

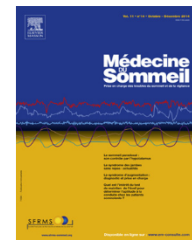


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Republication de : Diagnostic et comorbidités des troubles du rythme veille-sommeil[☆]



Reprint of: *Diagnosis and comorbidities of Circadian Rhythm Sleep Disorders*

**Elisabeth Ruppert^{1,2,*}, Ulker Kilic-Huck^{1,2},
et le Groupe consensus chronobiologie et sommeil de
la Société française de recherche et médecine du
sommeil (SFRMS)³**

¹ Hôpital Civil, centre des troubles du sommeil—CIRCSom, département neurologique, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg, France

² Université de Strasbourg, institut des neurosciences cellulaires et intégratives, CNRS - UPR 3212, 5, rue Blaise-Pascal, 67000 Strasbourg, France

Disponible sur Internet le 6 janvier 2019

Points essentiels Les troubles du rythme circadien veille-sommeil ou TRCVS résultent d'une perturbation de l'horloge endogène (TRCVS intrinsèques) ou d'un défaut d'alignement entre l'horloge endogène et un environnement extérieur imposé (TRCVS extrinsèques). Parmi les TRCVS intrinsèques on distingue le syndrome de retard de phase, le syndrome d'avance de phase, les rythmes veille-sommeil irréguliers et les rythmes différents de 24 heures. Les TRCVS extrinsèques comprennent la désadaptation au travail en horaires décalés ou de nuit, le trouble lié au décalage horaire et le trouble du rythme circadien veille-sommeil non spécifié. Les prévalences exactes des différents TRCVS ne sont pas connues. Certains TRCVS sont particulièrement fréquents, comme le syndrome de retard de phase chez l'adolescent. De manière générale, les TRCVS sont probablement sous diagnostiqués.

Les TRCVS entraînent une insomnie et/ou une somnolence diurne excessive. Il est important d'évoquer une perturbation de l'horloge biologique devant toute plainte d'insomnie et de somnolence. Par ailleurs, les TRCVS peuvent être intriqués aux autres troubles du sommeil. Ainsi, il est primordial de ne pas négliger la composante TRCVS dans la démarche diagnostique et thérapeutique de ces comorbidités.

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.10.016>.

[☆] Cet article est paru initialement dans la revue *La presse médicale* ; nous remercions la rédaction de la revue pour son aimable autorisation de reproduction. Pour citer cet article, utiliser la référence de sa première parution : *La Presse Médicale* 2018;47(11–12P1):969–76.

* Elisabeth Ruppert, Hôpital Civil, centre des troubles du sommeil—CIRCSom, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France.
Adresses e-mail : elisabeth.ruppert@chru-strasbourg.fr, eruppert@unistra.fr (E. Ruppert).

³ Membres du Groupe de consensus chronobiologie et sommeil SFRMS : P. Bourgin, B. Claustrat, F. Duforez, Y. Esquirol, C. Gronfier, U. Kilic-Huck, D. Leger, A. Metlaine, E. Mullens, M.A. Quera-Salva, E. Ruppert, C. Schroeder, J. Taillard.

<https://doi.org/10.1016/j.msom.2018.12.002>

1769-4493/© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

Les TRCVS causent une souffrance cliniquement significative avec des répercussions mentales, physiques ou socioprofessionnelles. Ces troubles sont très fréquemment associés à des comorbidités dont les mieux décrites sont les troubles neurodéveloppementaux, psychiatriques et neurodégénératifs. Concernant les comorbidités neurodéveloppementales, une approche thérapeutique chronobiologique est complémentaire de la prise en charge usuelle. Elle permet de limiter l'impact significatif des TRCVS sur la qualité de vie, le fonctionnement diurne, les interactions sociales et les difficultés neurocognitives de l'enfant. En pathologie psychiatrique, les troubles du sommeil et des rythmes circadiens veille-sommeil représentent un facteur de vulnérabilité, de risque suicidaire, de rechute et de pharmacorésistance. Il est donc important de savoir rechercher un TRCVS associé à une comorbidité psychiatrique. Une approche chronobiologique visant à mieux entraîner le rythme veille-sommeil est complémentaire au traitement habituel. Les troubles du sommeil et des rythmes veille-sommeil peuvent être un signe préclinique en cas de maladie d'Alzheimer ou de maladie de Parkinson. Chez la personne âgée un trouble neurodégénératif débutant peut être associé à un TRCVS exprimé par une plainte de somnolence diurne, de réveils nocturnes et/ou d'irrégularité des rythmes veille-sommeil. Les patients atteints de maladie neurodégénérative sont particulièrement vulnérables à avoir un TRCVS et différentes données suggèrent qu'ils participent à la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Même s'il est évident que le traitement des TRCVS associés aux maladies neurodégénératives fait partie de l'arsenal thérapeutique, il reste incertain à quel point ce traitement peut impacter l'évolution de la maladie sous-jacente.

© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

Key points Circadian rhythm sleep disorders (CRSD) result from a disturbed endogenous clock (intrinsic CRSD) or from a misalignment between the biological clock and an imposed environment (extrinsic CRSD). Among intrinsic CRSD, one distinguishes the delayed sleep-wake phase disorder, the advanced sleep-wake phase disorder, the irregular sleep-wake rhythm disorder and the non-24-hour sleep-wake rhythm disorder. Shift work disorder, jet lag disorder and circadian sleep-wake disorder not otherwise specified are extrinsic CRSD. Prevalences of the different CRSD remain largely unknown. Some CRSD are particularly frequent such as sleep delayed phase syndrome in adolescents. Overall, CRSD are probably under-diagnosed.

CRSD generate insomnia and excessive daytime somnolence. A biological clock dysfunction has to be evoked in case of insomnia or sleepiness. Furthermore, as CRSD can overlap with other sleep disorders, their diagnosis and treatment are essential.

CRSD cause significant mental, physical or socio-professional sufferings. They are frequently associated with comorbidities, mainly neurodevelopmental, psychiatric and neurodegenerative disorders. Regarding neurodevelopmental comorbidities, therapy using a chronobiological approach is complementary to the usual clinical care. It helps to limit the significant impact of CRSD on quality of life, daytime functioning, social interactions and neurocognitive difficulties in the children. In psychiatry, sleep disorders and circadian rhythms sleep-wake disorders are a factor of vulnerability, of suicidal risk, of relapse and pharmacoresistance. Thus, diagnosis of CRSD associated with a psychiatric disorder is of major importance. Treatment using a chronobiological approach reinforcing the entrainment of the sleep-wake cycle is complementary to usual treatments. Sleep disorders and circadian sleep-wake rhythm disorders can be a preclinical sign of Alzheimer's and Parkinson's disease. In the elderly, a beginning neurodegenerative disorder can be associated with a CRSD and complaints of sleepiness, nocturnal awakenings and/or irregular sleep-wake cycles. Patients affected by neurodegenerative disorders are particularly vulnerable for having CRSD. Data from different studies suggest that CRSD participate in pathophysiology of Alzheimer's disease. Even though treatment of CRSD associated with neurodegenerative disorders is entirely part of the treatment strategy, it remains uncertain to which extend this treatment may impact disease progression.

© 2018 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Les troubles du rythme circadien veille-sommeil ou TRCVS, sont également appelés CRSD pour Circadian Rhythm Sleep Disorders. Ils résultent d'une perturbation de l'horloge endogène ou de sa synchronisation avec l'environnement.

Nous proposons une démarche diagnostique basée essentiellement sur la classification internationale des pathologies du sommeil (ICSD—III), classification très utilisée et disposant d'une traduction officielle en français réalisée par la SFRMS [1]. Les TRCVS font également partie de la classification DSM5 qui reprend les principes de la classification de l'ICSD—III concernant les TRCVS [2].

Les prévalences exactes des différents TRCVS ne sont pas connues. Certains TRCVS sont particulièrement fréquents, notamment dans des populations identifiées à risque, tel le syndrome de retard de phase chez l'adolescent. D'autres TRCVS sont peu fréquents comme par exemple le rythme différent de 24 heures. De manière générale, les TRCVS sont probablement sous diagnostiqués.

Le diagnostic des TRCVS

Le diagnostic des TRCVS repose sur des critères diagnostiques communs aux différents TRCVS, ainsi que sur des critères spécifiques à chaque TRCVS.

Les critères diagnostiques communs aux TRCVS

Des critères diagnostiques communs s'appliquent aux différents sous-types de TRCVS, à l'exception du trouble lié au décalage horaire et du TRCVS non spécifié (encadré 1) :

Encadré 1 : Classification des TRCVS selon le consensus SFRMS

TRCVS intrinsèques :

- syndrome de retard de phase ;
- syndrome d'avance de phase ;
- rythmes veille-sommeil irréguliers ;
- rythmes différents de 24 heures.

