



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Reproductibilité du diagnostic de narcolepsies et d'hypersomnie  
idiopathique par polysomnographie et tests itératifs des latences  
d'endormissement**

Présentée et soutenue publiquement le 1<sup>er</sup> juin 2018 à 16 heures  
au Pôle Recherche  
**Par Lise Lanvin**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Florence Pasquier**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Régis Bordet**

**Madame le Professeur Christelle Charley Monaca**

**(Co-directrice de Thèse)**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Mathilde Flamand**

---

## **AVERTISSEMENT**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## **LISTE DES ABBREVIATIONS**

EEG	Electroencéphalogramme
HI	Hypersomnie idiopathique
IAH	Index apnée-hypopnée
LCS	Liquide cérébro-spinal
LME	Latence moyenne d'endormissement
NT1	Narcolepsie de type 1
NT2	Narcolepsie de type 2
PSG	Polysomnographie
REM	Sommeil paradoxal (rapid eye movement sleep)
SAS	Syndrome d'apnée du sommeil
SDE	Somnolence diurne excessive
Stade N1	Sommeil lent léger de stade 1
Stade N2	Sommeil lent léger de stade 2
Stade N3	Sommeil lent profond
TILE	Tests itératifs des latences d'endormissement

## TABLE DES MATIERES

RESUME.....	2
INTRODUCTION.....	3
OBJECTIFS .....	11
METHODOLOGIE.....	12
1. Participants .....	12
2. Procédure expérimentale .....	12
2.1. Interrogatoire.....	13
2.2. Etude du sommeil .....	14
2.2.1. Polysomnographie.....	14
2.2.2. Tests itératifs des latences d'endormissement .....	15
2.3. Prélèvements biologiques .....	17
ANALYSES STATISTIQUES .....	18
RESULTATS.....	19
1. Patients .....	19
2. Test-retest .....	19
DISCUSSION.....	27
CONCLUSION .....	31
PERSPECTIVES.....	32
REFERENCES .....	33
ANNEXES.....	35

## RESUME

**CONTEXTE.** Les diagnostics de narcolepsie de types 1 (NT1) et 2 (NT2) et d'hypersomnie idiopathique (HI) reposent principalement sur l'association de tests itératifs des latences d'endormissement (TILE) et d'une polysomnographie (PSG). Plusieurs études ont montré une fiabilité test-retest faible pour la NT2 et l'HI. Ces travaux ont été réalisés de façon rétrospective.

**OBJECTIF.** Evaluer de façon prospective la fiabilité test-retest de l'association PSG et TILE dans le diagnostic d'HI et de NT2.

**METHODE.** Dans cette étude menée au CHRU de Lille, tous les patients présentant une NT2 et une HI revus en consultation se voyaient proposer un contrôle des TILE et de la PSG, afin de vérifier le diagnostic initial, en suivant les critères de l'ICSD-3. Les patients ayant un premier enregistrement douteux avec une somnolence persistante étaient également inclus, ainsi que les patients présentant une NT1 bénéficiant d'un second enregistrement. Les traitements psychostimulants étaient arrêtés au moins 7 jours avant l'enregistrement.

**RESULTATS.** 21 patients ont été inclus. Le diagnostic initial était : NT2 (n=9 soit 43%), HI (n=5 soit 24%), NT1 (n=3 soit 14%), absence de diagnostic initial ou diagnostic douteux (n=4 soit 19%). L'âge médian au diagnostic initial était de  $24 \pm 8,14$  ans. Le délai médian entre les 2 enregistrements était de  $33 \pm 25,53$  mois. La fiabilité test-retest était de 100% (n=3) pour la NT1, 11% (n=1) pour la NT2, 75% (n=3) pour l'HI. Tous les patients ayant un premier enregistrement négatif se voyaient diagnostiquer une hypersomnie centrale. Les patients au diagnostic récusé de NT2 avaient un second enregistrement normal (n=6 soit 67%) ou en faveur d'une HI (n=2 soit 22%). La fiabilité test-retest de l'HI était plus importante dans l'HI à temps de sommeil allongé (100% soit n=3) que dans l'HI diagnostiquée sur la LME aux TILE (0%).

**CONCLUSION.** La fiabilité test-retest par PSG et TILE dans la NT1 est forte. Celle de l'HI est variable, plus faible dans le cas de l'HI sans temps de sommeil allongé. Le diagnostic le moins reproductible est celui de NT2, posant la question de l'authenticité de cette maladie qui semble plutôt correspondre à un syndrome. Cette étude prospective conforte les résultats des études rétrospectives antérieures. Elle justifie le fait d'expliquer au patient dès le diagnostic initial l'intérêt de contrôler les enregistrements à plusieurs années, en insistant sur la possibilité d'une évolution favorable.

## INTRODUCTION

La somnolence diurne excessive (SDE), définie par des épisodes quotidiens de besoin irrépressible de dormir ou des accès de sommeil, est un problème de santé publique. Il s'agit de la première cause d'accidents de la route, également à l'origine d'une diminution de la qualité de vie, de difficultés professionnelles et scolaires et d'accidents domestiques. Elle est également associée à une augmentation du risque cardiovasculaire.

La SDE peut être évaluée de façon subjective par l'échelle d'Epworth (**Annexe 1**), une autoévaluation en 8 questions, considérée comme anormale si son résultat est strictement supérieur à 10. De façon plus objective, elle peut être évaluée par des tests itératifs des latences d'endormissement (TILE). Les TILE servent à mesurer la tendance diurne à s'endormir en condition de sommeil, à horaires fixes. Ces tests sont basés sur le postulat qu'un patient somnolent s'endormira plus vite qu'un patient non somnolent. La latence d'endormissement correspond au temps écoulé entre l'extinction de la lumière et la première époque de n'importe quel stade de sommeil. Une latence moyenne d'endormissement (LME) (moyenne arithmétique des latences d'endormissement de 4 à 5 siestes) inférieure ou égale à 8 minutes est considérée comme pathologique (1).

La SDE ainsi mise en évidence peut être secondaire à une perturbation du sommeil de nuit, à une insuffisance de sommeil ou, plus rarement, être d'origine centrale.

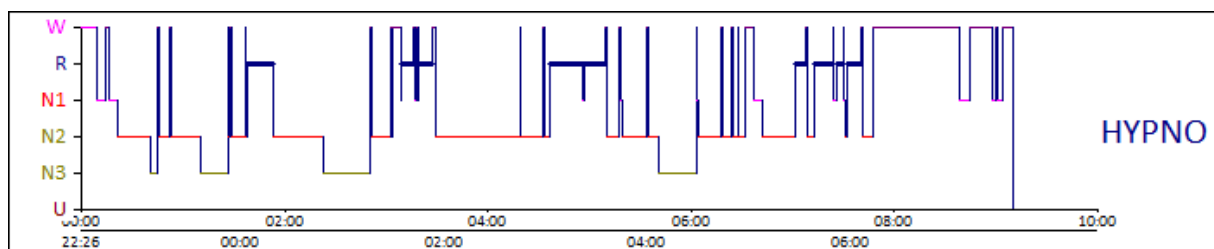
Pour éliminer une perturbation du sommeil de nuit, on réalise en pratique courante une polysomnographie (PSG) la veille des TILE.

Le sommeil normal est constitué de 4 à 6 cycles de 90 à 110 minutes, comprenant

successivement du sommeil lent léger (stade 1 (N1) puis stade 2 (N2)) puis stade lent profond (N3), marqués par un ralentissement progressif de l'activité électroencéphalographique (EEG) et par des graphoéléments spécifiques (pointes vertex pour le stade N1, complexes K et fuseaux de sommeil pour le stade N2). Vient ensuite le sommeil paradoxal (stade REM), stade privilégié des rêves, caractérisé par des mouvements oculaires rapides et une atonie musculaire contrastant avec un EEG aussi rapide qu'en sommeil lent léger (fréquences de 4 à 7Hz). Cette succession de stades et de cycles de sommeil est représentée par un hypnogramme (**figure 1**).

### Figure 1: hypnogramme d'un sujet sain

(W : éveil, N1 : sommeil lent léger de stade 1, N2 : sommeil lent léger de stade 2, N3 : sommeil lent profond, REM : sommeil paradoxal)



La latence d'endormissement est définie par le temps entre l'extinction de la lumière et la première époque de N2, N3, REM ou la première d'une succession de 3 époques de N1. Elle est le plus souvent inférieure à 30 minutes.

Les latences de sommeil paradoxal et de sommeil profond correspondent respectivement au délai entre l'endormissement précédemment décrit et la première époque de REM ou de N3. Un endormissement en sommeil paradoxal est défini par une latence de sommeil paradoxal inférieure ou égale à 15 minutes. L'efficacité du sommeil se calcule par le rapport du temps de sommeil total sur le temps passé au lit. Le maintien du sommeil est le rapport du temps de sommeil total sur la période totale du sommeil (période entre l'endormissement et le réveil définitif). La PSG comprend également un enregistrement respiratoire, permettant de calculer le nombre d'apnées



(diminution d'au moins 90% du flux nasal pendant plus de 10 secondes) et d'hypopnées (diminution d'au moins 30% associée à une désaturation d'au moins 3% ou à un microréveil pendant plus de 10 secondes) par heure de sommeil. Un index apnée-hypopnée (IAH) entre 5 et 15 correspond à un syndrome d'apnée du sommeil (SAS) léger, un IAH entre 15 et 30 à un SAS modéré et un IAH supérieur à 30 à un SAS sévère. Les mouvements périodiques des jambes (série d'au moins quatre mouvements consécutifs d'une durée de 0,5 à 5 secondes chacun et avec un intervalle entre les mouvements de 4 à 90 secondes) sont aussi recherchés. La PSG permet enfin de vérifier que le temps de sommeil précédent les TIRE est à plus de 6 heures, une dette de sommeil pouvant faussement les positiver (2). L'insuffisance de sommeil est également recherchée sur un agenda de sommeil et dans l'idéal par une semaine d'actimétrie au poignet : le temps de sommeil moyenné sur 7 jours doit être d'au moins 7 heures par nuit. Il est même conseillé avant l'enregistrement d'étendre le temps de sommeil pour éliminer d'éventuels longs dormeurs (dormant plus de 9h) en privation de sommeil.

En l'absence de perturbation du sommeil de nuit, l'hypersomnie peut être considérée comme centrale.

La narcolepsie de type 1 (NT1) est la plus connue des hypersomnies centrales, mais il existe également la narcolepsie de type 2 (NT2), l'hypersomnie idiopathique (HI) et le syndrome de Kleine-Levin. Bien qu'une conférence de consensus française parue en 2017 propose une conduite à tenir en cas de suspicion d'hypersomnie centrale, le diagnostic différentiel entre ces différentes pathologies n'est pas toujours aisé (3–5). Les critères diagnostiques décrits ci-dessous sont résumés en **annexe 2**.

