

sommeil et VIGILANCE

société française de recherche et médecine du sommeil

N° 15 - NOVEMBRE 2006

SOMMAIRE

Éditorial	1
Quels sont les mécanismes responsables de la genèse du cycle veille-sommeil ?	2
Sommeil et immunité	5
Activités physiques, sommeil et qualité de vie	8
Prévention de l'inertie du sommeil lors des repos à bord des équipages long-courriers	11
Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité, syndrome des jambes sans repos et carence martiale chez l'enfant	13
La dernière classification internationale des troubles du sommeil (ICSD2) : quels changements pour les troubles respiratoires au cours du sommeil ?	17
Centres agréés	20

VitalAire

Prestataire de santé à domicile



Depuis 20 ans,
une équipe experte en soins médicotéchniques à domicile



Coordination régionale

Renseigne sur les modalités de prise en charge.
Suit le dossier patient et réalise le tiers-payant.
Coordonne les intervenants à domicile.
Organise la continuité du traitement lors des déplacements en France (pour l'étranger, nous consulter).
Informe le prescripteur.



Infirmiers conseil

Participent à l'éducation du patient et de son entourage.
Forment l'infirmier libéral du patient à l'utilisation du matériel.
Assurent une astreinte téléphonique 24 h/24.



Service technique

Forme le patient au matériel (utilisation, sécurité, hygiène).
Assure la maintenance, le nettoyage et la désinfection.
Réalise les suivis et les dépannages à domicile.
Assure une astreinte 24 h/24.



Pharmaciens régionaux

Sont responsables de la pharmacovigilance, de la matériovigilance et de la qualité.
Garantissent la continuité et la traçabilité de l'approvisionnement en oxygène médical.



Diététiciens conseil

Donnent des conseils hygiénodietétiques.

POUR LA SATISFACTION DES PATIENTS ET DES PRESCRIPTEURS

« La politique qualité de VitalAire vise à l'amélioration de la Qualité réellement ressentie par nos patients et nos prescripteurs pour des prestations réalisées en stricte conformité à la prescription médicale et à la réglementation »

Extrait de l'engagement de VitalAire

Oxygénothérapie,
Apnée du sommeil,
Insulinothérapie par pompe,
Ventilation,
Perfusion et Nutrition artificielle.

Mesure de la satisfaction des prescripteurs et des patients

- « Mesure de la satisfaction des pneumologues » - 2003
... Pour 3 prescripteurs sur 4, le choix du prestataire est important pour leurs patients...
- « Besoins et satisfaction des patients » - 2004
... 95 % recommanderaient VitalAire à un autre patient...

Enquêtes réalisées par Synovate

Certifications

Pour la maîtrise des prestations en toute tranquillité



Chers amis et Chères amies,

La SFRMS émet un nouveau numéro de son bulletin annuel. Comme l'an dernier il est distribué à l'occasion de notre congrès. Il s'agit d'un effort financier important et nous devons remercier notre partenaire pour l'aide apportée dans l'édition. Il s'agit d'articles spécifiques à la demande de la SFRMS et notre Rédacteur en Chef, Xavier Drouot, est chaleureusement félicité pour son sérieux et sa capacité à obtenir les manuscrits à temps. Les auteurs sont à ce titre également exemplaires car ils consacrent du temps pour fournir des articles de qualité dans le délai temporel prévu. Chaque sortie de ce numéro est appréciée par l'ensemble de la communauté. Cette année est exceptionnelle en raison des enjeux nationaux concernant le sommeil et nous espérons que notre congrès sera l'occasion d'aborder différents points de l'évolution de la médecine du sommeil. Albi et le « congrès sommeil 2006 » seront peut-être une année et une ville repère dans l'évolution de la prise en charge des troubles du sommeil en France.

Je vous invite également à parcourir notre nouveau site WWW.SFRMS.ORG qui se veut plus dynamique que notre site précédent. Nous avons confié la gestion du site à une société spécialisée pour une plus grande efficacité. Le bureau se joint à moi pour vous souhaiter bonne lecture et un excellent congrès.

Pr J. Paquereau

Président de la SFRMS



La Science du Sommeil a ceci de fascinant qu'elle rassemble des chercheurs de tous horizons et que les observations de ces derniers rejoignent parfois les préoccupations et les contraintes rencontrées par certaines professions. Ce numéro de Sommeil et Vigilance l'illustre une fois de plus, et je vous souhaite une agréable lecture.

Xavier Drouot

Rédacteur en chef

SOMMAIRE

Éditorial	1
<i>Pr J. Paquereau, Xavier Drouot</i>	
Quels sont les mécanismes responsables de la genèse du cycle veille-sommeil ?	2
<i>P.H. Luppi</i>	
Sommeil et immunité	5
<i>B. Rouhault, H. Lepetit, M.P. d'Ortho, X. Drouot</i>	
Activités physiques, sommeil et qualité de vie	8
<i>Pr. D. Davenne</i>	
Prévention de l'inertie du sommeil lors des repos à bord des équipages long-courriers	11
<i>V. Normier, P. Cabon</i>	
Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité, syndrome des jambes sans repos et carence martiale chez l'enfant	13
<i>E. Konofal</i>	
La dernière classification internationale des troubles du sommeil (ICSD2) : quels changements pour les troubles respiratoires au cours du sommeil ?	17
<i>M.F. Vecchierini</i>	
Centres agréés	20

Quels sont les mécanismes responsables de la genèse du cycle veille-sommeil ?

Pierre-Hervé Luppi

CNRS URM5167, Faculté de médecine RTH Laennec - 7-11, rue Guillaume Paradin - 69372 Lyon Cedex 08

Introduction

À la fin des années 1950, les techniques modernes de polygraphie combinant l'électroencéphalogramme (EEG), l'électrooculogramme (EOG) et l'électromyogramme (EMG) ont conduit à l'identification, spécifiquement chez les homéothermes, de deux états de sommeil différents. Ces états sont le sommeil à ondes lentes caractérisé par un ralentissement de l'EEG (sommeil lent, SL) et le sommeil paradoxal (SP ou REM sleep) caractérisé par un EEG rapide, des mouvements oculaires rapides et une atonie musculaire (1-3).

Depuis ces découvertes, un grand nombre de travaux a été entrepris afin de déterminer les mécanismes à l'origine du cycle veille-sommeil.

Au cours du 20^{ème} siècle, les avancées ont été principalement obtenues en utilisant le chat comme modèle d'étude.

Au cours des dix dernières années, l'introduction de nouvelles approches chez le rat telles que l'enregistrement « in vitro », la neuroanatomie fonctionnelle ou la micropharmacologie locale, a permis d'effectuer un saut quantique dans les connaissances.

Ces travaux ont en particulier abouti à l'émergence de nouvelles théories basées sur la notion de réseaux de neurones interconnectés. Cette évolution des théories sur les mécanismes responsables du cycle veille-sommeil, de la notion de centres vers celle actuelle de réseaux interconnectés, est exposée ci-dessous.

Quels sont les mécanismes à l'origine de l'éveil ?

Il est admis depuis les travaux de Moruzzi et Magoun (1949) que l'éveil est induit par une stimulation directe ou indirecte via le thalamus du cortex par un système ascendant excitateur. En revanche, le concept initial d'un système d'éveil unique constitué par le système réticulé activateur a été progressivement battu en brèche par la mise en évidence de multiples systèmes d'éveil redondants.

Le nombre de ces systèmes n'a cessé d'augmenter au cours des années avec les découvertes successives des systèmes cholinergiques du télencéphale basal (BF) et du tegmentum pontique (Ldt), des noyaux sérotoninergiques du raphé (DRN), du noyau noradrénergique du locus coeruleus (LC), du noyau histaminergique tubéromammillaire (TMN) et du petit dernier : les neurones à hypocrotine (Hcrts) de l'hypothalamus postérieur découverts en 1999 (4).

Ces systèmes sont par nature redondants, leur lésion individuelle n'induisant au mieux qu'une diminution temporaire des quantités d'éveil. Deux questions cruciales restent alors en suspens :

Pour quelles raisons, de multiples systèmes d'éveil existent ?

Existe-t'il encore d'autres systèmes d'éveil à découvrir ?

En réponse à la première question, il semble clair que le rôle de la plupart des systèmes dits d'éveil mis en évidence n'est sans doute pas d'induire l'état d'éveil mais plutôt d'intervenir dans une fonction prenant place pendant ce stade. Ainsi, les neurones noradrénergiques du locus coeruleus s'activent fortement en réponse à des stimuli inconnus et joueraient un rôle

clé dans le déclenchement des réactions de défense plutôt que dans l'induction de l'éveil strictu sensu. D'autres pistes existent pour les autres systèmes d'éveil. Ainsi, les neurones à hypocrotine sont activés par l'hypoglycémie et déclencheraient un éveil orienté vers la recherche d'aliments (5).

Quant à la seconde question, il est en effet fort probable que d'autres systèmes d'éveil restent à découvrir.

Quels sont les mécanismes responsables de l'endormissement et du maintien du sommeil ?

Si de nombreux systèmes d'éveil ont été découverts, un seul système responsable du sommeil à ondes lentes a été clairement identifié (6).

Ce système se localiserait dans la région préoptique latérale (VLPO) et serait constitué de neurones inhibiteurs GABAergiques. Ces neurones seraient concentrés dans la partie ventrolatérale de la région préoptique mais se localiseraient également de façon plus diffuse dans le télencéphale basal adjacent.

Les réseaux neuronaux responsables de la genèse du cycle veille-sommeil

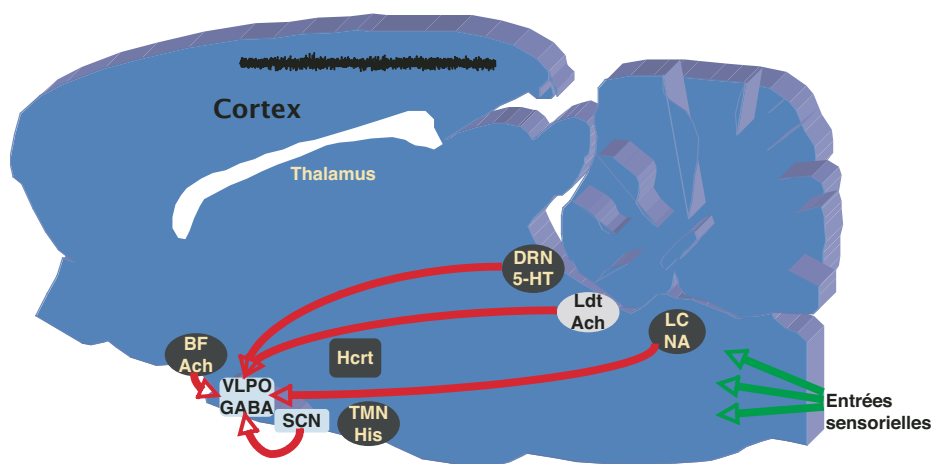


Figure 1 - Éveil

La destruction de cette population de neurones entraîne une insomnie de longue durée. Inversement, sa stimulation a un effet somnogène.

Il a également été montré que ces neurones GABAergiques sont spécifiquement actifs pendant le sommeil lent et se projettent sur la quasi-totalité des systèmes d'éveil. De plus, nous avons montré « *in vitro* » que ces neurones sont inhibés par la noradrénaline, l'acétylcholine, et pour la moitié d'entre eux par la sérotonine (7). Ils ne sont en revanche pas sensibles à l'histamine et à l'hypocrétine, ce qui est assez logique, ces deux neurotransmetteurs de l'éveil étant seulement excitateurs.

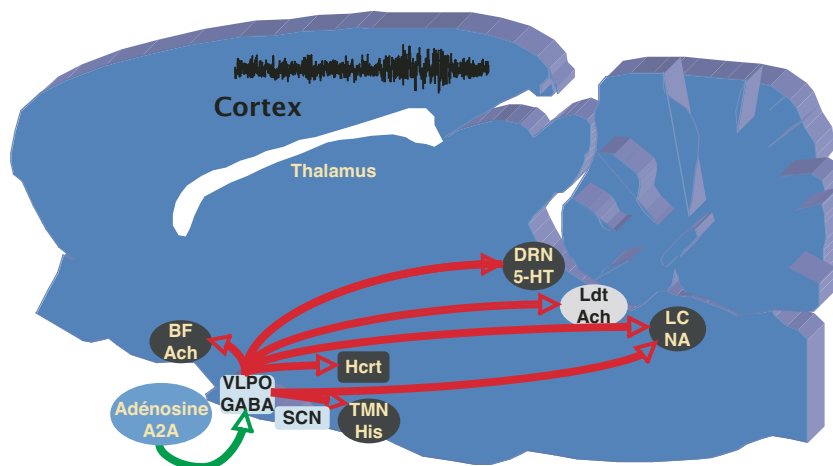


Figure 2 - Sommeil lent

Ces caractéristiques pharmacologiques indiquent que les neurones GABAergiques du VLPO seraient mis au silence au cours de l'éveil par une action inhibitrice conjointe des systèmes cholinergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques. Réciproquement, leur mise en route induirait via des projections inhibitrices directes un arrêt d'activité de l'ensemble des systèmes d'éveil. L'arrêt de l'excitation des systèmes thalamo-corticaux par les systèmes d'éveil induirait le passage d'une activité rapide et désynchronisée à une activité lente et synchrone dans les gammes de fréquences delta et sigma (fuseaux).

Le passage de l'éveil au sommeil, et réciproquement, serait dû à une modification dans l'équilibre des interactions inhibitrices réciproques entre les systèmes d'éveil et le système de sommeil.

Ainsi, l'hypothèse actuelle est que l'endormissement serait dû à l'action de plusieurs facteurs concomitants :

- une diminution volontaire des entrées sensorielles excitant les systèmes d'éveil,
- l'arrêt d'une action excitatrice sur les systèmes d'éveil, et inhibitrice sur le système de sommeil des neurones de l'horloge circadienne localisés dans le noyau suprachiasmatique (SCN),
- l'accumulation progressive au cours de l'éveil de substances hypnogènes, en particulier l'adénosine via les récepteurs A2, qui seraient excitateurs vis-à-vis du système de sommeil.

La diminution progressive au cours du sommeil des quantités de substances hypnogènes et la reprise d'activité des neurones du noyau suprachiasmatique induiraient le réveil en fin de nuit.

Et le sommeil paradoxal dans tout ça ?

L'apparition chez le chat de phases caractérisées par la présence simultanée d'atonie musculaire et d'ondes phasiques pontiques avec une rythmicité identique à celle du sommeil paradoxal chez le chat intact a permis à Michel Jouvet de démontrer dès 1960 que les structures responsables de la genèse du SP étaient restreintes au tronc cérébral inférieur (8).

Par la suite, il a été découvert que les neurones responsables de la genèse du SP, déchargeant spécifiquement pendant cet état de vigilance (neurones dits SP-on), sont concentrés dans la partie dorsale de la formation réticulée pontique (noyau sublatérodorsal, SLD). Les mécanismes responsables de l'activation de ces neurones pendant le SP et leurs projections à l'origine des différents sous-phénomènes caractérisant le SP (atonie musculaire, activation corticale, rythme thêta, mouvements rapides des yeux) ont été en partie élucidés à l'aide d'une approche pluridisciplinaire.

Nous avons ainsi démontré que l'atonie musculaire caractérisant le SP est due à une projection excitatrice probablement glutamatergique des neurones du

SLD sur des neurones glycinergiques se localisant dans la partie ventromédiane du bulbe rachidien (GiV, GiA).

En retour, ces neurones glycinergiques hyperpolarisent toniquement pendant le SP les motoneurones crâniens et spinaux. Les neurones du SLD seraient également responsables de l'activation corticale au cours du SP via des projections ascendantes (9).

