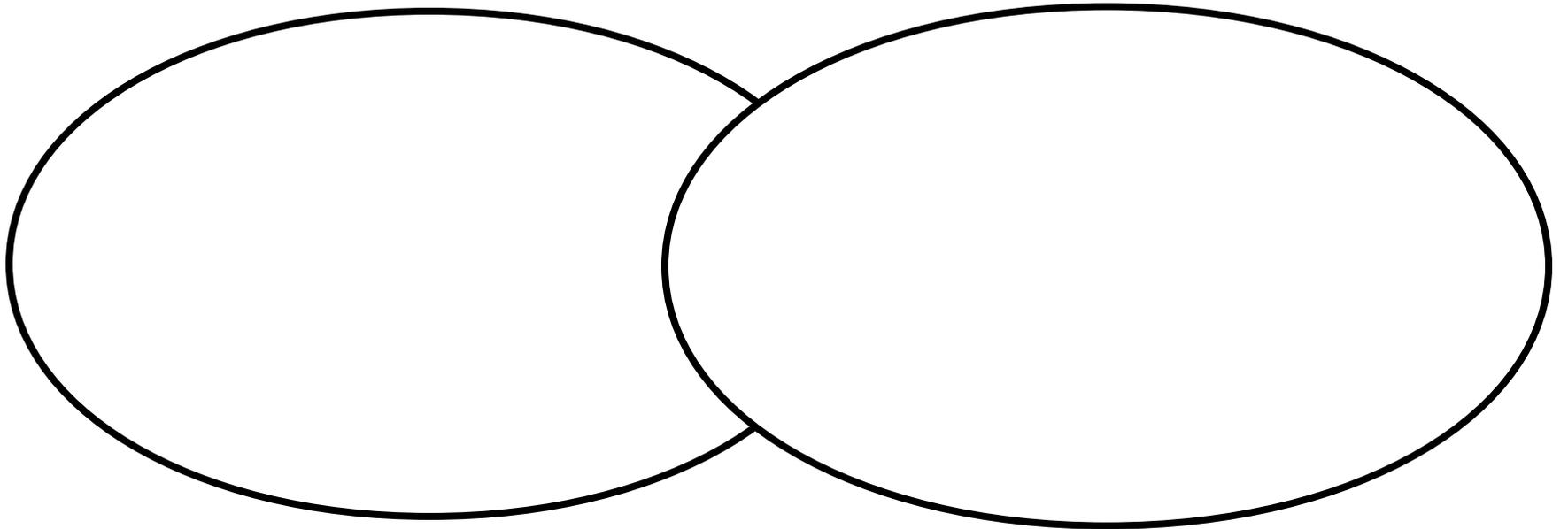


Les enjeux de la somnolence excessive



Vitesse excessive, conduite en état d'ivresse, fatigue et inexpérience de la conduite sont les principaux facteurs des accidents des jeunes conducteurs, accidents qui peuvent être encore aggravés par le non-port de la ceinture de sécurité





Score de somnolence d'Epworth

	Somnolence		
	0	1	2
1. En repos éveillé			
2. En repos éveillé			
3. En repos éveillé			
4. En repos éveillé			
5. En repos éveillé			
6. En repos éveillé			
7. En repos éveillé			
8. En repos éveillé			
9. En repos éveillé			
10. En repos éveillé			
11. En repos éveillé			
12. En repos éveillé			
13. En repos éveillé			
14. En repos éveillé			
15. En repos éveillé			
16. En repos éveillé			
17. En repos éveillé			
18. En repos éveillé			
19. En repos éveillé			
20. En repos éveillé			
21. En repos éveillé			
22. En repos éveillé			
23. En repos éveillé			
24. En repos éveillé			
25. En repos éveillé			
26. En repos éveillé			
27. En repos éveillé			
28. En repos éveillé			
29. En repos éveillé			
30. En repos éveillé			
31. En repos éveillé			
32. En repos éveillé			
33. En repos éveillé			
34. En repos éveillé			
35. En repos éveillé			
36. En repos éveillé			
37. En repos éveillé			
38. En repos éveillé			
39. En repos éveillé			
40. En repos éveillé			
41. En repos éveillé			
42. En repos éveillé			
43. En repos éveillé			
44. En repos éveillé			
45. En repos éveillé			
46. En repos éveillé			
47. En repos éveillé			
48. En repos éveillé			
49. En repos éveillé			
50. En repos éveillé			
51. En repos éveillé			
52. En repos éveillé			
53. En repos éveillé			
54. En repos éveillé			
55. En repos éveillé			
56. En repos éveillé			
57. En repos éveillé			
58. En repos éveillé			
59. En repos éveillé			
60. En repos éveillé			
61. En repos éveillé			
62. En repos éveillé			
63. En repos éveillé			
64. En repos éveillé			
65. En repos éveillé			
66. En repos éveillé			
67. En repos éveillé			
68. En repos éveillé			
69. En repos éveillé			
70. En repos éveillé			
71. En repos éveillé			
72. En repos éveillé			
73. En repos éveillé			
74. En repos éveillé			
75. En repos éveillé			
76. En repos éveillé			
77. En repos éveillé			
78. En repos éveillé			
79. En repos éveillé			
80. En repos éveillé			
81. En repos éveillé			
82. En repos éveillé			
83. En repos éveillé			
84. En repos éveillé			
85. En repos éveillé			
86. En repos éveillé			
87. En repos éveillé			
88. En repos éveillé			
89. En repos éveillé			
90. En repos éveillé			
91. En repos éveillé			
92. En repos éveillé			
93. En repos éveillé			
94. En repos éveillé			
95. En repos éveillé			
96. En repos éveillé			
97. En repos éveillé			
98. En repos éveillé			
99. En repos éveillé			
100. En repos éveillé			

Johns 1991
Normale < 11

Différence somnolence-fatigue

- La fatigue chronique correspond à une diminution des capacités motrices et cognitives non réversibles par le sommeil
- Cependant, le terme "fatigue" est parfois employé à la place du mot somnolence par les patients, en particulier les jeunes.