La NT1 touche 0,02 à 0,18% de la population américaine et d'Europe occidentale, avec une légère prédominance masculine. Elle s'explique par une perte en neurones sécréteurs d'hypocrétine (orexine) de l'hypothalamus. Le début de la maladie survient le plus fréquemment vers l'âge de 15 ans, avec un pic plus faible à 35 ans. Une SDE depuis au moins 3 mois et un taux d'hypocrétine-1 dans le liquide cébrospinal (LCS) inférieur ou égal à 110pg/mL suffisent au diagnostic et permettent de poser un diagnostic de certitude. La ponction lombaire peut ne pas être réalisée s'il existe en plus de la SDE subjective des cataplexies clairement définies et une somnolence diurne objectivée par une LME aux TILE inférieure ou égale à 8 minutes, avec au moins deux endormissements en sommeil paradoxal. Le nombre d'endormissements en sommeil paradoxal correspond au nombre de siestes comprenant au moins une époque de sommeil paradoxal dans les 15 minutes qui suivent l'endormissement. Un endormissement en sommeil paradoxal aux TILE peut être remplacé par un endormissement en sommeil paradoxal lors de la PSG précédent les tests (6). Il a été montré que l'endormissement en sommeil paradoxal était un marqueur spécifique (99,5% de spécificité) mais peu sensible de narcolepsie, notamment de type 1 (7). Les cataplexies sont définies par une perte brutale du tonus musculaire, le plus souvent déclenchée par une émotion (souvent positive) et durant moins de 2 minutes, sans perte de conscience. Elles sont accompagnées d'une abolition transitoire des réflexes ostéotendineux et peuvent être partielles (chute de la mâchoire, dysarthrie, paupière tombante, déroboement des genoux) ou généralisées. Elles peuvent apparaître plusieurs années après le début de la maladie et ne sont pas nécessaires au diagnostic. Pour certifier la présence de cataplexies, une vidéo, ou au mieux la constatation d'un épisode par un médecin, sont fortement recommandées. Dans la NT1, les accès de sommeils sont souvent courts et réparateurs avec une activité

onirique peu après l'endormissement. Les hallucinations hypnagogiques (à l'endormissement) ou hypnopompiques (au réveil), et la paralysie du sommeil (abolition transitoire du tonus musculaire survenant à l'endormissement ou au réveil, durant quelques secondes à minutes) sont fréquemment associées. Les parasomnies (comportement moteur anormal pendant le sommeil) de sommeil lent profond et du sommeil paradoxal, la somniloquie, les mouvements périodiques des jambes et le SAS sont également plus fréquents qu'en population générale. L'obésité est également deux fois plus fréquente chez les patients NT1, le diagnostic étant souvent précédé de quelques mois d'une prise de poids important (10 à 20 kg). On note enfin fréquemment, chez l'enfant narcoleptique de type 1, une puberté précoce. L'hypothèse physiopathologique actuelle est celle d'une perte neuronale d'origine auto-immune. Plusieurs facteurs favorisant ont été évoqués comme la vaccination contre la grippe A H1N1 avec adjuvant ASO3, dont l'odds ratio s'est révélé être de 4,7 chez les plus de 18 ans dans une étude publiée en 2013 (8). D'autres facteurs, comme les infections à streptocoque, ont été suggérés, mais aucun d'entre eux n'a été formellement reconnu. On sait en revanche qu'il existe une prédisposition génétique, puisque 85 à 95% des NT1 ont un HLA DQB1\*0602 positif, contre 12 à 38% de la population générale (9).

La physiopathologie du second type de narcolepsie, la narcolepsie de type 2 (NT2), est moins comprise. Comme pour la NT1, la SDE depuis au moins 3 mois est nécessaire au diagnostic. Contrairement à la NT1, les critères neurophysiologiques (LME inférieure ou égale à 8 minutes et au moins 2 endormissements en sommeil paradoxal en TILE) sont indispensables et la présence de cataplexie typique exclut le diagnostic. S'il est dosé, le taux d'hypocrétine-1 dans le LCS doit être supérieur à

110pg/mL. Enfin, la SDE et les résultats des TILE ne doivent pas être mieux expliqués par d'autres causes telles qu'une insuffisance de sommeil, un trouble du rythme circadien, des traitements ou toxiques, un trouble respiratoire du sommeil. La NT2 est donc, contrairement à la NT1, un diagnostic d'élimination. Elle correspond à l'ancienne dénomination de narcolepsie sans cataplexie, appellation abandonnée puisque 20% des patients sans cataplexie ont un taux bas d'hypocrétine et répondent donc aux critères diagnostiques de NT1 (10). Cette pathologie semble être associée aux mêmes symptômes que la NT1 précédemment décrite, hormis les anomalies métaboliques (prise de poids et puberté précoce) et survient également le plus souvent vers l'adolescence (6). La physiopathologie de la NT2 est inconnue, l'hypothèse principale étant une déficience partielle en hypocretine ou une anomalie des récepteurs à l'hypocretine. Une participation génétique ne peut être exclue, puisque 40 à 50% des NT2 sont positifs pour le HLA DQB1\*0602 (9).

Dans de rares cas, les narcolepsies sont secondaires à une pathologie neurologique (notamment à des lésions hypothalamiques tumorales, inflammatoires ou encore des atteintes paranéoplasiques à anticorps anti-Ma2 ou antiaquaporine 4, à un traumatisme crânien, un syndrome de Prader-Willi, une maladie de Steinert ou de Parkinson), d'où la réalisation systématique d'une IRM cérébrale devant tout diagnostic de narcolepsie.

L'HI, autre cause d'hypersomnie centrale, est le diagnostic différentiel principal de la NT2. Elle survient également le plus souvent à l'adolescence. Comme pour la NT2, la SDE depuis au moins 3 mois et l'absence de cataplexie sont nécessaires au diagnostic. En revanche, il doit exister moins de 2 endormissements en sommeil paradoxal ou aucun si la latence de sommeil paradoxal est inférieure ou égale à 15

minutes la nuit précédant les TILE. La SDE doit être objectivée par une LME aux TILE inférieure ou égale à 8 minutes ou par un temps total de sommeil sur 24 heures supérieur ou égal à 11 heures (sur une PSG de 24h ou par une actimétrie (accéléromètre au poignet)). La SDE et les résultats des TILE ne doivent pas être mieux expliqués par d'autres causes telles qu'une insuffisance de sommeil, un trouble du rythme circadien, des traitements ou toxiques, un trouble respiratoire du sommeil. Contrairement à la narcolepsie, les siestes sont longues et non rafraichissantes et le réveil est marqué par une altération importante de la vigilance dans les minutes ou heures suivant le réveil, définissant l'inertie de sommeil, appelée également l'ivresse de sommeil (6). Aucun biomarqueur, ni facteur génétique n'a été mis en évidence et la physiopathologie est encore incomprise (10). Une efficacité de sommeil (marqueur inverse des éveils intra-sommeil) élevée ( $\geq 90\%$ ) est évocatrice du diagnostic d'HI (6). Le pourcentage de stade N3 est souvent plus faible dans l'HI que dans une population contrôle (11) mais le temps total passé en stade N3 plus important.

Le diagnostic de NT1 est donc fiable, basé sur des symptômes et biomarqueurs spécifiques : la présence de cataplexies et le déficit en hypocrétine. A l'inverse, l'HI et la NT2 n'ont pas de signe pathognomonique ni de biomarqueur spécifique, leur diagnostic reposant principalement sur les TILE, la PSG et l'expérience clinique du praticien.

Plusieurs travaux ont cherché à préciser les différences entre narcolepsie et HI. En 2011, Pizza et al. ont par exemple étudié la différence d'endormissement entre la narcolepsie et l'HI aux TILE. Cette étude utilisait deux critères d'endormissement aux TILE : la première époque de N1 pour le calcul de la latence d'endormissement, et 3 époques consécutives de N1 ou n'importe quel autre stade pour le calcul de ce que

cette équipe a nommé « latence d'endormissement soutenue ». La différence entre les deux latences était plus importante dans l'HI que dans la NT1 et NT2 (12). D'autres auteurs se sont interrogés sur la fiabilité du diagnostic de ces pathologies. Lopez et al ont ainsi montré en 2017 que la reproductibilité du diagnostic par TILE-PSG pour un sujet donné à 1,9 an en moyenne n'était que de 47,1% chez les NT2 et de 25% pour les HI, alors qu'elle était de 81,3% pour les NT1(13). Plus récemment, Ruoff et al. ont décrit une fiabilité test-retest de 18% chez les NT2 contre 78% chez les NT1 (14). Trotti et al. avaient déjà pointé ce manque de reproductibilité des TILE dans une étude où seulement 5 (33,3%) de leurs 15 patients narcoleptiques sans cataplexie et 8 (57,1%) de leurs 14 HI gardaient le même diagnostic à distance (4,2 ans en moyenne) (15). Depuis 2017, il est donc clairement recommandé de reconstrôler les NT2 et HI à 5 ans (3,4). Toutefois, le caractère rétrospectif de ces travaux impose une confirmation de leurs résultats par une étude prospective, ce qui n'a, à notre connaissance, pas encore été réalisé. La confirmation de ces données et une meilleure compréhension des paramètres influençant les modifications de diagnostic pourraient impliquer une modification des critères diagnostiques et permettre de créer des groupes homogènes de patients atteints d'HI et de NT2, ce qui faciliterait la réalisation d'études physiopathologiques, la recherche d'un biomarqueur spécifique et le développement de thérapeutiques.

Par ailleurs, lors de l'annonce diagnostique, les explications données au patient sur sa pathologie devraient être nuancées en fonction du sous-type diagnostique. La NT1 est clairement une pathologie chronique qui ne disparaîtra pas. La NT2 et l'HI semblent avoir une évolution plus incertaine.

Ces 3 pathologies sont actuellement traitées de façon symptomatique par des psychostimulants (Modafinil MODIODAL, Méthylphénidate RITALINE), par de

l'Oxybate de sodium XYREM ou plus récemment par un antagoniste/agoniste inverse des récepteurs H3 de l'histamine (Pitolisant WAKIX), avec des conseils d'hygiène de sommeil différents selon la pathologie. Ces traitements ne sont pas toujours efficaces et ne sont pas dépourvus d'effets indésirables, notamment cardiovasculaires et comportementaux, d'où l'importance d'en justifier l'indication par un diagnostic fiable.

### **OBJECTIFS**

L'objectif de cette étude est donc d'évaluer la fiabilité test-retest de l'association PSG et TILE dans le diagnostic de NT2, HI. L'objectif secondaire est d'identifier des facteurs permettant de prédire un éventuel changement de diagnostic, en s'aidant également d'une population au diagnostic initial de NT1 ou sans diagnostic initial avec une SDE persistante.

## METHODOLOGIE

### 1. Participants :

Dans cette étude prospective monocentrique, les patients présentant une hypersomnie idiopathique ou une NT2 revus en consultation entre le 1<sup>er</sup> juin 2016 et le 1<sup>er</sup> mai 2018 au CHRU de Lille se sont vus proposer un nouvel enregistrement afin de réévaluer leur diagnostic, selon les recommandations actuelles (3,4). Tous les patients étaient affiliés à la sécurité sociale. Un accord parental était recueilli pour les mineurs.

Les patients présentant un premier enregistrement normal contrastant avec une symptomatologie handicapante et/ou la présence de cataplexies douteuses pouvaient également intégrer l'étude. Les patients présentant une NT1 bénéficiant d'un second enregistrement dans le cadre d'une modification des symptômes ou d'une réévaluation avant introduction d'un traitement étaient aussi inclus. Le seul critère de non inclusion était le refus du patient.