En ce qui concerne la mise en route des neurones SP-on du SLD, l'hypothèse dominante pendant près de quarante années fut basée sur le principe d'interactions inhibitrices réciproques entre ces neurones présumés cholinergiques et les neurones monoaminergiques pontiques responsables de l'éveil (SP-off, LC et DRN). Les travaux que nous avons initiés dès 1999 dans le laboratoire de Michel Jouvet et que nous poursuivons depuis dans l'UMR 5167 du CNRS nous ont conduits à émettre une hypothèse radicalement différente. Nous avons tout d'abord montré chez le rat que l'injection de bicuculline (un antagoniste des récepteurs GABA_A) dans le SLD induit un état physiologique proche du SP (10).

Ces résultats indiquent que les neurones SP-on du SLD seraient, pendant l'éveil et le sommeil lent, réduits au silence par une puissante inhibition GABAergique. Nous avons localisé les neurones GABAergiques exerçant ce contrôle inhibiteur en couplant le traçage rétrograde par la sous-unité B de la toxine cholérique (CTb) à l'immunohistochimie de l'acide glutamique décarboxylase (GAD), l'enzyme de synthèse du GABA.

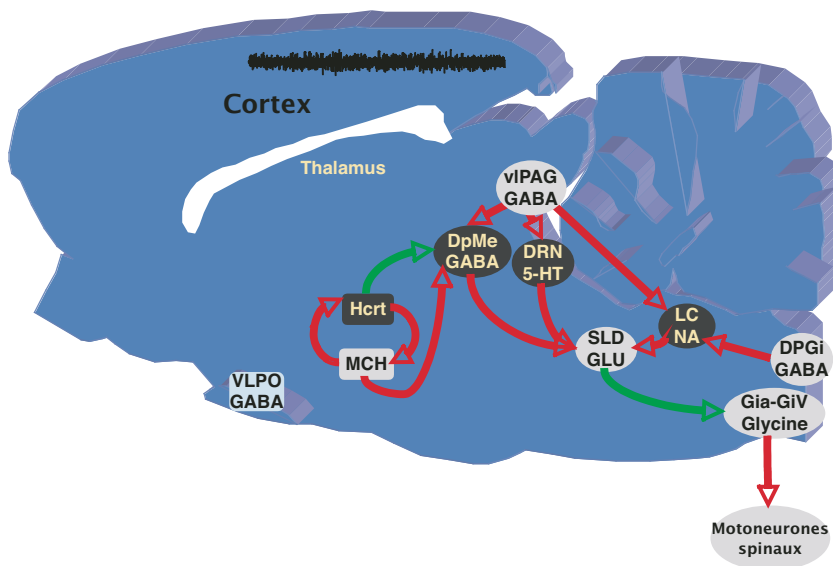


Figure 3 - Sommeil paradoxal

Nous avons ainsi montré que seule la formation réticulée mésencéphalique (DpMe) est à l'origine de projections GABAergiques denses vers le SLD⁽¹¹⁾. Nous avons également montré que l'injection de muscimol (agoniste GABAa) dans cette région induit une forte augmentation des quantités de SP. Ces résultats indiquent que des neurones GABAergiques localisés dans le DpMe sont les gardiens du SP. L'arrêt de ces neurones est responsable de la désinhibition des neurones du SLD et du déclenchement du SP.

Notre hypothèse a été récemment citée et validée dans un article publié en juin 2006 dans « Nature » par un groupe américain⁽¹²⁾. Il nous reste aujourd'hui à déterminer les mécanismes responsables de l'arrêt de ces neurones GABAergiques lors de l'entrée en SP. Lu et al.⁽¹²⁾ ont émis l'hypothèse qu'une interaction inhibitrice réciproque entre ces neurones et des neurones GABAergiques SP-on localisés dans le SLD contrôlerait l'apparition du SP.

Notre hypothèse est différente. Nos résultats indiquent plutôt que des neurones GABAergiques SP-on localisés dans le noyau dorsal paraventriculaire et la partie ventro-latérale de la substance grise périaqueducule (vPAG) inhiberaient simultanément au cours du SP les neurones GABAergiques du DpMe et les neurones monoaminergiques du LC et du DRN.

Enfin, les interrelations entre le système GABAergique responsable du sommeil lent du VLPO et le réseau neuronal responsable du SP n'ont pas encore été étudiées. Il est en effet probable que de telles interactions jouent un rôle-clé dans la transition du sommeil lent au sommeil paradoxal.

Enfin, un faisceau d'arguments indique que d'autres structures encore peu étudiées jouent un rôle important dans la régulation homéostatique du SP.

L'hypothalamus pourrait en particulier avoir un rôle-clé dans ce phénomène. En effet, Jouvet avait montré dès les années 1960 que le chat « pontique » ne présente pas de récupération des quantités de SP après privation, contrairement au chat témoin.

Nos résultats récents indiquent que deux populations distinctes de neurones pourraient être plus particulièrement impliquées : les neurones contenant les Hypocrétines (Hcrts) et ceux sécrétant l'hormone de mélanocortine (MCH).

Il a en effet été démontré chez l'animal et l'homme qu'un dysfonctionnement et/ou une dégénérescence des neurones à Hcrts est à l'origine d'une pathologie humaine majeure du sommeil, la narcolepsie, caractérisée par des accès irrésistibles de sommeil et des crises de cataplexie⁽¹³⁾.

De plus, les neurones Hcrts sont spécifiquement actifs pendant l'éveil et l'application des Hcrts sur les neurones des autres systèmes d'éveil est excitatrice, indiquant que le système Hcrts joue un rôle-clé dans l'induction de l'éveil⁽⁵⁾.

Par ailleurs, notre équipe a récemment montré à l'aide du marqueur fonctionnel Fos que les neurones à MCH sont spécifiquement actifs pendant le SP.

Nous avons de plus montré que l'injection intracérébroventriculaire de MCH double les quantités de SP⁽¹⁴⁾. Ces données indiquent que les neurones à MCH sont actifs spécifiquement pendant le SP et que la MCH est une puissante substance hypnogène.

Sur la base de l'ensemble de ces résultats, notre hypothèse actuelle est que les neurones à Hcrts et à MCH joueraient un rôle-clé dans la régulation des quantités de SP via des interactions inhibitrices réciproques et des projections directes sur les neurones GABAergiques du DpMe et de la vPAG inhibiteurs du SP.

Bibliographie

1. E. Aserinsky, N. Kleitman, *Science* 118, 273 (1953).
2. W.C. Dement, N. Kleitman, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 9, 673 (1957).
3. M. Jouvet, F. Michel, J. Courjon, *CR Seances Soc Biol* 153, 1024 (1959).
4. L. de Lecea et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 95, 322 (1998).
5. B.Y. Mileykovskiy, L.I. Kiyashchenko, J.M. Siegel, *Neuron* 46, 787 (2005).
6. T. Gallopin et al., *Neuroscience* 134, 1377 (2005).
7. T. Gallopin et al., *Nature* 404, 992 (2000).
8. M. Jouvet, *Arch Ital Biol* 100, 125 (1962).
9. P.H. Luppi et al., *Arch Ital Biol* 142, 397 (2004).
10. R. Boissard et al., *Eur J Neurosci* 16, 1959 (2002).
11. R. Boissard, P. Fort, D. Gervasoni, B. Barbagli, P.H. Luppi, *Eur J Neurosci* 18, 1627 (2003).
12. J. Lu, D. Sherman, M. Devor, C.B. Saper, *Nature* 441, 589 (2006).
13. C. Peyron et al., *Nat Med* 6, 991 (2000).
14. L. Verret et al., *BMC Neurosci* 4, 19 (2003).

Sommeil et immunité

B. Rouhault, H. Lepetit, M.P. d'Ortho, X. Drouot
Service de Physiologie - Explorations Fonctionnelles
Hôpital Henri Mondor - Créteil - xavier.drouot@hmn.aphp.fr

Il est communément admis que sommeil et immunité sont intimement liés : la maladie en général entraîne une augmentation de la quantité de sommeil et une carence de sommeil rendrait l'organisme plus fragile et en particulier plus vulnérable aux infections.

L'idée d'une relation entre sommeil et immunité interpelle dans les années 70 quand des chercheurs pensent avoir identifié le facteur somnogénique (facteur S) comme étant un dérivé de la paroi bactérienne, laissant imaginer des mécanismes de régulation du sommeil faisant intervenir la flore digestive (Majde et Krueger, 2005).

Ces hypothèses se sont révélées infructueuses mais grâce aux progrès considérables réalisés depuis en immunologie et sur le sommeil nous pouvons aujourd'hui explorer de manière plus poussée ces rapports complexes.

Effets de l'infection sur le sommeil

D'une manière générale l'infection modifie le sommeil en augmentant la durée totale de sommeil et la proportion de sommeil à ondes lentes (SOL) aux dépens du sommeil paradoxal (SP).

Ces modifications ont été mises en évidence chez le lapin avec des infections virales, bactériennes, fongiques et parasitaires. L'administration de lipopolysaccharide (LPS) ou de muramyl peptide a un effet similaire (Toth, 1993).

Chez l'homme l'administration de LPS modifie l'hypnogramme de la même manière, avec des doses inférieures à celles nécessaires pour obtenir d'autres effets comme l'augmentation de la température centrale, du débit cardiaque, de la cortisolémie et de diverses cytokines dont le tumor necrosis factor (TNF) (Mullington, 2000). Ceci montre la grande sensibilité des voies de l'éveil à un processus infectieux.

L'infection expérimentale par le virus de la grippe entraîne une réduction du temps de sommeil pendant la phase d'incubation puis une augmentation pendant la phase symptomatique sans modification qualitative notable. Il y a des exceptions, par exemple l'infection par un rhinovirus entraîne une diminution de la durée totale de sommeil mais on imagine aisément que les symptômes de l'infection peuvent expliquer en grande partie cet effet (Bryant, 2004).

En clinique, les données disponibles sont parfois contradictoires. Dans la Trypanosomiase africaine, la durée totale de sommeil est normale, alors que l'architecture du cycle veille-sommeil est perturbée. La quantité de SOL est augmentée pendant la phase de parasitémie chez l'animal mais ceci n'est pas clairement démontré chez l'homme (Buguet, 1993). L'infection par le VIH entraîne de manière précoce une augmentation du SOL en deuxième partie de nuit assez spécifique et attribuée à l'atteinte directe du système nerveux central (Norman, 1992 ; Bryant, 2004).

Inversement un certain nombre d'infections, bénignes en général, comme les infections respiratoires hautes de l'enfant n'ont pas d'effet notable sur le sommeil (Bryant, 2004).

Il existe encore beaucoup de mystère en ce qui concerne les fonctions physiologiques du sommeil. D'une manière générale on admet que le SP joue plutôt un rôle dans des domaines cognitifs, notamment dans l'apprentissage, et le SOL un rôle dans l'homéostasie et la restauration énergétique. Les modifications du sommeil au cours de l'infection sont-elles une simple coïncidence ou au contraire un mécanisme de défense entrant dans le cadre plus général du syndrome de réponse inflammatoire systémique ? Toth et all ont montré que la quantité de SOL chez le lapin infecté était un facteur de bon pronostic mais le lien de causalité n'est pas démontré (Toth, 1993).

Cytokines et sommeil

Comment un processus infectieux peut-il modifier l'architecture du cycle veille-sommeil ?

Certaines cytokines comme le TNF- α , les interleukines (ILs), les interférons (INFs) et leurs récepteurs solubles jouent un rôle important dans la phase aiguë de l'inflammation. Les plus étudiées dans le sommeil sont le TNF- α et l'IL-1 β .

Chez l'animal, l'augmentation des taux plasmatiques ou intracérébraux de TNF α et d'IL-1 β entraîne une augmentation du SOL et inversement (Shoham, 1987). L'administration d'anticorps spécifiques de ces cytokines diminue la quantité de SOL ce qui suggère que les cytokines jouent un rôle physiologique dans le sommeil (Takahashi, 1995). L'administration d'un fragment soluble du récepteur du TNF diminue l'effet de l'IL-1 β sur le SOL, et inversement, ce qui suggère une forte interrelation entre des deux cytokines (Takahashi, 1999). Un des mécanismes d'action de ces cytokines pourrait être l'activation du facteur de transcription *nuclear factor- κ B* (NF- κ B). En effet, le TNF et l'IL-1 β activent NF- κ B et les cytokines inhibant NF- κ B comme IL-4, IL-10 et *inhibitor of NF- κ B* (I- κ B) inhibent le sommeil (Bryant, 2004).

D'une manière générale, les données expérimentales tendent à montrer un effet hypnogène de diverses cytokines pro-inflammatoires et l'effet inverse pour les cytokines anti-inflammatoires (Bryant 2004).

Ces cytokines ont-elles un rôle dans la régulation physiologique du sommeil ?

Les taux d'IL-1 β et de TNF α dans le liquide céphalorachidien et le tissu cérébral sont corrélés à l'état d'éveil (Krueger, 2001). Expérimentalement, l'IL-1 β et le TNF α ont un rôle activateur sur les neurones inducteurs du sommeil localisés au sein de l'aire pré-optique de l'hypothalamus antérieur.

Ils ont également une activité inhibitrice au niveau des noyaux du raphé et du locus coeruleus, deux structures impliquées dans l'éveil et inhibées pendant le sommeil (Obal et Krueger, 2003). Des données montrant leurs relations avec le système endocrinien, fortement impliqué dans le cycle veille-sommeil, vont également dans ce sens (Krueger, 2003). En effet la *corticotropin-releasing hormone* (CRH), produite par l'hypothalamus, favorise l'éveil et antagonise l'effet hypnogène de l'IL-1 β . De plus, la synthèse de *growth-hormone-releasing-hormone* (GHRH), puissante inductrice de SOL, est favorisée par l'IL-1 β alors qu'un déficit en GHRH diminue à la fois le SOL et l'induction de SOL par IL-1 β (Obal, Krueger 2003, Bryant 2004).

Par ailleurs un certain nombre d'acteurs du système immunitaire voient leur activité varier au cours du cycle nyctéméral. Les taux de lymphocytes et de monocytes sont maximums pendant la nuit alors que les cellules NK (natural killer cells) atteignent un taux maximal le matin (Born, 1997).

Les études de variation de concentration de cytokines sur le cycle nyctéméral sont délicates compte tenu des concentrations faibles mais vont dans le même sens avec un pic de TNF nocturne et une concentration maximale d'IL-1 β juste avant les phases de SOL (Bryant, 2004). La distinction entre la part d'effet directement liée au sommeil et celle liée à l'oscillateur circadien s'en complique mais cependant l'effet hypnogène d'IL 1 β chez le rat est indépendant de l'heure de l'injection (Lancel, 1996).

Enfin une étude chez la souris a identifié 10 gènes impliqués dans le sommeil dont 8 sont également impliqués dans le système immunitaire (dont IL1 β et TNF) (Tafti 1999).

Toutes ces données expérimentales suggèrent des liens intimes et complexes entre sommeil et immunité.

Privation de sommeil et immunité

L'effet de la privation de sommeil sur l'immunité préoccupe un bon nombre de cliniciens. Chez l'animal, il est bien établi qu'une privation totale de sommeil entraîne une issue létale, par exemple en une vingtaine de jours chez le rat (Rechtschaffen, 2002). Les animaux finissent dans un état cachectique et septique avec une troublante proportion d'infections « opportunistes » en rapport avec une supposée immuno-dépression (Everson, 1993).

Mais les techniques de privation de sommeil ont, chez l'animal, un caractère stressant pouvant générer des biais.

Afin de tenter de s'affranchir des biais liés au stress des études ont été conduites chez des volontaires sains. Ces travaux ont montré l'absence d'élévation des taux de glucocorticoïdes au cours d'une privation de sommeil, probablement en raison du caractère « volontaire » de l'épreuve (Dinges 1995).

