

ÉCHOS *de* CONGRÈS

JANVIER 2019

UNE PUBLICATION DE LAIDET MÉDICAL

LILLE, SFRMS

Congrès du sommeil 2018

Dr Lucie BARATEAU, Dr Elisa EVANGELISTA, Dr Sofïène CHENINI,
Dr Anna-Laura RASSU, Dr Bertrand CARLANDER

Unité des Troubles du Sommeil et de l'Eveil, Centre de référence national Narcolepsie Hypersomnie Idiopathique,
Département de Neurologie, CHU Gui de Chauliac, MONTPELLIER



Cette année encore, le congrès français du sommeil organisé par la SFRMS fut un grand succès, avec plusieurs centaines de spécialistes du sommeil, venant de toute la France, rassemblés à Lille pour communiquer, discuter, collaborer et exposer les découvertes récentes en médecine du sommeil. Depuis les sciences fondamentales jusqu'aux données cliniques, cette année 2018 fut riche en découvertes scientifiques. Nouveaux critères diagnostiques, données précliniques, recherche translationnelle et nouvelles thérapies prometteuses, l'équipe de Montpellier vous propose ici une sélection de communications du congrès, ayant fait l'objet pour certains d'articles déjà parus dans des revues scientifiques.

Bonne lecture !

Lucie Barateau

« ACTUALITES DANS LES HYPERSOMNIES » : retour sur les principales publications dans l'année

Rédacteur : Elisa Evangelista, Lucie Barateau

Des nouveaux éléments étayant l'hypothèse d'une origine auto-immune de la narcolepsie

Plusieurs arguments sont en faveur d'une origine auto-immune de la narcolepsie et une récente étude, publiée dans une des revues scientifiques les plus prestigieuses, *Nature*, a fourni des nouveaux éléments à l'appui de cette hypothèse. Un nombre plus élevé de lymphocytes T (CD4 et CD8) a en effet été retrouvé dans le sang des 19 patients atteints de narcolepsie inclus dans l'étude par rapport aux 13 sujets sains, ne présentant donc pas la maladie mais porteurs, comme les patients, du génotype HLA DQB1*06 :02 prédisposant à la narcolepsie. Ces lymphocytes T attaquent les neurones producteurs de l'hypocrétine et seraient donc parmi les responsables de la destruction de ces neurones à l'origine de la narcolepsie. Ce travail ouvre des approches thérapeutiques innovantes, la progression de la maladie pourrait en principe être prévenue en bloquant ces cellules immunitaires auto-réactives à un stade précoce.

Article : Latorre D., Kallweit U., Armentani E., Foglierini M., Mele F., Cassotta A., Jovic S., Jarrossay D., Mathis J., Zellini F., et al. (2018). T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons. *Nature*.

La déficience en hypocretine protège-t-elle contre la maladie d'Alzheimer ?

Il a été montré dans les modèles animaux que l'accumulation intracérébrale des peptides bêta-amyloïde (A β), caractéristique de la maladie d'Alzheimer chez l'homme, est favorisée par la durée de la veille via l'action de l'hypocrétine. Sur la base de cette observation, il a été mené une étude chez l'homme, publiée récemment par *Annals of Neurology*, où les dépôts amyloïdes intracérébraux ont été mesurés sur l'ensemble du cortex par une imagerie PET-scan avec un traceur spécifique à l'A β , chez des patients atteints de narcolepsie de type 1, donc dépourvus d'hypocrétine, âgés de plus de 65 ans, et chez des sujets cognitivement sains, appariés en âge et sexe. La charge amyloïde

était largement plus faible chez les patients narcoleptiques que les sujets sains, suggérant donc que des taux faibles d'hypocrétine aient un rôle protecteur sur la survenue des agrégats amyloïdes intracérébraux et sur le développement de la maladie d'Alzheimer.

Article : Gabelle A., Jaussent I., Bouallègue F.B., Lehmann S., Lopez R., Barateau L., Grasselli C., Pesenti C., de Verbizier D., Béziat S., Mariano-Goulart D., Carlander B., Dauvilliers Y. (2018). Reduced brain amyloid burden in elderly patients with narcolepsy type 1. *Annals of Neurology*.