### 2. Procédure expérimentale (figure 2)

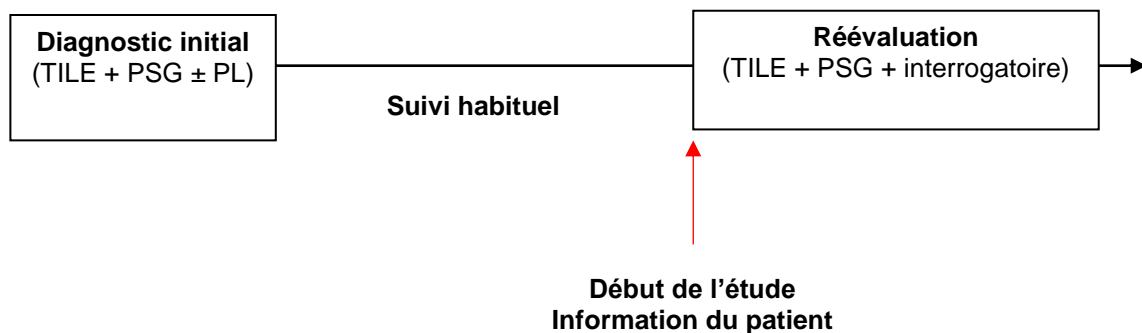
Les participants étaient attendus en fin d'après-midi dans l'unité de sommeil du service de neurophysiologie du CHRU de Lille pour la réalisation d'une PSG le soir même. Ils étaient réveillés le lendemain à 8h pour la réalisation des TILE. Ils bénéficiaient si possible ensuite d'un enregistrement de 24h (sommeil de nuit et siestes dès qu'ils en ressentaient le besoin). Différentes informations étaient recueillies au cours d'un interrogatoire structuré, ainsi que les paramètres démographiques (âge, IMC, sexe) et le délai entre l'hospitalisation ayant permis le diagnostic et celle de réévaluation. Au terme des enregistrements, le diagnostic final était posé selon les critères de l'ICSD-3 (6). Les tracés étaient analysés par les médecins du service, selon les critères de l'American Academy of Sleep Medicine et, en cas de doute, discutés en réunion. Les



analyses des TILE et de la PSG ayant permis le diagnostic initial, également réalisées par les médecins du service, étaient recueillies de façon rétrospective. Tous les participants ont donné leur consentement pour cette étude et une demande a été déposée auprès du CIL (correspondant informatique et liberté).

**Figure 2** : Procédure expérimentale

TILE : tests itératifs des latences d'endormissement, PSG : polysomnographie)



2.1. Interrogatoire

L'entretien avec le patient permettait de relever les antécédents personnels et familiaux (notamment néonataux, psychiatriques, neurologiques et auto-immuns). Un accent était mis sur une éventuelle symptomatologie dépressive, également évaluée par l'échelle de PICHOT (**Annexe 3**), car la dépression est associée à une diminution de la latence de sommeil paradoxal (16). De même, les traitements du patient étaient listés, en particulier les antidépresseurs qui peuvent être à l'origine de faux positifs et de faux négatifs aux TILE (2). L'interrogatoire s'intéressait ensuite à l'âge de début de la somnolence et à la notion d'une prise de poids dans les mois précédant le début des symptômes. Une éventuelle vaccination contre la grippe les mois précédents le début de la symptomatologie était recherchée. L'évolution subjective de la maladie

était appréciée par le ressenti du patient et par les modifications de l'échelle d'Epworth entre les 2 enregistrements. La consommation éventuelle de toxiques (pouvant être également responsables de faux positifs avec survenue de sommeil paradoxal sur les tests (17)), le temps de sommeil nécessaire, la durée actuelle de sommeil, la présence de parasomnies, somniloquie, cauchemars, paralysie du sommeil, hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques, de cataplexies, d'une inertie de sommeil, de siestes au moment du diagnostic et de la réévaluation étaient également recherchées. Les patients répondaient au questionnaire de Horne et Ostberg (**Annexe 4**) afin de caractériser leur typologie circadienne (type vespéral, neutre ou matinal). Les éléments concernant l'enregistrement du diagnostic initial étaient recueillis de façon rétrospective et confrontés aux données des courriers. En cas de traitement psychostimulant, celui-ci devait être arrêté 7 à 15 jours avant l'enregistrement, en accord avec les recommandations de l'ICSD-3 (6).

## 2.2. Etude du sommeil

Les enregistrements étaient réalisés dans les chambres simples de l'unité de sommeil du service de neurophysiologie du CHRU de Lille, à l'hôpital Calmette. Ils étaient interprétés de façon aléatoire par les praticiens présents lors de l'enregistrement.

### 2.2.1. Polysomnographie

L'enregistrement commençait lorsque le patient se mettait au lit, à son heure habituelle de coucher. Conformément aux recommandations de l'American Academy of Sleep Medicine, l'enregistrement consistait en un EEG, un électro-oculogramme (EOG), un électromyogramme (EMG) mentonnier et jambier antérieur, un électrocardiogramme et en l'étude des paramètres respiratoires (capteur de pression nasale, thermistance

naso-buccale, sangles thoracique et abdominale, saturation en oxygène). Le scoring permettait l'attribution, grâce à l'analyse visuelle simultanée des EEG, EOG et EMG, d'un stade de sommeil à chaque époque de 30 secondes d'enregistrement, et donc la réalisation d'un hypnogramme.

Les paramètres analysés dans notre étude étaient :

- Le temps de sommeil total
- Les latences d'endormissement, de sommeil paradoxal, de sommeil lent profond
- Les pourcentages de sommeil paradoxal et lent profond
- Le temps passé en sommeil paradoxal et lent profond
- L'efficacité et le maintien de sommeil

L'IAH et les mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil ont également été analysés.

#### 2.2.2. Tests itératifs des latences d'endormissement

Conformément aux recommandations de la SFRMS, ils comprenaient 4 tests réalisés à 10h, 12h, 14h et 16h. Les capteurs étaient moins nombreux que pour la PSG : EEG, EMG mentonnier et EOG.

Lors de chaque test, le patient, installé au lit en pyjama ou tenue de ville légère dans une chambre calme et peu éclairée, recevait la consigne de se laisser aller au sommeil. En l'absence d'endormissement, le test prenait fin au bout de 20 minutes. Dans le cas contraire, le patient était réveillé 15 minutes après son endormissement, pour permettre la mise en évidence d'un éventuel endormissement en sommeil paradoxal sans diminuer de façon trop importante la pression de sommeil et ainsi ne pas biaiser les latences d'endormissement des tests suivants.

Les paramètres étudiés étaient :

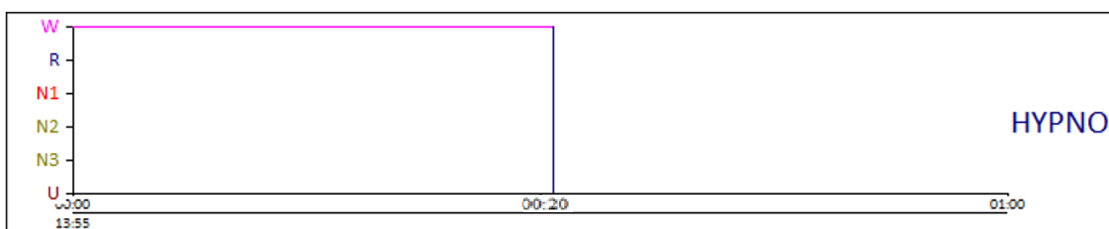
- La LME (moyenne arithmétique des latences d'endormissement des 4 siestes)
- Le nombre d'endormissements en sommeil paradoxal et en N3
- La latence moyenne de sommeil paradoxal

Pour rappel, la latence d'endormissement correspond au temps écoulé entre l'extinction de la lumière et la première époque de n'importe quel stade de sommeil, contrairement à la PSG qui imposent 3 époques consécutives de N1 en l'absence de N2, N3 ou REM. En l'absence d'endormissement, la latence était cotée à 20 minutes (**figure 3a**). Un endormissement en sommeil paradoxal impliquait la présence d'au moins une époque de REM sur les 15 minutes de sommeil (**figure 3b**). Un endormissement en N3 correspondait à la présence d' au moins une époque de N3..

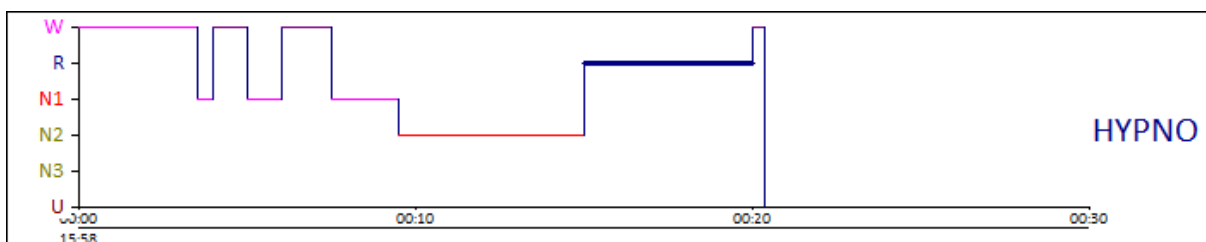
### Figure 3 : hypnogramme d'un test des latences d'endormissement

(W : éveil, N1 : sommeil lent léger de stade 1, N2 :sommeil lent léger de stade 2, N3 : sommeil lent profond, REM : sommeil paradoxal, LME :latence moyenne d'endormissement)

#### 3a : LME=20 minutes



#### 3b : LME=3minutes, endormissement en sommeil paradoxal



La PSG réalisée la veille du test permettait d'éliminer une pathologie du sommeil

susceptible d'expliquer la somnolence (IAH supérieur à 15/h ou mouvements périodiques des jambes supérieur à 15/h). La dette de sommeil pouvant positiver les TILE (en terme d'endormissements en sommeil paradoxal et de LME) (2), la PSG devait montrer au moins 6 heures de sommeil. L'agenda du sommeil et parfois une actimétrie permettaient également d'objectiver une éventuelle privation de sommeil par une durée de sommeil la semaine inférieure à 7 heures par 24 heures et/ou l'augmentation du temps de sommeil le week-end. Nous avons calculé une LME et une latence de sommeil paradoxal en caractérisant l'endormissement par la méthode reconnue pour les TILE (première époque de n'importe quel stade) et par la méthode reconnue pour les PSG (3 époques de N1 ou n'importe quel autre stade) en s'appuyant sur l'étude de Pizza et al. (12).

### 2.3. Prélèvements biologiques :

S'ils avaient été réalisés, les résultats de la recherche d'HLA DQ1B0602 ainsi que du taux d'hypocrétine dans le LCS étaient recueillis. En accord avec les recommandations de la SFRMS, le dosage de l'hypocrétine était réalisé à Montpellier, uniquement en cas de cataplexie incertaine, d'une LME supérieure à 8 minutes ou 2 endormissements en sommeil paradoxal, de la prise de psychotropes influençant le sommeil ne pouvant être sevrés, ou de comorbidités psychiatriques ou neurologiques rendant difficile l'interprétation des TILE.

## **ANALYSES STATISTIQUES**

Les variables continues sont exprimées en médiane  $\pm$  écart type, les variables discrètes en nombre de patients concernés et en pourcentages (par rapport à la catégorie diagnostique). Concernant l'objectif secondaire, étant donné le faible effectif, aucune analyse statistique n'a été réalisée.