L'interprétation des données concernant l'effet d'une privation de sommeil est complexe, principalement parce que l'effet dépend du type (total ou partiel) et de la durée de cette privation. En l'absence de standardisation, ces paramètres varient d'une étude à l'autre. Le sommeil ne peut être considéré comme une variable indépendante compte tenu des nombreuses autres variations physiologiques qui lui sont associées. Ainsi, une privation totale pendant quelques jours semble initialement activer le système immunitaire mais une privation partielle et chronique aurait un effet inverse (Bryant, 2004).

Au niveau cellulaire, la privation de sommeil entraîne des modifications quantitatives et qualitatives des leucocytes (Bryant, 2004). La durée de la privation apparaît importante et l'effet peut s'inverser avec la prolongation de l'expérience : par exemple le nombre de lymphocytes NK diminue après une nuit de privation de sommeil mais augmente ensuite après la deuxième nuit (Dinges, 1994).

Les résultats sur les variations des taux de cytokines sont également difficiles à interpréter du fait de la difficulté des mesures in-vivo et de leurs implications, pour certaines, dans l'homéostasie du cycle veille sommeil (Bryant 2004). Néanmoins, nous pouvons retenir qu'une privation de sommeil semble augmenter la production de TNF- \cdot et d'IL-1, dont leur effet hypnogène est bien connu (Born, 1997).

L'effet de la privation de sommeil sur le système immunitaire semble indépendant du système endocrinien. En effet, la privation de sommeil n'affecte pas les variations circadiennes d'hormones notamment du cortisol et de l'ACTH (Bryant, 2004).

Au delà de ces données expérimentales, il existe des exemples cliniques de retentissement d'une privation de sommeil sur l'immunité : par exemple, chez l'homme, la vaccination contre la grippe ou l'hépatite A est moins efficace en terme de production d'anticorps spécifiques chez des sujets privés de sommeil (Spiegel, 2002; Lange 2003).

En réanimation, plusieurs études ont mis en évidence des perturbations du sommeil, certes en partie dues à la pathologie en cause mais aussi à l'environnement peu propice au repos que constitue ce type d'unité. Les patients présentent le plus souvent une quantité de sommeil normale mais extrêmement fragmenté (les patients dorment autant le jour que la nuit), pauvre en SOL et SP. Les effets potentiels de ces perturbations du sommeil restent à ce jour spéculatifs et les rares essais visant à améliorer le sommeil de ces patients ne montrent pour l'instant qu'une amélioration de l'hypnogramme (Weinhouse, 2006).

Pathologies et troubles du sommeil

Certaines maladies comme le syndrome de fatigue chronique et la fibromyalgie associent un trouble du sommeil (sommeil lent fragmenté et non réparateur) et une plus grande prévalence d'infection. Certains chercheurs avancent l'hypothèse que ces deux types de symptômes pourraient être liés à un profil cytokinique particulier (Moldofsky, 1993).

Les patients déprimés ont un « profil cytokinique » et des taux de cellules immunitaires circulantes différents des témoins. L'injection de LPS à des patients déprimés augmente les taux d'IL-1 β et de TNF α et améliore leur humeur mimant ainsi l'effet d'une privation de sommeil (Bauer, 1995).

Plusieurs études sont en cours concernant le syndrome d'apnées obstructives du sommeil mais les résultats concernant les taux de cytokines seront difficiles à interpréter compte tenu de l'hypoxie qu'implique cette maladie (Bryant, 2004). Une étude pilote a testé un antagoniste du TNF α (Etanercept) chez 8 patients présentant un SAOS et a pu ainsi montrer une diminution significative de la somnolence diurne ouvrant une nouvelle voie thérapeutique (Vgontzas, 2004). Dans la narcolepsie, dont on sait qu'elle est due à un déficit en orexine, la principale hypothèse est celle d'une agression auto-immune dirigée contre les neurones hypothalamiques sécrétant spécifiques (Nishino, 2000).

L'existence d'une relation intime entre sommeil et immunité est bien établie. La description de ces mécanismes complexes est en cours. En revanche les raisons de cette intrication, notamment d'un point de vue évolutif ne sont bien sûr que spéculatives.

L'irruption du sommeil dans le règne animal est bien postérieure à l'apparition des mécanismes de défense du soi et il sera sans doute difficile de dire si les liens étroits qui existent entre ces deux systèmes sont fortuits ou

s'ils présentent une réelle utilité en terme de stratégie de défense. Il n'empêche que le nombre de données suggérant les effets néfastes d'une privation de sommeil, sur le système immunitaire entre autres, ne cesse de

croître et qu'il faudra tôt ou tard s'interroger sur la place que l'on souhaite accorder au repos et au sommeil dans nos sociétés industrielles où dormir est presque devenu un handicap.

Bibliographie

- Bauer J. et al., Induction of cytokine synthesis and fever suppresses REM sleep and improves mood in patients with major depression. *Biol Psychiatry*. 1995 Nov 1; 38(9): 611-21.
- Born J., Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *J Immunol*. 1997 May 1; 158(9): 4454-64.
- Bryant P.A., Trinder J. and Curtis N., Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system? *Nat Rev Immunol*. 2004 Jun; 4(6): 457-67.
- Buguet A. et al., Sleep-wake cycle in human African trypanosomiasis. *J Clin Neurophysiol*. 1993 Apr; 10(2): 190-6.
- Everson C.A., Sustained sleep deprivation impairs host defense. *Am J Physiol*. 1993 Nov; 265(5 Pt 2): R1148-54.
- Dinges et al., Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 hours of sleep deprivation. *J Clin Invest*. 1994 May; 93(5): 1930-9.
- Dinges D.F., Sleep deprivation and human immune function. *Adv Neuroimmunol*. 1995; 5(2): 97-110.
- Krueger J.M., Obal F.J., Fang J., Kubota T., Taishi P., The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Mar; 933:211-21. Review.
- Krueger J.M., Majde J.A., Humoral links between sleep and the immune system: research issues. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 May; 992:9-20. Review.
- Lancel M. et al., Effect of interleukin-1 beta on EEG power density during sleep depends on circadian phase. *Am J Physiol*. 1996 Apr; 270(4 Pt 2): R830-7.
- Lange T. et al., Sleep enhances the human antibody response to hepatitis A vaccination. *Psychosom Med*. 2003 Sep-Oct; 65(5): 831-5.
- Majde J.A., Krueger J.M., Links between the innate immune system and sleep. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Dec; 116(6):1188-98. Epub 2005 Sep 28. Review.
- Moldofsky H. et al., Fibromyalgia, sleep disorder and chronic fatigue syndrome. *Ciba Found Symp*. 1993; 173:262-71; discussion 272-9. Review.
- Mullington J. et al., Dose-dependent effects of endotoxin on human sleep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000 Apr; 278(4): R947-55.
- Nishino S. et al., Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*. 2000 Jan 1; 355(9197): 39-40.
- Norman S.E. et al., Sleep disturbances in men with asymptomatic human immunodeficiency (HIV) infection. *Sleep*. 1992 Apr; 15(2): 150-5.
- Obal F. Jr, Krueger J.M., Biochemical regulation of non-rapid-eye-movement sleep. *Front Biosci*. 2003 May 1; 8:d520-50. Review.
- Rechtschaffen A., Bergmann B.M., Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep*. 2002 Feb 1; 25(1): 18-24. Review.
- Shoham S. et al., Recombinant tumor necrosis factor and interleukin 1 enhance slow-wave sleep. *Am J Physiol*. 1987 Jul; 253(1 Pt 2): R142-9.
- Spiegel K., Sheridan J.F., Van Cauter E., Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA*. 2002 Sep 25; 288(12): 1471-2.
- Takahashi S. et al., An anti-tumor necrosis factor antibody suppresses sleep in rats and rabbits. *Brain Res*. 1995 Sep 4; 690(2):241-4.
- Takahashi S. et al., Somnogenic relationships between tumor necrosis factor and interleukin-1. *Am J Physiol*. 1999 Apr; 276(4 Pt 2): R1132-40.
- Tafti M. et al., Quantitative trait loci approach to the genetics of sleep in recombinant inbred mice. *J Sleep Res*. 1999 Jun; 8 Suppl 1:37-43.
- Vgontzas A.N. et al., Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Sep; 89(9):4409-13.
- Weinhouse G.L., Schwab R.J., Sleep in the critically ill patient. *Sleep*. 2006 May 1; 29(5): 707-16.

Les Universités de l'Éveil sur la Somnolence

Les 24 et 25 mars 2007 à Deauville, en collaboration avec Cephalon.

Tarif : 200 Euros à l'ordre de la SFRMS

Renseignement et Inscription :

Dr Hélène Bastuji Unité d'Hypnologie - Hôpital Neurologique
69677 Bron Cedex - Tél. : 04 72 35 71 68 - e-mail : bastuji@univ-lyon1.fr

Lecture et analyse des polysomnographies et polygraphies ventilatoires

Poitiers, 22-23 juin 2007

contact : Pr Joël Paquereau

e-mail : joel.paquereau@chu-poitiers.fr ou bastuji@univ-lyon1.fr

Activités physiques, sommeil et qualité de vie

Damien Davenne, Professeur

Directeur du Centre de Recherches en Activités Physiques et Sportives, UPRES EA2131

Université de Caen - 2, boulevard du Maréchal Juin - 14032 Caen Cedex

Il est du sens commun qu'une « bonne fatigue » (entendue comme étant physique) conduise à un « bon sommeil » et, qu'inversement, un état de « méforme » fasse suite à une « mauvaise » nuit. Ceci est dû au fait que le sommeil joue plusieurs rôles-clé dans l'alternance circadienne activité-repos de l'organisme. Depuis la dernière revue que j'ai commise pour la SFRS il y a une dizaine d'années (Davenne, 1993) les choses ont beaucoup évolué et le système « relations activité physique - sommeil » s'est considérablement complexifié du fait qu'il n'est plus possible aujourd'hui d'étudier le sommeil sans considérer que c'est un des rythmes biologiques majeurs.

Complexité du système

Le schéma de la figure 1 est un résumé très succinct de ce qui doit être pris en compte dans les interrelations entre l'activité physique et le sommeil. Comme le montre la partie gauche du schéma, l'alternance veille-sommeil est pilotée par l'horloge interne qui programme les plages horaires dévolues à l'une ou l'autre des activités de l'organisme en fonction des besoins. Ce système est en partie autorégulé par des boucles de rétroaction (Richardson, 2005). D'un autre côté, à droite du schéma, les adaptations physiologiques à l'effort au cours de l'exercice physique sont, elles aussi, directement dépendantes de l'horloge interne, avec pour conséquence que l'on ne peut pas faire n'importe quelle activité physique à n'importe quelle heure (revue dans Davenne et Pottier, 2005) (flèche a), ni pratiquer sans danger lorsque l'on est somnolent ou privé de sommeil (flèche b). De plus, en modifiant considérablement la physiologie de l'organisme, l'exercice physique agit directement sur tous les mécanismes qui concourent au rythme veille-sommeil (flèches 1 à 4).

Ce schéma montre que ces deux grandes fonctions physiologiques, rythme veille-sommeil et activité physique, apparemment très éloignées l'une de l'autre, sont en fait étroitement liées et que toute modification du niveau de l'une va considérablement modifier le niveau de l'autre. Dans cet article, seuls les effets de l'activité physique sur le sommeil sont passés en revue pour pouvoir expliquer les bénéfices qui peuvent en être tirés pour la santé.

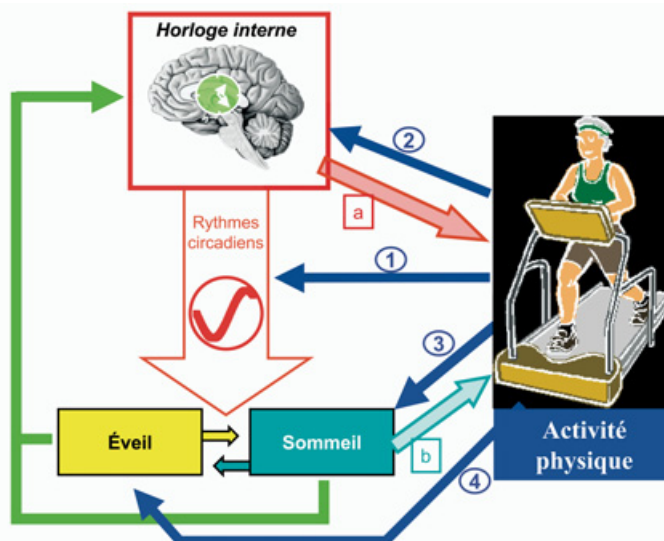


Figure 1 - Représentation schématique des interrelations existant entre le sommeil et l'activité physique

Effets de l'activité physique sur les rythmes circadiens (flèche 1)

Au cours des 20 dernières années, il a été clairement établi que l'environnement lumineux, notamment l'alternance lumière-obscurité due à la rotation de la terre sur elle-même, est l'un des principaux donneurs de temps (zeitgeber) pour synchroniser l'horloge interne (par exemple, Boivin et coll., 1994). Cependant, ce rôle a aussi été attribué à d'autres donneurs de temps, tels que les rythmes sociaux, l'heure des repas, les habitudes d'activités et de repos et la pratique régulière d'activité physique.

Chez l'animal, des travaux ont montré qu'une augmentation de l'activité physique journalière pouvait être associée à des changements de la période, de la phase et de l'amplitude des rythmes circadiens (revue de Redlin et Mrosvosky, 1997 ; Koteja et coll., 2003 ; Mistlberger et coll., 2003).

Chez l'homme, il n'y a pas de revue sur la question, mais un certain nombre de travaux ont été entrepris. Deux approches différentes nous donnent des informations. La première porte sur les effets directs d'une pratique d'activité physique régulière, suffisante pour améliorer les qualités d'adaptation à l'effort, sur l'amplitude et la synchronisation des rythmes circadiens.

Il y a peu de travaux, mais les résultats sont concordants : l'amplitude des rythmes, notamment celui de la température, est augmentée par l'exercice physique (Harma et coll., 1982 ; Aktinson et coll., 1993) et diminuée par une sédentarité forcée (figure 2). Nous avons récemment montré qu'une reprise progressive d'activité physique chez des sujets sédentaires à la retraite, dont les rythmes sont désynchronisés, est systématiquement accompagnée, au bout de quelques mois, d'une augmentation de l'amplitude des rythmes de la température corporelle et de la vigilance (Gruau et coll., 2001 et 2002).

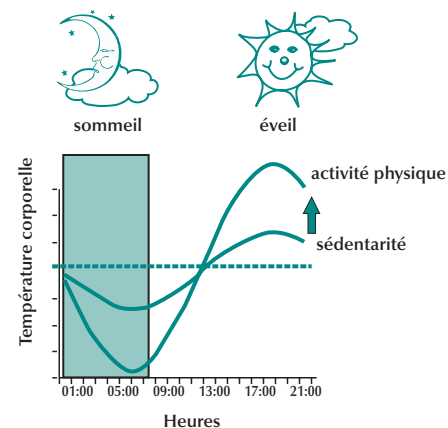


Figure 2 - Représentation schématique des effets de l'activité physique sur le rythme circadien de la température centrale

La deuxième approche consiste à comparer les effets de l'activité physique à ceux de la lumière dans des situations de désynchronisation des rythmes (protocoles expérimentaux, décalage horaire, travail posté). Bien que difficiles à interpréter, la plupart de ces travaux montre que l'exercice physique est efficace pour diminuer, voire supprimer les symptômes liés à la désynchronisation (Waterhouse et coll., 2000 a et b). Les effets sont comparables à ceux d'une lumière intense et dans certains cas, ils sont potentialisés par l'association de l'activité physique et de la lumière (Nakao et coll., 2004).

