

2016-2017

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en MEDECINE GENERALE.

**Prise en charge des
hypersomnies centrales
primaires au CHU d'Angers
de 2010 à 2016**

Etude de 123 patients

LAVIOLE Gabriel

Né le 07 février 1987 à Brive-la-Gaillarde (19)

Sous la direction du Dr MESLIER Nicole

Membres du jury

M le Professeur GAGNADOUX Frédéric | Président

Mme le Dr MESLIER Nicole | Directeur

Mme le Dr HUMEAU-COMMIN Aude | Membre

M le Pr CONNAN Laurent | Membre

Soutenue publiquement le :
02 Mars 2017



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Gabriel LAVIOLE
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publié sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le 16/01/2017

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Isabelle RICHARD

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric LAGARCE

Directeur du département de médecine : Pr Nicolas LEROLLE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUDRAN Maurice	Rhumatologie	Médecine
AZZOUIZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire	Médecine
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; transfusion	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstrucente et esthétique	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GARRE Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie

HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUEZ Jean-François	Médecine générale	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JARDEL Alain	Physiologie	Pharmacie
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile	Médecine
LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
MILEA Dan	Ophtalmologie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET M.-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique	Médecine
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
ZAHAR Jean-Ralph	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAGLIN Isabelle	Pharmacochimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
CRONIER Patrick	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine

TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRICAUD Anne	Biologie cellulaire	Pharmacie
TURCANT Alain	Pharmacologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AMIARD Stéphane	Informatique	Médecine
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
LETERTRE Elisabeth	Coordination ingénierie de formation	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

REMERCIEMENTS

A Mme le Dr Nicole Meslier et à M. le Pr Frédéric Gagnadoux, merci de m'avoir encadré pendant ce semestre au laboratoire de médecine du sommeil, d'avoir accepté d'être respectivement ma directrice de thèse et le président du jury, merci de votre gentillesse, de votre bienveillance et de vos conseils,

A Mme le Dr Aude Humeau-Commin, quoi de plus logique que de te demander d'être dans mon jury de thèse, médecin généraliste et spécialiste du sommeil, qui manie comme personne la rhétorique en vue de retrouver des ondes lentes,

A M. le Pr Laurent Connan, professeur de médecine générale, en acceptant de vous associer à ce travail, vous représentez le département de médecine générale de l'Université d'Angers, qui m'a accompagné durant tout l'internat, notamment à travers des groupes d'échanges de pratique. Par les conseils prodigués, mes connaissances théoriques brutes ont été enrichies d'un savoir-faire et surtout d'un savoir-être, essentiel à l'exercice de mes fonctions.

A ma famille, celle dans laquelle j'ai grandi, et celle que je construis aujourd'hui avec ma femme Lise et ma fille Leïla,

A mes ami(e)s,

Aux professeurs, confrères et collègues dont j'ai croisé la route et qui m'ont dirigé vers le bon chemin,

A l'adolescent que j'étais qui a suivi son rêve de pratiquer la médecine du sommeil,

A ceux qui ont fait partie de mon quotidien et qui désormais veillent sur moi,

Je leur dédie ce travail, en ayant une pensée plus particulière à ma grand-mère Lulu qui, depuis mon début de parcours étudiant, n'a cessé de me témoigner fierté et encouragements.

"Réfléchir sur ce que c'est que vivre : c'est rêver sa vie"

Citation de Gabriel Marcel ; *Être et avoir* (1918-1933)

Liste des abréviations

AASM	American association of sleep medicine
ALD	Affection longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
ATP	Adenosine TriPhosphate
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVC	Accident vasculaire cérébral
CMUH	Comité des médicaments à usage humain
CHU	Centre hospitalier universitaire
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
EEG	Electroencéphalogramme
EI	Effet indésirable
EMA	European Medicines Agency
ESP	Endormissement en sommeil paradoxal
GABA	Acide γ amino butyrique
HCP	Hypersomnie centrale primaire
HLA	Human leukocyte antigen
HSI	Hypersomnie idiopathique
IAH	Index d'apnées hypopnées
ICSD	International classification of sleep disorders
IMC	Indice de masse corporelle
INSV	Institut national du sommeil et de la vigilance
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCR	Liquide céphalo rachidien
LME	Latence moyenne d'endormissement
LP	Libération prolongée
PSG	Polysomnographie
NT1	Narcolepsie de type 1
NT2	Narcolepsie de type 2
TILE	Test itératif de latence d'endormissement
TME	Test de maintien d'éveil
TTS	Temps total de sommeil
SKL	Syndrome de Kleine Levin
VLPO	Ventrolatéral preoptic nucleus
VRP	Voyageur, représentant et placer

Plan

LISTE DES ABREVIATIONS

RESUME

INTRODUCTION

I. Physiologie du sommeil

1. Définitions
 - 1.1. Définition comportementale
 - 1.2. Définition physiologique
2. Architecture du sommeil
3. Le sommeil normal
 - 3.1. Temps de sommeil moyen
 - 3.2. Evolution au cours de la vie
 - 3.3. Variations de la normale
4. Chronotypes : du matin ou du soir ? Evolution au cours de la vie.
5. Fonctionnement du cycle veille-sommeil : les régulations du sommeil et de la vigilance.
 - 5.1. Régulation homéostatique
 - 5.2. Régulation circadienne
 - 5.3. Modèle de régulation à 2 processus : circadien et homéostatique.
6. Circuits neuronaux impliqués dans la régulation du sommeil
 - 6.1. Circuits neuronaux responsables de la veille
 - 6.2. Circuits neuronaux responsables du sommeil
 - 6.3. Mécanisme de transition entre l'éveil et le sommeil : le mécanisme Flip Flop
 - 6.4. Système du sommeil paradoxal
7. Fonctions du sommeil
8. Sommeil des français : actualités, influences des nouvelles technologies

II. Hypersomnolence

1. Plainte d'hypersomnolence : une épidémiologie étroitement liée à la définition.
2. Hypersomnolence et comorbidités : conséquences de la privation chronique de sommeil
3. Démarche devant une plainte d'hypersomnolence : la première consultation, le rôle clef du médecin généraliste.
4. Explorations du sommeil
 - 4.1 Outils subjectifs
 - 4.1.1 Score ou échelle d'Epworth
 - 4.1.2 Agenda du sommeil
 - 4.2 Outils objectifs
 - 4.2.1 Actimétrie
 - 4.2.2 Mesure du rythme circadien : profil de température et de mélatonine
 - 4.2.3 Polygraphie ventilatoire
 - 4.2.4 Polysomnographie
 - 4.2.5 Tests itératifs de latence d'endormissement (TILE)
 - 4.2.6 Tests de maintien d'éveil (TME)
 - 4.2.7 Dosage d'hypocrétine
 - 4.2.8 Recherche du statut HLA B27 DQB1*0602
 - 4.2.9 Imagerie par résonance magnétique

III. Etiologies de l'hypersomnolence

1. Hypersomnies d'origines centrales primaires
 - 1.1. Narcolepsie de type 1
 - 1.2. Narcolepsie de type 2
 - 1.3. Hypersomnie idiopathique
 - 1.4. Syndrome de Kleine Levin
2. Traitements des hypersomnies centrales primaires
 - 2.1. Traitement des narcolepsies de type 1 et 2
 - 2.1.1. Mesures hygiénodiététiques
 - 2.1.2. Traitements médicamenteux
 - 2.1.2.1. Stimulants de l'éveil
 - 2.1.2.2. Traitements anticataplectiques
 - 2.1.3. Stratégie médicamenteuse dans la narcolepsie
 - 2.2. Traitement de l'hypersomnie idiopathique
 - 2.3. Traitement du syndrome de Kleine Levin
 - 2.4. Prise en charge sociale des hypersomnies
 - 2.4.1. Prise en charge par l'assurance maladie
 - 2.4.2. Prise en charge scolaire, éducative et professionnelle
 - 2.4.3. Hypersomnie et conduite automobile
 - 2.4.4. Associations de patients atteints d'hypersomnie
 3. Diagnostics différentiels des hypersomnies primaires
 - 3.1. Dette de sommeil ou syndrome d'insuffisance de sommeil
 - 3.2. Pathologies propres au sommeil : le syndrome d'apnées du sommeil, les troubles du rythme circadien, le syndrome des jambes sans repos troubles du rythme circadien.
 - 3.2.1. Syndrome d'apnées du sommeil
 - 3.2.2. Troubles du rythme circadien : les syndromes d'avance et de retard de phase
 - 3.2.3. Syndrome des jambes sans repos
 - 3.3. Pathologies médicales, psychiatriques et iatrogénie.

METHODES

RESULTATS

1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients hypersomniaques
2. Prise en charge diagnostique des patients hypersomniaques
3. Caractéristiques paracliniques des patients hypersomniaques
4. Prise en charge thérapeutique des patients hypersomniaques
 - 4.1. Traitement par stimulant de l'éveil.
 - 4.2. Traitements anticataplectiques
5. Suivi
6. Remise en question du diagnostic

DISCUSSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

Prise en charge des hypersomnies centrales primaires au CHU d'Angers de 2010 à 2016 : Etude de 123 patients

Gabriel LAVIOLE

RESUME

Introduction : Les hypersomnies centrales primaires (HCP) regroupent la narcolepsie de type 1 (NT1), la narcolepsie de type 2 (NT2), l'hypersomnie idiopathique (HSI) et le syndrome de Kleine-Levin (SKL). Elles exposent les sujets atteints à une somnolence intense, cause d'accidents et de difficultés scolaires, sociales et professionnelles.

Méthodes : Sur la période de 2010 à 2016, les dossiers des patients souffrant d'HCP pris en charge au CHU d'Angers ont été analysés.

Résultats : 123 dossiers (12 NT1, 23 NT2, 74 HSI, 3 SKL) répondant aux critères diagnostiques ont été sélectionnés. 11 dossiers de patients ont été classés comme cas particuliers, lorsque le diagnostic d'HCP a été posé puis réfuté ou lorsqu'un doute diagnostique persistait. L'âge des premiers symptômes était compris entre 2 et 56 ans, avec une moyenne de $21,7 \pm 9,1$ ans. Le délai diagnostique était de $8,8 \pm 10,2$ ans. Le score d'Epworth lors de la première consultation était de 16.5 ± 3.9 , score significativement plus élevé chez les NT1 versus HSI ($p=0,003$). La catégorie cas particuliers se distinguait par un score de somnolence significativement plus faible que dans les autres populations.

Chez les NT1, la latence moyenne d'endormissement (LME) aux tests itératifs de latence d'endormissement (TILE) était de 2.54 ± 1.43 min avec 3.8 ± 1.2 endormissements en sommeil paradoxal(ESP), différence significative avec les HSI aux LME pathologiques 5.39 ± 1.41 min ($p= 0.0001$) ; chez les NT2, 04.17 ± 01.56 min avec 3.1 ± 1.2 ESP. Dans la population HSI, 89% d'entre eux avaient une polysomnographie PSG longue durée pathologique.

Le modafinil a été prescrit comme traitement de première intention dans 98% des cas. Le méthylphénidate est le médicament de deuxième intention dans 94 % des prescriptions. A la fin de l'étude, 77% des patients chez lesquels un traitement par méthylphénidate a été prescrit ont conservé ce traitement, différence significative avec le modafinil (47%) ($p=0.0006$). Leur profil d'effets indésirables était commun.

Conclusion : Le diagnostic d'HCP reste complexe dans les formes atypiques. Des avancées dans la compréhension de la narcolepsie de type 2 et de l'hypersomnie idiopathique sont attendues pour faciliter leur prise en charge.

INTRODUCTION

Dans nos sociétés modernes, une vigilance adéquate est nécessaire tant pour le bien-être de l'individu que pour les multiples tâches de son quotidien. La somnolence expose à des baisses de performances scolaires, professionnelles ou sociales. Il est également montré que les patients hypersomnolents ont un risque majoré de développer des maladies cardiovasculaires, métaboliques ou des troubles de l'humeur (1).

En France, dans la population générale, plus d'une personne sur quatre se plaint d'une somnolence diurne excessive, mais seulement 22% de ces patients en ont déjà parlé à un médecin (2). Les étiologies de cette somnolence sont nombreuses(3).

Parmi elles, les hypersomnies d'origine centrale primaires sont responsables d'une hypersomnolence sévère. Elles regroupent les maladies suivantes : la narcolepsie de type 1, la narcolepsie de type 2, l'hypersomnie idiopathique et le syndrome de Kleine-Levin. Elles diffèrent des hypersomnies centrales secondaires liées à une pathologie médicale, à l'usage de médicament ou à une maladie psychiatrique que nous ne développerons pas dans ce travail (4).

Les hypersomnies centrales primaires sont des maladies rares, dont la prévalence diffère selon l'étiologie. La prévalence de la narcolepsie de type 1 est estimée entre 0.02 et 0.18% de la population d'Europe occidentale. Les autres types d'hypersomnie d'origine centrale ont une prévalence inconnue et probablement sous-estimée, à quelques cas par million d'habitants. La rareté de ces maladies est responsable d'un retard diagnostique important, estimé aujourd'hui entre 7 et 10 ans (5).

Le diagnostic de ces maladies repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques associant des données électroencéphalographiques et biologiques. Les tests itératifs de latence d'endormissement sont la clé de voûte du diagnostic (6).

Le traitement de ces maladies repose sur les stimulants de l'éveil, ainsi que les traitements anticataleptiques dans la narcolepsie de type 1; s'y associent des mesures

hygiéno-diététiques consistant à améliorer la qualité du sommeil. La prise en compte des conséquences psychosociales, scolaire ou professionnelles joue un rôle central dans le suivi de ces maladies chroniques.

Dans le cadre d'un recueil de données de suivi de patients pris en charge pour hypersomnie d'origine centrale au CHU d'Angers, nous avons souhaité nous intéresser à leurs caractéristiques diagnostiques et thérapeutiques.

I. Physiologie du sommeil

1. Définitions

1.1. Définition comportementale

Le sommeil peut se définir sur le plan comportemental par un état d'immobilité, où le sujet perd conscience. L'individu est indifférent aux stimuli environnementaux habituels mais reste sensible à des stimulations intenses, lui permettant de revenir à un état de conscience de façon immédiate.

1.2. Définition physiologique

Sur le plan physiologique, il existe deux types de sommeils aux présentations très différentes. Le sommeil lent pendant lequel on observe un ralentissement de l'activité électroencéphalographique (EEG) et une synchronisation corticale, associés à une diminution du métabolisme cortical. A l'inverse, le sommeil paradoxal est caractérisé par une accélération de l'EEG et une désynchronisation corticale, associé à des activités phasiques (mouvement oculaire rapide, érection). Le métabolisme cortical est augmenté et hétérogène. Cet état contraste avec une complète abolition du tonus musculaire axial, d'où son nom de « sommeil paradoxal ».

2. Architecture du sommeil

La répartition des stades du sommeil se fait comme suit: le sujet s'endort en stade 1 puis accède au stade 2, ces deux stades correspondant au sommeil lent léger. Puis vient le

stade 3 aussi appelé sommeil lent profond. Vient ensuite le sommeil paradoxal qui se termine par un bref éveil le plus souvent. Le sujet se rendort en stade 1, débutant ainsi un nouveau cycle. Une nuit est composée d'environ 4 à 6 cycles de 90 à 110 minutes (min) de sommeil. Le sommeil lent profond prédomine en première partie de nuit tandis que le sommeil paradoxal prédomine en fin de nuit. L'architecture du sommeil est illustrée par un hypnogramme (Figure 1).

On définit le temps d'enregistrement par la durée écoulée entre l'extinction des lumières et la fin de l'enregistrement. La période totale de sommeil correspond au temps d'enregistrement moins la latence d'endormissement. Enfin, le temps total de sommeil correspond à la période totale d'enregistrement moins les phases d'éveil.

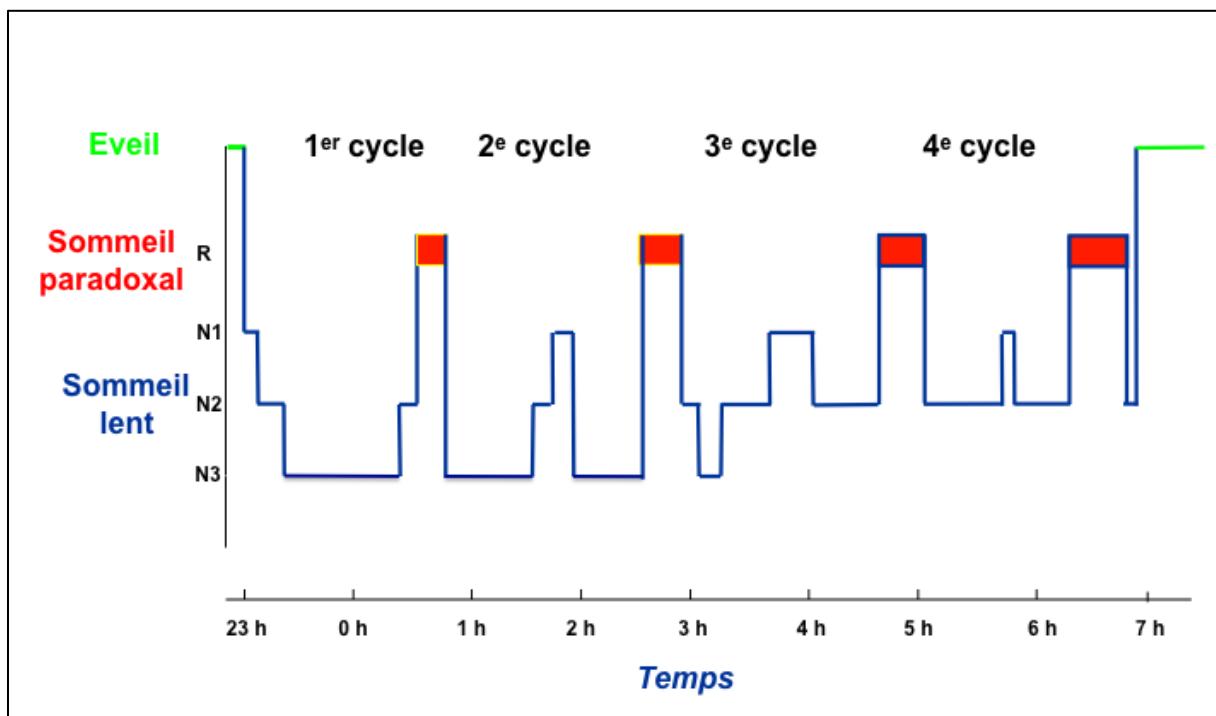


Figure 1. Hypnogramme (7)

3. Sommeil normal

3.1. Temps de sommeil moyen

En France, le temps de sommeil moyen des sujets de 18-55 ans est en semaine de 7h05min par nuit. Le week-end, le temps de sommeil est augmenté à 8h11min témoignant d'une récupération d'une dette de sommeil en semaine (8).

3.2. Evolution au cours de la vie

Au cours de la période prénatale, la durée du sommeil est de 16 à 17 heures. Il existe une grande variabilité interindividuelle ; dès la naissance, il existe des longs et des cours dormeurs. La durée de sommeil sur une période de 24h va progressivement diminuer jusqu'à atteindre environ 7 à 8h à l'âge adulte.

Il est à noter que l'adolescent a une tendance physiologique appelée « retard de phase », qui consiste en un coucher et un lever plus tardifs. Chez la personne âgée, les périodes de sommeil se répartissent volontiers en 2 périodes de sommeil : l'une nocturne et l'autre diurne principalement en sommeil paradoxal. Toutefois, la durée de sommeil reste stable au cours des 24h entre 50 et 90 ans.

3.3. Variations de la normale

Sont dits «court-dormeurs » les individus dont la durée de sommeil suffisante est inférieure, à âge égal, à 75% du temps moyen de sommeil soit environ 6h à 6h30 par nuit. Leur sommeil se caractérise par une faible quantité de veille intra sommeil, une faible quantité de stade 1 et une meilleure efficacité du sommeil.

Les long-dormeurs, eux, ont besoin de plus de 9h30 à 10h de sommeil par nuit. Leur quantité de stade 3 est égale à celle des courts dormeurs (9).

4. Chronotypes : du matin ou du soir ? Evolution au cours de la vie.

Comme nous le verrons plus tard, le rythme du sommeil est influencé par une horloge dite circadienne, réglée par l'alternance jour/nuit. Ce rythme n'est pas le même chez tous les individus et l'on observe des tendances à être plutôt du matin ou du soir, appelées chronotypes (10).

Les sujets du matin sont par définition fatigués le soir, se couchent et se lèvent tôt, se réveillent en forme et alertes, et trouvent qu'il est difficile de rester éveillé la nuit. Les sujets du soir ont leurs performances au maximum le soir, se couchent et se lèvent relativement tard, se réveillent fatigués et trouvent qu'il est difficile de rester éveillé le matin. L'estimation du chronotype évolue au cours de la vie : les enfants sont généralement du matin, progressivement ils deviennent du soir pour atteindre un maximum de vespéralité autour de l'âge de 20 ans et ensuite progressivement, ils redeviennent du matin avec l'âge. L'évaluation du chronotype peut se faire par le questionnaire de typologie circadienne de Horne & Ostberg (11) (Annexe I).

5. Fonctionnement du cycle veille-sommeil : les régulations du sommeil et de la vigilance.

Il existe chez l'homme trois états de conscience : la veille, le sommeil lent et le sommeil paradoxal. La transition entre ces différents états repose principalement sur deux régulations dites « homéostatique » et « circadienne ».

5.1. Régulation homéostatique

L'homéostasie du sommeil (aussi nommée processus S) est un processus accumulatif de besoin de sommeil augmentant régulièrement pendant la veille et diminuant pendant le sommeil (Figure 2). Physiologiquement au cours de la veille, l'organisme et en particulier le cerveau, utilise de l'énergie. Cette énergie est issue de la dégradation d'une molécule nommée ATP (Adénosine TriPhosphate).

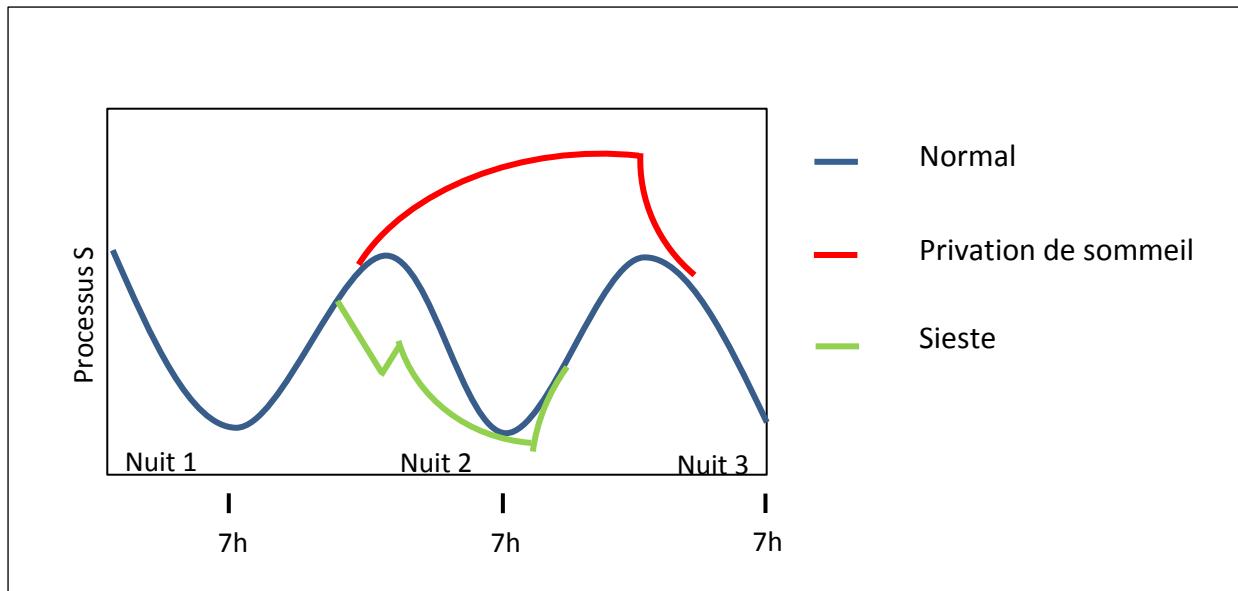


Figure 2. Le processus homéostatique.

L'utilisation de l'ATP libère une substance « déchet »: l'adénosine. Celle-ci active des récepteurs spécifiques au niveau du cortex et du cerveau basal antérieur, créant ainsi la somnolence. L'accumulation de cette substance entraîne une pression de sommeil qui, lorsqu'elle dépasse un certain seuil, et si les conditions le permettent, aboutit à l'endormissement. Les taux d'adénosine diminuent ensuite pendant le sommeil.

5.2. Régulation circadienne

Le terme « circadien » vient du latin *circa*, « autour », et *dies*, « jour », et signifie littéralement « cycle qui dure environ un jour ». De nombreux êtres vivants présentent des rythmes biologiques proches de 24h, correspondant à l’alternance jour/nuit dictée par la rotation de la terre.

Le mécanisme circadien fonctionne comme une activité rythmique endogène, aussi nommée « horloge biologique ». Cette horloge a pour effet d’influencer de nombreuses variables de notre fonctionnement tels que le rythme veille sommeil, la régulation de la température corporelle, la sécrétion hormonale ou encore l’absorption de nourriture. L’ensemble de ces variations physiologiques entraînent des modifications de notre vigilance : celle-ci est maximale le matin au réveil mais on note une diminution entre 14h et 16h (Figure 3).

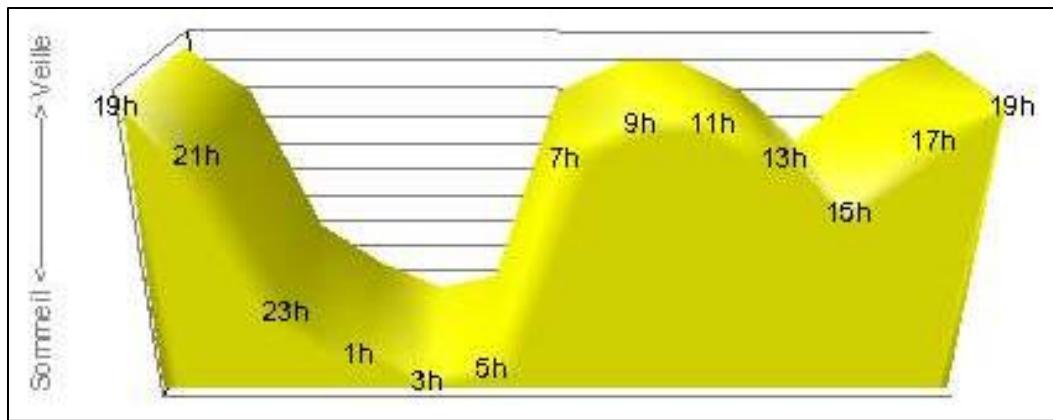


Figure 3. Le rythme circadien de la vigilance (12).

