne provoque pas l&rsquo;ivresse de sommeil. Cependant cette conclusion est limitée par le fait que nous n&rsquo;avons pas demandé si le patient présentait de l&rsquo;ivresse de sommeil au matin de la deuxième nuit, mais comme un symptôme général. Roth et coll. avait déjà observé que l&rsquo;ivresse de sommeil n&rsquo;était pas fréquente dans les conditions du laboratoire de sommeil (Roth et coll., 1972), peut être en conséquence de l&rsquo;allègement et de la fragmentation du sommeil avant le réveil. En effet, nos patients hypersomniaques avaient moins de microéveils et d&rsquo;éveils intra-nuits que nos témoins ; ces microéveils normaux (on note que la norme est inférieure à 20 par heure chez ces sujets sains jeunes), au lieu d&rsquo;être conçus comme des « fausses notes » dans la musique du sommeil, seraient peut-être au contraire bénéfiques, en particulier pour préparer le sujet à se réveiller de façon plus continue. Dans notre troisième étude, les hypersomniaques décrivent leur processus de réveil comme le fait qu&rsquo;ils entendent bien le réveille-matin, mais qu&rsquo;ils l&rsquo;éteignent et se rendorment immédiatement. Ce comportement suggère qu&rsquo;il y a bien un système d&rsquo;éveil ponctuel, d&rsquo;alerte qui fonctionne (possiblement un des systèmes d&rsquo;éveil à la nouveauté tel que le système noradrénergique issu du locus coeruleus), mais qu&rsquo;aucun système de maintien de ce réveil ne se met en route. 3. Fonctions circadiennes On note plusieurs indices d&rsquo;un retard de phase dans l&rsquo;hypersomnie idiopathique : le score de typologie circadienne des patients est plus bas que celui des témoins et il existe une augmentation de la fréquence de la typologie du soir. Ce retard de phase ne peut pas être attribué au jeune âge, puisque les témoins sont appariés en âge. Il pourrait être une conséquence de l&rsquo;augmentation du sommeil le matin, voire l&rsquo;après midi, qui ferait chuter la pression homéostatique de sommeil le soir suivant. Dans une unique étude, un retard de sécrétion de la mélatonine et de cortisol était observé chez 15 patients hypersomniaques (Nevsimalova et coll., 2000) ce qui appuie l&rsquo;hypothèse d&rsquo;un allongement de la période circadienne chez ces patients. Si cela se révélait vrai, ce résultat pourrait inciter à l&rsquo;utilisation de la mélatonine au coucher dans l&rsquo;hypersomnie idiopathique afin d&rsquo;avancer la phase de sommeil et de faciliter le réveil. On note cependant que la lumière du jour n&rsquo;a aucun effet bénéfique sur le réveil de nos hypersomniaques. 4.

Vigilance diurne Bien que les patients insistent sur une différence entre la somnolence (mesurée par leur capacité à s'endormir en conditions passives, en utilisant le TILE ou le score d'Epworth) et la fatigue ou la baisse de vigilance, nous n'avons pas trouvé de stimulus qui agirait préférentiellement sur la somnolence plutôt que sur la fatigue : ces deux termes varient toujours dans la même direction. Billiard a déjà observé que la plupart des patients atteints d'hypersomnie idiopathique ne sont jamais totalement réveillés la journée (Billiard, 1994), même s'ils peuvent résister au sommeil plus facilement que les narcoleptiques (Komada et coll., 2005). La journée, la vigilance est modulée par les mêmes conditions extérieures (meilleure vigilance pendant une journée ensoleillée que pendant un jour gris ou pluvieux ou exposé à des lumières artificielles, que ce soient des néons, des lumières halogènes ou incandescentes) chez les témoins et les patients, mais ces derniers se sentent plus fatigués que les témoins dans l'obscurité. Il a été montré que la lumière vive (8 à 10 000 lux, proche de la lumière solaire) augmente l'éveil chez des travailleurs (Santhi et coll., 2008), mais nous ne connaissons pas d'étude montrant un changement du niveau d'éveil avec un jour gris ou pluvieux. On peut donc encourager les hypersomniaques à utiliser des ampoules « lumières du jour » quand ils travaillent en intérieur. Les bruits et un environnement bruyant sont perçus comme sédatifs par nos deux groupes, sans doute à cause de l'augmentation d'activité nécessaire pour concentrer son attention. A l'opposé, un environnement calme, le fait d'écouter de la musique ou d'écouter une conversation aident les témoins, mais pas les hypersomniaques, à se sentir bien éveillés et concentrés. Cependant, être avec des amis (mais pas avec des inconnus) est perçu comme stimulant par les hypersomniaques, même si c'est à un moindre niveau que pour les témoins. Finalement, il semble que l'hypersomnie rétrécisse le spectre des conditions associées avec un niveau d'éveil complet. En effet, les patients se sentent fatigués en présence de conditions trop stimulantes (un environnement bruyant, la présence d'inconnus, des lumières clignotantes) et se sentent somnolents dans des conditions peu stimulantes (l'obscurité, la solitude, le fait d'écouter passivement quelqu'un). Il semble, après cette étude, que les patients ne se sentiraient bien que pendant les vacances, devant un beau paysage, avec du soleil et des amis. On peut se demander s'ils utilisent alors le système de motivation et d'humeur (possiblement sérotoninergique) pour rester éveillés, plutôt que les systèmes d'éveils classiques. De plus, l'hyperactivité aide les hypersomniaques, à résister à la somnolence, plus que les témoins. Les patients utilisent ce terme pour désigner à la fois une augmentation de l'activité motrice (comme rester debout plutôt que s'asseoir, marcher en apprenant ou parler continuellement) et faire plusieurs activités en même temps (comme écrire ou dessiner en écoutant). L'hyperactivité est un symptôme du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité. Dans ce cas, l'activité motrice excessive peut être vue comme une stratégie pour rester éveillé et concentré, et la baisse d'attention pourrait être une conséquence de l'hypoéveil (Lecendreux et coll., 2000). Nous supposons que les hypersomniaques utilisent l'éveil moteur pour compléter leur éveil cognitif, et le stress causé par les activités multiples pour augmenter leur niveau d'éveil en luttant contre la monotonie. Ceci aurait pour conséquence de les fatiguer. On peut se demander si le sentiment de fatigue que les patients décrivent comme très différent de la somnolence est un manque général d'énergie mentale qui aurait pour conséquence une utilisation de systèmes multi-modaux pour combattre la somnolence.