Action directe de l'activité physique sur l'horloge interne (flèche 2)

Par quels mécanismes l'activité physique peut-elle influencer directement le fonctionnement de l'horloge interne ? La réponse est actuellement purement hypothétique. Chez l'animal, il semblerait que les noyaux supra-chiasmiques (NSC) reçoivent des informations de l'état d'activité de l'organisme par l'intermédiaire de signaux en provenance des noyaux géniculés latéraux et réticulaires du thalamus (Redlin et Mrosovsky, 1997).

D'autres afférences aux NSC, notamment en provenance du raphé et du locus coeruleus, pourraient être prises en compte car l'exercice physique modifie considérablement l'activité de ces noyaux mésencéphaliques (Struder et Weicker, 2001). Chez l'homme, en plus de ceux décrits précédemment, les effets de l'exercice sur l'horloge interne pourraient passer par la mélatonine car il semblerait que les taux plasmatiques de cette dernière soient augmentés par l'exercice physique (Knight et coll., 2005). Beaucoup d'autres possibilités doivent aussi être envisagées (température, afférences lumineuses, pression artérielle, radicaux libres, etc.) car toutes ces entrées de l'horloge interne sont considérablement modifiées par l'adaptation à l'effort (Van Someren et coll., 1997).

Effets de l'activité physique sur le sommeil (flèche 3)

De très nombreuses études montrent que les personnes qui pratiquent régulièrement une ou plusieurs activités physiques

ou sportives dorment mieux. La controverse a été très active au cours des 30 dernières années, mais de nouvelles approches telles que les méta analyses qui permettent de « neutraliser » les différences dans les approches méthodologiques, ont permis de lever une grande partie des doutes à ce sujet (Kubitz et coll., 1996 ; Youngstedt et coll., 1997). En résumé, la qualité du sommeil est considérablement améliorée par la pratique de certaines activités physiques (Youngstedt, 2005). Les sujets s'endorment plus rapidement, se réveillent moins souvent, ont moins de changements de stades de sommeil et des transitions plus régulières entre les différents cycles de sommeil. La plupart du temps, une augmentation de la durée du sommeil est aussi constatée. De manière plus subjective, ces personnes rapportent être plus en forme au réveil et pendant toute la journée, même les jours où elles ne pratiquent pas.

A l'inverse, plusieurs études montrent que dans des situations où l'activité physique est réduite (sédentarité, obésité, ou alitement prolongé, par exemple), le sommeil se détériore. Il se fragmente et devient beaucoup moins profond. La vigilance diurne diminue, il y a apparition de nombreux petits sommes pendant la journée. Ce sont ces résultats qui me semblent les plus importants à prendre en considération car ils posent une question qui pourrait radicalement changer notre point de vue : la sédentarité n'est-elle pas un état pathologique ? L'organisme humain aurait besoin d'un minimum d'activité physique pour fonctionner normalement. On pourrait parler alors « d'insuffisance motrice » comme on parle « d'insuffisance respiratoire ». Appliqué au sommeil, cela signifierait

que le sommeil normal ne peut être obtenu que chez des sujets actifs. Un vaste débat est ouvert qui pourrait remettre en cause de nombreuses études.

Action directe de l'activité physique sur l'éveil (flèche 4)

Bien que largement étudiée depuis plus d'un siècle, l'action directe de l'exercice physique sur l'éveil et les performances cognitives est encore très controversée (Temporowsky et Ellis, 1986 ; Brisswalter et coll., 2002). De toute évidence, d'importantes modifications des taux plasmatiques des hormones du stress et de l'éveil (catécholamines, cortisol...) sont observées pendant l'adaptation à l'effort, ce qui aurait pour effets de stimuler la vigilance (Hogervorst et coll., 1996) et de modifier l'équilibre entre la veille et le sommeil d'une part, et entre le rythme veille-sommeil et ses boucles de rétroaction vers l'horloge centrale, d'autre part. L'éveil serait stimulé pendant plusieurs heures après la pratique d'activité physique, puis par effet diachronique de la sérotonine et/ou de l'évolution du ratio sérotonine/dopamine, une envie de dormir (fatigue centrale) apparaîtrait pour obliger l'organisme à se reposer, comme cela est observé dans les épreuves d'effort de très longue durée (Meusen et coll., 2006). Au cours d'une épreuve cycliste sur ergocycle, soutenue et continue de 24 heures, nous avons montré que l'activité électroencéphalographique se ralentit progressivement, sous l'effet de la fatigue accumulée tout en maintenant les fluctuations circadiennes de la vigilance (Davenne et Lagarde, 1995).

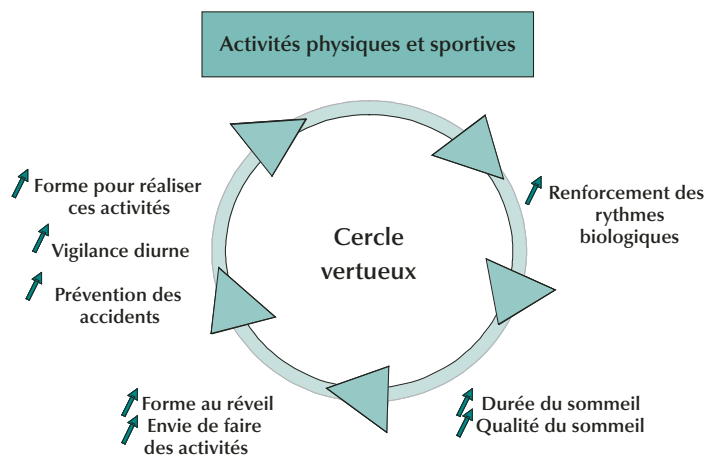


Figure 3 - Amélioration de la qualité de la vie au travers d'un cercle vertueux déclenché par la pratique régulière d'activité physique

Application en terme de santé : renverser un cercle vicieux pour le transformer en cercle vertueux

Malgré la complexité du système étudié, il apparaît clairement que la sédentarisation (insuffisance motrice) peut être associée à une diminution de l'amplitude des rythmes circadiens, qui se traduit par une disparition du contraste jour/nuit. Les conditions pour qu'un bon sommeil nocturne et un bon éveil diurne soient réalisés disparaissent.

De plus, les sujets qui ont mal dormi sont peu enclins à se dépenser physiquement. Il se produit alors un cercle vicieux qui renforce à la fois la sédentarisation et l'insomnie.

Inversement, la pratique d'activité physique va inverser ce cercle vicieux pour en faire un cercle vertueux (figure 3) et justifier le fait que la pratique d'activité physique soit recommandée pour améliorer la qualité du sommeil (AASM).

Conclusion

Les relations entre l'activité physique et le sommeil sont complexes, mais en tout état de cause la sédentarité est clairement un état qui ne réussit pas à l'être humain. La prescription d'un minimum d'activité physique dans de nombreuses pathologies du sommeil est sans aucun doute une alternative à considérer avant de mettre en œuvre une assistance pharmacologique. De futures études sont à entreprendre pour évaluer le niveau minimal d'activité physique nécessaire au maintien d'une physiologie normale.

Bibliographie

AASM, *Sleep hygiene*. Rochester (MN): American Academy of Sleep Medicine, 2001.

Atkinson G., Coldwells A., Reilly T., Waterhouse J.A., *comparison of circadian rhythms in work performance between physically active and inactive subjects*, *Ergonomics*. 36(1993) 273-81.

Boivin D.B., Duffy J.F., Kronauer R.E., Czeisler C.A., *Sensitivity of the human circadian pacemaker to moderately bright light*, *J Biol Rhythms*. 9 (1994) 315-31.

Brisswalter J., Collardeau M., René A., *Effects of acute physical exercise characteristics on cognitive performance*, *Sport Med*. (2002) 555-566.

Davenne D., *Sommeil et activités physiques et sportives*, *Bulletin Veille-Sommeil*, 11 (1993) 5-9.

Davenne D., Pottier M., *Rythmes biologiques et activités physiques et sportives*, In : *Médecine du sport Collection Pour le praticien 3^{ème} édition*, H. Monod, J.F. Kahn. (Eds.), Masson, Paris, (2005) pages 579-590

Davenne D., Lagarde D., *Circadian rhythm of vigilance and temperature during 24 hours of continuous and strenuous exercise*, *Medical Science Research*, 23 (1995) 767-770.

Gruau S., Davenne D., Pottier A., Denise P., *Les facteurs d'accident de la route par hypovigilance chez les conducteurs âgés : prévention par l'activité physique*, *Revue Recherche Transport Sécurité*, n° 79 (2001) 134-144.

Gruau S., Davenne D., Pottier A., Denise P., *Rôle de l'entraînement sur la conduite automobile chez le sujet âgé*, *Neurologie, Psychiatrie, Gériatrie*, 9 (2002) 36-40.

Hama M.I., Ilmarinen J., Yletyinen I., *Circadian variation of physiological functions in physically average and very fit dayworkers*, *J. Hum Ergol (Tokyo)*. 11(1982) Suppl:33-46.

Hogervorst E., Riedel W., Jeukendrup A., Jolles J., *Cognitive performance after strenuous physical exercise*, *Percept Mot Skills*. 1996 Oct;83(2): 479-88.

Knight J.A., Thompson S., Raboud J.M., Hoffman B.R., *Melatonin and exercise in women*, *Am j Epidemiol*, 162 (2005) 1114-1122.

Koteja P., Swallow J.G., Carter P.A., Garland T. Jr., *Different effects of intensity and duration of locomotor activity on circadian period*, *J. Biol Rhythms*. 2003 Dec;18(6): 491-501.

Kubitz K.A., Landers D.M., Petruzzello S.J., Han M. *The effects of acute and chronic exercise on sleep. A meta-analytic review*. *Sports Med*. (1996) 21:277-91.

Meeusen R., Watson P., Hasegawa H., Roelands B., Piacentini M.F., *Central fatigue: the serotonin hypothesis and beyond*, *Sports Med*, 36 (2006).

Mistlberger R.E., Antle M.C., Webb I.C., Jones M., Weinberg J., Pollock M.S., *Circadian clock resetting by arousal in Syrian hamsters: the role of stress and activity*, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 285(2003):R917-25.

Nakao M., Yamamoto K., Honma K., Hashimoto S., Honma S., Katayama N., Yamamoto M., *Modeling interactions between photic and nonphotic entrainment mechanisms in transmeridian flights*, *Biol Cybern.*, 91 (2004) 138-147.

Redlin U., Mrosovsky N., *Exercise and human circadian rhythms: what we know and what we need to know*, *Chronobiol Int*. 1997 Mar;14(2):221-9. Review.

Richardson G.S., *The human circadian system in normal and disordered sleep*. *J. Clin Psychiatry*. 66(2005) suppl 9 :3-9, Review.

Struder H.K., Weicker H., *Physiology and pathophysiology of the serotonergic system and its implications on mental and physical performance. Part 1*, *Int J Sport Med*, 22 (2001) 467-481.

Tomporowski P.D., Ellis N.R., *The effects of exercise on the health, intelligence, and adaptive behavior of institutionalized severely and profoundly mentally retarded adults: a systematic replication*, *Appl Res Ment Retard*. 1985;6(4):465-73.

Van Someren E.J., Lijzenga C., Mirmiran M., Swaab D.F., *Long-term fitness training improves the circadian rest-activity rhythm in healthy elderly males*, *Biol Rhythms* (1997) 12:146-56.

Waterhouse J., Edwards B., Nevill A., Atkinson G., Reilly T., Davies P., Godfrey R., *Do subjective symptoms predict our perception of jet-lag?* *Ergonomics*. 2000 Oct;43(10):1514-27.

Waterhouse J., Weinert D., Minors D., Folkard S., Owens D., Atkinson G., Nevill A., Reilly T., *Estimates of the daily phase and amplitude of the endogenous component of the circadian rhythm of core temperature in sedentary humans living nychthemorally*. *Biol Rhythm Res*. 2000 Feb;31(1): 88-107.

Youngstedt S.D., *Effects of exercise on sleep*, *Clin Sports Med*, 24 (2005) 355-365.

Youngstedt S.D., O'Connor P.J., Dishman R.K., *The effects of acute exercise on sleep: a quantitative synthesis*. *Sleep* 20 (1997) 203-14.

Prévention de l'inertie du sommeil lors des repos à bord des équipages long-courriers

V. Normier, P. Cabon

Laboratoire d'Anthropologie Appliquée, Ergonomie, Comportements et Interactions (EA 4070)
45, rue des Saints-Pères - 75270 Paris Cedex 06 - Contact : veronique.normier@univ-paris5.fr

Speyer J.J.

Airbus Industrie - 1, rond-point Maurice Bellonte - 31707 Blagnac Cedex, France



Au cours des dernières années, la fatigue des pilotes de vols long-courriers a été largement étudiée en relation avec la monotonie, le décalage horaire et la privation de sommeil. Des enregistrements physiologiques en vol ont montré que les pilotes présentaient de fréquents épisodes de baisse de vigilance ⁽¹⁾.

Ces travaux ont permis de développer des recommandations pratiques à l'attention des équipages ⁽²⁾. Parmi ces recommandations, l'aménagement de périodes de repos et de sommeil durant le vol constitue une solution efficace pour lutter contre la fatigue en vol, afin de diminuer le nombre de micro-sommeils et d'améliorer les performances des pilotes.

Il a par exemple été démontré sur des vols long-courriers en équipage à trois qu'une sieste de 40 minutes aux cours de la période de croisière permettait de diminuer le nombre de micro-sommeils des pilotes durant les 90 dernières minutes de vol et de réduire leurs temps de réaction ^(3,4).

Actuellement certaines compagnies autorisent explicitement leurs pilotes à prendre du repos s'ils en ressentent la nécessité et selon certaines conditions. Ainsi, Air France autorise un repos court (pas plus de 40 minutes) pris dans le cockpit.

Limite à l'instauration d'une sieste : l'inertie du sommeil

Le principal inconvénient à la sieste est le phénomène qui reflète la dimension graduelle du processus de réveil, connu sous le nom « d'inertie du sommeil ». Il peut être défini comme la période immédiatement consécutive au réveil et se caractérise par une hypovigilance transitoire, des troubles de l'humeur accompagnés d'une diminution temporaire des performances cognitives.

L'intensité, la durée et les effets de l'inertie du sommeil varient en fonction de nombreux facteurs parmi lesquels : la durée et l'heure du sommeil, le stade de sommeil au moment du réveil, la qualité et la structure du sommeil, le degré de privation de sommeil préalable, le type de performances considérées, etc. ⁽⁵⁾. Il est bien admis dans la littérature que le facteur aggravant le plus les effets de l'inertie du sommeil est la présence ou non de sommeil à ondes lentes au cours de la sieste.

Sommeil des équipages en vol

Au cours d'une étude précédente menée avec le soutien d'Airbus ^(1, 6) le sommeil des pilotes en vol a été enregistré (EEG, EOG, EKG) lors de 10 allers-retours entre Bruxelles et New York.

Au cours de ces 20 vols, l'équipage était encouragé à faire une sieste au cours d'une période de repos limitée à 45 minutes, durée supposée éviter l'apparition de sommeil profond et donc de réduire les effets de l'inertie du sommeil.

Les résultats ont montré que 12 repos ont inclus au moins une période de sommeil pour les vols allers, et 18 pour les vols retours. La durée moyenne de sommeil était significativement plus longue au cours des vols retours (30,1 minutes) qu'au cours des vols allers (13,3 minutes) avec une latence d'endormissement également significativement plus courte (5,2 minutes pour les vols retours contre 12,1 minutes pour les vols allers), ce qui reflète une plus grande fatigue des équipages lors des vols retours de cette rotation particulièrement difficile (Figure 1).