Critères diagnostiques alternatifs pour l'hypersomnie idiopathique

L'hypersomnie idiopathique (HI) est une maladie rare, dont le diagnostic repose actuellement sur des arguments cliniques (somnolence diurne excessive, temps excessif du sommeil de nuit et de jour et inertie au réveil) et des critères polysomnographiques insuffisamment précis, en l'absence de biomarqueurs spécifiques de maladie. Dans le but de proposer des critères polysomnographiques plus spécifiques pour l'HI, un protocole standardisé d'enregistrement continu sur 32 heures en conditions contrôlées d'alitement prolongé et sans stimulant environnant a été récemment validé chez des patients atteints d'HI en comparaison à des sujets sains. La quantification des durées du sommeil dans les conditions d'extension maximale obtenues grâce à ce protocole permet une mesure indirecte des mécanismes de régulation homéostatique chez les patients atteints d'HI qui, par définition, n'épuisent pas leurs besoins du sommeil malgré une extension du sommeil maximale à l'issue des premières 24 heures, contrairement aux sujets longs dormeurs, en privation ou pas de sommeil. Le seuil de temps total de sommeil optimal pour le diagnostic de l'HI était de 19 heures sur les 32 heures, avec une bonne sensibilité (91.9 %) et spécificité (85.7 %), et permettant aussi une meilleure caractérisation phénotypique des patients. De plus, dans cette étude les patients les plus somnolents au test itératif de latences d'endormissement étaient aussi les plus sévères en termes d'allongement des temps de sommeil, ce qui est en faveur d'un continuum entre la forme avec et sans allongement du temps de sommeil.

Article : Evangelista, E., Lopez, R., Barateau, L., Chenini, S., Bosco, A., Jaussent, I., and Dauvilliers, Y. (2018). Alternative diagnostic criteria for idiopathic hypersomnia : A 32-hour protocol. *Annals of Neurology*.

SESSION COMMUNICATIONS ORALES SUR LES « HYPERSOMNIES CENTRALES »

Rédacteur : Elisa Evangelista

Mesure des symptômes d'hypersomnolence dans l'hypersomnie idiopathique : échelle de sévérité de l'hypersomnie idiopathique

L'hypersomnolence dans l'hypersomnie idiopathique (HI) est un symptôme complexe caractérisé par la somnolence diurne excessive (SDE) mais également et à différents degrés par une hypovigilance, un allongement excessif des durées du sommeil et par une véritable difficulté à émerger du sommeil de nuit ou des siestes, appelée inertie du sommeil. Il n'y a pas d'outil à ce jour apte à "capturer" tout l'ensemble de ces symptômes. C'est dans ce contexte que l'équipe de l'Unité des Troubles du Sommeil et de l'Éveil de Montpellier a récemment développé et validé un auto-questionnaire, l'échelle de sévérité de l'hypersomnie idiopathique (IHSS), permettant de mesurer les symptômes de maladie, ainsi que leurs conséquences sur la qualité de vie des patients et la réponse au traitement psychostimulant.

L'IHSS est constituée de 14 items, regroupés en deux domaines, « sommeil de nuit/inertie » et « SDE/performances », avec un score total de 0 à 50, où 50 correspond au score le plus sévère. Elle a été validée sur 210 sujets, dont 57 patients atteints d'HI non traités, 43 patients atteints d'HI traités, 37 patients avec narcolepsie de type 1 (NT1) non traités et 73 témoins sans plainte de SDE. Elle montre des bonnes propriétés psychométriques, une bonne reproductibilité test-retest dans des conditions similaires et une bonne corrélation avec les différents indicateurs déjà existant, à savoir l'échelle de somnolence d'Epworth, l'inventaire de dépression de Beck et l'échelle de qualité de vie EQ5D. Ainsi, cette échelle permet une bonne mesure de la réponse au traitement psychostimulant, avec un score sensiblement plus bas chez les patients HI traités (différence de 5-8 points) par rapport à ceux non traités ; le seuil du score discriminant au mieux ces deux conditions est de 26 sur 50 (Sensibilité : 55.8 %, Spécificité : 78.9 %). Le

score est plus élevé chez les patients avec HI non traités que les patients avec NT1 et les témoins ; le seuil optimal pour différencier les groupes est de 22 sur 50 (Sensibilité : 91.2 %, Spécificité : 94.5 %) entre HI et témoins et de 29/50 (Sensibilité : 73.7 %, Spécificité : 56.8 %) entre HI et NT1.

L'IHSS se révèle être un outil clinique simple et fiable pour mesurer les symptômes de l'HI, leurs conséquences et la réponse au traitement et peut ainsi améliorer l'identification, le suivi et la prise en charge des patients.

Article : Dauvilliers Y., Evangelista E., Barateau L., Lopez, R., Chenini S., Delbos C., Beziat S., Jaussent I. Measurement of Symptoms in Idiopathic Hypersomnia : The Idiopathic Hypersomnia Severity Scale, *Neurology*.