5.3. Modèle de régulation à 2 processus : circadien et homéostatique.

La capacité à rester éveillé ou à s'endormir résulte donc de l'action combinée de ces deux processus : la dette homéostatique et la phase du rythme circadien. En fin de soirée, la pression de sommeil est maximale : il y a plus de 16 à 18 heures que l'organisme est éveillé (augmentation de la pression homéostatique), la température baisse et il fait nuit (processus circadien). Les conditions sont réunies pour favoriser l'endormissement.

Au cours de la matinée, la pression de sommeil est minimale (cela fait peu de temps que nous sommes éveillés), le cortisol stimule l'attention et la température augmente régulièrement. Il n'y a normalement pas de somnolence : les conditions sont réunies pour permettre un éveil efficace.

6. Circuits neuronaux impliqués dans la régulation du sommeil

6.1. Circuits neuronaux responsables de la veille

Le système d'éveil implique de nombreuses structures responsables de la sécrétion de différents neurotransmetteurs (13). Cet ensemble de circuits neuronaux a comme chef d'orchestre le neurotransmetteur hypocrétine (appelé également orexine). Il est sécrété par l'hypothalamus latéral (LH). Il projette sur l'ensemble des réseaux d'éveil. Ces

derniers se situent principalement dans l'hypothalamus et le tronc cérébral. On distingue :

-le réseau cholinergique (ACh) dont les neurones se situent dans la formation réticulée et la région pédonculaire et pontique du tronc cérébral (PPT)

-les réseaux aminergiques composés par :

-le réseau histaminergique (HIS) prenant son origine au niveau du noyau tubéro-mamillaire (TMN) de l'hypothalamus postérieur.

-le réseau noradrénergique (NA) provenant du locus coeruleus (LC) au niveau du tronc cérébral

-et le réseau serotoninergique (5-HT) provenant des noyaux du raphé dorsal (NRD) au niveau du tronc cérébral

Enfin, le réseau dopaminergique est issu du système nigro-strié (Figure 4).

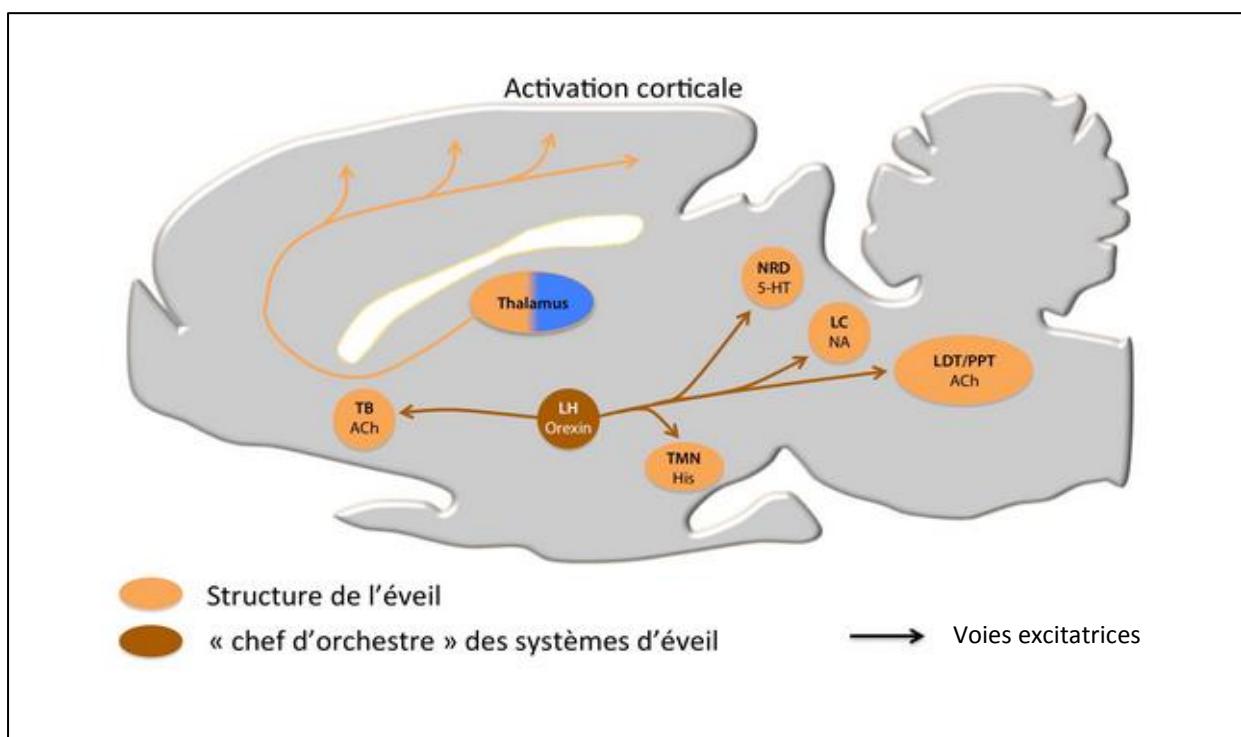


Figure 4. Structures impliquées dans l'état d'éveil (14)

TB : tronc basal ; ACH : acétylcholine ; LH : hypothalamus latéral ; NRD : Noyau du raphé dorsal ; 5-HT : sérotonine ; LC : locus coeruleus ; NA : noradrénaline ; PPT : région pédonculaire et pontique du tronc cérébral ; HIS : histamine ; TMN : noyau tubéro-mamillaire

6.2. Circuits neuronaux responsables du sommeil

Le principal système inducteur de sommeil est le noyau préoptique aussi appelé VLPO (ventrolatéral preoptic nucleus). Il est localisé dans l'hypothalamus antérieur. Il est constitué de neurones de type galaninergiques et GABAergiques (Figure 5).

Il inhibe l'ensemble des systèmes d'éveil aminergiques et facilite le sommeil. Les neurones sont eux-mêmes inhibés par la noradrénaline ainsi que par d'autres neuromédiateurs du système de l'éveil. Ils recevaient des afférences du noyau suprachiasmatique, permettant de transmettre les informations relatives au rythme circadien.

Ainsi les systèmes de sommeil et d'éveil s'inhibent réciproquement.

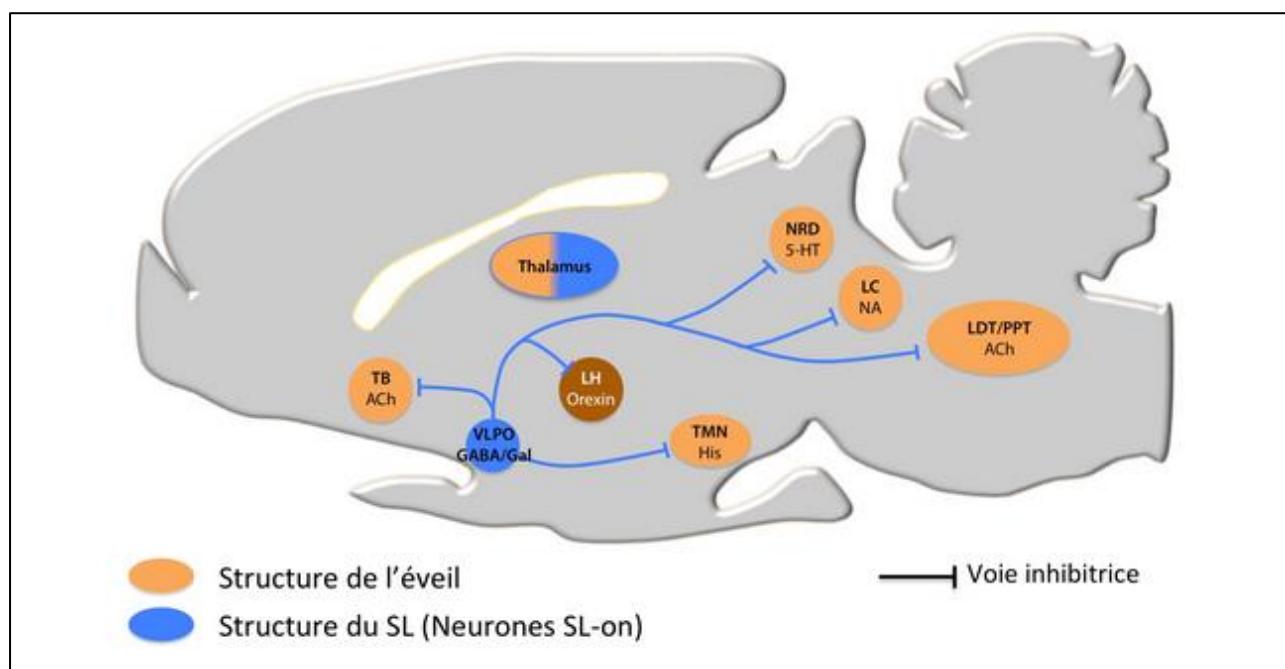


Figure 5. Structures impliquées dans l'état de sommeil(14)

SL : sommeil lent ; TB : tronc basal ; ACH : acétylcholine ; VLPO : ventrolatéral preoptic nucleus ; GABA : Acide γ amino butyrique ; Gal : galanine ; LH : hypothalamus latéral ; NRD : Noyau du raphé dorsal ; 5-HT : sérotonine ; LC : locus coeruleus ; NA : noradrénaline ; PPT : région pédonculaire et pontique du tronc cérébral ; HIS : histamine ; TMN : noyau tubéro mamillaire

6.3. Mécanisme de transition entre l'éveil et le sommeil : le mécanisme Flip Flop

Les systèmes de veille et de sommeil fonctionnent comme un interrupteur à 2 positions. Dans ce modèle, l'activité de l'un des systèmes inhibe celle de l'autre, désinhibant ainsi sa propre activité(15). Cette configuration a été proposée pour expliquer les transitions rapides éveil-sommeil. En effet, cette alternance inhibition/désinhibition, à l'image d'un interrupteur électrique («flip-flop switch»), évite la survenue de longs états transitionnels intermédiaires, qui seraient dangereux pour la survie de l'individu.

Dans ce modèle, les neurones à hypocrétine de l'hypothalamus latéral (LH), en établissant des relations asymétriques avec les systèmes d'éveil et de sommeil, se positionnent comme un levier stabilisant l'éveil (Figure 6A).

Puis, en l'absence d'hypocrétine, les interactions inhibitrices des neurones du sommeil situés dans la VLPO prennent le dessus et inhibent les neurones du système ascendant d'éveil : c'est le sommeil (Figure 6B).

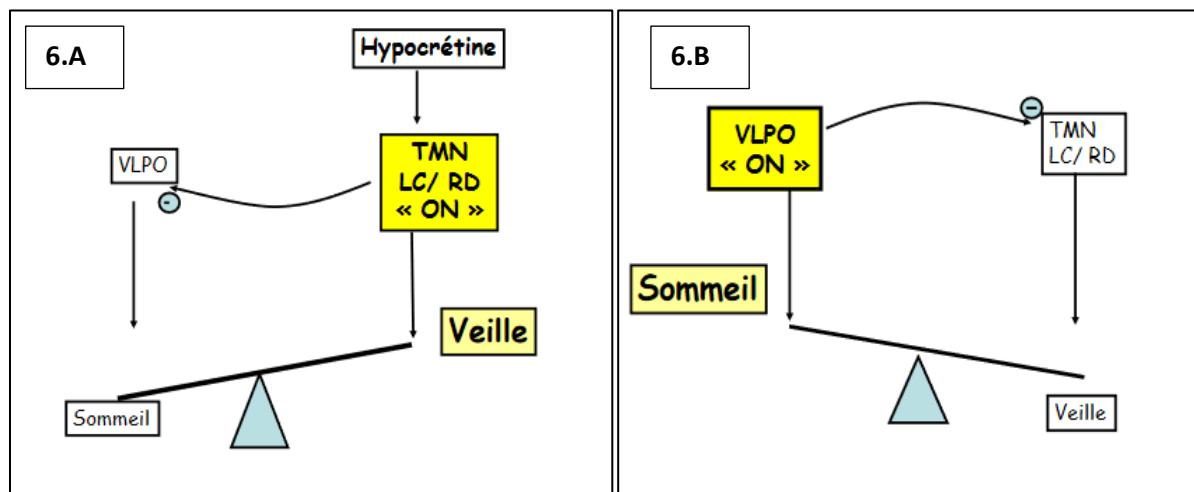


Figure 6. Le mécanisme Flip Flop : état de transition entre l'éveil (6A) et le sommeil (6B) (15)

VLPO : ventrolatéral préoptique nucleus ; LC : locus coeruleus ; RD : raphé dorsal ; TMN : noyau tubéro-mamillaire ;

Ce modèle est conforté par les études cliniques sur la physiopathologie de la narcolepsie, que nous aborderons plus tard. Dans cette pathologie, il existe un déficit en hypocrétine. Elle se caractérise par une dérégulation des transitions entre les différents états de vigilance, ce qui provoque leur instabilité et des difficultés à maintenir l'éveil (somnolence diurne) et/ou le sommeil (sommeil fragmenté).

6.4. Système du sommeil paradoxal

Le locus coeruleus alpha permet l'atonie musculaire observée pendant le sommeil paradoxal. Les neurones cholinergiques du tegmentum pontique dorsal sont responsables à la fois de l'initiation et du maintien du sommeil paradoxal.

7. Fonctions du sommeil

Le sommeil a un coût pour toutes les espèces vivantes, car il les rend vulnérables aux prédateurs et aux dangers immédiats. Si l'évolution a conservé cet état de non-vigilance, c'est que l'organisme en tire des bénéfices supérieurs. Le sommeil est commun à toutes les espèces animales ce qui suppose que l'acquisition de cette « fonction sommeil » est un résultat de l'évolution et qu'elle est utile à leur survie.

Aujourd'hui, nous connaissons différents rôles au sommeil. Chez l'être humain, il régularise de nombreuses hormones (croissance, régulation de l'appétit et métabolisme glucidique), possède une propriété de conservation d'énergie et participe à la régulation des processus immunitaires. Enfin, son rôle clef dans les différents types de mémorisation ont fait l'objet de nombreuses études chez l'adulte et l'enfant.

Ainsi, loin d'être une période de soustraction absolue au réel, d'abandon incontrôlable ou d'épisode de dangereuse vulnérabilité, le sommeil est aujourd'hui compris comme un temps d'intense activité physiologique permettant - grâce à des mécanismes précis et synchrones - tout à la fois le repos et la restauration des fonctions essentielles du corps et de l'esprit.

8. Sommeil des français : actualités, influences des nouvelles technologies.

Chaque année, l'institut national du sommeil et de la vigilance (INSV) réalise une enquête auprès d'environ 1000 français pour connaître l'évolution de leur sommeil et notamment l'influence des nouvelles technologies. L'étude de 2016 (16) retrouve une durée de sommeil moyenne de 7h05 en semaine, allongée à 8h11 le week-end, signe de la récupération d'une dette de sommeil. Environ 2 français sur 5 sont du soir, 25 % des français sont somnolents ou très somnolents dans la journée. Trente pourcent des français regardent la télévision au lit et près d'un français sur quatre y utilise également un ordinateur, une tablette ou un smartphone. Au cours de la nuit, 20% des français ont leur smartphone ou mobile en fonctionnement et la moitié d'entre eux peuvent être réveillée par des messages reçus. Trente pour cent de ces derniers consultent toujours le message.

II. Hypersomnolence

1. Plainte d'hypersomnolence : une épidémiologie étroitement liée à la définition.

La somnolence peut se définir d'un point de vue neuropsychologique comme "un état intermédiaire entre la veille et le sommeil caractérisé par une tendance irrésistible à l'assoupissement si la personne n'est pas stimulée" (17). Elle est ressentie chez tout un chacun en fin de journée à travers des signes bien connus (sensation de tête lourde, bâillement, trouble de la concentration).

Il faut différencier la somnolence physiologique de l'hypersomnolence qui est définie par l'ICSD-3 (International classification of sleep disorders, 3eme édition) comme « l'incapacité à rester éveillé et alerte pendant les périodes de veille majeures de la journée, ce qui entraîne des épisodes de besoin irrépressible de dormir ou des accès de somnolence ou de sommeil non intentionnels» (4).

Le DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5eme édition) (18) le décrit comme « une somnolence diurne extrême ou un sommeil nocturne excessif malgré un épisode principal de sommeil d'au moins 7h, avec au moins un des symptômes suivants :

1. Des périodes récurrentes de sommeil dans la même journée.
2. Un épisode de sommeil principal prolongé de plus de 9 heures par jour qui est non-réparateur (c'est-à-dire non rafraîchissant).
3. Une difficulté à être complètement éveillé après un réveil brusque aussi appelée « ivresse du sommeil ».

L'hypersomnolence se produit au moins trois fois par semaine, pendant au moins 3 mois. Elle s'accompagne d'une détresse ou d'une altération significative sociale, professionnelle, ou d'autres domaines importants de fonctionnement.

Dans la littérature, il existe de nombreux termes pour exprimer la plainte d'hypersomnolence : on retrouve la somnolence excessive, la somnolence diurne excessive ou encore l'hypersomnie. Ces définitions sont semblables et doivent être regroupées sous le nom d'hypersomnolence. L'hypersomnolence, si elle est présente depuis plus de 3 mois, est considérée comme un trouble. Elle n'est pas une maladie(19).

La plainte d'hypersomnolence est une plainte fréquente dans la population française, estimée à environ une personne sur trois. Toutefois, la fréquence diffère grandement selon la définition adoptée par l'investigateur des études épidémiologiques.

Parmi les principales études de la littérature, on retrouve celle de Bixler et al (3), publiée en 2005 qui met en avant le lien entre l'hypersomnolence et la dépression, l'obésité, l'âge ou encore le diabète.

Une revue de littérature en 2008 (19) a rapporté, pour un même critère de fréquence (>3 fois par semaine), une variation de la prévalence de somnolence diurne excessive entre 4% et 20,6%. Les divergences étaient liées en partie à la définition du trouble qui

décrivait l'hypersomnolence. Dans les questions soumises à la population, on retrouve un panel d'expressions qui n'exprime pas la même intensité des troubles : « bien plus fatigué que les autres » (20), « un désir quotidien de s'endormir pendant les activités » ou encore « une tendance à s'endormir facilement pendant la journée et presque n'importe où (21)».

Aussi, l'on retiendra l'étude d'Ohayon (22) publiée en 2012, qui se base sur les critères diagnostiques du DSM-5 (Figure 7), interrogeant près de 15000 américains. L'auteur retrouve une plainte d'hypersomnolence chez 27.8% des personnes interrogées. Si l'on précise les symptômes en lien avec le DSM-5, il est retrouvé la présence de périodes récurrentes de besoin irrépressible de dormir dans la même journée chez 13,2 %, de siestes récurrentes dans la même journée chez 1,9 %, de sommeil non réparateur malgré un temps de sommeil de plus de 9 heures par nuit chez 0,7 %, et une ivresse du sommeil chez 4,4 % des sujets. Ces symptômes sont présents plus de 3 fois par semaine, depuis plus de 3 mois, et ce avec un temps pendant la période principale de sommeil de plus de 7h, chez 4.7% de la population. Ils entraînent une angoisse et une perturbation des activités cognitives et sociales chez 2.6% d'entre eux. Enfin, si ces manifestations d'hypersomnolence ne peuvent être mieux expliquées par un autre trouble médical, la prévalence diminue à 1.5%.

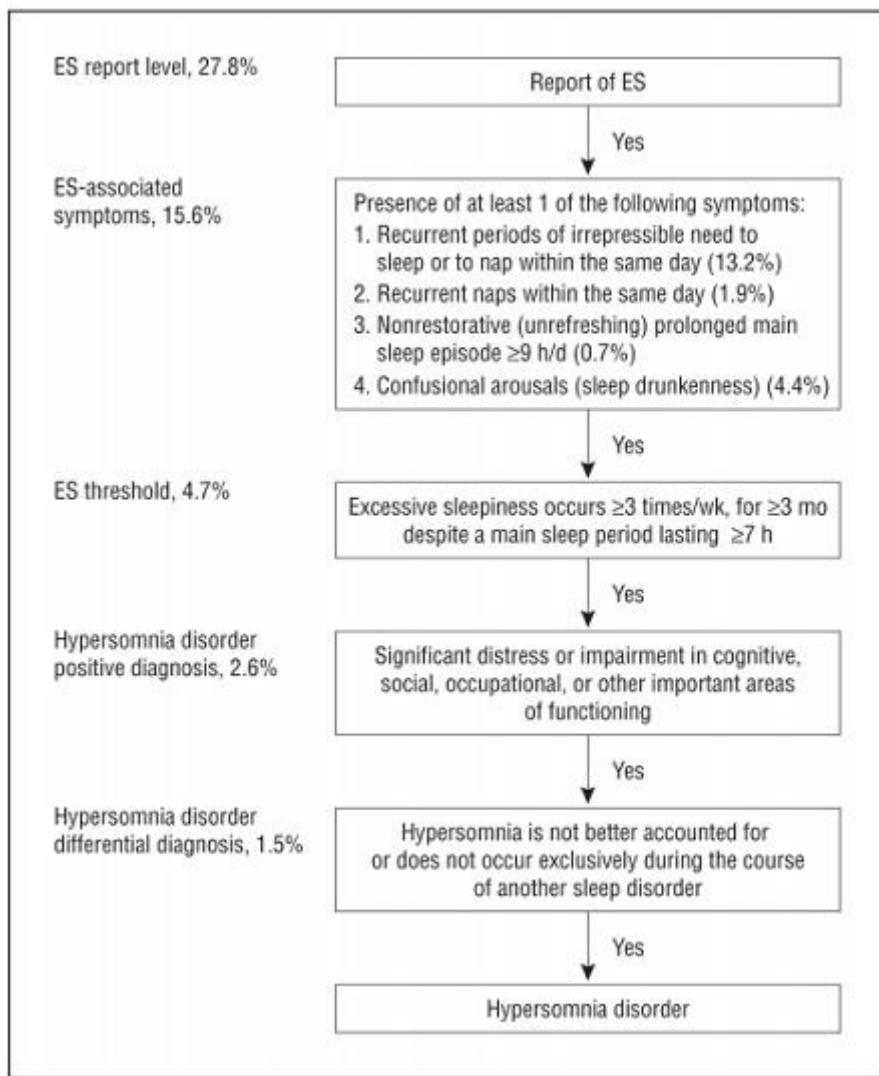


Figure 7. Critères diagnostiques de l'hypersomnolence. D'après Ohayon et al 2012 (22).
ES : excessive sleepiness (somnolence excessive)

2. Hypersomnolence et comorbidités : conséquences de la privation chronique de sommeil

Le manque de sommeil induit une altération de la vigilance responsable de déficits neurocomportementaux (somnolence diurne excessive et baisse des performances cognitives) qui s'accumulent avec le temps. En 2015, la somnolence était la première cause d'accidents mortels sur autoroute imputable dans 26 % des situations (23). Le risque d'avoir un accident de la route est 1,69 fois plus important chez les personnes qui expriment dormir 6 heures ou moins que chez celles qui dorment plus de 6 heures (24).

Enfin, 5% des conducteurs du réseau autoroutier ont eu au moins un « presque accident » lié à la somnolence, soit 1,5 million de conducteurs chaque année (25).

Les suivis de cohortes ont montré que les patients hypersomnolents ont plus de risque de développer des maladies cardiovasculaires, métaboliques ou des troubles de l'humeur (1). L'hypertension artérielle associée à une faible durée de sommeil (< 6 heures) pourrait s'expliquer par une augmentation du tonus sympathique cardiaque. Récemment, des études ont montré que la privation chronique de sommeil induit une augmentation des marqueurs d'inflammation et une diminution de la réponse immunitaire. Le manque de sommeil peut également augmenter la susceptibilité aux infections du fait d'une élévation du taux de cortisol sanguin. Chez le sujet non déprimé, il serait associé à une altération transitoire de l'humeur, des idées suicidaires et quelquefois des comportements à risque et addictifs (26). Enfin, la restriction de sommeil affecte la régulation glycémique et la sensation de satiété, aboutissant à une augmentation de la prise calorique et à une prise de poids (27).

3. Démarche devant une plainte d'hypersomnolence : la première consultation, le rôle clef du médecin généraliste.

Le médecin généraliste est le premier interlocuteur du patient. Il a pour rôle de dépister et de prendre en charge les troubles du sommeil tels que l'hypersomnolence. Toutefois, il existe un manque de formation initiale évident dans le cursus médical. De plus, les consultations pour troubles du sommeil sont souvent chronophages et nécessitent un suivi spécifique (28). Ceci est une limite à leur prise en charge.

L'hypersomnolence est un symptôme fréquent en population générale, souvent négligé par les sujets et les professionnels de santé. L'identification de l'hypersomnolence n'est pas toujours aisée lors de la première consultation. En effet, certains sujets expriment spontanément et clairement une somnolence diurne excessive ou un temps excessif de sommeil, alors que d'autres sujets consultent pour des symptômes tels que des céphalées, des douleurs, une fatigue, des difficultés scolaires ou professionnelles, ou

encore pour des accidents à répétition. De plus, l'étude épidémiologique réalisée en 2011 par l'INSV montre que seuls 22% des sujets qui souffrent d'hypersomnolence en parlent à leur médecin (2).

Depuis la mise à jour récente de la définition de l'hypersomnolence, il n'a pas été réalisé à notre connaissance d'étude épidémiologique de prévalence de ce trouble en médecine générale suivant les critères de l'ICSD-3 ou du DSM-5.

La première consultation revêt plusieurs enjeux. Il faudra d'abord différencier la plainte d'hypersomnolence des plaintes de fatigue et d'apathie. La somnolence conduit à une envie irrésistible de dormir et est donc soulagée par le sommeil. Ce n'est pas le cas d'une plainte de fatigue, qui se définit plutôt par un affaiblissement physique et sera améliorée par le repos. Enfin, le concept d'apathie renvoie plus à un manque d'énergie ou de motivation rencontré fréquemment dans les troubles de l'humeur.

Dans un second temps, il faudra comparer les besoins de sommeil du patient, que l'on peut définir comme la durée optimale de sommeil pour se sentir en forme, avec les durées effectives de sommeil du sujet en semaine, le week-end et lors des vacances. Cette comparaison permet de mettre en évidence une éventuelle dette de sommeil. Il est essentiel également de prendre en compte l'existence d'un travail posté (en horaires décalés) et/ou d'un travail de nuit car ce sont des situations facilitant la dette de sommeil.