TRCVS extrinsèques :

- désadaptation au travail en horaires décalés ou de nuit ;
- trouble lié au décalage horaire ;
- trouble du rythme circadien veille-sommeil non spécifié.

- la perturbation du rythme veille-sommeil est en lien soit avec une altération du rythme circadien endogène, soit avec un décalage entre le rythme circadien endogène et le rythme veille-sommeil souhaité ;
- cette perturbation entraîne une insomnie et/ou une somnolence diurne excessive ;
- le trouble cause une souffrance cliniquement significative avec des répercussions nettes dans différents domaines de fonctionnement majeurs (mentaux, physiques, sociaux, professionnels, cognitifs...)

- les symptômes évoluent depuis ≥ 3 mois, excepté pour le trouble lié au décalage horaire ;
- la perturbation du sommeil n'est pas mieux expliquée par un autre trouble, excepté pour le TRCVS non spécifié ;
- le trouble est documenté par un agenda de sommeil et, dans le cas idéal par une actigraphie de 14 jours comprenant des jours de travail/école et des jours de repos.

Les TRCVS intrinsèques résultent principalement d'une altération de l'horloge circadienne endogène, alors que les TRCVS extrinsèques résultent plutôt d'un défaut d'alignement entre l'horloge endogène et un environnement extérieur imposé.

Néanmoins, les TRCVS intrinsèques peuvent être favorisés par des facteurs environnementaux particuliers. De même, des facteurs de vulnérabilité intrinsèques peuvent être présents chez les individus ayant un TRCVS extrinsèque.

Les différents sous-types de TRCVS

En sus des critères diagnostiques communs, des critères diagnostiques spécifiques pour les différents sous-types de TRCVS doivent être remplis.

Le syndrome de retard de phase

Critères diagnostiques :

- on observe un retard significatif de l'épisode majeur de sommeil, avec incapacité à s'endormir et difficultés à se réveiller aux horaires nécessaires ;
- une amélioration de la qualité ainsi que de la durée du sommeil est observée lorsque les horaires de prédilection du patient sont respectés.

Les plaintes habituellement retrouvées en cas de retard de phase sont avant tout une inertie du sommeil au réveil, ainsi qu'une somnolence diurne qui fait suite à une dette de sommeil. Cette somnolence peut être davantage marquée en début de journée et être absente en fin de journée.

On retrouve fréquemment des facteurs contribuant de nature chronobiologique avec notamment la présence d'un chronotype du soir, comportementale ou motivationnelle avec par exemple utilisation tardive d'écrans.

Le syndrome de retard de phase touche plus particulièrement l'adolescent et l'adulte jeune (7 à 16 %). La présence d'un syndrome de retard de phase est également fréquente chez les patients consultants pour une insomnie (environ 10 %). D'ailleurs, ces comorbidités sont souvent intriquées.

Le syndrome d'avance de phase

Critères diagnostiques :

- on observe une précocité significative de l'épisode majeur de sommeil, avec des difficultés à rester éveillé et une incapacité à rester endormi aux horaires nécessaires ;
- une amélioration de la qualité et de la durée du sommeil sont observées lorsque les horaires de prédilection du patient sont respectés.

Une insomnie de maintien du sommeil, un réveil précoce ou une somnolence en soirée sont souvent associés à un syndrome d'avance de phase.

Les facteurs contribuant les plus fréquemment présents sont de nature chronobiologique avec un chronotype matinal, et de nature comportementale, avec par exemple la présence d'un coucher précoce chez le patient en institution.

Le syndrome d'avance de phase touche plus fréquemment le sujet d'âge avancé. Environ 1 % de la population générale serait concernée par un syndrome d'avance de phase.

Le rythme veille-sommeil irrégulier

Critères diagnostiques :

- on observe des épisodes irréguliers de sommeil et de veille, avec une plainte d'insomnie pendant la nuit, ainsi que de somnolence ou de sieste pendant la journée ;
- sur l'agenda et/ou l'actigraphie, on constate l'absence d'un seul épisode majeur de sommeil et la présence de ≥ 3 plages de sommeil irrégulières réparties sur 24 heures.

Les plaintes les plus fréquemment retrouvées sont une insomnie ainsi qu'une somnolence diurne excessive.

Généralement, on n'observe pas de période prolongée (≥ 4 heures) de sommeil consolidé.