Différence somnolence -apathie

- **L'apathie** est un syndrome neuropsychologique qui se caractérise par une diminution de la motivation et de l'activité spontanée

Evaluation subjective de la sommolence

Echelle de somnolence de Stanford

- 1= En pleine forme et plein de vitalité, alerte, très bien éveillé
- 2= En très bonne forme mais pas en pleine forme ; capable de se concentrer
- 3= Détendu, éveillé ; pas pleinement alerte, apte à réagir
- 4 = Un peu nébuleux, pas en pleine forme, tendance à se laisser aller
- 5 = Nébuleux, commence à ne pas chercher à rester éveillé ; ralenti
- 6 = Somnolence ; préfère demeurer allongé, combat le sommeil, engourdi
- 7 = Presque en train de rever, sommeil imminent, ne lutte plus pour rester éveillé
- 8 = Endormi

Echelle analogique visuelle

Je me sens frais et dispos

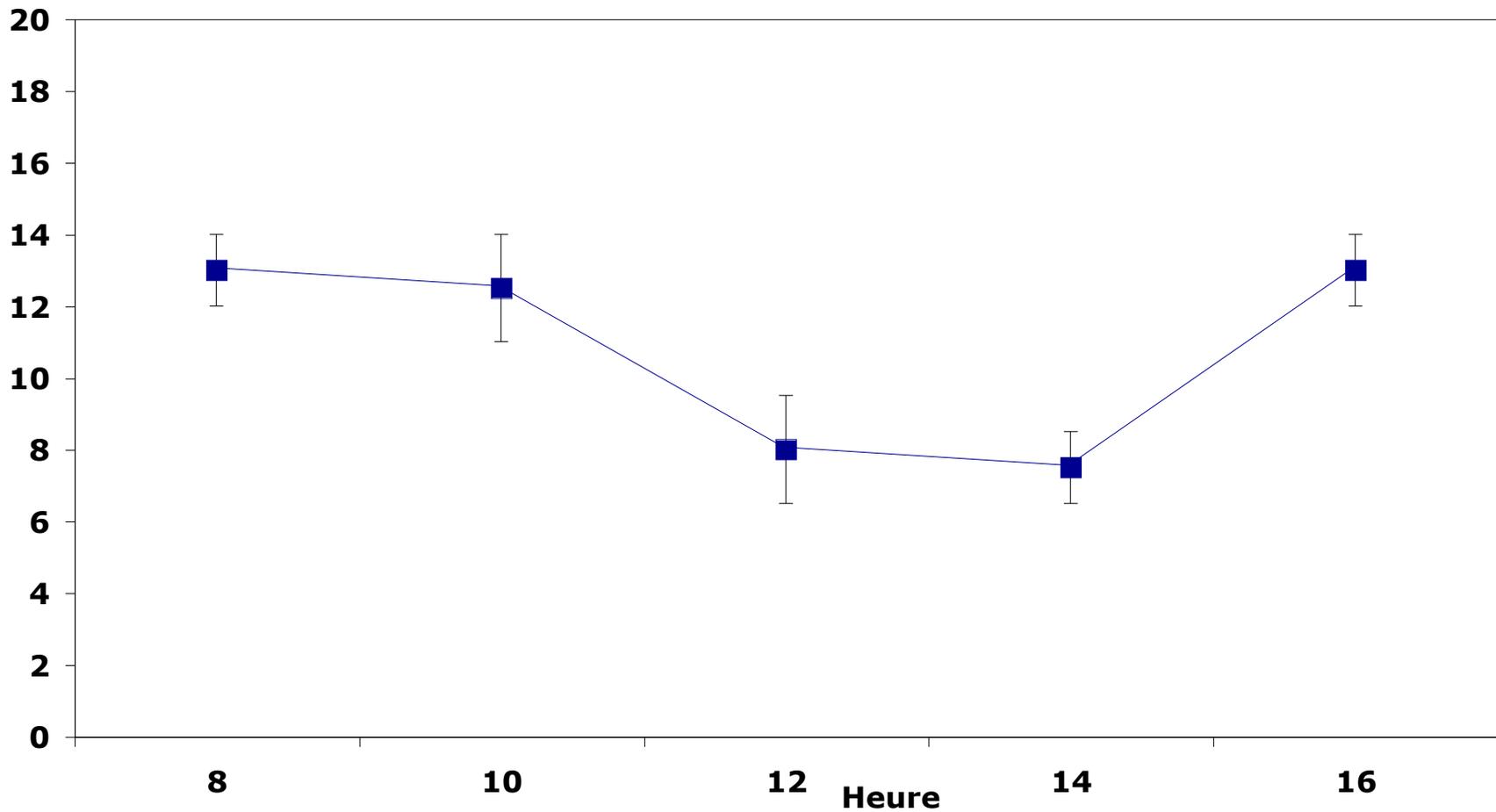
Je me sens
somnolent



Somnolence : évaluation objective

- Tests itératifs de latence d'endormissement
 - 4 à 5 occasions de sieste
 - Espacées de 2 heures (par exemple 8, 10, 12, 14 et 16 h)
 - Durée d'un test : 20 minutes
 - Consigne : essayez de vous endormir
 - Si le sujet s'endort, laisser dormir 15 minutes
 - Calcul de la latence de l'extinction des feux au premier sommeil
 - Moyenne sur 5 tests (si pas d'endormissement : $L = 20$ min)
 - Normale > 8 minutes

Latence endormissement (minutes)



Tests de performance

- => plus une tâche est ennuyeuse et répétitive, plus elle va être altérée en cas de somnolence
- Temps de réaction : Osler (vitesse de réaction à un signal lumineux, nombre d'erreurs, "7 oublis = endormissement")
- Tests de choix multiples
- Simulateur de conduite
- Conduite réelle

Changements comportementaux

- Baissements
- Gestes auto-centrés
- Clignements
- Chute des paupières (taille de la fente palpébrale)
- Chute de la nuque

A woman with short dark hair and glasses is sitting in a yellow office chair. She is wearing a grey jacket over a black top. She is pointing her right index finger directly at the camera. The background shows a doorway leading to another room with shelves. A timestamp is overlaid in the bottom left corner.