5. Aspects psychologiques et cognitifs Le plus haut score de fatigue et le légèrement plus haut score d'anxiété et de dépression chez les hypersomniaques pourraient être une conséquence de leurs difficultés d'adaptation à cette maladie. Le but de cette thèse n'est pas de décrire l'aspect psychologique des patients, mais de s'assurer qu'ils ne se surcotaient pas sur les échelles d'humeur et d'anxiété. Un déficit de l'attention a été précédemment décrit chez des patients atteints d'hypersomnie idiopathique (Oosterloo et coll., 2006). Une dysfonction exécutive est la conséquence de plusieurs troubles associés à une somnolence diurne excessive, incluant la narcolepsie, le syndrome d'apnées du sommeil et la privation de sommeil (Naumann et coll., 2006 ; Lis et coll., 2008 ; Anderson et coll., 2009) ; elle devrait donc être améliorée par les stimulants. Nous n'avons pas trouvé d'étude des déficits de mémoire dans l'hypersomnie idiopathique. Que les patients aient un déficit de la mémoire à long terme (en absence de déficit de l'attention et de la mémoire de travail) est peu probable, mais doit être évalué. Dans notre étude les patients déclarent ne pas pouvoir maintenir leur attention plus d'une heure contre presque 4 heures pour les témoins. Cette limitation de l'endurance mentale suggère que les patients atteints d'hypersomnie idiopathique ont une fatigabilité cognitive, comme il a été décrit chez des patients avec un syndrome de fatigue chronique (Capuron et coll., 2006) ; cet aspect devrait être étudié avec des tests de maintien de l'attention et d'attention divisée. Les comportements automatiques sont trouvés à la fois chez les patients et chez les témoins, mais leur sévérité est différente. Les patients sont plus sujets à dire quelque chose d'inapproprié dans une conversation et à faire une erreur pendant une simple activité usuelle que les témoins (sauf si ces derniers sont en privation de sommeil). Il faudrait évaluer la fréquence de ces comportements. Quand les patients mélangent deux activités différentes pendant une activité quotidienne, ils ne semblent qu'en partie capables de passer d'une action (descendre la poubelle au vide-ordure) à une autre (aller chez le dentiste) ce qui peut produire un comportement inadapté (emmener le sac poubelle chez le dentiste). Comme ce type de capacité de transition (résultant en une viscosité mentale) est une fonction du lobe frontal, ceci suggère que les programmes automatiques ne sont plus gérés par le lobe frontal dans ces moments-là. Bien que les patients ne soient pas enregistrés, il semble qu'ils ne soient pas somnolents ou en stade N1 pendant ces comportements. Il semblerait plutôt qu'ils ne soient pas concentrés. La disjonction et l'hypoactivité de régions frontales notées chez les sujets normaux en privation de sommeil pourraient expliquer ce phénomène (Thomas et coll., 2000). Les comportements automatiques peuvent être responsables de problèmes étiquetés à tort comme des troubles de mémoire signalés par les patients. Par exemple, une patiente a cherché pendant trois mois des lunettes de vue qu'elle avait mises dans un étui de

cassette vidéo. Elle signale cet incident comme un problème de mémoire.

## 6. Aspects somatiques de l'hypersomnie idiopathique

Notre travail montre que les hypersomniaques ne sont pas en surpoids, contrairement à ce qui a été observé chez environ un tiers des patients narcoleptiques, victimes de surpoids et même d'obésité (Okun et coll., 2002). Cette différence majeure suggère que la zone hypothalamique responsable du comportement alimentaire et du métabolisme (comprenant les neurones hypocrétinergiques) n'est pas dysfonctionnelle dans l'hypersomnie idiopathique. Elle suggère, en outre, que l'excès de sommeil (et peut-être aussi la diminution d'activité due à la somnolence diurne excessive) n'induit pas en lui-même une augmentation du poids. Au contraire, les patients avec un long temps de sommeil ont un indice de masse corporelle plus bas que les patients sans long temps de sommeil.

Quelques problèmes somatiques touchant le système nerveux autonome (syndrome de Raynaud, migraines et syncope orthostatique) ont déjà été décrits dans l'hypersomnie (Roth et coll., 1972 ; Matsunaga, 1987 ; Bassetti et Aldrich, 1997). Dans notre étude, quelques équivalents fonctionnels (extrémités froides, malaise) sont plus souvent rapportés par les hypersomniaques que par les témoins alors que ce groupe ne contient pas de personnes souffrant plus fréquemment de maux de tête. De plus, la moitié des hypersomniaques sont myopes, 38 % sont allergiques et 25 % ont des problèmes de régulation de leur température. Le mécanisme de ces symptômes est inconnu ; ils pourraient contribuer à la pénibilité de cette maladie.

## 2. Différences entre les patients avec et sans long temps de sommeil

La distinction entre l'hypersomnie avec et sans long temps de sommeil est récente. Ceci a pour conséquence qu'il n'y a pas, à notre connaissance, de caractérisation de ces 2 groupes. Dans notre étude, les patients avec un long temps de sommeil sont plus jeunes, plus minces, ont un score de typologie circadienne plus bas et dorment plus longtemps lors de l'enregistrement continu de longue durée, avec une plus grande efficacité du sommeil que les patients sans long temps de sommeil. A part ces différences, nous n'avons pas pu identifier de profil psychologique, de symptômes ou de structure de sommeil spécifique d'un sous groupe. Pendant le TILE, 71 % des patients avec un long temps de sommeil ont une latence moyenne d'endormissement normale, ce qui renforce l'idée que ce test possède une trop faible sensibilité pour diagnostiquer l'hypersomnie (Billiard et Dauvilliers, 2001 ; Anderson et coll., 2007). Il faut donc mettre en place d'autres techniques diagnostiques que la simple expérience dans le domaine du clinicien.

Comme ces patients sont plus jeunes, ils pourraient souffrir d'une forme juvénile de la même maladie qui évoluerait par la suite vers moins de sommeil nocturne. Dans le sens de cette hypothèse, les durées de sommeil nocturne et sur 24 heures baissent légèrement avec l'augmentation de l'âge du diagnostic. Un suivi de ces patients effectué au cours du temps en utilisant la même procédure d'enregistrement aiderait à confirmer cette hypothèse.