Le rythme veille-sommeil irrégulier touche plus fréquemment les patients atteints de maladie neurodégénérative, et plus particulièrement ceux avec un état d'agitation crépusculaire, notamment dans le contexte des maladies d'Alzheimer, de Parkinson, ou de Huntington. De même, les enfants avec un trouble du développement sont plus à risque d'être atteints de rythmes veille-sommeil irréguliers.

Le rythme différent de 24 heures

Le rythme différent de 24 heures est aussi appelé rythme hypernyctéméral, rythme en libre cours, ou rythme non entraîné.

Critères diagnostiques :

- on observe une insomnie et/ou une somnolence diurne, en alternance avec des périodes sans symptômes, en raison d'un rythme circadien endogène non entraîné ;
- sur l'agenda et/ou l'actimétrie, on observe une période veille-sommeil progressivement retardée chaque jour pouvant aller de moins de 30 minutes à plus d'1 heure par jour avec une période circadienne habituellement supérieure à 24 heures.

Le rythme différent de 24 heures est fréquent en cas de cécité et toucherait jusqu'à plus de 50 % des personnes totalement non voyantes.

Cette affection est très rare chez les patients voyants. Il est alors souhaitable de documenter le rythme différent de 24 heures dans un Centre référent par la mesure du DLMO ou profil de mélatonine à 2 moments précis où leur rythme est en opposition de phase (2–4 semaines d'intervalle).

La désadaptation au travail en horaires décalés ou de nuit

Ce trouble est encore appelé trouble du sommeil du travail posté ou de nuit.

Critères diagnostiques :

- on observe une insomnie et/ou une somnolence diurne excessive, accompagnée d'une réduction du temps de sommeil total de 1 à 4 heures par nuit, en association à un horaire de travail qui empiète sur l'heure habituelle de sommeil.

Ce trouble se résout généralement quand les horaires de prédilection peuvent être respectés. Néanmoins, les symptômes peuvent persister chez certains patients au-delà des périodes du travail posté. Il est plus fréquemment observé en cas de poste de nuit, ou encore en cas de plannings en rotation de poste et il toucherait entre 10 et 38 % des personnes travaillant à horaires atypiques.

Les troubles liés au décalage horaire

Ce trouble est encore appelé syndrome de changement de fuseau horaire.

Critères diagnostiques :

- on observe une insomnie ou une somnolence diurne excessive accompagnée d'une réduction du temps de sommeil total en lien avec un vol transmérien ≥ 2 fuseaux horaires ;
- on note la présence d'une altération du fonctionnement en journée, d'un malaise général ou de symptômes somatiques (par exemple des troubles gastro-intestinaux) durant quelques jours suivant le voyage.

La symptomatologie persiste pendant une durée qui correspond à environ l'équivalent d'1 jour par fuseau horaire.

Le trouble lié au décalage horaire est nettement plus fréquent en cas de voyage vers l'Est. En cas de voyage transmérien sur plus de 6 fuseaux horaires, il peut arriver que l'horloge circadienne soit orientée dans la mauvaise direction, suite à une exposition à la lumière et à l'obscurité à des moments inappropriés, pouvant entraîner une augmentation de la durée des symptômes jusqu'à plusieurs semaines.

Les troubles des rythmes circadiens veille-sommeil non spécifiés

Critères diagnostiques :

- on note la présence des critères communs des TRCVS, mais le trouble peut être expliqué par une autre pathologie médicale ;
- on note l'absence de critères de l'un des autres sous-types spécifiques.

Le TRCVS non spécifié est fréquemment rencontré en cas de maladie neurodégénérative (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, maladie de Huntington), ainsi qu'en cas de trouble du développement neurologique.

L'encadré 2 rappelle les recommandations de la SFRMS.

Les comorbidités dans les troubles du rythme circadien veille-sommeil (TRCVS)

Introduction

Les TRCVS sont très fréquemment associés à des comorbidités dont les mieux décrites sont les troubles neurodéveloppementaux, psychiatriques et neurodégénératifs (figure 1). Les TRCVS peuvent entraîner des répercussions

Encadré 2 : Recommandations diagnostiques du consensus SFRMS

Devant toute plainte d'insomnie et de somnolence, il est important d'évoquer un trouble du rythme circadien veille-sommeil. Par ailleurs, les TRCVS peuvent être intriqués aux autres troubles du sommeil (insomnie chronique, hypersomnie, parasomnies...). Il est primordial de ne pas négliger la composante TRCVS dans la démarche diagnostique et thérapeutique de ces comorbidités.