Le généraliste devra faire préciser l'ancienneté, la fréquence, l'intensité et le retentissement du trouble. Comme nous l'avons vu, l'hypersomnolence doit survenir plus de trois fois par semaine et depuis plus de trois mois pour être considéré comme un trouble. L'intensité de la somnolence s'apprécie au mieux par l'échelle de somnolence d'Epworth (annexe II). Il s'agit d'un auto-questionnaire rapide à effectuer qui questionne sur les risques d'endormissement. Il explore 8 situations, passives (devant la télé, dans un lieu public, après un repas, allongé au calme, passager d'une voiture) ou actives (en lisant, en parlant avec une personne ou au volant). Le patient donne une note entre 0 et

3 , selon le risque d'endormissement. Le score varie donc entre 0 et 24, et est considéré comme pathologique s'il est supérieur ou égal à 11.

Les signes associés et le contexte seront à explorer. Les signes d'ivresse du sommeil (difficulté prolongée à se réveiller après un sommeil de nuit ou une sieste, avec ré-endormissements répétés, irritabilité, comportement automatique et confusion) (4), de paralysie du sommeil, d'hallucinations voire de cataplexie évoqueront une hypersomnie centrale primaire. L'existence de ronflements, de céphalées matinales, de sueurs orienteront vers un syndrome d'apnées du sommeil. L'âge, l'indice de masse corporelle, les antécédents de dépressions et les comorbidités notamment cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, diabète, AVC) seront des éléments clefs dans l'orientation diagnostique. Enfin, certains traitements médicamenteux sont susceptibles de créer ou de renforcer une somnolence diurne excessive. C'est le cas des antalgiques de niveau 2 et 3, des neuroleptiques, des antidépresseurs, des anxiolytiques, des agonistes dopaminergiques et des antiépileptiques. La prise d'alcool chronique ou la consommation régulière de cannabis sont responsables d'effets sédatifs.

La plupart du temps, l'examen clinique est peu contributif pour orienter le diagnostic. Toutefois, des anomalies morphologiques faciales (un rétrognathisme, une macroglossie, une hypertrophie amygdalienne, un cou court) évoquent un syndrome d'apnées du sommeil.

A la suite de cette exploration clinique, le médecin prendra la décision d'orienter ou non son patient vers un centre de médecine du sommeil en vue d'un avis et d'éventuelles explorations complémentaires (29).

4. Explorations du sommeil

On peut séparer les explorations du sommeil en deux catégories : les outils subjectifs et objectifs.

4.1 Outils subjectifs

4.1.1 Score ou échelle d'Epworth

Nous avons détaillé plus haut l'échelle d'Epworth.

4.1.2 Agenda du sommeil

Sur un agenda pré défini, le patient va indiquer au quotidien et sur une durée prospective (le plus souvent 7 jours à 1 mois) ses périodes et durées de sommeil, ses réveils intranuit, ses phases de somnolence, ses siestes ainsi que la qualité de son sommeil, de son réveil et de sa forme dans la journée. Il pourra préciser des détails jugés utiles à l'interprétation du soignant.

L'agenda permet simplement et sans coût, d'évaluer de nombreuses caractéristiques du sommeil. Il permet d'analyser la régularité des horaires de coucher et de lever et est utile pour mettre en évidence notamment une dette de sommeil, le chronotype, la fréquence des siestes ou encore la fréquence de consommation de psychotrope.

4.2 Outils objectifs

4.2.1. Actimétrie

Un dispositif d'enregistrement semblable à une montre, nommé actimètre, est composé d'un accéléromètre et d'un capteur de luminosité. Il a pour but d'objectiver la durée des périodes de sommeil et d'activité ainsi que l'exposition à la lumière. Comparer l'actimétrie et l'agenda du sommeil permet de vérifier leur bonne corrélation. Il arrive que les durées de sommeil soient sur ou sous-estimées par le patient lorsqu'il remplit l'agenda de sommeil.

4.2.2. Mesure du rythme circadien : profil de température et de mélatonine

Le profil de la température est obtenu par un monitorage central grâce à l'ingestion d'une gélule thermométrique couplée à un émetteur. S'y ajoute le recueil, séquentiel (par périodes de 4 à 8 heures) et quantifié, des sécrétions de mélatonine urinaire, sérique ou

salivaire. L'analyse de l'ensemble de ces paramètres permet une interprétation fine et objective du rythme circadien. C'est une technique hospitalière de pointe et coûteuse. Elle n'est pas utilisée sur le CHU d'Angers.

4.2.3. Polygraphie ventilatoire

Le patient est équipé des capteurs respiratoires suivants : une lunette nasale qui enregistre le flux respiratoire nasal, un microphone qui détecte les efforts respiratoires et ronflements et des sangles en position thoracique et abdominale qui mettent en évidence les mouvements et les éventuels efforts respiratoires. Un oxymètre de pouls mesure la saturation oxyhémoglobinée, l'onde et la fréquence du pouls. Enfin, un capteur indique la position du sujet durant l'enregistrement. Les signaux sont numérisés et analysés grâce à un logiciel. Cet enregistrement, gardé en mémoire, sera interprété par un médecin et/ou un technicien formé à la lecture de ces tracés. L'examen permet de mettre en évidence des anomalies respiratoires telles qu'un syndrome d'apnées du sommeil, qui expliquerait cette somnolence. Cet examen peut se pratiquer grâce à des capteurs portatifs au domicile du patient ou au cours d'une nuit d'hospitalisation.

4.2.4. Polysomnographie

Au cours de cet examen, et en plus des capteurs de la polygraphie ventilatoire, s'ajoutent un électroencéphalogramme (capteurs posés sur le crâne avec au minimum 3 voies) un électrooculogramme (2 voies), un électromyogramme (capteurs jambiers et mentonniers) et un enregistrement vidéographique infrarouge. L'ensemble de ces paramètres vont être interprétés par un médecin qui va « scorer » les stades du sommeil définissant l'architecture du sommeil sous forme d'un hypnogramme. L'analyse polysomnographique permet de quantifier la latence d'endormissement, la durée totale du sommeil, les éveils intra sommeil et l'efficacité du sommeil. La polysomnographie permet également de mettre en évidence d'éventuels mouvements anormaux et parasomnies.

Cet examen se fait habituellement en laboratoire de sommeil, sous la surveillance d'un technicien formé. Il peut être réalisé en ambulatoire avec un risque plus élevé d'échec ou de mauvaise qualité d'un ou plusieurs signaux. L'enregistrement peut se faire au cours d'une nuit –soit une période d'environ 8h d'enregistrement- ou sur une période plus longue permettant d'étudier le sommeil nocturne et diurne ; c'est la polysomnographie de longue durée. Elle dure dans ce cas près de 24h et est l'examen qui permet de mettre en évidence un temps de sommeil prolongé tel qu'il est rencontré dans l'hypersomnie idiopathique. Le travail d'analyse est relativement long (1 à 3h) et son coût est plus important que celui de la polygraphie ventilatoire.

4.2.5 Tests itératifs de latence d'endormissement (TILE)

Equipé de voies électroencéphalographiques, oculographiques et myographiques faciales, le patient doit se laisser aller au sommeil, à 5 reprises dans la même journée, durant des périodes de 20 minutes. Ces tests se déroulent dans la pénombre, en position allongée. Ils sont le plus souvent programmés à 9h, 11h, 13h, 15h et 17h. Ces tests permettent de déterminer la latence d'endormissement à chaque test et la latence moyenne des cinq tests. Si le sujet ne s'est pas endormi, la latence est considérée égale à 20 minutes. Si le sujet s'endort, le technicien le laisse dormir 15 minutes avant d'interrompre le test. Ceci permet de déterminer si le patient présente un endormissement en sommeil paradoxal pendant cette période de 15 minutes.

Les médicaments qui suppriment le sommeil paradoxal doivent être arrêtés bien avant le test (par exemple, au moins 3 semaines pour les antidépresseurs avec une longue demi-vie), et tous les autres médicaments psychotropes, en particulier les stimulants, doivent être arrêtés 1 semaine à l'avance.

Au préalable, le patient devra avoir dormi suffisamment les nuits précédant les tests. L'analyse minutieuse de l'agenda du sommeil et de l'actimétrie, notamment au cours de la dernière semaine, permettra de s'assurer de l'absence de dette de sommeil (moyenne

inférieure 6 à 7 h par nuit). Celle-ci pourrait interférer avec une éventuelle pathologie primaire du sommeil et compromettre la validité du test.

Pour la même raison, une polysomnographie est réalisée la nuit précédant les tests pour s'assurer que le patient a dormi au moins 6h avant de réaliser les tests de vigilance. Les tests se déroulent au laboratoire du sommeil. Une latence d'endormissement moyenne inférieure à 8 minutes est anormale, une latence inférieure à 5 minutes est franchement pathologique. Lorsque la moyenne est supérieure à 12 minutes, elle est considérée comme normale (30).

Il est fondamental d'observer les stades du sommeil dans lequel se fait l'endormissement. Cela permet d'orienter le diagnostic. Comme vu plus haut, un endormissement se fait physiologiquement en stade 1 suivi de l'entrée en stade 2 puis en stade 3. La survenue de sommeil paradoxal dans les 15 premières minutes, ou « endormissement en sommeil paradoxal » (ESP), est donc anormale. S'il existe plus d'un endormissement en sommeil paradoxal au cours des 5 tests, le test est fortement en faveur d'une narcolepsie.

4.2.6 Tests de maintien d'éveil (TME)

A l'inverse des tests itératifs de latence d'endormissement qui évaluent la propension à s'endormir, les tests de maintien d'éveil (TME) évaluent sa capacité à rester éveillé. Il est demandé au patient de rester éveillé dans des conditions de laboratoire propice à l'endormissement. Il s'agit de 4 sessions de 40 minutes en ambiance faiblement lumineuse, où le patient est en position assise et demeure inactif. Ils se déroulent habituellement à 10h, 12h, 14h et 16h. Le patient est équipé des mêmes capteurs que lors des TILE.

Ce test est utilisé :

- soit pour évaluer la capacité d'une personne à rester éveillée, lorsque son hypovigilance constitue un problème de sécurité publique ou personnelle (exemple des conducteurs professionnels)

-soit pour évaluer, chez les patients hypersomnolents, la réponse au traitement par molécules éveillantes.

Le groupe de travail de l'AASM (American Association of Sleep Medicine) considère qu'une latence d'endormissement inférieure à 8 minutes est anormale et que l'absence d'endormissement au cours des 4 tests reflète une capacité optimale à rester éveillé (31).

4.2.7 Dosage d'hypocrétine

Une perte des neurones à hypocrotine a été mise en évidence dans la narcolepsie de type 1 ayant pour conséquence une raréfaction voire une absence d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalorachidien. Le dosage par ponction lombaire retrouve alors une concentration inférieure ou égale à 110 pg/ml ou inférieure au tiers des valeurs normales. Bien qu'invasif, cet examen s'avère nécessaire lors des situations suivantes :

- dans les tableaux atypiques ou avec des résultats discordants aux TILE ;
- pour des sujets prenant une médication de type psychotropes (anticataplectiques ou stimulants) qu'ils ne peuvent arrêter ;
- pour des sujets ayant une pathologie sévère et/ou complexe, de type neurologique ou psychiatrique qui compromet la validité du test d'endormissement ;
- pour les enfants (< 8 ans) qui ne peuvent pas suivre les instructions du test d'endormissement.

4.2.8 Recherche du statut HLA B27 DQB1*0602

Il existe une étroite association avec le système HLA (Human leukocyte antigen) et la narcolepsie de type 1 puisque plus de 98 % des patients atteint par cette maladie sont porteurs du gène HLA DQB1*0602 (32). C'est la plus forte association connue à l'heure actuelle entre un système HLA et une maladie (33). L'allèle DQB1*0602 n'est pas spécifique de la narcolepsie car elle est retrouvé chez 25 % de la population générale. Aussi, la détermination du groupage HLA n'entre plus dans les critères de définition de la

narcolepsie établis par l'ICSD-3. Toutefois, sa présence ou son absence guide le diagnostic. L'absence de l'association au gène DQB1*0602 exige la présence de critères cliniques incontestables pour retenir le diagnostic de narcolepsie de type 1.

4.2.9 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM cérébrale permet d'éliminer une origine secondaire aux hypersomnies centrales. Elle est souvent pratiquée chez l'enfant ou lors des présentations atypiques (âge de diagnostic très précoce ou au contraire tardif, existence d'un trouble neurologique associé).

III. Etiologies de l'hypersomnolence

1. Hypersomnies centrales primaires

Les hypersomnies centrales regroupent la narcolepsie de type 1 (syndrome de déficit en hypocrotine, caractérisé par une somnolence excessive et des cataplexies), la narcolepsie de type 2 (narcolepsie sans cataplexie et avec des niveaux normaux d'hypocrotine dans le liquide céphalorachidien), et l'hypersomnie idiopathique. S'y ajoute le syndrome de Kleine Levin, caractérisé par des épisodes d'hypersomnolence évoluant par périodes récurrentes avec une rémission temporaire entre les épisodes.

1.1. Narcolepsie de type 1

La narcolepsie de type 1 est une maladie rare, caractérisée par une somnolence diurne sévère, associée à des accès de cataplexie (perte du tonus). Cette maladie rare affecte environ 1 personne sur 2000 et est liée à un déficit en hypocrotine, un neurotransmetteur éveillant.

La maladie apparaît plus favorablement au cours de l'adolescence et chez l'adulte jeune selon une évolution bimodale, avec un pic de fréquence vers 15 ans et un autre vers 35 ans (34). Toutefois, des diagnostics très précoces au cours de la première enfance, ou tardif dans la quatrième ou cinquième décennie sont décrits. Cette pathologie affecte autant l'homme que la femme. Il s'agit d'une maladie rare affectant 20 à 30 cas pour

100000 en Europe occidentale et aux Etats unis, soit 15 à 25000 patients en France. Dans le monde, il existe des différences de prévalence notable : la population israélienne serait moins touchée, alors que la fréquence de la narcolepsie serait plus forte au Japon.

L'incidence annuelle serait de 300 à 400 nouveaux cas, dont seulement un tiers à la moitié seraient établis du fait de la rareté de la maladie mais aussi de sa méconnaissance du grand public et des professionnels de santé. Le délai diagnostique tend à se réduire mais est toujours de l'ordre d'une décennie.

Cliniquement, il s'agit de la somnolence la plus intense décrite dans la littérature. Elle handicape le patient par des accès de sommeil au cours de la journée, perturbant ses activités sociales, scolaires, professionnelles ou sa conduite automobile. Elle induit des accès de sommeil imprévisibles et irrésistibles, courts et rafraîchissants, permettant au sujet de retrouver une bonne vigilance. Toutefois, cette restauration de la vigilance est transitoire, et un nouvel accès de sommeil peut réapparaître seulement quelques heures plus tard. Le sommeil de nuit est souvent de mauvaise qualité, entrecoupé de nombreux éveils, de mouvements périodiques des jambes ou de troubles du comportement en sommeil paradoxal. L'architecture du sommeil est perturbée chez le patient narcoleptique, avec un passage rapide en sommeil paradoxal et également une fragmentation du sommeil.

La spécificité de cette maladie est la présence d'accès de cataplexie. Ces derniers peuvent se décrire comme un épisode soudain de perte partielle ou complète du tonus musculaire, pouvant entraîner la chute du sujet. Elles sont déclenchées par une forte émotion le plus souvent joyeuse (rire, surprise..), plus rarement malheureuse (frustration ou colère). La conscience du sujet est préservée pendant l'épisode. La fréquence des accès diffère grandement selon les sujets allant de quelques accès sur toute une vie à plusieurs dans la même journée.

S'y associe d'autres manifestations telles que des hallucinations et paralysies du sommeil. Elles durent le plus souvent 1 à 2 minutes, parfois plus. Les hallucinations

peuvent être auditives, kinesthésiques, visuelles et surviennent au cours de l'endormissement - dites « hypnagogiques »- ou au cours du réveil -dites « hypnopompiques »-. Le patient peut décrire la sensation qu'un sujet étranger est dans le même lit que lui. Parfois, le sujet décrit une impression de vivre encore son rêve alors qu'il est bien éveillé. La paralysie du sommeil est une incapacité du sujet à bouger au moment du réveil. Toutes ces manifestations sont rencontrées chez environ 20 % de la population générale, et sont donc non spécifiques de la narcolepsie. Toutefois, la fréquence est plus importante dans la population de sujets atteints de narcolepsie, estimée à environ un cas sur deux.

L'évolution de cette maladie est relativement stable même si l'hypersomnolence à tendance à s'améliorer avec l'âge. La narcolepsie impacte fortement la qualité de vie, et se complique souvent de symptômes dépressifs.

La physiopathologie repose sur la perte des neurones à hypocrétine 1 et 2 -aussi nommés orexine A ou B- situés dans l'hypothalamus latéro-dorsal. Cette perte est spécifique et concerne seulement 60 à 80 000 neurones. Des taux bas ou absents d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalorachidien (taux inférieur à 110 pg/mL) sont trouvés chez presque la totalité des patients avec cataplexies typiques survenant dans un contexte sporadique. Cette mesure est un test hautement spécifique (99 %) et très sensible (87-89 %) de la narcolepsie avec cataplexie.

L'origine de la perte neuronale est multifactorielle. Le mécanisme auto-immun est le plus vraisemblable. Parallèlement, il est montré que les facteurs environnementaux jouent probablement un rôle dans le déclenchement de la maladie. L'apparition des symptômes de la narcolepsie se produit plus généralement à la fin du printemps ; ceci suggère que la maladie peut être déclenchée par des infections hivernales (35). Cette donnée est confirmée par des titres élevés d'anticorps anti antistreptolysines O retrouvés fréquemment après le début de la narcolepsie, suggérant le rôle des infections à streptocoques(36). Le virus influenzae pourrait également être responsable du déclenchement de la maladie.

Pendant la grippe pandémique H1N1 en 2009-2010, une marque spécifique du vaccin contre cette grippe (Pandemrix®), qui contenait un puissant adjuvant nommé ASO3, a été largement utilisé en Scandinavie et dans d'autres parties de l'Europe. Dans ces régions, le nombre de nouveaux cas de narcolepsie a augmenté d'un facteur 12, avec l'apparition des symptômes 1 à 2 mois après la vaccination, mais seulement chez les enfants et les adolescents portant le gène HLA DQB1*06:02 (5).

Ces constats suggèrent l'intrication des facteurs immunitaires et environnementaux. Les mécanismes pathogéniques les plus probables à ce jour reposent sur un mimétisme moléculaire entre le système hypocrétinergique et certaines protéines virales. La mise en évidence des facteurs environnementaux reste un enjeu considérable. A noter l'existence de cas familiaux de narcolepsie, relativement rares, puisque le risque qu'un apparenté au premier degré développe une narcolepsie de type 1 est de 1 à 2 %.

La description clinique (sommolence diurne excessive et cataplexies typiques) pourrait suffire à poser le diagnostic. Toutefois, le diagnostic nécessite souvent un enregistrement polysomnographique de nuit et des tests itératifs de latence d'endormissement. Ces explorations permettent d'éliminer une autre pathologie qui pourrait mimer une sommolence diurne excessive (dette de sommeil, troubles respiratoires nocturnes, mouvement périodique des jambes...), établissent l'architecture du sommeil et déterminent la moyenne des latences d'endormissement. Lorsque la latence moyenne est inférieure à 8 minutes et qu'au moins deux endormissements se sont fait en sommeil paradoxal, le diagnostic de narcolepsie est retenu. La description clinique de la cataplexie vient asseoir le diagnostic de narcolepsie de type1.

Compte tenu des éléments précédents, les critères diagnostiques de la narcolepsie de type 1 retenus par l'ICSD-3, sont les suivants :

- Il existe une sommolence diurne excessive évoluant depuis plus de 3 mois avec des besoins irrépressibles de dormir ou des accès de sommeil, ainsi que :

- soit des cataplexies typiques associées à une latence moyenne d'endormissement diurne de moins de 8 minutes et au moins deux endormissements en sommeil paradoxal aux tests itératifs de latence d'endormissement (TILE). A noter qu'un endormissement en sommeil paradoxal (ESP) au cours de la polysomnographie peut remplacer l'un des ESP lors des TILE.
- soit des taux d'hypocrétine-1 bas (< 110 pg/mL) dans le liquide céphalo-rachidien.

Comme vu précédemment, une imagerie cérébrale, de préférence une IRM, s'associe souvent aux examens complémentaires en vue d'éliminer un diagnostic différentiel notamment lorsque le sujet est très jeune ou relativement âgé ou le tableau atypique.

De par la sévérité de la somnolence, la narcolepsie de type 2 et l'hypersomnie idiopathique sont les principaux diagnostics différentiels à évoquer. Le syndrome de Kleine Levin peut occasionner des périodes d'hypersomnolence intenses, mais sur de courtes périodes (plusieurs semaines). Ces trois hypersomnies centrales primaires sont des maladies rares et d'autres pathologies plus fréquentes viennent interférer avec le diagnostic de narcolepsie. Ainsi, une dette importante de sommeil, le travail posté, la dépression ou un syndrome d'apnées du sommeil peuvent mimer certains aspects de la maladie (accès de sommeil rafraîchissants) et s'accompagner parfois d'endormissements en sommeil paradoxal aux TILE. Les hypersomnolences secondaires à une iatrogénie devront être également écartées.

Le diagnostic est rendu difficile par la coexistence plus fréquente chez les narcoleptiques de type 1 par rapport à la population générale, de troubles du sommeil tels que l'apnée obstructive du sommeil, les mouvements périodiques des membres inférieurs, le somnambulisme et les troubles du comportement en sommeil paradoxal.

Cependant dans l'ensemble de ces diagnostics différentiels, il n'existe pas de cataplexie. Il est fréquent que l'histoire ou la description de la cataplexie soit atypique. Aussi, est-

elle rarement observée en consultation. Le patient et ses proches pourront s'aider d'enregistrement vidéo pour objectiver les crises auprès du clinicien. Il faut les différencier de plusieurs manifestations telles qu'une hypotension, des accidents ischémiques transitoires, des « drops attacks » des crises akinétiques, des troubles neuromusculaires, des troubles vestibulaires, psychologiques ou psychiatriques et de la paralysie du sommeil. Des pathomimies peuvent se rencontrer chez des individus en quête de bénéfices secondaires (reconnaissance en maladie professionnelle, prise de stimulant de l'éveil).

1.2. Narcolepsie de type 2

La narcolepsie de type 2 se définit par les mêmes aspects cliniques et paracliniques que pour la narcolepsie de type 1 (somnolence intense se traduisant par des accès de sommeil fréquents et rafraîchissants associés à une moyenne d'endormissement aux TILE inférieur à 8 minutes) mais il n'existe pas de crise de cataplexie. Le taux d'hypocrétine dans le liquide céphalorachidien (LCR) est supérieur à 110 pg/ml.

Cependant, au cours des études, il existe de nombreux chevauchements entre les populations de narcolepsie de type 1 et de type 2. La différence clinique entre les 2 entités se fait essentiellement sur la présence ou l'absence de cataplexie, le niveau d'hypocrétine-1 dans le LCR de la plupart de ces patients demeurant la plupart du temps inconnu. Or, environ 24 % des patients atteints de narcolepsie sans cataplexie présentent des taux bas d'hypocrétine-1 dans le LCR, et 10 % des patients narcolepsie de type 2 développeront une cataplexie plus tard au cours de la maladie, ce qui nécessite de requalifier l'ensemble de ces patients comme atteints de narcolepsie de type 1. La quasi-totalité d'entre eux possède l'antigène HLA DQB1*0602.

Les patients atteints de narcolepsie de type 2 partagent probablement une pathogénie commune avec la narcolepsie de type 1. Cette maladie est moins bien comprise et moins explorée que la narcolepsie de type 1. Sa prévalence est incertaine. Les cas de narcoleptiques sans cataplexie représentent 15 à 25 % des populations cliniques de

narcoleptiques. Sur le plan étiologique, certains auteurs avancent l'origine d'une perte moins étendue des neurones à hypocrétine mais les données sur ce processus sont tout à fait limitées (37). Environ 45 % des cas de narcolepsie de type 2 sont porteurs de l'antigène HLA DQB1*0602, comparé à 25% des témoins. Les facteurs génétiques et environnementaux sous-jacents à la narcolepsie de type 2 sont mal compris. Parmi les facteurs déclencheurs les plus fréquemment rapportés, on trouve un traumatisme crânien ou une maladie virale non précisée.

La narcolepsie de type 2 non traitée entraîne les mêmes handicaps sociaux que la narcolepsie de type 1. La maladie apparaît souvent à l'adolescence. La dépression et la prise de poids sont fréquentes.

A la vue de ces données, la classification internationale des pathologies du sommeil a retenu les critères diagnostiques suivants :

Tous les critères doivent être réunis :

- Le patient éprouve quotidiennement des épisodes de besoin irrépressible de dormir ou des accès de sommeil depuis au moins trois mois,
- Sur les TILE, la latence moyenne est inférieure à 8 min et il y a au moins 2 endormissements en sommeil paradoxal. Un endormissement en sommeil paradoxal (moins de 15 min après l'endormissement) sur la polysomnographie nocturne précédente peut remplacer l'un des ESP sur le TILE.
- Il n'y a pas de cataplexie
- Enfin,
 - soit le taux d'hypocrétine 1 dans le LCR n'a pas été mesurée
 - soit le taux d'hypocrétine 1 est mesurée par immunoréactivité et est supérieur à 110 pg/ml ou 1/3 des valeurs obtenues chez les sujets normaux avec la même méthode standardisée.
- L'ensemble du tableau (hypersomnolence et résultats des TILE) n'est pas mieux expliqué par une autre cause.

1.3. Hypersomnie idiopathique

L'hypersomnie idiopathique est une hypersomnie centrale primaire rare, découverte récemment. Peu d'études épidémiologiques permettent de préciser sa prévalence. Certaines données estiment que la maladie est plus rare que la narcolepsie, alors que sa prévalence représente parfois jusqu'à 60 % des hypersomnies centrales de certaines séries de patients hypersomniaques. Il existerait une prédominance féminine de la maladie. La question de formes familiales reste posée sans qu'aucune étude rigoureuse ne puisse répondre (38). L'apparition des symptômes se fait vers la fin d'adolescence ; son délai diagnostique est semblable à celui de la narcolepsie. La maladie est généralement chronique et stable sur le plan de l'intensité de l'hypersomnolence ressentie, bien que des rémissions spontanées aient été rapportées chez 11 % des sujets d'une série(39).