Pour séparer les patients avec ou sans long temps de sommeil, nous avons utilisé le seuil de 11 heures de sommeil sur 24 heures alors que nous aurions pu faire cette distinction sur un seuil de 10 heures de sommeil de nuit, comme cela est recommandé dans les critères internationaux de diagnostic. Ce choix s'appuie sur la difficulté à isoler spécifiquement le temps de sommeil de nuit lors de nos enregistrements de longues durées. La plus grande difficulté est liée aux patients se réveillant tôt mais se rendormant rapidement le matin : ce sommeil doit-il être considéré séparément du sommeil de nuit ? En pratique les patients effectuant une nuit de 10 h 30 et une sieste de 1 heure ne posent pas de problèmes, mais certains patients ont un sommeil de nuit de 7 heures et un sommeil de jour de 5 heures, ce qui est plutôt un découpage artificiel qui aboutirait à un patient sans long temps de sommeil nocturne mais dormant tout de même 12 heures au total. Ainsi nous préférons utiliser le seuil reposant sur la durée totale de sommeil par 24 heures, ce qui permet d'éviter ce type d'incohérences.

## 2. Critères polygraphiques de l'hypersomnie idiopathique

Notre première étude souligne les limites du TILE pour diagnostiquer l'hypersomnie idiopathique, par rapport à la sensibilité de l'enregistrement de 24 heures. Certains auteurs ont montré une latence d'endormissement normale ou subnormale dans l'hypersomnie. Ce fait est illustré par le cas d'un jeune homme dormant 19 heures sur 24 malgré une latence d'endormissement diurne moyenne normale de 11 minutes (Voderholzer et coll., 1998). Les auteurs soulignent également l'absence de standardisation et de normes pour l'enregistrement ad libitum de 24 heures (Billiard et Dauvilliers, 2001). Nous publions ici les premières normes pour la durée de sommeil chez 30 volontaires sains. Nous avons suivi les recommandations de Billiard et Dauvilliers qui sont également mentionnées dans la classification internationale des troubles du sommeil version 2, révisée en 2005 (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Ces recommandations spécifient d'enregistrer les patients avec un enregistrement nocturne, suivant un TILE, et permettent aux patients de montrer leur quantité de sommeil sans être réveillé. Les patients reçoivent comme consigne de ne pas résister au sommeil et les techniciens de ne pas interrompre leur sommeil quelle qu'en soit la raison. En suivant ces instructions, les contrôles dorment entre 256 et 690 minutes (soit un maximum de 11 h 30) : la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % est de 558 minutes (9 h 20). Ceci suggère qu'un temps de sommeil supérieur est anormal. Ces normes pourront être utiles pour diagnostiquer les hypersomniaques ayant une latence d'endormissement moyenne normale aux TILE, ce qui est le cas de 71 % des hypersomniaques avec un long temps de sommeil. Même l'idée que la latence aux TILE peut être dans la zone intermédiaire de 8 à 10 minutes dans les hypersomnies centrales n'est pas prouvée ici puisque plus de la moitié des patients avec un long temps de sommeil ont une latence moyenne au TILE supérieure à 10 minutes. A l'opposé, les patients avec un long temps de sommeil nocturne ont une latence d'endormissement plus longue pendant le TILE dans notre série. Ces résultats appuient l'idée que les hypersomniaques ne vont pas s'endormir aussi rapidement que les patients narcoleptiques (pas de passage rapide de la veille au sommeil). A l'opposé, ils ont des difficultés pour se réveiller spontanément après le sommeil (difficultés de transition depuis le sommeil vers l'éveil) ce qui peut aller dans les cas les plus sévères jusqu'à l'ivresse de sommeil.

Ici, le sommeil ad libitum nocturne et diurne est enregistré après une nuit d'habituation suivie des TILE. Bien que cette procédure soit recommandée (American Academy of Sleep

Medicine, 2005), on peut argumenter que la quantité de sommeil obtenue pendant ces 5 siestes puisse entraver le sommeil qui suit en consommant du processus S (baisse de la pression homéostatique de sommeil) chez les patients, ce qui ne serait pas le cas chez les témoins (qui dorment moins souvent pendant les TILE). Dans notre procédure, la première nuit était terminée à 6 h 30, le plus souvent par un réveil forcé de ces jeunes patients qui ont fréquemment un retard de phase. Cette interruption du sommeil pourrait, en partie, être compensée pendant les siestes du TILE. De plus, les latences d'endormissement courtes ne sont pas associées à un temps de sommeil plus court, alors qu'à l'opposé, elles sont associées à un long temps de sommeil sur 24 heures. Finalement, chaque sieste dure 15 minutes, quelle que soit la latence d'endormissement, ce qui va normaliser le temps de sommeil au cours du TILE.

Une autre limitation possible pendant notre procédure ad libitum est la présence d'indicateurs de l'heure (la montre, la lumière du jour pendant les repas) et la possibilité de marcher brièvement après le petit déjeuner ou les repas. Nous pensons cependant que ces conditions sont plus proches de la vie quotidienne du patient quand ils sont en horaires libres (pendant le week-end ou en vacances) que d'autres procédures artificielles (enregistrement dans le noir, absence de montre, tout le temps passé au lit). Ces conditions pratiques sont aussi plus simples à utiliser en routine dans les unités de sommeil cliniques et permettent aux autres équipes d'utiliser nos normes. 3. Narcolepsie à long temps de sommeil

Nous avons isolé un sous-groupe de narcoleptiques à long temps de sommeil, représentant 18 % d'une série consécutive de narcoleptiques d'un centre hospitalo-universitaire de référence sur cette maladie rare, et l'avons contrasté à un groupe de narcoleptiques classiques et à un groupe d'hypersomnias à long temps de sommeil. Ce sous-groupe partage plusieurs ressemblances avec la narcolepsie classique : une fréquence similaire de cataplexie, de paralysie du sommeil, d'hallucination hypnagogique, de courtes latences d'endormissement avec des endormissements multiples en sommeil paradoxal et 50 % de positivité au HLA DQB1\*0602. D'un autre côté, ce groupe a, par définition, un plus long temps de sommeil pendant la nuit et en journée ainsi qu'une plus grande efficacité du sommeil. Tout comme pour l'augmentation des temps de sommeil, il ressemble beaucoup au groupe de patients avec hypersomnie idiopathique à long temps de sommeil ; ces 2 populations de patients dorment en moyenne 12 heures par jour en laboratoire de sommeil. Les trois groupes de patients ont des scores de somnolence, de fatigue, d'anxiété et de dépression similaires, qui les différencient clairement des contrôles. On peut se demander si les narcoleptiques à long temps de sommeil sont de longs dormeurs qui ont développé une narcolepsie et se présentent avec un mélange de caractères physiologiques (long dormeur) et pathologiques (narcolepsie). Ce n'est pas le cas ici puisque les patients n'ont pas d'histoire familiale ou personnelle de long temps de sommeil.