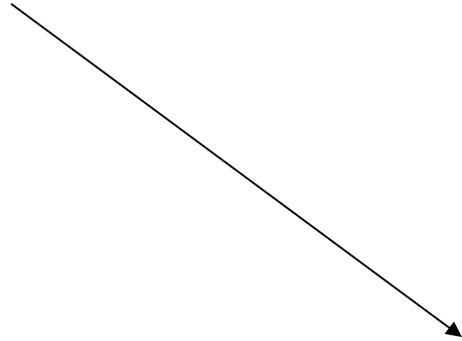
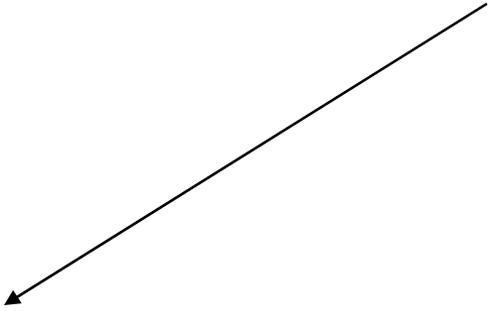
14:27:48
8. 4. 2002

Vigilance : évaluation objective

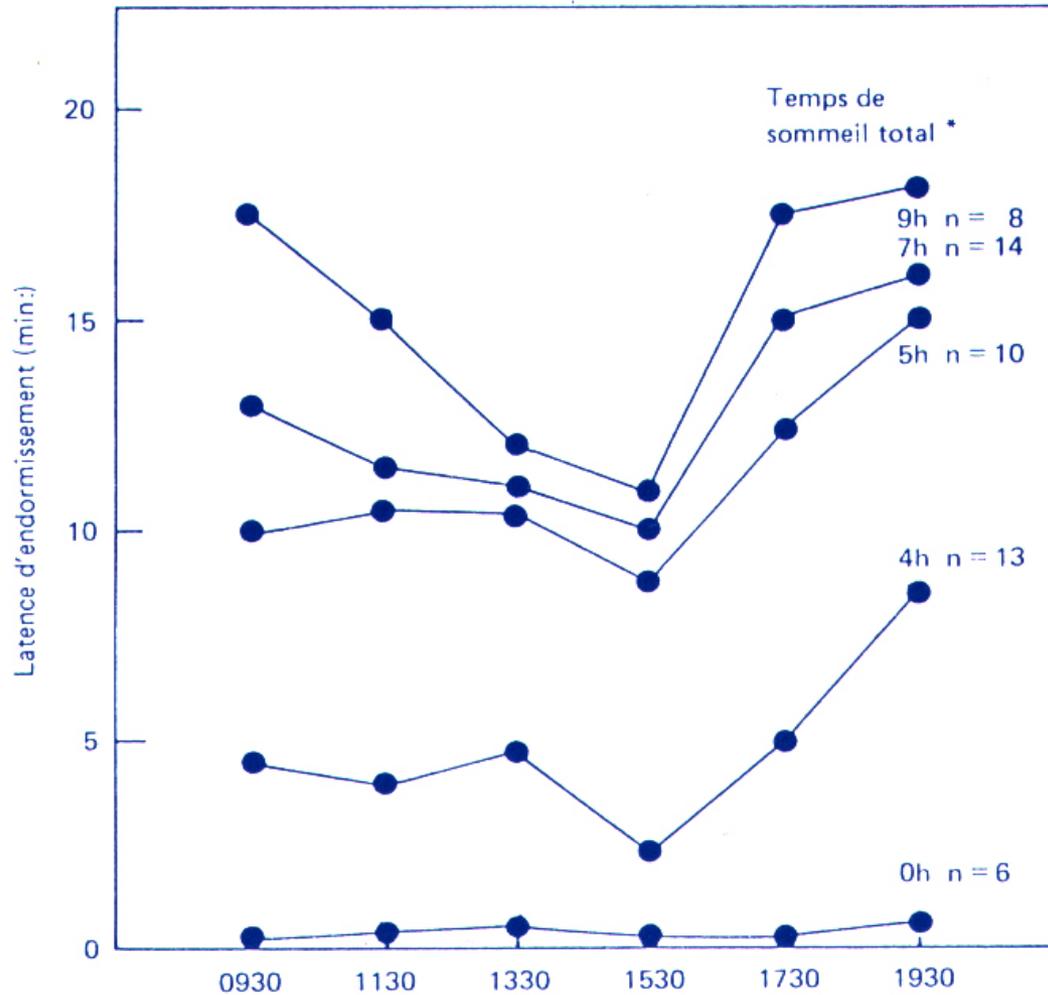
- Tests itératifs de maintien d'éveil
 - 4 à 5 occasions de sieste
 - Espacées de 2 heures (par exemple 10, 12, 14 et 16 h)
 - Durée d'un test : 40 minutes
 - Consigne : résistez au sommeil
 - Calcul de la latence de l'extinction des feux au premier sommeil
 - Moyenne sur 5 tests (si pas d'endormissement : $L = 40$ min)
 - Normale >19 minutes ; conducteur professionnel, norme >33 min.

Indications

- TILE : diagnostic des hypersomnies
- TME : efficacité des traitements, conduite automobile



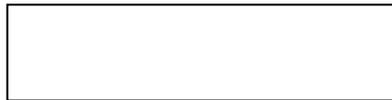
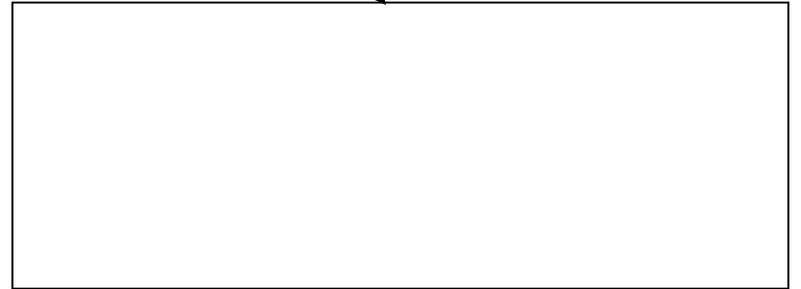
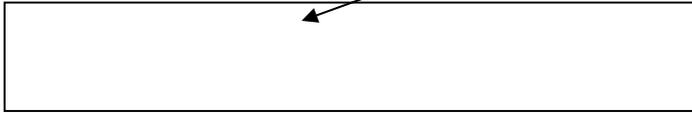
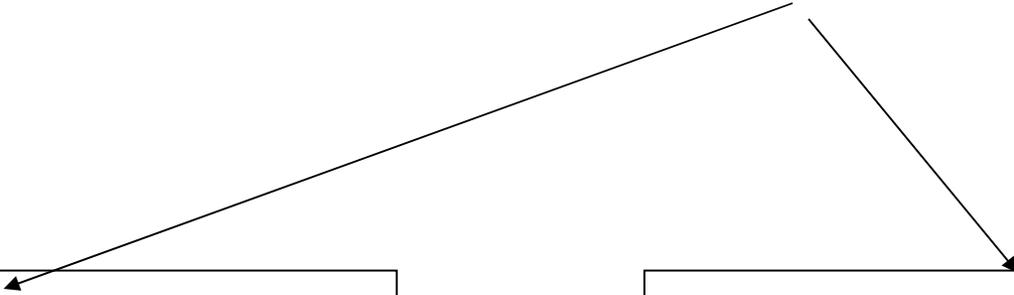
- Insuffisance de sommeil : « combien de temps dormez-vous actuellement ? (et avant ?) »



* 2 jours dans chaque condition.