La maladie se caractérise par une somnolence intense, et à l'inverse des narcolepsies de type 1 et 2, se manifeste par des accès de sommeil non rafraîchissants, une augmentation de la durée de sommeil ainsi qu'une ivresse (ou inertie) de sommeil. Celle-ci est présente chez 36 à 66% des patients. Les patients ne se réveillent généralement pas au cours de la nuit, ont un sommeil de très bonne qualité, le réveil se veut difficile si bien que les patients utilisent souvent des dispositifs ou des procédures spéciales pour se réveiller. Il n'existe pas de cataplexie. Les siestes sont généralement longues, souvent plus de 60 minutes et décrites comme non réparatrices par 46 à 78% des patients. Il peut exister une sensation de n'être jamais totalement éveillé au cours de la journée. Les hallucinations hypnagogiques et les paralysies du sommeil sont plus fréquentes qu'en population générale (4 à 40 % selon différentes séries). Des symptômes tels que des céphalées, des troubles de la régulation de la température ou une hypotension orthostatique suggèrent un dysfonctionnement du système nerveux autonome. La physiopathologie reste imprécise, l'hypersomnie est probablement d'origine hétérogène. Il n'y a pas d'élément en faveur d'une association avec le système HLA et aucun facteur déclenchant n'a été identifié(40).

Sur le plan paraclinique, l'efficacité du sommeil sur la PSG est généralement élevée (supérieur à 90%). L'hypersomnolence doit être objectivée soit par des TILE montrant une latence moyenne d'endormissement inférieure à 8 minutes, accompagnée d'au maximum un endormissement en sommeil paradoxal (ESP). Si la latence des tests est normale, une polysomnographie de longue durée réalisée sur 22 à 24h est réalisée et montre un temps total de sommeil supérieur à 660 minutes.

Comme les autres hypersomnies centrales, l'hypersomnie idiopathique qui se développe la plupart du temps à l'adolescence, engendre des difficultés scolaires, sociales et/ou professionnelles.

Plus que toute autre hypersomnie centrale primaire, les limites diagnostiques de l'hypersomnie idiopathique sont relativement floues. En effet, d'autres troubles tels que la dépression, l'insuffisance de sommeil, ou le syndrome de retard de phase peuvent mimer les mêmes symptômes et valider les critères diagnostiques.

Aussi, les critères diagnostiques de l'hypersomnie idiopathique sont les suivants :

Tous les critères doivent être présents :

- Le patient présente quotidiennement des besoins irrépressibles de dormir, ou des endormissements en plein journée depuis au moins trois mois.
- Il n'y a pas de cataplexie,
- Un TILE montre moins de 2 ESP ou aucun ESP
- La présence d'au moins un des éléments suivants :
 - le TILE indique une latence d'endormissement moyenne égale ou inférieure à 8 minutes
 - Le temps total de sommeil sur 24h est supérieur ou égal à 660 minutes sur un enregistrement polysomnographique de 24h effectué après correction d'une privation de sommeil chronique ou par actigraphie de poignet avec un agenda de sommeil (temps de sommeil moyen sur une période d'au moins 7 jours réalisée sans restriction de sommeil)

- 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).
- L'hypersomnolence ou les résultats du TILE ne sont pas mieux expliqués par l'existence d'autres pathologies du sommeil, d'autres pathologies médicales ou psychiatriques ou par la consommation de drogues ou de médicaments.

1.4. Syndrome de Kleine Levin

Il s'agit d'une entité rare, caractérisée par des épisodes récurrents/rémittants d'une à plusieurs semaines comportant une hypersomnie majeure, associée à des troubles cognitifs avec confusion, déréalisation, apathie, et dans deux tiers des cas à une désinhibition alimentaire ou sexuelle (41). Des troubles de l'humeur, des hallucinations et un délire peuvent aussi survenir. C'est une entité exceptionnelle, avec moins de 500 cas publiés à ce jour, affectant 2 fois plus souvent les garçons que les filles, survenant souvent à l'adolescence. Les épisodes surviennent à un rythme irrégulier de 1 à 10 par an chez des sujets jeunes qui se mettent à dormir pendant 16 à 22 heures par jour avec des troubles comportementaux. La durée médiane d'un épisode typique est de 10 jours avec de rares épisodes pouvant durer de plusieurs semaines à plusieurs mois. Ce syndrome évolue généralement vers un espacement des épisodes et la rémission, mais peut parfois persister. La durée médiane de l'évolution est de 14 ans.

Dans les périodes de veille au cours des épisodes de la maladie, les patients sont épuisés, apathiques, confus, lents à parler et à répondre. Il existe alors fréquemment des troubles du comportement alimentaire à type d'hyperphagie (chez 66% des sujets) une hypersexualité (53% surtout des hommes) et/ou un caractère déprimé (53 % majoritairement des femmes). La description d'une perception altérée de l'environnement « se sentir comme dans un rêve » est fréquente. La présence simultanée de tous ces symptômes est l'exception plutôt que la règle.

Une amnésie antérograde est classique. Le premier épisode est souvent déclenché par une prise d'alcool ou une infection. Ils se terminent spontanément. Entre les épisodes, les patients sont asymptomatiques et leur examen clinique est normal.

Des problèmes périnataux et de développement ainsi qu'une origine juive ont été identifiés comme facteurs de risque. L'implication du génotype HLA DQB1 06*02 est incertaine. Chez 5% des patients, il existe des cas familiaux de syndrome de Kleine Levin, comprenant jumeaux, parent-enfant, frère et sœur et oncle-neveu.

Il est à noter une forme clinique dénommée « syndrome de Kleine Levin à déclenchement menstruel » lorsque les épisodes sont exclusivement associés aux règles, une affection rapportée chez seulement 18 femmes dans le monde. L'hypersomnie menstruelle est peut être une variante du syndrome de Kleine Levin.

La physiopathologie du syndrome de Kleine Levin est encore inconnue. L'imagerie cérébrale fonctionnelle pendant les épisodes révèle souvent des résultats anormaux, montrant un hypométabolisme dans le thalamus, l'hypothalamus, le lobe temporal médial et le lobe frontal. Plus récemment, il a été décrit deux cas de patients qui présentaient une diminution transitoire des taux d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalo-rachidien au cours des épisodes d'hypersomnie (42). Cela renforce l'hypothèse selon laquelle les troubles transitoires des patients syndrome de Kleine Levin peuvent être causés par des altérations fonctionnelles récurrentes de l'hypothalamus. L'origine de ces troubles peut être génétique, auto immun, inflammatoire ou métabolique.

Les critères diagnostiques retenus sont les suivants :

- Tous les critères doivent être remplis :
- Le patient a présenté au moins deux épisodes récurrents de somnolence excessive d'une durée de 2 jours à 5 semaines.
- Les épisodes se répètent habituellement plus d'une fois par an et au moins une fois tous les 18 mois.

- Entre les épisodes, le patient a une vigilance, un fonctionnement cognitif, une humeur et un comportement normaux.
- Le patient présente au moins un des éléments suivants lors des épisodes :
 - Un trouble cognitif
 - Une perception altérée
 - Un trouble de l'alimentation
 - Un comportement désinhibé
- L'hypersomnolence et les symptômes associés ne sont pas mieux expliqués par d'autres pathologies du sommeil, d'autres pathologies médicales, neurologiques ou psychiatriques (troubles bipolaires en particulier) ou par l'utilisation de drogues ou de médicaments.

2. Traitement des hypersomnies centrales primaires

Le traitement des hypersomnies centrales primaires repose sur les stimulants de l'éveil et les traitements anticataplectiques dans la narcolepsie de type 1 ; s'y associent des mesures hygiénodiététiques consistant à améliorer la qualité du sommeil. La prise en compte des conséquences psychosociales, scolaires ou professionnelles joue un rôle central dans le suivi de ces maladies chroniques.

2.1. Traitement des narcolepsies de type 1 et 2

2.1.1. Mesures hygiénodiététiques

Le patient narcoleptique devra adopter une bonne hygiène du sommeil comprenant un temps de sommeil de nuit suffisant, défini comme permettant une vigilance optimale le matin. Le sujet peut améliorer sa somnolence au cours de la journée par le biais de siestes de courte durée (inférieur à 15-20 minutes) et/ou par de longues siestes (environ 1h30). L'utilisation optimale de ces siestes adaptées est un complément indispensable des traitements pharmacologiques. Une étude a décrit l'arrêt de stimulant de l'éveil chez des patients narcoleptiques de type 1 qui avaient la possibilité d'effectuer en journée autant de siestes que voulues (43). L'aménagement de l'emploi du temps, qu'il soit

scolaire ou professionnel, est un élément clef à prendre en compte très tôt dans la prise en charge.

2.1.2.Traitements médicamenteux

À ce jour, aucun traitement curatif n'est disponible pour le traitement de la narcolepsie. Les traitements médicamenteux sont symptomatiques et ont pour but de diminuer la somnolence par le biais de stimulants de l'éveil et de traiter les cataplexies dans la narcolepsie de type 1 par des antidépresseurs aux propriétés anticataplectiques. L'oxybate de sodium agit sur ces deux symptômes à la fois.

2.1.2.1. Stimulants de l'éveil

La prise en charge de la somnolence diurne excessive repose principalement sur l'utilisation de molécules éveillantes.

Le modafinil (Modiodal®) est le traitement le plus utilisé en première intention. Il agit sur la somnolence en diminuant la recapture de dopamine. Il possède l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la narcolepsie avec ou sans cataplexie. Il se présente en comprimé de 100 mg, prescrit en une à deux prises par jour. L'augmentation des doses doit se faire progressivement, allant de 100 à 400 mg/j. Il est relativement bien toléré mais possède un profil d'effets indésirables notable. Parmi ces derniers, on retiendra principalement les troubles cardiovasculaires qui nécessitent un bilan thérapeutique (mesure de la pression artérielle, électrocardiogramme). Les troubles neurologiques, digestifs et psychiques ne sont pas rares. L'initiation chez une jeune femme devra toujours faire l'objet d'une attention particulière vis-à-vis de sa contraception. Le modafinil est un inducteur enzymatique de l'activité du cytochrome P450 ; ainsi une contraception orale contenant au moins 50 µg d'éthinylestradiol doit être prescrite.

Le méthylphénidate est le traitement de deuxième intention. Il appartient à la classe médicamenteuse des amphétaminiques et agit probablement en diminuant la recapture de dopamine. Il se présente comme un comprimé de 10 mg. De la même façon,

l'augmentation des doses se fera progressivement de 10 jusqu'à 60 mg/j, en une à trois prises, en recherchant la dose minimale efficace. Bien que seule la forme à libération immédiate (Ritaline®) soit approuvée dans cette indication, les formes à libération prolongée (Ritaline LP®, Concerta LP®, Quasym LP®) sont fréquemment utilisées en raison de leur meilleure tolérance et de leur durée d'action plus longue permettant une à deux prises seulement par jour. Du fait de la description fréquente de troubles cardiovasculaires (augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque), un bilan pré-thérapeutique et un suivi régulier cardiologique sont nécessaires. Des troubles digestifs, neurologiques et psychiques sont également décrits.

Plus récemment, le pitolisant (Wakix®) qui faisait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) depuis juin 2014, a reçu l'AMM au printemps 2016 pour la narcolepsie de type 1 et 2 et est commercialisé depuis l'été 2016 (44). Il agit comme agoniste inverse des récepteurs histaminergiques H3, et stimule ainsi l'éveil. Il se présente en comprimé de 4,5 et 18 mg. La posologie conseillée est de 9 à 36 mg par jour, en une prise par jour le matin. Sa tolérance est bonne. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des insomnies, des céphalées et des nausées. Il est bien toléré sur le plan cardiovasculaire.

L'oxybate de sodium (Xyrem®) est un dépresseur du système nerveux central agissant comme agoniste des récepteurs GABA-B. Le principe du traitement est de réduire le sommeil de nuit fragmenté, en favorisant le sommeil à ondes lentes (delta) et en consolidant la durée du sommeil nocturne. Sa prise orale se fait donc au coucher, mais sa courte durée d'action oblige le patient à prendre une deuxième prise 2.5 heures à 4 heures plus tard. Ceci impose une bonne observance de la part du patient. En améliorant la consolidation du sommeil nocturne, il permet une meilleure qualité de la vigilance diurne et un effet anticataplectique. A doses thérapeutiques, le profil d'effets indésirables est acceptable, mais la marge thérapeutique est étroite et il faut se méfier des risques liés à un surdosage(45). Les principaux effets secondaires sont des troubles digestifs (nausées), neurologiques (vertiges, céphalées), psychiques (confusion) et des énurésies.

Sa prescription est contre-indiquée en cas de troubles psychiatriques non stabilisés (dépression, trouble anxieux, symptômes psychotiques) et en cas de syndrome d'apnées du sommeil non traité du fait de ses effets dépresseurs respiratoires.

D'autres stimulants de l'éveil ont obtenu une ATU et sont prescrits au cas par cas, en cas d'échec des médicaments cités ci-dessus. Parmi eux, la dexamphétamine (Dexedrine®), un dérivé des amphétamines, agit en forçant la libération de dopamine et de noradrénaline. Un bilan pré thérapeutique puis une surveillance cardiovasculaire sont obligatoires pour la délivrance par ATU. Une échocardiographie et un holter fréquentiel doivent être effectués tous les 3 mois pendant la première année puis tous les 6 mois. Le mazindol (Téronac® ou Diminex®) agit en bloquant la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Par ce biais, il peut être utilisé comme stimulant de l'éveil et anticataplectique. L'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) ne délivre plus d'ATU pour ce traitement.

2.1.2.2. Traitements anticataplectiques

Utilisés uniquement dans la narcolepsie de type 1, les traitements à visée anticataplectique ne sont pas systématiques. La décision repose sur l'évaluation de la fréquence des cataplexies et de leur retentissement fonctionnel(46). De plus, certaines études cliniques soulignent une possible amélioration des cataplexies par les stimulants de la veille. Le seul traitement ayant reçu l'AMM est l'oxybate de sodium (Xyrem®). L'effet anticataplectique est généralement maximal au bout d'un mois de traitement à dose efficace. Ce traitement est aussi efficace sur les hallucinations liées au sommeil, les paralysies de sommeil et les perturbations du sommeil de nuit dans le cadre de la narcolepsie. En deuxième ligne de traitement, la venlafaxine (Effexor LP®), un antidépresseur inhibiteur de la capture de sérotonine et de la noradrénaline, est également largement utilisé hors AMM à visée anticataplectique. La posologie habituelle de la venlafaxine pour le traitement de la cataplexie est comprise entre 37,5 mg et 225 mg, en 1 à 2 prises par jour. La venlafaxine est en général bien tolérée, avec pour

principaux effets secondaires des nausées, une irritabilité et une baisse de la libido(29). La venlafaxine et d'autres antidépresseurs (les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les antidépresseurs tricycliques) sont utilisés hors AMM dans cette indication.

2.1.3. Stratégie médicamenteuse dans la narcolepsie

A visée éveillante, le modiodal est utilisé en première intention. En cas de mauvaise tolérance ou d'inefficacité, le méthylphénidate, en libération immédiate ou prolongée, sera prescrit en deuxième option. Ensuite viennent le pitolisant et l'oxybate de sodium. En cas d'efficacité partielle, des associations telles que le modiodal couplé au méthylphénidate ou au pitolisant peuvent se révéler efficaces.

Dans la narcolepsie de type 1, le traitement des cataplexies pourra se faire soit par l'oxybate de sodium qui jouera également le rôle de stimulant de l'éveil, soit en associant la venlafaxine aux stimulants de l'éveil « classiques ». En cas d'échec, les autres antidépresseurs cités plus haut seront essayés. En cas de cataplexie persistante, l'association oxybate de sodium-venlafaxine pourra se discuter.

2.2. Traitement de l'hypersomnie idiopathique

Contrairement aux patients souffrant de narcolepsie, les siestes planifiées sont inutiles, car elles sont à la fois longues et non rafraîchissantes(39). L'hygiène du principal épisode de sommeil nocturne devra donc être optimale en vue de limiter au maximum la somnolence diurne.

A ce jour, rappelons que les autorisations de mise sur le marché des stimulants de l'éveil sont réservées au traitement des narcolepsies de type 1 et 2. En effet, de 1986 à 2010 l'hypersomnie idiopathique faisait partie des indications du modafinil. Depuis, le Comité des médicaments à usage humain (CMUH) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a estimé que le ratio coût/bénéfice de l'usage du modafinil, s'il est positif dans le traitement de la narcolepsie, ne l'est pas de façon évidente dans ses autres indications.

Les autorités de santé sont conscientes des problèmes posés par cette restriction de prescription. Aussi, l'ANSM prévoit une étude clinique pour améliorer les connaissances thérapeutiques de l'hypersomnie idiopathique. En attendant, il est recommandé que les patients soient suivis par les centres de référence/compétence qui pourront mettre en œuvre la meilleure prise en charge thérapeutique au cas par cas. L'utilisation des traitements psychostimulants repose donc sur l'expérience des médecins spécialistes.

La prescription initiale des stimulants de l'éveil dans le cadre de l'hypersomnie idiopathique est tolérée et réservée aux centres de compétence du sommeil. Les moyens médicamenteux et la stratégie thérapeutique pour contrer la somnolence sont les mêmes que dans la narcolepsie. Généralement, l'efficacité est comparable à celle obtenue dans la narcolepsie.

2.3. Traitement du syndrome de Kleine Levin

De par la rareté de cette maladie, il n'existe pas de stratégie thérapeutique codifiée. Le volet préventif est essentiel. Entre les crises, une bonne hygiène du sommeil, l'éviction de l'alcool et la prévention des épidémies hivernales (notamment la grippe) sont conseillées. L'apparition d'une crise doit s'accompagner d'une surveillance rapprochée du patient par son entourage. Garder le patient à la maison en vue d'établir une attitude de réassurance est souhaitable (47). Le patient doit éviter de conduire. Lors des épisodes d'hypersomnolence, le modafinil, le méthylphénidate et les antidépresseurs se sont avérés peu efficaces. En cas de psychose, le patient peut être hospitalisé, certains patients ont bien répondu à la rispéridone. Le traitement par Lithium permet de diminuer la fréquence et la sévérité des crises(41).

2.4. Prise en charge sociale des hypersomnies

2.4.1. Prise en charge par l'assurance maladie

La narcolepsie de type 1 ou l'hypersomnie peuvent faire l'objet d'une déclaration d'affection de longue durée (ALD) hors liste car ces maladies impliquent un traitement

prolongé et coûteux selon l’Article R.322-3 à 322-8 de la sécurité sociale. Les narcoleptiques et les patients atteints d’hypersomnie idiopathique peuvent donc bénéficier d’un protocole de soin qui prend en charge à 100% les médicaments, les diverses consultations dont deux consultations par an dans un Centre de Référence ainsi que la prise en charge du déplacement pour y aller.

2.4.2. Prise en charge scolaire, éducative et professionnelle

Les patients mineurs atteints d’hypersomnie rare peuvent bénéficier d’un projet d’accueil individualisé(48). Il permet la mise en place de dispositions ayant pour but d’harmoniser les conditions d’accueil du patient et permet aux enfants et adolescents concernés de suivre leur scolarité en collectivité tout en bénéficiant de leur traitement, d’assurer leur sécurité et de compenser les inconvénients liés à leur état de santé. Parallèlement, les patients peuvent bénéficier d’un tiers temps, défini comme un temps supplémentaire disponible lors des examens. Ce temps ne peut dépasser plus d’un tiers du temps de l’épreuve. Cet aménagement concerne tous les examens ou concours et plus particulièrement toutes les formes d’épreuves, quel que soit le mode d’évaluation des épreuves des enseignements primaire, secondaire et tertiaire.

Dans le monde du travail, il est obligatoire de signaler sa maladie. Le médecin peut décider avec le patient l’aménagement du temps de travail, comme des pauses régulières permettant dans la narcolepsie des siestes courtes et rafraîchissantes.

2.4.3. Hypersomnie et conduite automobile

Conformément à l’arrêté du 21 décembre 2015, le médecin doit informer le patient que la somnolence diurne excessive est une contre-indication à la conduite automobile. Il doit lui signaler qu’il est imprudent de conduire un véhicule tant que la somnolence excessive n’est pas traitée. Si le patient est un professionnel de la route, le médecin se doit de le mettre en arrêt de travail en attendant une prise en charge plus avancée de sa somnolence.

Avant de reprendre la conduite, le conducteur de véhicules lourds et les autres conducteurs professionnels doivent, selon les termes de l'arrêté, démontrer leur capacité à résister au sommeil lors des tests de maintien d'éveil. Une latence d'endormissement supérieure à 33 minutes pour les conducteurs de véhicules légers et une absence d'endormissement pour les conducteurs professionnels (véhicules lourds, taxi, ambulance) sont des conditions jugées satisfaisantes pour reprendre la conduite automobile.

Toutefois, les métiers de professionnels de la route (conducteurs poids lourds, taxi et ambulance), les métiers nécessitant de longs trajets (VRP, commercial) mais aussi les conducteurs d'engin (cariste, grutier) sont déconseillés aux patients nouvellement diagnostiqués. A titre privé, l'obtention ou le maintien du permis de conduire pourra se faire si le patient suit correctement son traitement et si les résultats du TME sont satisfaisants. La plus grande vigilance leur sera conseillée pour les longs trajets.

2.4.4. Associations de patients atteints d'hypersomnie

Différentes associations et sites internet ont vu le jour ces dernières années en soutien aux patients atteints d'hypersomnie centrale, ainsi qu'à leur famille. Ils promeuvent la recherche, informent et amènent une aide précieuse dans la prise en charge de ces maladies rares. Parmi les plus connus, on peut citer l'association anc-narcolepsie.com.

3. Diagnostics différentiels des hypersomnies primaires

3.1. Dette de sommeil ou syndrome d'insuffisance de sommeil :

Le syndrome d'insuffisance de sommeil se définit par un ensemble de signe physique et psychique affectant les sujets en manque chronique de sommeil, c'est-à-dire lorsque la quantité de sommeil effectuée est inférieure aux besoins du sujet. Les besoins du sujet peuvent être établis selon l'âge et ses habitudes antérieures.

En fonction de la chronicité et de l'intensité de la dette de sommeil, le patient va présenter des périodes quotidiennes de besoin irrépressible de dormir, une vigilance

réduite, un manque de concentration, des troubles de la mémoire, une irritabilité, un manque de motivation qui peuvent entraîner des difficultés sociales, scolaires ou professionnelles. Si le trouble persiste, l'insuffisance de sommeil peut causer une dépression et d'autres troubles psychologiques. Des accidents de la circulation ou du travail peuvent survenir. Cette dette de sommeil peut amener l'individu à consommer des substances stimulantes.

Physiologiquement, ces symptômes sont liés à l'accumulation de la pression homéostatique du sommeil. Il touche principalement l'homme de 40 ans actif à niveau socioculturel élevé mais est présent dans toutes les franges de la population active, quel que soit le sexe.

Dans les dernières enquêtes de l'INSV, plus de 30% des jeunes adultes français disaient dormir moins de 6 heures par 24 heures en semaine(16). Les adolescents sont, du fait d'un chronotype physiologique du soir, sujets à développer une insuffisance de sommeil. C'est un motif de consultation en centre du sommeil de plus en plus fréquent, estimé à 10% des consultations.

Le sommeil est pourtant un besoin primaire, et il « suffit » au sujet de l'assouvir pour rétablir cette carence. Ainsi, pouvons-nous nous interroger sur le caractère prioritaire d'un temps de sommeil suffisant. Nos sociétés vivent désormais le jour et la nuit. Le travail posté, internet, les réseaux sociaux, certaines obligations familiales et professionnelles sont autant de situations où il n'existe plus de barrière-horaire propice à un arrêt de l'activité humaine.

L'actigraphie et l'agenda du sommeil sont des outils utiles pour apprécier cette dette. Effectués sur 3 semaines, ils objectivent le caractère régulier des horaires de coucher et de lever, la continuité du sommeil, la présence de sieste ainsi que l'allongement significatif du temps de sommeil les jours chômés, signe de récupération de cette dette. L'écart observé entre la durée du sommeil les jours de travail et les jours de repos, peut

se définir comme l'écart entre le temps social et le temps biologique. On parle alors de « décalage horaire social ».

Lorsqu'une polysomnographie est réalisée, elle montre une très bonne efficacité du sommeil souvent supérieure à 90%, une latence d'endormissement faible ainsi qu'un sommeil lent profond en fin de nuit. Il existe souvent un contraste entre le temps de sommeil au laboratoire et le temps de sommeil observé sur l'agenda ou l'actimétrie.

La disparition des symptômes en cas de possibilité d'allongement du temps de sommeil de nuit le week-end ou pendant les vacances renforce la probabilité de ce diagnostic. Il est parfois difficile de trancher entre une insuffisance de sommeil et une véritable hypersomnie primaire centrale. Aussi l'on peut proposer au sujet d'allonger son temps de sommeil de façon significative d'une à deux heures et de réévaluer quelques semaines plus tard l'amélioration ou la non amélioration de sa somnolence.

3.2. Pathologies propres au sommeil : Le syndrome d'apnées du sommeil, les troubles du rythme circadien, le syndrome des jambes sans repos

3.2.1. Syndrome d'apnée obstructif du sommeil

Le syndrome d'apnée obstructif du sommeil est un trouble respiratoire survenant au cours du sommeil caractérisé par des épisodes répétés d'obstructions complètes (apnées) ou partielles (hypopnées) des voies aériennes supérieures. La sévérité du syndrome est déterminée par l'index d'apnées hypopnées (IAH) défini par le nombre d'événements respiratoires (apnées et hypopnées additionnées) par heure de sommeil. Ces événements se traduisent souvent par des réductions de la saturation du sang en oxygène induisant de brefs micro-éveils nécessaires à la restauration de la fonction respiratoire. La plupart des patients se réveillent fatigués le matin avec une sensation de sommeil non réparateur quel que soit le temps passé au lit. Ce trouble respiratoire nocturne est fréquent, touchant 12 % des hommes de 35 à 60 ans et 6% des femmes du même âge (49). La somnolence diurne excessive est présente dans 50 % des cas(50). Les

symptômes liés à l'obstruction des voies aériennes tels que le ronflement, les réveils suffocatoires ou les apnées constatées sont fréquents. Le diagnostic se fait par polygraphie ventilatoire au cours du sommeil qui objective les événements respiratoires.

3.2.2. Troubles du rythme circadien : les syndromes d'avance et de retard de phase

Les troubles du rythme circadien s'observent lors d'un décalage significatif entre le rythme endogène du patient et l'horaire qui lui est imposé par l'école, le travail ou les activités sociales. Une hypersomnolence peut alors se créer lorsque l'individu souhaite accéder ou poursuivre son sommeil mais que l'environnement social l'en empêche.

Le syndrome de retard de phase est défini par l'ICSD-3 comme un retard de l'horaire habituel du cycle veille-sommeil de plus de deux heures par rapport à l'horaire conventionnel ou socialement acceptable. Il touche principalement les adolescents et les adultes jeunes avec une prévalence déclarée entre 7 et 16%. La plupart des personnes atteintes de ce syndrome ont un chronotype « du soir ». Des antécédents familiaux ont été observés chez environ 40% des patients.