## RESULTATS

### 1. Patients

21 patients ont été inclus dans cette étude. Le diagnostic initial était : NT2 (n=9 soit 43%), HI (n=5 soit 24%), diagnostic douteux (n=4 soit 19%) et NT1 (n=3 soit 14%). Les données démographiques sont présentées dans le **tableau 1**. Les caractéristiques cliniques, biologiques et neurophysiologiques des patients à la visite 1 sont résumées dans le **tableau 2**.

**Tableau 1** : Données démographiques des patients inclus

	Total (n=21)	NT1 (n=3)	NT2 (n=9)	HI (n=5)	Douteux (n=4)
Sex ratio	0,9	0,5	2	0,7	0,3
IMC au premier enregistrement	22,4 ± 3,75	24,1 ± 2,29	22,4 ± 3,79	21,3 ± 3,3	22,15 ± 6,07
IMC au second enregistrement	22,45 ± 4,46	24,1 ± 3,59	21,2 ± 4,36	21,8 ± 3,06	21,4 ± 7,04
Age de début de la SDE (ans)	17 ± 6,96	16,5 ± 7,78	18 ± 4,95	16 ± 8,14	16,5 ± 11,27
Age au premier enregistrement	24 ± 8,14	22 ± 6,89	25 ± 6,36	23 ± 10,45	23 ± 11,98

Sex ratio : nombre d'hommes/nombre de femmes

IMC : indice de masse corporelle

SDE : somnolence diurne excessive

Les variables continues sont exprimées en médiane ± écart type

### 2. Test-retest

Le délai médian de réenregistrement était de 33 ± 25,53 mois. Les délais les plus importants concernaient le groupe NT1 (60 ± 45,18 mois). Les délais de réenregistrement pour la NT2, l'HI et l'enregistrement normal étaient respectivement de 30 ± 19,49, 38 ± 10,68 et 27 ± 28,45 mois.

Sur les 21 patients réenregistrés, seulement 7 (33%) ont été confirmés dans leur diagnostic initial (**tableau 3** et **figure 4**). Le détail des données de chaque patient figure en annexe (**annexe 5**).

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients selon leur diagnostic initial**

	Total (n=21)	NT1 (n=3)	NT2 (n=9)	HI (n=5)	Douteux (n=4)	
Clinique	Temps de sommeil nécessaire (minutes)*	9,65 ± 2,05	9	8,25 ± 1,28	10 ± 2,17	10 ± 2,65
	Questionnaire de Horne et Ostberg					
	Vespéral	4 (19%)	0	2 (22%)	2 (40%)	0
	Neutre	14 (66%)	2 (67%)	7 (78%)	3 (60%)	2 (50%)
	Matinal	1 (5%)	0	0	0	1 (25%)
	Echelle d'Epworth	16 ± 3,45	15,5 ± 2,12	17 ± 3,11	15 ± 4,8	15 ± 3,51
	Présence de parasomnies	1 (5%)	1 (33%)	0	0	0
	Présence de somnolence	4 (19%)	1 (33%)	3 (33%)	0	0
	Présence de cauchemars	2 (10%)	1 (33%)	1 (11%)	0	0
	Présence de paralysies du sommeil	4 (19%)	1 (33%)	0	1 (20%)	2 (50%)
	Présence d'hallucinations	1 (5%)	1 (33%)	0	0	1 (25%)
	Présence de cataplexies	5 (24%)	3 (100%)	0	0	2 (50%)
	Biologie	Présence d'une ivresse de sommeil	12 (57%)	2 (67%)	5 (56%)	4 (80%)
Présence de siestes		15 (71%)	2 (67%)	7 (78%)	4 (80%)	1 (25%)
Présence de siestes réparatrices		7 (33%)	1 (33%)	3 (33%)	1 (20%)	2(50%)
HLA demandé		15 (71%)	3 (100%)	6 (67%)	2 (40%)	4 (100%)
PSG nuit 2	HLA DQB1-0602 positif**	7 (47%)	2 (67%)	2 (33%)	0	3 (75%)
	Hypocrétine dosée	3 (14%)	1 (33%)	1 (11%)	0	1 (25%)
	Hypocrétine <110 pg/ml**	1 (33%)	1 (100%)	0	0	0
	TST 24h (minutes)	541 ± 77,68	509	575 ± 81,58	513 ± 73,96	491,5 ± 85,55
TILE	Efficacité de sommeil (%)	88,65 ± 4,38	81,7	91,9 ± 4,72	88,9 ± 3,24	85,2 ± 2,12
	LE (minutes)	12,25 ± 9,50	3,5	16 ± 11,48	11,5 ± 7,66	10 ± 5,65
	% REM	18,55 ± 5,42	14,3	18,55 ± 4,41	19,1 ± 8,38	19,05 ± 1,62
	Temps passé en SLP (minutes)	101 ± 31,1	73	108 ± 25,78	101 ± 44,95	94 ± 24,04
	LREM (minutes)	62,25 ± 55,95	189,5	64,5 ± 45,07	62,5 ± 51,06	30,5 ± 35,35
	≥ 1 ESP nocturne	5 (24%)	1 (33%)	3 (33%)	0	1 (25%)
	Présence d'un SAS	4 (19%)	0	1 modéré (11%)	0	3 légers (75%)
TILE	LME (minutes)	7,5 ± 3,34	4 ± 0,65	5,75 ± 2,42	7,87 ± 3,59	10,87 ± 1,97
	Nombre de LME ≤ 8 minutes par patient	3 ± 1,31	4 ± 0,58	3,5 ± 0,87	3 ± 1,82	1,5 ± 1,41
	LMREM (minutes)	11,75 ± 4,17	5,37 ± 3,71	10 ± 3,58	15 ± 0,95	13,06 ± 2,89
	Nombre d'ESP par patient	2 ± 1,51	3 ± 1,52	2 ± 1,11	0 ± 0,44	1,5 ± 0,95

TST 24h : temps de sommeil total sur 24h enregistré en polysomnographie (nuit + jour)

LE : latence d'endormissement nocturne (endormissement correspondant aux 3 premières époques de N1 ou à une époque de n'importe quel autre stade)

% REM : pourcentage de temps passé en sommeil paradoxal sur la nuit

SLP : sommeil lent profond

LREM : latence de sommeil paradoxal nocturne (délai entre l'endormissement et la première époque de sommeil paradoxal)

SAS : syndrome d'apnée du sommeil (index apnée hypopnée 5-15/h : léger, 15-30 : modéré, >30 sévère)

LME : latence moyenne d'endormissement aux tests itératifs des latences d'endormissement (TILE) (endormissement correspondant à la première époque de n'importe quel stade de sommeil)

LMREM : latence moyenne de sommeil paradoxal (délai entre l'endormissement et la première époque de sommeil paradoxal) aux TILE.

ESP : endormissement en sommeil paradoxal (latence de sommeil paradoxal inférieure à 15 minutes)

\*Temps de sommeil nécessaire par nuit estimé par le patient

\*\* Les pourcentages sont calculés par rapport au nombre de dosages réalisés dans la catégorie concernée

Les variables continues sont exprimées en médiane ± écart type, les variables discrètes en nombre de patients concernés et en pourcentages (par rapport à la catégorie diagnostique).



**Tableau 3 et figure 4** : Diagnostics à la 2<sup>e</sup> évaluation selon la catégorie diagnostique initiale

		2 <sup>e</sup> enregistrement			
		NT1 (n=5)	NT2 (n=1)	HI (n=7)	Normal (n=8)
1 <sup>er</sup> enregistrement	NT1 (n=3)	3 (100%)	0	0	0
	NT2 (n=9)	0	1 (11%)	2 (22%)	6 (67%)
	HI (n=5)	0	0	3 (75%)	2 (25%)
	HI-LME (n=2)	0	0	0	2 (100%)
	HI-TSA (n=2)	0	0	2 (100%)	0
	HI-TSA+LME (n=1)	0	0	1 (100%)	0
	Douteux (n=4)	2 (50%)	0	2 (50%)	0

NT1 : narcolepsie de type 1

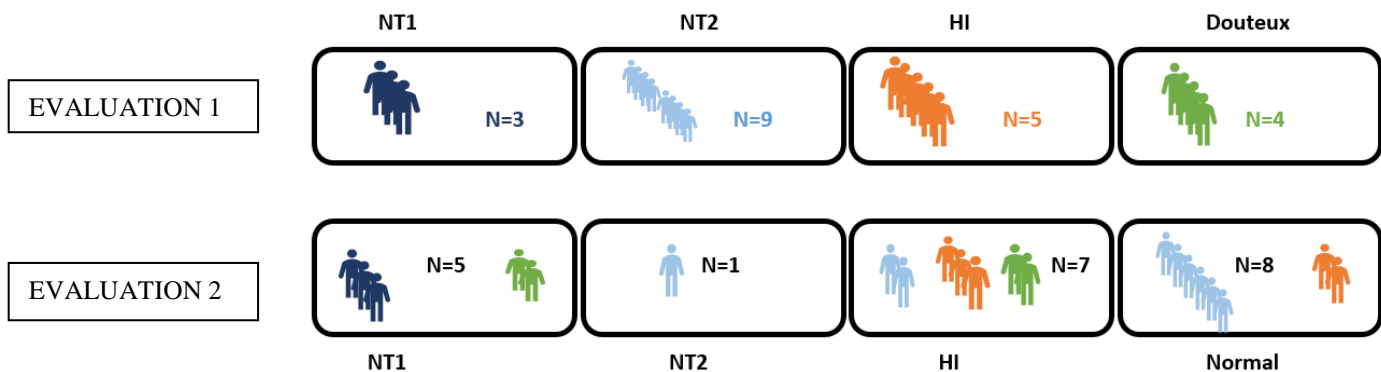
NT2 : narcolepsie de type 2

HI : hypersomnie idiopathique

HI-LME : hypersomnie idiopathique diagnostiquée sur une LME inférieure ou égale à 8 minutes

HI-TSA : hypersomnie idiopathique diagnostiquée sur un temps de sommeil total supérieur ou égal à 660 minutes.

Les variables sont exprimées en nombres de patients concernés et en pourcentages (par rapport à la catégorie diagnostique initiale).



La NT1 est le diagnostic le plus robuste puisque les critères de l'ICSD-3 restent remplis pour 100% (n=3) des patients. Suite au diagnostic initial, un seul d'entre eux avait accepté de débuter un traitement psychostimulant par Ritaline, ce qui avait permis une amélioration stable dans le temps de la SDE. La clinique était restée identique pour les deux autres patients. Le seul patient consommant du cannabis était celui dont l'hypocrétine avait été dosée et était revenue inférieure à 110 pg/ml. Cette

consommation était occasionnelle et inchangée entre les deux enregistrements. Le nombre d'endormissements en sommeil paradoxal restait sensiblement identique d'un patient à l'autre et la LME avait tendance à diminuer.

Trois des cinq cas d'HI sont confirmés, soit 75% de cette population diagnostique. Les cinq patients de la catégorie HI avaient été traités par Modiodal.

Les trois diagnostics inchangés étaient des HI à temps de sommeil allongé. Un des trois patients présentait aussi une LME inférieure à 8 minutes au premier enregistrement mais pas au second. Le Modiodal avait initialement été jugé efficace par 2 des 3 patients au diagnostic confirmé. Un de ces deux patients avait arrêté son Modiodal depuis plus de 6 mois en raison d'une amélioration des symptômes. Le troisième patient au diagnostic stable se sentait au départ plus somnolent, avec une efficacité partielle du traitement mais s'était ensuite senti amélioré et avait arrêté le modiodal plus de 6 mois avant son second enregistrement.