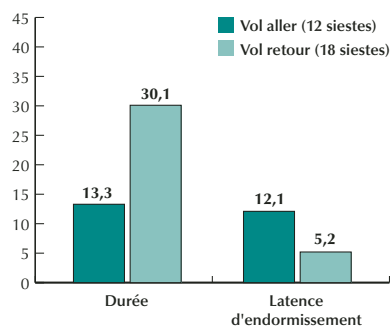


Figure 1 - Durées moyennes de sommeil et latences moyennes d'endormissement

En ce qui concerne les stades de sommeil, si un seul épisode de sommeil à ondes lentes (stade 3 ou stade 4) a été relevé au cours des vols allers, il en a été observé cinq au cours des vols retours (Figure 2).

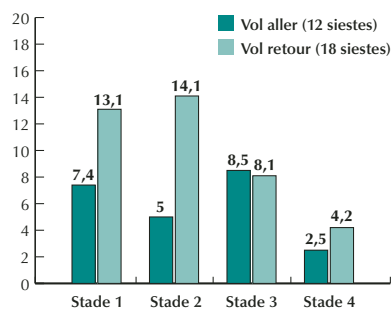


Figure 2 - Durées moyennes des stades 1, 2, 3 et 4 de sommeil

Ces résultats suggèrent un risque élevé de l'inertie du sommeil pour les vols retours, en conséquence à la présence de sommeil à ondes lentes au cours de la sieste, même suite à une période de repos limitée à 45 minutes comme il est recommandé dans plusieurs compagnies aériennes.

La lumière pour contrer l'inertie du sommeil ?

Les risques opérationnels liés à l'instauration de la sieste chez le personnel navigant technique en aéronautique nous ont amenés à rechercher des contre-mesures physiques aux effets de l'inertie du sommeil.

Plusieurs études (7, 8, 9, 10) ont mis en évidence un effet positif d'une exposition à la lumière intense sur le niveau de vigilance objectif et subjectif ainsi que le niveau de performances cognitives d'opérateurs en travail posté. L'hypothèse avancée au cours de cette étude est que l'exposition à une forte intensité lumineuse au réveil permettrait une diminution des effets délétères de l'inertie du sommeil sur les niveaux objectifs et subjectifs de vigilance ainsi que sur les niveaux de performances cognitives.

Cette étude, menée en collaboration avec le service d'Explorations Fonctionnelles du C.H.U. Henri Mondor, porte sur un échantillon de personnels navigants volontaires de la compagnie Air France. Ces volontaires sont équipés d'une polysomnographie et sont soumis, avant et après

une sieste, à une batterie de tests incluant des échelles d'humeur et de vigilance (KSS, échelles analogiques), et à une tâche complexe simulant l'activité d'un pilote en vol, la Multi Attribute Task (MAT), développée par la NASA (11).

Cette tâche comporte 3 sous-tâches à réaliser simultanément sur écran :

- détection d'alarmes,
- gestion du carburant,
- pilotage manuel.

Les sujets sont de plus équipés d'un système d'oculométrie permettant de recueillir leurs fixations oculaires et la direction de leur regard (Figure 3).



Figure 3 - Exemple de graphique réalisé avec le système d'oculométrie lors de la MAT

Le protocole expérimental implique que les sujets passent l'expérimentation sous deux conditions : avec ou sans exposition à la lumière après la sieste.

Au cours des analyses, sont comparés sous chaque condition les niveaux de vigilance des sujets (EEG et échelles subjectives) ainsi que leurs performances pour chacune des tâches et les stratégies oculaires mises en place pour la réalisation de celles-ci.

L'analyse des premiers résultats suggère des effets positifs de l'effet de la lumière. On constate notamment :

- une amélioration des mesures subjectives des niveaux de vigilance et de fatigue,
- une amélioration de la vigilance physiologique,
- une amélioration de la corrélation entre ces deux types de mesures, ce qui signifie que les sujets présentent une meilleure amélioration de leur niveau de vigilance,
- une amélioration des performances à la tâche de détection d'alarmes (mesure des temps de réaction),
- les effets de la lumière sur les autres tâches, plus complexes, sont beaucoup moins massifs.

La poursuite des travaux devrait confirmer ces tendances et s'attacher à rechercher dans quelles mesures l'exposition à la lumière affecte inégalement les conséquences de l'inertie du sommeil sur les performances des 3 sous-tâches de la MAT.

Si ces tendances se confirment, il conviendra ensuite d'étudier les possibilités d'intégration de dispositifs d'exposition à la lumière à bord des avions de ligne et leur mise à disposition pour les équipages à la suite de leurs périodes de repos.

Bibliographie

1. P. Cabon , S. Bourgeois-Bougrine, R. Mollard, R. Coblentz and J.J. Speyer, *Electronic Pilot-Activity Monitor: a countermeasure against fatigue on long-haul flights*. *Aviation Space Environment Medicine*, 2003, 74, 679-682.
2. P. Cabon, R. Mollard, A. Coblentz, J.P. Fouillot and J.J. Speyer, *Recommandations pour le maintien du niveau d'éveil et la gestion du sommeil des pilotes d'avions long-courriers*. *Médecine Aéronautique et Spatiale*, 1995, XXXIV (134), 119-128.
3. R.C. Graeber, M.R. Rosekind, L.J. Connell and D.F. Dinges, *Cockpit napping*. *ICAO Journal*. 1990; 6-11.
4. M.R. Rosekind, R.C. Graeber and D.F. Dinges, *Crew factors in flight operations IX: effects of planned cockpit rest on crew performances and alertness in long-haul operations*. Moffet Field, CA: NASA Ames Research Center, Technical Memorandum n° 108839, 1994.
5. A. Muzet, A. Nicolas, P. Tassi and G. Dewasmes, *Implementation of napping in industry and the problem of sleep inertia*. *Journal of sleep research*, 1995, 4(2), 67-69.
6. P. Cabon, X. Estruch, S. Bourgeois-Bougrine, R. Mollard and A. Coblentz, *Caractéristique des siestes à bord lors de vols transatlantiques en équipages à deux*. In *Mécanismes et physiopathologie des fonctions rythmiques*, Yvan Touitou (Eds), 2003, 339-345.
7. D. Dawson and S.S. Campbell, *Timed exposure to bright light improves sleep and alertness during simulated night shift*. *Sleep*, 1991, 14(6), 511-516.
8. S. Bougrine, R. Mollard, G. Ignazi and A. Coblentz, *Days of bright light: effects adaptation to night work*. *International Journal of Industrial Ergonomics*, 1998, 21, 187-198.
9. J. Foret, G. Bensimon and G. Tirilly, *Effects of bright light at night on core exposure, subjective alertness and performance as a function of exposure time*. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health*, 1998, 42 (suppl. 3), 115-120.
10. C. Cajochen, J.M. Ezizer, C.A. Czeisler and D.J. Dijk, *Does response relationship for light intensity and ocular and electroencephalographic correlates of human alertness*. *Behavioral Brain Research*, 2000, 115-75-85.
11. R.J. Arnegard and J.R. Comstock, *Multi-Attribute Task Battery: Applications in pilot workload and strategic behaviour research*. Paper presented at the sixth international symposium on aviation psychology, April 29 – May 2, 1991, Columbus, Ohio.

Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité, syndrome des jambes sans repos martiale chez l'enfant

Eric Konofal

Service de Psychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent

Hôpital Robert Debré - 48, bd Serrurier - 75019 Paris

Tél. : 01 40 03 22 63 - Fax : 01 40 03 22 97 - Courriel: eric.konofal@rdb.aphp.fr

Le Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDAH) est l'un des premiers motifs de consultation en psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent. Sa prévalence, chez l'enfant d'âge scolaire, est estimée entre 3 et 6 %. Sur le plan clinique, ce trouble associe une inattention, une impulsivité et une hyperactivité motrice inadaptées à l'environnement de l'enfant. Les critères diagnostiques actuels du TDAH, issus d'études statistiques, incluent ces symptômes et d'autres regroupés en trois dimensions (DSM-IV-TR, APA ; 2003) (Tableau 1).

L'agitation motrice excessive, incompatible avec les relations sociales et pouvant parfois même conduire à une déscolarisation prématurée, est probablement le symptôme qui amènera les parents à consulter un spécialiste. La physiopathologie de ce trouble reste encore aujourd'hui discutée autour des hypothèses neurobiologiques et génétiques. L'implication des systèmes dopaminergiques mésocortical, mésolimbique et mésostriatale et des voies noradrénergiques du cortex préfrontal et cingulaire antérieur est étayée par de nombreuses publications (Biederman et al., 2006).

Comme les manifestations de l'hyperactivité et de l'impulsivité sont beaucoup plus facilement observables que ne l'est le déficit attentionnel, ces enfants « calmes » et inattentifs peuvent ne pas être dépistés. Il en découle que certains enfants ne seront identifiés, comme présentant réellement cette difficulté, que tardivement (Brown et McMullen, 2001).

Le déficit de l'attention peut être une expression silencieuse d'un trouble du maintien de l'éveil (primaire ou secondaire à un trouble du sommeil). Cette hypothèse, avancée par plusieurs auteurs, pourrait expliquer la résistance à certains traitements actifs sur les

Tableau 1 - Critères diagnostiques du DSM-IV (APA, 1994)

A) INATTENTION

Le diagnostic exige que soient présents au moins 6 symptômes sur 9 :

- 1) manque souvent d'accorder une attention suffisante aux détails ou fait des fautes de négligence dans l'activité scolaire, les activités ordinaires de travail ;
- 2) a souvent des difficultés à soutenir son attention dans des tâches ou des jeux ;
- 3) semble souvent ne pas écouter ce qu'on lui dit ;
- 4) souvent ne suit pas tout au long les consignes et n'arrive pas à terminer les activités scolaires, les occupations quotidiennes de son travail, sans qu'il s'agisse d'un comportement oppositionnel ou d'une incapacité à comprendre les instructions ;
- 5) présente souvent des difficultés d'organisation ;
- 6) évite souvent ou rechigne fortement devant des activités qui exigent un effort mental soutenu (travaux scolaires ou travaux ménagers) ;
- 7) perd souvent les choses indispensables à des activités (emploi du temps scolaire, crayons, livres, instruments, jouets) ;
- 8) est souvent dérangé par des stimuli extérieurs ;
- 9) a souvent des oublis dans les activités quotidiennes.

B) HYPERACTIVITÉ-IMPULSIVITÉ

Le diagnostic exige que soient présents au moins 4 symptômes sur 6 :

– *Hyperactivité* :

- 1) agite souvent les mains ou les pieds ou se tortille sur son siège ;
 - 2) dans des situations qui exigent de rester assis, ou en classe, quitte son siège ;
 - 3) dans des situations inappropriées, court et grimpe de façon excessive (des adolescents et des adultes peuvent se borner à éprouver une agitation) ;
- éprouve souvent des difficultés à jouer ou à s'engager dans des occupations de loisir.

– *Impulsivité* :

- 5) souvent, avant que les questions posées soient achevées, il laisse échapper des réponses ;
- 6) a souvent des difficultés à attendre dans une file ou à attendre son tour dans des jeux ou des situations de groupe.

symptômes moteurs (agitation motrice, impulsivité...) et met l'accent sur l'intérêt d'enregistrer le sommeil des enfants hyperactifs (Cortese et al., 2006).

A doses thérapeutiques, les médicaments comme le méthylphénidate ou d'autres psychostimulants de la même classe pharmacologique aident généralement à réduire les manifestations d'hyperactivité diurne et d'impulsivité. Plus rarement, elles réduisent les troubles de l'attention (Biederman et Spencer, 1999). Par contre, les difficultés d'endormissement, les réveils au cours de la nuit et l'agitation motrice nocturne souvent associés au TDAH de l'enfant (Gruber et al., 2000 ; Chervin et al., 2002). Les plus bruyantes des manifestations nocturnes peuvent être identifiées au cours du sommeil.

Il s'agit notamment des mouvements périodiques jambes retrouvés par l'enregistrement polysomnographique (Walters, et al. 1994 ; Cortese et al., 2005). Ces secousses musculaires périodiques, enregistrées par des capteurs électromyographiques, en regard de la face ventrale des muscles jambiers antérieurs sont parfaitement codifiées. Elles peuvent expliquer la fragmentation du sommeil, et donc sa mauvaise qualité. S'accompagnant d'éveils, même très courts, elles peuvent être responsables d'un trouble du maintien du sommeil.

Dépister de plus en plus tôt les troubles attentionnels/hyperactivité et rechercher une cause, par un examen du sommeil, apparaît incontournable dans l'intérêt du patient.

Rapport entre trouble déficit de l'attention/hyperactivité et sommeil

Les études explorant la physiopathologie du TDAH, ont permis, au cours du temps d'établir un lien assez précis entre ce trouble et les perturbations du sommeil manifestées par les patients et parfois rapportées spontanément par leurs parents.

Objectivement, sur le plan de l'architecture du sommeil, il a été retrouvé une diminution du sommeil profond chez l'enfant hyperactif (Nahas et Krynicki, 1977; Busby et al., 1981) et/ou une altération du sommeil paradoxal (Haig et al., 1974; Nahas et Krynicki, 1977; Greenhill et al., 1983 ; Ramos et al., 1990).

L'étude du sommeil de ces enfants a permis de mettre en évidence l'existence d'une motricité nocturne excessive (Corkum et al., 1999 ; Walters et al., 2000 ; Konofal et al., 2001).

Fondées sur l'enregistrement polysomnographique, l'actimétrie ou le « vidéo-monitoring », ces études précisent les comportements et la motricité nocturne de ces enfants. Notamment, un intérêt tout particulier est accordé à la recherche d'une cause de fragmentation du sommeil retrouvée chez les enfants et les adolescents présentant un TDAH. Pour Walters et Picchietti, 30 à 40 % des enfants et adolescents présentant un tableau de trouble attentionnel avec hyperactivité présenteraient un syndrome des jambes sans repos. Ce syndrome pouvant lui-même conduire à des difficultés d'endormissement, pourrait avoir une incidence sur le sommeil en fragmentant son architecture. Associé au syndrome de mouvements périodiques des membres inférieurs au cours du sommeil, il pourrait concourir au développement physiopathologique du TDAH (Picchietti et al., 1999 ; Walters et al., 2000 ; Chervin et al., 2002).

Syndrome des jambes sans repos et mouvements périodiques

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est un trouble sensori-moteur qui peut être retrouvé en psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent. Les critères diagnostiques actuels du SJSR incluent une sensation désagréable dans les jambes, survenant au repos, s'accompagnant d'un besoin incoercible de bouger les jambes, atténué lors de la marche ou la mise en mouvement. Ces sensations s'intensifient le soir, et plus encore au coucher conduisant les patients à se frotter les jambes ou à marcher sur du carrelage froid ou encore à s'asperger les

jambes d'eau froide pour calmer ces désagréments (NIH, 2003). Le SJSR est considéré aujourd'hui comme la deuxième cause de fragmentation du sommeil (après le syndrome d'apnées obstructives). Sa prévalence chez l'adulte est estimée à 5 % environ (Ohayon et al., 2002 ; Allen et al., 2003). Associé dans 85 % des cas à des mouvements périodiques caractérisés par des secousses musculaires en séries de quatre au moins, et d'une durée de 0,5 à 5 secondes, espacées de 4 à 90 secondes (ASDA, 1997), le SJSR peut être responsable d'une mauvaise qualité de sommeil et par voie de conséquence à une somnolence diurne subjective, une fatigue, ou une lassitude.

Ces symptômes liés au SJSR ont été parfaitement décrits chez le sujet âgé, plus rarement chez l'enfant (Sheldom et al., 1992). Pourtant, le SJSR, comme le syndrome de mouvements périodiques est aussi une cause de troubles du sommeil chez l'enfant (Picchietti et al., 1996 ; Hornyak et al., 2002 ; Allen et al., 2003). Chez les enfants présentant un TDAH, les mouvements périodiques au cours du sommeil pourraient être l'une des premières causes de fragmentation du sommeil (Walters et al., 1994 ; Picchietti et al., 1998 ; 1999).