Caskadon M & Dement, 1981

- Insuffisance de sommeil : « combien de temps dormez-vous actuellement ? (et avant ?) »
 - Alcool et autres substances
 - Médicaments sédatifs
 - Décalages circadiens
 - Travail posté
 - Vols transmériidiens
 - Retard/avance de phase
 - Rythme hypernyctéméral
- = agenda de sommeil**



Sommeil fragmenté par :

- **Eveils** : « je me réveille plusieurs fois »
 - Douleur, toux, reflux gastro-oesophagien
 - Syndrome des jambes sans repos
 - Handicap (ex. Parkinson)

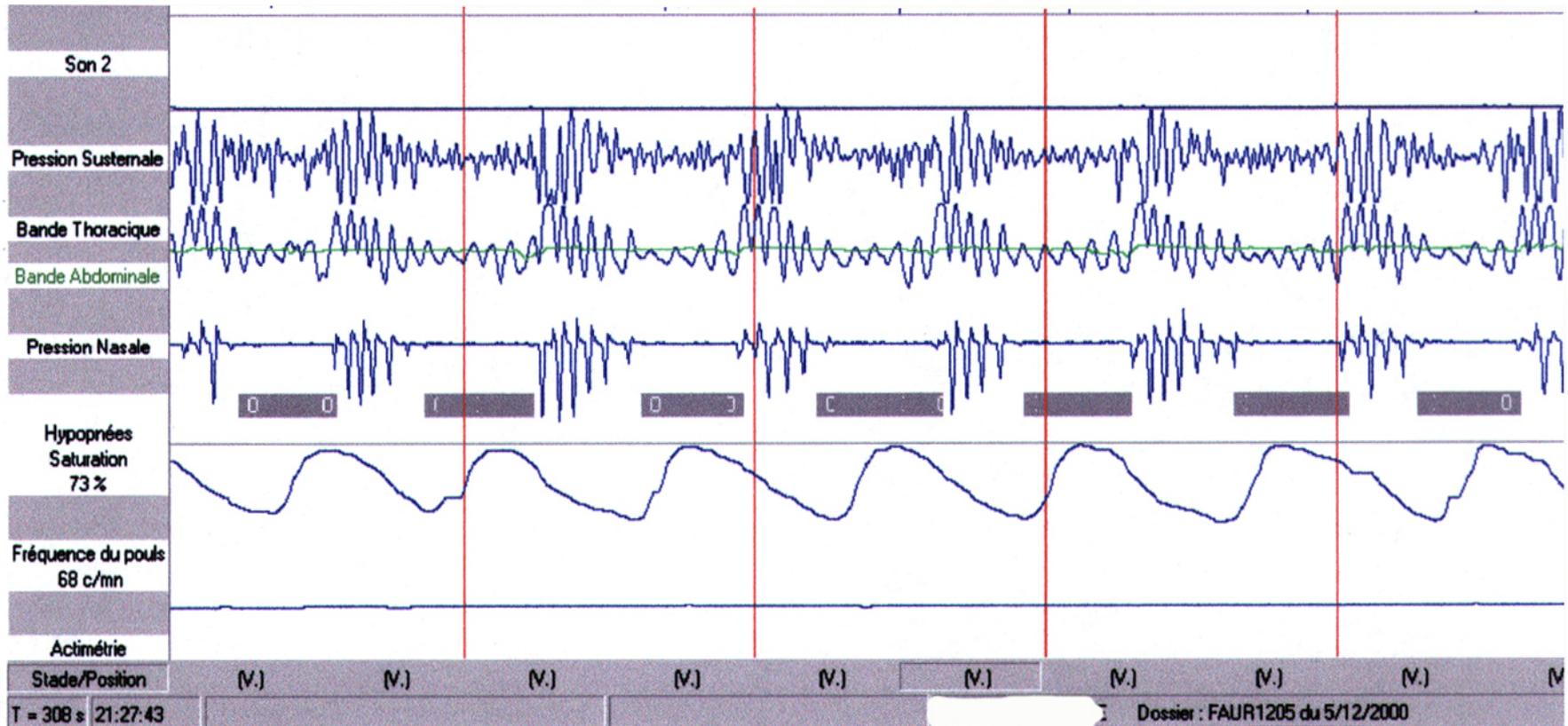
Diagnostic clinique, traitement de la cause

- **Micro-éveils**
 - Troubles respiratoires du sommeil

QuickTime^a et un
dŽcompresseur VidŽo
sont requis pour visionner cette image.

Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

1 min



- **Narcolepsie**
- **Hypersomnies**
- **Hypersomnies récurrentes**

Prévalence de la narcolepsie-cataplexie

<u>Etude</u>	<u>Population</u>	<u>Préval</u>
Solomon 1945	10000 Noirs US	0,02%
Dement 1972	1,2 Mil US	0,05%
Honda 1979	12500 Japonais	0,16%
Lavie, 1987	extrapolation	0,002%
Hublin 1994	Finnois	0,026%
Billiard 1996	recrues armée	0,05%

- France : 12 000 narcoleptiques ? 3000 traités

- Accès narcoleptiques :
 - Accès de sommeil invincibles, brefs, rafraichissants, récurrents
 - Quotidiens
 - depuis plus de 3 mois
 - Sur un fond de somnolence
- Cataplexie :
 - provoquée le plus souvent par des émotions positives (rire, répartie, surprise agréables) parfois négatives (colère)
 - ROT abolis pendant l'épisode
 - Partielle (machoire, bras, nuque), ou complète (chute)
 - Nombre non précisé

Signes cliniques

- Pas de pathologie associée
- Pas de prise de médicaments ou toxiques
- Signes facultatifs
 - Hallucinations hypnagogiques
 - Paralysies du sommeil (40-80%)
 - Comportements automatiques
 - Troubles du sommeil (33-50 %)
 - Trouble du comportement moteur en SP (30%)
 - Prise de poids