A l'inverse, les deux patients présentant une HI sans temps de sommeil allongé ont vu leurs TILE se normaliser. L'un d'eux se disait amélioré et stabilisé par le Modiodal, l'autre avait continué à s'aggraver malgré ce traitement. Les deux avaient poursuivi ce traitement jusque la semaine précédant le second enregistrement.

Le seul patient dont les siestes étaient rafraichissantes ne répondait plus aux critères d'HI. Le seul patient présentant des paralysies du sommeil restait hypersomniaque.

Le temps de sommeil total sur 24 heures n'était globalement pas modifié hormis pour un patient au diagnostic stable, qui passait sous le seuil des 660 minutes mais gardait une LME inférieure à 8 minutes. La LME est quant à elle moins reproductible puisqu'elle passait au dessus du seuil des 8 minutes pour deux patients, amenant à récuser le diagnostic d'HI.

Les enregistrements de tous les patients présentant un premier diagnostic douteux se sont positivés, amenant aux diagnostics de 2 NT1 et 2 HI.

Ces quatre patients décrivaient une aggravation de leur symptomatologie.

Deux patients rapportaient dès la première visite une symptomatologie compatible avec des cataplexies, associées à des paralysies du sommeil. Un seul d'entre eux devient NT1. Au diagnostic initial, deux enregistrements objectivaient plus de 2 endormissements en sommeil paradoxal mais la LME supérieure à 8 minutes ne permettait pas de poser un diagnostic de narcolepsie. Un seul de ces patients s'est vu poser un diagnostic de NT1 lors du retest. Il est à noter que son premier enregistrement avait été réalisé précocement, à peine quelques mois après le début des symptômes.

Enfin, un seul des 9 diagnostics de NT2, soit 11% de cette population diagnostique, est confirmé. Tous les patients NT2 avaient été traités par Modiodal. Le seul patient au diagnostic stable avait arrêté son traitement depuis 1 an et demi car il se sentait asymptomatique.

Deux patients (22%) devenaient HI en raison d'une LME inférieure à 8 minutes, l'un d'eux ayant également un temps de sommeil total sur 24 heures supérieur à 660 minutes. Ces patients se sentaient cliniquement stables. L'un avait arrêté son Modiodal depuis 2 ans en raison d'un syndrome dépressif et d'une inefficacité. L'autre le trouvait efficace.

Les 6 autres patients (67%) présentaient un second enregistrement « normal » selon les critères ICSD-3. Parmi eux, 3 TILE montraient au moins 2 endormissements en sommeil paradoxal mais avec une LME supérieure à 8 minutes ne permettant pas de poser le diagnostic de narcolepsie.

Quatre d'entre eux se disaient améliorés et avaient interrompu leur traitement plus de

6 mois avant le second enregistrement en raison de la disparition de symptômes ou de l'apparition d'effets indésirables. Les 2 autres étaient stables sous Modiodal. Une patiente consommait occasionnellement du cannabis lors des 2 enregistrements et de la cocaïne lors du second enregistrement. Son diagnostic est devenu HI.

Au premier enregistrement, le fait de retenir comme endormissement 3 et non 1 époque de N1 aux TILE amenait à reclasser 3 NT2 en enregistrement normal. Ces 3 cas étaient classés « enregistrement normal » au second enregistrement.

Cette modification de définition n'interfère pas sur les autres diagnostics.

Le fait de ne pas prendre en compte l'endormissement en sommeil paradoxal de nuit ne modifie aucun diagnostic. Les données selon le diagnostic final pour chaque catégorie de diagnostic initial sont détaillées dans le **tableau 4**.

**Tableau 4** : Détails des données à la visite 1 selon le diagnostic final :

Tableau 4a : Patients présentant au diagnostic initial une hypersomnie idiopathique

	HI (n=3)	Normal (n=2)
Age de début de la SDE (ans)	16 ± 1,53	24,5 ± 13,44
Différence de d'IMC	1,4 ± 2,83	-1,7 ± 2,40
Questionnaire de Horne et Ostberg		
Vespéral	1 (33%)	1 (50%)
Neutre	2 (67%)	1 (50%)
Matinal	0	0
Epworth	15 ± 6	12,5 ± 3,54
Différence d'Epworth	-3 ± 4,36	-2 ± 2,83
Temps de sommeil nécessaire (heures) *	12 ± 2,52	9,5 ± 0,71
Délai entre les 2 enregistrements (mois)	38 ± 9,17	35,5 ± 16,26
TST 24h (heures)	694 ± 19,86	620,5 ± 4,95
Temps passé en SLP	98 ± 36,12	145 ± 10,61
≥ 1 ESP nocturne	0	0
Efficacité de sommeil (%)	90,1 ± 3,85	87,45 ± 2,05
LME aux TILE (minutes)	9 ± 4,63	6,81 ± 1,5
Nombre ESP aux TILE par patient	0 ± 0,58	0 ± 0

SDE : somnolence diurne excessive

IMC : indice de masse corporelle

TST 24h : temps de sommeil total sur 24h enregistré en polysomnographie (nuit + jour)

SLP : sommeil lent profond

ESP : endormissement en sommeil paradoxal (latence de sommeil paradoxal inférieure à 15 minutes)

LME : latence moyenne d'endormissement

TILE : Tests itératifs des latences d'endormissement

\*Temps de sommeil nécessaire par nuit estimé par le patient

Les données neurophysiologiques sont ceux du premier enregistrement

Les variables continues sont exprimées en médiane ± écart type, les variables discrètes en nombre de patients concernés et en pourcentages (par rapport à la catégorie diagnostique).

Tableau 4b : Patients présentant au premier enregistrement un diagnostic douteux

Diagnostic au 2 <sup>e</sup> enregistrement	NT1 (n=2)	HI (n=2)
Age de début de la SDE (ans)	12 ± 7,07	25 ± 12,73
Différence de d'IMC	0,25 ± 0,35	
Questionnaire de Horne et Ostberg		
Vespéral	0	0
Neutre	1 (50%)	1 (50%)
Matinal	0	1 (50%)
Epworth	14 ± 2,83	17 ± 2,83
Différence d'Epworth	0 ± 0	2 ± 1,41
Temps de sommeil nécessaire (heures) *	9,5 ± 0,71	14
Délai entre les 2 enregistrements (mois)	42,5 ± 40,31	24,5 ± 21,92
TST 24h (heures)	629	516
Temps passé en SLP	111	77
% REM	20,2	17,9
LE(minutes)	6	14
≥ 1 ESP nocturne	1 (50%)	0
Efficacité de sommeil (%)	86,7	83,7
LME aux TILE (minutes)	12,5 ± 1,06	9,375 ± 0,88
Nombre ESP aux TILE	1 ± 1,41	1,5 ± 0,71

SDE : somnolence diurne excessive

IMC : indice de masse corporelle

TST 24h : temps de sommeil total sur 24h enregistré en polysomnographie (nuit + jour)

SLP : sommeil lent profond

% REM : pourcentage de temps passé en sommeil paradoxal sur la nuit

LE : latence d'endormissement (3 époque de N1 ou 1 époque de n'importe quel autre stade)

ESP : endormissement en sommeil paradoxal (latence de sommeil paradoxal inférieure à 15 minutes)

LME : latence moyenne d'endormissement

TILE : Tests itératifs des latences d'endormissement

\*Temps de sommeil nécessaire par nuit estimé par le patient

Les données neurophysiologiques sont ceux du premier enregistrement

Les variables continues sont exprimées en médiane ± écart type, les variables discrètes en nombre de patients concernés et en pourcentages (par rapport à la catégorie diagnostique).

Tableau 4c : Patients présentant au diagnostic initial une narcolepsie de type 2

Diagnostic au 2 <sup>e</sup> enregistrement	NT2 (n=1)	HI (n=2)	Normal (n=6)
Age de début de la SDE (ans)	17	20,5 ± 7,78	20 ± 5,05
Différence de d'IMC	1,20	-1,65 ± 2,76	0,76 ± 1,29
Questionnaire de Horne et Ostberg			
Vespéral	0	1 (50%)	1 (17%)
Neutre	1 (100%)	1 (50%)	5 (83%)
Matinal	0	0	0
Epworth	16	18 ± 1,41	16,5 ± 3,67
Différence d'Epworth	-10	-4 ± 7,07	-5 ± 5,78
Temps de sommeil nécessaire (heures) *	8	10 ± 1,41	8 ± 0,94
Délai entre les 2 enregistrements (mois)	33	36 ± 14,14	28,5 ± 23,79
TST 24h (heures)	723	721 ± 141,42	632,5 ± 194,71
Temps passé en SLP	70	105,5 ± 28,99	115 ± 23,27
% REM	11,60	16,45 ± 2,62	21,70 ± 3,28
LE (minutes)	20,2	22,75 ± 5,30	6 ± 13,16
≥ 1 ESP nocturne	0	0	3 (50%)
Efficacité de sommeil (%)	91,8	92 ± 0	88,4 ± 5,85
LME aux TILE (minutes)	4,25	4,73 ± 1,44	7,56 ± 2,84
Nombre ESP aux TILE	4	2 ± 0	2,5 ± 1,21

SDE : somnolence diurne excessive

IMC : indice de masse corporelle

TST 24h : temps de sommeil total sur 24h enregistré en polysomnographie (nuit + jour)

Temps passé en SLP : temps passé en sommeil lent profond sur la nuit

% REM : pourcentage de temps passé en sommeil paradoxal sur la nuit

LE : latence d'endormissement (3 époque de N1 ou 1 époque de n'importe quel autre stade)

ESP : endormissement en sommeil paradoxal (latence de sommeil paradoxal inférieure à 15 minutes)

LME : latence moyenne d'endormissement aux tests itératifs de latence d'endormissement (TILE).

TILE : Tests itératifs des latences d'endormissement

\*Temps de sommeil nécessaire par nuit estimé par le patient

Les données neurophysiologiques sont ceux du premier enregistrement

Les variables continues sont exprimées en médiane ± écart type, les variables discrètes en nombre de patients concernés et en pourcentages (par rapport à la catégorie diagnostique).

## DISCUSSION

Dans cette population de 21 patients présentant une NT1, une NT2, une HI, ou un enregistrement douteux, le diagnostic initial était maintenu pour 33% (soit n=7) des patients à  $33 \pm 25,53$  mois. Dans ce travail, le diagnostic le plus robuste est celui de NT1, le moins robuste étant celui de NT2, confirmant bien qu'il s'agit de 2 pathologies clairement différentes.

Comme dans les études de Lopez et Ruoff (13,14), le diagnostic de NT1 était tout à fait reproductible (100% de notre population de 3 NT1). Ceci est expliqué par les critères diagnostiques qui s'appuient soit sur un marqueur biologique (dosage de l'hypocrétine dans le LCS), soit sur l'existence de cataplexies certaines (perte du tonus musculaire constatée par un médecin expert du sommeil ou enregistré en vidéo, survenant typiquement lors des émotions, durant moins de 2 minutes et n'étant pas accompagnée d'une altération de la conscience (4)). Ces 2 critères étant très spécifiques, le diagnostic de NT1 est fiable.