Dans certaines populations à risque, un TRCVS est particulièrement fréquent et il est recommandé de le rechercher systématiquement. Il s'agit notamment du syndrome de retard de phase chez l'adolescent et le jeune adulte ainsi que du syndrome d'avance de phase chez la personne âgée vivant en institution.

Les patients atteints de maladies neurodégénératives ou neurodéveloppementales sont particulièrement vulnérables à avoir soit des rythmes circadiens endogènes perturbés, soit un défaut d'alignement des rythmes circadiens aux facteurs environnementaux, dus à une faiblesse de l'horloge endogène et/ou de la synchronisation de leur rythme endogène sur l'environnement extérieur.

métaboliques, cardiovasculaires, immunitaires ; elles sont davantage étudiées dans le cadre plus spécifique du travail à horaires atypiques (cf. article « Travail posté et de nuit : conséquences et surveillance médicale »).

Les comorbidités neurodéveloppementales, psychiatriques et neurodégénératives dans les TRCVS

Les comorbidités neurodéveloppementales
Les troubles du spectre autistique

Les troubles du spectre autistique (TSA) se manifestent par une altération de la communication et des interactions sociales ainsi que par le caractère restreint et répétitif des

comportements et intérêts. Ils représentent une des causes les plus fréquentes des troubles neurodéveloppementaux.

Les troubles du sommeil et des rythmes veille-sommeil sont très fréquemment associés. Les troubles du sommeil sont essentiellement des difficultés d'endormissement et des réveils nocturnes avec une prévalence supérieure à 50 % [3]. Ils impactent la qualité de vie des familles et sont corrélés à la sévérité de la symptomatologie autistique.

Les TRCVS pourraient être en lien avec :

- l'altération de la sécrétion de la mélatonine mise en évidence dans les formes sévères de TSA [4] ;
- et la présence de polymorphismes dans les gènes codant pour les enzymes impliquées dans la synthèse et le métabolisme de la mélatonine [5].

Au vu des corrélations décrites entre la perturbation de la sécrétion de mélatonine, des rythmes veille-sommeil et de la symptomatologie autistique, le traitement par mélatonine exogène a fait l'objet de différentes études [6]. Le traitement par mélatonine exogène fait partie des nouvelles stratégies thérapeutiques. Par ailleurs, l'agoniste des récepteurs de la mélatonine bénéficie depuis juillet 2015 d'une recommandation temporaire d'utilisation chez les enfants âgés de 6 à 18 ans traités pour un TRCVS associé à des troubles développementaux et des troubles neurogénétiqes.

La prise en charge des troubles du sommeil améliore le tableau clinique et pourrait moduler la trajectoire développementale dans le TSA.

Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité

Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un trouble fréquent concernant 7 % de la population pédiatrique et 5 % de la population générale. Il s'agit d'un trouble neurodéveloppemental présent dès l'enfance et se caractérisant par des difficultés attentionnelles se répercutant sur les différentes sphères de la vie (sociale, scolaire, professionnelle) associées ou non à une hyperactivité et une impulsivité [2].

Les troubles du sommeil avec difficultés d'endormissement, résistance au coucher et fatigue au réveil concerneraient plus de 70 % des enfants [7]. Ils pourraient en partie être expliqués par un TRCVS à

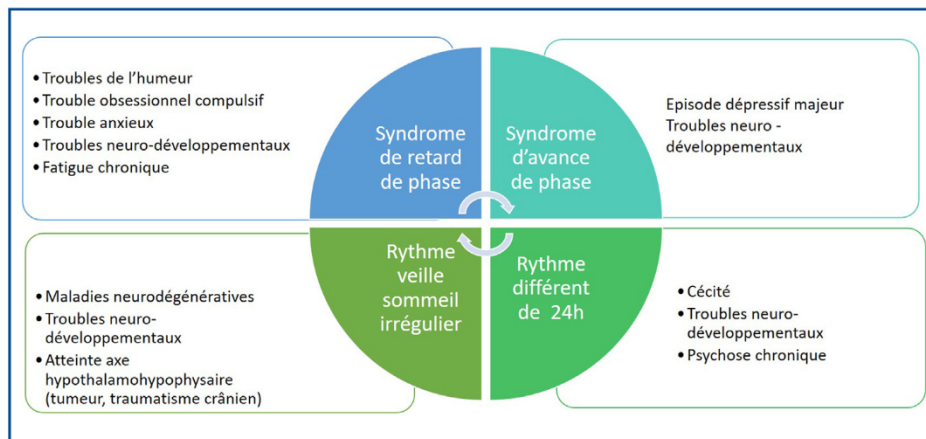


Figure 1. Schéma de synthèse concernant les principales comorbidités dans les troubles du rythme circadien

type de syndrome de retard de phase compte tenu de la prédominance d'un chronotype du soir avec un retard de la sécrétion de la mélatonine chez le patient enfant ou adulte atteint d'un TDAH [8,9].

