

These intro

Dernière mise à jour : 29-01-2011

Contextel. Tous les animaux présentent un cycle d'alternance entre l'activité et le repos. Chez les mammifères, le cycle veille-sommeil est bien caractérisé au niveau comportemental et électrophysiologique. Ce cycle est contrôlé au niveau du cerveau par de nombreuses structures qui sont associées à différents neurotransmetteurs et neuromodulateurs. Toutefois, leurs mécanismes d'action dans la régulation du cycle veille-sommeil sont encore mal connus.

1. Le cycle veille-sommeil Les mammifères présentent trois principaux états de vigilance : l'éveil, le sommeil lent et le sommeil paradoxal.

A. **Phénoménologie des états de vigilancea.** L'éveil L'éveil est un état complexe permettant les activités cognitives et comportementales indispensables à la survie de l'individu. Chez l'homme, cet état représente environ les deux tiers de son temps. Au niveau comportemental, on peut distinguer différents types d'éveil : actif (activité locomotrice), cognitif (activité mentale) ou calme. Au niveau électrophysiologique, l'électroencéphalogramme (EEG) est désynchronisé et présente des fréquences rapides de basses amplitudes. Toutefois, les puissances spectrales de l'EEG présentent des variations en fonction du type d'éveil. L'électromyogramme (EMG) présente une activité tonique dont l'amplitude est très importante au cours de la locomotion et diminue pendant l'éveil calme. Les mouvements oculaires enregistrés par l'électrooculographie (EOG), ainsi que les fréquences cardiaques et respiratoires, sont irréguliers et rapides.

b. **Le sommeil lent** Le sommeil lent comprend, chez l'homme, quatre stades correspondant à des sommeils de profondeur croissante du stade 1 au stade 4. L'endormissement se fait en stade 1. Ce stade ne persiste que quelques minutes pendant lesquelles l'EEG se ralentit, le tonus musculaire et la température corporelle diminuent, les mouvements oculaires ainsi que les fréquences cardiaques et respiratoires ralentissent. L'individu est encore très réactif aux stimuli extérieurs. Le stade 1 peut réapparaître au cours de la nuit comme stade de transition. L'augmentation des épisodes et du pourcentage de ce stade est le signe d'un sommeil perturbé. Le stade 2 correspond à un sommeil lent léger, caractérisé par la présence sur l'EEG de fuseaux et de complexes K ainsi que par l'apparition graduelle d'une activité plus lente qu'en éveil (4-8 Hz). On regroupe généralement les stades 1 et 2 sous le terme « sommeil lent léger ».

Les stades 3 et 4 sont regroupés sous le terme de « sommeil lent profond » et forment maintenant le stade N3. Ce stade correspond à l'augmentation de l'activité à ondes lentes (0,5 à 3,5 Hz) de haut voltage, c'est-à-dire à un ralentissement et une synchronisation marquée des décharges neuronales corticales. Pendant ce stade, le réveil est plus difficile et nécessite des stimuli très importants ; ce réveil est alors associé à une confusion.

c. **Le sommeil paradoxal** Le sommeil paradoxal a été nommé ainsi par Michel Jouvet car ce stade associe un EEG rapide, désynchronisé, proche de celui de l'éveil, à une atonie musculaire. Le réveil en sommeil paradoxal nécessite des stimuli importants et s'accompagne de souvenirs de rêves plus imagés et scénarisés qu'en sommeil lent ; c'est pourquoi on l'associe à l'activité onirique. Ce stade est caractérisé par des phénomènes toniques : (1) un EEG rapide, de bas voltage et de fréquences mixtes (alpha et thêta), (2) une atonie musculaire (3) une érection pénienne ; et des phénomènes phasiques apparaissant de manière transitoire, discontinue et indépendante : (1) des secousses musculaires des extrémités et de la face, (2) des mouvements oculaires rapides, (3) des mouvements tympaniques, (4) des variations brutales en fréquence et en amplitude de la ventilation et la pression artérielle, (5) des ondes ponto-géniculo-occipitales (Roffwarg et coll., 1966).

B. **Régulation circadienne et homéostatique.** Le cycle veille-sommeil des mammifères est finement régulé par plusieurs systèmes.

a. **Le système circadien.** Description du système circadien

L'homme possède la caractéristique d'avoir un sommeil monophasique, c'est-à-dire qu'il effectue différents cycles de sommeil sans interruption, à l'opposé des animaux possédant un sommeil polyphasique (notamment les rongeurs) qui effectuent un cycle de sommeil puis un épisode d'éveil, ceci tout au long des 24 heures d'une journée. Chez l'homme, l'alternance veille-sommeil est soumise à un rythme circadien avec un éveil diurne et un sommeil nocturne à l'opposé des animaux nocturnes qui sont éveillés majoritairement la nuit. Le système circadien est un mécanisme d'horloge, indépendant du sommeil ou de l'éveil précédent, qui régule l'alternance de phases à haute ou basse pression de sommeil. Sa période intrinsèque, proche de 24 heures, est synchronisée par différents indicateurs temporels (appelés zeitgeber), le principal étant l'alternance lumière-obscurité (dont le signal interne est la mélatonine), mais on compte aussi les activités sociales et les horloges mécaniques. Au sein de groupes sociaux, le zeitgeber est généralement déterminé par le meneur du groupe. Le marqueur de rythme circadien le plus fréquemment utilisé est la mesure de la température corporelle interne. Le profil de variation de la température est sinusoïdal et se reproduit avec une période de 24 heures et 11 minutes (avec un écart-type de 8 minutes), que ce soit chez les sujets jeunes ou chez les sujets âgés (Czeisler et coll., 1999). Ces mesures ont été obtenues dans des conditions particulières à l'étude des rythmes (isolement temporel en libre cours dans des grottes ou des bunkers, désynchronisation forcée sur 20 heures ou 28 heures en l'absence d'information sur l'heure, ou routine constante).

Cette régulation circadienne se localise principalement au niveau du noyau suprachiasmatique. Ce noyau est responsable du rythme circadien des fonctions physiologiques (libération des hormones, métabolisme, température corporelle, cycle veille-sommeil) observées chez les mammifères (Buijs et Kalsbeek, 2001). En effet, sa destruction bilatérale chez le rat et la souris entraîne une perte de rythmicité circadienne, dont celle du cycle veille-sommeil (Ibuka et Kawamura, 1975 ; Ibuka et coll., 1980).

Les neurones du noyau suprachiasmatique possèdent un mécanisme d'horloge, intrinsèque et génétique,

assuré par une boucle de rétrocontrôle transcription/translation, induisant un cycle proche de 24 heures (Guilding et Piggins, 2007). Cette horloge interne est synchronisée par différents facteurs endogènes telle la mélatonine (Cassone et coll., 1986), dont la sécrétion par la glande pinéale est sous le rétrocontrôle du noyau suprachiasmatique, et par différents facteurs environnementaux dont le plus important est le cycle lumière/obscurité imposant son rythme de 24 heures (Borbely, 1978).

Le noyau suprachiasmatique reçoit des informations photiques directement de la rétine via des projections glutamatergiques. Des informations non photiques sont fournies au noyau suprachiasmatique via la libération de neuropeptide Y au niveau des terminaisons du système géniculo-hypothalamique et via des entrées sérotoninergiques issues du raphé (Marchant et coll., 1997 ; Glass et coll., 2003). Ces facteurs mettent en jeu trois structures : la rétine, la bande intergénéculée du thalamus et le raphé dorsal. Le noyau suprachiasmatique reçoit également des entrées cognitives des cortex infralimbique, prélimbique et insulaire ; des entrées émotionnelles du système limbique (hippocampe et amygdale) et des entrées viscérales du noyau du tractus solitaire et du noyau parabrachial (Krout et coll., 2002). L'histamine semble avoir un rôle important dans la régulation des rythmes circadiens par le noyau suprachiasmatique puisque celui-ci est innervé par de nombreuses fibres histaminergiques, issues du noyau tubéromammillaire de l'hypothalamus postérieur. De plus des neurones immunoréactifs à l'histamine mais n'exprimant pas son enzyme de synthèse (HDC) ont été marqués dans le noyau suprachiasmatique (Michelsen et coll., 2005).

• Influence du rythme circadien sur le sommeil

La température centrale et ses variations cycliques, qui sont un indicateur de l'horloge interne, influencent la rapidité d'endormissement et la durée des épisodes de sommeil. Le sommeil survient avec une latence plus longue quand il démarre peu après le maximum thermique, et avec une latence très courte lorsqu'il survient autour du minimum thermique. Cette rapidité d'endormissement, parfois brutale et sans prémisses, entre 3 et 5 h du matin est à l'origine de nombreux accidents liés à la somnolence au volant à ces heures. En dehors de l'endormissement, le système cognitif exécutif ne fonctionne pas de façon optimale autour du minimum thermique, ce qui est à l'origine d'un temps de réaction plus lent et d'une augmentation des erreurs (Dawson et Reid, 1997). La durée des épisodes de sommeil est aussi influencée par la position de l'endormissement par rapport à la courbe de température : les épisodes les plus courts débutent autour du minimum thermique, les plus longs juste après le maximum thermique (Czeisler et coll., 1980). Si le sommeil lent profond n'est pas influencé par l'horloge interne, le sommeil paradoxal est fortement influencé par l'horloge : il survient avec une latence très courte autour du minimum thermique, et les épisodes de sommeil paradoxal y sont plus longs.

• Polymorphismes circadiens

On distingue, au sein de la population générale, des sujets du soir, du matin et des sujets intermédiaires (chronotype). Cette distinction est couramment réalisée à l'aide d'un auto-questionnaire comportant 15 questions, le score de Horne et Ostberg (Horne et Ostberg, 1976). Lorsque la température centrale des sujets est enregistrée de façon continue, ceux du soir ont, par rapport à ceux du matin, une température plus élevée en soirée, plus longtemps. Le minimum thermique survient plus tard sur le matin et est plus bas (Baehr et coll., 2000). Parmi les déterminants de cette périodicité circadienne, il existe des mutations et des polymorphismes des gènes de l'horloge. Un polymorphisme particulier des gènes de l'horloge, sur PER3, conduit à une périodicité supérieure à 24 h, plus fréquente chez les sujets en retard de phase (Archer et coll., 2003 ; Viola et coll., 2007 ; Groeger et coll., 2008). Dans une famille dans laquelle un membre sur deux se couchait, en l'absence de contrainte psychosociale, à 18 heures (les autres membres se couchant à 23 heures) et se levait à 4 heures (les autres membres se levant à 8 heures), une mutation sur un seul acide aminé du gène PER de l'horloge interne conduisait à une périodicité plus courte (Xu et coll., 2005).

b. Le système homéostatique maintient un quota journalier de sommeil par une balance entre la durée et l'intensité du sommeil et de l'éveil. Il permet l'essor de la pression de sommeil pendant l'éveil et sa dissipation pendant le sommeil. Le sommeil paradoxal et le sommeil lent ont probablement des mécanismes homéostatiques distincts. L'action de ce système est observée suite à une privation de sommeil, par une récupération proportionnelle. La récupération du sommeil lent est non seulement quantitative mais aussi qualitative (synchronisation corticale plus importante). Les mécanismes homéostatiques restent mal compris : ils pourraient résulter de l'accumulation de facteurs chimiques et de modifications anatomo-fonctionnelles.

L'adénosine pourrait être impliquée dans l'homéostasie quantitative du sommeil lent. En effet, l'activité neuronale soutenue augmente le taux d'adénosine dans le cerveau et la quantité d'adénosine augmente dans le télencéphale basal au cours d'un éveil prolongé et diminue pendant le sommeil (Porkka-Heiskanen et coll., 1997 ; Strecker et coll., 2000). De plus, on induit le sommeil en stimulant les récepteurs A1 d'adénosine dans le télencéphale basal de chats (Strecker et coll., 2000) ou les récepteurs A2a à proximité de l'aire préoptique ventrolatérale chez le rat (Scammell et coll., 2001). On prolonge l'éveil grâce à la caféine, qui bloque ces mêmes récepteurs. Enfin, l'adénosine pourrait désinhiber l'aire préoptique ventrolatérale par ses récepteurs A1 présynaptiques au niveau des afférences GABAergiques (Chamberlin et coll., 2003).

L'amplitude de l'activité à ondes lentes est considérée comme le marqueur de l'intensité du sommeil. Elle est plus importante en début de nuit et diminue au cours du sommeil (Dijk et Daan, 1989). La figure 1 montre cette diminution de sa puissance spectrale au cours de la nuit. Suite à une privation de sommeil, l'amplitude de l'activité à ondes lentes augmente proportionnellement à la durée de la privation (Huber et coll., 2000). Enfin, une zone corticale spécifiquement activée au cours de l'éveil présente une augmentation plus importante de l'amplitude de l'activité à ondes lentes au cours du sommeil suivant, par rapport à une zone

corticale non spécifiquement activée (Kattler et coll., 1994 ; Vyazovskiy et coll., 2000 ; Vyazovskiy et coll., 2006). Les mécanismes de cette homéostasie qualitative ne sont pas connus mais l'équipe de Giulio Tononi a émis l'hypothèse d'une potentialisation synaptique au cours de l'éveil associée à une réduction de cette potentialisation au cours du sommeil (Tononi et Cirelli, 2003, 2006).

Les mécanismes de la régulation homéostatique du sommeil paradoxal sont encore à élucider ; cependant, certains arguments sont en faveur d'un rôle de la sérotonine. En effet, la lésion du raphé caudal supprime le sommeil paradoxal (Jouvet, 1969). Dans ses premiers travaux, Michel Jouvet considérait la sérotonine comme une amorce du sommeil, sur la base d'études biochimiques montrant une corrélation entre le taux de sérotonine et la quantité de sommeil paradoxal (Jouvet, 1972). De plus la micro injection locale d'agonistes 5-HT_{1A} (autorécepteur inhibiteur) dans le raphé dorsal augmente le sommeil paradoxal (Bjorvatn et coll., 1997).

La lumière est connue pour son effet direct sur l'aspect circadien du cycle veille-sommeil. Elle a également un effet sur la régulation homéostatique du sommeil via un photopigment rétinien appelé la mélanopsine (Tsai et coll., 2009). La contribution de la mélanopsine dans l'effet de la lumière est limitée à la période active (phase obscure chez les rongeurs).

C. Rythmicité ultradienne Les différents stades de sommeil forment un cycle ultradien de sommeil où se suivent le sommeil lent léger 1 et 2 puis le sommeil lent profond 3 et 4 puis le sommeil paradoxal. La figure 2 montre un hypnogramme représentant l'alternance de ces différentes phases de sommeil au cours de la nuit chez l'homme jeune. De brefs épisodes d'éveil, totalisant 5 % de la nuit, apparaissent souvent en fin de cycle ; ils sont généralement trop brefs pour laisser une trace mnésique le matin au réveil. Chez l'homme, ce cycle dure en moyenne 90 minutes et se répète 4 à 5 fois au cours d'une nuit. Au fur et à mesure des cycles, la quantité de sommeil lent profond diminue et la durée du sommeil paradoxal augmente.

D. Facteurs influençant le rythme veille-sommeil De nombreux facteurs modifient le cycle veille-sommeil et doivent être pris en compte dans son étude. Parmi les facteurs extérieurs, les plus importants chez l'animal sont la température ambiante et le cycle lumière-obscurité. Le sommeil varie aussi en fonction de l'âge. Chez les espèces nidicoles comme l'homme ou la souris, les individus, à leur naissance, dorment la majorité du temps en sommeil agité, proche du sommeil paradoxal. Le sommeil lent léger apparaît entre l'âge de 2 et 6 mois chez l'homme. La maturation du cerveau s'accompagne de l'apparition du sommeil lent profond et de la transformation du sommeil actif en sommeil paradoxal dont les proportions respectives augmentent et diminuent avec l'âge. La quantité totale de sommeil diminue jusqu'à l'âge adulte. Les adolescents ont tendance à présenter un retard de phase avec un coucher plus tardif (Garcia et coll., 2001). A l'âge adulte, le sommeil est relativement stable, mais le sommeil lent profond diminue progressivement. Au cours du vieillissement, on note une diminution des quantités de sommeil lent profond au profit du sommeil lent léger souvent accompagné d'une avance de phase.

Enfin, les facteurs génétiques sont primordiaux : on peut par exemple mentionner des familles de longs ou courts dormeurs, ou de sujets du matin ou du soir. De nombreux gènes interviennent dans la régulation homéostatique et circadienne du cycle veille-sommeil. Ils ne sont pas encore tous connus et encore moins compris. Récemment, une mutation ponctuelle du gène DEC2 (composant négatif des gènes de l'horloge) a été identifiée dans une famille chez les sujets courts dormeurs, dormant régulièrement 6,25 heures par nuit (He et coll., 2009). La reproduction de cette mutation chez la souris et la mouche a aussi produit des sujets mutés courts dormeurs.

Il n'y a pas, à notre connaissance, de polymorphisme ou mutation encore connue chez les familles humaines de longs dormeurs. Nous avons mentionné plus haut la mutation PER identifiée chez une famille de sujets du matin. Le polymorphisme PER34/4 est plus fréquent chez les sujets du soir (Archer et coll., 2003). Il faut noter que le polymorphisme PER35/5 conduit à une diminution de la latence d'endormissement, à un allongement de la durée de sommeil et à une moindre performance en condition de privation nocturne de sommeil par rapport aux sujets PER34/4 (Viola et coll., 2007).

2. Neurophysiologie de l'éveil. **Généralités** On sait depuis la découverte de l'EEG que l'éveil est associé à une activité corticale désynchronisée rapide et de bas voltage, caractérisée par les fréquences β et γ (20-60Hz) alors que le sommeil lent est dominé par des activités lentes de grande amplitude, associées à un état synchronisé du cortex (bande θ (3-7,9 Hz), δ : 0.5-2.9 Hz).

Au delà d'un changement de rythmicité, le passage d'un état de vigilance à un autre se traduit par des modifications fonctionnelles complexes du réseau cortical, telles que des changements des propriétés intégratives des neurones corticaux et une modulation spécifique des entrées synaptiques (Crochet et coll., 2004). Cette réorganisation fonctionnelle du réseau cortical s'opère sous l'influence de systèmes ascendants diffus qui libèrent, de manière dépendante de l'état, des neurotransmetteurs (histamine, acétylcholine, noradrénaline, dopamine, sérotonine, hypocrotine).