Déterminants d'une durée de sommeil allongée : étude en condition standardisée bed-rest sur 32 heures

Dans la population générale les besoins de sommeil sont très différents selon les sujets, jusqu'à des durées de sommeil extrêmement allongées, considérées dans certains cas comme pathologiques. Dans ce contexte, l'hypersomnie idiopathique (HI) représente un modèle de choix d'étude des durées de sommeil allongées. Une étude a été récemment menée afin de rechercher les déterminants cliniques et polysomnographiques d'une durée de sommeil allongée, mesurée en conditions standardisées et contrôlées de type de bed-rest sur un enregistrement continu de 32 heures, chez une population mixte de 240 sujets incluant des patients atteints d'HI, des patients atteints d'autre hypersomnie centrale, narcolepsie de type 1 et de type 2, des patients avec une hypersomnolence de type non central et des sujets sains. Le temps total de sommeil (TTS) mesuré sur les 32h, a été découpé en terciles de la population globale. Cent-cinq sujets avaient un TTS <18.17h sur les 32h, 99 sujets entre 18.17h et 21.14h et 104 sujets avaient un TTS ≥21.14h. Les sujets long dormeurs (TTS ≥21.14h) étaient plus jeunes et plus fréquemment des femmes, avaient des scores de somnolence d'Epworth plus élevés, des latences au test itératif de latences d'endormissement plus courtes, une durée et une efficacité du sommeil plus élevées et moins de stade 1 et de microéveils la nuit que les plus courts dormeurs (TTS <18.17h). Les sujets intermédiaires (TTS

entre 18.17h et 21.14h) avaient plus de SOREMP et une latence du SP plus courte sur la PSG que les plus courts dormeurs.

En conclusion, l'âge jeune, le sexe féminin, la plainte de somnolence diurne, un sommeil de nuit de bonne qualité et une possible dysrégulation du SP s'associeraient à des durées de sommeil plus longues dans des conditions d'enregistrement standardisées.

Article : Evangelista, E., Dauvilliers Y., et al. En préparation

Troubles moteurs du sommeil - Syndrome des jambes sans repos et mouvements périodiques des jambes : un sur-risque cardiovasculaire ?

Rédacteur : Anna Laura RASSU

Existe-t-il un lien entre syndrome des jambes sans repos (SJSR), mouvements périodiques des jambes (MPJ) et maladies cardiovasculaires ? Ce sujet a été largement discuté cette année lors de la session dédiée aux troubles moteurs du sommeil, et nous vous en proposons une synthèse.

La possible association entre SJSR et pathologies cardiovasculaires a fait l'objet de nombreuses publications scientifiques depuis 2011 ; ces études ont cherché à

confirmer l'existence de ce lien, avec des résultats pourtant souvent controversés. Les mécanismes pouvant augmenter le risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'un SJSR sont nombreux et complexes, et comprennent des facteurs tels que la privation de sommeil, la fragmentation du sommeil, les MPJ, une prédisposition génétique et également une hyperactivation sympathique.² Il a également été suggéré que les sujets porteurs de facteurs de risque cardiovasculaires seraient plus à risque de développer un SJSR ; une récente étude prospective menée sur deux cohortes allemandes a montré qu'un indice de masse corporelle élevé, le diabète, l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie pouvaient représenter un facteur de risque indépendant de développer un SJSR. Par contre, dans cette étude, le SJSR n'était pas associé à un sur-risque cardiovasculaire.³

Par ailleurs, des augmentations de la pression artérielle associée aux MPJ ont été décrites chez des patients atteints d'un SJSR, et pourraient également participer à l'augmentation du risque cardiovasculaire.⁵ Dans le but de définir l'impact des MPJ sur le sommeil et leur association avec les maladies cardio-vasculaires en population générale, l'équipe de Haba-Rubio a récemment mené



une étude au sein de la cohorte suisse HypnoLaus, incluant 2162 participants adultes qui ont bénéficié d'un bilan polysomnographique (PSG) et d'une évaluation médicale à la recherche d'une hypertension, d'un diabète et d'un syndrome métabolique. Près d'un tiers des participants (28.6 %) avaient un index de MPJ pendant le sommeil > 15/h ; ces sujets présentaient une latence subjective d'endormissement et une durée de sommeil de nuit plus longues, comparés aux participants avec un index de MPJ pendant le sommeil < 15/h. La PSG montrait une augmentation du stade N2 et une réduction du stade N3 et REM, ainsi qu'une plus longue latence d'apparition du stade REM et un index de micro-éveils plus élevé ; ces sujets avaient un score plus bas sur l'échelle de somnolence d'Epworth, et une prévalence plus élevée d'hypertension artérielle, de diabète et de syndrome métabolique. Une analyse multivariée montrait la persistance de l'association entre un index de MPJ pendant le sommeil > 15/h et ces caractéristiques subjectives et objectives (polysomnographiques) du sommeil ; en revanche, il n'y avait plus de différence sur la somnolence diurne subjective et les facteurs de risque cardiovasculaires entre les sujets avec et sans MPJ pendant le sommeil.