Une possible physiopathologie commune aux deux troubles est suggérée au vu de la découverte dans le TDAH d'un polymorphisme des gènes de l'horloge biologique CLOCK et PER 1 [10] ainsi que d'une diminution du taux de sérotonine, précurseur de la mélatonine [11]. Les troubles du sommeil et des rythmes veille-sommeil majorent la symptomatologie et les répercussions du TDAH. Aussi leur prise en charge fait-elle partie de l'arsenal thérapeutique.

Le syndrome de Smith-Magenis

Le syndrome de Smith-Magenis (SMS) est une affection génétique rare (1/25 000 naissances/an), caractérisé par une déficience mentale sévère avec troubles du comportement (auto-agressivité), une dysmorphie faciale et des troubles du sommeil sévères. Une inversion du rythme nyctéméral de la sécrétion de la mélatonine est observée, en lien avec la délétion du gène *RAI-1*, impliqué dans la transcription de CLOCK [12]. Le TRCVS fait donc partie intégrante de la pathologie du SMS. L'administration de mélatonine exogène pour la période nocturne et de bêtabloquant pour inhiber la sécrétion de mélatonine endogène pour la période diurne font partie intégrante de la prise en charge de ces patients [13].

Les comorbidités psychiatriques

L'humeur fluctue avec une rythmicité circadienne et elle est altérée autour du nadir de la température corporelle. Par ailleurs, l'alignement adéquat des différents rythmes circadiens est un élément clé pour l'équilibre mental. La prévalence des TRCVS est élevée dans la population psychiatrique. Les troubles constituent un facteur de vulnérabilité, de rechute, de pharmacorésistance, de risque suicidaire, et de persistance des symptômes résiduels. Une perturbation des rythmes veille-sommeil a été étudiée plus particulièrement dans les troubles de l'humeur et dans la schizophrénie, mais elle peut également être rencontrée dans les troubles anxieux, addictifs et de la personnalité.

Les troubles de l'humeur : dépression unipolaire, trouble bipolaire, trouble affectif saisonnier

De nombreuses perturbations des rythmes circadiens ont été mises en évidence dans les troubles de l'humeur avec une latence de sommeil paradoxal raccourcie, une avance de phase des sécrétions de la mélatonine et du cortisol [14], un chronotype du soir avec un rythme veille-sommeil retardé [15], une diminution de la sécrétion de la mélatonine [16], une augmentation du cortisol [17] et une réduction de l'activité locomotrice diurne [18]. Ces perturbations pourraient être en lien avec différents gènes de l'horloge biologique qui ont été associés aux troubles de l'humeur [19]. Plus spécifiquement, et dans le cas du trouble bipolaire, un variant fonctionnel du gène de l'ASMT codant pour l'enzyme impliquée dans la synthèse de la mélatonine a été décrit avec une plus grande variabilité inter-jour du rythme veille-sommeil [20]. Par ailleurs des traitements pharmacologiques communément utilisés tel que le lithium auraient une action sur les protéines de l'horloge [21].

Enfin, l'efficacité des approches chronothérapeutiques conforte l'implication des troubles du rythme circadien avec les troubles de l'humeur. En pratique clinique, les mesures visant à avancer la phase avec une privation de sommeil en fin de nuit, la lumbinothérapie matinale, et la psychoéducation ont fait preuve de leur efficacité.

La schizophrénie

Les troubles du sommeil et des rythmes veille-sommeil sont très fréquents dans la schizophrénie, caractérisés par une augmentation de la latence d'endormissement, par une baisse de l'efficacité du sommeil, par des difficultés de maintien de sommeil et par une irrégularité des cycles veille-sommeil. Ils peuvent être un prodrome de la maladie et constituent un risque de rechute [22]. Différentes perturbations des rythmes circadiens ont été mises en évidence avec notamment une désynchronisation entre le rythme veille-sommeil et le rythme de la température corporelle ou des facteurs environnementaux. La sécrétion nyctémérale de la mélatonine est également perturbée avec des taux abaissés [19].