B. L'éveil et le maintien de la veille

La mise en évidence d'un système activateur ascendant comprenant les neurones de la formation réticulée bulbo-ponto-mésencéphalique, a été à l'origine de la théorie dite « réticulaire » de l'éveil (Moruzzi et Magoun, 1949). Des études neurochimiques et électrophysiologiques ont depuis permis de délimiter, au sein de la formation réticulée mais également en dehors, des structures distinctes, suffisantes, mais non nécessaires au maintien de l'éveil et de la désynchronisation (activation) corticale : le système noradrénergique du locus coeruleus, le système sérotoninergique

du raphé dorsal, la dopamine de la substance grise périaqueducule, le complexe cholinergique et GABAergique du télencéphale basal, le système cholinergique ponto-mésencéphalique et le système histaminergique de l'hypothalamus postérieur. Ces structures sont non seulement impliquées dans l'activation corticale mais également dans l'inhibition du centre hypnogène localisé dans l'aire préoptique latérale et ventrolatérale. La formation réticulée mésencéphalique (Saper et coll., 2005) est constituée schématiquement de deux voies ascendantes importantes dans le contrôle de l'éveil et de l'activation corticale (Figure 3). Une voie (en jaune) est issue des noyaux cholinergiques du tegmentum latérodorsal et du tegmentum pédonculopontin et projette sur le thalamus, puis sur le cortex. L'autre voie (en rouge) est issue des neurones noradrénergiques du locus coeruleus, des noyaux sérotoninergiques du raphé dorsal et médian et des noyaux parabrachiaux, de la dopamine de la substance grise périaqueducule mésencéphalique, du glutamate de la formation réticulée mésencéphalique, rejoints dans l'hypothalamus par les projections des neurones histaminergiques des noyaux tubéromammillaires, des neurones hypocrélinergiques et des neurones à mélanocortine. Ces voies constituent ce qui était dénommé auparavant le système réticulé activateur ascendant. Dans l'hypothalamus, la deuxième voie est rejointe par des projections de l'hypothalamus latéral ainsi que par des projections cholinergiques et GABAergiques du télencéphale basal. Elle continue vers le cortex où elle se projette de manière diffuse sur l'ensemble des hémisphères cérébraux.

a. Le système noradrénergique d'éveil Le locus coeruleus est le groupe noradrénergique le plus important dans le contrôle du cycle veille-sommeil (Jones, 2005) et la principale source des projections noradrénergiques sur le cortex. En effet, la lésion électrolytique du locus coeruleus diminue de 60 à 85 % la quantité de noradrénaline dans le thalamus et le cortex respectivement (Jones et coll., 1977). Les neurones noradrénergiques ont un taux de décharge élevé pendant l'éveil, réduit en sommeil lent et nul en sommeil paradoxal (Aston-Jones et Bloom, 1981 ; Jacobs, 1986). La décharge des neurones noradrénergiques est diminuée pendant le toilettage et la prise de boisson (Aston-Jones et Bloom, 1981). Ils présentent également un rythme circadien d'activité qui disparaît suite à la lésion de l'hypothalamus dorsomédian (Aston-Jones et coll., 2001). Leur taux de décharge est maximum lors des stimuli sensoriels pendant les phases d'éveil caractérisés par une attention soutenue (Aston-Jones et Cohen, 2005). L'activation du locus coeruleus désynchronise l'activité électrique du cortex par une action excitatrice directe sur les neurones corticaux (McCormick, 1992) et par une action indirecte inhibitrice des neurones GABAergiques du télencéphale basal (Foote et Morrison, 1987 ; Manns et coll., 2003). De plus, le locus coeruleus favorise le rythme thêta hippocampique (Berridge et Foote, 1991 ; Curtis et coll., 1997), bien que sa lésion électrolytique n'entraîne pas de trouble majeur de l'éveil cortical et comportemental (Jones et coll., 1977). Le système noradrénergique du locus coeruleus contribue à l'initiation et au maintien de l'éveil, pendant lequel il joue un rôle dans l'attention et la mémorisation ; il permet également l'intégration des stimuli pertinents et l'élaboration de la réponse comportementale appropriée (Cirelli et Tononi, 2000 ; Walling et coll., 2004).

b. La sérotonine Chez le rat, les neurones sérotoninergiques sont répartis du bulbe jusqu'au mésencéphale, sur la ligne médiane du tronc cérébral (Takeuchi et coll., 1982). Neuf groupes de corps cellulaires ont été décrits et nommés noyaux du raphé ou groupe B1 à B9. Le groupe B7 ou noyau du raphé dorsal a été le plus étudié dans la neurophysiologie du sommeil. En effet, il contient une grande proportion des neurones à sérotonine et se projette sur de nombreuses structures impliquées dans le cycle veille-sommeil tels que le cortex cérébral (Beaudet et Descarries, 1978), le thalamus (De Lima et Singer, 1987), l'hypothalamus (Sakai et coll., 1990), l'hippocampe (Kohler et Steinbusch, 1982), le locus coeruleus et la moelle épinière (Bowker et Abbott, 1990).

Les neurones sérotoninergiques sont de type éveil-actifs. Leur activité est tonique, lente et régulière. Elle est maximale pendant l'éveil associé à certains comportements tel que le toilettage (Jacobs et Fornal, 1991) et peut être augmentée en association avec des stimulations sensorielles, motrices ou anticipant une action. Cette activité décroît progressivement en association avec la profondeur du sommeil lent pour disparaître pendant le sommeil paradoxal (McGinty et Harper, 1976).

Les neurones sérotoninergique du raphé dorsal semblent avoir un rôle éveillant en synergie avec les systèmes activateurs de l'éveil (noradrénaline, acétylcholine, histamine et hypocréline) mais aussi un rôle de préparation au sommeil.

c. L'adénosine En 1997, il a été montré que l'adénosine jouait un rôle majeur pour l'effet somnolent d'un éveil prolongé (Porkka-Heiskanen et coll., 1997). La concentration extracellulaire de ce neuromodulateur augmente avec le métabolisme cérébral pendant l'éveil et diminue pendant le sommeil lent. De plus, in vitro, il inhibe les neurones cholinergiques du télencéphale. Enfin, la perfusion d'un inhibiteur du transporteur de l'adénosine dans le télencéphale basal cholinergique mime les effets d'un éveil prolongé et augmente l'activité à ondes lentes pendant le sommeil de récupération.

Il existe quatre récepteurs à l'adénosine (Bjorness et Greene, 2009) et l'utilisation d'agonistes et d'antagonistes des récepteurs A1R et A2AR modifient le sommeil. Les récepteurs A1R semblent responsables de l'effet d'augmentation des ondes lentes (Gass et coll., 2009).

Il existe un polymorphisme d'une région du génome codant contenant les gènes de deux enzymes du métabolisme de l'adénosine désaminase (ADA) and S-adenosyl-homocysteine hydrolase, qui modifient le taux avec lequel le besoin de sommeil s'accumule au cours de l'éveil (Franken et coll., 2001). Il existe dans la population humaine trois phénotypes de cette région, nommés G/G, G/A et A/A. Il a été montré que le sommeil lent était plus long et plus intense chez les individus avec le génotype G/A que chez ceux au génotype G/G (Retey et coll., 2005). De plus ces premiers mentionnent moins d'éveils nocturnes, et sont moins sensibles aux effets anxiogènes de la caféine (Alsene et coll., 2003).

d. La dopamine L'activité des neurones dopaminergiques ne varie pas selon les états de vigilance (Trulson et Preussler, 1984 ; Trulson, 1985), mais selon le niveau d'excitation et de motivation (Mirenowicz et Schultz, 1996). De plus, elle peut être augmentée au cours de l'éveil et du sommeil paradoxal (Maloney et coll., 2002 ; Lu et coll., 2006).

La dopamine est impliquée dans l'activité motrice. En effet, les souris dont le gène du transporteur de la dopamine est invalidé, présentent une augmentation de la concentration de dopamine synaptique et sont hyper vigilantes, hyperactives et hypersensibles à la caféine (Wisor et coll., 2001). De plus, les agonistes D2 aggravent la cataplexie chez les chiens narcoleptiques (Okura et coll., 2004). Enfin, la maladie de Parkinson, associée à une perte des neurones dopaminergiques, est caractérisée par l'incapacité à initier des mouvements volontaires et par un tremblement de repos. Il est important de noter ici que certains patients parkinsoniens sont somnolents et présentent des endormissements en sommeil paradoxal (Rye et Jankovic, 2002), comme les narcoleptiques ; mais ceci pourrait être dû à une perte des neurones hypocrétinergiques chez ces malades (Thannickal et coll., 2007).

e. Le glutamate Le cortex éveillé est plus riche en glutamate que le cortex endormi (Jasper et coll., 1965). Le glutamate, particulièrement concentré dans les neurones de la formation réticulée mésencéphalique, est libéré dans le cortex quand cette formation réticulée est stimulée, ce qui suggère qu'elle appartient au réseau réticulaire activateur d'éveil.

f. L'hypocrétine Ces dernières années ont été marquées par l'identification de plusieurs neuropeptides hypothalamiques dans la régulation du cycle veille-sommeil, parmi lesquels l'hypocrétine. Les neurones hypocrétinergiques sont exclusivement localisés dans l'aire périfornicale de l'hypothalamus latéral et se projettent sur l'ensemble du cerveau (Peyron et coll., 1998). Leur activité est spécifique de l'éveil actif et non passif (Mileykovskiy et coll., 2005) et un déficit du système hypocrétinergique est impliqué dans la narcolepsie caractérisée par une somnolence diurne excessive et des endormissements en sommeil paradoxal.

g. L'histamine Les neurones histaminergiques sont exclusivement localisés dans le noyau tubéromammillaire et se projettent de manière diffuse sur l'ensemble du cerveau (Panula et coll., 1984 ; Watanabe et coll., 1984). Ces neurones semblent cruciaux pour le maintien de l'éveil. En effet, ils déchargent toniquement et spécifiquement pendant l'éveil (Takahashi et coll., 2006) et toutes les substances pharmacologiques augmentant la transmission histaminergiques induisent l'éveil alors que son inhibition favorise le sommeil (Lin, 2000).

h. L'acétylcholine Les neurones cholinergiques du télencéphale basal envoient des projections diffuses au cortex et aux noyaux thalamiques (Mesulam et coll., 1983 ; Levey et coll., 1987). La lésion des projections cholinergiques sur le cortex ou l'administration d'antagonistes muscariniques (scopolamine, atropine) entraîne une augmentation des ondes lentes delta de l'EEG cortical et une réduction de la puissance des ondes rapides gamma (Kleiner et Bringmann, 1996 ; Berntson et coll., 2002). A l'inverse la stimulation du télencéphale basal ou l'administration de cholinomimétiques produit un effet éveillant, une augmentation de la libération d'acétylcholine dans le cortex et une excitation des neurones corticaux (Casamenti et coll., 1986 ; Riekkinen et coll., 1993). Les neurones cholinergiques sont actifs en éveil et en sommeil paradoxal tandis qu'ils sont silencieux en sommeil lent (Lee et coll., 2005). Leur activité est donc corrélée positivement avec la désynchronisation de l'EEG.

Au niveau du noyau pédonculopontin, et du tegmentum latérodorsal, il existe une population de neurones cholinergiques qui se projettent massivement sur le thalamus et semblent impliqués dans le passage de la synchronisation en sommeil lent à la désynchronisation cérébrale en éveil et en sommeil paradoxal (Pare et coll., 1988).

C. L'endormissement et le maintien du sommeil lent Deux concepts ont été développés concernant les mécanismes neurobiologiques participant à la genèse du sommeil lent. Ce sont les théories du sommeil passif et du sommeil actif. Le concept des mécanismes passifs du sommeil s'appuie sur des résultats indiquant que l'invalidation des mécanismes de l'éveil conduit au sommeil. Le concept des mécanismes actifs résulte de la mise en évidence de structures actives pendant le sommeil.

Ces dernières années, plusieurs auteurs ont développé un concept déjà décrit par Von Economo il y a plus de 80 ans. Cette théorie est appelée le commutateur Flip-Flop, en référence à un type de circuit électrique ayant des relations réciproques permettant le passage rapide d'un état à un autre (McGinty et Szymusiak, 2000 ; Saper et coll., 2005). Elle implique l'inhibition réciproque entre les structures promotrices du sommeil de l'hypothalamus antérieur (aire préoptique ventrolatérale et structures adjacentes) et les structures aminergiques promotrices de l'éveil (hypothalamus postérieur, raphé dorsal, locus coeruleus).

a. Le GABA de l'aire préoptique ventrolatérale L'aire préoptique ventrolatérale est impliquée dans le maintien du sommeil. En effet, les enregistrements électrophysiologiques ont montré une grande proportion de neurones sommeil-actifs dont le taux de décharge est minimum pendant l'éveil et maximum pendant le sommeil lent. A la suite d'une privation de sommeil, le taux de décharge de ces neurones augmente (Szymusiak et coll., 1998). De plus, l'immunohistochimie du c-fos montre une augmentation du nombre de neurones marqués après un sommeil normal ou une récupération, par rapport à une privation de sommeil (Gvilia et coll., 2006), cette augmentation étant proportionnelle à la quantité de sommeil lent précédent (Gong et coll., 2000). Les neurones sommeil-actifs de l'aire préoptique ventrolatérale sont de type galaninergiques et GABAergiques (Gaus et coll., 2002 ; Gong et coll., 2004).

L'aire préoptique ventrolatérale se projette abondamment sur les neurones histaminergiques (Sherin et coll., 1996) et plus modérément sur les neurones hypocrétinergiques (Yoshida et coll., 2006) via ses terminaisons inhibitrices GABAergiques et galaninergiques (Sherin et coll., 1998 ; Alam et coll., 2005). Des projections ont également été mises en évidence sur le noyau du raphé, le locus coeruleus (Steininger et coll., 2001), les noyaux cholinergiques du télencéphale basal (Cullinan et Zaborszky, 1991) et des LDT/PPT (Saper et coll., 2001).

Identification d'un groupe de neurones sommeil-actifs dans le noyau préoptique médian date de 1989 (Sallanon et coll., 1989 ; Gallopin et coll., 2000). Ces neurones seraient responsables de l'induction et de l'homéostasie du sommeil. En effet, les enregistrements électrophysiologiques ont montré une grande proportion de neurones, actifs pendant le sommeil lent et le sommeil paradoxal, dont l'activité augmente progressivement durant l'éveil soutenu et diminue progressivement au cours d'une phase de sommeil (Suntsova et coll., 2002). De plus, l'immunohistochimie du c-fos révèle un nombre de neurones marqués plus important après une privation de sommeil que suite à un sommeil normal ou après récupération (Gvilia et coll., 2006). Les neurones sommeil-actifs du noyau préoptique médian sont de type GABAergiques (Gong et coll., 2004) et seraient activés par l'interleukine 1 β ; (Baker et coll., 2005) et le glutamate mais inhibés par le GABA (Suntsova et coll., 2007).

L'activation du noyau préoptique médian par stimulation électrique, ou par stimulation chimique par le glutamate ou par la bicuculline, inhibe les neurones éveil-actifs et active les neurones sommeil-actifs de la région périfornicale de l'hypothalamus latéral ; l'inhibition du noyau préoptique médian par le muscimol produit l'effet opposé (Suntsova et coll., 2007).

b. Le GABA du thalamus est le relais des informations sensorielles au cortex, ce qui lui confère une grande importance dans la vigilance. L'excitabilité des neurones à projection thalamocorticale est modulée par leurs innervations en provenance du complexe nucléaire réticulé thalamique. Ces derniers neurones sont à leur tour modulés par les projections issues des noyaux du tegmentum, du locus coeruleus et du raphé dorsal (Steriade, 2005). Le réseau thalamocortical est complexe : les neurones à projection thalamocorticale sont glutamatergiques et leur activité tonique pendant l'éveil achemine les informations au cortex ; les neurones du complexe nucléaire réticulé thalamique sont GABAergiques inhibiteurs sur les neurones à projection thalamocorticale; les neurones du complexe nucléaire réticulé thalamique et à projection thalamocorticale se modulent également les uns les autres par des connexions réciproques ; les neurones du complexe nucléaire réticulé thalamique sont excités en premier lieu par les projections glutamatergiques en provenance du cortex, mais ils sont également modulés par les noyaux noradrénergiques et cholinergiques des noyaux tegmentopontiques.

Au cours du sommeil lent, les neurones à projection thalamocorticale sont inhibés, bloquant ainsi les entrées sensorielles du cortex. Trois types d'oscillations thalamocorticale surviennent : les fuseaux de sommeil, l'activité delta et les oscillations lentes. Les fuseaux enregistrés au niveau du cortex ont une fréquence de 12-14 Hz. Ils sont dus à une décharge en rafale des neurones corticaux. Les neurones en provenance du complexe nucléaire réticulé thalamique induiraient une décharge en bouffées qui serait transmise aux neurones corticaux via les neurones à projection thalamocorticale (Steriade et coll., 1994). Les ondes delta (1-4 Hz) reposent sur les propriétés intrinsèques des neurones à projection thalamocorticale qui déchargent en bouffées et rythmiquement quand ils sont dépolarisés au delà de -65 mV. Les neurones corticaux ont également cette capacité intrinsèque à décharger rythmiquement. Les oscillations lentes (inférieures à 1 Hz) dépendent principalement des neurones corticaux, qui les transmettent aux neurones du complexe nucléaire réticulé thalamique et aux neurones à projection thalamocorticale via leurs projections glutamatergiques.

D. Déclenchement et maintien du sommeil paradoxal. L'acétylcholine est l'effet facilitateur de l'acétylcholine dans la genèse du sommeil paradoxal est connu depuis les expériences, chez le chat, d'administrations systémiques d'agonistes et d'antagonistes cholinergiques. Elles montrent que la physostigmine (agoniste cholinergique) augmente le sommeil paradoxal physiologique alors que l'atropine sulfate (antagoniste cholinergique) inhibe (Jouvet et Michel, 1960).

Chez le chat, les plus nombreux neurones du tegmentum mésopontique sont de type éveil/SP actifs. Ils présentent une activité en relation avec la désynchronisation corticale (Steriade et coll., 1984) qu'ils pourraient induire via le thalamus ou l'hypothalamus postérieur (Sakai, 1988). Des neurones glutamatergiques sont colocalisés avec ces neurones cholinergiques. Les noyaux cholinergiques du tegmentum mésopontique semblent avoir un rôle crucial dans la régulation du sommeil paradoxal. Toutefois, l'importance des neurones non cholinergiques a été récemment mise en cause (Fuller et coll., 2007).

b. Le GABA et le glutamate La lésion de la substance grise périaqueducule ventrolatérale ou la micro injection locale de muscimol dans la substance grise périaqueducule ventrolatérale induit une augmentation importante de sommeil paradoxal (Petitjean et coll., 1975 ; Sastre et coll., 1996) possiblement par ses projections GABAergiques inhibitrices sur les neurones du raphé dorsal (Gervasoni et coll., 2000). L'enregistrement de l'activité unitaire dans cette zone montre l'existence de neurones dont le taux de décharge est maximum au cours du sommeil paradoxal phasique (Thakkar et coll., 2002). La substance grise périaqueducule ventrolatérale semble donc importante dans la régulation des phénomènes phasiques du sommeil paradoxal.

La formation réticulée pontique caudale et bulbaire contient des neurones glutamatergiques, localisés dans la formation réticulée gigantocellulaire projetant sur les motoneurones de la moelle épinière et jouant un rôle important dans le tonus musculaire postural, ainsi que des neurones GABAergiques et glycinergiques situés dans la partie ventrale de la formation réticulée gigantocellulaire, actifs pendant le sommeil paradoxal, et qui inhibent directement les motoneurones spinaux (Boissard et coll., 2002).

De récentes études ont mis en évidence un rôle de la région préoptique ventrolatérale dans la régulation du sommeil paradoxal. Premièrement, le nombre de neurones immunoréactifs au c-fos dans la région adjacente dorsolatérale à l'aire préoptique ventrolatérale est proportionnel à la quantité de sommeil paradoxal (Lu et coll., 2002). Deuxièmement, l'aire préoptique latérale est impliquée dans les mécanismes de l'érection pénienne observée au cours du sommeil paradoxal (Schmidt et coll., 2000). Troisièmement, la stimulation à basse fréquence du

noyau préoptique médian au cours du sommeil lent conduit au sommeil paradoxal (Suntsova et Dergacheva, 2004). Enfin, suite à une privation sélective du sommeil paradoxal, le nombre de neurones immunoréactifs au c-fos est augmenté dans le noyau préoptique médian par rapport au sommeil normal ou à la récupération (Gvilia et coll., 2006).

En conclusion, de multiples systèmes, distribués depuis le cortex cérébral jusqu'au bulbe rachidien contrôlent l'induction et le maintien de l'éveil, du sommeil lent et du sommeil paradoxal. La synchronisation de leur occurrence semble le produit d'interactions complexes, encore mal connues.

E. Arrêt du sommeil paradoxal

Plusieurs théories tentent d'expliquer les mécanismes de la régulation du sommeil paradoxal. Le point commun de ces théories est l'inhibition réciproque entre des neurones

SP-on et des neurones SP-off, eux-mêmes modulés par de nombreux neurotransmetteurs et neuromodulateurs.