Au vu de ces résultats, la nature de cette relation reste à ce jour difficile à interpréter. Il existe probablement une relation bidirectionnelle entre SJSR et facteurs de risque/maladies cardiovasculaires, ce qui implique pour les cliniciens la nécessité d'une recherche systématique des facteurs de risque cardio-vasculaires chez ces patients, et l'optimisation de leur prise en charge médicamenteuse et comportementale (diététique notamment).

Il est également légitime de s'interroger sur les effets au long cours du SJSR et des MPJ, notamment sur le système nerveux autonome, et sur l'impact que la prise en charge thérapeutique pourrait avoir sur le risque cardio-vasculaire.

Références :

1. Ulfberg et al. (2001). Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years : an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Movement disorders*, 16(6), 1159-1163.
2. Winkelmann et al. (2017). Associations of incident cardiovascular events with restless legs syndrome and periodic leg movements of sleep in older men, for the outcomes of Sleep Disorders in Older Men Study (MROS Sleep Study). *Sleep*, 40(4).
3. Szentkirályi et al. (2013). A time sequence analysis of the relationship between cardiovascular risk factors, vascular diseases and restless legs syndrome in the general population. *Journal of sleep research*, 22(4), 434-442.
4. Haba-Rubio et al. (2018). Clinical significance of periodic limb movements during sleep : the HypnoLaus study. *Sleep medicine*, 41, 45-50.
5. Cassel et al. (2016). Significant association between systolic and diastolic blood pressure elevations and periodic limb movements in patients with idiopathic restless legs syndrome. *Sleep medicine*, 17, 109-120.

Session communications orales sur les « Troubles moteurs du sommeil »

Rédacteur : Anna Laura RASSU

Profil de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque des 24 heures et fonction endothéliale dans le syndrome des jambes sans repos

L'équipe de l'Unité des Troubles du Sommeil de Montpellier a mené une étude chez des patients atteints d'un syndrome des jambes sans repos idiopathique (SJSRi), dans le but d'étudier le profil d'évolution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque des

24h et la fonction endothéliale. Quatre-vingt-quatre patients avec un SJSRi non traités (53 femmes, âge moyen 55.1±12.3 ans) et 76 témoins (47 femmes, âge moyen 52.2±15.3 ans) ont bénéficié d'un entretien semi-structuré, d'une polysomnographie et d'une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), et 61 patients et 69 témoins d'une étude de la fonction endothéliale.

La pression artérielle et la fréquence cardiaque moyennes (24-heures, jour, nuit), la présence d'une hypertension artérielle (mesurée par la MAPA) et la fonction endothéliale ne différaient pas entre les deux groupes. Toutefois, les trajectoires de la PA systolique et diastolique sur les 24 heures étaient différentes entre patients et témoins. Une hypertension artérielle était retrouvée chez 11.9 % des patients avec une mesure tensionnelle classique et chez 46.4 % sur la MAPA, avec deux fois plus d'hypertension nocturne que diurne. Les mouvements périodiques des jambes, les marqueurs de fragmentation du sommeil et le statut « non-dipper » de la PA systolique et moyenne étaient plus fréquents chez les patients que chez les témoins. Le profil non-dipper était associé à un âge plus élevé, un âge d'apparition des symptômes plus tardif, des symptômes plus sévères et une plus grande fragmentation du sommeil.

En conclusion, les patients atteints d'un SJSRi présentent une dysrégulation du profil tensionnel sur les 24 heures et une plus grande fréquence du profil non-dipper de la PA systolique et moyenne, ce qui suggère un sur-risque de morbi/mortalité cardiovasculaire.

Article : Sofiène CHENINI, Anna Laura RASSU, Lily GUIRAUD, Elisa EVANGELISTA, Lucie BARATEAU, Régis LOPEZ, Isabelle JAUSSENT, Yves DAUVILLIERS. En préparation

Laidet médical

Assistance médicale à domicile

Laidet informations 0810 53 70 30

(appel local)

RHÔNE-ALPES

185, chemin de Montray
69110 Sainte-Foy-lès-Lyon

LANGUEDOC-ROUSSILLON

Parc Méditerranée
25, rue Louis Lépine
34470 Pérols

PROVENCE-ALPES-CÔTE D'AZUR

17^e rue - 5^e avenue
ZI Carros Le Broc
06510 Carros

FOREZ-AUVERGNE

Parc d'activités des Jacquins
42590 Neulise

MIDI-PYRÉNÉES

Z.I. du Toulicou
65100 Adé