Les personnes se couchent et se réveillent plus tard (endormissement entre 2 à 6h du matin, réveil entre 10h et 14h). Elles se plaignent de difficulté à s'endormir à un horaire « classique », nécessaire pour obtenir une durée de sommeil suffisante lors d'une nuit précédant l'école ou le travail. Le coucher se faisant plus tardif, les individus éprouvent de grandes difficultés lors du réveil pour se préparer, il peut se manifester une ivresse du sommeil, aussi rencontrée dans l'hypersomnie idiopathique. Ces individus du soir, consomment parfois de l'alcool, des sédatifs, des hypnotiques ou des substances pour soulager les symptômes d'insomnie de début de nuit. Le diagnostic est relativement aisé. Lorsque le patient est autorisé à suivre son horaire de prédilection, son horaire de coucher est retardé et il dormira plus tard le matin. Ce décalage sera objectivé par l'agenda du sommeil.

Le traitement est basé sur la luminothérapie et sur les traitements comportementaux et médicamenteux. L'ensemble de ces mesures vise à favoriser l'éveil le matin (exposition à la lumière, activité éveillante) et un coucher plus précoce le soir (diminution de la lumière plusieurs heures avant le coucher souhaité, prise de mélatonine 2h avant le coucher, éviction des siestes).

Inversement, **le syndrome d'avance de phase** se manifeste par un coucher et un lever précoce. Une forte somnolence peut donc apparaître le soir, perturbant les activités sociales de l'individu. Ce syndrome se présente toutefois rarement comme une hypersomnolence car le lever est précoce et la vigilance est conservée au cours de la journée.

3.2.3. Syndrome des jambes sans repos

Le syndrome des jambes sans repos est un trouble sensitivomoteur caractérisé par une plainte liée à un besoin important et quasi irrésistible de bouger les jambes. Le diagnostic est clinique et repose sur les caractéristiques typiques de cette « impatience » (débutant à l'inaction, soulagée par le mouvement, survenant préférentiellement en fin de journée). Ce trouble entraîne un retentissement significatif avec une perturbation de la qualité du sommeil, aboutissant parfois à une somnolence diurne excessive. La somnolence n'est toutefois pas aussi sévère que dans les hypersomnies centrales primaires.

3.3. Pathologies médicales, psychiatriques et iatrogénie.

La plainte d'hypersomnolence est retrouvée dans de fréquentes pathologies médicales et psychiatriques. L'étude de Bixler en 2005 (3) a montré une association fréquente entre la plainte d'hypersomnolence et des pathologies telles que la dépression, le diabète, le surpoids ou la consommation de tabac. Les âges extrêmes de la vie, probablement du fait de durées de sommeil inadéquates, étaient également associés à cette plainte (moins de 30 ans, ou plus de 75 ans). L'ensemble de ces facteurs de risque d'hypersomnolence était bien plus fréquent que les troubles respiratoires du sommeil ou que les hypersomnies centrales.

De nombreux traitements sont à l'origine d'une hypersomnolence. La sédation est un effet secondaire fréquent des benzodiazépines, des hypnotiques non benzodiazépines, des opiacés, des barbituriques, des anticonvulsivants, des antipsychotiques, des anticholinergiques, des agonistes dopaminergiques ainsi que certains antidépresseurs et antihistaminiques. L'abus de substances tels que l'alcool ou le cannabis, ou le sevrage de stimulant (amphétamine) peuvent entraîner une somnolence intense, entraînant une augmentation de sommeil total, mais aussi un sommeil fragmenté et non réparateur.

METHODES

Dans le cadre de la réalisation d'une file active nationale des patients hypersomniaques, les consultations et hospitalisations ayant eu lieu au CHU d'Angers, ayant pour motif l'hypersomnolence, ont été examinées. Les dossiers de patients hypersomniaques diagnostiqués et/ou réévalués entre 2010 et 2016 (narcolepsie de type 1, narcolepsie de type 2, hypersomnie idiopathique et syndrome de Kleine Levin) ont été sélectionnés, même si le diagnostic a secondairement évolué ou été réfuté. Les données des entretiens cliniques étaient disponibles pour la quasi-totalité des patients et ont été examinées. Les patients ont rempli le questionnaire initial de première visite (annexe III) et ont signé, après consentement éclairé, la cohorte sommeil des Pays de la Loire autorisant l'accès aux données recueillies (annexe IV).

Les critères retenus pour les différentes étiologies d'hypersomnies centrales primaires sont les suivants :

Pour retenir le diagnostic de narcolepsie , le patient devait présenter une somnolence diurne excessive supérieure à 3 mois, un temps de sommeil jugé suffisant d'au moins 7h par nuit la semaine précédent les TILE (par agenda et/ou actimétrie), un temps de sommeil d'au moins 6h la nuit précédent les TILE et une latence moyenne d'endormissement aux TILE inférieure à 8 min, avec au moins 2 ESP. S'il existait des cataplexies, le sujet était diagnostiqué narcoleptique de type 1, sinon de type 2.

L'hypersomnie idiopathique était définie par une somnolence diurne excessive de plus 3 mois, un temps de sommeil jugé suffisant d'au moins 7h par nuit la semaine précédent les TILE (par agenda et/ou actimétrie), un temps de sommeil d'au moins 6h la nuit précédent les TILE, une latence moyenne d'endormissement aux TILE inférieure à 8 min, avec moins de 2 ESP et/ou un temps de sommeil sur la PSG longue durée supérieure à 660 minutes.

Parallèlement à ces critères, la présentation clinique reste fondamentale dans l'orientation du diagnostic. Le caractère rafraîchissant des siestes fait évoquer une

narcolepsie alors qu'une ivresse de sommeil intense oriente vers une hypersomnie idiopathique.

Le syndrome de Kleine Levin a été identifié devant des périodes d'hypersomnolence récurrentes avec rémissions entre les crises associées à des troubles du comportement. Le diagnostic était clinique. Le patient était orienté vers le centre de référence de la Pitié-Salpêtrière, à Paris, qui confirmait le diagnostic.

A la suite de l'analyse des dossiers, une catégorie « cas particuliers » a été décrite pour rassembler les diagnostics réfutés et les doutes diagnostiques persistants.

Un avis auprès d'un psychiatre a été motivé dans deux types de situations. Chez les sujets qui étaient antérieurement sous traitement antidépresseur, il est licite de se demander si la dépression est contrôlée ou non par le traitement. Et, lorsque la question est posée de l'existence d'une dépression au cours du bilan diagnostic, nous demandons au psychiatre de nous donner son avis sur l'existence effective d'une dépression, son implication dans la plainte de somnolence et l'indication éventuelle d'un traitement.

Les diagnostics d'hypersomnie secondaire n'ont pas été retenus.

Une fois les dossiers sélectionnés, ont été examinées :

- les données épidémiologiques (sex, date de naissance, poids, taille, calcul de l'indice de masse corporelle (IMC)),
- les particularités socioprofessionnelles (scolarisé/étudiant sans activité professionnelle, travaille, ne travaille pas ; les conducteurs professionnels ; les horaires de travail irréguliers comme le travail posté),
- l'histoire de la maladie (âge aux premiers symptômes ; l'existence d'un facteur déclenchant ; l'âge au diagnostic ; le délai diagnostic ; l'éventuelle existence d'une histoire familiale d'hypersomnie),
- la spécialité médicale du médecin qui adresse le patient au centre de compétence,

- les données cliniques (score d'Epworth de la première consultation, les paralysies du sommeil, les hallucinations, durées de sommeil déclarées en semaine, le week-end ou en vacances et le temps de sommeil jugé nécessaire pour être en forme).
- les données paracliniques (type de bilan programmé, le temps total de sommeil à la PSG initiale, la moyenne d'endormissement aux TILE, la durée de la PSG des 24h si elle a été réalisée, le nombre d'imagerie cérébrale réalisée, le nombre de recherche du statut HLA).

Les données concernant les diagnostics différentiels ont également été sélectionnées telles que le score de dépression de Pichot QD2 A (annexe V) et l'existence d'un syndrome d'apnées du sommeil associé défini par un index d'apnée hypopnée supérieur à 15/h.

Sur le plan thérapeutique, ont été analysés :

- les stimulants de l'éveil prescrits,
- l'évolution sous traitement classée en 3 catégories :
 - «*efficace et toléré* », lorsque le traitement était jugé efficace par le patient et qu'il était bien toléré même s'il existait des effets indésirables peu gênants, inconstants et permettant sa poursuite,
 - «*efficace mais avec effets secondaires* », lorsque ces derniers avaient un retentissement significatif sur la qualité de vie du patient et pouvaient conduire à une modification thérapeutique,
 - «*inefficace* », si le patient n'observait pas de bénéfice sur sa somnolence
- le délai entre l'initiation du traitement et le changement pour une autre molécule et son motif,
- le nombre de patients restant avec la même molécule éveillante au cours du suivi.

Enfin, il a été analysé les motifs des demandes d'avis spécialisé auprès de confrères cardiologue, psychiatre, interniste, neurologue ou auprès d'un centre de référence de maladie du sommeil (Hôpital la salpêtrière, Paris)

Les enregistrements permettant le diagnostic et le suivi du patient (TILE, TME, PSG longue durée) ont été réalisés selon les méthodes standardisées décrites en première partie.

La saisie des données et l'analyse statistique a été faite à l'aide du logiciel tableur Microsoft Excel édition 2010®. Les mesures qualitatives indépendantes sont présentées sous forme de pourcentage et comparées entre elles par le test du Khi-Deux. La correction de Yates a été apportée lorsqu'un des effectifs des tableaux de contingence était inférieur à 5. Les valeurs quantitatives sont présentées par la moyenne \pm écart-type et comparées entre elles par les tests de Student (données continues) et de Mann-Whitney (données discrètes). Le seuil de significativité est défini par $p < 0,05$.

RESULTATS

Cent vingt-trois dossiers répondant aux critères diagnostiques ont été sélectionnés. Parmi eux, il existe 12 narcoleptiques de type 1 (NT1), 23 narcoleptiques de type 2 (NT2), 74 patients atteints d'hypersomnie idiopathique (HSI), 3 patients chez qui il a été suspecté un syndrome de Kleine-Levin (SKL) confirmé par le centre de référence de la Pitié-Salpêtrière et 11 cas dits particuliers. La répartition de ces sous-populations est illustrée par la figure 8.

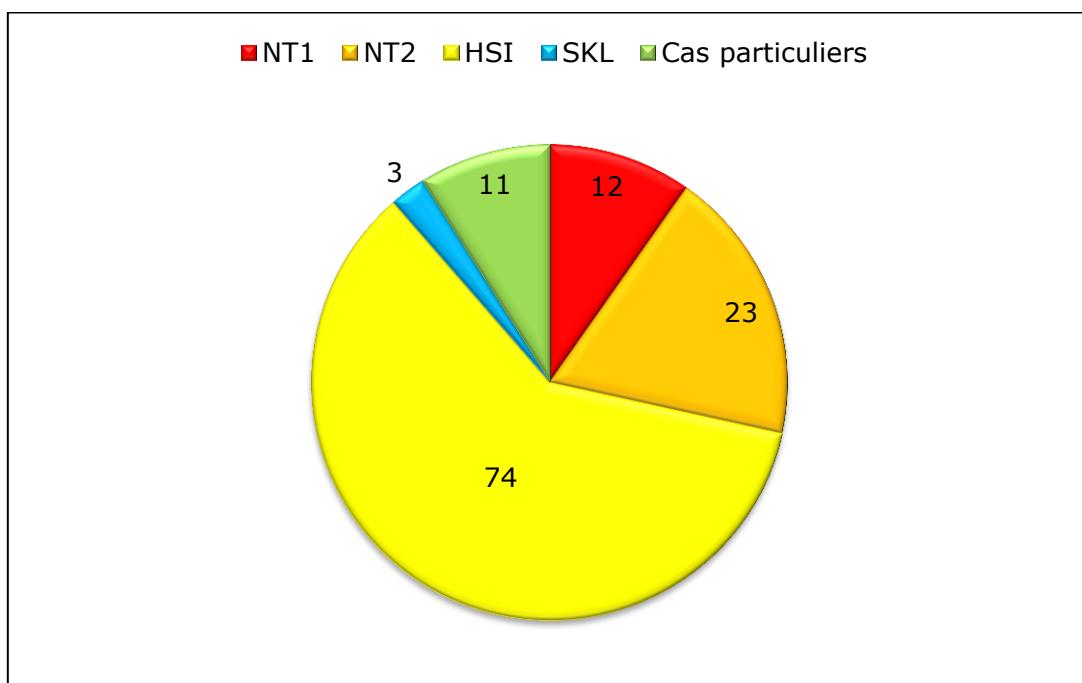


Figure 8. Répartition des sous populations de patients diagnostiqués hypersomniaques. NT1: Narcolepsie de type 1, NT2: Narcolepsie de type 2, HSI: hypersomnie idiopathique, SKL : syndrome de Kleine Levin,

1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients hypersomniaques

Les caractéristiques démographiques et cliniques sont présentées dans le tableau I. Pour l'ensemble de la population (123 patients), le sexe ratio était de 1, la proportion de femme était plus importante dans la population atteinte d'hypersomnie idiopathique (58%) que chez les narcoleptiques de type 2 (30%) ($p= 0.02$). L'IMC moyen était de $24.5 \pm 4.8 \text{ kg/m}^2$. L'âge à l'apparition des premiers symptômes était compris entre 2 et 56 ans, avec une moyenne de $21,7 \pm 9,1$ ans. Neuf patients étaient mineurs au moment

du diagnostic, le plus jeune avait 12 ans. Les courbes illustrant l'âge des premiers symptômes sont illustrées par la figure 10.

L'âge au diagnostic était en moyenne de 30.6 ± 11.5 ans, le délai diagnostic était de 8.8 ± 10.2 ans. A noter, dans la population composée des cas particuliers, que seul un patient sur deux a pu définir clairement le début de la somnolence diurne excessive, et que l'écart-type du délai diagnostique (13.5 ans) était plus important que dans l'ensemble de la population (différence non significative).

Il était retrouvé une histoire familiale chez seulement 4 patients (3%) à type d'hypersomnie sans précision. Dix patients (8.2%) étaient conducteurs professionnels et 20 patients (16.3%) avaient des horaires irréguliers. Quatre-vingt-sept patients (69.6%) étaient actifs, alors que 30 (24%) étaient scolarisés ou étudiants ; enfin 5 (4%) ne travaillaient pas, et la situation restait non précisée chez 3 patients (2%).

Tableau I. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients hypersomniaques

	NT1	NT2	HSI	SKL	Cas Particuliers
N	12	23	74	3	11
Sexe ratio (% H)	66%	70% — * — 42%		0%	55%
IMC ($\text{kg}/\text{m}^2 \pm \text{ET}$)	24.4 ± 3.9	24.8 ± 5.4	24.2 ± 4.8	23.5 ± 3.1	26.1 ± 5.7
Age début SDE (années,	25.1 ± 15.2	22.4 ± 9.6	20.9 ± 7.7	15.6 ± 1	24.7 ± 8.9
Délai diagnostic (années)	5.8 ± 5.8	8.6 ± 10.2	9.6 ± 10.6	2 ± 1	10.2 ± 13.5
Tps de S pour être en forme (h)	$8:49 \pm 1:42$	$8:50 \pm 1:43$	$8:40 \pm 1:42$	$8:20 \pm 0:35$	$9:12 \pm 1:32$
Tps de S déclaré en semaine (h)	$7:20 \pm 1:24$	$7:22 \pm 1:40$	$7:53 \pm 1:09$	$8:00 \pm 1:00$	$8:27 \pm 1:34$
Tps de S déclaré WE & repos (h)	$8:41 \pm 2:10$	$9:47 \pm 2:25$	$9:25 \pm 2:00$	$10:45 \pm 1:04$	$9:57 \pm 1:45$
Score ESS 1ere Cs	19.8 ± 2.7	17.4 ± 3.4	16.4 ± 3.5	Non évaluable	14.3 ± 3.8
Paralysie	25 %	13.0 %	10.8 %	0 %	0 %
Hallucinations	41.7 %	26.1 %	27.0 %	33 %	18 %
Score de Pichot QD2A ≥ 7	25%	26%	15%	33%	18%
SAS IAH >15	27%	13%	18%	0%	27%

NT1: Narcolepsie de type1, NT2: Narcolepsie de type 2, HSI: hypersomnie idiopathique, SKL : syndrome de Kleine Levin, IMC: Indice de masse corporelle, SDE: somnolence diurne excessive, S: sommeil, WE: week-end, ESS: score de somnolence d'Epworth, SAS: syndrome d'apnées du sommeil, IAH: index d'apnées hypopnées

Le score d'Epworth lors de la première consultation était de 16.5 ± 3.9 , score significativement plus élevé chez les patients narcoleptique de type 1 par rapport aux patients atteints d'hypersomnie idiopathique ($p=0,003$) (Figure 9). Le score d'Epworth moyen des patients classés dans la catégorie « cas particuliers » était significativement plus faible que celui des patients atteints de narcolepsie de type 1 ($p= 0.003$), de type 2 ($p=0.02$) et d'hypersomnie idiopathique ($p=0.048$). L'analyse du score d'Epworth des patients atteints d'un syndrome de Kleine Levin n'était pas pertinente car il correspondait au moment de la consultation médicale, en dehors des crises.

Dans l'ensemble de la population, le temps de sommeil suffisant pour être en forme était estimé à $8:45 \pm 1:39$ h. Le temps de sommeil moyen en semaine était de $7:48 \pm 1:20$ h. Les nuits de week-end et veille de jours de repos, il s'allongeait à $9:29 \pm 2:04$ h. Aucune différence entre les sous populations n'est significative (Figure 11).

Quatorze patients (11%) déclaraient des paralysies du sommeil alors que 34 patients (27 %) avaient des hallucinations.

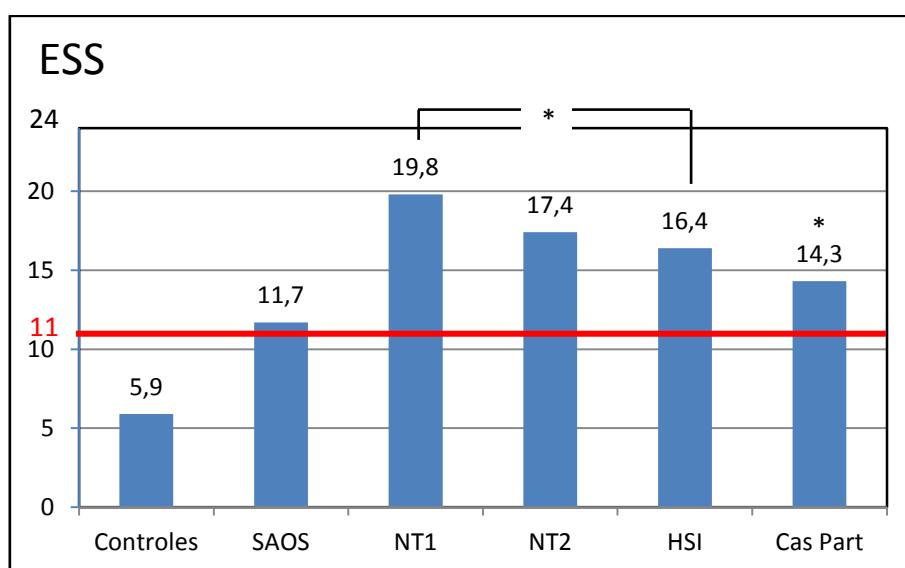


Figure 9. Score d'Epworth (de 0 à 24) pour chaque sous type de population, comparés aux sujets contrôles et aux sujets souffrant de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)

NT1: Narcolepsie de type1, NT2: Narcolepsie de type 2, HSI: hypersomnie idiopathique, SKL : syndrome de Kleine Levin,

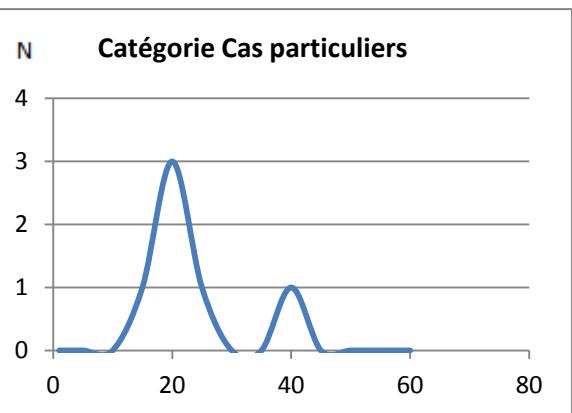
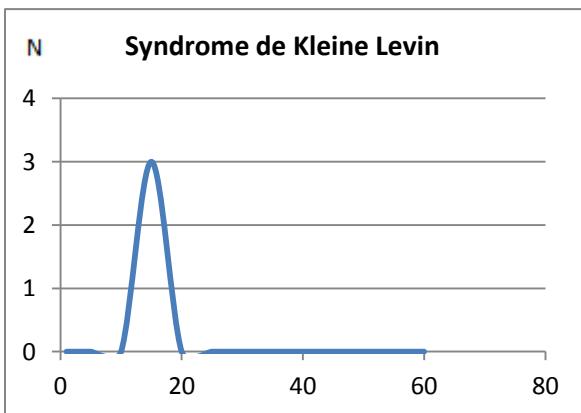
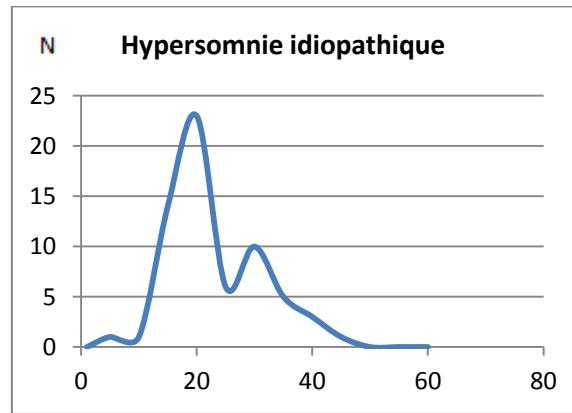
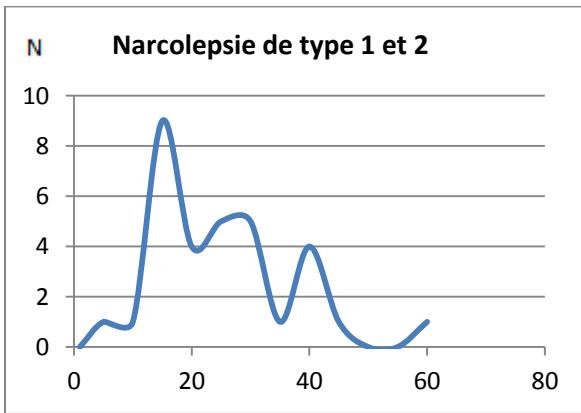
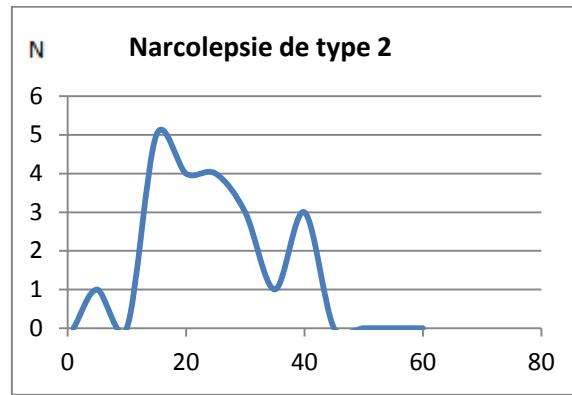
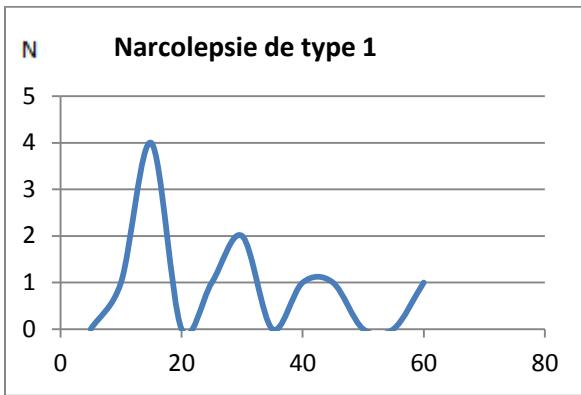
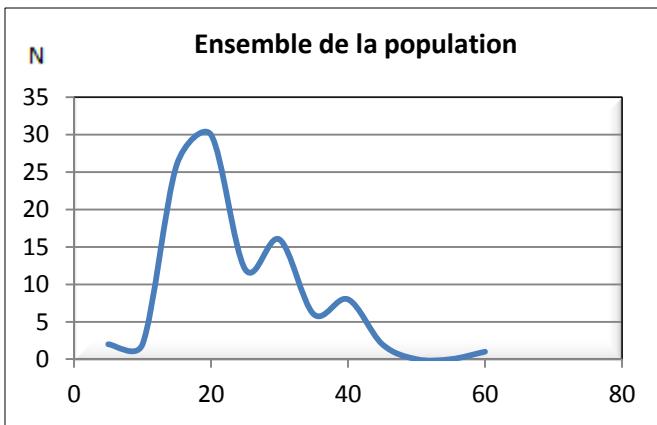


Figure 10. Age des patients aux premiers symptômes pour l'ensemble de la population et pour chaque type d'hypersomnie centrale.