 

II. La somnolence¹. La somnolence physiologiqueA. DéfinitionsLe terme « somnolence » recouvre plusieurs réalités qui vont conditionner la façon de la mesurer :

a. Un état physiologique de demande de repos Dans ce cas, la somnolence est définie comme un besoin de dormir, tout comme la faim traduit un besoin de manger et la soif un besoin de boire (Kryger, 2005). La présence et l'intensité de cet état seront alors mesurables par la rapidité à s'endormir d'un sujet (tests itératifs d'endormissement). Cette propension à s'endormir pourra aussi être estimée par le score de somnolence subjective d'Epworth, bien que ces deux mesures ne soient en aucun cas équivalentes (voir plus loin).

b. Un état intermédiaire entre la veille et le sommeil Cette définition (Billiard, 1994) rejoint le concept d'état de conscience dissocié, c'est à dire de la survenue simultanée chez le même individu de marqueurs de la veille (par exemple une ouverture des yeux) et de marqueurs du sommeil (par exemple un ralentissement des ondes EEG dans une zone cérébrale). La mesure s'accordera à définir cet état intermédiaire sous la forme de variations spatiales de la puissance spectrale EEG, du diamètre des pupilles, de la taille d'ouverture des paupières, de la perfusion cérébrale en imagerie fonctionnelle (concept de disjonction). Subjectivement, l'échelle de somnolence de Stanford (7 degrés d'adjectifs d'intensité croissante pour définir son état actuel, tels que « alerte », « détendu », « ralenti », « nébuleux », « engourdi »), pourrait traduire ce concept. On pourrait en rapprocher le concept de comportement automatique, qui permet à des sujets hypersomnolents de réaliser des actes moteurs « hors sujet », sans souvenir de les avoir faits.

c. Une incapacité à maintenir la veille en condition sédative Cette définition négative de la somnolence est subtilement différente de la capacité à s'endormir, et se mesure principalement par le test de maintien d'éveil. Il n'existe pas à notre connaissance d'échelle subjective pour estimer cette capacité, sauf à inverser la consigne de remplissage du score d'Epworth (remplacer « chance de s'assoupir » par « chance de ne pas s'assoupir »). Cette probabilité de s'endormir à un moment donné est la résultante de deux pressions : la pression de sommeil qui dépend du facteur homéostatique et du facteur circadien, et la pression de veille dépendant de stimuli internes (motivation, stimuli psychophysiologiques et d'éveil) et externes (environnement).

d. Une hypovigilance L'hypovigilance est la réduction de la capacité du sujet à réagir aux différentes conditions de la veille. La somnolence peut ainsi être définie par la perte progressive de l'efficacité du traitement cortical résultant d'une augmentation du recrutement des tissus corticaux pour réaliser une même tâche (Slater, 2008). Cette variabilité des réponses (ou champ des « possibles » plus ou moins grand) conditionne la capacité d'adaptation d'un individu aux variations de l'environnement. Elle se rapproche du concept de variabilité des autres grandes fonctions (cardiaques, respiratoires) et de l'idée générale que plus il y a de chaos, d'entropie dans un système, plus il est adaptable (Similowski et coll., 2008). Dans ce cas, les mesures vont s'attacher à évaluer la performance d'un sujet (temps de réponse, nombre d'erreurs et d'omissions) à percevoir puis à répondre à différents stimuli (signal lumineux sur un écran, chiffre, signal sonore) et au cours du nyctémère. Le test le plus élaboré et le plus proche des conditions de la vie courante correspond à la conduite automobile, simulée en laboratoire ou en conduite réelle.

Ces différentes définitions de la somnolence pourraient correspondre à des degrés progressivement croissants d'altération de la réactivité d'un individu, le plus sensible étant probablement la performance en tâche monotone.

B. Facteurs qui influencent la somnolence diurneLa somnolence physiologique peut être renforcée par l'inactivité, la démotivation, ou la réalisation d'une tâche monotone ainsi que par des facteurs externes tels que la position allongée ou une température ambiante élevée. A l'opposé, la somnolence peut être temporairement masquée par une motivation importante ou une activité physique continue. On comprend la nécessité absolue de standardiser ces conditions d'évaluation. Quelle que soit sa définition, la somnolence physiologique comporte une régulation homéostatique et une régulation circadienne. La privation de sommeil induit une somnolence alors que le sommeil l'annule. Indépendamment de la durée de sommeil ou d'éveil précédent, les êtres humains connaissent un pic de somnolence nocturne entre 3 et 5 heures du matin.

C. Effets cognitifs de la somnolence La somnolence induite par la privation de sommeil aiguë totale, chronique partielle, ou la fragmentation du sommeil a pour conséquence un tableau cognitif et psychologique relativement homogène (quel que soit le modèle qui induit de la somnolence) et comporte une vision tunellaire, une réduction de l'humeur, une altération de la prise de décision, une viscosité, et une diminution de la flexibilité mentale et de l'inhibition (on parle du syndrome dysexécutif cognitif), une baisse de la vigilance, un ralentissement cognitif et des déficits dans le traitement des informations, ce qui comprend des difficultés pour intégrer les informations (trouble majeur de la mémoire de travail) et une baisse de la capacité de la mémoire à court terme (Dinges et coll., 1997). On notera sur les tests de vigilance une augmentation du temps de réaction et du nombre d'erreurs ou d'oublis.

D. Effets polygraphiques et physiologiques de la privation de sommeil Pour mesurer les effets de la privation de sommeil, de nombreuses études ont fait subir, à des sujets témoins sans somnolence, des privations de sommeil, partielles ou totales d'une ou de plusieurs nuits.

La limitation du sommeil à 5 heures par nuit pendant 7 nuits consécutives montre une diminution des latences d'endormissement moyenne après la deuxième nuit de limitation. Ces latences baissent de la valeur de base de 17 minutes jusqu'à 7 minutes après la dernière nuit (Carskadon et coll., 1981). Dans une autre étude, les valeurs moyennes de ces latences d'endormissement passent de 11,6 minutes à 3 minutes après 5 nuits de limitation de sommeil à 5 heures par nuit (Dinges et coll., 1997). Les mêmes déficits se retrouvent après une privation de sommeil totale mais, bien sûr, ces déficits augmentent plus rapidement après la perte totale du sommeil. La latence moyenne d'endormissement atteint 26 % de sa valeur de base après 48 heures de privation totale de sommeil (Bonnet et coll., 1995).

Une réduction du sommeil d'une nuit à 4 heures montre une diminution de 50 % du sommeil paradoxal mais pas de changement du sommeil lent profond (Webb et Agnew, 1975). La nuit de récupération après cette privation de sommeil partielle ne présente pas de modifications du sommeil. Par contre une autre étude montre une augmentation du sommeil paradoxal (Carskadon et coll., 1981). Dans une autre condition, le même auteur trouve que 80 % des jeunes sujets témoins ont un endormissement en sommeil paradoxal dans une sieste diurne après 7 nuits de sommeil limitées à 5 heures (Carskadon et coll., 1981).

Les effets de l'absence de sommeil sur 27 heures ont montré les mêmes baisses de performance qu'une concentration alcool dans le sang de 1 % (Dawson et Reid, 1997). D'autres études ont montré différents effets de la privation de sommeil : une élévation de la pression artérielle (Tochikubo et coll., 1996), une tolérance au glucose diminuée, une augmentation du taux nocturne de cortisol et une augmentation du système nerveux sympathique (Spiegel et coll., 1999), une augmentation de l'appétit (Spiegel et coll., 2004), et une augmentation des taux de la protéine C-réactive qui est un marqueur inflammatoire (Meier-Ewert et coll., 2004).

E. Évaluations cliniques subjectives. L'échelle de somnolence Epworth L'échelle de somnolence Epworth (Johns, 1991) est un auto-questionnaire qui permet de connaître une valeur de la somnolence chronique ressentie par un sujet en évaluant subjectivement la tendance à s'assoupir dans 8 situations différentes de la vie quotidienne, sur une durée facultative, généralement entre 1 et 4 semaines (Tableau 1). Chaque situation est notée de 0 à 3, ce qui donne un score global allant de 0 à 24.

Le score moyen chez des étudiants sains est de $7,6 \pm 3,9$ (Johns, 1992). Le seuil de normalité est inférieur à 11 en Australie (Johns, 2000) et 10 en Angleterre. Cette échelle est sensible pour détecter une somnolence excessive dans le syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil, la narcolepsie, l'hypersomnie idiopathique et le syndrome des jambes sans repos (Devine et coll., 2005), et varie avec les traitements (stimulants, sédatifs, pression positive continue, orthèse avancée mandibulaire). Dans la narcolepsie, pour un seuil supérieur à 10, l'échelle de somnolence Epworth a une sensibilité de 93,5 % et une spécificité de 100 % (Johns, 2000). L'échelle a de bonnes caractéristiques psychométriques : l'analyse factorielle ne détecte qu'un seul facteur, elle a un bon plafond et un bon plancher (peu de personnes se scorent à 0 ou à 24), une bonne cohérence interne et une bonne reproductibilité test re-test (Miletin et Hanly, 2003). Elle comporte cependant plusieurs limites : elle n'évalue pas le risque d'endormissement en situation de conduite automobile ou dans d'autres situations actives où la somnolence peut être dangereuse (travail, conduite de machines) et involontaire ; le sujet, s'il n'y est pas exposé régulièrement doit imaginer dans une de ces situations; enfin, l'échelle est régulièrement surcotée par les patients dépressifs ou porteurs du syndrome de fatigue chronique, et sous-cotée par les sujets qui perçoivent mal leur endormissements, et qui sont donc potentiellement les plus dangereux au volant (Merino-Andreu et coll., 2003).

b. L'échelle de somnolence de Stanford opposé, l'échelle de somnolence de Stanford (Tableau 2) demande au patient d'évaluer sa somnolence immédiate en utilisant une valeur de 1 à 7. La valeur 1 est associée aux mentions « En pleine forme et plein de vitalité ; alerte ; très bien éveillé » ; l'augmentation de la valeur indique une baisse de l'éveil avec le nombre 7 représentant « presque endormi ». Il permet, par exemple, de connaître l'évolution de la somnolence au cours d'une journée. Cette échelle, utilisée toutes les 15 minutes pendant une journée est sensible pour détecter la somnolence excessive dans le syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil, la narcolepsie et la privation de sommeil (Hoddes et coll., 1973). En utilisant une routine continue de 60 minutes d'éveil puis 30 minutes de sommeil chez des étudiants témoins, il a été montré que le score de somnolence de Stanford était corrélé avec la latence d'endormissement. Bien qu'elle soit simple à utiliser, cette échelle ne possède pas de normes et n'a pas été validée par d'autres mesures physiologiques (Wise, 2006) ; de plus sa fiabilité chez les patients somnolents chroniques n'est pas certaine (Roth et coll., 1980).

Tableau 2 Échelle de somnolence de Stanford

Choisir un nombre correspondant le mieux à votre état immédiat

- 1 En pleine forme et plein de vitalité ; alerte ; très bien éveillé
- 2 En très bonne forme mais pas en pleine forme ; capable de se concentrer.
- 3 Détendu ; éveillé, pas pleinement alerte ; apte à réagir.
- 4 Un peu nébuleux ; pas en pleine forme ; tendance à se laisser aller.
- 5 Nébuleux, commence à ne pas chercher à rester éveillé ; ralenti.
- 6 Somnolence ; préfère demeurer allongé, combat le sommeil, engourdi.
- 7 Presque en train de rêver, sommeil imminent, ne lutte plus pour rester éveillé.

8 Endormi.

c. Les échelles visuelles analogiques Les échelles visuelles analogiques sont les plus simples d'emploi. Le sujet place son niveau de somnolence du moment sur une ligne de 10 cm. Les extrémités correspondent à l'absence de somnolence (très éveillé) pour l'une et à l'endormissement (très somnolent) pour l'autre. C'est une évaluation instantanée permettant de tester le sujet ou le patient à différents moments de la journée (Billiard, 1994).

F. Marqueurs comportementaux La somnolence possède des marqueurs comportementaux aisés à reconnaître : bâillements, réduction de la fente palpébrale, clignement des paupières, gestes autocentrés (sujets qui touchent leur front, leur nez, se frottent les yeux), chute de la nuque. Ils sont utilisés en recherche sur l'accidentologie et ont abouti à des prototypes de « détecteurs de somnolence » embarqués : lunettes qui mesurent les clignements ou capteur placé sur l'oreille qui déclenche une sonnerie si la tête tombe.

a. La pupillographie La pupillographie a été également utilisée pour mesurer la pression de sommeil. Cette technique est basée sur la mesure des pupilles qui se contractent et deviennent instables chez une personne somnolente, reflétant les modifications du système nerveux autonome. Cette technique est objective mais les différences individuelles ne permettent pas l'établissement de données normatives, elle est donc peu utilisée (Schmidt, 1982).

b. La mesure des clignements oculaires Les paramètres de clignement spontané donnent une information fiable sur la somnolence, en particulier la durée de clignement et le temps de réouverture (Caffier et coll., 2003). Pour effectuer cette mesure on utilise un capteur infrarouge, fixé sur un monocle, qui enregistre en continu le mouvement des paupières. Ce test a été réalisé chez 21 patients apnéiques avant et après la mise en place de la pression positive continue. Il montre que ses mesures sont corrélées avec la baisse du score de somnolence d'Epworth que l'on retrouve chez les patients somnolents (Caffier et coll., 2005). Des résultats semblables sont retrouvés chez des témoins après un éveil prolongé (Barbato et coll., 2007) ou pendant la conduite automobile dont on score la vigilance (Schleicher et coll., 2008).

G. Mesures EEG Au niveau de l'EEG de surface, la somnolence peut se traduire par des modifications des fréquences EEG corticales de fond (Strijkstra et coll., 2003). L'EEG quantifié de veille peut être directement utilisé pour montrer le niveau d'éveil. L'analyse de l'activité delta de l'EEG peut être utilisée comme index de somnolence. En effet, l'activité corticale augmente en amplitude et diminue en fréquence juste avant l'endormissement (Hasan et coll., 1993). Toutefois, cette technique n'a pas de données normatives, ce qui limite son utilisation clinique.

a. La puissance de la fréquence thêta La puissance de cette fréquence, comprise entre 5 et 8 Hz, pendant l'éveil calme, augmente lors d'une privation de sommeil chez des témoins sains. Ceci est prédictif de l'augmentation homéostatique de l'activité à ondes lentes (Cajochen et coll., 1995). Ce test mesure l'augmentation de la propension du sommeil et peut être utilisé comme mesure d'une baisse de l'éveil.

b. La puissance de la fréquence alpha A l'inverse, la puissance spectrale de la partie supérieure de la bande alpha 11-12,5 Hz, pendant l'éveil, peut également être utilisée pour montrer un niveau d'éveil inférieur (Honma et coll., 2000). Par rapport à des témoins sains, on retrouve chez des patients souffrant du syndrome d'apnées obstructives du sommeil un ralentissement de l'EEG et une plus grande activité delta, thêta et bêta après une attention soutenue (Mathieu et coll., 2007 ; Greneche et coll., 2008).

c. La cartographie EEG Cette technique peut aussi être utilisée pour identifier la baisse de vigilance (ralentissement spatial sur l'EEG de surface) associée à la narcolepsie et sa correction après traitement par modafinil. Ceci pourrait être plus sensible que l'utilisation des tests itératifs de latence d'endormissement ou de l'échelle de somnolence d'Epworth (Saletu et coll., 2005).

d. Les enregistrements intracérébraux Récemment, le concept d'état intermédiaire entre la veille et le sommeil a été renforcé par l'enregistrement simultané des structures cérébrales superficielles (EEG de surface) et profondes de sujets humains dans la période qui précède et accompagne l'endormissement : ainsi, une désactivation thalamique précède le ralentissement cortical de plusieurs minutes voire dizaines de minutes (Magnin et coll., 2010). De la même manière, il existe une disjonction dans la réactivation de la zone thalamique et corticale au réveil.

e. La magnéto encéphalographie Une seule étude en magnétoencéphalographie sur un sujet témoin dans différentes conditions d'éveil montre que l'amplitude maximale des dipôles diminue progressivement et de manière linéaire avec l'augmentation du niveau d'éveil (Slater et coll., 2007). Ceci est un effet global et non pas une baisse marquée dans de petites régions.

f. Les microsommeils L'étude EEG peut également mesurer l'intrusion de micro-épisodes de sommeil (épisodes d'ondes thêta ou delta diffuses, durant moins de 15 secondes). Ces épisodes de micro sommeil sont des indicateurs du début du sommeil. Ils sont associés à de brefs épisodes de perte d'attention et à des regards vides. Ils ont par exemple été observés chez les conducteurs de train la nuit en Suède, au moment où ils manquent un signal (Torsvall et Akerstedt, 1987). Les microsommeils sont souvent rencontrés chez les individus avec une somnolence diurne excessive et leur présence pourrait être un indicateur de somnolence plus sensible que les tests itératifs de latence d'endormissement (Tirunahari et coll., 2003). Pendant les épisodes de microsommeils, le relâchement de l'attention peut altérer la capacité de détection et de réponse à des stimuli ou événements essentiels ; ils ont été associés à une faible performance en conduite simulée (Risser et coll., 2000).

g. Le stade N1 Le stade N1 de sommeil (ou ancien stade 1B de Loomis, avec une activité EEG thêta de fond, les yeux

fermés) a longtemps fait l'objet d'une discussion entre chercheurs, pour le placer soit dans le domaine de la veille (puisque le sujet reste relativement réactif et perçoit encore une partie de son environnement), soit dans le domaine du sommeil (Gaillard, 1990). La découverte que les apnées survenaient dès ce stade ont fait classer définitivement parmi les stades de sommeil. À l'inverse, la diffusion cérébrale complète d'ondes alpha (en région frontale comme en région occipitale), ou ancien stade 1A de Loomis, qui suppose que le sujet a les yeux fermés et est en état de repos intellectuel, est classée comme un stade de veille (Rechtschaffen et Kales, 1968) pour les somnologues, alors que les épéptologues le considèrent encore comme un stade de sommeil.

H. Les potentiels évoqués — Lorsqu'un sujet éveillé entend un son particulier, l'attention qu'il y prête se traduit sur l'EEG par l'apparition d'une onde spécifique : la P300. Plus l'attention est importante, plus l'onde est ample. Mais cette amplitude est typiquement diminuée par la somnolence (Lee et coll., 2004). En raison de la résolution temporelle (de l'ordre de la milliseconde), l'EEG mesure avec précision le moment où se déroule le traitement de l'information (Picton et coll., 2000). Par contre, cette technique est limitée par sa résolution spatiale. Lorsque le signal est enregistré durant l'accomplissement d'une tâche cognitive, il est possible de moyenniser l'activité enregistrée autour d'un type de stimuli. Cette procédure est utilisée pour obtenir le potentiel évoqué. Les composantes de ce tracé, mesurées en microvolt, sont nommées en fonction de la polarité (positive ou négative) et de l'ordre d'apparition ou de la position temporelle (Proverbio et Zani, 2003). Les principaux potentiels évoqués sont les suivants : P300, P200, N200 et N100 (Figure 4). La moyenne s'effectue généralement en alignant les essais sur le moment d'apparition du stimulus, mais peut aussi se faire sur le moment où le participant fournit ses réponses. Chacune des composantes du tracé est associée avec une étape des processus perceptif ou cognitif.

À la suite d'un traitement sensoriel, un processus de comparaison attentionnel évalue la représentation de l'essai précédent en mémoire de travail (Polich, 2007). S'il n'y a pas de changement détecté, le contexte est maintenu et seuls les ERP sensoriels sont enregistrés. Par contre, si un nouveau stimulus est détecté, les processus attentionnels procèdent à un changement et donc à un rafraîchissement de la représentation. Polich souligne que la P3a est produite par des mécanismes attentionnels frontaux centrés sur le stimulus alors que la P3b est produite par l'activité de circuits temporo pariétaux associés à l'attention et à la mémoire.

Les latences P300 et N200 sont plus longues et leur amplitude diminue après privation de sommeil. L'amplitude de P200 est augmentée et on ne note pas de différence pour N100. L'augmentation des latences de P300 et N200 est corrélée avec l'augmentation de somnolence alors que l'augmentation de l'amplitude de P200 est corrélée négativement avec l'humeur et positivement avec l'anxiété et la fatigue.