Kim et al se sont intéressés en 2016 à l'évolution de la SDE et ont retrouvé 32,5% de rémission clinique à 5,5 ans dans le cadre d'HI alors qu'aucune rémission n'était décrite pour la NT1(18). Cette étude était basée sur la clinique et ne comprenait pas de second enregistrement. Notre travail conforte cette observation puisque 100 % des NT1 restent NT1 et que pour 75 % des HI, le diagnostic était confirmé. Il est cependant intéressant de noter que le ressenti du patient n'était pas forcément concordant avec l'évolution des tests. Ces chiffres sont plus élevés que dans les études de Trotti et Lopez, qui décrivaient respectivement une stabilité diagnostique pour 57% et 25% des patients présentant une HI (13,15). Nous expliquons cette différence par le choix des critères diagnostiques, ces deux équipes de recherche n'ayant inclus que les HI à LME

diminuée et non les HI à temps de sommeil allongé. En ne tenant compte que des HI à LME inférieure ou égale à 8 minutes, la fiabilité test-retest passe dans notre population à 33% (n=1 sur 3). Comme pour les 2 types de narcolepsie, il semblerait donc qu'il puisse exister 2 HI différentes. D'ailleurs, dans l'expérience clinique de notre unité de sommeil, la réponse au traitement des HI à LME diminuée et des HI à temps de sommeil allongé semble différente, le premier groupe étant en général plus simple à traiter.

Les 4 sujets au premier enregistrement douteux se voyaient au deuxième enregistrement diagnostiquer une hypersomnie centrale (50% d'HI et 50% de NT1). Ce manque de reproductibilité des TILE en population présentant une SDE sans diagnostic évident avait déjà été mise en évidence (13,15) et montre l'intérêt de réenregistrer les patients présentant une SDE persistante sans étiologie retrouvée malgré un premier enregistrement normal ou douteux. L'un des deux patients devenus NT1 avait bénéficié d'un premier enregistrement dans les semaines suivant le début des symptômes, ce qui était peut-être trop précoce pour voir apparaître les critères neurophysiologiques.

Les chiffres les plus éloquents sont ceux de la NT2 puisque seulement 11% (soit n=1) des 9 patients restent NT2. 67% (n=6) des enregistrements se normalisent et 22% (n=2) amènent au diagnostic d'HI. Les travaux précédemment cités retrouvaient une fiabilité test-retest pour la NT2 de 18 à 47,1% (13–15).

Celle de notre étude est donc faible, plus encore que dans les études précédentes. Elle semble toutefois plus fiable puisqu'il s'agit, et c'est la principale force de notre travail, d'une procédure prospective.

S'agit-il d'une évolution de la maladie ou d'un manque de fiabilité de l'association TILE et PSG ?



On sait que les TILE peuvent être faussement positifs en cas de SAS, travail posté, dette de sommeil ou de traitement antidépresseur (2,19). Ces différents paramètres n'ont pas été retrouvés dans notre population quel que soit l'enregistrement, hormis la dette de sommeil. Une insuffisance de sommeil était en effet présente chez 2 patients du groupe NT2. L'un d'eux gardaient le diagnostic de NT2. L'autre patient devenait HI mais augmentait son temps de sommeil de 5 à 7h au second enregistrement.

Cependant, l'actimétrie n'avait été réalisée que chez un des patients, nous avons donc dû nous fier à l'agenda du sommeil et aux dires des participants concernant leur temps de sommeil actuel. De plus, il est difficile de détecter une insuffisance de sommeil chez les longs dormeurs (plus de la moitié des patients de cette étude), et le fait même d'être long dormeur est évalué sur le temps de sommeil nécessaire estimé par le patient, ce qui est subjectif. La plupart des patients augmentaient leur temps de sommeil le week-end, ce qui peut refléter une dette de sommeil parfois minime dont on ne connaît pas non plus l'influence sur les tests.

De plus, les TILE imposaient un réveil à 8h. Les longs dormeurs et patients vespéraux pouvaient donc « finir leur nuit » pendant le premier test. La majorité du sommeil paradoxal survient en fin de nuit, le 1<sup>er</sup> TILE pouvait donc être faussement positif. Le fait de ne pas prendre en compte l'endormissement en sommeil paradoxal lors de la sieste de 10h chez les 4 patients vespéraux ne modifiait qu'un seul diagnostic. Un des 2 patients du groupe NT2 devenant HI aurait alors d'emblée été retenu HI.

Enfin, un dosage urinaire (réalisé depuis peu de façon systématique dans le service) aurait permis d'éliminer plus formellement qu'à l'interrogatoire la présence de toxiques, autre facteur confondant positivisant faussement les TILE (17).

La fiabilité test-retest des TILE en population saine entre 4 et 14 mois est bonne (0,97) (20). Ayant exclu la plupart des facteurs confondants, les TILES ont donc de grandes

chances d'être reproductibles. Il semble donc que la NT2 ait une évolution réellement favorable. Il s'agirait donc d'un syndrome plutôt que d'une maladie. Kim et al. avaient déjà trouvé un taux de rémission de 44,6% dans la NT2 à 5 ans de suivi (18), sans réaliser de second enregistrement. Comme pour l'HI, il est constaté dans notre étude un manque de corrélation entre le ressenti du patient et l'évolution diagnostique. La réponse ou la tolérance au psychostimulant ne semblait pas non plus prédire de l'évolution des enregistrements. Murer et al. avaient montré que le seuil de LME à 5 minutes rendait le diagnostic de narcolepsie plus spécifique (21). Ce paramètre ne suffit pas ici à prédire l'évolution des NT2 puisque qu'en plus du patient au diagnostic stable, 3 patients du groupe avaient une LME initiale inférieure ou égale à 5 mais changeaient de diagnostic. L'endormissement de nuit en sommeil paradoxal ne semble pas non plus corrélé a une meilleure fiabilité test-retest puisque les 2 NT2 concernés changent de diagnostic.

Certains éléments ont pu biaiser les résultats de notre étude.

Pour commencer, tous les patients NT2 et HI suivis au CHRU n'ont pas été inclus. Certains n'ont pas encore été revus en consultation, d'autres ne souhaitent pas réaliser pour l'instant la réévaluation, le plus souvent pour des raisons d'organisation dans une population jeune qui travaille et voyage. Un biais de recrutement a ainsi pu être induit.

D'autre part, seuls 3 patients ont bénéficié d'un dosage de l'hypocrétine. Etant donné que 20% des narcoleptiques sans cataplexie ont un taux bas d'hypocrétine et sont donc NT1 (22) et que les TILÉ sont parfois négatifs dans des cas biologiquement prouvés de NT1 (26,1% des NT1 de l'étude de Lopez(13) ), il est possible que certains de nos patients soient en fait NT1, notamment le seul patient stable du groupe NT2. Ce dosage est de plus en plus couramment réalisé et pourra améliorer la pertinence

des études ultérieures.

Ensuite, le nombre d'HI à temps de sommeil allongé au 2<sup>e</sup> enregistrement a été sous-évalué, 6 patients du groupe NT2 n'ayant pas bénéficié d'enregistrement sur 24 heures.

La limite principale de notre étude reste le faible effectif, ne permettant pour l'instant aucune analyse statistique.

Enfin, le 2<sup>e</sup> enregistrement n'a pas été interprété en aveugle du 1<sup>er</sup>, ce qui a pu biaiser le diagnostic final. Dans l'étude de Mignot et al, la reproductibilité inter-centre était de 93%, ce qui minimise ce dernier biais.

## **CONCLUSION**

La fiabilité test-retest par PSG et TILE dans la NT1 est bonne. Celle dans l'HI est variable, plus faible dans le cas de l'HI sans temps de sommeil allongé. Le diagnostic le moins reproductible est celui de NT2, posant la question de l'authenticité de cette maladie qui semble plutôt correspondre à un syndrome réversible dont l'étiologie est pour l'instant indéterminée et probablement plurifactorielle. Cette étude prospective conforte les résultats des études rétrospectives antérieures. Le diagnostic de NT1 est certain et pour bien le conforter il apparaît nécessaire de proposer un dosage d'hypocrétine dans le LCS. Cela permettra d'expliquer au patient le caractère chronique de la pathologie. Ce dosage est d'autant plus important actuellement qu'il est très probable que des essais thérapeutiques soient possibles prochainement pour tester des agonistes hypocrétinergiques.

Cette étude justifie aussi le fait d'expliquer au patient dès le diagnostic initial de NT2 ou d'HI l'intérêt de contrôler les enregistrements à plusieurs années, en insistant sur la possibilité d'une évolution favorable. Il semble également impératif de contrôler les

enregistrements avant d'inclure les patients dans des protocoles de recherche concernant la NT2 ou l'HI afin d'avoir un diagnostic fiable au moment de l'étude.

### **PERSPECTIVES**

La poursuite de cette étude permettra d'en augmenter la fiabilité et de réaliser des analyses statistiques à la recherche de facteurs prédictifs de modification diagnostique.

## REFERENCES

1. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*. janv 2005;28(1):113-21.
2. Mignot E, Lin L, Finn L, Lopes C, Pluff K, Sundstrom ML, et al. Correlates of sleep-onset REM periods during the Multiple Sleep Latency Test in community adults. *Brain J Neurol*. juin 2006;129(Pt 6):1609-23.
3. Leu-Semenescu S, Quera-Salva M-A, Dauvilliers Y. Consensus. Hypersomnie idiopathique : quel bilan pour le diagnostic et le suivi ? *Médecine Sommeil*. 1 sept 2017;14(3):119-24.
4. Monaca C, Franco P, Philip P, Dauvilliers Y. Consensus. Narcolepsie de types 1 et 2. Quel bilan pour le diagnostic et le suivi ? *Médecine Sommeil*. 1 sept 2017;14(3):125-31.
5. Dauvilliers Y, Lopez R, Lecendreux M. Consensus. Hypersomnolence : évaluation et limites nosographiques. *Médecine Sommeil*. 1 sept 2017;14(3):132-7.
6. international classification of sleep disorders, third version. 2014.
7. Andlauer O, Moore H, Jouhier L, Drake C, Peppard PE, Han F, et al. Nocturnal rapid eye movement sleep latency for identifying patients with narcolepsy/hypocretin deficiency. *JAMA Neurol*. juill 2013;70(7):891-902.
8. Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Monaca Charley C, Franco P, Drouot X, et al. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain J Neurol*. août 2013;136(Pt 8):2486-96.
9. Baumann CR, Mignot E, Lammers GJ, Overeem S, Arnulf I, Rye D, et al. Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy: a consensus statement. *Sleep*. 1 juin 2014;37(6):1035-42.
10. Vernet C, Arnulf I. Idiopathic hypersomnia with and without long sleep time: a controlled series of 75 patients. *Sleep*. juin 2009;32(6):753-9.
11. Billiard M, Sonka K. Idiopathic hypersomnia. *Sleep Med Rev*. 2016;29:23-33.
12. Pizza F, Vandi S, Detto S, Poli F, Franceschini C, Montagna P, et al. Different sleep onset criteria at the multiple sleep latency test (MSLT): an additional marker to differentiate central nervous system (CNS) hypersomnias. *J Sleep Res*. mars 2011;20(1 Pt 2):250-6.
13. Lopez et al. Test–Retest Reliability of the Multiple Sleep Latency Test in Central Disorders of Hypersomnolence. *Sleep*. déc 2017;40(12).
14. Ruoff C, Pizza F, Trotti LM, Sonka K, Vandi S, Cheung J, et al. The MSLT is Repeatable in Narcolepsy Type 1 But Not Narcolepsy Type 2: A Retrospective Patient Study. *J Clin Sleep Med*. 15 janv 2018;14(01):65-74.