Population touchée

- Sujets jeunes
- Installation entre 15 et 30 ans
- Circonstances déclenchantes 50 %
- Complications : accidents de la route, difficultés professionnelles, dépression, boulimie



Conduites automatiques

historique

1950 = découverte d'un facteur F

élément extra chromosomique et est capable de s'intégrer en un site spécifique du génome

phénomène de parasitisme et d'insertion

de l'ADN

recombinaison génétique

(parasitisme)

facteur F / conjugaison

1955

facteur λ est le a certain site

Intégration -

lien (chromosome) de B est le lieu de fixation

code pour des constituants essentiels de la cellule

de 1 mg dans la cellule

dans le milieu

sur le milieu

milieu / λ peut pas se reproduire
dans le milieu

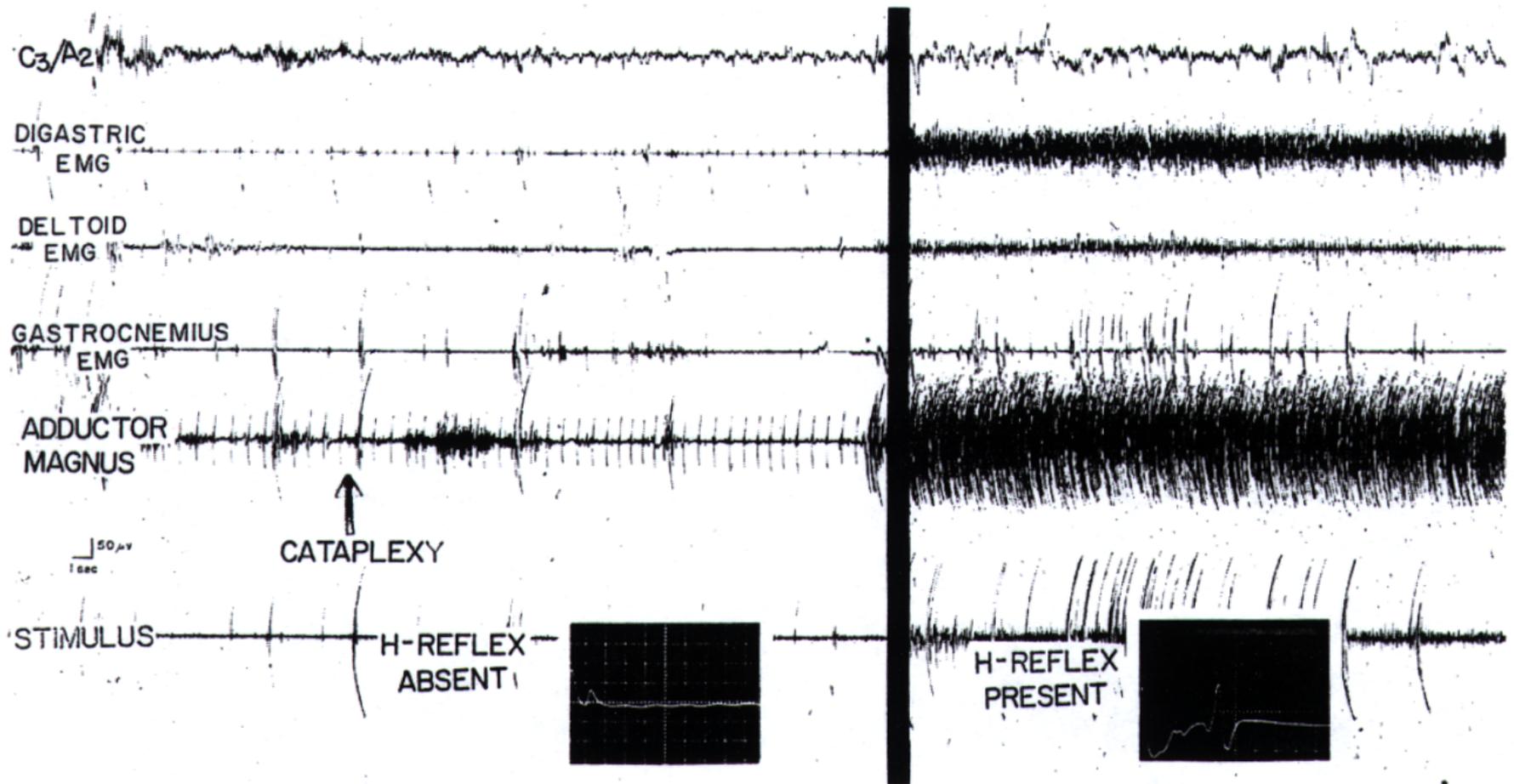
QuickTime^a et un
dZcompresseur DV - PAL
sont requis pour visionner cette image.



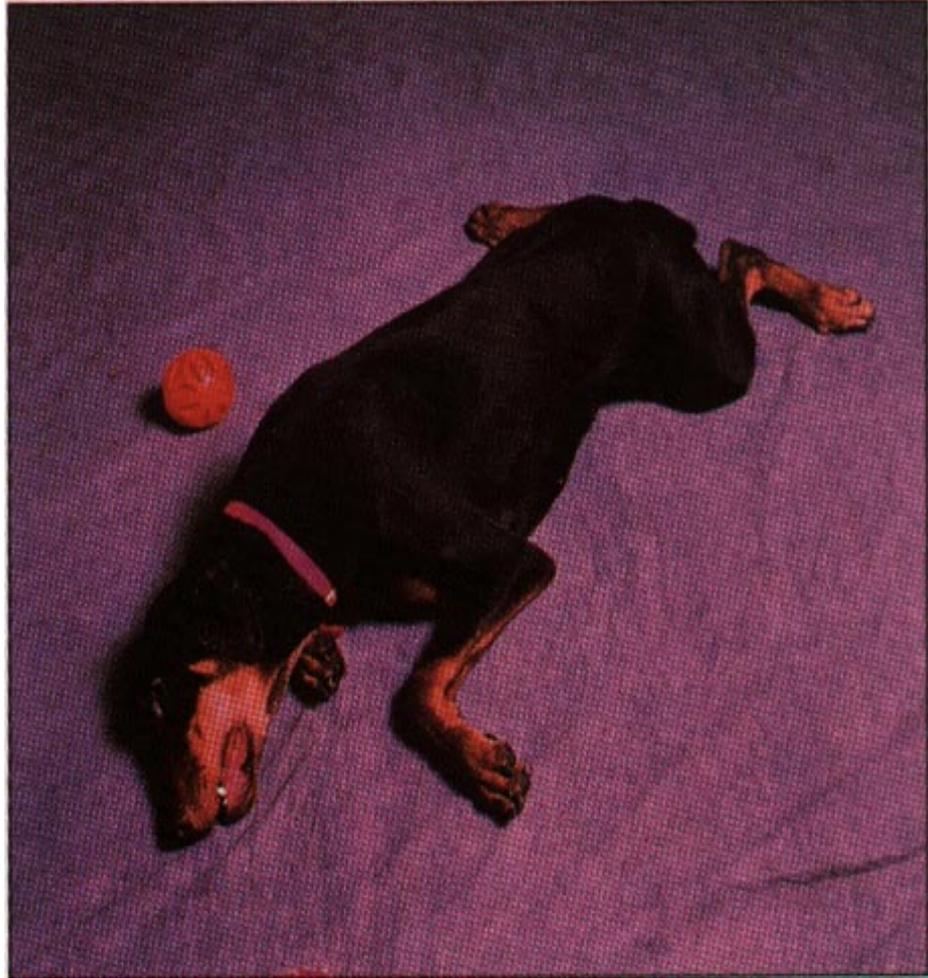
QuickTime^a et un
dŽcompresseur H.263
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime^a et un
dŽcompresseur Animation JPEG OpenDML
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime^a et un
dŽcompresseur H.264
sont requis pour visionner cette image.