I. Mesures en imagerie fonctionnelle. — Imagerie à résonance magnétique fonctionnelle Les études d'imagerie à résonance magnétique fonctionnelle analysant le niveau d'oxygène sanguin, après privation de sommeil, montrent, pendant un test d'apprentissage verbal, une baisse du niveau d'oxygène sanguin dans le cortex préfrontal antérieur et les lobes temporaux, mais une augmentation du niveau d'oxygène sanguin dans le cortex préfrontal bilatéral et les lobes pariétaux (Drummond et coll., 2000). Cette dernière pourrait refléter la compensation des effets de la privation de sommeil (Drummond et coll., 2001).

b. La tomographie par émission de positron — Une étude s'est intéressée au métabolisme régional cérébral, par la mesure de la consommation de glucose cérébrale [18F] fluorodeoxyglucose ([18F]FDG), chez des volontaires sains, avant et après une privation de sommeil de 32 heures (Wu et coll., 1991). La somnolence était corrélée avec une forte baisse du métabolisme dans le thalamus, les ganglions de la base, les lobes temporaux et le cervelet et avec une augmentation du métabolisme dans le cortex visuel.

Thomas (Thomas et coll., 2000) décrit les effets de 24, 48 et 72 heures de privation de sommeil sur la consommation cérébrale de glucose en éveil, en relation avec le niveau d'éveil et les performances cognitives. La privation de sommeil est associée à une diminution globale du métabolisme cérébral. Ces baisses sont plus importantes au niveau du thalamus et du cortex fronto-pariétal. Le niveau d'éveil et les performances cognitives testées baissent avec la privation de sommeil en relation avec les baisses locales du métabolisme.

La mesure de consommation cérébrale d'oxygène par [15O] H₂O a permis de montrer que la perfusion dans le thalamus et le tegmentum ponto mésencéphalique étaient corrélées positivement avec le niveau d'éveil (Hofle et coll., 1997) déterminé par le degré de privation de sommeil et avec les performances sur des tests de vigilance (Paus et coll., 1997).

J.

Évaluations objectives de la somnolence. — Les tests itératifs de latence d'endormissement La somnolence physiologique est mesurée par le test itératif de latence d'endormissement. Il s'agit d'un test d'évaluation de la somnolence au long de la journée qui mesure, pour un sujet, le temps qu'il prend en moyenne à s'endormir allongé au calme dans le noir. Ce test polysomnographique consiste en 4 à 5 opportunités de siestes débutant 1 h 30 après le réveil, et espacées de 2 heures. Les patients sont allongés dans leur lit, dans l'obscurité, et reçoivent comme consigne de ne pas résister au sommeil. Ce test dure 20 minutes si le sujet ne s'endort pas et 15 minutes après l'endormissement si le sujet s'endort en moins de 20 minutes. Entre les tests, les sujets sont éveillés et effectuent une activité calme (Carskadon et coll., 1986). La latence d'endormissement moyenne pour ces 5 essais est calculée et reflète une somnolence anormale si elle est inférieure à 8 minutes (American Academy of Sleep Medicine, 2005 ; Arand et coll., 2005). Il existe une variante en recherche, qui consiste à réveiller le sujet après 1 minute de sommeil, afin que ses endormissements ne réduisent pas l'évaluation de la pression homéostatique de sommeil (processus S). On observe habituellement une variation de la latence d'endormissement au cours de la journée, avec un raccourcissement de celle-ci en début d'après-midi (Figure 5). Ces tests ont une fiabilité en test re-test de 97 % chez des sujets volontaires sur une

période de 4 à 14 mois (Zwyghuizen-Doorenbos et coll., 1988). Dans la narcolepsie, pour un seuil inférieur à 8 minutes, ces tests itératifs de latence d'endormissement ont une sensibilité de 94,5 % et une spécificité de 73,3 % (Johns, 2000). Ils sont sensibles aux conditions augmentant la somnolence et aux changements circadiens. Cependant ces tests montrent un grand écart type et ils ne doivent pas être utilisés seul pour montrer une somnolence pathologique (Arand et coll., 2005). En effet, 25 % de la population présente une latence d'endormissement moyenne inférieure à 8 minutes (Mignot et coll., 2006).

b. Le test de maintien d'éveil Le test de maintien d'éveil diffère du test itératif de latence d'endormissement par la consigne donnée au sujet : il lui est, cette fois, demandé de rester éveillé pendant 20 ou 40 minutes, quatre fois au cours de la journée (Mittler et coll., 1982). Ce test mesure la capacité des patients à lutter contre le sommeil en situation passive. Les valeurs normales de la latence moyenne d'endormissement sont de $35,2 \pm 7,9$ minutes (Doghramji et coll., 1997). Il existe une corrélation positive entre l'âge du patient et la latence de survenue du sommeil. Il n'y a pas de différence entre les sexes ni de relation significative entre la durée du sommeil nocturne et la latence de survenue du sommeil, ce qui rend la polysomnographie non obligatoire. Mais il existe plusieurs limitations : il n'y a pas de données normatives issues de larges études multicentriques et les études de validation utilisent des protocoles différents. Ce test est généralement utilisé pour mesurer l'efficacité des traitements stimulants ou corrigeant le syndrome d'apnées du sommeil et en particulier pour montrer si les patients somnolents, une fois correctement traités, sont aptes à la conduite automobile. Dans la narcolepsie, pour un seuil inférieur à 12 minutes, les tests de maintien d'éveil ont une sensibilité de 84,3 % et une spécificité de 98,4 % (Johns, 2000).

K. Évaluations objectives de l'éveil cognitif La vigilance est la capacité du système nerveux central à répondre efficacement à un stimulus ou à un événement, par la mobilisation de ressources de cognition et de comportement. La vigilance peut être altérée par une somnolence excessive mais aussi par un état d'hyperéveil.

Il existe de nombreux tests de performance/vigilance pour mesurer non pas l'endormissement mais les capacités du sujet et particulièrement sa vitesse psychomotrice et ses capacités d'attention (attention sélective soutenue ou divisée). Ces tests utilisent principalement des éléments de temps ou de vitesse de réaction, la recherche visuelle et la réponse motrice. Les tests d'attention et de vigilance sont réalisables informatiquement. Ce sont le plus souvent des tests mesurant le temps de réaction à un simple stimulus ou le temps pour choisir une réponse adaptée au stimulus ainsi que le nombre d'erreurs effectuées.

a. Le test du tapotement du doigt Au cours du test de tapotement du doigt, le sujet, allongé dans l'obscurité en position de sommeil, doit presser le plus vite possible avec l'index de chaque main le bouton poussoir d'une manette. Les intervalles entre chaque pression sont mesurés. Une absence de réponse pendant 20 secondes peut être considérée comme indicatrice de sommeil et un arrêt de 60 secondes comme indicateur du début d'une période de sommeil prolongé (Billiard, 1994).

b. Le test de vigilance psychomotrice Ce test créé en 1982 (Wilkinson et Houghton, 1982) est un test de réaction à un stimulus visuel qui demande une attention soutenue, sur une période de temps de généralement 10 minutes.

C'est un test simple et portable qui va mesurer la stabilité de l'attention soutenue ainsi que le temps de réaction pour presser sur un bouton lors du stimulus. Ce test est utilisé pour montrer les déficits cognitifs secondaires à un manque de sommeil tels la privation de sommeil totale et partielle (Dinges et Powell, 1989 ; Lim et Dinges, 2008), la fragmentation du sommeil (Kim et coll., 2007) et les troubles de l'éveil (Fronczek et coll., 2008). Les baisses de performance pour ce test de 20 minutes ont été corrélées avec l'activité régionale sanguine des aires fronto-pariétales (Lim et coll., 2010).

c. Le test d'OSLER (Oxford Sleep Resistance test) Le test d'OSLER est une variante modeste du test de vigilance psychomotrice, proposé comme une technique alternative d'évaluation de la somnolence diurne lorsqu'il est appliqué 4 fois 40 minutes dans la journée (Bennett et coll., 1997). Ce test propose une évaluation cognitive et comportementale de la vigilance diurne en contexte soporifique. Au cours de ce test, le sujet, assis ou allongé dans le noir, dans le calme, a pour simple consigne de répondre à chaque stimulation lumineuse en appuyant sur un bouton. La stimulation visuelle est une LED rouge éclairant toutes les 1 à 3 secondes. Le test dure 40 minutes ou prend fin lorsque le sujet omet de répondre à 7 stimulations consécutives, ce qui correspond à 21 secondes, soit une époque de sommeil. On score le nombre de non réponses ainsi que la latence d'endormissement ainsi établie. Le test est répété toutes les 2 heures quatre fois au cours de la journée. Des études de validations ont mis en évidence la capacité du test d'OSLER à distinguer les performances de patients porteurs d'un syndrome d'apnées du sommeil de celles de sujets témoins, avec un temps de réaction en moyenne plus long, et un plus grand nombre d'oublis (Bennett et coll., 1997 ; Priest et coll., 2001 ; Mazza et coll., 2002). De plus, il a été corrélé avec les résultats du test de maintien d'éveil (Krieger et coll., 2004).

d. Les tests de conduite automobile Des tests de conduite automobile sont également disponibles. On mesure le temps de réaction et le nombre de sorties de route effectuées ce qui reflète la sévérité de la somnolence ou des problèmes d'attention. Il existe des simulateurs de conduite sur ordinateur ; des simulateurs de conduite réalistes mais on utilise également la conduite en situation réelle soit sur des portions d'autoroute fermées aux autres usagers de la route (Sagaspe et coll., 2008), soit sur des pistes d'essai destinées à tester les réflexes des conducteurs en situation d'urgence. Il existe une telle plate-forme « Minotaure » dans la ville de Voreppe (Isère). Cette piste d'essai est dotée de deux voies séparées, chacune en sens unique, ainsi que de tout un système électronique de surveillance : caméras digitales, détecteurs magnétiques, enregistreurs de paramètres de conduite, etc. Elle permet de faire surgir un obstacle quelque part au milieu de la route, une fois que le véhicule a été lancé sur la piste à une vitesse choisie, typiquement à 40 km/h. Cet obstacle subit consiste en l'occurrence en un rideau d'eau, qui peut atteindre 1,50 mètre de hauteur et 2 mètres de largeur. Le temps de réaction chez les patients apnéiques soumis à

ce test est en moyenne d'une demi-seconde plus long que celui des sujets témoins, mais cette différence disparaît trois mois après l'utilisation de la pression positive continue (Mazza et coll., 2006). Dans le milieu aéronautique, il existe également des simulateurs de vol permettant de tester la vigilance des pilotes (Foushee, 1986).

2. La somnolence pathologique. Définition et normes La somnolence excessive est à distinguer de la fatigue, définie comme une limitation fonctionnelle physique ou mentale, et de l'apathie qui est un manque de motivation. Cependant, le mot « fatigue » peut être employé au lieu de celui de somnolence, tant par les patients que par certains chercheurs.

La somnolence pathologique est définie par une plainte subjective du sujet, ce qui la différencie de la somnolence anormale (définie par un seuil supérieur à 95 % des sujets normaux). Quel que soit le trouble de l'éveil concerné, dans les formes légères, la maladie peut ne devenir handicapante que dans un environnement socialement contraignant. On parle cependant couramment de somnolence diurne excessive pour une personne ayant un score de somnolence d'Epworth strictement supérieur à 10 ou une latence d'endormissement moyenne aux tests itératifs d'endormissement inférieure à 8 minutes (Johns 2002). Par contre, du point de vue du clinicien, un sujet qui se plaint de somnolence, même s'il a un score d'Epworth inférieur à 10, aura une somnolence diurne excessive.

Le terme hypersomnie qui signifie littéralement « excès de sommeil » est utilisé depuis 2005 pour désigner la somnolence diurne excessive sans nécessairement que les patients présentent un excès de sommeil. Dans cette thèse, le terme hypersomnie ne sera utilisé que pour désigner cet excès.

La somnolence diurne excessive survient quotidiennement ou quasi-quotidiennement sous la forme d'une incapacité à rester éveillé et suffisamment alerte durant l'épisode de veille diurne principal, résultant en des transitions involontaires vers le sommeil ou l'assoupissement. La somnolence peut varier en sévérité, et se manifeste le plus probablement dans les situations monotones qui ne requièrent pas de participation active du sujet (transport en commun, télévision). Dans certains cas, elle est associée à une augmentation des temps de sommeil diurnes (comme dans l'hypersomnie idiopathique) sans sentiment de récupérer, et dans d'autres cas elle est temporairement améliorée par de courtes siestes.

Quand elle est très sévère, la somnolence induit des comportements automatiques ; il s'agit de comportements ayant un but mais n'étant pas appropriés à la situation : phrases dites ou écrites hors sujet, trajets inappropriés en véhicule. Ces événements surviennent habituellement chez une personne extrêmement somnolente en activité et sont associés à un défaut d'attention et de vigilance accompagné d'une amnésie partielle ou totale.

B. Pathologies génératrices de somnolence. Le syndrome d'insuffisance de sommeil comportementale Ce syndrome est défini par une plainte de somnolence diurne excessive chez des individus qui dorment moins que le reste de la population du même âge. Ces sujets récupèrent des temps de sommeil plus longs quand ils ne sont pas soumis à leurs horaires de travail, et leur somnolence disparaît. Cette épreuve d'allongement du temps de sommeil est le pré-requis à ce diagnostic, de même que l'élimination de causes organiques, psychiatriques ou médicamenteuses. Cette privation chronique partielle de sommeil est la plus fréquente cause de somnolence, surtout chez les jeunes. Elle a lieu quand une personne ne se donne pas les moyens d'obtenir sa quantité de sommeil requise pour maintenir un niveau normal d'éveil. Une privation de sommeil, répétée, volontaire mais non intentionnelle secondaire à une charge de travail importante, aux loisirs et aux sorties peut entraîner une insuffisance de sommeil par rapport au besoin, entraînant ainsi une privation chronique de sommeil. Ces sujets souffrent, suivant la sévérité de la privation, d'irritabilité, de problèmes d'attention et de concentration, d'une baisse de la vigilance, d'une motivation réduite, d'un manque d'énergie, de fatigue et de difficultés de réveil.

Une importante étude épidémiologique montre que le temps de sommeil moyen est de 6,8 heures. Seul 25 % de la population dort plus de 8 heures par nuit et 40 % rapporte ne dormir que 6 heures ou moins par nuit (National Sleep Foundation enquête 2005). Cependant, ces chiffres ne prennent pas en compte la coexistence d'une somnolence. La prévalence exacte du syndrome d'insuffisance de sommeil n'est pas connue, mais estimée à partir de différentes études (selon que les pathologies psychiatriques, insomnies et dépression aient été ou non prises en compte) entre 1 et 4 % de la population (Ohayon, 2005). Cependant, il est plus difficile de déterminer combien de ces sujets vont aller consulter un médecin pour cette somnolence, sans avoir eux-mêmes établi au préalable la relation entre leur insuffisance de sommeil et leur somnolence. Komada et coll. indiquent que les sujets auxquels ils ont finalement attribué ce diagnostic représentent 7,1 % de l'ensemble des patients qui consultaient pour somnolence diurne excessive dans un centre de sommeil de référence (Komada et coll., 2008). Il s'agit le plus souvent d'hommes, qui sont en moyenne plus jeunes que les patients avec syndrome d'apnées, mais plus âgés que ceux avec narcolepsie ou hypersomnie idiopathique. D'après leurs agendas de sommeil, ils dorment en moyenne 5,5 heures par nuit en semaine et 7,9 heures par nuit le week-end. Leur score d'Epworth est en moyenne à 13,6/24. Les questionnaires d'évaluation psychiatrique ne détectent pas de dépression. Par contre, on ne dispose pas aisément de données de polygraphie et de TILE chez eux. Une ancienne étude (Roehrs et coll., 1983) qui n'indique pas les critères de sélection de cette population, montre un raccourcissement de la latence d'endormissement, une augmentation de l'efficacité de sommeil (supérieure à 90 %), un temps de sommeil allongé en enregistrement libre ou de longue durée et une distribution des stades normale. Une étude de 2008 (Marti et coll., 2009) confirme que l'efficacité de sommeil est élevée chez 20 patients et que l'on retrouve une latence d'endormissement courte au TILE (mais plus longue que celle de narcoleptiques) mais peu d'endormissement en sommeil paradoxal (15 %).

b. La somnolence induite par les médicaments ou l'alcool De nombreux psychotropes sont sédatifs. Ce sont surtout les benzodiazépines, les antihistaminiques, certains antidépresseurs, les antiépileptiques, les dérivés

codéinés, certains agonistes dopaminergiques, les neuroleptiques et l'"alcool. L'"interrogatoire permet de les détecter.

c. Hypersomnolence non organique (hypersomnie psychiatrique) Les patients dépressifs ont tendance à sur-côter leurs réponses sur les différentes échelles subjectives de symptômes. Le score d'"Epworth n'"échappe pas à cette règle (Bardwell et coll., 2003). Cependant, la réalisation de TILE ou l'"enregistrement sur 24 heures du sommeil des dépressifs se plaignant de somnolence résiduelle permet de les différencier de sujets souffrant de véritable hypersomnie : les dépressifs ont des latences d'"endormissement plus longues, une efficacité de sommeil plus courte, et des temps de sommeil sur 24 heures moins longs, l'"ensemble témoignant plus volontiers d'"un repos prolongé au lit plutôt que d'"un excès de production de sommeil (Billiard et coll., 1994 ; Vgontzas et coll., 2000). La dépression est donc associée à une somnolence subjective avec clinophilie mais non à une somnolence objective.

d. Hypersomnolence due à une condition médicale• L'"obésité

Les sujets avec obésité majeure (index de masse corporelle supérieure à 40 kg/m²) sans syndrome d'"apnées du sommeil sont plus somnolents subjectivement (35 % versus 3 %) que les témoins normo-pondérés, qui ont un sommeil de nuit plus réduit (Resta et coll., 2003). Les raisons exactes de cette somnolence (en l'"absence de troubles respiratoires obstructifs ou d'"hypoventilation pendant le sommeil) ne sont pas encore connues. Cependant, l'"obésité majeure est depuis peu caractérisée comme une maladie inflammatoire, avec production anormale de cytokines et de facteurs inflammatoires. Ces facteurs peuvent passer la barrière hémato-encéphalique et perturber l'"activité de l'"hypothalamus, donc possiblement des systèmes d'"éveil qui en font partie.

• Le diabète de type 2

La présence de diabète de type 2 ou de la baisse de tolérance au glucose est associée à une somnolence diurne excessive subjective dans une population de 1741 sujets après ajustement sur les facteurs suivants : apnées du sommeil, obésité, dépression et âge (Bixler et coll., 2005). Comme pour l'"obésité majeure, il n'y a malheureusement pas de mesures objectives de la somnolence chez ces patients.

• L'"hypothyroïdie

Parmi les symptômes classiques de l'"hypothyroïdie, on note la fatigue, qui peut confiner à de la léthargie dans les cas sévères de myxo&oeil;dème. La rétention hydrosodée et la macroglossie liées à l'"hypothyroïdie peuvent être à l'"origine d'un syndrome d'"apnées obstructives (réversible sous supplémentation hormonale) causant à son tour une somnolence diurne excessive (Skatrud et coll., 1981). Bien que l'"hypothyroïdie sans apnée du sommeil soit régulièrement citée parmi les causes hormonales d'"hypersomnolence secondaire, nous n'avons pas pu trouver un travail ayant montré une hypersomnolence, subjective ou objective, chez les sujets hypothyroïdiens.