15. Trotti LM, Staab BA, Rye DB. Test-retest reliability of the multiple sleep latency test in narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 août 2013;9(8):789-95.
16. Christian Gillin J, Borbély AA. Sleep: a neurobiological window on affective disorders. *Trends Neurosci*. 1 janv 1985;8:537-42.
17. Kosky CA, Bonakis A, Yogendran A, Hettiarachchi G, Dargan PI, Williams AJ. Urine Toxicology in Adults Evaluated for a Central Hypersomnia and How the Results Modify the Physician's Diagnosis. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 nov 2016;12(11):1499-505.
18. Kim T, Lee JH, Lee CS, Yoon IY. Different fates of excessive daytime sleepiness: survival analysis for remission. *Acta Neurol Scand*. juill 2016;134(1):35-41.
19. Singh M, Drake CL, Roth T. The prevalence of multiple sleep-onset REM periods in a population-based sample. *Sleep*. juill 2006;29(7):890-5.
20. Zwyghuizen-Doorenbos A, Roehrs T, Schaefer M, Roth T. Test-retest reliability of the MSLT. *Sleep*. déc 1988;11(6):562-5.
21. Murer T, Imbach LL, Hackius M, Taddei RN, Werth E, Poryazova R, et al. Optimizing MSLT Specificity in Narcolepsy With Cataplexy. *Sleep*. 1 déc 2017;40(12).
22. Han F, Lin L, Schormair B, Pizza F, Plazzi G, Ollila HM, et al. HLA DQB1\*06:02 negative narcolepsy with hypocretin/orexin deficiency. *Sleep*. 1 oct 2014;37(10):1601-8.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Echelle d'Epworth

**Consigne de passation :**

Afin de pouvoir mesurer chez vous une éventuelle somnolence dans la journée, voici quelques situations relativement usuelles, où nous vous demandons d'évaluer le risque de vous assoupir. Aussi, si vous n'avez pas été récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment cette situation pourrait vous affecter.

Pour répondre, utilisez l'échelle suivante en entourant **le chiffre le plus approprié** pour chaque situation :

**0 = aucune chance de somnoler ou de s'endormir**

**1 = faible chance de s'endormir**

**2 = chance moyenne de s'endormir**

**3 = forte chance de s'endormir**

Situation	Chance de s'endormir			
Assis en train de lire	0	1	2	3
En train de regarder la télévision	0	1	2	3
Assis, inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion)	0	1	2	3
Comme passager d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure	0	1	2	3
Allongé l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	0	1	2	3
Étant assis en parlant avec quelqu'un	0	1	2	3
Assis au calme après un déjeuner sans alcool	0	1	2	3
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	0	1	2	3

**TOTAL :**

Somnolence diurne excessive si total supérieur à 10

(<http://reseau-morphee.fr/>)

## **Annexe 2 :**

### **Narcolepsie de Type 1**

Les critères A et B doivent être remplis :

- A. Le patient éprouve quotidiennement des épisodes de besoin irrésistible de dormir ou des accès de sommeil depuis au moins 3 mois.
- B. La présence de un ou deux des éléments suivants :
  - 1. Une cataplexie et une latence moyenne d'endormissement (LME)  $\leq 8$  minutes et au moins 2 endormissements en sommeil paradoxal (ESP) sur un test itératif des latences d'endormissement (TILE) réalisé selon la technique standardisée. Un ESP (dans les 15 minutes suivant l'apparition du sommeil) au cours de la polysomnographie nocturne précédent peut remplacer un ESP du TILE.
  - 2. Un taux d'hypocrétine-1 dans le liquide cerebro-spinal (LCS)  $\leq 110\text{pg/mL}$  ou  $< 1/3$  des valeurs moyennes obtenues chez des sujets normaux avec le même dosage standardisé, par immunoréactivité.

### **Narcolepsie de type 2**

Les critères A à E doivent être remplis :

- A. Le patient éprouve quotidiennement des épisodes de besoin irrésistible de dormir ou des accès de sommeil depuis au moins 3 mois
- B. Sur le TILE réalisé selon la technique standardisée, la LME est  $\leq 8$  minutes et il y a au moins 2 ESP. Un ESP (dans les 15 minutes suivant l'apparition du sommeil) au cours de la polysomnographie nocturne précédent peut remplacer un ESP du TILE.
- C. Il n'y a pas de cataplexie
- D. Soit le taux d'hypocrétine-1 dans le LCS n'a pas été mesuré soit il est  $> 110\text{pg/mL}$  ou  $> 1/3$  des valeurs moyennes obtenues chez des sujets normaux avec le même dosage standardisé, par immunoréactivité.
- E. L'hypersomnolence ou les résultats du TILE ne sont pas mieux expliqués par d'autres causes telles qu'une insuffisance de sommeil, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, un retard de phase du sommeil ou l'effet de médicaments ou de substances, ou de leur sevrage.

Remarque :

Si une cataplexie apparaît plus tard, le trouble devrait être reclassé comme narcolepsie de type 1.

Si le taux d'hypocrétine-1 est testé ultérieurement et trouvé  $\leq 110\text{ pg/ml}$  ou  $< 1/3$  des valeurs moyennes obtenues chez des sujets normaux avec le même dosage standardisé, par immunoréactivité, le trouble devrait être reclassé comme narcolepsie de type 1.



## **Hypersomnie idiopathique**

Les critères A à F doivent être présents :

- A. Le patient éprouve quotidiennement des épisodes de besoin irrésistible de dormir ou des accès de sommeil depuis au moins 3 mois
- B. Il n'y a pas de cataplexie
- C. Un TILE réalisé selon la technique standardisée montre moins de 2 ESP ou aucun ESP si la latence du sommeil paradoxal sur la polysomnographie de la nuit précédente est  $\leq 15$  minutes.
- D. La présence d'au moins un des éléments suivants :
  - 1. Le TILE indique une LME  $\leq 8$  minutes
  - 2. Le temps total de sommeil sur 24 heures est  $\geq 660$  minutes sur un enregistrement polysomnographique de 24 heures (effectué après correction d'une privation de sommeil chronique) ou par actigraphie de poignet avec un agenda de sommeil (temps de sommeil moyenné sur une période d'au moins 7 jours réalisée sans restriction de sommeil)
- E. Une insuffisance de sommeil a été exclue (si nécessaire par l'absence d'amélioration de la somnolence après un essai adéquat d'augmentation du temps passé au lit, de préférence confirmé par au moins une semaine d'actigraphie au poignet).
- F. L'hypersomnolence ou les résultats du TILE ne sont pas mieux expliqués par l'existence d'autres pathologies du sommeil, médicales ou psychiatriques, ou par la consommation de drogues ou de médicaments.

(Classification internationale des pathologies du sommeil, 3<sup>e</sup> version par l'American academy of sleep medicine et la société française de recherche et médecine du sommeil)

### Annexe 3 : Echelle de dépression de PICHOT

**Consigne de passation** : Essayez de répondre le plus spontanément possible aux questions suivantes par Vrai ou Faux, en faisant référence à votre état ces derniers jours.

	VRAI	FAUX
En ce moment, ma vie me semble vide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai du mal à me débarrasser des mauvaises pensées qui me passent par la tête	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis sans énergie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens bloqué(e) ou empêché(e) devant la moindre chose à faire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis déçu(e) et dégoûté(e) par moi-même	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis obligée(e) de me forcer pour faire quoi que ce soit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai du mal à faire les choses que j'avais l'habitude de faire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En ce moment je suis triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai l'esprit moins clair que d'habitude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'aime moins qu'avant faire les choses qui me plaisent et m'intéressent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La mémoire me semble moins bonne que d'habitude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis sans espoir pour l'avenir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En ce moment, je me sens moins heureux(se) que la plupart des gens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Score (nombre de vrai)		

En faveur d'un syndrome dépressif si score supérieur ou égal à 7

## Annexe 4 : Score de Horne et Ostberg

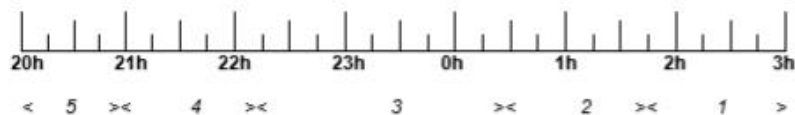
Instructions :

1. Lisez attentivement chaque question avant d'y répondre.
2. Répondez à toutes les questions.
3. Répondez aux questions dans l'ordre.
4. Vous pouvez répondre aux questions les unes indépendamment des autres. Ne revenez pas en arrière pour vérifier votre réponse.
5. Pour les questions à choix multiples, mettez une croix devant une seule réponse. Pour les échelles, placez une croix au point approprié.
6. Répondez à chaque question aussi sincèrement que possible. Vos réponses et les résultats de ce questionnaire resteront confidentiels.
7. Faites les commentaires que vous jugerez nécessaires dans la partie prévue sous chaque question.

**Si vous viviez à votre rythme (celui qui vous plaît le plus), à quelle heure vous lèveriez-vous étant entièrement libre d'organiser votre journée ?**



**Si vous viviez à votre rythme (celui qui vous plaît le plus), à quelle heure vous mettriez-vous au lit étant entièrement libre d'organiser votre journée ?**



**Si vous deviez vous lever à une heure précise, le réveil vous est-il indispensable ?**

- pas du tout  4
- peu  3
- assez  2
- beaucoup  1

**Dans des conditions adéquates (environnement favorable, sans contraintes particulières, etc.), à quel point cela vous est-il facile de vous lever le matin ?**

- pas facile du tout  1
- pas très facile  2
- assez facile  3
- très facile  4

Comment vous sentez-vous durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?

- pas du tout éveillé  1
- peu éveillé  2
- relativement éveillé  3
- très éveillé  4

Quel est votre appétit durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?

- pas bon du tout  1
- pas bon  2
- assez bon  3
- très bon  4

Comment vous sentez-vous durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?

- très fatigué  1
- relativement fatigué  2
- relativement en forme  3
- très en forme  4

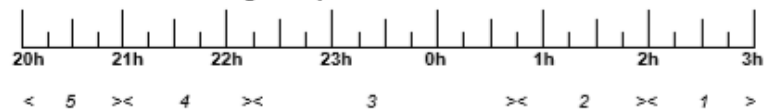
Quand vous n'avez pas d'obligations le lendemain, à quelle heure vous couchez-vous par rapport à votre heure habituelle de coucher ?

- rarement ou jamais plus tard  4
- moins d'1heure plus tard  3
- 1 à 2 heures plus tard  2
- plus de 2 heures plus tard  1

Vous avez décidé de faire un sport. Un ami vous suggère de faire des séances d'une heure et ceci deux fois par semaine. Le meilleur moment pour lui est de 7 à 8 heures du matin. Ne considérant que le rythme qui vous convient le mieux, dans quelle forme penseriez-vous être ?