L'apparition récente de la narcolepsie a parfois été associée à une augmentation de la durée de sommeil, en particulier chez les enfants (Kotagal et coll., 1990). Cependant dans notre série, il n'y avait pas d'enfant ni de patient avec une apparition récente de la narcolepsie (moins d'un an). Il n'y avait pas non plus de différence de l'ancienneté de maladie entre les narcoleptiques avec et sans long temps de sommeil. Ceci suggère que le phénotype de narcolepsie à long temps de sommeil peut perdurer au-delà des premières années de la maladie.

Par le passé, plusieurs études ont conclu que les narcoleptiques n'avaient pas d'excès de sommeil quand ils avaient la possibilité de dormir en continu pendant 24 heures (Rechtschaffen et coll., 1963 ; Broughton et coll., 1988). A l'opposé, un patient narcoleptique a dormi 17 heures pendant l'enregistrement de 24 heures et 3 autres narcoleptiques ont dormi plus de 11 heures dans une cohorte de 8 patients enregistrés continuellement dans un lit (Passouant et coll., 1968). Dans une grande étude de 157 narcoleptiques italiens, les patients ont dormi en moyenne 1 heure de plus (sur 24 heures) que les témoins, avec des écarts types suggérant que certains ont dormi plus de 11 heures (Ohayon et coll., 2005). La présence occasionnelle chez les narcoleptiques d'ivresse de sommeil et de siestes non récupératrices a déjà été remarquée dans l'histoire de la narcolepsie. Daniels (Daniels, 1934) déclare très tôt que « même si les patients narcoleptiques sont la plupart du temps en meilleur forme le matin que le reste de la journée, certains deviennent très somnolents très peu de temps après le réveil faisant suite à une bonne nuit de repos ; une nuit inhabituellement longue peut même augmenter la somnolence diurne ». Dans un groupe de 41 narcoleptiques avec cataplexie, 59 % d'entre eux ne se sentaient pas en forme au matin, 39 % avaient un réveil incomplet, suggestif d'ivresse de sommeil, et 5 % avaient des siestes non récupératrices (Sturzenegger et Bassetti, 2004).

La possibilité d'isoler un groupe de narcoleptiques à long temps de sommeil a un intérêt à la fois clinique et physiopathologique. Les narcoleptiques à long temps de sommeil peuvent avoir plus de problèmes au quotidien que les narcoleptiques classiques car ils partagent les caractéristiques principales de la narcolepsie, mais ont, en plus, des difficultés pour se réveiller en forme, être à l'heure au travail ou à l'école, et ne bénéficient pas de siestes récupératrices. Dans notre expérience, ce sont les patients les plus difficiles à traiter, même si cet aspect n'a pas été étudié dans cette étude.

La limitation principale de notre étude est l'absence de dosage de l'hypocrétine-1 dans le liquide céphalo-rachidien, sauf chez un patient. Même si ce patient avait un déficit en hypocretine-1 et un long temps de sommeil, nous ne pouvons déterminer combien de narcoleptiques à long temps de sommeil ont un déficit en hypocretine-1 ; plus de recherche est nécessaire. Comme le déficit en hypocretine est retrouvé chez 88 à 93 % des narcoleptiques avec cataplexies franches, une positivité au HLA DQB1\*0602 et l'absence d'histoire familiale de narcolepsie (Bourgin et coll., 2008 ; Kanbayashi et coll., 2009), il a été suggéré que l'association de ces caractéristiques cliniques et biologiques définit un sous-groupe homogène de narcolepsie « complète ». Or cette narcolepsie complète est retrouvée chez 13 % de nos patients avec un long temps de sommeil. La physiopathologie de la narcolepsie à long temps de sommeil est inconnue, de même que la cause de l'hypersomnie idiopathique, mais ce sous-groupe défie le concept actuel du rôle de l'hypocrétine comme consolidateur des transitions éveil-sommeil, en particulier dans le modèle du double va-et-vient développé par Cliff Saper (Saper et coll., 2005). Le déficit en hypocretine chez l'animal ne produit cependant pas d'augmentation de la durée de sommeil, ce qui suggère qu'un déficit additionnel des



autres systèmes d'éveil doit être nécessaire pour développer une vraie hypersomnie. Les modèles animaux avec une double invalidation des gènes codant pour des neurotransmetteurs impliqués dans la régulation du sommeil (hypocrétine et histamine) pourraient être utiles pour étudier cette hypothèse (Anaclet, thèse de science), car les animaux développent une franche hypersomnie en plus des cataplexies et des endormissements en sommeil paradoxal. Nos patients pourraient en effet avoir une double dysfonction de leurs systèmes d'éveil.

L'observation d'un long temps de sommeil au moment de l'apparition de la narcolepsie qui disparaissait quelques années plus tard, suggère que certains patients (mais pas tous) compensent ce déficit, avec des différences dépendant possiblement de leur génétique. De plus, la récente mesure d'histamine dans le liquide céphalorachidien des narcoleptiques, des témoins et des patients souffrant d'une hypersomnie idiopathique suggère que les systèmes d'éveil histaminergiques pourraient aussi être déficients chez certains de ces sujets, en aval et parce qu'ils seraient moins stimulés par l'hypocrétine (Kanbayashi et coll., 2009 ; Nishino et coll., 2009). Les données démographiques et cliniques sur l'excès de sommeil, tout comme des modèles animaux présentant un excès de sommeil, sont manquants (Mignot, 2008), à l'exception des souris devenues hypersomniaques après double invalidation des gènes de l'hypocrétine et de l'histamine, présentées en thèse par le groupe de Jian Seng Lin (Anaclet). Depuis la récente reclassification des pathologies du sommeil, le champ de la narcolepsie et de l'hypersomnie idiopathique est devenu plus riche avec l'ajout de syndromes considérés auparavant comme atypiques, tels que la narcolepsie sans cataplexie et l'hypersomnie sans allongement du temps de sommeil de nuit (qui ressemble cliniquement à la narcolepsie sans cataplexie, sans endormissements en sommeil paradoxal lors des TILE). Par analogie, la narcolepsie à long temps de sommeil ressemble à l'hypersomnie à long temps de sommeil, mais avec des endormissements en sommeil paradoxal lors des TILE. Pour illustrer ceci, nous proposons une table séparant ces 4 groupes, selon la durée de sommeil, la latence d'endormissement moyenne et le nombre d'endormissement en sommeil paradoxal au TILE (Tableau 4).