Un rapport de 2009 explique le cas de 2 patients (Shinno et coll., 2009) diagnostiqués comme atteints d'"hypersomnie idiopathique avec un temps de sommeil allongé (668 et 733 minutes) ayant un score de somnolence d'"Epworth très élevé (18 et 20). Ils ne présentaient aucun signe clinique d'"hypothyroïdie et le dosage de fT3 et fT4 étaient normaux. Seul le taux de TSH sérique était élevé (6,0 et 8,2 µU par ml). Le traitement de ces 2 patients par levothyroxine (25 µg par jour) a amélioré la somnolence (score de 7 et 9) et la quantité de sommeil journalière reportée qui est passée de 13 heures à 8 heures après 8 semaines de traitement.

e. Le syndrome des jambes sans repos Le syndrome des jambes sans repos est défini par des sensations pénibles au niveau des membres inférieurs, qui surviennent au repos, le soir ou la nuit. Elles poussent le sujet à bouger ses jambes. Ces sensations peuvent être provisoirement soulagées par la marche (Allen et coll., 2003). Même si la description du syndrome est ancienne, ce n'"est que récemment que sa prévalence et son impact ont été identifiés : il affecte quotidiennement 1,9 % des Français, deux fois plus souvent des femmes, et sa prévalence augmente avec l'"âge (Tison et coll., 2005). En plus de la pénibilité de la sensation elle-même, le syndrome impacte surtout le sommeil (Arnulf et coll., 2004), l'"humeur et la qualité de vie (Allen, 2005). Le syndrome évolue avec l'"âge de façon mal prévisible, en général rémittente, puis permanente. S'"agissant d'une pathologie émergente, son histoire naturelle et sa physiopathologie sont encore mal connues. Une prédisposition génétique fréquente, le rôle aggravant de troubles du métabolisme central du fer, un rythme circadien particulier, un dysfonctionnement dopaminergique, possiblement de la voie A11 (diencéphalo-spinale), ont été suspectés. Différentes études en population ont montré une association entre le syndrome des jambes sans repos et l'"hypertension artérielle ainsi qu'"avec une maladie coronarienne (Ulfberg et coll., 2001 ; Ohayon et Roth, 2002 ; Winkelman et coll., 2006). Ainsi, les sujets de la cohorte de Wisconsin souffrant de syndrome des jambes sans repos quotidiennement ont un risque relatif de 1,25 d'"hypertension artérielle et de 2,58 pour les maladies cardiovasculaires comparés aux sujets sans syndrome des jambes sans repos (Winkelman et coll., 2006).

Bien que la présentation clinique de ces patients comporte surtout une insomnie, ce qui les différencie clairement des l'"hypersomniaques, 20 à 25 % des patients selon les méta-analyses se scorent au-dessus de 10 au score d'"Epworth (Fulda et Wetter, 2007). Si on isole ainsi 10 patients qui ont un score d'"Epworth supérieur à 10 parmi 27 patients avec un syndrome des jambes sans repos, ils ont une latence moyenne d'"endormissement au TILE courte, de 6,4 ± 2,7 minutes (Kallweit et coll., 2009).

f. Les mouvements périodiques de jambell s'"agit de flexion dorsale des orteils, parfois du pied, d'"extension de la jambe et de la cuisse durant 0,5 à 10 secondes et survenant de façon récurrente (par groupe d'"au moins 4) toutes les 5 à 90 secondes (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Ces mouvements uni ou bilatéraux sont considérés comme anormaux chez l'"adulte à partir de 15 par heure de sommeil, un chiffre qui risque encore d'"augmenter aux alentours de 30 dans le futur, en raison d'"une grande étude normative en population caucasienne et afro-américaine (Scofield et coll., 2008). Dans cette étude, les sujets avec un index de

mouvements supérieur à 15 étaient en moyenne un peu plus insomniaques, plus âgés, mais pas plus somnolents ni plus hypertendus. La fréquence de ces mouvements augmente avec l'âge. Ils peuvent être accompagnés d'un microéveil (en moyenne une fois sur 10) suggérant dans ce dernier cas qu'ils puissent fragmenter le sommeil et contribuer à la fatigue diurne. Ce point est cependant encore débattu, car une étude rétrospective de 1124 adultes, enregistrés pour différentes plaintes de sommeil, montre au contraire une corrélation négative entre le degré de somnolence et l'index de mouvements périodiques de jambes (Chervin, 2001). Ainsi, les mouvements périodiques des jambes ne présentent pas de rôle aggravant sur la somnolence, en particulier lorsqu'ils ne sont pas éveillants (Chervin, 2001). De plus, leur suppression par des agonistes dopaminergiques, chez les personnes affectées du syndrome des jambes sans repos, ne s'accompagne pas d'amélioration de la vigilance diurne (Adler et coll., 2004 ; Winkelman et coll., 2006).

Chez les patients avec syndrome des jambes sans repos, il existe dans 80 % des cas un index de mouvements des membres inférieurs, pendant le sommeil, supérieur à 5. Dans ce syndrome, les mouvements surviennent typiquement en début de nuit. Les mouvements périodiques de jambe associés à ce syndrome s'accompagnent de variations concomitantes du système autonome (sans forcément de microéveil) : tachycardie suivie de bradycardie (Sforza et coll., 1999) et augmentation de la pression artérielle systolique et diastolique (Pennestri et coll., 2006). Les mouvements périodiques de jambe (sans syndrome des jambes sans repos) sont aussi observés plus fréquemment chez les patients atteints de narcolepsie, de troubles du comportement moteur en sommeil paradoxal, de maladie de Parkinson et chez les patients souffrant du syndrome d'apnées du sommeil. Dans ce dernier cas, il est souvent difficile, en l'absence de correction des apnées de déterminer si le mouvement de jambe fait partie de la réaction d'éveil en fin d'apnée et d'hypopnées ou de limitation de débit, ou s'il existe indépendamment des événements respiratoires. Depuis 2007, les mouvements de jambes survenant en fin d'évènement respiratoire ne doivent plus être comptabilisés. Dans le syndrome d'apnées du sommeil traité, ces mouvements peuvent cependant persister à un degré supérieur aux sujets témoins (Morisson et coll., 2001).

g. Le syndrome d'apnées du sommeil obstructif Le syndrome d'apnées du sommeil obstructif (SAOS) est une cause majeure de somnolence diurne excessive, en particulier chez le sujet de plus de 50 ans. Il est défini par des obstructions répétées complètes (apnées) ou incomplètes (hypopnées, limitations du débit) du pharynx pendant le sommeil. Il s'y associe des symptômes cliniques nocturnes (polyurie, hypersudation) et diurnes (céphalées, somnolence diurne excessive, fatigue, troubles cognitifs, de l'humeur et de la libido). Les patients souffrant de SAOS ont ainsi avant traitement des scores d'Epworth variant en moyenne de $10,7 \pm 0,4$ à 16 (Giles et coll., 2006). Ce syndrome défini par l'association d'une somnolence excessive et d'un index d'apnées-hypopnées supérieur à 5 en mesure par thermistance, touche en moyenne 2 % des femmes et 4 % des hommes américains de 40 à 60 ans (Young et coll., 1993). Il est plus fréquent dans la population d'âge moyen ou obèse (Young et coll., 2003). Dans les différents centres de sommeil, c'est la première cause de somnolence organique (Komada et coll., 2008). En plus de ses conséquences neuropsychologiques, la présence d'apnées (même sans somnolence) est un facteur de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral, mortalité) à des seuils différents d'index.

Les événements respiratoires nocturnes répétés entraînent une cascade d'évènements métaboliques (séquence hypoxie-réoxygénation, production de facteurs de l'inflammation), végétatifs (brady puis tachycardie, stimulation sympathique intermittente répétée, variation de débit sanguin et de la pression sanguine), endocriniens (sécrétion du facteur natriurétique), et neurologiques (microéveils), qui semblent délétères, lorsqu'ils sont répétés nuit après nuit pendant des jours et des années, sur différents systèmes. Il existe différents modèles animaux pour approcher ces conséquences physiopathologiques, que ce soit par l'étude de modèles spontanés (de chiens ronfleurs -bouledogue anglais-, de porcelets) ou construits (chiens avec trachéotomie à fermeture intermittente pendant le sommeil), ou de modèles approchants (étude des effets de l'hypoxie intermittente, ou de l'effet de la fragmentation du sommeil par des stimuli externes comme le bruit).

Le traitement du syndrome repose sur une stabilisation mécanique des voies aériennes supérieures généralement par l'application d'une pression positive continue via un masque nasal, ce qui va stabiliser les voies aériennes supérieures, éliminer les événements respiratoires, l'hypoxie qui leur est liée, les micro-éveils d'origine respiratoires, et restaurer la continuité du sommeil. Le traitement est très efficace sur la somnolence (Giles et coll., 2006) mais il peut cependant persister une somnolence diurne dont les causes sont encore mal connues (Black, 2003). Le traitement peut également se faire, de façon moins codifiée, par des techniques chirurgicales ou orthodontiques.

Le bénéfice important de la pression positive continue sur la somnolence ne correspond pas toujours à une complète normalisation des symptômes et des scores qui les évaluent. Ainsi, dans l'essai contrôlé princeps d'Engleman démontrant l'efficacité de la pression positive continue sur le SAOS, les latences moyennes aux tests itératifs de latence d'endormissement sous placebo étaient de $6,1 \pm 0,7$ minutes, et sous ventilation de $7,2 \pm 0,7$ minutes (Engleman et coll., 1994). Cette dernière valeur était en dessous du seuil de 8 minutes de latence normale, indiquant que la majorité des sujets n'avait pas retrouvé une somnolence normale malgré la pression positive continue. Après une durée de 6 mois de traitement adéquat, 20 patients apnéiques présentaient, sous pression positive continue, des latences aux tests itératifs de latence d'endormissement s'améliorant de $4,1 \pm 1,2$ minutes à $8,6 \pm 4,5$ minutes. Cette nette amélioration plaçait cependant ces patients encore bien en deçà de la latence de $13,1 \pm 2,5$ minutes de sujets sains appariés, alors que toutes leurs mesures de qualité du sommeil (temps de sommeil, index de micro éveils, richesse en sommeil lent profond) étaient au contraire normalisées (Morisson et coll., 2001).

De même, dans l'essai contrôlé de Jenkinson, le score d'Epworth variait de 10 à 23 avant traitement, et de

0 à 17 sous ventilation (Jenkinson et coll., 1999). Autrement dit, même si l'amélioration moyenne était majeure, certains patients pouvaient conserver ce chiffre de 17/24 témoignant d'une somnolence encore très sévère, telle qu'on la rencontre dans les hypersomnies neurologiques. Il est aussi à noter, en anecdote, que si les patients apnéiques consomment beaucoup plus de caféine que les sujets sains avant pression positive continue, possiblement pour combattre leur somnolence (Bardwell et coll., 2000), ils ne réduisent pas leur consommation sous pression positive continue (Robinson et coll., 2003).

Le nombre de patients qui se plaignent encore de somnolence gênante en France malgré l'application correcte de la pression positive continue serait de l'ordre de 12 % : parmi 502 patients avec SAOS très sévère (index d'apnées hypopnées moyen à 51 ± 22 par heure), généralement somnolents avant pression positive continue, utilisant leur pression positive continue depuis 1 an, dans 37 centres français, 60 conservent un score d'Epworth supérieur à 10 (Pepin et coll., 2009). Ces patients ont le même poids et la même utilisation journalière de la pression positive continue, mais ils sont plus jeunes et plus somnolents avant pression positive continue. Une fois que les diagnostics de syndrome de jambe sans repos (ou de mouvement périodiques de jambe, ce qui n'est pas précisé exactement), de dépression et de narcolepsie ont été recherchés, il ne reste que 30 patients (6 % de la population initiale) somnolents, sans cause identifiable. Une deuxième étude concerne 208 patients avec SAOS (inclus à partir d'un index d'apnées hypopnées supérieur à 5 par heure) ayant un score d'Epworth supérieur à 10 lors du diagnostic. Après 6 mois de traitement par pression positive continue (avec un usage minimal de 4 heures par nuit), 55 % d'entre eux gardent un score de somnolence anormal (supérieur à 10) et 39 % de ces patients non répondeurs à la pression positive continue sont déprimés. De plus, on retrouve dans ce groupe une plus forte proportion de patients diabétiques ou souffrant de problèmes cardiaques que dans le groupe des répondeurs à la pression positive continue (Koutsourelakis et coll., 2009). Cependant, cette étude ne recherche pas systématiquement, comme dans l'étude française, d'autres causes expliquant mieux la somnolence, en particulier quand l'index d'apnées-hypopnées est aussi faible.

La cause de la somnolence résiduelle sous PPC, une fois éliminées les causes classiques (ventilation insuffisante, narcolepsie, dépression ou jambes sans repos sous-jacents) n'est donc pas encore déterminée, ni caractérisée au delà du score subjectif d'Epworth anormal. Un des objectifs de notre thèse sera de la caractériser (chapitre 4).

C. Somnolence diurne excessive primaire a. La narcolepsie & Epidémiologie

La narcolepsie est une maladie de l'éveil considérée comme rare. On en distingue deux types principaux, avec et sans cataplexie. La prévalence de la narcolepsie avec cataplexie est estimée à 0,0049 % dans les enquêtes épidémiologiques. Le nombre de patients diagnostiqués est cependant largement inférieur, possiblement, d'une part, par manque de formation médicale sur la somnolence diurne excessive et, d'autre part, à cause du nombre de formes légères de sujets qui n'en souffrent pas au point de consulter ou sous-estiment leurs symptômes.

& Caractéristiques cliniques

La narcolepsie se caractérise cliniquement par une somnolence diurne excessive associée à des accès de sommeil le plus souvent irrésistibles mais restaurateurs d'un état de veille normal, pour une durée variable. Nous allons définir les symptômes optionnels neurologiques de la narcolepsie :

Les hallucinations sont de fausses perceptions pouvant être visuelles, auditives ou tactiles. Elles sont dites hypnagogiques si elles ont lieu à l'endormissement et hypnopompiques si elles ont lieu au réveil. Elles peuvent être agréables ou effrayantes. Elles sont fréquentes dans la narcolepsie : entre 45 et 80 % des patients en décrivent (Goswami, 1998 ; Dahmen et coll., 2002 ; Okun et coll., 2002 ; Fortuyn et coll., 2009).

Les paralysies du sommeil sont définies par une paralysie musculaire causant, chez le patient encore éveillé, une incapacité de se mouvoir. Elles ont lieu à l'endormissement ou au réveil et durent quelques minutes. Elles sont souvent associées à des hallucinations et sont présentes dans 17 à 80 % des cas de narcolepsie (Dahlitz et Parkes, 1993).

Les comportements automatiques sont rapportés par 25 à 38 % des patients narcoleptiques (Aldrich, 1996). Ils sont plus fréquents dans la narcolepsie que dans le syndrome d'insuffisance de sommeil ou dans le syndrome d'apnées du sommeil (Aldrich, 1996). Bien que fréquents, ces comportements ne sont pas spécifiques de la narcolepsie (Aldrich, 1990).

Les troubles des fonctions exécutives (Thomas, 2005), une réduction de la concentration (Naumann et coll., 2006) ainsi que des problèmes d'apprentissage (Rogers et Rosenberg, 1990) sont fréquents chez les narcoleptiques.

Le sommeil de nuit peut être perturbé par des éveils répétés malgré un endormissement rapide (Hishikawa et coll., 1976 ; Montplaisir et coll., 1978 ; Broughton et coll., 1988). La fragmentation du sommeil est ressentie jusqu'à chez 95 % des narcoleptiques avec cataplexie.

Les mouvements périodiques de jambes sont fréquents dans la narcolepsie (Mosko et coll., 1984). Un index de mouvements périodiques de jambes supérieur à 5 se rencontre chez 25 à 70 % des narcoleptiques (Baker et coll., 1986 ; Ferri et coll., 2006 ; Bahammam, 2007 ; Dauvilliers et Tafti, 2008).

Les cauchemars sont présents chez 54 à 66 % des narcoleptiques (Sturzenegger et Bassetti, 2004).

Les troubles du comportement du sommeil paradoxal sont présents en moyenne chez 12 à 36 % des patients narcoleptiques (Schenck et Mahowald, 1992 ; Nightingale et coll., 2005).

Les autres parasomnies sont trouvées chez 52 % des patients. Les plus fréquentes étant le bruxisme, l'énurésie et le somnambulisme (Reynolds et coll., 1983).

Sur le plan de l'humeur, respectivement, 23 et 6 % des sujets narcoleptiques sont modérément et sévèrement déprimés (Dauvilliers et coll., 2009).

Sur le plan métabolique, un tiers des patients sont obèses (Schuld et coll., 2000). Ils peuvent aussi présenter des troubles du comportement alimentaire non autrement spécifiés (Overeem et coll., 2001 ; Chabas et coll., 2007 ; Fortuyn

et coll., 2008). D'anciens articles mentionnent un diabète de type II plus fréquent chez les narcoleptiques (Honda et coll., 1986a), une réduction des prises alimentaires (Lammers et coll., 1996), une pression sanguine ainsi qu'une température centrale plus basses (Sachs et Kaijser, 1980 ; Mayer et coll., 1997).

L'âge de début de la maladie est bimodal avec un premier pic vers 15 ans et un second pic vers 35 ans (Dauvilliers et coll., 2001b). Les narcolepsies se déclarant chez l'enfant, s'accompagnent de troubles plus sévères et souvent, au début, d'une augmentation de l'indice de masse corporelle (Kotagal et coll., 1990). Les hommes semblent être plus souvent affectés que les femmes puisque ces dernières ne représentent que 38 % des cas de narcolepsie (Silber et coll., 2002). Les cas familiaux représentent moins de 5 % des narcoleptiques (Guilleminault et coll., 1989).

• La cataplexie

La cataplexie est une perte soudaine et bilatérale du tonus musculaire, déclenchée par des émotions fortes, le plus souvent positives (rire, joie, satisfaction, surprise) et plus rarement négatives (colère, stress). Ces attaques peuvent être localisées à certains muscles squelettiques (cataplexie partielle) ou les affecter globalement (cataplexie complète), entraînant alors la chute comme dans l'expression « s'écrouler de rire » au sens propre. La durée de la cataplexie est habituellement brève, de l'ordre de quelques secondes à quelques minutes, suivie d'un retour complet à la normale. Lors d'une cataplexie, même complète, il n'y a pas de perte de la conscience contrairement à ce qui arrive lors d'un endormissement. La cataplexie s'accompagne parfois de troubles de la vision, suggérant ainsi une atteinte des muscles oculomoteurs ; le diaphragme, quant à lui, n'est jamais affecté. Il existe pendant la crise une abolition des réflexes polysynaptiques ostéotendineux et du réflexe H qui est monosynaptique (Guilleminault et coll., 1974). Les patients peuvent également présenter un état de mal cataplectique se caractérisant par des épisodes de cataplexie durant plusieurs heures par jour et obligeant le sujet à rester dans son lit. Cet état peut survenir spontanément mais il a lieu le plus souvent après sevrage rapide des médicaments anti-cataplectiques. Les cataplexies s'améliorent souvent avec l'âge. Dans de rares cas elles peuvent disparaître complètement mais, chez la majorité des patients, elles deviennent plus contrôlables (Rosenthal et coll., 1990).

La narcolepsie est divisée en 2 formes selon la présence ou l'absence de cataplexie mais l'immense majorité des études à ce jour ont porté sur la narcolepsie avec cataplexie. La narcolepsie sans cataplexie (autrefois dénommée atypique) est encore peu caractérisée sur le plan phénotypique et biologique.

• Caractéristiques neurophysiologiques

Le test itératif de latence d'endormissement doit montrer une latence moyenne inférieure à 8 minutes s'accompagnant au minimum de 2 endormissements en sommeil paradoxal (latence inférieure à 15 minutes). Ces 2 critères sont indispensables pour diagnostiquer la narcolepsie sans cataplexie, mais accessoires pour la narcolepsie avec cataplexie. En effet, dans ce cas ce critère peut être absent chez certains patients, d'autant plus qu'ils sont âgés (Dauvilliers et coll., 2004). Ainsi, 15 % des patients narcoleptiques avec cataplexie franche n'ont pas de courte latence d'endormissement et/ou plus d'un endormissement en sommeil paradoxal durant les tests itératifs de latence d'endormissement (Moscovitch et coll., 1993 ; Mignot et coll., 2002).