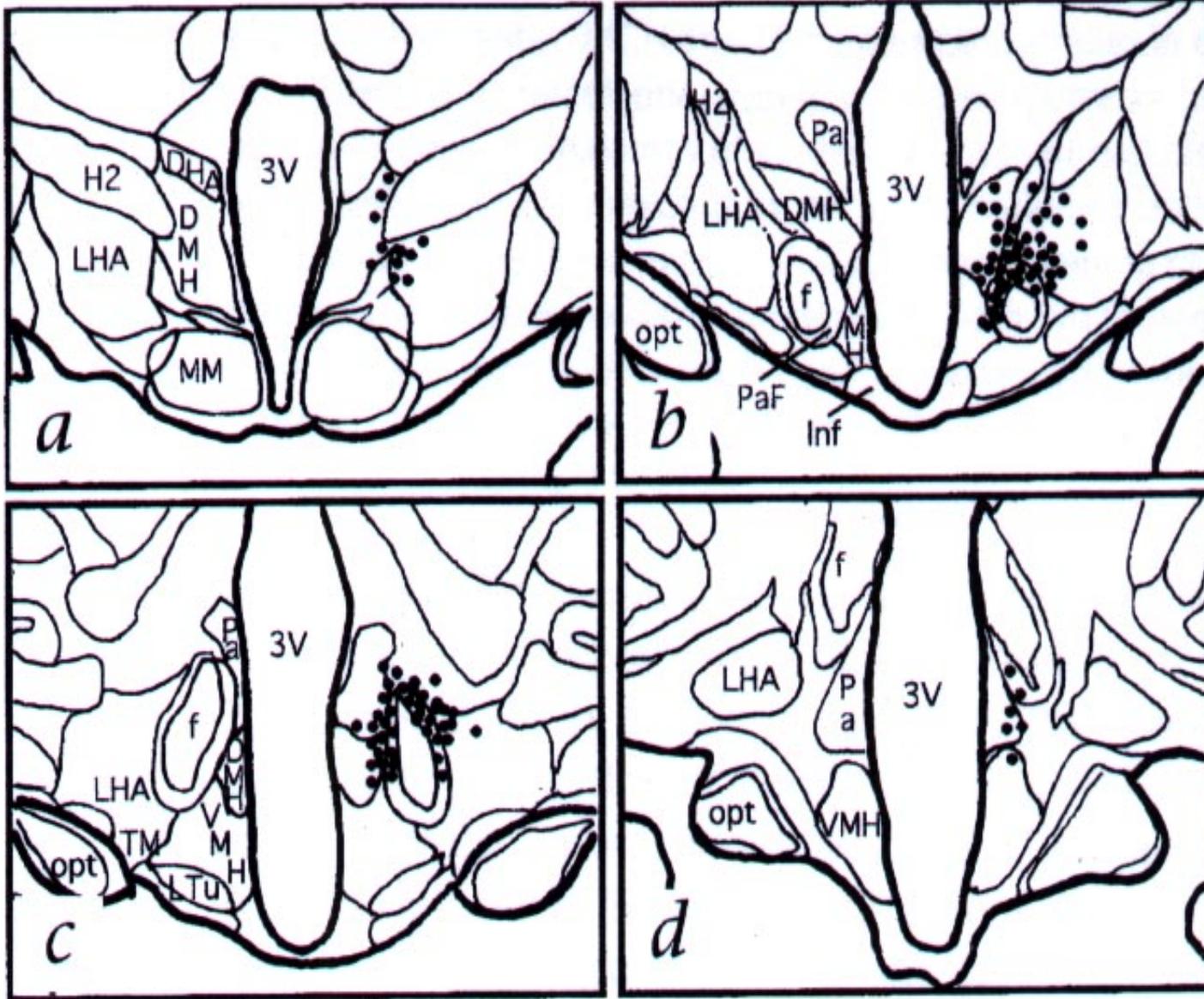
Abolition des réflexes ostéotendineux pendant la crise