Les patients atteints de cette forme de narcolepsie sont plus invalidés que les autres, avec de plus courtes latences moyennes d'endormissement et une tendance à une plus grande fréquence de l'ivresse de sommeil et des siestes non récupératrices. Ils constituent donc une population clinique qui requiert une attention médicale spécifique.

III. La somnolence résiduelle de l'apnée sous pression positive continue La somnolence excessive résiduelle (caractérisée par un score d'Epworth supérieur à 10) touche 6 % des patients avec un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil sévère à très sévère, utilisant de manière correcte leur ventilation par pression positive (Pepin et coll., 2009). Nous avons tenté de caractériser leur phénotype en termes de vigilance, de sommeil nocturne, de TILE, de profil psychologique et cognitif, et de le contraster à celui de sujets apnéiques sans somnolence résiduelle, et de témoins sans apnées.

1. Profil clinique de la somnolence résiduelle Les patients avec somnolence résiduelle ont un degré élevé de somnolence diurne clinique, avec un score d'Epworth moyen de 16/24, non influencé par l'application de la pression positive continue, alors que le score des autres patients baisse de 7 points en moyenne sous pression positive continue. Ce sous-groupe semble résistant au bénéfice de la pression positive continue, même si, chez eux, la sévérité du syndrome d'apnées-hypopnées, au moment du diagnostic, est comparable à celle des patients sans somnolence résiduelle. Il est possible que nous ayons isolé ici un sous-groupe qui appartient à l'extrémité du spectre des bénéfices de la pression positive continue. Ce peut être un groupe d'apnéiques « naturellement hypersomnolents », tout comme le serait 14 % de la population générale (Stradling et coll., 2007). Nous pensons que ce n'est pas le cas ici puisque la somnolence diurne excessive s'est développée tardivement chez ces patients et n'est pas un phénotype présent depuis l'enfance. Les patients avec somnolence résiduelle ressentent la nuit comme non récupératrice, comme on l'observe chez les patients avec hypersomnie idiopathique, mais pas au point de rapporter une ivresse de sommeil. Ils n'ont ni cataplexie ni hallucination hypnagogique, et une fréquence normalement modérée de paralysie du sommeil. On ne retrouve donc pas chez eux les symptômes classiques de la narcolepsie ou de l'hypersomnie idiopathique. Un tiers des patients avec somnolence résiduelle sont améliorés par la prise du stimulant classique qu'est le modafinil, alors que cette molécule est reportée comme efficace chez plus de 50 % des patients dans des études contrôlées (Pack, 2006). Un tiers supplémentaire des patients bénéficient du méthylphénidate, mais le dernier tiers des patients présente une somnolence pharmaco-résistante, même en utilisant une pseudo-amphétamine (mazindole) ou le gamma hydroxybutyrate, comme dans le cas de la narcolepsie primaire. Ces résultats thérapeutiques pratiques, obtenus en suivi libre de routine des patients, hors protocole standardisé suggèrent que : (i) le degré de somnolence est si élevé que ces patients ont besoin d'amphétamines ou ; (ii) que les systèmes d'éveil altérés chez ces patients s'étendent au-delà du système dopaminergique qui est stimulé par ces drogues ou ; (iii) que la plainte de forte somnolence masque un syndrome neuropsychologique plus complexe qui n'est pas limité à un unique problème de vigilance. Il serait utile de tester des stimulants touchant spécifiquement le système histaminergique (Lin et coll., 2008) ou le système noradrénergique (avec des amphétamines vraies) chez ces patients.

2. La somnolence objective Avec de tels scores de somnolence, nous nous attendions à ce que les résultats du TILE et de l'enregistrement de longue durée soient dans les valeurs des autres hypersomnies centrales (narcolepsie, hypersomnie idiopathique avec et sans long temps de sommeil) ; c'est-à-dire qu'ils aient une latence moyenne d'endormissement inférieure à 8 minutes ou une durée de sommeil supérieure à 10 heures la nuit ou supérieure à 11 heures sur 24. Seuls 3 patients sur 20 (15 %) avec somnolence résiduelle ont ici les caractéristiques de l'hypersomnie avec (1/20) et sans (2/20) long temps de sommeil secondaire à une condition médicale, et aucun ne serait classé comme narcoleptique sans cataplexie. Une méta-analyse de plusieurs essais parallèles et contrôlés et d'essais croisés

de patients présentant un syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil montre des différences de somnolence modérées, avant et après la pression positive continue (Giles et coll., 2006). Dans des études non contrôlées, la pression positive continue augmente la latence moyenne d'endormissement au TILE, mais sans toutefois atteindre les valeurs des témoins sains (Bedard et coll., 1993 ; Morisson et coll., 2001), ce qui montre qu'un certain degré de somnolence persiste toujours chez l'apnéique bien traité. Dans notre groupe, la latence moyenne d'endormissement est plus courte pour les patients avec que sans somnolence résiduelle et que chez les témoins, et 40 % des premiers sont dans la zone intermédiaire (entre 8 et 10 minutes), ce qui suggère qu'ils ressentent quelque chose de réel, mais qui n'est que partiellement objectivé par les TILES. En conséquence de ces résultats, il sera difficile de déterminer des seuils pathologiques pour la latence aux TILES chez les patients avec un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil et somnolence résiduelle.