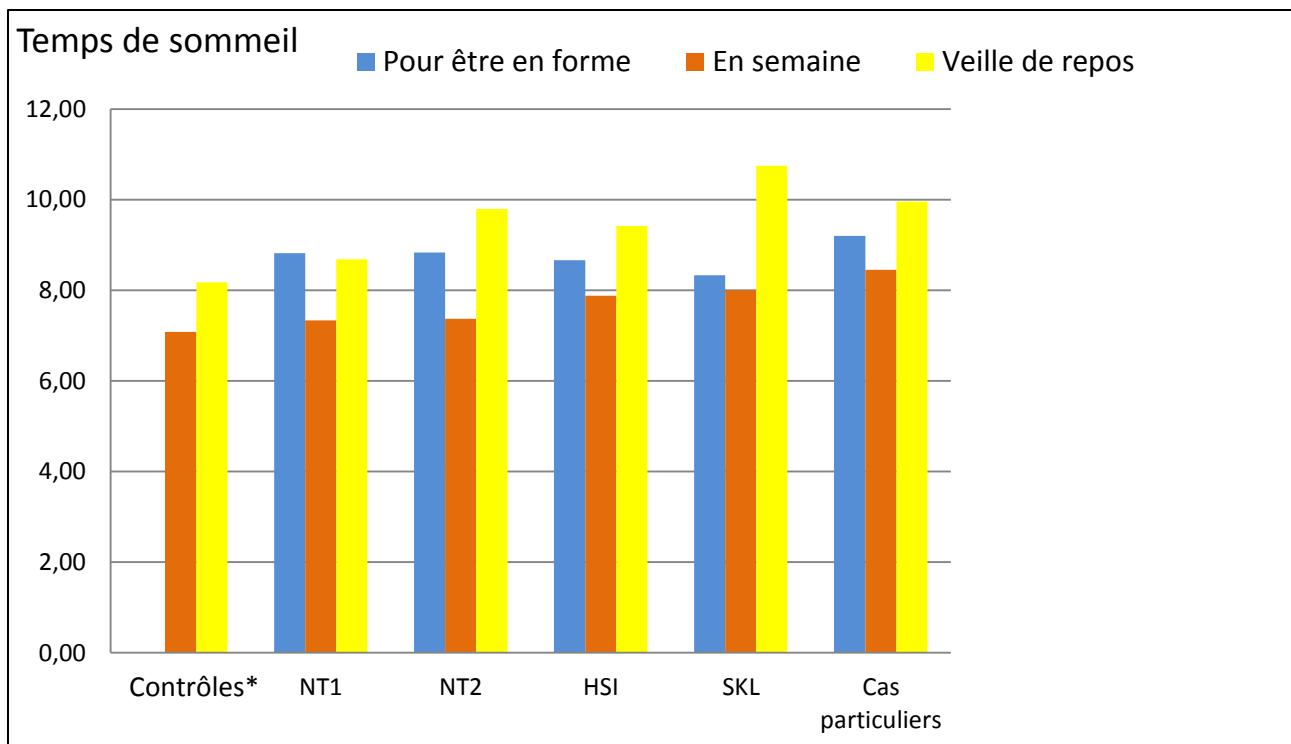


Figure 11. Temps de sommeil déclarés en semaine et les veilles de jour de repos dans chaque sous type de population, comparé aux sujets contrôles.

NT1: Narcolepsie de type1, NT2: Narcolepsie de type 2, HSI: hypersomnie idiopathique, SKL : syndrome de Kleine Levin,
 * selon l'enquête INSV 2016 (16)

2. Prise en charge diagnostique des patients hypersomniaques

Soixante-dix patients (57%) étaient adressés au centre de médecine du sommeil par leur médecin généraliste, 34 (28%) par un pneumologue, 10 (8%) par un neurologue et 9 (7%) par un médecin d'une autre spécialité.

A la suite de la consultation initiale, le premier bilan réalisé a été une « PSG-TILE » dans 63 cas (57%) et un « bilan de 48h » comportant une PSG-TILE suivie d'une PSG longue durée dans 48 cas (43%). Le délai moyen entre la première consultation et le bilan initial était de 57.4 ± 52 jours. Onze bilans ont été programmés d'emblée sans consultation initiale, le plus souvent à la demande d'un confrère neurologue ou spécialiste du sommeil.

3. Caractéristiques paracliniques des patients hypersomniaques

Le temps de sommeil total moyen lors des PSG initiales a été de $7:55 \pm 0:49$, avec dans deux situations un temps de sommeil inférieur à 6 heures. Dix-sept patients (15%) avaient au moins un ESP à la PSG pré TILE (sept patients atteints de narcolepsie de type 1, sept patients atteints de narcolepsie de type 2, un patient atteint d'hypersomnie idiopathique, deux patients de la catégorie cas particuliers).

La latence moyenne d'endormissement (LME) aux TILE dans l'ensemble de la population était de 06.31 ± 03.26 min, avec en moyenne 1.1 ± 1.6 ESP, survenant en 07.41 ± 05.32 min. Les caractéristiques paracliniques pour chaque sous-population sont détaillées dans le tableau II.

Tableau II. Caractéristiques paracliniques des patients atteints de narcolepsie de type 1, de type 2 et d'hypersomnie idiopathique.

	NT1	NT2	HSI
N	12	23	74
TTS PSG pré TILE (hh :mm)	$07:38 \pm 00:58$	$08:12 \pm 00:43$	$07:59 \pm 00:43$
Nbre d'ESP sur PSG pré-TILE	1.2	0.5	0.01
LME TILE (mm:ss)	$02:54 \pm 1:43$	$04:17 \pm 1:56$	$5:39 \pm 1:41$ Quand TILE < 8min
N ESP (nb)	3.8 ± 1.2	3.1 ± 1.2	0.3 ± 0.7
PSG Lge Durée (h)	13:58 (n=1)	13:31 (n=5)	13:13 (n=56)
HLA DQB1*0602	100%	64 %	29%

NT1: Narcolepsie de type 1, NT2: Narcolepsie de type 2, HSI: hypersomnie idiopathique. TTS: Temps total de sommeil, PSG: polysomnographie, TILE: tests itératifs de latence d'endormissement, ESP: endormissement en sommeil paradoxal, LME: latence moyenne d'endormissement

Dans la sous-population narcoleptique de type 1, la latence moyenne d'endormissement (LME) est de 2.54 ± 1.43 min avec 3.8 ± 1.2 endormissement en sommeil paradoxal (ESP), survenant en 06.56 ± 08.38 min, différence significative avec la LME des patients atteints d'hypersomnie idiopathique ($p= 0.0001$) ; chez les narcoleptiques de type 2, 04.17 ± 01.56 min avec 3.1 ± 1.2 ESP survenant en 06.39 ± 03.36 min.

Dans l'ensemble de la population des patients atteints d'hypersomnie idiopathique, la LME était de 7.38 ± 3.13 min avec environ une fois sur cinq un ESP (en moyenne 0.21 ESP survenant en 9.12 ± 4.47 min). Dans cette population, 46 avaient des TILE inférieurs à 8 minutes avec une LME de 05.39 ± 01.41 min, 28 patients avaient des TILE non pathologiques, avec une LME de 11.01 ± 02.12 min.

Parmi les patients atteints d'un syndrome de Kleine Levin, un seul patient a bénéficié de TILE durant lequel il n'y a pas eu d'endormissement.

La polysomnographie longue durée a été réalisée au final chez 67 patients, avec un temps total de sommeil moyen de $12:35 \pm 02:08$ heures sur l'ensemble de la population. Parmi eux, 59 patients (88%) avaient un temps de sommeil total supérieur à 11 heures (660 min), en moyenne de $13:43 \pm 1:40$ heures. Dans la population atteinte d'hypersomnie idiopathique, 56 patients (76 %) ont réalisé cet examen ; 89% d'entre eux avaient une PSG longue durée pathologique. Le temps total de sommeil dans cette sous-population est de $13:13 \pm 02:00$ heures. Dans 28 cas, le diagnostic d'hypersomnie idiopathique a été retenu à la suite de la PSG longue durée, alors que les TILE étaient dans les limites de la normale (> 8 min). Dans le reste de la population, peu de patients ont réalisé la PSG longue durée: un patient narcoleptique de type 1 (PSG longue durée organisée d'emblée), 5 patients narcoleptiques de type 2 (dont 3 d'emblée) et 1 patient atteint du syndrome de Kleine Levin (d'emblée).

Le statut HLA a été recherché chez 65 patients. L'allèle HLA DQB1*0602 est retrouvée chez 100% des narcoleptiques de type 1, 64 % des narcoleptiques de type 2 et 29 % des patients atteints d'hypersomnie idiopathique. Treize patients ont bénéficié d'une IRM. Celle-ci était normale dans 100% des cas.

Concernant les diagnostics associés, le score moyen à l'échelle de Pichot dans l'ensemble de la population était de 3.8 ± 3.1 . Vingt-trois (19%) patients avaient un score pathologique supérieur ou égal à 7. Vingt-quatre patients (20 %) avaient un syndrome d'apnée du sommeil avec un IAH moyen à 30 ± 14 événements par heure de sommeil.

Parmi eux, 19 étaient traités par pression positive continue ou orthèse d'avancée mandibulaire. Le détail de ces caractéristiques est illustré pour chaque sous population dans le tableau I.

4. Prise en charge thérapeutique des patients hypersomniaques

4.1. Traitement par stimulant de l'éveil.

Le modafinil a été prescrit comme traitement de première intention dans la quasi-totalité des cas (98%), chez 104 des 106 patients ayant reçu un traitement par stimulant de l'éveil. Les deux autres initiations de traitement se sont faites par méthylphénidate pour cause d'interaction entre le traitement de fond des patients et le modafinil.

Sur l'ensemble des patients traités par modafinil, trente-sept (36%) ont ressenti une efficacité sans effets indésirables notables. Il a été noté des effets indésirables chez 57 patients (55%). Ces effets indésirables ont été considérés comme gênants chez 39 patients (37%) malgré la bonne efficacité du traitement. Parmi l'ensemble des effets indésirables, on note :

- 33 % de troubles de l'humeur (irritabilité, hyperactivité, tristesse, angoisse),
- 21 % de troubles digestifs (douleur abdominale, perte de poids, perte d'appétit, nausées, épigastralgies),
- 16 % de troubles neurologiques (céphalées, vertiges, paresthésies),
- 11 % de troubles cardiovasculaires (tachycardie, palpitations).

D'autres troubles plus rares ont également été signalés à type de myalgies, troubles de la vision, bouffées de chaleurs ou réaction d'hypersensibilité.

Dix-sept pour cent des patients traités par modafinil n'ont pas observé d'efficacité. A la fin de la période d'étude, 49 patients (47%) qui ont bénéficié d'un traitement stimulant l'éveil restaient sous modafinil.

Le changement vers un autre stimulant de l'éveil a été observé dans 49 % des cas. Le délai moyen entre la prescription initiale et cette modification thérapeutique est de 345 ± 569 jours. Le motif de ce changement est dans 54 % des cas lié à des effets indésirables gênants, dans 32 % des cas lié à une efficacité insuffisante ou à un échappement

thérapeutique ; enfin 14% des changements sont liés à d'autres motifs (problème de remboursement, effets indésirables atypiques faisant questionner une iatrogénie) ou à des motifs inconnus.

En dehors de deux cas, toutes les modifications thérapeutiques se sont faites du modafinil vers le méthylphénidate.

Le méthylphénidate est le médicament de deuxième intention dans 94 % des prescriptions. Il a fait l'objet de 53 prescriptions et s'est avéré efficace sans effet indésirable notable chez 22 patients (42%).

Il a été noté des effets indésirables chez 26 patients (49%). Ces effets indésirables ont été considérés comme gênants chez 20 patients (34%) malgré la bonne efficacité du traitement. Parmi l'ensemble des effets indésirables, on note :

- 36 % de troubles digestifs (douleur abdominale, perte de poids, perte d'appétit, nausées, épigastralgies),
- 31 % de troubles de l'humeur (irritabilité, hyperactivité, tristesse, angoisse),
- 19 % de troubles neurologiques (céphalées, vertiges, paresthésies),
- 14 % de troubles cardiovasculaires (tachycardie, palpitations).

D'autres troubles plus rares ont également été signalés à type de myalgies et de polyurie. Le méthylphénidate a été interrompu dans seulement deux situations. Enfin, six patients (11%) n'ont pas observé d'efficacité sous méthylphénidate. A la fin de l'étude, quarante-et-un patients (77%) qui ont initié un traitement par méthylphénidate ont conservé ce traitement, différence significative avec le modafinil (47%) ($p=0.0006$). La réponse au traitement et les effets indésirables sous modafinil et méthylphénidate sont illustrés respectivement par les figures 12 et 13. Le détail de l'efficacité et de la tolérance pour chaque sous-type de population est illustré par la figure 14.

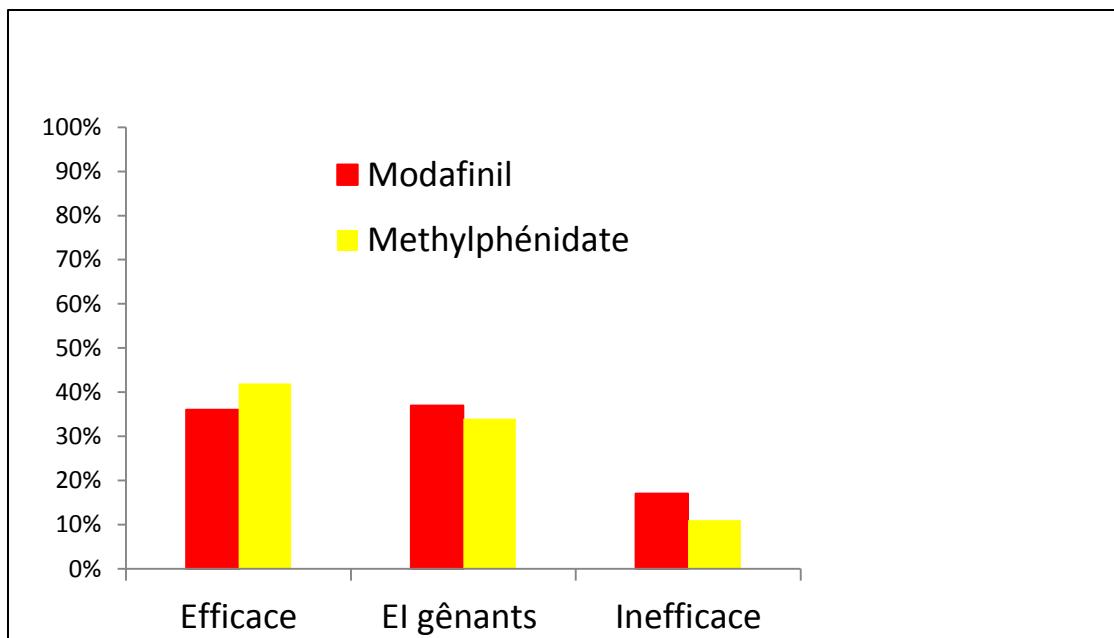


Figure 12. Réponse au traitement du modafinil et du méthylphénidate pour l'ensemble des patients
 EI : Effets indésirables

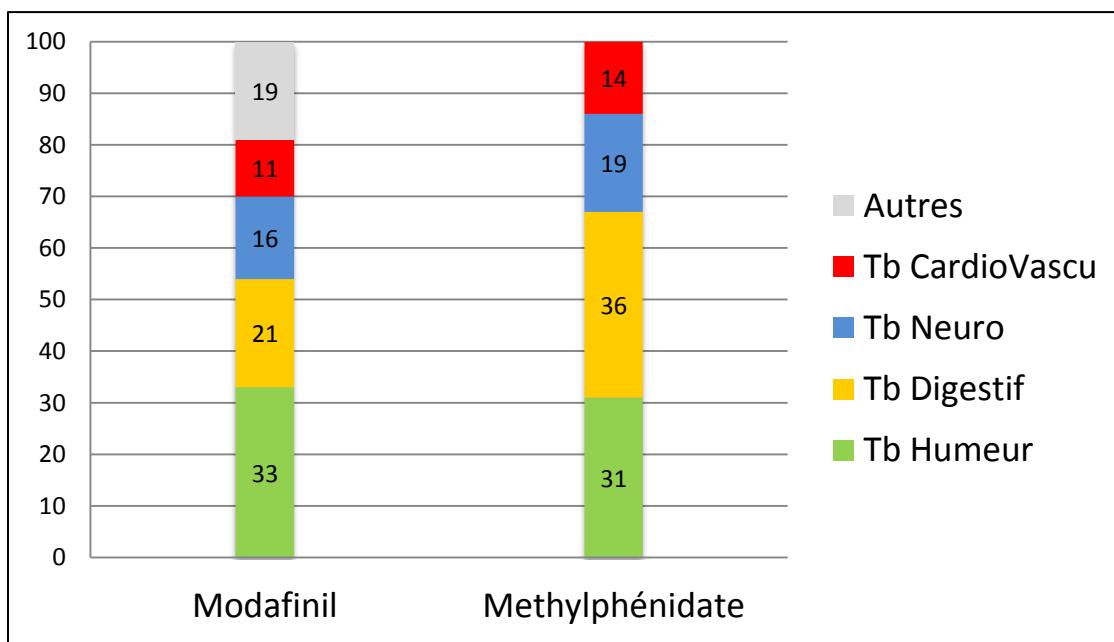


Figure 13. Effets indésirables du modafinil et du méthylphénidate pour l'ensemble des patients
 Tb : troubles

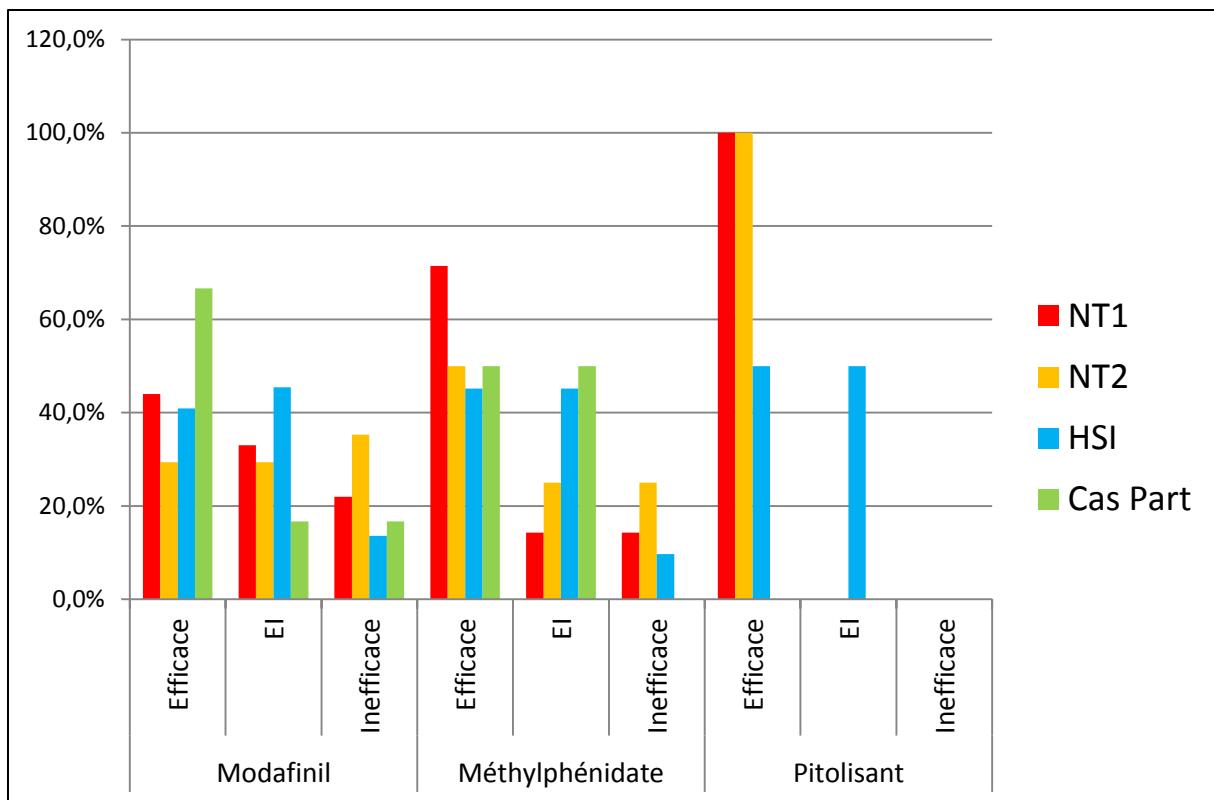


Figure 14. Tolérance et efficacité des stimulants de l'éveil pour chaque sous population
NT1: Narcolepsie de type1, NT2: Narcolepsie de type 2, HSI: hypersomnie idiopathique. Cas part : Cas particuliers, EI : effets indésirables

La prescription de pitolisant s'est faite à 8 reprises dans les situations suivantes :

- en monothérapie après échec thérapeutique du modafinil et/ou du méthylphénidate, ou suite à la découverte d'un trouble du rythme cardiaque sous Modafinil.
- en bithérapie éveillante associés au méthylphénidate (5 cas).

Il a toujours été efficace mais a provoqué des effets indésirables notables dans deux situations.

Neuf patients ont été traités par bithérapie éveillante, dont six par l'association méthylphénidate/pitolisant. Un patient atteint d'hypersomnie idiopathique a été traité par trithérapie éveillante associant le modafinil, le méthylphénidate et le pitolisant.

Du fait de l'échec des thérapeutiques classiques, trois patients ont bénéficié de traitements stimulants l'éveil ayant obtenus une autorisation temporaire d'utilisation (l'oxybate de sodium, la dexamphétamine et le mazindol).

Le score d'Epworth n'a pu être précisé à chaque consultation limitant son analyse. Néanmoins, l'évolution globale sous thérapeutique est allée vers une amélioration, tout stimulant de l'éveil confondu, estimée à une diminution du score d'Epworth moyenne de 6.3 ± 5 points, dans l'ensemble de la population. Les situations d'amélioration de la somnolence puis d'échappement thérapeutique ont été fréquentes et difficilement analysables statistiquement. De plus, on note des situations où le patient ressent une efficacité faible à modérée mais qui n'est pas accompagné par une amélioration du score d'Epworth car le sujet reste gêné par ses accès d'endormissement.

4.2. Traitements anticataplectiques

Sur les 12 patients diagnostiqués narcoleptiques de type 1, seuls 4 (33%) ont été traités par anticataplectique. Le traitement le plus utilisé est la venlafaxine. Un patient a nécessité une bithérapie associant un antidépresseur (fluoxétine) et l'oxybate de sodium.

5. Suivi

Sept patients adressés au CHU d'Angers pour réaliser les tests diagnostiques, ont ensuite été suivis par un spécialiste dans une autre structure. En dehors de ces prises en charge ponctuelles, la durée moyenne du suivi pour l'ensemble de la population a été de 906 ± 773 jours. Elle est illustrée par la figure 15.

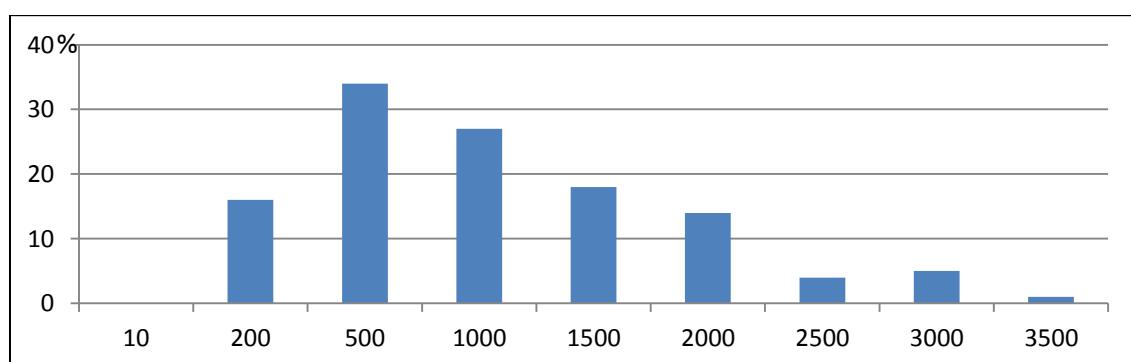


Figure 15. Durée du suivi en jours

A distance du bilan initial, 17 patients ont bénéficié d'une nouvelle série de TILE en vue de réévaluer le diagnostic. La réévaluation par de nouveaux TILE chez un patient atteint d'hypersomnie idiopathique, retrouvait 2 endormissements en sommeil paradoxal faisant évoluer le diagnostic vers une probable narcolepsie de type 2.

Trente-deux patients ont réalisé des TME pour évaluer l'efficacité du traitement par stimulant de l'éveil.

Au cours de l'étude, on note 14 patients (11%) « perdus de vue ». Par ailleurs, 10 patients ont arrêté leur traitement stimulant de l'éveil du fait d'une diminution spontanée de leur plainte d'hypersomnolence (N=3) ou à la suite d'une modification de leur hygiène de vie (N=7). Parmi les modifications apportées, on note une augmentation du temps de sommeil de nuit (N=3), de jour (N=1), des horaires de travail plus réguliers (N=2) et l'adoption d'un régime sans gluten (N=1).

Trente-quatre avis spécialisés ont été demandés pour l'ensemble des patients. La plupart des avis (22 patients) ont été demandés aux cardiologues. Ils avaient pour but d'évaluer l'absence de contre-indication et la bonne tolérance des traitements stimulant l'éveil. Les autres avis ont été demandés en vue d'éliminer un diagnostic différentiel (4 avis auprès de psychiatre, 3 avis auprès d'internistes, 1 avis auprès d'un neurologue).

Le centre de référence des pathologies du sommeil de la Pitié Salpêtrière (Paris) a été sollicité à 4 reprises (en dehors des syndromes de Klein Levin) pour des patients dont les thérapeutiques habituels étaient inefficaces et/ou en cas de doute diagnostique.

6. Remise en question du diagnostic : cas particuliers

Au cours du suivi, différents diagnostics ont évolués, d'autres ont été réfutés. Il s'agit de la catégorie des patients dits cas particuliers.

Parmi eux, 2 patients présentaient un tableau clinique typique d'hypersomnie idiopathique, avec une somnolence intense perturbant fortement leur qualité de vie. Les latences d'endormissement des TILE et/ou de la polysomnographie longue durée étaient

à la limite de la positivité. Un traitement a été initié. A distance, devant une régression de la somnolence, de nouveaux TILE ont été réalisés et retrouvaient des valeurs normales faisant rediscuter le diagnostic.

Trois patients, devant des tableaux cliniques typiques d'hypersomnie idiopathique, ont été mis sous traitement éveillant avant les bilans paracliniques. Lorsque ces derniers ont été réalisés, ils étaient normaux faisant rediscuter puis réfuter le diagnostic initial.

Il persistait toujours un doute chez 2 patients entre le diagnostic d'hypersomnie idiopathique (critères diagnostiques positifs) et un syndrome dépressif.

Par ailleurs, une patiente aux comorbidités de diabète et d'obésité de grade 2 présentait un tableau atypique d'hypersomnolence avec aux TILE, deux endormissements en sommeil paradoxal mais des latences d'endormissement normales. Le diagnostic de narcolepsie de type 2 a été discuté. Un traitement a été essayé par modafinil faisant disparaître totalement sa somnolence (ESS à 0/24), résultat inhabituel chez les patients hypersomniaques. Le diagnostic a secondairement été réfuté.

Un autre patient aux nombreuses comorbidités, remplissant les critères diagnostiques de l'hypersomnie idiopathique, a vu disparaître sa somnolence lorsque son traitement de fond par hydrocortisone a été rééquilibré.

Un autre patient présentait une somnolence intense mais des critères diagnostiques à la limite de la positivité ; son dossier a été discuté en réunion sommeil. Il a été proposé au patient de rediscuter de l'initiation du traitement au cours d'une nouvelle consultation avec le spécialiste. Le patient ne s'est jamais manifesté.