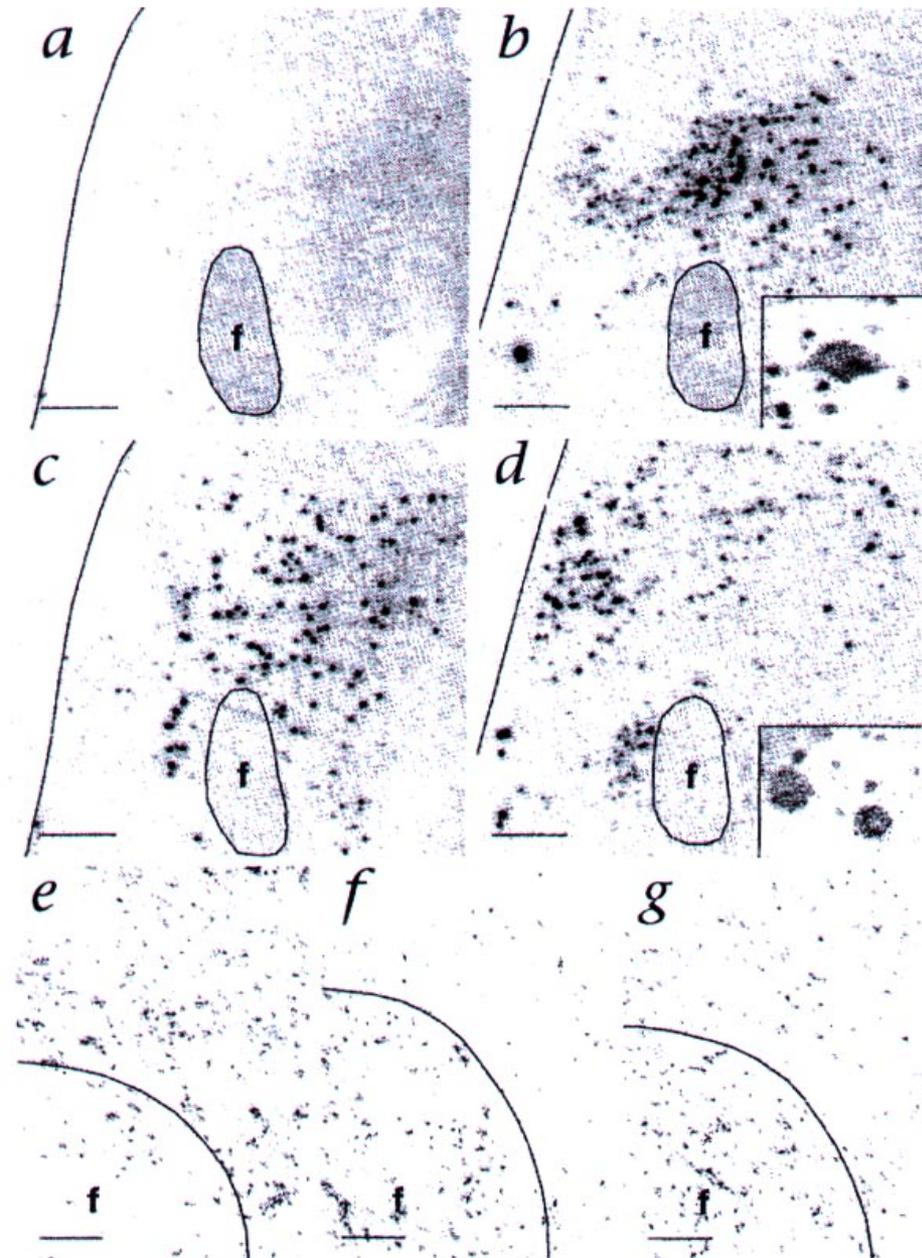
Subjects	Age (yrs)	Sex	MSLT		Cataplexy	Duration of illness (yrs)	Current pharmacological treatment (daily dose)	Hypocretin-1 (pg/mL)
			SL (min)	SOREMP				
Patients								
1	27	M	1.0*	3*	+	9	GHB 5.6 g/methylphenidate 5–10 mg	<40
2	34	M	0.9	5	+	4	untreated for 2.5 months	<40
3	39	F	2.0*	2*	+	1	Clomipramine 10 mg	<40
4	45	F	3.0	2	+	14	Methylphenidate 30 mg	255
5	50	M	6.3*	3*	+	19	Clomipramine 30 mg/GHB 3.0 g	638
6	50	M	1.2	3	+	32	GHB 5.4 mg/modafinil 400 mg	<40
7	53	F	1.2	1	+	19	GHB 4.0 g	<40
8	69	F	2.8	2	+	38	Clomipramine 10 mg/modafinil 200 mg	<40
9	70	M	2.1	2	+	53	untreated for 20 years	<40
Controls								
1	22	M	na	na	-	na	-	285
2	23	F	na	na	-	na	-	285
3	33	M	na	na	-	na	-	250
4	45	M	na	na	-	na	-	280
5	45	F	na	na	-	na	-	280
6	46	F	na	na	-	na	-	285
7	48	F	na	na	-	na	-	280
8	61	F	na	na	-	na	-	285

na=not applicable; MSLT=Multiple Sleep Latency Test; SL and SOREMP=Mean Sleep Latency and number of Sleep Onset REM Periods in 5 or 4 (marked by *) naps. All CSF cell counts, protein and glucose were within normal range. Recovery rate for the extraction of hypocretin-1 was 60.2 (3.8)%, and intra-assay variability for the measurement (extraction and RIA) was 3.8%. All samples were measured twice with comparable results.

Table: **CSF hypocretin-1 levels and clinical features of narcoleptic and control subjects**



A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains.



Narcolepsie : diagnostic paraclinique

- Polysomnographie nocturne suivie de tests itératifs d'endormissements : critère indispensable
latence < 8 min ; ≥ 2 endormissements en sommeil paradoxal
- Groupage HLA : critère de support
 - DQB1 06 02 (ou DQB1 0301)
(population générale : 12-38 %, Narcolepsie sans cataplexie : 41%, avec cataplexie : 85 %)
 - Hypocrétine dans le LCR <110 pg/ml ou 33% de la normale

Narcolepsie de l'enfant

- Rare avant 4 ans
- Obésité fréquente
- Souvent très hypersomniaques
- Les cataplexies sont souvent confondues avec de l'épilepsie ou des troubles psychiatriques

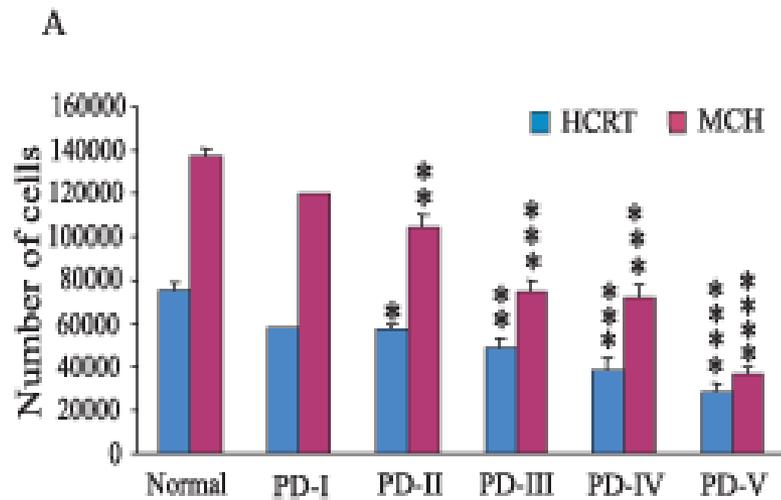
Narcolepsie sans cataplexie

- Somnolence diurne excessive >3 mois
- Pas de toxique, ni médicament, ni pathologie associée
- PSG + TILE :
 - Latence moyenne ≤ 8 min
 - 2 ou plus endormissements en SP
 - HLA peu discriminatif (40%)
 - Hypocrétine abaissée dans 20% des cas.