3. Un syndrome neuropsychologique spécifique ? Comme les marqueurs objectifs de somnolence ne sont que modérément anormaux chez les patients avec somnolence résiduelle, nous supposons que la plainte de somnolence masque un syndrome neuropsychologique plus complexe, comprenant l'apathie (une motivation et des activités spontanées réduites), un trouble de l'humeur, un déficit de l'attention, une hyperactivité et un syndrome de fatigue. Un tiers des patients avec somnolence résiduelle sont apathiques, mais ce n'est cependant pas différent des 45 % de patients sans somnolence résiduelle qui ont des scores anormaux d'apathie. Ainsi, le manque de motivation est spécifique aux apnées du sommeil, pas à la somnolence résiduelle. L'apathie n'a jamais été évaluée auparavant, à notre connaissance, dans le syndrome d'apnées du sommeil. Comme le principal substrat biologique des comportements motivés est le système dopaminergique mésolimbique (McAllister, 2000), on peut supposer qu'il puisse être durablement altéré dans le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil. Si on veut généraliser ce concept à une atteinte globale des systèmes dopaminergiques, aucun des patients avec et sans somnolence résiduelle n'avait de syndrome parkinsonien ici, même léger, ce qui suggère une préservation de la voie dopaminergique nigro-striatale. Parallèlement, notre groupe a montré chez 100 parkinsoniens la faible prévalence du syndrome d'apnées du sommeil, et son caractère peu pathogène chez ces patients (Cochen De Cock et coll., 2009). Même si aucun patient n'a cliniquement de dépression, un quart d'entre eux ont des scores anormaux aux échelles de dépression. Ce résultat pourrait signifier soit (i) que les patients avec une humeur déprimée scorent plus sur toutes les échelles subjectives, y compris celle de la somnolence ; soit (ii) que la somnolence résiduelle est suffisamment invalidante pour exercer un impact sur l'humeur ; ou (iii) que la somnolence résiduelle et la dégradation de l'humeur sont deux conséquences parallèles des lésions post-hypoxiques sur les structures sous-tendant l'humeur et la vigilance. Les patients avec un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (qu'ils souffrent de somnolence résiduelle ou non) ont un score supérieur aux témoins sur les échelles de dépression, ce qui suggère qu'il reste une baisse modérée de l'humeur chez la plupart des patients avec un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil. Le syndrome de déficit attentionnel avec hyperactivité caractérise souvent des enfants et parfois des adultes avec un comportement impulsif, des difficultés pour se concentrer et une agitation motrice. Chez certains patients, l'activité motrice excessive est une stratégie pour rester éveillé et vigilant, et une baisse de l'attention est la conséquence de l'hypo-éveil (Lecendreux et coll., 2000). Ici les patients avec somnolence résiduelle ont, sur l'échelle adulte d'hyperactivité, des scores similaires à ceux des autres patients, mais plus élevés que ceux des témoins sains, au moins pour l'inattention et le concept de soi : ceci signifie qu'ils ont une légère diminution des relations sociales, de leur estime et de leur confiance en eux même. La fatigue est une plainte courante dans le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil et dans les hypersomnies centrales. Elle regroupe des facteurs physiques, psychologiques, sociaux et culturels. Le concept de fatigue recouvre en partie d'autres concepts tels que la somnolence, une baisse de la force physique et de l'endurance, un manque d'énergie, de la léthargie et des difficultés pour se concentrer. Chez les patients qui ont un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil non traité, le niveau de fatigue est majoritairement déterminé par la sévérité de la dépression (Bardwell et coll., 2003). Le traitement par pression positive continue améliore surtout la vitalité et le contrôle physique (qui sont des éléments de l'échelle de qualité de vie) chez les patients apnéiques (Giles et coll., 2006), mais le degré d'amélioration reste modéré. Ici les patients avec somnolence résiduelle se plaignent de plus de fatigue que les autres patients et les témoins, mais seuls 25 % d'entre eux ont une baisse concomitante de l'humeur. Quand on étudie les différentes dimensions de la fatigue, les aspects cognitifs (principalement un déficit d'attention) et psychologiques (baisse de l'humeur, irritabilité, manque de motivation, diminution de la vie sociale et familiale) sont plus altérés chez les patients avec que sans somnolence résiduelle, alors que l'aspect physique de la fatigue (diminution des efforts physiques, maladresse, manque de force physique) est similaire chez les deux groupes de patients mais plus bas que pour les témoins. Nous avons isolés une sous population de patients qui se plaignent de somnolence résiduelle, mais aussi de réduction de l'attention et de l'humeur (sans diminution de la force physique), avec des conséquences délétères sur leur vie familiale et sociale. Alors que la plupart des patients avec somnolence résiduelle se plaignent de problèmes de mémoire, ils ont, après des tests formels, des scores de mémoire verbale et spatiale similaires aux patients sans somnolence résiduelle. De même, alors qu'ils se plaignent de déficit d'attention, ils ont un score normal (et même moins d'erreurs en interférence) au test de Stroop, qui requiert une attention soutenue. Cette différence entre la plainte de somnolence, de problèmes de mémoire et d'attention, et les tests formels suggère que les symptômes sont trop faibles pour être détectés par ces tests.

4. Les mécanismes de la somnolence résiduelle Les mécanismes possibles de la somnolence résiduelle dans le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil sont nombreux (Black et Hirshkowitz, 2005 ; Santamaria et coll., 2007) : ils comprennent une compliance à la pression positive continue insuffisante, une pression insuffisante, un syndrome d'insuffisance de sommeil, des

troubles du sommeil et des problèmes médicaux ou psychiatriques. Une utilisation insuffisante de la pression positive continue est exclue depuis l'inclusion dans notre étude puisque les patients avec somnolence résiduelle ont une excellente compliance, utilisant leur pression positive continue en moyenne 7 heures par nuit et 94,5 % des jours des six derniers mois. La pression positive continue est également efficace, ce qui est indiqué par un index d'apnée-hypopnées résiduel inférieur à 5 par heure de sommeil. Cet index est estimé à 4,3 par heure par leur compteur de la machine, et est mesuré à 2,4 par heure durant la polysomnographie à l'aide d'un pneumotachographe. L'index d'apnée-hypopnée résiduel est même plus bas chez nos patients que chez les contrôles, ce qui suggère au passage que nous sur-traitons nos patients. Le syndrome d'insuffisance de sommeil, qui est une fréquente cause de somnolence dans la population générale (touchant principalement les sujets jeunes) a été également exclu. En effet les patients dorment aussi longtemps avant et depuis la mise en place de la pression positive continue, soit une moyenne raisonnable estimée à 7 heures par nuit, valeur qui est confirmée par le moniteur de leur ventilation et par la moyenne de 431 minutes de sommeil enregistrée dans le laboratoire de sommeil. Les pathologies du sommeil co-existantes (comprenant la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique) ont des marqueurs cliniques (longue histoire de sévère somnolence depuis l'enfance, cataplexie, ivresse de sommeil) et neurophysiologiques (latence d'endormissement moyenne courte au TILE avec plusieurs endormissements en sommeil paradoxal, temps de sommeil nocturne prolongé) spécifiques qui sont absents ici. Le syndrome idiopathique des jambes sans repos peut induire de la somnolence chez un tiers des patients affectés (Fulda et Wetter, 2007), souvent quand ils sont privés de sommeil par le besoin de marcher la nuit ou quand leur sommeil est fragmenté par de multiples éveils associés aux mouvements périodiques de jambes. Un tiers de nos patients avec somnolence résiduelle ont un syndrome des jambes sans repos, traité au moment de l'étude et sans privation de sommeil associée, un pourcentage similaire à celui des autres patients. Les patients avec somnolence résiduelle ont un index de mouvements périodiques de jambes plus élevé que les autres patients et que les témoins, mais ces mouvements ne sont pas éveillants puisque les éveils associés à ces mouvements ne sont en moyenne que de 3,8 par heure. Ils ne peuvent donc pas être responsables de la somnolence chez ces patients, ce qui a déjà été discuté par d'autres groupes (Chervin, 2001 ; Haba-Rubio et coll., 2005). La figure 8 présente les 2 hypothèses des mécanismes regroupant les mouvements périodiques de jambes et la somnolence résiduelle chez des patients apnéiques. Leur présence pourrait plutôt signifier que ces patients ont une vulnérabilité spécifique des systèmes cérébraux inhibant normalement les mouvements périodiques de jambes. Les mouvements périodiques de jambes et le syndrome des jambes sans repos peuvent faire suite à une réduction des réserves en fer, mais nos patients avec somnolence excessive résiduelle ont des taux de ferritine sérique normaux. La cause des mouvements périodiques de jambes est encore inconnue, mais ils disparaissent avec de faibles doses d'agonistes dopaminergiques : ils peuvent donc être causés par une dysfonction de la voie dopaminergique hypothalamo-spinale (Trenkwalder et coll., 2005).