Enfin, un autre patient présentait un tableau de narcolepsie de type 2 avec des critères diagnostiques francs (latence moyenne d'endormissement de 4 min avec 3 endormissements en sommeil paradoxal) contrastant avec une faible somnolence (score de somnolence d'Epworth initial à 10/24). Il n'a pas été initié de traitement car la somnolence a régressé grâce aux seules siestes. Il persiste un doute diagnostic. Il n'y a pas eu de suivi ultérieur.

DISCUSSION

Cette file active de patients hypersomniaques pris en charge au CHU d'Angers offre l'occasion de décrire les caractéristiques démographiques, diagnostiques et thérapeutiques de maladies rares que sont la narcolepsie de type 1, la narcolepsie de type 2, l'hypersomnie idiopathique et le syndrome de Kleine Levin.

Il a été choisi la période d'étude entre 2010 et 2016, alors que certains suivis de patients étaient bien antérieurs à cette date-là. L'année 2010 correspond au début de la réalisation des polysomnographies de longue durée au CHU d'Angers, permettant de mettre en évidence un des principaux critères diagnostiques de l'hypersomnie idiopathique : une durée de sommeil supérieure à 660min sur 24h. Avant 2011, de nombreux patients souffrant de somnolence résiduelle dans le cadre d'un syndrome d'apnées du sommeil traité, recevaient un traitement stimulant l'éveil sans que l'étiologie de cette somnolence soit clairement précisée. En Avril 2011, le Comité des médicaments à usage humain (CMUH) de L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a estimé que le ratio coût/bénéfice de l'usage du modafinil n'était pas évident dans l'indication de la somnolence résiduelle sous traitement par pression positive continue. Suite à ce changement d'indication, de nombreuses réévaluations ont eu lieu et la poursuite du traitement par stimulant de l'éveil n'a été possible que chez les patients répondant aux critères diagnostiques d'hypersomnie centrale primaire.

Au cours des 6 années de l'étude, la classification des troubles du sommeil a évolué. Les principales modifications résident dans la distinction entre narcolepsie de type 1 et de type 2, autrefois classées en narcolepsie « avec » et « sans » cataplexie, et dans la fusion des 2 formes d'hypersomnie idiopathiques autrefois différencierées en « avec » et « sans » temps de sommeil allongé. Dans notre étude, les critères diagnostiques appliqués sont ceux de la dernière classification ICSD-3. A la lumière de ces derniers, il est possible que certains patients de notre étude classés cliniquement narcoleptique de type 2 aient un taux d'hypocrétine dans le LCR bas, faisant évoluer leur diagnostic vers

une narcolepsie de type 1. Cependant, en l'absence de cataplexie, l'attitude thérapeutique restera identique, reposant principalement sur la lutte contre la somnolence par les stimulants de l'éveil.

Sur les 123 patients de notre série, il est retrouvé une majorité (60%) de patients atteints d'hypersomnie idiopathique (74 cas). Bien que la prévalence de l'hypersomnie idiopathique ne soit pas clairement définie, cette forte proportion de patients est retrouvée dans d'autres séries. Anderson en 2007, retrouvait 77 cas d'hypersomnie idiopathique sur 126 patients atteints d'hypersomnie centrale. Les plus grandes populations décrites (Bassetti 1997 (51), Anderson 2007, Vernet 2009, Ali 2009, Lavault 2011 (52)) sont composées de 42 à 104 patients ; aussi, nous pouvons estimer que la taille de notre population est satisfaisante.

La plupart des données cliniques (âges, IMC, scores d'Epworth, sexe ratio, fréquence des hallucinations et paralysies du sommeil) et paracliniques (statuts HLA, temps total de sommeil, des latences aux TILE, nombre d'ESP) des patients de notre étude sont comparables aux données de l'ICSD-3 et des principales études de la littérature (38) (39) (40) (52).

Toutefois, concernant la prise en charge diagnostique de la narcolepsie de type 1, notre étude retrouve un délai diagnostic relativement faible de 5.8 ans contrastant avec les données de la littérature qui rapportent des durées d'environ 10 ans. Il est à noter que celles-ci ont tendance à diminuer dans certains pays (34). En ce sens, ce résultat est encourageant. De la même façon, les trois cas de syndrome de Kleine Levin, maladie orpheline ne comptant que 500 cas publiés dans le monde, ont été diagnostiqués dans un délai relativement rapide d'un an après la première crise. Pour les autres pathologies (narcolepsie de type 2 et hypersomnie idiopathique) le délai diagnostique demeure voisin de 9 ans. Par ailleurs, il est intéressant de souligner dans la catégorie « cas particuliers », la grandeur de l'écart type du délai diagnostic. Les patients de cette catégorie décrivent un début de somnolence soit relativement récent (de 1 à 2 ans) soit très tardif (de 25 à 30 ans), sans aucune situation intermédiaire. De plus, un patient sur

deux de cette catégorie n'a su déterminer clairement la date du début des troubles. Parallèlement, la somnolence décrite par ces sujets est plus faible que dans les autres groupes. Ces aspects peuvent éventuellement guider le médecin dans la validation de son diagnostic.

Les cas dits particuliers regroupent presque 10 % des patients de notre étude. Ils témoignent de la difficulté à éliminer les diagnostics différentiels et à valider définitivement un diagnostic d'hypersomnie centrale. De plus, la question des limites diagnostiques de l'hypersomnie idiopathique reste posée. Une étude menée en 2013 par Trotti(6), est fortement révélatrice de la difficulté à trancher entre les étiologies responsables d'hypersomnies centrales. En reproduisant les tests itératifs de latence d'endormissement, clefs de voute du diagnostic, à un intervalle moyen de 4 ans chez des patients atteints de narcolepsie de type 2 et d'hypersomnie idiopathique, l'étude montre que la moitié des diagnostics a évolué : soit vers les critères diagnostiques de l'autre hypersomnie centrale (une hypersomnie idiopathique devient une narcolepsie de type 2 et inversement), soit vers la normalité. En analysant de plus près les critères de diagnostic de l'ICSD-3 des deux pathologies, on s'aperçoit qu'il existe plus d'aspect en commun entre l'hypersomnie idiopathique et la narcolepsie type 2 que de différences. Les critères cliniques sont similaires et les critères paracliniques de l'hypersomnie idiopathique et de la narcolepsie de type 2 ne diffèrent que par le nombre d'ESP (moins de deux dans le premier cas et au moins deux dans le second). Cette différence est subtile si l'on considère que le nombre d'ESP peut varier lors de la reproduction des TILE chez un même individu.

De plus, dans le cas de l'hypersomnie idiopathique, le critère diagnostique qu'est le temps de sommeil supérieur à 11h sur 24h, pose la question de la différence entre un continuum de la normalité et l'existence d'une véritable pathologie. Nous avons vu en introduction qu'il existe des « longs dormeurs » dont la durée du sommeil avoisine les 9h à 9h30. Les besoins en sommeil ne sont pas les mêmes selon l'âge de la population (notamment chez l'enfant ou l'adolescent), pourtant la latence moyenne

d'endormissement « seuil » pour affirmer le diagnostic reste la même. Ainsi, en l'absence de marqueur biologique spécifique, l'hypersomnie idiopathique reste un diagnostic difficile où le jugement clinique prend toute sa place.

Enfin, écarter la responsabilité d'une dette de sommeil, d'un trouble du moral et/ou d'un trouble ventilatoire nocturne est indispensable pour asseoir le diagnostic. Or, cette étape demeure complexe. Concernant les troubles du moral, dans notre étude, 20% des patients présentent à la première consultation un score de dépression de Pichot pathologique. Sous traitement stimulant l'éveil, environ un effet indésirable sur trois (31 à 33%) est un trouble du moral. Enfin, il est toujours difficile de savoir si la dépression est la conséquence de l'hypersomnie – en lien avec le repli social ou les difficultés scolaires/professionnelles - ou sa cause, ou si ces deux pathologies sont associées. Une revue récente de la littérature a rapporté des estimations très variées des symptômes d'hypersomnolence au cours des troubles du moral allant de 8,9% des enfants (<13 ans) à 75,8% des jeunes adultes, avec une prévalence plus élevée chez les femmes(53). Par ailleurs, la fréquence des symptômes dépressifs graves varient de 15% à 37% dans la narcolepsie.

La dette de sommeil, de son côté, est en théorie écartée par la réalisation combinée la semaine précédent les TILE, d'un agenda du sommeil couplée à une actimétrie. Néanmoins, il est impossible d'éliminer formellement son implication dans la sévérité des troubles. Ceci est bien illustré, dans notre étude, par les 7 situations de patients ayant arrêté leur stimulant de l'éveil après modification de leur hygiène de sommeil.

L'analyse de l'efficacité des stimulants de l'éveil est à critiquer dans notre étude. Un stimulant de l'éveil a été considéré comme efficace lorsqu'il était poursuivi sans effet indésirable notable. Une appréciation plus fine aurait pu être faite à la lecture du dossier clinique, en analysant quantitativement les adjectifs caractérisant le succès (bien/ amélioré, très bien, excellent) ou l'échec du thérapeutique (décevant, absence d'amélioration). Le score d'Epworth, de son côté, n'a pu être précisé à chaque consultation rendant son analyse complexe. Les situations d'amélioration de la

somnolence puis d'échappement thérapeutique ont été fréquentes, situations qui n'a pu être nuancée dans la classification « efficace », « efficace avec effets indésirables » et « non efficace ». A noter parfois, un sentiment d'efficacité témoigné par le patient mais qui n'est pas accompagné par une amélioration du score d'Epworth, le patient restant gêné par ses accès d'endormissement.

Dans notre étude, on ne note pas de différence significative entre les deux médicaments concernant l'efficacité, les effets indésirables ou l'absence d'efficacité. Par contre, lorsque le méthylphénidate est introduit, il est significativement plus gardé que le modiodal. Ce constat est peut être le signe que les effets indésirables perçus sous méthylphénidate sont moins gênants et permettent sa poursuite. Dans la littérature, l'étude publiée par Ali en 2009 (38) retrouvait un résultat similaire au nôtre : chez 85 patients atteints d'hypersomnie idiopathique, seulement 50% des patients conservaient le modafinil contre 66% des patients traités par méthylphénidate. Ainsi, le méthylphénidate était la molécule la plus choisie comme monothérapie finale, malgré le fait qu'elle était la moins proposée en première intention. L'auteur explique cela par le fait que le méthylphénidate a un taux de réponse "complète" ou "partielle" plus important que le modafinil, même si ce résultat n'est pas significatif.

Un consensus thérapeutique français sera publié courant 2017 concernant la prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse des hypersomnies centrales primaires(54). Il détaillera l'arbre décisionnel en cas d'échec des thérapeutiques classiques dans la narcolepsie de type 1, de type 2 et dans l'hypersomnie idiopathique.

Des pistes prometteuses voient le jour afin de mieux identifier la physiopathologie de l'hypersomnie idiopathique. Actuellement, la recherche neurochimique essaie de mettre en évidence un marqueur biologique spécifique de cette maladie. Les recherches menées par l'université d'Emory à Atlanta, Etats-Unis (55) suggèrent qu'une partie des hypersomniaques (certains patients atteints d'hypersomnie idiopathique, de narcolepsie de type 2 ou certains longs dormeurs) produisent une substance endogène mimant l'action des benzodiazépines. Ces patients présentent une augmentation de la

transmission GABAergique dans le liquide céphalo-rachidien qui serait à l'origine de l'hypersomnolence. Les conclusions de leurs recherches suggèrent de nouvelles stratégies en termes de traitement et surtout une vraie alternative aux stimulants de l'éveil. L'objectif est de développer un traitement capable de contrer le système GABA. Cette piste ouvre de nouvelles perspectives aux hypersomniaques, avec l'utilisation du flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines et des molécules apparentées, ou de la clarithromycine, un antibiotique qui a également un effet anti GABAergique. Quelques résultats très préliminaires suggèrent un bénéfice chez une petite proportion de patients hypersomniaques.

En conclusion, les avancées scientifiques récentes dans la physiopathologie de la narcolepsie de type 1 permettent d'espérer un traitement étiologique au cours des prochaines années. La même progression est souhaitée concernant la narcolepsie de type 2 et l'hypersomnie idiopathique. Ces maladies sont encore peu connues, l'hypersomnolence restant un symptôme fréquent et trop souvent banalisé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Empana JP, Dauvilliers Y, Dartigues JF, Ritchie K, Gariepy J, Jouven X, et al. Excessive Daytime Sleepiness Is an Independent Risk Indicator for Cardiovascular Mortality in Community-Dwelling Elderly: The Three City Study. *Stroke*. 1 avr 2009;40(4):1219-24.
2. Leger D. La somnolence au quotidien en France : facteurs associés et conséquences. Enquête de l’Institut national du sommeil et de la vigilance (INSV-MGEN 2011). *BEH*. 20 nov 2012;(44-45):518-21.
3. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive Daytime Sleepiness in a General Population Sample: The Role of Sleep Apnea, Age, Obesity, Diabetes, and Depression. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2005;90(8):4510-5.
4. American Academy of sleep medicine. American Academy of sleep medicine. International classification of sleep disorders. Third. Illinois: Dariens; 2014.
5. 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*. 1 août 2013;136(8):2486-96.
6. Trottier 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* [Internet]. 15 août 2013 [cité 14 nov 2016]; Disponible sur: <http://www.aasmnet.org/jcsm/ViewAbstract.aspx?pid=29074>
7. Organisation du sommeil | Cabinet du Dr Royant-Parola [Internet]. [cité 14 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.royant-parola.fr/troubles-du-sommeil/organisation-du-sommeil/>
8. LA JOURNEE DU SOMMEIL | Institut National du Sommeil et de la Vigilance [Internet]. [cité 8 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.institut-sommeil-vigilance.org/la-journee-du-sommeil>
9. Billiard M, Dauvilliers Y. Les troubles du sommeil. Paris: Masson; 2009.
10. Taillard J. L'évaluation du chronotype en clinique du sommeil. *Médecine Sommeil*. janv 2009;6(1):31-4.
11. Horne J, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976;4(2):97-110.
12. Sommeil et médecine générale - Chronobiologie - Devoir dormir [Internet]. [cité 15 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.sommeil-mg.net/spip/spip.php?article45>
13. FABRE V, ADRIEN J, BONNAVION P, HAMON M. Régulation de la veille et du sommeil: les acteurs moléculaires. *Bull Académie Natl Médecine*. 2011;195(7):1551–1565.
14. Laboratoire Plasticité du Cerveau CNRS UMR 8249 : Thierry Gallopin : Réseaux Neuronaux du Sommeil [Internet]. [cité 14 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.bio.espci.fr/-Thierry-Gallopin-Reseaux-Neuronaux->
15. Dauvilliers Y. Bases neurophysiologiques des états de veille et de sommeil [Internet]. [cité 3 janv 2017]; CHU Montpellier. Disponible sur: <http://www.med.univ>-

montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-integres/MI3_neuro/Ressources_locale/Physio/MI3_NEUROSCIENCES_Bases_neurophysio_des_etats_de_veille_et_de_sommeil.pdf

16. Institut national du sommeil et de la vigilance. 16ème JOURNÉE DU SOMMEIL. SOMMEIL ET NOUVELLES TECHNOLOGIES. 2016 mars 18.
17. Bérubé L. Terminologie de neuropsychologie et de neurologie du comportement. Montréal: Éditions de la Chenelière Inc; 1991. 176 p.
18. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, éditeurs. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
19. Ohayon MM. From wakefulness to excessive sleepiness: what we know and still need to know. *Sleep Med Rev*. 2008;12(2):129–141.
20. Martikainen K, Hasan J, Urponen H, Vuori I, Partinen M. Daytime sleepiness: a risk factor in community life. *Acta Neurol Scand*. 1992;86(4):337–341.
21. Ohayon M, Priest R, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology*. 25 juin 2002;58(12):1826-33.
22. Ohayon MM. Operational Definitions and Algorithms for Excessive Sleepiness in the General Population: Implications for DSM-5 Nosology. *Arch Gen Psychiatry*. 1 janv 2012;69(1):71.
23. Les accidents mortels : chiffres clés [Internet]. [cité 22 nov 2016]. Disponible sur: http://www.autoroutes.fr/fr/accidents_chiffres_cles.htm
24. Philip P, Chaufton C, Orriols L, Lagarde E, Amoros E, Laumon B, et al. Complaints of Poor Sleep and Risk of Traffic Accidents: A Population-Based Case-Control Study. Taniike M, éditeur. PLoS ONE. 10 déc 2014;9(12):e114102.
25. INSV, Paquereau J, Léger D, Boussuge J. Dossier de presse 9 ème Journée Nationale du Sommeil. 2009.
26. LANDOLT H-P, SOUSEK A, HOLST SC. A. Physiological basis of sleep. 2014 [cité 29 nov 2016]; Disponible sur: <http://www.academia.edu/download/41175563/54d0aee80cf20323c218a6e8.pdf>20160114-19908-52dq8e.pdf
27. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol*. mai 2009;5(5):253-61.
28. Giordanella JP, Ministère de la Santé et des, Solidarités. RAPPORT SUR LE THEME DU SOMMEIL [Internet]. 2006 déc [cité 8 janv 2017] p. 401. Disponible sur: http://jhuss.blog.lemonde.fr/files/2007/01/rapport_sommeil_giordanella.1170111518.pdf
29. Dauvilliers Y. Dossier Hypersomnolence. *Rev Prat*. juin 2016;66:653-83.
30. Arnulf I. Recommandation SFRS de Bonnes Pratiques Cliniques (R1): Procédure de réalisation des Tests Itératifs de Latence d'endormissement (TILE) Cliniques1. [cité 22 nov 2016]; Disponible sur: http://www.sfrms-sommeil.org/wp-content/uploads/2012/10/sfrms_recoR1_-_Copie.pdf

31. Taillard J. Procédure de réalisation des Tests de Maintien d'Eveil et valeurs normatives. [cité 9 sept 2016]; Disponible sur: http://www.sfrms-sommeil.org/wp-content/uploads/2012/10/sfrms_recoR2bis.pdf
32. Campion EW, Scammell TE. Narcolepsy. *N Engl J Med.* 31 déc 2015;373(27):2654-62.
33. Tafti M, Hor H, Dauvilliers Y, Lammers GJ, Overeem S, Mayer G, et al. DQB1 Locus Alone Explains Most of the Risk and Protection in Narcolepsy with Cataplexy in Europe. *SLEEP [Internet].* 1 janv 2014 [cité 22 nov 2016]; Disponible sur: <http://www.journalsleep.org/ViewAbstract.aspx?pid=29270>
34. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *The Lancet.* 2007;369(9560):499–511.
35. Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX, et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in china. *Ann Neurol.* sept 2011;70(3):410-7.
36. Aran A, Lin L, Nevsimalova S, Plazzi G, Hong SC, Weiner K, et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep.* 2009;32(8):979–983.
37. Thannickal TC, Nienhuis R, Siegel JM, others. Localized loss of hypocretin (orexin) cells in narcolepsy without cataplexy. *Sleep.* 2009;32(8):993–8.
38. Ali M, Auger R, Slocumb N, Morgenthaler T. Idiopathic Hypersomnia: Clinical Features and Response to Treatment. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(6):562-8.
39. Anderson KN, Pilsworth S, Sharples LD, Smith IE, Shneerson JM. Idiopathic hypersomnia: a study of 77 cases. *SLEEP-N Y THEN Westchest-*. 2007;30(10):1274.
40. Vernet C, Arnulf I. Idiopathic hypersomnia with and without long sleep time: a controlled series of 75 patients. *Sleep.* 2009;32(6):753–9.
41. Arnulf I, Rico TJ, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol.* 2012;11(10):918–928.
42. Lopez R, Barateau L, Chenini S, Dauvilliers Y. Preliminary results on CSF biomarkers for hypothalamic dysfunction in Kleine–Levin syndrome. *Sleep Med.* janv 2015;16(1):194-6.
43. Non-pharmacological approaches to the treatment of narcolepsy. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 3 oct 2016]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7701208>
44. HAS. Commission de la transparence, pitolisant. 2016 juin p. 18.
45. La rédaction. Oxybate de sodium (Xyrem°) moins d'épisodes de cataplexie: chez certains patients. *Rev Prescrire.* mars 2007;27(281):175-9.
46. Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y, Lopez R. Treatment Options for Narcolepsy. *CNS Drugs.* mai 2016;30(5):369-79.
47. Lavault S, Golmard J-L, Groos E, Brion A, Dauvilliers Y, Lecendreux M, et al. Kleine-Levin syndrome in 120 patients: Differential diagnosis and long episodes: Prolonged Episodes of KLS. *Ann Neurol.* mars 2015;77(3):529-40.

48. Qu'est-ce qu'un projet d'accueil individualisé (PAI) ? | service-public.fr [Internet]. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F21392>
49. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. Lancet Respir Med. avr 2015;3(4):310-8.
50. Escourrou P, Meslier N, Raffestin B, Clavel R, Gomes J, Hazouard E, et al. Quelle approche clinique et quelle procédure diagnostique pour le SAHOS ? - main.pdf. Rev Mal Respi. 2010;27:115-23.
51. Bassetti C, Aldrich MS. Idiopathic hypersomnia. A series of 42 patients. Brain. 1997;120(8):1423–1435.
52. Lavault S, Dauvilliers Y, Drouot X, Leu-Semenescu S, Golmard J-L, Lecendreux M, et al. Benefit and risk of modafinil in idiopathic hypersomnia vs. narcolepsy with cataplexy. Sleep Med. juin 2011;12(6):550-6.
53. Dauvilliers Y, Lopez R, Ohayon M, Bayard S. Hypersomnia and depressive symptoms: methodological and clinical aspects. BMC Med. 2013;11(1):1.
54. Lopez R, Arnulf I, Drouot X, Lecendreux M, Dauvilliers Y. French consensus. Management of patients with hypersomnia: Which strategy? Rev Neurol (Paris) [Internet]. nov 2016 [cité 9 janv 2017]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378716302776>
55. Rye DB, Bliwise DL, Parker K, Trotti LM, Saini P, Fairley J, et al. Modulation of Vigilance in the Primary Hypersomnias by Endogenous Enhancement of GABA_A Receptors. Sci Transl Med. 21 nov 2012;4(161):161ra151.

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Hypnogramme (7)

Figure 2. Le processus homéostatique.

Figure 3. Le rythme circadien de la vigilance (12).

Figure 4. Structures impliquées dans l'état d'éveil (14)

Figure 5. Structures impliquées dans l'état de sommeil (14)

Figure 6. Le mécanisme Flip Flop : état de transition entre l'éveil (6A) et le sommeil (6B) (15)

Figure 7. Critères diagnostiques de l'hypersomnolence. D'après Ohayon et al 2012 (22)

Figure 8. Répartition des sous populations de patients diagnostiqués hypersomniaques.

Figure 9. Score d'Epworth (de 0 à 24) pour chaque sous type de population, comparés aux sujets contrôles et aux sujets souffrant de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)

Figure 10. Age des patients aux premiers symptômes pour l'ensemble de la population et pour chaque type d'hypersomnie centrale.

Figure 11. Temps de sommeil déclarés en semaine et les veilles de jour de repos dans chaque sous type de population, comparé aux sujets contrôles.

Figure 12. Réponse au traitement du modafinil et du méthylphénidate pour l'ensemble des patients

Figure 13. Effets indésirables du modafinil et du méthylphénidate pour l'ensemble des patients

Figure 14. Tolérance et efficacité des stimulants de l'éveil pour chaque sous population

Figure 15. Durée du suivi en jours

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients hypersomniaques

Tableau II. Caractéristiques paracliniques des patients atteints de narcolepsie de type 1, de type 2 et d'hypersomnie idiopathique.