Les comorbidités neurodégénératives

En cas de maladie neurodégénérative, les TRCVS et les troubles du sommeil sont très fréquents et paraissent souvent intriqués. Relativement peu d'études permettent de distinguer entre TRCVS et troubles du sommeil en général, ce qui rend parfois leur interprétation délicate. En outre, la fragmentation du rythme veille-sommeil avec réveils nocturnes et somnolence diurne est très fréquemment rencontrée dans ces maladies neurodégénératives. Cette fragmentation peut exister dès un état prodromal de la maladie.

La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause de démence la plus fréquente. Un des principaux facteurs physiopathologiques concerne l'accumulation de peptides A β dont la sécrétion suit un rythme diurne. Selon le mécanisme proposé par Musiek et al., il existe un lien étroit entre le dysfonctionnement de rythmes circadiens, la privation de sommeil et la MA avec une action réciproque entre la physiopathologie de la MA et le dysfonctionnement de l'horloge endogène. Les rythmes circadiens veille-sommeil sont fragilisés par une neurodégénérescence touchant les noyaux supra-chiasmiques hébergeant l'horloge endogène, mais également par un manque de synchronisation avec l'environnement. Cette synchronisation est affectée, d'une part, suite à une dégénérescence pouvant également toucher différents systèmes de perception lumineuse et, d'autre part, suite à une activité physique et sociale réduite. La présence d'un état d'agitation crépusculaire, facteur de sévérité de la MA, est aussi un symptôme à risque d'être associé à un TRCVS de type rythme veille-sommeil irrégulier ou trouble du rythme circadien non spécifié [23].

La maladie de Parkinson idiopathique

La maladie de Parkinson idiopathique (MPI) résulte d'une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire. Elle est caractérisée par des symptômes moteurs, notamment extrapyramidaux, ainsi que des symptômes non moteurs dont des perturbations de

Encadré 3 : Recommandations du consensus SFRMS concernant les comorbidités des TRCVS

Comorbidités neurodéveloppementales : les troubles du sommeil et des rythmes circadiens veille-sommeil ont un impact significatif sur la qualité de vie, le fonctionnement diurne, les interactions sociales et les difficultés neurocognitives de l'enfant. Une approche thérapeutique chronobiologique est complémentaire de la prise en charge usuelle pour le développement neurocognitif et le bien-être de l'enfant.

Comorbidités psychiatriques : les troubles du sommeil et des rythmes circadiens veille-sommeil représentent un facteur de vulnérabilité, de risque suicidaire, de rechute, de persistance de symptômes résiduels et de pharmacorésistance. En cas de pathologie psychiatrique, il est donc important de savoir rechercher un TRCVS associé. Une approche chronobiologique visant à mieux entraîner le rythme veille-sommeil est complémentaire de la prise en charge psychiatrique usuelle. De même, devant un TRCVS, il est important d'évoquer une comorbidité psychiatrique.

Comorbidités neurodégénératives : chez la personne âgée un trouble neurodégénératif débutant peut être associé à un TRCVS exprimé par une plainte de somnolence diurne, de réveils nocturnes et/ou d'irrégularité des rythmes veille-sommeil. Une approche thérapeutique chronobiologique visant à renforcer les rythmes circadiens veille-sommeil est complémentaire de la prise en charge thérapeutique usuelle d'un trouble neurodégénératif.

rythmes circadiens et des troubles du sommeil. La sécrétion de la dopamine suit une rythmicité circadienne et l'administration de dopamine exogène interfère avec la mélatonine. Ceci ne semble toutefois pas expliquer les nombreuses altérations de rythmes circadiens décrits chez le patient atteint de MPI : activité générale diurne diminuée et nocturne augmentée, diminution de l'amplitude circadienne de la température corporelle et de la sécrétion de la mélatonine, diminution de l'amplitude nocturne des gènes d'horloge *Bmal-1* et *Bmal-2*, ... [24].

Même s'il semble évident de proposer un traitement pour les TRCVS associés aux maladies neurodégénératives, il reste incertain à quel point ce traitement peut impacter l'évolution de la maladie sous-jacente [25].

L'encadré 3 rappelle les recommandations du consensus concernant les comorbidités des TRCVS.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3^e éd. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

[2] American Psychiatric Association. DSM-5: diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5^e éd. Washington D.C: American Psychiatric Association; 2013.

[3] Krakowiak P, Goodlin-Jones B, Hertz-Picciotto I, Croen LA, Hansen RL. Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. *J Sleep Res* 2008;17:197–206.