Les agonistes dopaminergiques, reconnus pour leur effet thérapeutique sur les symptômes du SJSR, peuvent être utiles également chez l'enfant. Étudiés chez l'adulte, ils ont également montré leur efficacité et leur bonne tolérance chez l'enfant (Walters et al., 2000 ; Guilleminault et al., 2003 ; Konofal et al., 2005). Dans la première de ces études, les auteurs avaient montré l'amélioration significative des mouvements périodiques des jambes, et du score de sévérité des symptômes de TDAH après traitement par agents dopaminergiques (L-Dopa, pergolide). L'agoniste dopaminergique ergoté (pergolide), utilisé dans le traitement des symptômes moteurs du parkinson, montrait donc son efficacité (à la dose maximale de 0,4 mg/j) à la fois sur les secousses motrices nocturnes et sur l'agitation psychomotrice. L'amélioration était maintenue au cours du temps, et les auteurs précisaient que 5 des 7 patients avaient poursuivi leur traitement durant 3 ans (Walters et al., 2000). Dans la deuxième étude, les auteurs montraient l'efficacité du pramipexole (un agoniste des récepteurs dopaminergiques D3/D2) sur le SJSR chez deux enfants traités à la dose de 0,125 mg/j et 0,25 mg/j pendant 12 semaines. D'autres médicaments de la même classe pharmacologique, comme le ropinirole (agoniste dopaminergique D2/D3) se sont avérés efficaces chez des patients présentant un TDAH, ce qui ouvrirait de nouvelles perspectives (Konofal et al., 2005).

Métabolisme du fer et système nerveux central

Le rapport entre le métabolisme du fer et le système nerveux central est complexe. Le fait que le fer intervienne, lors de l'embryogenèse, dans le développement du système nerveux central, et qu'il participe au métabolisme dopaminergique, sur le transport de la dopamine et sur ses récepteurs au cours de la vie, souligne le degré de complexité des relations physiopathologiques des troubles ou de maladies du système nerveux. Particulièrement bien étudié chez l'animal, le métabolisme central du fer a fait l'objet d'un intérêt également chez l'enfant. Chez l'adulte, le rôle du fer dans la physiopathologie des maladies neurologiques, et notamment dans la Maladie de Parkinson Idiopathique, est connu depuis plus de trente ans (Floor, 2000). L'évidence d'une accumulation de fer dans certaines structures cérébrales, pouvant conduire au développement d'affections neurodégénératives particulièrement morbides (p.e. ataxie de Friedreich) est discutée autour de la génétique. En effet, l'utilisation de gènes mutés pour une protéine de régulation du fer (IRP-2) a permis de confirmer l'existence d'une dysrégulation métabolique du fer en amont de certaines maladies neurodégénératives (Rouault, 2001). Également, le rôle des récepteurs de la transferrine, impliqués dans la régulation centrale du fer est aussi signalé comme cause potentielle de processus neurophysiopathologiques (Mader et al., 1998 ; Scarano et al., 2001).

Tout aussi complexe à comprendre est l'effet « délétère » qu'une carence martiale sévère et chronique, au cours de la vie péri-natale, peut avoir sur le développement comportemental et cognitif de l'enfant. Sur le plan comportemental, il est documenté qu'une asthénie fonctionnelle et intellectuelle, un syndrome de fatigue chronique, ou à l'inverse, une instabilité psychomotrice et une irritabilité, peuvent être la conséquence d'une carence martiale (Lozoff, 1989). Les symptômes d'une carence martiale (exprimée par une ferritine basse) peuvent passer inaperçus, mais ils peuvent être responsables de difficultés scolaires et de troubles des apprentissages chez l'enfant (Morley et al., 1999 ; Logan et al., 1999). La dopamine est un neuromédiateur important dont la transmission chimique participe au fonctionnement cérébral. Citons à titre d'exemple : le développement de l'acquisition, de la coordination motrice, les phénomènes d'attention, de concentration, les émotions. Le fer intervient dans la synthèse de la dopamine en agissant sur la conversion de la L-tyrosine en L-dopa, qui est alors convertie en dopamine (Sun, 1998).

Il a donc été rapidement suggéré qu'une carence martiale pouvait avoir comme conséquence une réduction de la dopamine, et donc entraîner un dysfonctionnement dopaminergique (Youdim et al., 1989 ; Youdim et Yehuda, 2000). Il a été notamment démontré, chez l'animal, qu'une carence martiale en période pré-natale conduisait irréversiblement à des difficultés d'acquisitions (Erikson et al., 1997 ; Pinero et al., 2000). Une diminution de la synthèse en dopamine provoquée par une carence en fer expérimentale, entraîne une diminution quantitative des récepteurs dopaminergiques D2 (Youdim, 2001), lesquels sont impliqués dans les apprentissages instrumentaux.

Fer et syndrome des jambes sans repos

La carence martiale, exprimée par une ferritine biologiquement basse, est l'une des premières causes de SJSR (Allen et Earley, 2001). Ce syndrome, qui se manifeste préférentiellement en soirée, au repos a été particulièrement bien étudié chez l'adulte, et plus récemment chez l'adolescent et l'enfant (Chervin et al., 2002).

La relation entre la sévérité des symptômes du SJSR et les taux anormalement bas de ferritine (< 50 Ig/L) est établie depuis plusieurs années (Aul et al., 1998 ; Sun et al., 1998, Simmons et al., 2000) et corroborée par des études biochimiques (Krieger et Schröder, 2001), d'imagerie par résonance magnétique (IRM), et cliniques (Allen et al., 2001).

Fer, trouble déficit de l'attention/hyperactivité et syndrome des jambes sans repos

Le Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité est présent au cours de la journée, au cours de la soirée, et sans doute aussi au cours de la nuit. Nous avons évoqué l'étroite liaison physiopathologique et clinique entre TDAH et SJSR.

À la lecture des publications rapportant l'existence de troubles moteurs au cours du sommeil des sujets présentant un TDAH, et celles rapportant l'association entre carence martiale et SJSR deux évidences s'imposent :

- La première concerne la définition attribuée à cette « activité motrice nocturne excessive » présentée par des sujets TDAH ou SJSR.

- La deuxième concerne l'existence d'une « hyperactivité diurne et/ou vespérale » subséquente d'une carence en fer (Cantwell, 1974 ; Sever et al., 1997, Konofal et al., 2003).

Cantwell (psychiatre américain) soulignait que les enfants hyperactifs pouvaient présenter une anémie ferriprive. Les résultats de l'étude de Sever (1997) ont conduit à proposer l'utilisation du fer comme traitement des symptômes d'hyperactivité, d'impulsivité et d'inattention. Dans cette étude, le traitement par Ferrocal (préparation martiale) administré à la dose de 5 mg/kg/j pendant 30 jours, améliorait significativement le score de sévérité des symptômes du TDAH (questionnaire de Conners parents).

Dans notre première étude menée sur 53 enfants âgés de 9.2 ± 2.2 ans présentant un TDAH (critères DSM-IV), comparés à 27 contrôles de même âge, nous avons rapporté une corrélation négative entre le taux de ferritine sérique et la sévérité des symptômes cliniques appréciés par le score de Conners parents ($r = -0.31$; $p < 0,02$) et nous avons montré que les enfants les plus sévèrement carencés répondaient aux critères « probables » du syndrome d'impatiences des jambes (67 %) ou aux critères « possibles » de ce syndrome (22 %), en accord avec les critères internationaux du SJSR chez l'enfant (Tableau 3).

La donnée principale de cette étude restait la découverte d'une carence martiale sévère (ferritine < 15 µg/L) chez 23 % de ces enfants sans anémie. Cette carence martiale retrouvée chez les enfants présentant un TDAH semble importante. Elle semble s'accorder avec la présence d'un SJSR, lequel compliquerait le tableau clinique classique par la présence de symptômes vespéraux, voire nocturnes. Un corpus d'éléments d'ordre physiopathologique suggère l'existence d'une dysfonction dopaminergique centrale commune (Kotagal et Silver, 2004) entre ces deux pathologies.

Conclusion

La lecture de la littérature sur carence martiale et son implication sur la neurobiologie du comportement et de la cognition, justifie l'intérêt de mettre en lumière l'implication du métabolisme du fer dans la physiopathologie du TDAH.

L'inventaire des publications met notamment l'accent sur l'importance du fer dans la neurophysiopathologie des maladies neurodégénératives et certains « comportements neurologiques » (Konofal et al., 2004).

Tableau 3 - Critères diagnostic du SJSR chez l'enfant (d'après Allen et al., 2003)

1. l'enfant doit répondre aux 4 critères du SJSR de l'adulte :
 - a) Envie irrésistible de bouger les extrémités, souvent associée à des troubles sensitifs désagréables
 - b) Agitation motrice
 - c) Aggravation des troubles au repos et amélioration au moins passagère en période d'activité
 - d) Aggravation des troubles le soir et la nuit
 ET
 2. doit évoquer (avec ses propres mots) la notion de « devoir bouger », ou encore d'avoir « les fourmis dans les jambes »
- OU
1. répondre aux 4 critères du SJSR de l'adulte
 - ET
 2. répondre au moins à deux des trois symptômes facultatifs suivants :
 - a) Troubles du sommeil anormal pour l'âge développemental
 - b) Histoire familiale positive de syndrome des jambes sans repos
 - c) Mouvements périodiques des jambes avec index > 5

Bibliographie

- Allen R.P., Earley C.J., Barker P.B., Magnetic resonance imaging shows reduced brain iron: implications for patients with the restless legs syndrome. *Sleep* 2000;23:A131.
- Allen R.P., Earley C.J., Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J. Clin Neurophysiol* 2001; 18(2):128-47.
- Allen R.P., Barker P.B., Wehr F., Song H.K., Earley C.J., MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 23;56(2):263-5.
- American Sleep Disorders Association. International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual, Rochester, M.N.: American Sleep Disorders Association, 1997.
- Aul E.A., Davis B.J., Rodnitzky R.L., The importance of normal serum iron studies in the assessment of restless legs syndrome. *Neurology* 1998;51(3):912.
- Beard J.L., Erikson K.M., Jones B.C., Neurobehavioral analysis of developmental iron deficiency in rats. *Behav Brain Res.* 2002; 21;134(1-2):517-24.
- Biederman J., Spencer T., Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46, 9 :1234-42.
- Chervin R.D., Archbold K.H., Dillon J.E., Pituch K.J., Panahi P., Dahl R.E., Guilleminault C., Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements. *Sleep* 2002 15;25(2):213-8.
- Corkum P., Tannock R., Moldofsky H., Hogg-Johnson S., Humphries T., Actigraphy and parental ratings of sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Sleep* 2001; 3: 303-12.
- Corkum P., Tannock R., Moldofsky H., Sleep disturbances in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 6: 637-46.
- Earley C.J., Connor J.R., Beard J.L., Malecki E.A., Epstein D.K., Allen R.P., Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54: 1698-1700.
- Ekbom K.A., Restless legs syndrome. *Neurology* 1969;10:868-873.
- Erikson K.M., Jones B.C., Hess E.J., Zhang Q., Beard J.L., Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001; 69(3-4):409-18.
- Floor E. Iron as a vulnerability factor in nigrostriatal degeneration in aging and Parkinson's disease. *Cell Mol Biol* 2000;46(4):709-720.
- Greenhill L.L., Puig-Antich J., Goetz R., Hanlon C., Sleep architecture and REM sleep measure in prepubertal children with attention deficit disorder with hyperactivity. *Sleep* 1983; 6: 91-101.
- Gruber R., Sadeh A., Raviv A., Instability of sleep patterns in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39(4):495-501.
- Haig J.R., Schroeder C.S., Schroeder S.R., Effects of methylphenidate on hyperactive children's sleep. *Psychopharmacologia* 1974; 37: 185-8.
- Koeppe A.H., The history of iron in the brain. *J Neurol Sci.* 1995; 134 Suppl:1-9.
- Konofal E., M. Lecendreux, M.C. Mouroen-Siméoni, Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a restatement on sleep studies. *Ann Méd Psychol* 2002; 160: 105-107.
- Konofal E., M. Lecendreux, M.P. Bouvard and M.C. Mouroen-Siméoni, High levels of nocturnal activity in children with ADHD: a video analysis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55, 2 : 97-103.
- Krieger J., Schröder C. Iron, brain and restless legs syndrome. *Sleep Med Rev.* 2001; 5, 4: 277-86.
- Lecendreux M., Konofal E., Bouvard M., Falissard B., Mouroen-Simeoni M.C., Sleep and alertness in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2000; 41, 6: 803-12.
- Lozoff B., Behavioural alterations in iron deficiency. *Adv Pediatr* 1989; 6: 331-59.
- Marder K., Logroscino G., Tang M.X., Graziano J., Cote L., Louis E., Alfaro B., Mejia H., Slavkovich V., Mayeux R., Systemic iron metabolism and mortality from Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50, 4:1138-40.
- Nahas A.D., Krynicki V., Effects of methylphenidate on sleep stages and ultradian rhythms in hyperactive children. *J Nerv Ment Dis* 1977; 164: 66-9.
- Norlander N.B., Therapy in restless legs. *Acta Med Scand* 1953;145:453-457.
- O'Keefe S.T., Gavin K., Lavan J.N., Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994;23(3):200-203.
- Picchiatti D.L., England S.J., Walters A.S., et al. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998;13(12):588-594
- Picchiatti D.L., Walters A.S., Moderate to severe periodic limb movement disorder in childhood and adolescence. *Sleep* 1999;22(3):297- 300.
- Picchiatti D.L., Underwood D.J., Farris W.A., Walters A.S., Shah M.M., Dahl R.E., Trubnick L.J., Bertocci M.A., Wagner M., Hening W.A., Further studies on periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Mov Disord* 1999; 14: 1000-7.
- Porrino L.J., Rapoport J.L., Behar D., Sceery W., Ismond D., Bunney W.E., A naturalistic assessment of the motor activity of hyperactive boys. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 681-7.
- Ramos Platon M.J.R., Vela Bueno A., Espinar Sierra J., Kales S., Hypnopolygraphic alterations in attention deficit disorder (ADD) children. *Intern J Neurosci* 1990; 53: 87-101.
- Scarano V., de Cristofaro T., De Michele G., Salvatore E., De Biase I., Monticelli A., Filla A., Cocozza S., Serum transferrin receptor levels in Friedreich's and other degenerative ataxias. *Neurology* 2001 ; 10, 57, 1: 159-60.
- Sever Y., Ashkenazi A., Tyano S., Weizman A., Iron treatment in children with attention deficit hyperactivity disorder. A preliminary report. *Neuropsychobiology.* 1997; 35(4):178-80.
- Sheldon S.H., Spire J.P., Levy H.B., editors. *Pediatric sleep disorders Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1992. M.H. Sleep Medicine* (3) 2002; 127-132.
- Simmons J.H., Low normal ferritin levels as a marker of patients with RLS who may respond to iron therapy: a re-evaluation of the normal range of ferritin. *Sleep* 2000; 23: A106.
- Spencer T., Biederman J., Wilens T., Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2000; 9(1):77-97.
- Sun E.R., Chen C.A., Ho G., Earley C.J., Allen R.P., Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 21: 371-7.
- Thomas J., Willems G., *Troubles de l'attention, impulsivité et hyperactivité chez l'enfant.* Paris, Masson; 1997.
- Tirosh E., Sadeh A., Munvez R., Lavie P., Effects of methylphenidate on sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder: An activity monitor study. *Am J Dis Child* 1993; 147: 1313-15.
- Walters A.S., Picchiatti D.L., Ehrenberg B.L., Wagner M.L., Restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol* 1994;11(3): 241-245.
- Walters A.S., Mandelbaum D.E., Lewin D.S., Kugler S., England S.J., Miller M., Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD. Dopaminergic Therapy Study Group. *Pediatr Neurol.* 2000; 22(3):182-6.
- Youdim M.B., Shachar D., Yehuda S. Putative biological mechanisms of the effect of iron deficiency on brain biochemistry and behavior. *Am J Clin Nutr* 1989;50 (3 Suppl): 607-615.
- Youdim M.B., Yehuda S., The neurochemical basis of cognitive deficits induced by brain iron deficiency: involvement of dopamine-opiate system. *Cell Mol Biol* 2000;46(3):491-500.
- Youdim M.B., Iron deficiency effects on brain function. *Public Health Rev.* 2000; 28 (1-4):83-8.