5. Une hypersomnie post hypoxique

Finalement, nous pensons que les causes classiques de somnolence excessive ont été exclues chez nos patients. De plus ils n'ont aucune anomalie morphologique en imagerie cérébrale par résonance magnétique (spécialement dans l'hypothalamus et le tronc cérébral contenant les systèmes d'éveils), mais nous n'avons pas comparé le volume de matière grise et blanche chez nos patients avec somnolence excessive résiduelle. Cependant de précédentes études ont montré que les volumes de matière grise et blanche n'étaient pas différents entre des patients apnéiques et des témoins (Davies et coll., 2001 ; O'Donoghue et coll., 2005 ; Robbins et coll., 2005). Nous supposons que nos patients avec somnolence résiduelle souffrent d'une forme d'hypersomnie post hypoxique. Dans les modèles animaux d'hypoxie intermittente, le temps de sommeil est prolongé, même des semaines après que l'exposition à l'hypoxie intermittente a cessé (Veasey et coll., 2004). L'hypoxie intermittente crée des lésions oxydatives dans des systèmes neuronaux spécifiques. Ces derniers incluent les neurones catécholaminergiques actifs en éveil (Zhu et coll., 2007), les neurones sérotoninergiques du noyau du raphé dorsal, le cortex, le télencéphale basal cholinergique et la région CA1 de l'hippocampe (Zhan et coll., 2005a). L'hypoxie intermittente épargne les autres systèmes d'éveil et en particulier les neurones hypocrétinergiques et histaminergiques de l'hypothalamus latéral. Les souris récupérant après l'hypoxie intermittente dorment quand même 2 heures de plus (avec principalement une augmentation du sommeil lent) et ont une latence moyenne d'endormissement réduite de 4 minutes au TILE par rapport aux souris respirant l'air ambiant et non exposées préalablement à l'hypoxie intermittente. Aucune différence n'est présentée chez ces souris entre le sommeil lent léger (stade 1 pour la souris, stades N1 et N2 chez l'homme) et le sommeil lent profond (stade 2 pour la souris, stade N3 chez l'homme). En comparaison aux patients sans somnolence résiduelle et aux témoins, les patients avec somnolence résiduelle dorment plus longtemps la journée (1 heure de plus en moyenne) et ont une latence moyenne d'endormissement raccourcie de 3,6 minutes. Ce profil ressemble à celui observé chez les souris récupérant après l'hypoxie intermittente. De plus, les patients avec somnolence résiduelle ont plus de mouvement périodiques de jambes et un score d'apathie supérieur (ce qui pourrait indiquer une dysfonction de la dopamine), un score de dépression plus élevé (ce qui pourrait indiquer une dysfonction de la sérotonine). Les patients avec somnolence résiduelle pourraient représenter une population de patients dont les systèmes monoaminergiques (incluant noradrénaline, dopamine et sérotonine) sont plus vulnérables à l'hypoxie intermittente. Des études en imagerie fonctionnelle ciblées sur ces neurotransmetteurs (n'existant pas actuellement, hormis pour le transporteur de la dopamine) et neuropathologiques (avec comptage des neurones lésés et survivant dans chaque groupe) seraient nécessaires pour prouver cette hypothèse. Le tableau 5 synthétise les hypothèses de lésions multiples post-hypoxiques chez ces patients.

Les patients avec somnolence résiduelle ne diffèrent pas en termes de sévérité de l'index d'événement respiratoire et de la désaturation, des autres

patients au moment du diagnostic du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil, ce qui signifie qu'ils ont été exposés au même degré d'hypoxie intermittente. Les patients avec somnolence résiduelle semblent donc plus vulnérables aux conséquences de l'hypoxie intermittente sur le cerveau que les patients sans somnolence résiduelle. Par contre, ils ne semblent pas plus vulnérables aux conséquences cardiovasculaires des apnées et hypopnées : les patients avec et sans somnolence résiduelle ont une même fréquence d'hypertension artérielle, d'insuffisance coronarienne et d'accidents vasculaires cérébraux. Le stress oxydatif désigne les séries de réactions biochimiques anormales qui ont lieu dans un organisme chroniquement exposé à l'hypoxie intermittente. La mesure de plusieurs marqueurs du stress oxydatif (incluant la protéine C-réactive, le TNF alpha, la synthase inductible à l'oxyde nitrique, l'interleukine 6) dans les trois groupes serait nécessaire pour appuyer l'hypothèse que les patients avec somnolence résiduelle ont une réponse au stress oxydatif inappropriée. On peut imaginer que la vulnérabilité soit d'origine génétique. Ici nous n'avons étudié que le génotype HLA DQB1\*0602 et nous n'avons pas trouvé d'association avec le phénotype de somnolence résiduelle. Une association génétique serait mieux étudiée en utilisant à grande échelle une analyse du génome entier des patients avec et sans somnolence résiduelle. Conclusions et perspectives