Le sommeil de nuit peut comporter différents aspects spécifiques : le critère le plus spécifique concerne la présence d'endormissement en sommeil paradoxal (dans les 15 minutes suivant l'endormissement) présent dans 25 % des enregistrements la première nuit. On trouve également chez les narcoleptiques avec cataplexie (en moyenne, par rapport à des témoins) : une diminution de la latence d'endormissement, une efficacité de sommeil plus basse, une plus grande fragmentation du sommeil liée à une augmentation des éveils où un plus grand temps d'éveil après l'endormissement ainsi qu'une augmentation du stade N1 au dépend du stade N2. Le sommeil lent profond (N3) est préservé ou réduit, et le taux de sommeil paradoxal est normal ; voir revue dans (Plazzi et coll., 2008). On retrouve une augmentation de la durée des cycles de sommeil et une plus lente augmentation des durées de sommeil paradoxal au cours de la nuit (Ferrillo et coll., 2007). Traditionnellement, le sommeil de nuit n'est pas augmenté (Hishikawa et coll., 1976 ; Montplaisir et coll., 1978). Le temps de sommeil sur 24 heures serait normal car les siestes diurnes compenseraient les réveils nocturnes (Rechtschaffen et coll., 1963 ; Broughton et coll., 1988). Le temps de sommeil diurne représente 10 % du temps de sommeil total ; ceci reste vrai avec un traitement stimulant efficace subjectivement (Rogers et coll., 1994). Ce sommeil diurne comprend une augmentation du stade N1, du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal. Les données polysomnographiques, en particulier les variables du sommeil paradoxal, ne sont pas modifiées par le traitement stimulant. En général les narcoleptiques avec un temps de sommeil plus long et moins fragmenté ont moins de somnolence subjective et objective (Harsh et coll., 2000). Entre 0 et 14 % des narcoleptiques présentent un sommeil « intermédiaire ou dissocié », difficile à scorer (Hishikawa et coll., 1976). Il s'agit soit d'atonie en stade N2 ou alors d'absence d'atonie en sommeil paradoxal.

Si on empêche les patients d'effectuer des siestes diurnes, la durée de leur sommeil sera inférieure à celle des témoins, même après une privation de sommeil (Tafti et coll., 1992b). La réponse des patients narcoleptiques à la privation de sommeil est la même que celle des témoins puisque lorsque l'on analyse le sommeil de récupération, on trouve une augmentation de la puissance des ondes lentes et une augmentation de l'efficacité de sommeil. On note également un allongement de la durée des épisodes de sommeil paradoxal post-privation (Khatami et coll., 2008). Tout ceci indique que le processus homéostatique du sommeil n'est pas altéré dans la narcolepsie avec cataplexie.

• Microstructure du sommeil

Les densités en mouvements oculaires rapides et en secousses du muscle mentonnier pendant le sommeil paradoxal sont plus élevées chez les narcoleptiques, avec un motif de distribution modifié. Leur sommeil paradoxal comporte trois

fois plus d'époques d'éveils (Geisler et coll., 1987 ; Vankova et coll., 2001). La densité en fuseaux de sommeil et en complexes K est augmentée (Bove et coll., 1994) mais il semble que ces complexes K soient moins bien définis (Wauquier et coll., 1995).

Analyse spectrale

Il existe une augmentation de la puissance delta (Tafti et coll., 1992a) et sigma (Mukai et coll., 2003) pendant le sommeil lent et une augmentation des puissances delta et beta pendant le sommeil paradoxal (Tafti et coll., 1992a). Pendant le sommeil lent profond on constate une augmentation des bandes de fréquence comprises entre 19,5 et 25 Hz alors que pour le sommeil paradoxal les augmentations sont dans les bandes de fréquences suivantes : 0,5-1,5, 8,5-9,5 et 17,5-25 Hz (Ferri et coll., 2005).

• Caractéristiques structurelles

Il existe quatre études contrôlées en imagerie par résonance magnétique (IRM) quantifiée qui montrent des réductions de la matière grise chez les narcoleptiques, mais elles ne concordent entre elles que sur la région hypothalamique. Il existe une réduction de la matière grise dans les régions frontales (Brenneis et coll., 2005) et temporales inférieures (Kaufmann et coll., 2002). On retrouve une baisse de concentration de la matière grise dans l'hypothalamus (Buskova et coll., 2006) mais aussi dans le cervelet (vermis), le gyrus temporal supérieur et le noyau accumbens droit chez 29 narcoleptiques (Draganski et coll., 2002).

L'étude par IRM fonctionnelle de la réponse cérébrale à des stimuli visuels et auditifs chez 12 narcoleptiques ne révèle pas de différence dans l'activation corticale par rapport à des témoins (Ellis et coll., 1999).

Une analyse par spectroscopie de résonance magnétique du proton (1H-MRS) a montré une baisse des taux de N-acétylaspartate (NAA) et de créatinine plus phosphocréatinine (Cr+PCr) dans l'hypothalamus de 23 narcoleptiques (Lodi et coll., 2004). La même technique a précédemment révélé que ces taux étaient identiques dans l'aire ventrale pontine chez 12 narcoleptiques (Ellis et coll., 1998).

Deux études en SPECT montrent une réduction de la consommation de glucose dans le precuneus bilatéral, l'hypothalamus postérieur bilatéral et le thalamus médiodorsal (Joo et coll., 2004) ainsi qu'une hypoperfusion bilatérale de l'hypothalamus antérieur (Joo et coll., 2005).

Une étude en PET n'a pas montré de changement pour les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine (Sudo et coll., 1998). Le récepteur D2 de la dopamine a été étudié en PET et SPECT mais seule une étude sur 5 a trouvé un résultat, à savoir que la liaison au récepteur D2 dans le système dopaminergique striatal était corrélée avec la fréquence des cataplexies et des accès de sommeil chez 7 patients (Eisensehr et coll., 2003). Il n'existe pas de différence de disponibilité du transporteur de la dopamine dans la zone striatale chez 10 patients dans une autre étude par PET (Rinne et coll., 2004).

D'autres études ont comparé l'activité cérébrale durant l'éveil et les différents stades de sommeil. Pendant l'éveil, l'inhalation de 133Xe montre que les narcoleptiques ont un débit sanguin plus bas dans le tronc cérébral et le cervelet (Meyer et coll., 1980).

• Caractéristiques biologiques

Le typage HLA (Human Leucocyte Antigen, présent sur le chromosome 6 chez l'homme) montre, presque toujours, chez les patients narcoleptiques avec cataplexies franches, la présence de l'haplotype HLA DQB1*0602 - DRB1*1501. Cette caractéristique est associée à un effondrement du taux d'hypocrétine-1 (inférieur à 110 pg/ml ce qui représente 1/3 de la valeur normale moyenne) dans le liquide céphalo rachidien que l'on retrouve chez 90 % des narcoleptiques avec cataplexie (Nishino et coll., 2001 ; Krahn et coll., 2002 ; Mignot et coll., 2002). Le taux d'hypocrétine-1 moyen chez les narcoleptiques non cataplectique est normal, mais les études montrent quelques patients avec un taux effondré d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalo rachidien.

Deux études post-mortem réalisées sur quelques cerveaux ont confirmé un déficit en hypocretine 1 et 2 chez les narcoleptiques (Peyron et coll., 2000 ; Thannickal et coll., 2000). Le dosage d'hypocrétine est un marqueur positif pour le diagnostic de la narcolepsie avec cataplexie (Mignot et coll., 2002) : il est très spécifique (on ne retrouve ce déficit que dans quelques cas graves de syndrome de Guillain-Barré et le syndrome paranéoplasique positif Ma2 (Nishino et coll., 2003 ; Overeem et coll., 2004).

• Génétique

Le caractère génétique de la narcolepsie humaine est suspecté depuis longtemps, malgré la faible concordance, dans 30 % des cas des jumeaux monozygotes, du diagnostic de narcolepsie (Mignot, 1998). La présence de formes familiales de narcolepsie existe mais est de l'ordre de 1 à 2 % (Mignot, 1998).

La narcolepsie sporadique humaine est très étroitement associée à la présence de l'allèle HLA DQB1*0602 puisqu'on le retrouve chez 85 à 95 % des narcoleptiques avec cataplexie franche. Mais cette présence n'est toutefois ni nécessaire, ni suffisante au développement de cette affection. La fréquence de cet allèle est en moyenne, selon les études, de 40 % pour la narcolepsie sans cataplexie, ce qui reste une fréquence supérieure à celle retrouvée dans la population générale qui est de 22 % chez les caucasiens. Ainsi la présence de cet allèle pour le diagnostic de la narcolepsie est peu spécifique. D'autres sous-types HLA ont un effet modulant. Par exemple le HLA DQB1*0301 augmente la susceptibilité tandis que les allèles DQB1*0601 et DQB1*0501 sont protecteurs (Mignot et coll., 2001).

D'autres gènes de susceptibilité semblent impliqués dans la narcolepsie, parmi lesquels figure le gène codant pour le facteur alpha de nécrose tumorale TNF (Hohjoh et coll., 1999) qui est associé à la négativité pour le HLA DRB1*1501 (Hohjoh et coll., 2001) et à la positivité pour la narcolepsie (Wieczorek et coll., 2003). Une association a également été faite avec le récepteur 2 du TNF dans la narcolepsie (Hohjoh et coll., 2000). On retrouve aussi le gène codant pour la monoamine oxydase A (Koch et coll., 1999 ; Dauvilliers et coll., 2001a) et celui codant pour l'enzyme COMT (catéchol-O-méthyle transférase) qui sont des enzymes-clés de la dégradation de la dopamine

et de la noradrénaline, ce dernier gène étant associé à la sévérité de la narcolepsie chez des sujets féminins (Dauvilliers et coll., 2001a). Toutes ces études de polymorphisme devront être confirmées par l'étude du génome entier. Seul un cas de narcolepsie développée à l'âge de 6 mois est associé à une mutation ponctuelle du gène de la préprohypocrétine (Peyron et coll., 2000).

Dans une étude du génome entier sur 8 formes familiales de narcolepsie (Nakayama et coll., 2000), deux loci de susceptibilité ont été identifiés sur les chromosomes 4p et 21q ce qui est en faveur de l'implication de gènes tels que CLOCK (circadian locomotor output cycles kaput) ou le récepteur GABAb1 dans ces familles.

Le SNP (Single-nucleotide polymorphism) rs5770917 localisé entre CPT1B et CHKB est plus fréquent dans la narcolepsie (Miyagawa et coll., 2008). Le SNP rs1154155 localisé dans le récepteur alpha des cellules T (TCRA) est également plus fréquent dans la narcolepsie que chez les sujets témoins (Hallmayer et coll., 2009).

L'analyse sérique du taux d'immunoglobuline G dans la narcolepsie avec cataplexie montre des taux plus bas que ceux des témoins avec une baisse des taux d'IgG1 et d'IgG2, une augmentation des taux d'IgG4 et un taux normal d'IgG4 (Tanaka et Honda, 2010).

L'analyse Elisa du sérum de narcoleptique avec cataplexies montre un taux supérieur d'anticorps anti Trib-2 que chez les témoins (Cvetkovic-Lopes et coll., 2010). Ce taux était le plus élevé juste après l'apparition de la narcolepsie, fortement baissé dans les 2 à 3 années suivantes puis le taux d'anticorps était stabilisé pendant plus de 30 ans à un taux plus élevé que chez les témoins. En parallèle, les niveaux d'anticorps dirigés contre le streptocoque bêta-hémolytique (antistreptolysine O et anti-DNase B) et contre *helicobacter pylori* étaient plus élevés chez les narcoleptiques, en particulier en début de maladie (et décroissant ensuite) que chez les témoins (Aran et coll., 2009). Néanmoins, il n'y a pas d'évidence d'un processus inflammatoire ou d'anormalités auto-immunes associées avec la narcolepsie et les études ne révèlent ni auto-anticorps, ni augmentation des bandes oligoclonales d'anticorps dans le liquide céphalorachidien des narcoleptiques (Fredrikson et coll., 1990). Les marqueurs inflammatoires (taux de sédimentation des érythrocytes, taux des immunoglobulines sériques, taux de la protéine C-réactive) et auto-immuns (taux de complément, sous-populations lymphocytaires) sont normaux. Aucun auto-anticorps spécifique de neurones ou d'organes n'est associé à la narcolepsie, que les patients soient positifs ou négatifs pour le HLA DQB1*0602 (Black et coll., 2002). Le même auteur a testé la réactivité des immunoglobulines à la préprohypocrétine, et à ses principaux produits de dégradation (ce qui comprend l'hypocrétine 1 et 2), dans le sérum et le liquide céphalorachidien de narcoleptiques avec cataplexie et génotype HLA DQB1*0602 positifs, mais aucune réactivité n'a été trouvée (Black et coll., 2005). Enfin, après l'étude histologique de cerveaux de patients narcoleptiques (Honda et coll., 2009), la perte des neurones hypocrétinergiques n'est pas liée à une ubiquitination, à la différence de ce que l'on trouve dans les maladies neurodégénératives.

• Modèles animaux de la narcolepsie

Il existe plusieurs modèles canins de narcolepsie avec cataplexie porteurs de différentes mutations touchant le récepteur 2 de l'hypocrétine. Ces chiens présentent des cataplexies déclenchées par les émotions, un sommeil fragmenté et une latence d'endormissement courte (Nishino et Mignot, 1997).

Sur des souris, l'inactivation du gène de la prépro-hypocrétine (Chemelli et coll., 1999) ou du récepteur 1 de l'hypocrétine (Willie et coll., 2003) ainsi que le modèle hypocrétine/ataxin-3 (Hara et coll., 2001) produisent tous un phénotype présentant des cataplexies, des attaques de sommeil et une fragmentation du sommeil. Dans le modèle hypocrétine/ataxin-3 (Hara et coll., 2001) les souris narcoleptiques présentent un temps de sommeil de 823 minutes sur 24 heures ; celui-ci est similaire à celui des souris sauvages.

•

b. L'hypersomnie idiopathique • Historique

La première description de l'hypersomnie idiopathique séparée de la narcolepsie date de 1957 (Roth, 1957). En 1966, Dement et coll. ont commencé à décrire de jeunes patients très somnolents dans la journée malgré un bon sommeil nocturne, mais qui ne présentaient ni cataplexie ni paralysie du sommeil ni endormissement rapide en sommeil paradoxal sur les enregistrements (Dement et coll., 1966). Berti Ceroni et coll. ont proposé d'appeler cette pathologie « narcolepsie essentielle » (Berti Ceroni et coll., 1967), Passouant et coll. « narcolepsie en sommeil lent » (Passouant, 1967) et Rechtschaffen et Roth « hypersomnie » (Rechtschaffen et Roth, 1969). Dans les années qui suivent, Roth et coll. ajoutent une description très fine de l'ivresse du sommeil (Roth et coll., 1972) puis proposent une classification des hypersomnies comprenant des hypersomnies organiques et fonctionnelles (Roth, 1976). En 1979 est introduit dans la classification des troubles du sommeil le terme « hypersomnie du système nerveux central » pour indiquer qu'il s'agit d'une atteinte neurologique, même si aucun marqueur cérébral n'est encore identifié. Cette appellation sera plus tard changée en « hypersomnie idiopathique ». Roth (Roth, 1981) distinguait initialement une forme monosymptomatique (somnolence diurne excessive avec durée de sommeil normale) et une forme polysymptomatique (long sommeil nocturne associé à de longues siestes diurnes non récupératrices et à l'ivresse de sommeil). Un autre regroupement est proposé plus tard par le groupe d'Aldrich : hypersomnie classique (sommeil de nuit long), hypersomnie de type narcoleptique (sommeil de nuit normal ou court, TLE court, sans endormissements en sommeil paradoxal) et hypersomnie mixte (Aldrich, 1996 ; Bassetti et Aldrich, 1997). Cette proposition a finalement abouti au consensus actuel de classification, basé uniquement sur la polysomnographie nocturne et les TLE (seuls examens pris en charge par les assurances médicales aux Etats-Unis) : hypersomnie idiopathique à long temps de sommeil (supérieur à 10 heures) et latence d'endormissement aux TLE courte (inférieure à 8 minutes), et hypersomnie idiopathique à temps de sommeil normal (6 à 10 heures) avec une latence d'endormissement aux TLE inférieure à 8 minutes.

• Épidémiologie

Il n'existe pas d'étude en population générale de l'hypersomnie idiopathique. Celle-ci est estimée par la proportion, dans les centres de sommeil, entre les patients avec narcolepsie/cataplexie et avec hypersomnie, qui va de 1/1 à 1/10 : elle est estimée entre 0,020 à 0,005 % (Billiard et Dauvilliers, 2001) ; soit entre 5 et 20 sujets par million.

• Caractéristiques cliniques

L'hypersomnie idiopathique est caractérisée par une somnolence diurne excessive constante (mais généralement non irrésistible) associée à un sommeil de qualité normale et de durée normale à allongée. Les épisodes de sommeil diurnes sont le plus souvent prolongés (plusieurs heures) et ne sont généralement pas récupérateurs. Le sommeil nocturne est généralement perçu comme très profond avec des nuits de très bonne efficacité dont la durée peut être fortement allongée. De fortes difficultés pour se réveiller le matin ou au cours d'une sieste sont souvent mentionnées ; on les désigne sous le terme d'ivresse de sommeil. Elles sont caractérisées par une impossibilité d'atteindre un niveau d'éveil maximal après le réveil. Elles surviennent généralement le matin et sont accompagnées de somnolence, de désorientation spatio-temporelle, de problèmes de coordination et de comportements automatiques. Elles sont retrouvées en proportions très variables : 21 à 66 % (Roth, 1981 ; Bassetti et Aldrich, 1997 ; Anderson et coll., 2007 ; Ali et coll., 2009). Les patients peuvent être sujets à des comportements automatiques, des paralysies du sommeil (4 à 40 %) et des hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques (4 à 43 %) (Bassetti et Aldrich, 1997 ; Anderson et coll., 2007 ; Ali et coll., 2009). La dépression peut être associée à l'hypersomnie dans 15 à 25 % des cas. Le médecin doit avoir éliminé cliniquement une dépression comme cause de somnolence avant de porter le diagnostic d'hypersomnie idiopathique. Certaines séries de patients (Roth et coll., 1972 ; Roth, 1981 ; Matsunaga, 1987 ; Bassetti et Aldrich, 1997) ont rapporté de façon anecdotique des migraines et des symptômes neurovégétatifs (mains et pieds froids, hypotension orthostatique, syncope) chez un tiers des patients. Une étude a montré que les patients hypersomniaques (le groupe comportait 67 narcoleptiques et 7 patients avec hypersomnie idiopathique) se plaignaient également d'un déficit attentionnel (Oosterloo et coll., 2006). Les symptômes se développent progressivement sur quelques semaines ou quelques mois et, une fois établis, sont relativement stables. Mais plusieurs auteurs ont rapporté une amélioration spontanée et même une disparition de la somnolence chez 14 à 25 % patients (Billiard, 1996 ; Bruck et Parkes, 1996 ; Bassetti et Aldrich, 1997 ; Anderson et coll., 2007).

• Diagnostic de l'hypersomnie idiopathique

La classification internationale des maladies du sommeil distingue depuis 2005 deux types d'hypersomnies idiopathiques : une forme avec un temps de sommeil de nuit allongé (plus de 10 heures) et une forme sans temps de sommeil allongé (de 6 à 10 heures). La plainte de somnolence diurne excessive décrite ci-dessus doit persister quotidiennement depuis plus de trois mois (American Academy of Sleep Medicine, 2005). De plus, il faut avoir fait la preuve que le sommeil était normal (ou augmenté) en qualité et en quantité. Ceci revient en pratique à éliminer toutes les autres conditions pouvant induire ce symptôme (voir la partie : les pathologies de la somnolence).