TABLE DES MATIERES

RESUME	2
INTRODUCTION.....	4
I. PHYSIOLOGIE DU SOMMEIL	5
1. Définitions.....	5
1.1. Définition comportementale.....	5
1.2. Définition physiologique	5
2. Architecture du sommeil.....	5
3. Sommeil normal.....	7
3.1. Temps de sommeil moyen	7
3.2. Evolution au cours de la vie	7
3.3. Variations de la normale	7
4. Chronotypes : du matin ou du soir ? Evolution au cours de la vie.	8
5. Fonctionnement du cycle veille-sommeil : les régulations du sommeil et de la vigilance.....	8
5.1. Régulation homéostatique	8
5.2. Régulation circadienne.....	9
5.3. Modèle de régulation à 2 processus : circadien et homéostatique.	10
6. Circuits neuronaux impliqués dans la régulation du sommeil.....	10
6.1. Circuits neuronaux responsables de la veille	10
6.2. Circuits neuronaux responsables du sommeil	12
6.3. Mécanisme de transition entre l'éveil et le sommeil : le mécanisme Flip Flop	
13	
6.4. Système du sommeil paradoxal.....	14
Le locus coeruleus alpha permet l'atonie musculaire observée pendant le sommeil paradoxal. Les neurones cholinergiques du tegmentum pontique dorsal sont responsables à la fois de l'initiation et du maintien du sommeil paradoxal.	14
7. Fonctions du sommeil	14
8. Sommeil des français : actualités, influences des nouvelles technologies.....	15
II. HYPERSOMNOLENCE	15
1. Plainte d'hypersomnolence : une épidémiologie étroitement liée à la définition.	15
2. Hypersomnolence et comorbidités : conséquences de la privation chronique de sommeil	18
3. Démarche devant une plainte d'hypersomnolence : la première consultation, le rôle clef du médecin généraliste.	19
4. Explorations du sommeil	21
4.1 Outils subjectifs	22
4.1.1 Score ou échelle d'Epworth	22
4.1.2 Agenda du sommeil.....	22
4.2 Outils objectifs	22
4.2.1. Actimétrie	22
4.2.2. Mesure du rythme circadien : profil de température et de mélatonine....	22
4.2.3. Polygraphie ventilatoire	23
4.2.4. Polysomnographie.....	23
4.2.5 Tests itératifs de latence d'endormissement (TILE).....	24
4.2.6 Tests de maintien d'éveil (TME)	25
4.2.7 Dosage d'hypocrétine	26

4.2.8 Recherche du statut HLA B27 DQB1*0602.....	26
4.2.9 Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	27
III. ETIOLOGIES DE L'HYPERSOMNOLENCE	27
1. Hypersomnies centrales primaires	27
1.1. Narcolepsie de type 1	27
1.2. Narcolepsie de type 2	32
1.3. Hypersomnie idiopathique	34
1.4. Syndrome de Kleine Levin	36
2. Traitement des hypersomnies centrales primaires	38
2.1. Traitement des narcolepsies de type 1 et 2.....	38
2.1.1. Mesures hygiénodéiktétiques.....	38
2.1.2. Traitements médicamenteux	39
2.1.2.1. Stimulants de l'éveil.....	39
2.1.2.2. Traitements anticataplectiques	41
2.1.3. Stratégie médicamenteuse dans la narcolepsie	42
2.2. Traitement de l'hypersomnie idiopathique	42
2.3. Traitement du syndrome de Kleine Levin.....	43
2.4. Prise en charge sociale des hypersomnies	43
2.4.1. Prise en charge par l'assurance maladie.....	43
2.4.2. Prise en charge scolaire, éducative et professionnelle	44
2.4.3. Hypersomnie et conduite automobile	44
2.4.4. Associations de patients atteints d'hypersomnie	45
3. Diagnostics différentiels des hypersomnies primaires	45
3.1. Dette de sommeil ou syndrome d'insuffisance de sommeil :	45
3.2. Pathologies propres au sommeil : Le syndrome d'apnées du sommeil, les troubles du rythme circadien, le syndrome des jambes sans repos	47
3.2.1. Syndrome d'apnée obstructif du sommeil	47
3.2.2. Troubles du rythme circadien : les syndromes d'avance et de retard de phase	48
3.2.3. Syndrome des jambes sans repos	49
3.3. Pathologies médicales, psychiatriques et iatrogénie.	49
METHODES	51
RESULTATS	55
1. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS HYPERSOMNIAQUES	55
2. PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE DES PATIENTS HYPERSOMNIAQUES	59
3. CARACTERISTIQUES PARACLINIQUES DES PATIENTS HYPERSOMNIAQUES	60
4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS HYPERSOMNIAQUES	62
4.1. Traitement par stimulant de l'éveil.	62
4.2. Traitements anticataplectiques.....	66
5. SUIVI	66
6. REMISE EN QUESTION DU DIAGNOSTIC : CAS PARTICULIERS	67
DISCUSSION	69
BIBLIOGRAPHIE	75
LISTE DES FIGURES	79
LISTE DES TABLEAUX	80

ANNEXES

Annexe I : Questionnaire de typologie circadienne de Horne et Ostberg

QUESTIONNAIRE DE TYPOLOGIE CIRCADIENNE

DE HORNE & OSTBERG

Nom :

Date naissance :

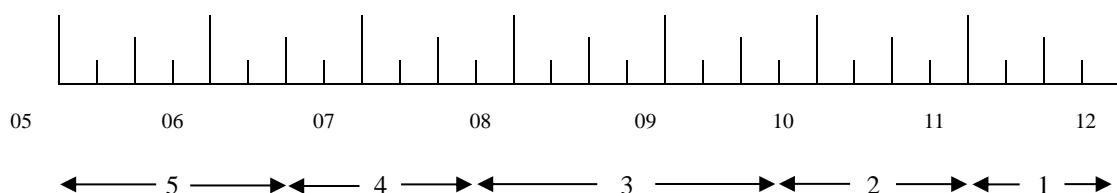
Prénom :

Date :

• **Instructions :**

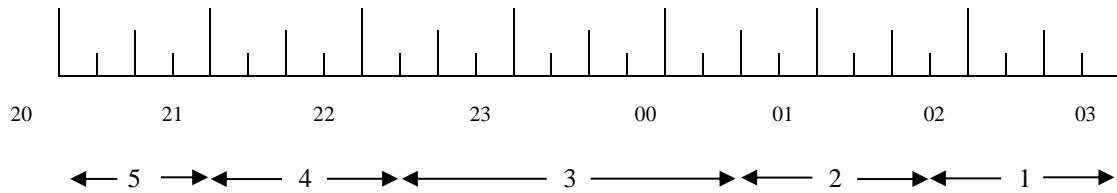
1. Lisez attentivement chaque question avant d'y répondre.
2. Répondez à toutes les questions.
3. Répondez aux questions dans l'ordre.
4. Vous pouvez répondre aux questions les unes indépendamment des autres. Ne revenez pas en arrière pour vérifier votre réponse.
5. Pour les questions à choix multiples, 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.

1. 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 ?



Commentaire :

2. 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 ?



Commentaire :

3. 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

Commentaire :

4. Dans des conditions adéquates (environnement favorable, sans contraintes particulières, etc...) comment éprouvez-vous le lever du matin ?

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

Commentaire :

5. 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

Commentaire :

6. 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

Commentaire :

7. 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

Commentaire :

8. 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'1 heure plus tard 3
- 1 à 2 heures plus tard 2
- plus de 2 heures plus tard 1

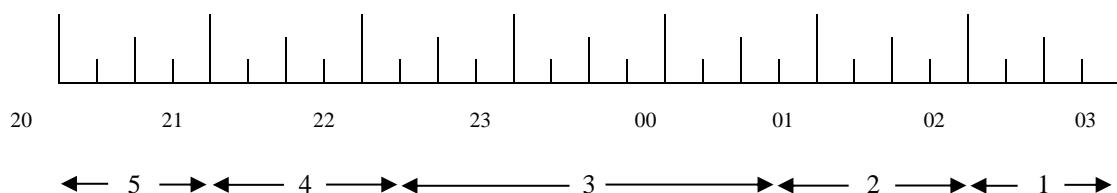
Commentaire :

9. 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 qu 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

Commentaire :

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



Commentaire :

11. 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 choisirez ?

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

Commentaire :

12. Si vous allez au lit à 23 heures, à quel niveau de fatigue en êtes-vous ?

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

Commentaire :

13. 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

Commentaire :

14. Pour effectuer une garde de nuit, vous êtes obligé d'être éveillé entre 4 et 6 heures du matin. Vous n'avez pas d'obligations 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 vous couchez après la garde 2
- vous vous couchez avant et faites une sieste après la garde 3
- vous dormez ce qu'il vous faut avant d'effectuer la garde et ne vous recouchez pas après 4

Commentaire :

15. 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

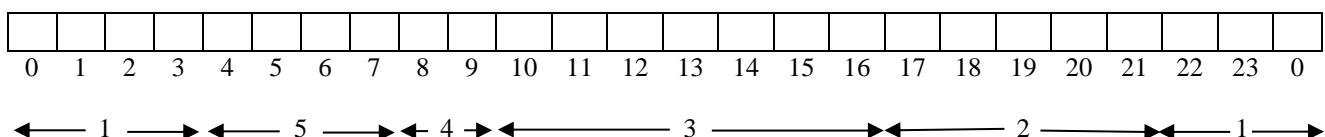
Commentaire :

16. 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

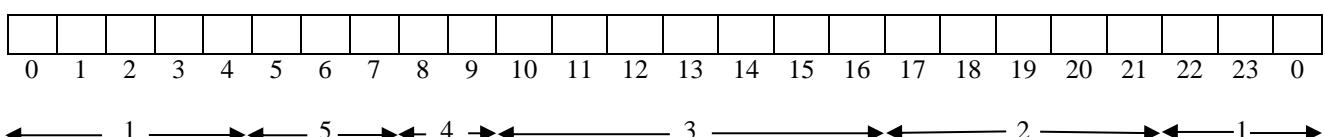
Commentaire :

17. 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 ?



Commentaire :

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



Commentaire :

19. 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

Commentaire :

• Score :

Le score est la somme des chiffres portés à côté ou au-dessus des cases.

Score	Typologie
70-86	nettement du matin
59-69	modérément du matin
42-58	ni du matin, ni du soir
31-41	modérément du soir
16-30	nettement du soir

• Bibliographie : Horne J.A., Ostberg O. – A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. Int. J. Chronobiol., 1976, 4, 97-110.

Annexe II : Echelle de somnolence d'Epworth

Nom : Prénom :

Date :

ÉCHELLE DE SOMNOLENCE 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 :

Annexe III : Questionnaire initial de première visite au CHU d'Angers



CENTRE DE MEDECINE DU SOMMEIL
DEPARTEMENT DE PNEUMOLOGIE - CHU ANGERS
COHORTE SOMMEIL DES PAYS DE LA LOIRE

QUESTIONNAIRE INITIAL DE 1^{ère} VISITE

EVALUATION DE LA QUALITE DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE

Date du questionnaire : /____ /____ /____ /

NOM : PRENOM :

Tél. personnel : Tél professionnel :

Date de naissance : /____ /____ /____ / Sexe : F M

Poids : Taille :

Profession :

Médecin qui vous envoie :

- Nom :
- Ville :

Médecin traitant habituel:

- Nom :
- Ville :

1. Quel est le motif de votre consultation ?

.....
.....
.....

2. De quel type de troubles du sommeil vous plaignez-vous ?

- 1 Somnolence ou accès d'endormissement dans la journée
- 2 Insomnie (mauvais sommeil pendant la nuit)
- 3 Les deux
- 4 Ni l'un, ni l'autre

3. Depuis quand présentez-vous ces troubles du sommeil ?

Depuis Ans

Votre sommeil de nuit

4. Avez-vous des difficultés d'endormissement plus de 3 fois par semaine ?

Oui Non

5. Vous réveillez-vous souvent au cours de la nuit ?

Oui Non

6. Avez-vous, plus de 3 fois par semaine, des éveils vers 2, 3 ou 4h du matin sans pouvoir vous rendormir ensuite avec la sensation d'une somnolence sans vrai sommeil ?

Oui Non

7. Vous levez-vous au cours de la nuit pour uriner ?

Oui Non

Si oui, combien de fois par nuit ?

8. Vers quelle heure vous couchez-vous pendant la semaine ? entre h et h

9. Combien de temps mettez-vous pour vous endormir ?

- moins d'1/4 d'heure
- entre 1/4 d'heure et 1/2 heure
- entre 1/2 heure et 1 heure
- plus d'1 heure

10. Quelle est votre heure habituelle de réveil définitif pendant la semaine ?

entre h et h

11. Combien d'heures de sommeil pensez-vous avoir besoin pour être en forme ? heures

12. Combien d'heures en moyenne dormez-vous par nuit ? heures

13. Avez-vous des horaires particuliers (3x8, 2x8, travail de nuit, ...) ?

Oui Non

Si Oui, précisez le rythme de vos rotations :

14. Le week-end ou les jours de repos, votre rythme est-il habituellement différent ?

Oui Non

Si Oui, précisez :

- vos horaires de coucher :h
- vos horaires de lever :h

15. Vous arrive-t-il de ronfler au cours de la nuit ?

Oui Non Je ne sais pas

Si Oui , cela vous arrive-t-il?

- 1 presque toutes les nuits (6 à 7 nuits par semaine)
- 2 souvent (4 ou 5 nuits par semaine)
- 3 parfois (2 ou 3 nuits par semaine)
- 4 rarement (1 nuit par semaine ou moins)

16. Faites-vous chambres séparées à cause des ronflements ?

Oui Non

17. Vous arrive-t-il de vous réveiller brusquement la nuit avec une sensation de suffocation ?

Oui Non

18. Vous a-t-on fait remarquer qu'il vous arrivait d'arrêter de respirer pendant votre sommeil ?

Oui Non

19. Transpirez-vous beaucoup en dormant ?

Oui Non

20. Votre partenaire vous reproche-t-il de bouger les jambes la nuit et de lui donner des « coups de pied » ?

Oui Non

21. Au moment du coucher avez-vous des sensations d'impatiences et d'agacement dans les jambes qui vous gênent pour vous endormir ou vous obligent à vous lever ?

Oui Non

22. Vous est-il arrivé de ne plus pouvoir bouger ni parler lorsque vous sortez de votre sommeil ou lorsque vous vous endormez, comme si vous étiez paralysé(e) ?

Oui Non

23. Avez-vous parfois l'impression d'entendre, de voir ou de sentir des choses qui n'existent pas, au moment du coucher ou en cas de fatigue dans la journée (comme un rêve ou un cauchemar éveillé) ?

Oui Non

24. Faites-vous régulièrement des cauchemars ?

Oui Non

25. Etes-vous sujet à des accès de somnambulisme ou parlez-vous la nuit ?

Oui Non

26. Au réveil, vous sentez-vous le plus souvent :

- en forme et « dispos »
- encore fatigué et endormi
- autre, précisez :

27. Vous arrive-t-il d'avoir mal à la tête le matin au réveil ?

Oui Non

Pendant la journée

28. Avez-vous des moments de fatigue ou de baisse de forme ?

Oui Non

Si Oui, vers quelle(s) heure(s)

29. Avez-vous des moments de somnolence ?

Oui Non

Si Oui, vers quelle(s) heure(s)

30. Avez-vous des accès de somnolence contre lesquels vous ne pouvez pas lutter ?

Oui Non

Si Oui, vers quelle(s) heure(s)

31. Faites-vous la sieste plus de 3 fois par semaine ?

Oui Non

32. Vous arrive-t-il de vous endormir ou d'être somnolent sans vraiment vous endormir dans une des situations suivantes ? Cette question s'adresse à votre vie dans les mois derniers. (*Si vous ne vous êtes pas trouvé dans l'une de ces situations, imaginez comment elle aurait pu vous affecter*).

Pour répondre, utilisez l'échelle suivante en entourant le chiffre le plus approprié à chaque situation.

0 = je ne suis jamais somnolent
1 = faible chance de m'endormir

2 = chance moyenne de m'endormir
3 = forte chance de m'endormir

Situation	Chance de m'endormir
Assis en lisant un livre ou le journal	0 – 1 – 2 – 3
En regardant la télévision	0 – 1 – 2 – 3
Assis, inactif, dans un lieu public (cinéma, théâtre, salle d'attente)	0 – 1 – 2 – 3
Si vous êtes passager d'une voiture pendant un trajet d'une heure	0 – 1 – 2 – 3
Allongé l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	0 – 1 – 2 – 3
Assis, en parlant avec quelqu'un	0 – 1 – 2 – 3
Assis, tranquillement, après un déjeuner sans boisson alcoolisée	0 – 1 – 2 – 3
Au volant de la voiture, lors d'un arrêt de la circulation de quelques minutes	0 – 1 – 2 – 3

Total :

33. Avez-vous déjà piqué du nez ou vous êtes vous déjà endormi en conduisant ?

Oui Non

Si Oui, cela vous arrive-t-il?

- presque tous les jours (6 à 7 fois par semaine)
- souvent (3 à 4 fois par semaine)
- parfois (1 à 2 fois par semaine)
- rarement (1 à 2 fois par mois)
- jamais ou presque jamais

34. En dehors de tout épisode de sommeil, vous arrive-t-il d'avoir une chute soudaine de la tête, d'un membre ou de tout votre corps vous conduisant à des maladresses ou à des chutes ?

Oui Non

Si Oui, est-ce provoqué par une émotion ? Oui Non

35. Dans le tableau suivant, cochez pour chaque proposition la réponse qui correspond à votre état

	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 me sens bloqué(e) ou empêché (e) devant la moindre chose à faire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis sans énergie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis déçu(e) et dégoûté(e) par moi-même	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis obligé(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 des 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"/>

Total :

36. Prenez-vous habituellement des médicaments pour dormir ?

Oui Non

Si oui,

- lesquels ? _____

- depuis combien de temps ? ans

37. Prenez-vous habituellement des médicaments pour calmer votre anxiété ?

Oui Non

Si oui,

- lesquels ? _____

- depuis combien de temps ? ans

38. Avez-vous pris du poids récemment ?

Oui Non

Si Oui, combien de kg en combien de temps ?

39. Quelle quantité de boissons alcoolisées buvez-vous en moyenne par jour ?

- Vin : verres/jour
- Bière : canettes/jour
- Apéritifs : verres/jour
- Digestifs : verres/jour

Nombre de verres par jour : (1 verre de vin = une canette de bière = 1 apéritif = 1 digestif)

40. Fumez-vous ou avez-vous déjà fumé ?

Oui Non

Si oui, à quel âge avez-vous commencé à fumer ? à Ans

Pour les fumeurs

Combien fumez-vous en moyenne :

- de cigarettes par jour ?
- de cigares par jour ?
- de tabac à pipe (en grammes) par jour ?

Pour les ex-fumeurs

Si vous avez arrêté de fumer, précisez depuis quelle année :

Combien fumiez-vous en moyenne auparavant :

- de cigarettes par jour ?
- de cigares par jour ?
- de tabac à pipe (en grammes) par jour ?

Paquets-années (le calcul sera fait par le médecin) :

41. Avez-vous le permis de conduire ?

Oui Non

Si oui, combien de kilomètres faites-vous par an en conduisant ? km

42 Etes-vous un professionnel de la route ?

Oui Non

43. Avez-vous eu un accident automobile du fait de la somnolence ?

Oui Non

Si oui, combien de fois ?

44. Avez-vous failli avoir un accident automobile du fait d'une somnolence ?

(en conduisant sur la file opposée, sur le bas côté,)

Oui Non

Si oui, combien de fois ?

45. Avez-vous eu un accident du travail du fait d'une somnolence ?

Oui Non

Si oui, combien de fois ?

ANTECEDENTS MEDICAUX – PATHOLOGIES ASSOCIEES

Présentez-vous ou êtes vous traité(e) pour les pathologies suivantes :

METABOLIQUE

- | | | |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1. Hypercholestérolémie | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| 2. Diabète | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

CARDIOVASCULAIRE

- | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| 3. Hypertension artérielle | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| 4. Antécédents d'infarctus ou d'angine de poitrine | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| 5. Antécédent d'accident vasculaire cérébral (congestion) | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| 6. Fibrillation auriculaire | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| 7. Insuffisance cardiaque | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| 8. Artérite des membres inférieurs | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

NEUROLOGIE ET PSYCHIATRIE

- | | | |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 9. Syndrome des jambes sans repos | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| 10. Dépression | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| 11. Epilepsie | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| 12. Fibromyalgie | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

PNEUMATOLOGIE

- | | | |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 13. Bronchite chronique | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| 14. Asthme | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

ORL

- | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| 15. Rhinite allergique | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| 16. Obstruction nasale chronique | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| 17. Antécédents chirurgie voile ou amygdale | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

ENDOCRINOLOGIE

- | | | |
|-------------------|------------------------------|------------------------------|
| 18. Hypothyroïdie | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| 19. Acromégalie | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

TRAITEMENTS EN COURS

(Prise de médicaments : en règle générale, inscrire soit le nom du médicament ou le générique)

- **Hypnotiques :** oui non
- Si oui, le ou lesquel(s) :
- **Antidépresseurs :** oui non
- Si oui, le ou lesquel(s) :
- **Anxiolytiques :** oui non
- Si oui, le ou lesquel(s) :
- **Traitements mouvements périodiques des jambes :** oui non
- Si oui, le ou lesquel(s) :
- **Insuline :** oui non
- **Antidiabétiques oraux :** oui non
- Si oui, le ou lesquel(s) :
- **Traitements antihypertenseur :** oui non
- Si oui, le ou lesquel(s) :
- A défaut, nombre de médicaments antihypertenseurs :
- **Traitements à visée thyroïdienne :** oui non
- Si oui, lequel :
- **Traitements Hypocholestérolémiant :** oui non
- Si oui, lequel :
- **Anti-agrégants plaquettaires :** oui non
- Si oui, le ou lesquel(s) :
 - Plavix oui non
 - Kardégic oui non
 - Aspégic oui non
- **Anticoagulant :** oui non

Autres traitements :

Annexe IV : Formulaire de consentement de la cohorte sommeil des pays de la Loire

COHORTE SOMMEIL DES PAYS DE LA LOIRE

Cohortes de l'Institut de Recherche en Santé Respiratoire des Pays de la Loire

Formulaire de consentement de participation des patients

Je soussigné(e) Mme, Mlle, M.,

NOM :

Prénom :

Résidant au :

Adresse :

Atteste que :

J'accepte librement de participer à titre bénévole à la cohorte sommeil des Pays de la Loire dont le promoteur est l'Institut de Recherche en Santé Respiratoire des Pays de la Loire (IRSR) pendant la durée de mon traitement et dans les conditions précisées dans la note d'information. J'ai reçu une note d'information écrite précisant les objectifs de la cohorte, la nature des informations et les données qui seront collectées.

L'étude clinique, ses objectifs, ainsi que mes droits et les conditions de participation m'ont clairement été expliqués. J'ai pu poser toutes les questions nécessaires avant de prendre ma décision. Je sais que ma décision de prendre part à cette étude ne dépend que de moi, et que j'ai le droit d'interrompre ma participation à tout moment pendant l'étude sans avoir à me justifier et sans retentissement sur la qualité des soins qui me sont dispensés et sur les relations avec l'équipe médicale qui me suit.

Je suis prévenu(e) que mon anonymat sera préservé même si l'accès aux données recueillies est autorisé et que toutes les données me concernant seront traitées dans la plus stricte confidentialité. Les données recueillies pendant l'étude seront traitées par informatique et j'ai compris que j'aurai un droit d'accès et de rectification à ces données informatisées, en accord avec la loi « informatique et liberté » du 6 janvier 1978 article 34-40 modifiée par la loi n° 94-548 du 1 juillet 1994. Ce droit s'exerce auprès de mon médecin traitant.

J'accepte que tout médecin ou scientifique impliqué dans le déroulement de cette étude, ainsi que les représentants des Autorités de Santé, aient accès aux données me concernant dans le respect le plus strict de la confidentialité. J'accepte que les données de cette cohorte soient publiées de façon anonyme.

J'ai reçu une copie de ce document et j'ai été informé qu'une copie sera également conservée confidentiellement par le promoteur de l'étude.

Fait à le

Signature de la personne sollicitée précédée de la mention « lu et approuvé »

Je soussigné(e), Docteur....., certifie avoir communiqué toute information utile concernant cette étude. Je m'engage à faire respecter les termes de cette note de consentement, conciliant le respect des droits et libertés individuelles et les exigences d'un travail scientifique.

Fait à le

Signature de l'investigateur

Les 3 exemplaires, doivent être cosignés et datés dont le volet 1 sera gardé pendant 15 ans par l'investigateur, le volet 2 sera à remettre à l'attaché de recherche clinique pour archivage chez le promoteur et le volet 3 sera remis au patient.

Annexe V : Questionnaire de dépression Q2D de Pichot

QUESTIONNAIRE DE DEPRESSION Q2D 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)		

LAVIOLE Gabriel**Prise en charge des hypersomnies centrales primaires au CHU d'Angers de 2010 à 2016 : étude de 123 cas**

Introduction : Les hypersomnies centrales primaires (HCP) regroupent la narcolepsie de type 1 (NT1), la narcolepsie de type 2 (NT2), l'hypersomnie idiopathique (HSI) et le syndrome de Kleine-Levin (SKL). Elles exposent les sujets atteints à une somnolence intense, cause d'accidents et de difficultés scolaires, sociales et professionnelles.

Méthodes : Sur la période de 2010 à 2016, les dossiers des patients souffrant d'HCP pris en charge au CHU d'Angers ont été analysés.

Résultats : 123 dossiers (12 NT1, 23 NT2, 74 HSI, 3 SKL) répondant aux critères diagnostiques ont été sélectionnés. 11 dossiers de patients ont été classés comme cas particuliers, lorsque le diagnostic d'HCP a été posé puis réfuté ou lorsqu'un doute diagnostique persistait. L'âge des premiers symptômes était compris entre 2 et 56 ans, avec une moyenne de $21,7 \pm 9,1$ ans. Le délai diagnostique était de $8,8 \pm 10,2$ ans. Le score d'Epworth lors de la première consultation était de $16,5 \pm 3,9$, score significativement plus élevé chez les NT1 versus HSI ($p=0,003$). La catégorie cas particuliers se distinguait par un score de somnolence significativement plus faible que dans les autres populations.

Chez les NT1, la latence moyenne d'endormissement (LME) aux tests itératifs de latence d'endormissement (TILE) était de $2,54 \pm 1,43$ min avec $3,8 \pm 1,2$ endormissements en sommeil paradoxal(ESP), différence significative avec les HSI aux LME pathologiques $5,39 \pm 1,41$ min ($p= 0,0001$) ; chez les NT2, $0,417 \pm 0,156$ min avec $3,1 \pm 1,2$ ESP. Dans la population HSI, 89% d'entre eux avaient une polysomnographie PSG longue durée pathologique.

Le modafinil a été prescrit comme traitement de première intention dans 98% des cas. Le méthylphénidate est le médicament de deuxième intention dans 94 % des prescriptions. A la fin de l'étude, 77% des patients chez lesquels un traitement par méthylphénidate a été prescrit ont conservé ce traitement, différence significative avec le modafinil (47%) ($p=0,0006$). Leur profil d'effets indésirables était commun.

Conclusion : Le diagnostic d'HCP reste complexe dans les formes atypiques. Des avancées dans la compréhension de la narcolepsie de type 2 et de l'hypersomnie idiopathique sont attendues pour faciliter leur prise en charge.

Mots-clés : narcolepsie, hypersomnie idiopathique, syndrome de Kleine-Levin, modafinil, méthylphénidate.

Management of central hypersomnias at the CHU of Angers from 2010 to 2016: study of 123 cases

Introduction: Central hypersomnias (CH) involve type 1 narcolepsy (NT1), type 2 narcolepsy (NT2), idiopathic hypersomnia (IHS) and Kleine-Levin syndrome (SKL). Subjects are exposed to intense sleepiness, causing accidents, learning difficulties as well as social and occupational problems.

Methods: From 2010 to 2016, the files of the patients suffering from CH treated at the CHU of Angers, France, were analyzed.

Results: 123 cases (12 NT1, 23 NT2, 74 IHS, 3 SKL) meeting the diagnostic criteria were selected. 11 patient files were classified as special cases when the diagnosis of CH was made, then refuted or when a diagnostic doubt persisted. The age of the first symptoms was between 2 and 56, with an average of $21,7 \pm 9,1$ years. Diagnostic delay was $8,8 \pm 10,2$ years. Epworth sleepiness score on the first visit was $16,5 \pm 3,9$, significantly higher in NT1 versus IHS ($p = 0,003$). The special case category was distinguished by a significantly lower Epworth sleepiness score than in other populations. In the NT1 population, the mean sleep latency (MSL) for the multiple sleep latency test (MSLT) was $2,54 \pm 1,43$ min with $3,8 \pm 1,2$ sleep onset REM periods (SOREMPs), a significant difference with pathologic MSL in the IHS population $5,39 \pm 1,41$ min ($p = 0,0001$) ; in NT2 population, $0,417 \pm 0,156$ min with $3,1 \pm 1,2$ SOREMPs. In the IHS population, 89% had a pathological 24h polysomnographic monitoring. Modafinil was prescribed as a first-line treatment in 98% of cases. Methylphenidate was the second-line treatment in 94% of prescriptions. At the end of the study, 77% of the patients in whom treatment with methylphenidate had been prescribed kept this treatment, a significant difference with modafinil (47%) ($p = 0,0006$). They had the same profile of adverse effects.)

Conclusion: The diagnosis of CH remains complex in atypical forms. Advances in the understanding of type 2 narcolepsy and idiopathic hypersomnia are expected to facilitate their management.

Keywords : narcolepsy, idiopathic hypersomnia, Kleine-Levin syndrome, modafinil, méthylphénidate