- bonne forme  4
- forme raisonnable  3
- vous trouvez cela difficile  2
- vous trouvez cela très difficile  1

A quel moment de la soirée vous sentez-vous fatigué au point de vous endormir ?



**Vous souhaitez être au meilleur de votre forme pour un examen qui vous demande un effort intellectuel considérable durant deux heures. Vous êtes entièrement libre de le passer quand vous le souhaitez, quelle est l'heure que vous choisiriez ?**

- de 8 à 10 heures  6
- de 11 à 13 heures  4
- de 15 à 17 heures  2
- de 19 à 21 heures  0

**Si vous alliez au lit à 23 heures, à quel niveau de fatigue seriez-vous ?**

- pas du tout fatigué  0
- un peu fatigué  2
- relativement fatigué  3
- très fatigué  5

**Pour une raison quelconque, vous vous couchez quelques heures plus tard que d'habitude, mais vous n'êtes pas obligé de vous lever à une heure précise le lendemain. Laquelle des propositions suivantes choisirez-vous ?**

- vous vous réveillez comme d'habitude et vous ne vous rendormez plus  4
- vous vous levez comme d'habitude mais vous vous recouchez par la suite  3
- vous vous réveillez comme d'habitude mais vous vous rendormez  2
- vous vous réveillez plus tard que d'habitude  1

**Pour effectuer une garde de nuit, vous êtes obligé d'être réveillé entre 4 et 6 heures du matin. Vous n'avez pas d'obligation le lendemain. Laquelle des propositions suivantes vous convient le mieux ?**

- vous n'irez au lit qu'une fois la garde terminée  1
- vous faites une sieste avant et dormez après la garde  2
- vous dormez bien avant et faites une sieste après la garde  3
- vous dormez ce qu'il vous faut avant d'effectuer la garde  4

**Vous devez faire deux heures de travail physique intense, mais vous êtes entièrement libre d'organiser votre journée. Laquelle des périodes suivantes choisirez-vous ?**

- de 8 à 10 heures  4
- de 11 à 13 heures  3
- de 15 à 17 heures  2
- de 19 à 21 heures  1

**Vous avez décidé de faire un sport. Un ami vous suggère de faire des séances d'une heure et ceci deux fois par semaine. Le meilleur moment pour lui est de 22 à 23 heures. Ne considérant que le rythme qui vous convient le mieux, dans quelle forme penseriez-vous être ?**

- bonne forme  1
- forme raisonnable  2
- vous trouvez cela difficile  3
- vous trouvez cela très difficile  4

Supposez que vous pouvez choisir les horaires de votre travail. Admettons que vous travaillez 5 heures par jour et que votre travail est intéressant et bien payé. Quelle séquence de 5 heures consécutives choisirez-vous ?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	0
MINUIT					MIDI										MINUIT									
<	1	><	5	><4><	3	><	2	><	1	>														

A quelle heure de la journée vous sentez-vous dans votre meilleure forme ?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	0
MINUIT					MIDI										MINUIT									
<	1	><	5	><	4	><	3	><	2	><	1	>												

On dit parfois que quelqu'un est un « sujet du matin » ou un « sujet du soir ». Vous considérez-vous comme celui du matin ou du soir ?

- tout à fait un sujet du matin	6
- plutôt un sujet du matin	4
- plutôt un sujet du soir	2
- tout à fait un sujet du soir	0

SCORE < 42 : du soir  
 42 ≤ SCORE ≤ 58 : neutre  
 SCORE > 58 : du matin

## Annexe 5 : Détails des données de chaque patient

	Sexe	Age de début	Antécédents personnels	Antécédents familiaux	Réponse au traitement	Ressenti	Delai (mois)	1 <sup>er</sup> TILE			2 <sup>e</sup> TILE			Autre
								Diagnostic 1	LME (minutes)	Nombre d'ESP	Diagnostic 2	LME (minutes)	Nombre d'ESP	
1	M	17		Bipolarité chez la mère	Bonne	☺	33	NT2	4,25	4	NT2	4,75	2	
2	M	22		Bipolarité chez la mère	Bonne	☺	27	NT2	7,5	2	RAS*	11,625	1 (+1)	
3	M	12	SJSR	SAS chez le père	Moyenne	☺	78	NT2	7,625	4 (+1)	RAS	12,25	1	
4	F	26	Prématurité	Syndrome dépressif chez la mère	Mauvaise	☹	26	NT2	3,71	2	HI-LME	7,875	1	cannabis/cocaïne Echec également du Wakix
5	F	24	Syndrome dépressif pendant les 2 enregistrements	Syndrome dépressif chez la mère	Bonne	☺	20	NT2	8,375	2	RAS	11,375	1	
6	M	25	SAS léger		Bonne	☺	37	NT2	2,625	4 (+2)	RAS	8,625	1	
7	M	18	Prématurité		Mauvaise	☹	30	NT2	7,875	1	RAS	11	1	Echec également de la ritaline
8	F	15	Fibromyalgie		Bonne	☺	46	NT2	5,75	2	HI-TSA+LME	7,125	0	
9	M	16			Mauvaise	☹	9	NT2	2,125	3 (+1)	RAS*	14,125	2	
10	F	16			Bonne	☺	38	HI-TSA	9	0	HI-TSA+LME	5,375	0 (+1)	
11	F	18			Bonne	☺	50	HI-TSA+LME	4,625	1	HI-LME	5,625	0	
12	M	15			Mauvaise	☹	32	HI-TSA	13,875	0	HI-TSA	8,5	0	
13	F	34	Hypoxie néonatale, Antécédent de dépression		Bonne	☺	24	HI-LME	7,875	0	RAS	12,375	0	
14	M	15	Psoriasis, colite lymphocytaire	syndrome dépressif chez la mère	Mauvaise	☹	47	HI-LME	5,75	0	RAS	10,875	0	
15	M	7			<del>X</del>	☹	14	Douteux*	13,25	2 (+1)	NT1	5,625	4 (+1)	
16	F	17			<del>X</del>	☹	71	Douteux	11,75	0	NT1	4,375	4 (+2)	Cataplexies douteuses
17	F	34			<del>X</del>	☹	9	Douteux	10	1	HI-LME	5	1	
18	F	16			<del>X</del>	☹	40	Douteux*	8,75	2	HI-TSA	12,875	0	Cataplexies douteuses
19	F	?			<del>X</del>	☹	118	NT1	4,9	5	NT1	1,75	4	
20	F	11	Drépanocytose		<del>X</del>	☹	29	NT1	3,625	2	NT1	3,375	2 (+1)	vaccination pour H1N1 et prise de poids initiales
21	M	22			Bonne	☺	60	NT1	4	3	NT1	3,875	3 (+1)	cannabis

☺ amélioration, ☹ stabilité, ☹ aggravation : évaluation subjective des symptômes à distance de l'introduction du traitement.

TILE : tests itératifs des latences d'endormissement

SJSR : syndrome des jambes sans repos

SAS : syndrome d'apnée du sommeil

NT1 : narcolepsie de type 1

NT2 : narcolepsie de type 2

HI-LME : hypersomnie idiopathique diagnostiquée sur une LME inférieure ou égale à 8 minutes

HI-TSA : hypersomnie idiopathique diagnostiquée sur un temps de sommeil total supérieur ou égal à 660 minutes.

Les variables sont exprimées en nombres de patients concernés et en pourcentages (par rapport à la catégorie diagnostique initiale)

RAS : Pas de pathologie retenue selon les critères ICSD-3

ESP : endormissement en sommeil paradoxal aux TILE, avec entre parenthèses le nombre d'ESP nocturnes le cas échéant

LME : latence moyenne d'endormissements aux TILEs

\*≥2 ESP mais LME>8minutes

Les patients 1 et 2 sont frères

Le traitement psychostimulant utilisé était du Modiodal, hormis pour le patient 19 (Wakix) et 21 (Ritaline).



**AUTEUR : Nom :** LANVIN

**Prénom :** Lise

**Date de Soutenance :** 1<sup>er</sup> juin 2018

**Titre de la Thèse :** Reproductibilité du diagnostic de narcolepsies et d'hypersomnie idiopathique par polysomnographie et tests itératifs des latences d'endormissement

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement :** *Neurologie*

**DES :** *Neurologie*

**Mots-clés :** Narcolepsie, hypersomnie idiopathique, tests itératifs de latence d'endormissement, polysomnographie, fiabilité test-retest

**CONTEXTE.** Les diagnostics de narcolepsie de types 1 (NT1) et 2 (NT2) et d'hypersomnie idiopathique (HI) reposent principalement sur l'association de tests itératifs des latences d'endormissement (TILE) et d'une polysomnographie (PSG). Plusieurs études ont montré une fiabilité test-retest faible pour la NT2 et l'HI. Ces travaux ont été réalisés de façon rétrospective.

**OBJECTIF.** Evaluer de façon prospective la fiabilité test-retest de l'association PSG et TILE dans le diagnostic d'HI et de NT2.

**METHODE.** Dans cette étude menée au CHRU de Lille, tous les patients présentant une NT2 et une HI revus en consultation se voyaient proposer un contrôle des TILE et de la PSG, afin de vérifier le diagnostic initial, en suivant les critères de l'ICSD-3. Les patients ayant un premier enregistrement douteux avec une somnolence persistante étaient également inclus, ainsi que les patients présentant une NT1 bénéficiant d'un second enregistrement. Les traitements psychostimulants étaient arrêtés au moins 7 jours avant l'enregistrement.

**RESULTATS.** 21 patients ont été inclus. Le diagnostic initial était : NT2 (n=9 soit 43%), HI (n=5 soit 24%), NT1 (n=3 soit 14%), absence de diagnostic initial ou diagnostic douteux (n=4 soit 19%). L'âge médian au diagnostic initial était de  $24 \pm 8,14$  ans. Le délai médian entre les 2 enregistrements était de  $33 \pm 25,53$  mois. La fiabilité test-retest était de 100% (n=3) pour la NT1, 11% (n=1) pour la NT2, 75% (n=3) pour l'HI. Tous les patients ayant un premier enregistrement négatif se voyaient diagnostiquer une hypersomnie centrale. Les patients au diagnostic récusé de NT2 avaient un second enregistrement normal (n=6 soit 67%) ou en faveur d'une HI (n=2 soit 22%). La fiabilité test-retest de l'HI était plus importante dans l'HI à temps de sommeil allongé (100% soit n=3) que dans l'HI diagnostiquée sur la LME aux TILE (0%).

**CONCLUSION.** La fiabilité test-retest par PSG et TILE dans la NT1 est forte. Celle de l'HI est variable, plus faible dans le cas de l'HI sans temps de sommeil allongé. Le diagnostic le moins reproductible est celui de NT2, posant la question de l'authenticité de cette maladie qui semble plutôt correspondre à un syndrome. Cette étude prospective conforte les résultats des études rétrospectives antérieures. Elle justifie le fait d'expliquer au patient dès le diagnostic initial l'intérêt de contrôler les enregistrements à plusieurs années, en insistant sur la possibilité d'une évolution favorable.

**Composition du Jury :**

**Président :**

Madame le Professeur Florence Pasquier

**Assesseurs :**

Monsieur le Professeur Régis Bordet,

Madame le Professeur Christelle Charley Monaca (Co-directrice de Thèse)

Madame le Docteur Mathilde Flamand (Directrice de Thèse)