Le diagnostic est confirmé par un enregistrement polysomnographique (permettant de diagnostiquer certaines autres causes de somnolence : troubles respiratoires du sommeil ou mouvements périodiques de jambes éveillants) suivi de TIRE anormaux, objectivant une somnolence diurne excessive non narcoleptique, soit des latences moyennes d'endormissement inférieures à 8 minutes et moins de deux endormissements en sommeil paradoxal. Alternativement, dans le cas de l'hypersomnie à long temps de sommeil, le sommeil de nuit doit durer objectivement plus de 10 heures (en polysomnographie, après un agenda de sommeil) ; si des tests itératifs d'endormissement restent réalisables 1 h 30 à 3 heures après le réveil de ce long sommeil, ils devraient indiquer une latence moyenne inférieure à 8 minutes. Enfin, une polysomnographie prolongée pendant 24 à 36 heures documente habituellement des durées de sommeil supérieures à 11-12 heures par 24 h. Le sommeil de nuit est normalement continu, peu fragmenté, avec une efficacité de sommeil élevée. La répartition des stades de sommeil est harmonieuse, ou comporterait dans quelques cas une augmentation du sommeil lent profond.

• Caractéristiques neurophysiologiques

Bove et coll. ont montré que la densité en fuseaux de sommeil et en complexes K dans le sommeil lent léger était plus élevée (Bove et coll., 1994), dans les 2 hémisphères cérébraux, durant toute la nuit chez des patients hypersomnolents (narcoleptiques et hypersomniaques idiopathiques : $6,0 \pm 2,6$ fuseaux par heure) que chez les témoins ($3,5 \pm 1,3$ fuseaux par heure), en particulier en fin de nuit ; les patients souffrant d'hypersomnie idiopathique ayant les valeurs les plus hautes ($6,8 \pm 2,5$ fuseaux par heure). A la recherche d'une explication pour les ivresses de sommeil des hypersomniaques, les auteurs suggèrent que le thalamus réticulaire, qui produit ces fuseaux et parallèlement empêche le système intralaminaire « d'éveil » de passer, ne soit trop actif en fin de nuit et gêne ainsi le réveil.

Sangal et Sangal ont montré que les patients souffrant d'hypersomnie idiopathique et de syndrome d'apnées du sommeil avaient une latence des potentiels P300, visuels et auditifs, allongée, et une amplitude du potentiel réduite, comparée aux témoins sains et aux narcoleptiques (Sangal et Sangal, 1995).

Vankova et coll. ont montré, par rapport à des sujets témoins, une augmentation de la densité des mouvements oculaires rapides pendant le sommeil paradoxal chez 10 patients avec hypersomnie idiopathique polysymptomatique (Vankova et coll., 2001). Cette augmentation se retrouvait également dans un groupe de 28 narcoleptiques.

Le tableau 3 montre que les TIRE ne sont pas toujours anormaux même si la majorité des études indique une latence moyenne d'endormissement au TIRE anormale secondaire au critère de recrutement appliqué, à savoir cette même latence inférieure à 8 ou 10 minutes.

 

Une étude sur 10 patients hypersomniaques s'est intéressée à la régulation homéostatique du sommeil (Sforza et coll., 2000). L'étude de l'activité spectrale EEG nocturne montre une diminution de la puissance spectrale des ondes lentes (0,75 – 4,5 Hz) par rapport à celle d'un groupe contrôle apparié (Figure 6). Ce constat était expliqué par une diminution des taux de sommeil lent profond ce qui indiquait une diminution de la pression de sommeil. En revanche, la dissipation des ondes lentes en fonction de l'avancée de la nuit persistait chez les hypersomniaques.

• Physiopathologie

La pathogenèse de l'hypersomnie idiopathique est inconnue. La rareté de cette maladie, associée à une fluctuation des critères lors de l'inclusion des patients dans les études, fait qu'il n'y a qu'un très faible nombre d'études sur cette pathologie, avec des résultats divergents d'une étude à l'autre.

Le système hypocrétinergique semble intact. Ainsi, les études de 12 patients japonais (Kanbayashi et coll., 2002), 7 patients français (Dauvilliers et coll., 2003), 5 patients suisses (Bassetti et coll., 2003) et 10 patients norvégiens (Heier et coll., 2007) indiquent toutes des taux d'hypocrétine dans le liquide céphalo-rachidien normaux. Un seul cas sur 36 patients américains comportait un taux d'hypocrétine dans le liquide céphalo-rachidien dans la zone grise de 100 à 200 pg/ml, alors que les sujets témoins sains avaient en moyenne des taux à 363 ± 16 pg/ml (Mignot et coll., 2002). Par contre, une étude espagnole montre 1 patient (sur un total de 6) avec un taux d'hypocrétine-1 inférieur à 110 pg/ml (Martinez-Rodriguez et coll., 2007), et une autre étude chez 6 patients avec hypersomnie idiopathique note des taux d'hypocrétine dans le liquide céphalo-rachidien inférieurs à ceux des témoins (210 ± 46 pg/ml, une valeur un peu basse par rapport aux autres groupes) et compris entre 50 et 86 pg/ml, c'est-à-dire très bas (Ebrahim et coll., 2003).

A l'exception de ce dernier travail, le système hypocrétinergique d'éveil ne semble pas déficient dans l'hypersomnie idiopathique, où la recherche d'une atteinte d'un autre système d'éveil proche, le système histaminergique. Les taux d'histamine ont récemment été dosés dans le liquide céphalo-rachidien de patients narcoleptiques et hypersomniaques (Kanbayashi et coll., 2009). Ces taux d'histamine sont très variables au sein des groupes avec de larges recouvrements : certains témoins (des malades neurologiques, ce qui n'est pas univoque) ont par exemple un taux d'histamine très bas. Cependant, le taux d'histamine dans le liquide céphalo-rachidien des patients atteints d'hypersomnie idiopathique (et des narcoleptiques) est en moyenne inférieur à celui des témoins. Ceci est surtout observé chez les patients non traités. Dans une autre série de patients (Nishino et coll., 2009) les sujets narcoleptiques déficients en hypocrétine ont des taux d'histamine plus bas que ceux qui ont une hypocrétine normale : ceci suggère que l'hypocrétine (déficente) ne stimule plus, en aval, les neurones histaminergiques. Comme l'histamine est une monoamine favorisant l'éveil qui diminue pendant le sommeil, il est suggéré que ces taux reflètent passivement la somnolence, ou qu'ils en sont le médiateur dans la narcolepsie (Scammell et Mochizuki, 2009). Il faut rappeler que si le dosage de l'histamine est très sensible, d'autres facteurs rendent son étude difficile : en particulier une contamination sanguine du liquide céphalo-rachidien (l'histamine est présente en grande quantité dans les mastocytes circulants), la variation de sécrétion de l'histamine au cours d'une journée ainsi que sa faible demi-vie. Comme cette baisse n'est pas retrouvée dans le syndrome d'apnées du sommeil avec hypersomnolence par déficit de sommeil, Kanbayashi et coll. suggèrent que le taux d'histamine du liquide céphalo-rachidien est un bio-marqueur indépendant de la déficience hypocrétinergique, mais reflétant le degré d'hypersomnolence par atteinte centrale des systèmes d'éveil (Kanbayashi et coll., 2009).

La diminution d'histamine dans le liquide céphalo-rachidien est une explication intéressante pour l'hypersomnie idiopathique car la plupart des patients souffrant de cette pathologie ont de grandes difficultés à se réveiller le matin. Or, une des anomalies les plus évidentes chez les souris déficientes en histamine est leur hypovigilance au commencement de leur période normale d'activité (Parmentier et coll., 2002). Par contre les souris chez lesquelles le gène de l'enzyme de synthèse de l'histamine a été invalidé n'ont pas d'excès de sommeil (voir plus loin, modèles animaux d'hypersomnie).

D'autres neurotransmetteurs ont été mesurés : la dopamine et l'acide indole-acétique étaient diminués dans le liquide céphalo-rachidien des sujets atteints d'hypersomnie idiopathique (Montplaisir et coll., 1982). Par contre, les taux des métabolites de la dopamine (DOPAC), de la sérotonine (5-HIAA), de la noradrénaline (MHPG) et de l'adrénaline (HVA) étaient les mêmes chez 12 sujets hypersomniaques, comparés aux volontaires sains et aux narcoleptiques (Faull et coll., 1986). Cependant, les taux de ces 4 métabolites étaient corrélés entre eux chez le volontaire sain, mais celui du MHPG ne l'était pas chez l'hypersomniaque (Faull et coll., 1989), suggérant une possible réduction relative (et non absolue) de la sécrétion de noradrénaline, comparée à celles de dopamine, sérotonine et adrénaline. Les autres systèmes d'éveil ont été peu étudiés dans l'hypersomnie idiopathique et il n'y a pas eu, à notre connaissance, d'étude neuropathologique de cerveau de malades. L'analyse Elisa du sérum de patients avec hypersomnie idiopathique montre un taux normal d'anticorps anti Trib-2 (Cvetkovic-Lopes et coll., 2010).

En ce qui concerne le système circadien dans l'hypersomnie idiopathique, il a été étudié que chez 15 patients : il a été mis en évidence l'existence d'un retard et d'un allongement de la phase de sécrétion circadienne de la mélatonine chez 15 hypersomniaques de forme polysymptomatique (Nevsimalova et coll., 2000). La sécrétion de mélatonine était globalement prolongée avec une augmentation vespérale retardée de deux heures et une décroissance matinale retardée de trois heures, tandis que l'augmentation matinale de la sécrétion de cortisol était retardée d'une heure (Figure 7).

• Marqueurs HLA et génétique

Dans les années 1972 et 1980, les premiers travaux soulignent le caractère souvent familial de l'hypersomnie idiopathique (Nevsimalova et Roth, 1972). Cependant, la limite de ces études est l'absence d'enregistrement des parents somnolents du sujet index, avec le problème important du diagnostic différentiel, en particulier des troubles respiratoires nocturnes. Plus tard, Billiard et Dauvilliers ont identifié une histoire familiale d'hypersomnolence chez 40 % (10 patients sur 25) des hypersomniaques de forme polysymptomatique et chez 30 % (3 patients sur 10) de forme monosymptomatique (Billiard et Dauvilliers, 2001). Il a été retrouvé également 4 cas d'hypersomniaques présentant dans leur famille un cas de narcolepsie (Bassetti et Aldrich, 1997 ; Billiard et Dauvilliers, 2001).

Diverses études portant sur les marqueurs HLA spécifiques ont montré des résultats discordants. D'un côté, une association au groupe HLA Cw2 chez 22,2 % des patients (contre 5,7 % des témoins) et au groupe HLA DR5 chez 38,8 % des 10 patients (mais seulement 14,6 % des témoins) a été montrée (Poirier et coll., 1986). Par contre, il n'y avait aucune différence dans la distribution des antigènes HLA chez 41 sujets atteints d'hypersomnie essentielle (Honda et coll., 1986b) et une diminution du groupe HLA Cw3 chez 16 sujets japonais atteints d'hypersomnie idiopathique (Honda et Honda, 1998).

Concernant l'allèle HLA DQB1*0602, sa fréquence est très variable selon les études, depuis 7 % (Sasai et coll., 2009), 18 % (Anderson et coll., 2007) jusqu'à 43 % (Coelho et coll., 2009), 50 % (Martinez-Rodriguez et coll., 2007) et 52 % (Mignot et coll., 2002) ; elle est donc similaire à celle de la population générale qui est de 22 % chez les caucasiens, mais inférieure à celle des narcoleptiques bien qu'une étude brésilienne ait montré une fréquence non différente (peut être par manque de puissance à cause d'un petit groupe de patients hypersomniaques) de cet allèle chez les narcoleptiques et les patients avec hypersomnie idiopathique (Coelho et coll., 2009).

Deux études se sont intéressées aux SNP (single-nucleotide polymorphism) dans l'hypersomnie essentielle, terme utilisé par les chercheurs japonais, qui regroupe l'hypersomnie idiopathique et la narcolepsie sans cataplexie dont la somnolence s'améliore habituellement après de courtes siestes. Le SNP rs5770917 localisé entre CPT1B et CHKB est associé à l'hypersomnie essentielle (Miyagawa et coll., 2009). Le SNP rs1154155 localisé dans le récepteur alpha des cellules T (TCRA) n'est pas associé à l'hypersomnie idiopathique, mais à la présence du génotype HLA DQB1*0602 (Miyagawa et coll., 2010).

L'analyse sérique du taux d'IgG dans l'hypersomnie idiopathique avec long temps de sommeil montre une augmentation du taux d'IgG par rapport à des témoins avec un taux d'IgG 3 et 4 élevé mais un taux bas d'IgG 2 ainsi qu'un déséquilibre entre les taux d'IgG1 et d'IgG2 (Tanaka et Honda, 2010).

• Modèles animaux de l'hypersomnie idiopathique

Chez le chat, après destruction des neurones noradrénergiques du tiers rostral du complexe du locus coeruleus ou du faisceau noradrénergique au niveau du pont, on observe une augmentation harmonieuse prolongée dans le temps du sommeil lent et du sommeil paradoxal évocatrice d'une hypersomnie idiopathique (Petitjean et coll., 1975).

Les lésions des neurones dopaminergiques de la substance grise périaqueducule ventrale provoquent une augmentation de 20 % du temps de sommeil total chez des rats, avec une distribution harmonieuse du sommeil lent et paradoxal (Lu et coll., 2006). Chez le chat, une inhibition de cette zone avec du muscimol (un agoniste GABAa) entraîne une hypersomnie transitoire avec une augmentation du sommeil paradoxal allant jusqu'à 400 % (Sastre et coll., 1996).

Les souris présentant un déficit cérébral en histamine (par invalidation du gène de l'histidine décarboxylase) ont une durée normale de sommeil (qui occupe 57 % du temps) par rapport aux souches sauvages. En revanche, on note qu'elles sont moins stimulées par des défis comportementaux tels l'extinction de la lumière ou un nouvel environnement (Parmentier et coll., 2002). Cependant une étude d'une famille atteinte du syndrome de la Tourette (Ercan-Sencicek et coll., 2010) a montré la présence d'une mutation fonctionnelle au niveau du gène codant pour la L-histidine décarboxylase qui est l'enzyme limitante de la synthèse d'histamine. Mais les patients atteints de ce syndrome caractérisé par des tics moteurs et vocaux, ne présentent ni hypersomnie ni somnolence diurne excessive ; par contre on retrouve des problèmes d'attention et d'hyperactivité. Chez l'homme la diminution de synthèse d'histamine ne semble donc pas provoquer de symptômes spécifiques de l'hypersomnie idiopathique.

L'injection de muscimol dans la partie ventrale de l'hypothalamus postérieur du chat induit une hypersomnie transitoire avec un excès de sommeil lent profond (Lin et coll., 1989).

D'autres facteurs inducteurs de sommeil incluant le DSIP (delta sleep inducing peptid) et l'adénosine augmentent transitoirement le sommeil lent profond.

Dans le modèle hypocrétine/ataxin-3 (Hara et coll., 2001) les souris narcoleptiques présentent un temps de sommeil de 823 minutes sur 24 heures ; celui-ci est similaire à celui des souris sauvages. Elles n'ont donc pas d'excès de sommeil.

• Traitements

La cause de la maladie étant inconnue, le traitement est uniquement symptomatique. Les stimulants de l'éveil sont les mêmes que ceux utilisés contre la somnolence narcoleptique : modafinil, précurseurs de l'amphétamine de type méthylphénidate, mazindole et amphétamines. Le résultat des traitements est variable selon les études avec une bonne réponse aux traitements variant de 61 % à 92 % (Bastuji et Jouvett, 1986 ; Anderson et coll., 2007 ; Ali et coll., 2009).

c. Formes frontières L'isolement diagnostique de l'hypersomnie idiopathique à temps de sommeil normal

est récent. Ces patients n'ont pas été contrastés, autrement que par cette définition du temps de sommeil nocturne, sur le plan clinique et électrophysiologique. En termes de critère diagnostique, la narcolepsie sans cataplexie ne diffère de l'hypersomnie idiopathique sans allongement du temps de sommeil que par la présence d'endormissements en sommeil paradoxal. Les deux maladies, chacune de définition récente (2005) n'ont cependant pas été comparées sur d'autres aspects, tels que les aspects irrépressibles et réparateurs des accès de sommeil diurnes, ou le profil phénotypique des patients. Dans l'expérience des cliniciens de notre laboratoire de sommeil, il existe aussi des patients narcoleptiques qui ont un sommeil de nuit allongé. Tout ceci suggère qu'il puisse exister un continuum entre les formes extrêmes ; ceci sera d'autant plus masqué que les études seront spécifiques d'une forme extrême. Une partie de notre thèse évaluera les différences entre hypersomnie à temps de sommeil normal ou allongé, une autre partie évaluera la composante hypersomniaque (au sens d'excès de sommeil) chez certains narcoleptiques.

Méthodes : I. Patients et sujets témoins. Lieu de recherche et bassin de recrutement Toute cette étude a été réalisée dans l'unité des pathologies du sommeil de l'hôpital Pitié Salpêtrière, dirigée par le Dr Isabelle Arnulf, qui comprend un recrutement égal de pathologies respiratoires et neurologiques du sommeil (pas de prise en charge des insomnies non organiques). Tous les patients y sont admis depuis 2000 sur demande écrite d'un médecin (pas d'entrée directe, pas de consultation directe), après étude de cette demande par un médecin sénior du service. Les médecins qui réfèrent les patients sont soit des généralistes, soit des spécialistes, libéraux ou hospitaliers, soit les centres de sommeil d'unités à orientation plus respiratoires, y compris des centres de compétence nationaux. Cette unité des pathologies du sommeil inclue depuis 2006 le Centre de Référence National Maladie Rare pour la narcolepsie, l'hypersomnie et le syndrome de Kleine-Levin (coordination Pr Yves Dauvilliers, CHU de Montpellier), avec un recrutement orienté vers ces pathologies centrales de l'éveil. Elle prend en charge 1900 patients en hospitalisation par an et 5000 consultants annuels. Cette configuration biaise le recrutement en faveur de pathologies neurologiques, parfois sévères, et de comorbidités, telles que la somnolence résiduelle sous pression positive ou les hypersomnies secondaires à des maladies neurodégénératives. Toutes les études concernent des sujets provenant de ce centre de recrutement. Il est donc possible, dans les études de cette thèse, que les patients soient à des stades de maladie plus sévères que dans d'autres populations hospitalières. Une base de données diagnostique simplifiée propre à l'unité et tenue par une secrétaire permet d'identifier par année la nature et le nombre de diagnostics neurologiques chez les patients hospitalisés dans l'unité. Il n'y a par contre pas de base de données diagnostique pour les patients suivis en consultation.

2. Critères d'inclusion Les patients étaient recrutés prospectivement, selon les articles, entre 2005 et 2008. Les critères d'inclusion et de non-inclusion des patients sont indiqués dans chaque article, et correspondent généralement aux critères diagnostiques des pathologies du sommeil de la classification internationale des pathologies du sommeil révisée de 2005. Chaque patient inclus dans nos études a bénéficié au préalable d'un diagnostic clinique et neurophysiologique de sa pathologie du sommeil par un neurologue spécialiste du sommeil ayant une expérience clinique dans ce domaine depuis 15 à 30 ans. Les patients y sont ensuite régulièrement suivis : nous avons accédé à toutes les données cliniques du dossier médical des patients. Les sujets inclus dans nos études ont bénéficié d'un entretien clinique standardisé, comportant leurs antécédents médicaux personnels et familiaux, leur mode de vie, leur sommeil et leur somnolence (score d'Epworth, critères du syndrome des jambes sans repos, insomnie, aspects psychologiques).

Les sujets contrôles ont été recrutés directement pour notre étude par voie publique (annonces, posters dans les écoles, infirmiers, de kinésithérapeutes, de l'université, bouche à oreille, partage de fichiers volontaires sains âgés avec le Centre d'Investigation Clinique de l'Hôpital Saint-Antoine). Ils ont tous bénéficiés des mêmes conditions d'inclusion : un pré-recrutement téléphonique puis face-à-face. Ceux qui ont été hospitalisés pour établir les données contrôles du bilan de sommeil de 48 heures (dans les 4 articles) ont été indemnisés de 300 euros. Ils ont été appariés en âge et en sexe avec les sujets de chaque étude, ce qui nous a conduits à recruter à la fois des sujets jeunes (les hypersomniaques et les narcoleptiques ayant en moyenne 30 ans) et des sujets âgés (les patients apnéiques avec somnolence résiduelles ayant en moyenne 61 ans).