Ces quatre années de thèse ont abouti à la publication de normes sur le sommeil de longue durée chez des témoins, à la caractérisation clinique de l'hypersomnie idiopathique avec et sans long temps de sommeil ainsi qu'à une description plus complète des différents symptômes des patients, ce dernier point permettant une approche différente de la maladie. Notre travail a permis de déterminer la sensibilité du TILE dans le diagnostic de l'hypersomnie idiopathique et de montrer l'intérêt de l'enregistrement polysomnographique de longue durée dans cette maladie (particulièrement dans la forme avec un long temps de sommeil). Nous avons également isolé et caractérisé une nouvelle forme de narcolepsie, la narcolepsie avec long temps de sommeil qui comporte à la fois des marqueurs cliniques et neurophysiologiques de narcolepsie et d'hypersomnie idiopathique ; et nous avons proposé une classification du spectre des hypersomnies centrales qui regroupent toutes ces nouvelles catégories. Enfin la dernière étude a contribué à caractériser le trouble de la vigilance et de la cognition des patients apnéiques présentant une somnolence résiduelle sous la pression positive continue. Tout comme Bendrich Roth l'avait fait, il faudrait à nouveau étudier l'ivresse de sommeil qui est un marqueur très spécifique de l'hypersomnie idiopathique. Une approche possible consisterait à développer et valider une échelle mesurant l'ivresse de sommeil. Ensuite, pour mesurer objectivement l'ivresse de sommeil et la différencier de l'inertie de sommeil, il faudrait utiliser des tests cognitifs et d'attention, que l'on répéterait depuis le réveil (forcé ou spontané) pendant plusieurs heures chez des patients présentant ou non de l'ivresse de sommeil. L'étude de la capacité et de la rapidité de ré-endormissement par mesure EEG, analyse spectrale et imagerie fonctionnelle serait également intéressante. Il faudrait comparer ces résultats à ceux de témoins après diverses privations de sommeil pour trouver si les troubles du réveil causés par la forte privation de sommeil sont semblables à l'ivresse de sommeil des hypersomniaques. L'efficacité d'un traitement stimulant n'est actuellement jugée que sur le critère de somnolence diurne excessive, même dans l'hypersomnie à long temps de sommeil. Or nous venons de voir que les symptômes de l'hypersomnie idiopathique vont au-delà de cet aspect. Il faudrait donc évaluer l'efficacité des traitements sur les autres symptômes, ce qui permettrait de différencier les problèmes directement liés à la somnolence (améliorés par le traitement) et ceux qui en sont indépendants. Puisque nous avons amené le concept d'une fatigue cognitive dans l'hypersomnie idiopathique, il faudrait étudier l'intérêt d'un traitement spécifique de ce problème et l'effet des stimulants de l'éveil sur cet aspect. Pour la mesurer, les tests de vigilance psychomotrice mesurant l'attention soutenue devrait être sensibles si leur durée est suffisamment longue. Puisque les patients mentionnent fréquemment des symptômes liés au système nerveux autonome, il faudrait réaliser un test systématique de ce système chez les hypersomniaques. Étant donné qu'il semble exister un spectre allant de la narcolepsie-cataplexie à l'hypersomnie idiopathique à long temps de sommeil sans somnolence diurne objective anormale, il faudrait étudier ce spectre en entier. Une étude incluant toutes les somnolences cliniquement anormales (à l'exception des pathologies fragmentant le sommeil) permettrait de montrer les caractéristiques des patients, et non pas seulement des patients touchés par une forme complète de la maladie. Concernant la somnolence résiduelle des apnéiques, une première approche consisterait à étudier par autopsie la perte neuronale de patients apnéiques avec somnolence diurne excessive. On pourrait essayer de corrélérer les lésions avec les plaintes antérieures des patients. Des tests neuropsychologiques plus fins permettraient sans doute de mettre en évidence les plaintes des patients concernant la mémoire. Abstract

Characterisation of human central hypersomnias: clinical, electrophysiological and biological studies. Excessive daytime sleepiness of central origin is rare and severe, but rarely studied apart in narcolepsy with cataplexy. The diagnosis is mostly based upon multiple sleep latency tests, which represent only one part (the rapidity to passively fall asleep) of impaired alertness. Sleep excess could be better measured during 24 hours, but the measure has no normative values. The clinical characteristics of idiopathic hypersomnia (particularly without long sleep time) are unknown. Among 75 patients with idiopathic hypersomnia (with a mean age of 34 years and 62 % of women) sleep drunkenness (36 %) and unrefreshing naps (46 %) are poorly sensitive but highly specific symptoms. Compared to healthy controls, hypersomniacs are more tired, have more frequent hypnagogic hallucinations (24 %) and sleep paralysis (28 %) and are more frequently evening-type. Their normal sleep duration as children, and the low percentage of parents with long sleep duration indicate that hypersomniacs have no long sleep time phenotype and heritage. They sleep 3 hours more on weekends, holidays and in the sleep unit than on working days. In the morning, the patients

need somebody to wake them, or to be stressed, while routine, light, alarm clocks and motivation are inefficient (which is different for healthy controls). Three-quarters of the patients did not feel refreshed after short or long naps, which indicate that sleep drunkenness is not an increased sleep inertia. The patients were able to focus only for 1 h (versus 4 h in the controls) and used locomotor hyperactivity and multitasks to stay awake. Hypersomniacs with long sleep time are younger, slimmer, are more frequently evening types and have higher sleep efficiencies than hypersomniacs without long sleep time. Mean daytime sleep latency is normal (longer than 8 minutes) in 71 % hypersomniacs with long sleep time: this result confirms the poor sensitivity of multiple sleep latency tests and shows that idiopathic hypersomnia is more a waking up difficulty than an irresistible tendency to fall asleep. Among all narcoleptics, 18 % of them have a long sleep time and combine both narcolepsy and idiopathic hypersomnia symptoms. Narcolepsy with long sleep time could be a boundary form or could result from multiple arousal system dysfunctions. We identified apneic patients, correctly treated with continuous positive airway pressure but who stay sleepy, with no reason. Their symptoms and phenotype (less severe than narcolepsy or idiopathic hypersomnia) could result from a post-hypoxic central hypersomnia. Keywords: idiopathic hypersomnia, hypersomnia, narcolepsy, central hypersomnia, sleepiness, sleep drunkenness, symptoms, sleep, MSLT