La dernière classification internationale des troubles du sommeil (ICSD2) : quels changements pour les troubles respiratoires au cours du sommeil ?

M.F. Vecchierini. Laboratoire du sommeil. Hôpital Bichat. 46, rue H. Huchard. 75722 Paris Cedex 18.

Publiée en 2005, la dernière classification internationale des troubles du sommeil (ICSD2) remplace les éditions de 1990 et 1997 (ICSD1).

Tout en gardant les mêmes buts généraux, l'ICSD2 a introduit des modifications de conception et de structure qui changent de façon importante la classification.

Les buts généraux de la classification sont de décrire les troubles du sommeil et de la veille à partir de données scientifiques ou, à défaut d'évidence clinique, de présenter ces troubles selon une structure rationnelle et scientifiquement valide et de rendre ces troubles aussi compatibles que possible avec l'ICD-9 et l'ICD-10.

Les changements de structure entre l'ICSD1 et l'ICSD2 sont nombreux et certains aboutissent à modifier notablement le plan d'ensemble de l'ouvrage.

- 1/ L'ICSD2 n'est plus un système axial (les 3 axes de l'ICSD1 ont disparu) et elle ne s'intéresse qu'au diagnostic des troubles du sommeil.
- 2/ L'ICSD2 ne propose plus de listes de procédures, habituellement utilisées pour le diagnostic des troubles du sommeil.
- 3/ Pour chaque trouble du sommeil une liste unique de critères est décrite, sans retenir de critères minimaux... Ceci signifie que les critères listés pour chaque trouble doivent être présents pour affirmer le diagnostic.
- 4/ L'ICSD2 ne décrit plus de critères de sévérité.
- 5/ De plus, la séparation en « dyssomnies intrinsèques » et « dyssomnies extrinsèques » a été abandonnée et les troubles du sommeil sont maintenant répertoriés en 8 catégories distinctes, plus proches de la façon de penser du clinicien.
- 6/ Enfin, les troubles du sommeil secondaires à des maladies mentales, neurologiques ou autres maladies médicales ne sont plus inclus dans l'ICSD2. Ils sont considérés comme

des symptômes de la maladie causale et sont listés dans un des 2 appendices de la classification.

Classification d'ensemble

Les **8 catégories de troubles du sommeil** sont :

- les **insomnies**,
- les **troubles respiratoires au cours du sommeil**,
- les **hypersomnies d'origine centrale**,
- les **troubles du rythme circadien**,
- les **parasomnies**,
- les **troubles du mouvement au cours du sommeil**,
- **symptômes isolés**,
- **variantes de signes normaux ou signes de signification inconnue** (courts et longs dormeurs, ronflement, somniloquie, myoclonies d'endormissement... font partie de ce 7^{ème} groupe)
- et les **autres troubles du sommeil**.

La classification se termine par **2 appendices** : dans l'**appendice A**, il s'agit de troubles du sommeil associés à des conditions qui pourraient être classifiées ailleurs (insomnie fatale familiale, fibromyalgie, épilepsie du sommeil, céphalées du sommeil, reflux gastro-œsophagien et sommeil, ischémie coronarienne et sommeil, trouble de la déglutition, laryngospasme au cours du sommeil), et dans l'**appendice B** sont classés les troubles psychiatriques et comportementaux souvent rencontrés dans le diagnostic différentiel des troubles du sommeil (troubles de l'humeur, troubles anxieux, état de stress post-traumatique, troubles somatoformes, schizophrénie et autres troubles psychotiques, retard mental, hyperactivité ± troubles de l'attention, désordres de la personnalité...).

Dans cet article que l'on m'a demandé de faire bref, nous n'envisagerons que le chapitre des troubles respiratoires au cours du sommeil, chez l'adulte, en insistant sur les changements les plus importants en rapport avec les définitions, les signes principaux et

accessoires et les critères diagnostiques de chaque pathologie respiratoire, par rapport à l'ICSD1.

Les troubles du sommeil chez l'enfant seront abordés ultérieurement.

Les troubles respiratoires au cours du sommeil

Dans l'ICSD1, **3 entités** étaient individualisées dans les troubles intrinsèques du sommeil :

- le **syndrome d'apnées obstructives**,
- le **syndrome d'apnées centrales**,
- et le **syndrome d'hypoventilation alvéolaire central** ;

d'autres troubles comme le syndrome d'ondine était décrit dans les parasomnies, les troubles respiratoires de la maladie pulmonaire obstructive chronique et de l'asthme étaient classés parmi les troubles du sommeil associés à d'autres pathologies médicales.

L'ICSD2 reprend toutes ces rubriques mais a le mérite de les regrouper dans un chapitre unique et de décrire d'autres troubles respiratoires.

Cette dernière classification est plus homogène et claire même si par certains aspects elle peut paraître un peu trop détaillée.

Ainsi, ce chapitre indépendant de l'ICSD2 sur les troubles respiratoires au cours du sommeil est étoffé et très modifié.

Les troubles respiratoires sont classés en **5 catégories** :

- les **syndromes d'apnées centrales**,
- les **syndromes d'apnées obstructives**,
- les **syndromes d'hypoventilation/hypoxémie idiopathique ou congénital**,
- les **syndromes d'hypoventilation/hypoxémie secondaires à une cause médicale**
- et les **troubles respiratoires non spécifiés**.

Chaque catégorie de troubles a des signes principaux et des critères diagnostiques que nous rappellerons, en sachant que le dernier critère diagnostique est toujours le même « le trouble n'est pas mieux expliqué par un autre trouble du sommeil, par une affection médicale ou neurologique, par la prise de médicaments ou de substances ».

I. La rubrique consacrée aux syndromes d'apnées centrales du sommeil est elle-même divisée en 6 parties, selon que la forme est idiopathique ou secondaire à une pathologie ou à une cause environnementale.

Le syndrome d'apnées centrales du sommeil primaire ou idiopathique à l'exclusion de la respiration périodique et de celle de Cheyne Stokes.

La survenue répétée des apnées de type central peut s'accompagner d'une fragmentation du sommeil avec plainte d'insomnie ou de somnolence diurne excessive (SDE). La PaCO₂ de veille est souvent basse (< 40 mm Hg).

Les critères diagnostiques sont :

- le malade doit se plaindre soit de SDE, soit d'éveils fréquents pendant le sommeil ou d'insomnie, soit d'éveils avec sensation de souffle court ;
- la polysomnographie montre 5 apnées ou plus/heure de sommeil ;
- pas d'autre explication au trouble...

La respiration de type Cheyne Stokes définit par la survenue récurrente d'apnées et/ou d'hypopnées alternant avec des passages d'hyperpnée au cours desquels le volume courant augmente et diminue graduellement selon un pattern crescendo-decrescendo.

Les apnées s'accompagnent de pics de désaturation en O₂ et ceci associé à l'effort de reprise respiratoire peut entraîner une fragmentation du sommeil avec des éveils et des changements de stades fréquents.

Les critères diagnostiques sont :

- la polysomnographie objective au moins 10 apnées/hypopnées centrales par heure de sommeil avec des hypopnées ayant un pattern du volume courant crescendo-decrescendo accompagné d'éveils fréquents ou de modifications de la structure du sommeil (bien que non indispensable au diagnostic le malade rapporte souvent une SDE, des éveils nocturnes fréquents, une plainte d'insomnie ou des éveils par manque de respiration) ;
- ce trouble du sommeil survient en même temps qu'un trouble médical sévère, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral ou insuffisance rénale ;
- ...

La respiration périodique en haute altitude (à l'exclusion du Cheyne Stokes et différent du mal chronique des montagnes). Il s'agit de la survenue de périodes cycliques d'apnées et d'hypopnées centrales. Ce pattern respiratoire est rencontré quand on s'élève en altitude, à partir de 7 000 m chez tous les sujets ; parfois à des altitudes inférieures dès 5 000 m chez certains.

Les critères diagnostiques sont simples :

- ascension récente à une altitude d'au moins 4 000 m ;
- la polysomnographie montre des apnées récurrentes centrales, surtout en sommeil lent, avec une fréquence > 5/heure. La durée du cycle est de 12 à 34 secondes.

Ce mode de respiration est une adaptation physiologique à l'altitude, il n'y a donc pas de nombre d'apnées normal ou anormal. Souvent des éveils fréquents pendant la nuit et une sensation de fatigue sont présents, sans être des critères diagnostiques.

Syndrome d'apnées centrales dû à des conditions médicales sans respiration de Cheyne Stokes.

Ce sont le plus souvent des apnées centrales secondaires à des lésions du tronc cérébral, accidents vasculaires ou lésion démyélinisante, néoplasique, dégénérative ou traumatique... parfois trouble cardiaque ou rénal.

Syndrome d'apnées centrales du sommeil secondaire à la prise de drogue ou de substance.

L'usage des opioïdes à longue durée d'action, telle la méthadone mais aussi la prise de morphine ou d'opioïdes engendre des troubles respiratoires pouvant réaliser une respiration périodique ou des troubles de nature obstructive ; le tableau est souvent complexe du fait de la prise habituelle simultanée de plusieurs drogues.

Les critères diagnostiques sont :

- le malade a pris régulièrement un opioïde à longue durée d'action pendant au moins 2 mois ;
- la polysomnographie montre un index d'apnées d'au moins 5/heure de sommeil ou une respiration périodique (au moins 10 apnées- hypopnées centrales avec une hyperpnée montrant un pattern crescendo-decrescendo du volume courant, avec de fréquents éveils et modifications de la structure du sommeil) ;
- ...

II. Les syndromes d'apnées obstructives du sommeil sont séparés en 2 parties, une pour l'adulte et une pour l'enfant.

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) de l'adulte encore dénommé apnées du sommeil, syndrome d'apnées ou apnées obstructives ou syndrome

d'hypopnées du sommeil ou apnées mixtes ou encore obstruction des voies aériennes supérieures. Le syndrome d'augmentation des résistances des voies aériennes supérieures n'est pas individualisé mais est intégré au SAOS car sa physiopathologie ne diffère pas sensiblement de celle du SAOS. En revanche, contrairement à ce que disait l'ICSD1, les termes de syndrome de Pickwick et de syndrome d'obésité/ hypoventilation sont des synonymes à éviter du fait qu'ils se réfèrent en première intention à une hypoventilation centrale. Les signes principaux et associés n'ont pas changé mais sont exprimés de façon plus concise dans l'ICSD2.

Les critères diagnostiques sont :

- le malade se plaint d'épisodes de sommeil dans la journée, de SDE, d'un sommeil non restaurateur, de fatigue, d'insomnie ou le malade se réveille sans respiration, en haletant, en étouffant ou le partenaire de lit rapporte des ronflements sonores, des interruptions de la respiration ou les 2 ;
- la polysomnographie montre au moins 5 événements respiratoires/ heure de sommeil (apnée, hypopnée ou efforts respiratoires avec micro éveils) et apporte la preuve d'un effort respiratoire pendant au moins une partie des événements respiratoires (les efforts respiratoires avec éveil sont le mieux mis en évidence avec une sonde œsophagienne) ;
- le trouble n'est pas mieux expliqué par une autre pathologie...

Ou bien le diagnostic repose sur **2 critères** seulement :

- la polysomnographie met en évidence au moins 15 événements respiratoires par heure de sommeil et la présence d'un effort respiratoire pendant la totalité ou une partie des événements respiratoires ;
- le trouble n'est pas mieux expliqué...

III. Les syndromes d'hypoventilation/hypoxémie au cours du sommeil.

Il s'agit d'un sous chapitre très détaillé dans lequel sont abordés des syndromes qui étaient dispersés dans l'ICSD1 ou que cette classification ne mentionnait pas. Ainsi, dans l'ICSD2, sont décrits 5 ensembles pathologiques.

L'hypoventilation alvéolaire, non obstructive, idiopathique au cours du sommeil qui était déjà décrite dans l'ICSD1. Parmi les termes synonymes, celui de syndrome d'hypoventilation alvéolaire est le meilleur ; les signes principaux et accessoires sont les mêmes que ceux décrits dans l'ICSD1.

Les critères diagnostiques sont cependant simplifiés :

- a) la polysomnographie met en évidence des épisodes d'hypoventilation de plus de 10 secondes associés à des désaturations en O₂ et à des éveils fréquents eux-mêmes secondaires aux troubles respiratoires ou à une bradycardie/tachycardie (les malades rapportent souvent une SDE, des éveils fréquents ou des plaintes d'insomnie. Ces signes fréquents ne sont pas obligatoires pour le diagnostic.) ;
- b) il n'y a pas de maladie pulmonaire, de malformation squelettique, de pathologie neuro-musculaire susceptibles d'altérer la fonction ventilatoire ;
- c) pas d'autre maladie... susceptible de mieux expliquer ce syndrome.

Le syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénital était également décrit dans l'ICSD1 mais était curieusement intégré dans le chapitre des parasomnies, sous-chapitre « Autres parasomnies ». En France ce syndrome est mieux connu sous la dénomination de syndrome d'Ondine, terminologie qui est déconseillée dans l'ICSD2 du fait de sa connotation péjorative. Les signes sont toujours les mêmes causés par une perte du contrôle central automatique de la respiration surtout au cours du sommeil mais parfois aussi dans la veille, en l'absence de maladie pulmonaire ou d'atteinte des muscles respiratoires, débutant à la naissance ou tôt dans la vie. Le syndrome d'Ondine est parfois associé à un syndrome d'Hirschprung, à des anomalies du SNA ou à des tumeurs du SNP (mutations génétiques).

Les critères diagnostiques sont :

- a) périodes d'hypoventilation, de cyanose ou d'apnées à début périnatal, pendant le sommeil ;
- b) l'hypoventilation est plus importante pendant le sommeil que pendant la veille ;
- c) la réponse ventilatoire à l'hypoxie ou à l'hypercapnie est diminuée ou absente ;
- d) l'enregistrement polysomnographique montre des hypercapnies et des hypoxies sévères, le plus souvent sans apnée ;
- e) pas de meilleure explication pour le diagnostic...

Puis sont décrites trois pathologies d'hypoventilation/hypoxémie au cours du sommeil secondaires à des pathologies médicales.

L'hypoventilation/hypoxémie au cours du sommeil due à une pathologie du parenchyme pulmonaire ou à une pathologie vasculaire, encore dénommée hypoventilation alvéolaire secondaire ou hypoxémie nocturne excessive...

Il s'agit donc de l'association d'une hypoxémie significative au cours du sommeil et d'une maladie du parenchyme pulmonaire (diagnostiquée sur les épreuves fonctionnelles respiratoires et le bilan radiologique) ou d'une pathologie vasculaire pulmonaire (diagnostiquée par échographie, cathétérisme de l'artère pulmonaire ou bilan biologique) ; il peut s'agir d'une maladie interstitielle pulmonaire, d'une forme idiopathique ou secondaire d'hypertension pulmonaire, d'une anémie de la thalassémie ou autres hémoglobinopathies. À noter que l'hypoxémie est soutenue en l'absence d'apnées, d'hypopnées, de limitations de débit ou de ronflement.