3. Aspects éthiques et réglementaires Tous les participants à ces études ont été informés face-à-face des buts des études, et leur consentement signé a été recueilli. Les études ont été réalisées conformément à la législation en vigueur en France à ce moment-là en France (elle a juste changé au cours de cette thèse) : recueil simple de consentement écrit pour les soins courants aux patients (autorisation de saisir sur un fichier protégé et anonymisé les données de leurs questionnaires et leurs données cliniques, biologiques et neurophysiologiques), promoteur (association pour le développement de la recherche en pneumologie), avis du comité de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicales de France-VI, déclaration à l'AFSAPS et assurance pour les études avec témoins sains. La base de données a été déclarée à la Commission Nationale Informatique et Libertés par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

II. Méthodes d'évaluation Clinique. 1. Entretien diagnostique Comme indiqué auparavant, chaque patient hypersomniaque inclus dans nos études a bénéficié au préalable d'un diagnostic clinique et neurophysiologique de sa pathologie du sommeil établi par un neurologue spécialiste du sommeil ayant une expérience clinique dans ce domaine depuis 15 à 30 ans, à l'issue d'un entretien médical face-à-face (antécédents médicaux, chirurgicaux et obstétricaux, facteurs de risque cardiovasculaires profession, mode de vie, anamnèse, symptômes, qualité, quantité et horaires de sommeil, médicaments, examen physique) et de la réalisation d'un bilan en hospitalisation de 48 heures comportant une polysomnographie nocturne (capteurs neurologiques, respiratoires et jambiers systématiques), des tests itératifs d'endormissement et un enregistrement continu de 24 heures (voir

plus loin). Tous les patients avec hypersomnie idiopathique ou somnolence résiduelle sous pression positive continue ont bénéficié au préalable d'une IRM encéphalique pour éliminer les causes lésionnelles d'hypersomnie.

2. Les échelles d'auto-évaluation. En 2005-2006 nous avons construit un questionnaire détaillé sur les symptômes de l'hypersomnie comprenant différentes échelles existantes d'auto-évaluation et nos propres questions.

A. L'échelle de somnolence d'Epworth Elle évaluait subjectivement la tendance à s'assoupir dans 8 situations différentes passives et actives de la vie quotidienne (Johns, 1991). Le questionnaire demandait de noter sur une échelle de 0 à 3 la probabilité de s'assoupir dans la situation présentée, 3 représentant une forte probabilité de s'endormir. Le résultat de cette échelle était la somme des 8 questions, s'étendant de 0 à 24.

B. L'échelle de sévérité de la fatigue Cette échelle (Krupp et coll., 1989) comportait 9 questions évaluant le retentissement de la fatigue sur divers aspects fonctionnels et comportementaux de la vie quotidienne. Elle donnait une mesure subjective de la fatigue diurne qui était indépendante de la somnolence diurne et de la dépression. Chaque réponse était notée de 1 à 7 et le total des réponses reflétait l'intensité de la fatigue.

C. L'échelle de fatigue de Pichot Cette échelle (Pichot et Brun, 1984) comportait 8 questions évaluant la fatigue. Elle donnait une mesure subjective de la fatigue diurne qui était indépendante de la somnolence diurne et de la dépression. Chaque réponse était notée de 1 à 5 et le total des réponses reflétait l'intensité de la fatigue.

D. L'échelle de fatigue FIS Cette échelle (Fisk et coll., 1994) comportait 40 questions. Elle donnait une mesure subjective de la fatigue diurne qui était indépendante de la somnolence diurne et de la dépression. Chaque réponse était notée de 1 à 5 et le total des réponses reflétait l'intensité de la fatigue.

E. L'échelle de typologie circadienne de Horne et Ostberg Cette échelle (Horne et Ostberg, 1976) avait pour objectif de mesurer la typologie circadienne (matinalité/vespéralité). Elle comprenait 19 questions, dont la somme des réponses (cotées chacune de 0 à 5 ou 6) indiquait si les patients étaient du matin (score inférieur à 42), neutres (de 42 à 58 inclus) ou du soir (score supérieur à 58).

F. L'échelle d'anxiété et de dépression HADS Cette échelle (Zigmond et Snaith, 1983) était un outil utilisable en population générale ; elle mesurait les manifestations d'anxiété et de dépression et leur sévérité. Cet auto-questionnaire comprenait 7 questions relatives à l'humeur et 7 questions relatives à l'anxiété. Le score d'anxiété variait de 0 à 21 et était considéré comme anormal à partir de 11. Le score de dépression variait de 0 à 21 et était considéré comme anormal à partir de 11.

G. L'échelle de dépression BDI Cette échelle (Beck et coll., 1996) était un questionnaire d'auto-évaluation composé de 21 items destinés à mettre en évidence la présence et la sévérité des symptômes dépressifs chez des sujets à partir de 16 ans. Les items correspondaient aux critères du manuel de diagnostic et de statistique des troubles mentaux (American Psychiatric Association, 1994). À chaque fois, le sujet devait répondre en fonction de la phrase qui lui correspond le mieux. Par exemple, il devait choisir entre « je ne me sens pas triste », « je me sens très souvent triste », « je suis tout le temps triste » et « je suis si triste ou si malheureux(se) que ce n'est pas supportable ». La première expression était cotée 0, et la dernière était cotée 3. On obtenait un score compris entre 0 et 63. Le seuil pathologique était de 21. Il existait également un sous-score cognitif défini par les 13 premières questions portant sur l'humeur, la culpabilité, la tristesse et le désespoir, et un sous-score somatique où étaient regroupées les 8 dernières questions incluant la fatigue, l'irritabilité, les problèmes de sommeil, les difficultés de concentration et la baisse de libido.

H. L'échelle d'apathie Cette échelle (Starkstein et coll., 1992) comportait 14 questions (cotées chacune de 0 à 3) sur le degré de motivation et permettait d'obtenir un score d'apathie variant de 0 à 42. Le score considéré comme seuil pathologique était de 16.

I. L'échelle d'attention et d'hyperactivité pour adulte Cette échelle (Conners et coll., 1999) comportait 26 questions (cotées chacune de 0 à 3). Elle permettait de donner un score général reflétant l'hyperactivité et les problèmes attentionnels. Mais on calculait également 4 sous-scores reflétant les dimensions suivantes : inattention, hyperactivité, impulsivité, et l'idée qu'une personne se fait elle-même (self-concept).

3. Questionnaire original détaillé Les tests validés n'étant pas suffisants pour décrire les symptômes et trouver de nouvelles pistes de recherche, nous avons réalisé un questionnaire incluant des questions très précises sur tout ce que nous avons déjà récolté par interrogatoire de patients atteints d'hypersomnie idiopathique. Ce questionnaire contenait à la fois des questions à choix multiples et des questions à réponse libre. Les sujets abordés étaient : la production de sommeil, la nuit et en journée et leur effet ; le réveil avec l'inertie et l'ivresse de sommeil ; la somnolence au cours de la journée ; la fluctuation de la vigilance ; les effets de l'environnement tels que la lumière, le bruit, etc.

4. Tests neuropsychologiques A. Le test de mémoire verbale indicé de Grober & Buschke Ce test neuropsychologique (Grober et Buschke, 1987) évaluait la mémoire épisodique verbale et plus précisément les différents processus mnésiques mis en jeu : encodage, stockage, consolidation, récupération, mise en place de stratégie de recherche active en mémoire. Il s'agissait de faire apprendre aux patients 16 mots, de catégories sémantiques différentes, présentés successivement par 4 sur des planches. Celles-ci étaient présentées successivement au patient afin de lui permettre un encodage visuo-verbal. Pour chaque planche, l'encodage des mots était suivi d'un rappel immédiat, auquel succédaient 3 séries de rappels : libres puis indicés par la catégorie sémantique, permettant d'évaluer le stockage.

Le sujet était ensuite soumis à une épreuve de reconnaissance (premier niveau de mémorisation) puis, après un délai de 30 minutes, il effectuait un rappel différé (Consolidation). Ce test donnait un score de rappel libre (encodage et

stockage), un score de rappel total et un indice de récupération, et le nombre d'intrusions.

B. Le test de mémoire visuo spatiale de la figure complexe de Rey Ce deuxième test neuropsychologique (Osterrieth, 1944) évaluait la mémoire épisodique visuelle. Le modèle de la figure complexe de Rey était présenté au participant avec la consigne de la copier. Lors de cette copie, nous donnions au sujet différentes couleurs, afin de pouvoir évaluer sa stratégie de copie sous forme d'une mesure qualitative (entre 1 et 5 ; 1 étant la meilleure stratégie). Une deuxième phase était la réalisation du dessin de mémoire. Les différents éléments du dessin étaient évalués un par un avec pour critère leur présence, leur position et leur exactitude. On en déduisait pour chaque élément une note de 0 à 2 ce qui formait au total un score compris entre 0 et 36. On avait donc un score de copie évaluant la capacité visuo-spatiale (seuil pathologique : 29), un score de rappel évaluant la mémoire épisodique visuelle (seuil pathologique : 15) et un nombre reflétant sa stratégie de copie (la capacité visuo-constructrice). Nous avons calculé un pourcentage de rétention selon la formule suivante : % de rétention = score en rappel / score en copie

C. Le test d'attention de Stroop Ce test neuropsychologique (Stroop, 1935) permettait d'évaluer les capacités d'attention focalisée et d'inhibition. Le premier étant un processus sous-cortical, le deuxième frontal. Cette épreuve reposait sur le phénomène d'interférence entre les processus de dénomination de couleurs et de lecture des noms de couleurs. Il mettait en évidence une augmentation du temps de réaction dans une situation où le sujet devait inhiber une conduite prévalente. Il comportait 3 étapes associées à la présentation d'une planche spécifique comprenant 50 stimuli répartis en 5 colonnes. Dans la première partie du test, la lecture, le sujet doit lire le plus rapidement possible une liste verbale de nom de couleurs. Dans la deuxième partie du test, la dénomination, le sujet doit nommer le plus rapidement possible la couleur d'une série de rectangles colorés. Dans la troisième partie, l'interférence, le sujet doit nommer le plus rapidement possible les couleurs dans lesquelles sont écrits les mots, alors que ces mots sont des noms verbaux d'autres couleurs. On enregistrait les temps mis pour dénommer la totalité des items de chaque partie, ainsi que le nombre d'erreurs corrigées et non corrigées. On calculait le temps d'interférence, l'indice d'interférence et l'interférence pondérée. L'interférence était le rapport entre le temps de lecture des listes à interférence et le temps des listes de contrôle, qui est ensuite pondéré par le nombre d'erreurs non corrigées des sujets.

III. Approche neurophysiologique Tous les patients et les contrôles ont bénéficié d'un bilan de 48 heures en hospitalisation, qui comportait successivement une nuit de polysomnographie, des tests itératifs de latence d'endormissement, puis un enregistrement continu de sommeil pendant 24 heures ad libitum. Tous les patients ventilés ont conservé leur masque de ventilation et l'application d'une pression positive continue à travers ce masque pendant tous les examens neurophysiologiques, y compris les tests itératifs de latence d'endormissement et l'enregistrement continu de 24 heures.

1. Enregistrement polysomnographique Les patients ont bénéficié d'un bilan de sommeil de 48 heures dans le laboratoire. Une polysomnographie nocturne initiale (Nuit 1) comprenait l'enregistrement de données neurophysiologiques, telles que l'électroencéphalogramme (Fp1-A2, C3-A2, C3-O2, selon la méthode 10/20 de Jaspers), l'électro-oculogramme (épicanthes supérieur gauche et inférieur droit, référencés en A2), l'électromyogramme de surface du muscle mentonnier et des deux muscles jambiers antérieurs et des mesures respiratoires, comportant la mesure de la pression nasale, des sons trachéaux par microphone trachéal, des efforts respiratoires par jauges de contention thoracique et abdominale, de la saturation transcutanée en oxygène, de l'électrocardiographie DII et de la position du dormeur. Pour les patients sous pression positive, la mesure de pression était placée entre le masque et le tuyau de ventilation.

2. Le test itératif de latence d'endormissement Après une polysomnographie nocturne initiale (nuit 1), les patients et les contrôles étaient réveillés à 6 h 30 le lendemain afin d'effectuer le test itératif de latence d'endormissement (TILE). Il s'agissait d'un test d'évaluation de la somnolence au long de la journée. Ce test était effectué à 8 heures, 10 heures, 12 heures, 14 heures et 16 heures. Les patients étaient allongés dans leur lit, dans l'obscurité, et recevaient la consigne de ne pas résister au sommeil. Ce test durait de 20 min (si pas d'endormissement) à 34 minutes (soit un maximum de 15 min après l'endormissement) au bout desquelles les patients étaient réveillés et reprenaient une activité calme. La latence d'endormissement de chaque test était le délai entre l'extinction des lumières et la première époque de sommeil, que ce soit du stade N1, N2, N3 ou du sommeil paradoxal. La latence moyenne d'endormissement aux 5 tests était calculée en insérant 20 min dans le calcul de la moyenne si le sujet ne s'était pas endormi. Une latence moyenne inférieure à 8 min était considérée comme anormale.

3. L'enregistrement continu de 24 heures Après les tests itératifs de latence d'endormissement, les patients, après le repas du soir, étaient invités à dormir dès qu'ils le souhaitaient et n'étaient pas réveillés le lendemain matin. Après leur réveil, ils étaient invités à redormir s'ils en ressentaient le besoin le matin, puis à faire une sieste l'après-midi. La durée totale de ce sommeil ad libitum était calculée depuis l'endormissement le soir précédent jusqu'à la fin d'après-midi à 17 heures (soit un peu moins de 24 heures continues). Le sujet conservait sa montre et les volets étaient ouverts pour le petit déjeuner et le déjeuner, puis fermés pour les siestes du matin et de l'après midi.

La première nuit servait à habituer les patients aux conditions d'enregistrement en laboratoire de sommeil et à détecter les troubles respiratoires du sommeil ainsi que les mouvements périodiques de jambes. Elle servait aussi à valider les résultats du TILE : 6 heures minimum de sommeil préalable sont nécessaires pour juger de la somnolence diurne (American Academy of Sleep Medicine, 2005). La deuxième nuit et la journée continue servaient à estimer le

temps de sommeil total ad libitum sur 24 heures.

4. Interprétation de l'enregistrement polysomnographique Elle était réalisée manuellement par époques de 20 secondes en utilisant les critères internationaux pour identifier les stades de sommeil (Rechtschaffen et Kales, 1968), les microéveils (American Sleep Disorders Association, 1992), les événements respiratoires (American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999) et les mouvements périodiques de jambe (Coleman, 1982). Plus particulièrement, les hypopnées étaient définies comme une réduction du signal de pression nasale de plus de 50 % durant plus de 10 secondes, associée à un microéveil ou à une désaturation en oxygène de plus de 3 % par rapport à la valeur précédant l'événement respiratoire. Les limitations de débit étaient quantifiées dans le compte total des hypopnées par un aspect en plateau du signal inspiratoire de pression nasale, suivies d'un microéveil.

Pour chaque nuit ainsi que pour la journée continue étaient calculées les valeurs suivantes :

- le temps total de sommeil correspondant au temps réellement dormi (stades 1, 2, 3, 4, sommeil paradoxal) entre l'extinction des lumières et le réveil final.
- La période totale de sommeil (temps passé entre l'endormissement et le réveil final ; ce temps comporte le sommeil total et les éveils intra-sommeil).
- L'efficacité du sommeil définie par le rapport du temps total de sommeil sur la période totale de sommeil.
- La durée des différents stades de sommeil et leur pourcentage par rapport au temps de sommeil total.
- Les index des événements phasiques : l'index de fragmentation représentait le nombre d'éveils (supérieurs à 15 secondes) et de microéveils (3 à 15 secondes) par heure de sommeil ; l'index d'apnées-hypopnées représentait le nombre d'événements respiratoires par heure de sommeil et l'index horaire de mouvements périodiques des jambes comptabilisait les mouvements dont l'intervalle était de 5 à 90 secondes.
- La latence d'endormissement définie par le temps écoulé entre l'extinction des lumières et la première époque de sommeil.
- La latence du sommeil paradoxal définie par le temps écoulé entre la première époque de sommeil (stade 1 ou 2) et la première époque de sommeil paradoxal ; si celle-ci était inférieure à 15 minutes, elle était appelée endormissement en sommeil paradoxal.

La latence moyenne d'endormissement au TILE était la moyenne des 5 latences d'endormissement diurnes ; si le patient ne s'était pas endormi à un test, le chiffre de 20 minutes était inclus dans ce calcul. La valeur normale était supérieure à 8 minutes (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

Nous avons recherché sur les hypnogrammes de tous les patients la présence (inhabituelle) de sommeil lent profond lors du dernier cycle de sommeil et après 7 heures. Nous souhaitions corrélérer cette donnée avec le symptôme d'ivresse de sommeil (sensation de grande difficulté à se réveiller le matin avec la nécessité de plusieurs réveillés).

 

IV. Approche biologique 1. Le génotypage HLA à partir d'une prise veineuse, deux loci HLA ont été phénotypés : le locus DRB1* et celui DQB1* (Pr. Debré, Service d'Immunologie Cellulaire et Tissulaire ; GHPS). Nous avons noté la présence de l'allèle HLA DQB1*0602 sur un des deux allèles. En effet, cette présence est constatée dans la majorité des cas de narcolepsie avec cataplexie (voir la partie narcolepsie). Nous avons également réparti les allèles HLA DRB1* et DQB1* selon leur classe de basse résolution.

2. Le ferritine sérique Nous avons mesuré le taux de ferritine dans le sérum à partir de la ponction veineuse réalisée en même temps que la recherche du génotypage HLA. Ce dosage a été effectué à la Fédération de biochimie (GHPS) par la méthode Elecsys Enzymun-Test; Roche Diagnostics, Meylan, France. Nous avons centrifugé le sang, extrait et conservé un aliquot sérique en sérothèque à moins 80°C.

V. Gestion des données Toutes les données collectées ont été saisies et regroupées dans une base de données Access 2007 (Microsoft) déclarée auprès de la CNIL. Cette approche assez délicate à mettre en place, notamment par la nécessité de construction de la base de données, a permis d'une part d'éviter les multiples documents Excel mais surtout de permettre le contrôle des patients inclus dans chaque étude et d'éviter les doublons pouvant par exemple créer des incohérences entre deux tableaux Excel.

 

VI. Statistiques Les résultats ont été calculés par accès direct des programmes de statistiques (Statistica 7.1 puis 8.0 StatSoft Inc, Tulsa, OK) aux données de la base Access. Ainsi il n'y pas eu de transfert de données vers les logiciels de statistiques ce qui élimine les erreurs liées à ce type de manipulation. De plus cette méthode permettait de s'assurer que les données étaient à jour.

Pour les variables numériques, quand la distribution des variables suivait la loi normale, et que les groupes comportaient chacun plus de 30 sujets, nous avons comparé les valeurs inter-groupes par analyse de variance. Quand les groupes comportaient moins de 30 sujets, par test de t de Student. Le coefficient de corrélation entre deux variables numériques était calculé, selon le coefficient de Pearson. Quand la distribution de variables n'était pas gaussienne, nous avons appliqué des comparaisons non paramétriques.

Pour les variables catégorielles, nous avons appliqué des tests de chi-2. Si un des effectifs de tableaux de contingence était inférieur à 5, nous avons appliqué la correction de Yates.

Les différences inter-groupes étaient considérées comme significatives si leur probabilité d'exister par hasard était inférieure à 5 %. Pour limiter le risque de trouver par hasard des différences significatives lors de comparaisons multiple (par exemple plus de 20 comparaisons ou lors de comparaisons deux à deux après analyse de variance), nous avons appliqué un seuil plus bas de significativité, à 1 %. Suite de la thèse