[4] Tordjman S, Anderson GM, Bellissant E, Botbol M, Charbuy H, Camus F, et al. Day and nighttime excretion of 6-sulphatoxymelatonin in adolescents and young adults with autistic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:1990–7.

[5] Veatch OJ, Pendergast JS, Allen MJ, Leu RM, Johnson CH, Elsea SH, et al. Genetic variation in melatonin pathway enzymes in children with autism spectrum disorder and comorbid sleep onset delay. *J Autism Dev Disord* 2015;45:100–10.

[6] Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:783–92.

[7] Sung V, Hiscock H, Sciberras E, Efron D. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:336–42.

[8] Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Gunning WB. Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a circadian rhythm sleep disorder. *Chronobiol Int* 2005;22:559–70.

[9] Van Veen MM, Kooij JJ, Boonstra AM, Gordijn MC, Van Someren EJ. Delayed circadian rhythm in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and chronic sleep-onset insomnia. *Biol Psychiatry* 2010;67:1091–6.

[10] Xu X, Breen G, Chen CK, Huang YS, Wu YY, Asherson P. Association study between a polymorphism at the 3'-untranslated region of *CLOCK* gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct* 2010;6:48.

[11] Oades RD, Lasky-Su J, Christiansen H, Faraone SV, Sonuga-Barke EJ, Banaschewski T, et al. The influence of serotonin- and other genes on impulsive behavioral aggression and cognitive impulsivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): findings from a family-based association test (FBAT) analysis. *Behav Brain Funct* 2008;4:48.

[12] Williams SR, Zies D, Mullegama SV, Grotewiel MS, Elsea SH. Smith-Magenis syndrome results in disruption of *CLOCK* gene transcription and reveals an integral role for *RAI1* in the maintenance of circadian rhythmicity. *Am J Hum Genet* 2012;90:941–9.

[13] Poisson A, Nicolas A, Sanlaville D, Cochat P, De Leersnyder H, Rigard C, et al. Smith-Magenis syndrome is an association of behavioral and sleep/wake circadian rhythm disorders. *Arch Pediatr* 2015;22:638–45.

[14] Emens J, Lewy A, Kinzie JM, Arntz D, Rough J. Circadian misalignment in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2009;168:259–61.

[15] Müller MJ, Kundermann B, Cabanel N. Eveningness and poor sleep quality independently contribute to self-reported depression severity in psychiatric in patients with affective disorder. *Nord J Psychiatry* 2016;70:329–34.

[16] Sundberg I, Ramklint M, Stridsberg M, Papadopoulos FC, Ekselius L, Cunningham JL. Salivary melatonin in relation to depressive symptom severity in young adults. *PLoS One* 2016;11:e0152814.

[17] Herbert J. Cortisol and depression: three questions for psychiatry. *Psychol Med* 2013;43:449–69.

[18] Smagula SF, Boudreau RM, Stone K, Reynolds 3rd CF, Bromberger JT, Ancoli-Israel S, et al. Latent activity rhythm disturbance sub-groups and longitudinal change in depression symptoms among older men. *Chronobiol Int* 2015;32:1427–37.

- [19] Charrier A, Olliac B, Roubertoux P, Tordjman S. Clock genes and altered sleep-wake rhythms: their role in the development of psychiatric disorders. *Int J Mol Sci* 2017;29:18.
- [20] Geoffroy PA, Boudebesse C, Henrion A, Jamain S, Henry C, Leboyer M, et al. An ASMT variant associated with bipolar disorder influences sleep and circadian rhythms: a pilot study. *Genes Brain Behav* 2014;13:299–304.
- [21] Geoffroy PA, Curis E, Courtin C, Moreira J, Morvillers T, Etain B, et al. Lithium response in bipolar disorders and core clock genes expression. *World J Biol Psychiatry* 2017;28:1–14.
- [22] Soehner AM, Kaplan KA, Harvey AG. Insomnia comorbid to severe psychiatric illness. *Sleep Med Clin* 2013;8:361–71.
- [23] Musiek ES, Holtzman DM. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science* 2016;354:1004–8.
- [24] Mantovani S, Smith SS, Gordon R, O’Sullivan JD. An overview of sleep and circadian dysfunction in Parkinson’s disease. *J Sleep Res* 2018;27:e12673.
- [25] Willis GL, Freelance CB. Emerging preclinical interest concerning the role of circadian function in Parkinson’s disease. *Brain Res* 2018;1678:203–13.