Les critères diagnostiques sont :

- a) une maladie du parenchyme pulmonaire ou une maladie vasculaire pulmonaire est diagnostiquée et est très vraisemblablement la cause de l'hypoxémie ;
- b) la polysomnographie ou l'enregistrement des gaz sanguins artériels pendant le sommeil montre : (1) soit une SpO₂ inférieure à 90 % pendant plus de 5 mn avec un nadir de 85 % ou inférieur, (2) soit plus de 30 % du temps de sommeil avec une SpO₂ inférieure à 90 %, (3) soit une valeur de PaCO₂ anormalement élevée ou augmentée de façon disproportionnée par rapport à sa valeur de veille ;
- c) pas d'autre explication...

L'hypoventilation/hypoxémie au cours du sommeil secondaire à une obstruction des voies aériennes inférieures.

Cette entité n'était pas décrite dans la précédente classification. Elle est caractérisée par une obstruction ou une augmentation de la résistance au passage de l'air au-dessous du larynx entraînant une distribution inhomogène de la ventilation avec des zones pulmonaires hypoventilées et des zones normalement ou hyperventilées. La broncho-pneumopathie chronique obstructive, la bronchite chronique et l'emphysème font partie de ces pathologies qui réalisent une obstruction incomplètement réversible des voies aériennes inférieures. L'hypoxémie ainsi créée peut favoriser la survenue d'une HTA pulmonaire et de troubles neuro-cognitifs.

Les critères diagnostiques sont ceux décrits dans l'hypoventilation/hypoxémie secondaire à une pathologie du parenchyme pulmonaire sauf le critère a) qui doit apporter la preuve d'une maladie obstructive des voies aériennes basses ; le rapport volume expiratoire maximal obtenu en 1 seconde/capacité vitale maximale a une valeur inférieure à

70 % de la valeur normalement attendue compte tenu des résultats de l'exploration de la fonction pulmonaire. Cette pathologie est la cause principale de l'hypoxémie nocturne.

L'hypoventilation/hypoxémie au cours du sommeil secondaire à des pathologies neuro-musculaires ou de la paroi thoracique.

C'est une hypoventilation secondaire ou syndrome obésité-ventilation. Le terme de syndrome de Pickwick est à éviter car associé seulement à l'obésité. Ces affections se comportent comme « une pompe ventilatoire anormale » incapable de maintenir la PaCO₂ au-dessous de 45 mm Hg, du fait d'une perte de la force de contraction des muscles respiratoires (intercostaux, diaphragme et muscles accessoires) ou du fait d'une déformation anatomique de la paroi de la cage thoracique qui altère le fonctionnement des muscles ventilatoires et réduit leur efficacité. L'obésité est un facteur prédisposant et l'existence d'un SAOS associé, un facteur aggravant.

Les critères diagnostiques sont :

- a) une pathologie neuro-musculaire ou une déformation de la cage thoracique est présente et est la cause principale de l'hypoxémie ;
- b) la polysomnographie ou l'enregistrement de la valeur des gaz artériels montre : (1) soit une SpO₂ au cours du sommeil de moins de 90 % pendant plus de 5 minutes avec un nadir de 85 % ou moins, (2) soit une SpO₂ < 90 % pendant plus de 30 % du temps de sommeil, (3) soit une PaCO₂ au cours du sommeil anormalement élevée ou proportionnellement trop élevée compte tenu des niveaux observés pendant la veille ;
- c) pas d'autre explication...

Conclusions

Cet article essaie de résumer le plan de la nouvelle classification, en insistant sur les principes généraux qui ont conduit à son élaboration et qui la différencient des premières classifications. Cette classification est dans son ensemble plus proche du raisonnement du clinicien, elle est plus précise et les critères diagnostiques sont énoncés avec plus de clarté.

Espérons que l'ICSD2 aide les praticiens à mieux diagnostiquer les pathologies du sommeil et à mieux les répertorier permettant de constituer plus facilement et avec plus d'exactitude des bases de données.

LES CENTRES AGRÉÉS

- **Service des Maladies Respiratoires - Secteur Respiration Sommeil**
(Dr R. Poirier, Dr K. Benlakhel, Dr Y. Leprince, Dr J. Le Treut, Dr P. Jacqueme)
Centre Hospitalier Général d'Aix-en-Provence
13616 Aix-en-Provence
☎ 04 42 33 50 67
- **Laboratoire du Sommeil**
(Dr E. Mullens)
Fondation du Bon Sauveur d'Alby
1, rue Lavazière - BP 94
81003 Albi Cedex
☎ 05 63 54 21 48
- **Unité de Sommeil du Centre Hospitalier Intercommunal Annemasse-Bonneville**
(Dr Chatellain, Dr Van Huffel)
17, rue du Jura
74107 Annemasse Ambilly
☎ 04 50 87 40 27
- **Clinique du Sommeil**
(Pr J. Paty, Dr P. Philip)
Hôpital Pellegrin
CHU de Bordeaux
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux
☎ 05 56 79 55 10
- **Centre du Sommeil**
(Dr O. Costes)
Polyclinique du Tondu
151, rue du Tondu
33082 Bordeaux Cedex
☎ 05 56 00 26 26
- **Unité de Sommeil de l'Hôpital de Belfort**
(Dr I. Guy, Dr Louis)
Centre Hospitalier de Belfort-Montbéliard
Site de Belfort
14, rue de Mulhouse - BP 499
90016 Belfort Cedex
☎ 03 84 57 40 86
- **Pathologies et Explorations du Sommeil**
(Dr M. Bataillard, Dr J. Charbonneau)
Centre Hospitalier de Belfort-Montbéliard
C.H.I.C. Belfort-Montbéliard
25209 Montbéliard Cedex
☎ 03 81 91 61 71
- **Service d'Explorations Fonctionnelles Multidisciplinaires**
(Dr A. Foucher, Dr C. Planes)
Hôpital Ambroise Paré
9, avenue Charles de Gaulle
92104 Boulogne Cedex
☎ 01 49 09 57 14
- **Service d'Explorations Fonctionnelles Neurologiques**
(Pr D. Mabin, Dr S. Esnault-Lavandier)
Hôpital Morvan
29285 Brest Cedex
☎ 02 98 22 33 33
- **Laboratoire d'EEG et de Sommeil de la Clinique Saint-Rémy**
(Dr J.L. Deliry)
31, Charles Dodille
71100 Chalon-sur-Saône
☎ 03 85 92 38 99
- **Laboratoire d'Exploration du Sommeil**
(Pr P. Escourrou, Dr S. Royant-Parola, Dr H. Nédelcoux)
Hôpital Antoine Bécère
157, avenue de la Porte de Trévoux
92141 Clamart Cedex
☎ 01 45 37 46 40
- **Service E.E.G. Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux**
(Dr P. Beudin)
C.H.U. de Clermont-Ferrand
63003 Clermont-Ferrand
☎ 04 73 31 60 36
- **Fédération des Explorations des Pathologies de la Veille et du Sommeil**
(Dr F. Martin, Dr T. Husein, Dr Roos Weil)
Centre Hospitalier de Compiègne
8, avenue Henri Adnot - BP 29
60321 Compiègne Cedex
☎ 03 44 23 65 49
- **Service d'Explorations Fonctionnelles**
(Dr F. Goldenberg, Dr M.P. d'Ortho, Dr X. Drouot)
Hôpital Henri-Mondor
51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny - 94010 Créteil
☎ 01 49 81 26 96
- **Laboratoire d'Exploration du Système Nerveux**
(Dr M. Lemesle, Pr Ph. Giroud, Dr P. Soissot)
Hôpital général
3, rue du Fg Raines - BP 1519
21033 Dijon Cedex
☎ 03 80 29 37 53
- **Laboratoire de Sommeil du CHS La Chartreuse**
(Dr R. Didi, Dr J.C. Girod, Dr N. Huby, Dr L. Nicolleanu)
1, bd Chanoine Kir - BP 1514
21033 Dijon Cedex
☎ 03 80 42 49 66
- **Service de Réanimation Médicale**
(Pr P. Gajdos, Pr F. Lofaso, Dr M.A. Quera-Salva)
Hôpital Raymond Poincaré
104, boulevard Raymond Poincaré
92380 Garches
☎ 01 47 10 77 81
- **Laboratoire de Neurophysiologie-Pavillon de Neurologie**
(Pr C. Feuerstein, Pr P. Levy, Dr J.L. Pepin)
Hôpital Albert Michallon
BP 217 X
38043 Grenoble Cedex 9
☎ 04 76 76 55 18
- **Service de Broncho-Pneumologie**
(Dr M. Desjobert)
Centre Hospitalier Général de Laval
Rue du Haut Rocher
53015 Laval
☎ 02 43 66 50 00
- **Unité des Troubles de la Veille et du Sommeil**
(Pr P. Derambure, Dr C. Monaca)
Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille
Hôpital B
59037 Lille Cedex
☎ 03 20 44 59 62
- **Centre d'Étude Régionale du Sommeil**
(Dr Ph. Tapie)
C.H.U. Dupuytren
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex
☎ 05 55 05 61 23
- **Unité d'Hypnologie**
(Dr H. Bastuji)
Service de Neurologie Fonctionnelle et d'Épileptologie
Hôpital Neurologique
59, boulevard Pinel
69677 Bron Cedex
☎ 04 72 35 71 68
- **Centre du Sommeil AP-HM**
(Dr M. Rey, Dr F. Philip-Joet)
Centre Hospitalier et Universitaire la Timone
264, rue Saint-Pierre
13385 Marseille Cedex
☎ 04 91 38 58 33
- **Unité de Sommeil**
(Dr M. Maillet-Vioud, Dr Escailas)
Centre Hospitalier de Montluçon
18, avenue du 8 mai 1945
03113 Montluçon Cedex
☎ 04 70 02 30 90

- **Service de Neurologie B**
(Dr Y. Dauvilliers, Dr B. Carlander)
Hôpital Gui de Chauliac
4, avenue Bertin Sans
34295 Montpellier Cedex 5
☎ 04 67 33 72 40
- **Centre de Sommeil**
(Dr B. Nogues)
Service de pneumologie
Hôpital Laennec
44093 Nantes
☎ 02 40 16 54 87
- **Fédération du Sommeil**
(Dr Firly, Dr Tamisier,
(Pneumologie, Pr Blaive),
Dr Kohl (Psychiatrie, Pr Pringuey),
Dr Suisse (EFSN, Pr Dolisi))
30, ave de la voie Romaine - BP 69
06002 Nice Cedex 1
☎ 04 92 03 85 93
- **Unité d'Exploration du Sommeil**
(Dr P. Guichard, Dr M.C. Cazé)
Service de Neurophysiologie
Clinique - Centre Hospitalier
79021 Niort
☎ 05 49 78 31 47
- **Centre de Sommeil**
(Dr D. Léger)
Hôtel Dieu de Paris
1, place du Parvis Notre-Dame
75181 Paris Cedex 04
☎ 01 42 34 82 43
- **Unité du Sommeil**
(Dr V. Viot-Blanc)
Explorations Fonctionnelles
Physiologiques - Hôpital Lariboisière
2, rue Ambroise Paré
75010 Paris
☎ 01 49 95 80 76
- **Fédération des Pathologies
du Sommeil**
(Dr I. Arnulf, Dr E. Frija-Orvoen,
Dr E. Konofal, Dr M. Minz,
Dr A. Brion, Dr Pottier)
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
47, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris Cedex 13
☎ 01 42 17 69 04
- **Service de Neurologie -
Explorations Fonctionnelles**
(Dr M.F. Monge-Strauss)
Fondation A. de Rothschild
25, rue Manin
75940 Paris Cedex 19
☎ 01 48 03 68 53
- **Unité des Troubles du Sommeil et
de la Vigilance-Épilepsie (U.T.S.V.E.)**
(Dr A. Dakar, Dr M. Benichou,
Dr L. Philippe)
Centre Hospitalier de Pau
4, boulevard Hauterive
64046 Pau Université Cedex
☎ 05 59 92 49 73
- **Unité de Sommeil Pédiatrique**
(Dr P. Franco, Dr L. Kocher)
Hôpital Debrousse
9, rue Soeur Bouvier
69005 Lyon
☎ 04 72 38 56 37
- **Centre du Sommeil
Neurophysiologie Clinique**
(Pr J. Paquereau, Pr J.C. Meurice,
Pr J.P. Neau, Dr J.J. Chavagnat)
C.H.U de Poitiers - BP 577
86021 Poitiers Cedex
☎ 05 49 44 43 87
- **Unités d'Explorations Veille Sommeil**
(Dr J.P. Macher, Dr L. Staner,
Dr T. Weiss, Dr R. Carcangiu)
Service de Psychiatrie Générale
27, rue du 4^{ème} R.S.M.
68250 Rouffach
☎ 03 89 78 71 43
- **Unité Exploration de la Pathologie
du Sommeil**
(Pr J.F. Muir, Dr F. Portier)
Service de Pneumologie
C.H.U. de Rouen
Hôpital de Bois Guillaume
76031 Rouen Cedex
☎ 02 32 88 90 20
- **Unité de Pathologie du Sommeil**
(Pr J. Krieger)
Clinique Neurologique
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
67091 Strasbourg Cedex
☎ 03 88 11 63 12
- **Centre de Sommeil de la Clinique
Sainte-Barbe**
(Dr C. Petiau)
29, rue du Faubourg National
67083 Strasbourg Cedex
☎ 03 88 21 70 00
- **Service d'Explorations
Fonctionnelles du Système Nerveux**
(Dr M. Tiberge)
C.H.U. Rangueil
Rue Joseph Poulhes
31054 Toulouse Cedex
☎ 05 61 32 26 98
- **Centre d'Explorations du Sommeil**
(Dr Mateo-Champion)
C.H. Intercommunal Toulon,
La Seyne/Mer - Hôpital Font Pré
1208, avenue Colonel Picot
BP 1412
83056 Toulon Cedex
☎ 04 94 61 60 66
- **Centre de Sommeil**
(Pr A. Autret, Dr B. Lucas)
C.H.U. Tours - Hôpital Bretonneau
2, boulevard Tonnelé
37044 Tours Cedex
☎ 02 47 47 37 23
- **Service de Pathologies de Veille
et de Sommeil**
(Dr J. Dib)
Clinique Claude Bernard
Rue Claude Bernard
57070 Metz
☎ 03 87 39 66 66

BUREAU DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RECHERCHE SUR LE SOMMEIL

Président : Joël Paquereau
Vice-Président : Pierre Philip
Secrétaire Général : Hélène Bastuji
Secrétaire Adjoint : Marc Rey
Trésorier : Jean-Louis Pepin

Site Web SFRMS
<http://www.sfrms.org>

SOMMEIL ET VIGILANCE

Rédacteur en Chef : Xavier Drouot
Mise en Page : Eurographics



VitalAire

Prestataire de santé à domicile



Partout en France

depuis
20 ANS

au service
de **la Vie**

- **Oxygénothérapie**
- **Apnée du sommeil**
- **Ventilation assistée**

▶ N° Indigo 0 825 007 004

(0,15€ TTC/mn)



- **Insulinothérapie par pompe**

▶ N° Indigo 0 820 820 199

(0,12€ TTC/mn)



- **Perfusion à domicile**

▶ N° Indigo 0 825 007 005

(0,15€ TTC/mn)



- **Nutrition artificielle**

▶ N° Indigo 0 825 802 333

(0,15€ TTC/mn)



La division Santé d'Air Liquide, avec ses 6 000 professionnels dans le monde, est notamment présente dans les soins à domicile, les gaz médicaux, l'hygiène médicale, les excipients pharmaceutiques et cosmétiques.

www.vitalaire.fr