Narcolepsies secondaires

- Avec ou sans cataplexie
- Post-traumatique
- Tumeur : III^o ventricule
- Inflammatoire/infectieux : SEP, ADEM
- Neurodégénératif : Parkinson
- Génétique
 - Dystrophie myotonique de Steinert
 - Prader-Willi
 - Niemann-Pick type C
 - Norrie, SCA, Coffin-Lowry

Atteinte des neurones à hypocrétine au cours de la maladie de Parkinson



B

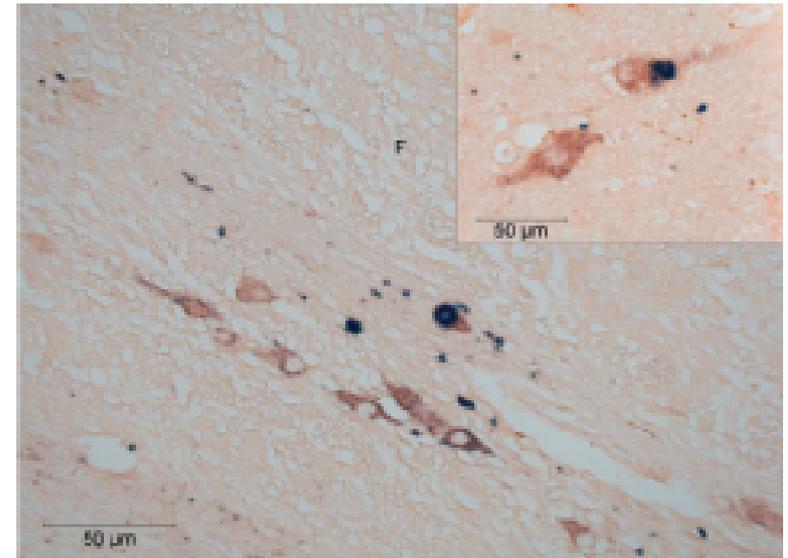


Fig. 3 Example of hypocretin neurons (DAB staining in brown) that contain a Lewy body (α -synuclein, AP-blue staining) in

Traitement de la cataplexie

- ISRS (Effexor, Prozac)
- Si insuffisant : Anafranil 25-75 mg/j
- Si insuffisant : gamma OH Butyrate (Xyrem) 2 à 4,5 grammes 2 fois/nuit

- Etat de mal cataplectique : hospitaliser, sevrer de tout produit 5 jours, puis réintroduire l'Anafranil

Hypersomnie idiopathique

Type 1 : A temps de sommeil nocturne augmenté

- Clinique

- plainte SDE > 3 mois
- Siestes non rafraichissantes
- TST nuit > 10 h
- Réveil difficile = ivresse du sommeil

- Pas de traumatisme

- Pas de prise de substance

- Paraclinique

- PSG : élimine autre cause
- Endormissement < 10 min
- TST nuit > 600 min
- s'ils sont réalisables, TILE moyen < 8 min, < 2 SOREMP

Les TILE sont peu sensibles pour diagnostiquer l'hypersomnie

QuickTime^a et un
dZcompresseur
sont requis pour visionner cette image.

Hypersomnie idiopathique

Type II : A temps de sommeil nocturne normal

- Clinique

- SDE>3 mois
- Siestes non rafraichissantes
- Ivresse de sommeil
- TST : 6-10 h, non fragmenté

- Pas d'autre cause de SDE

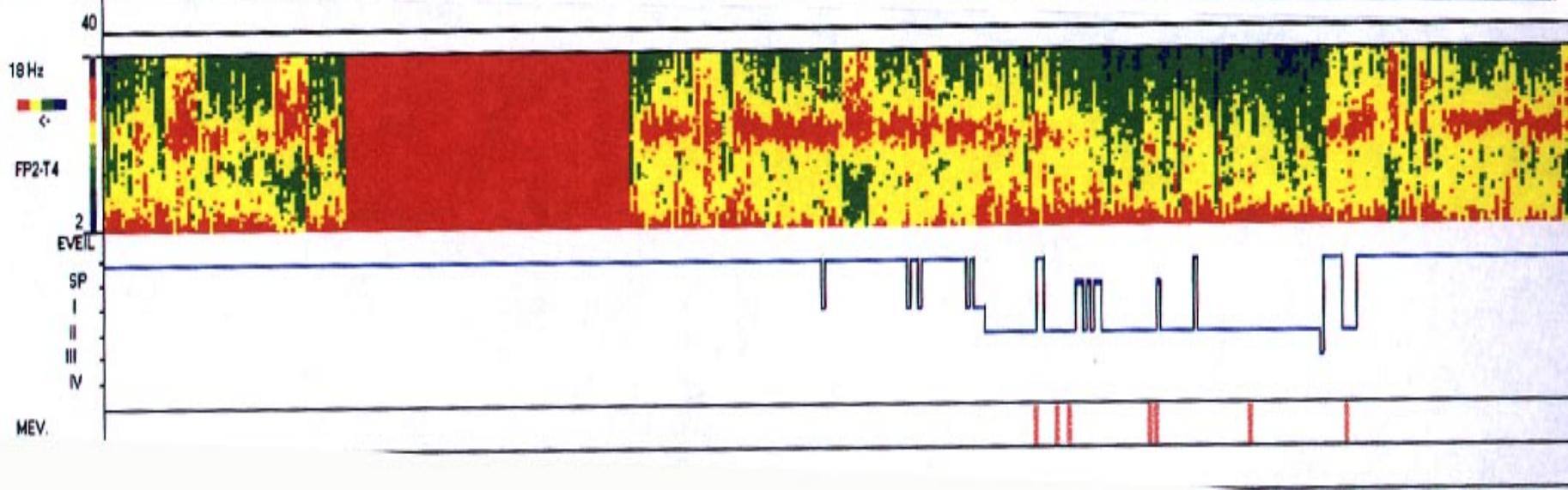
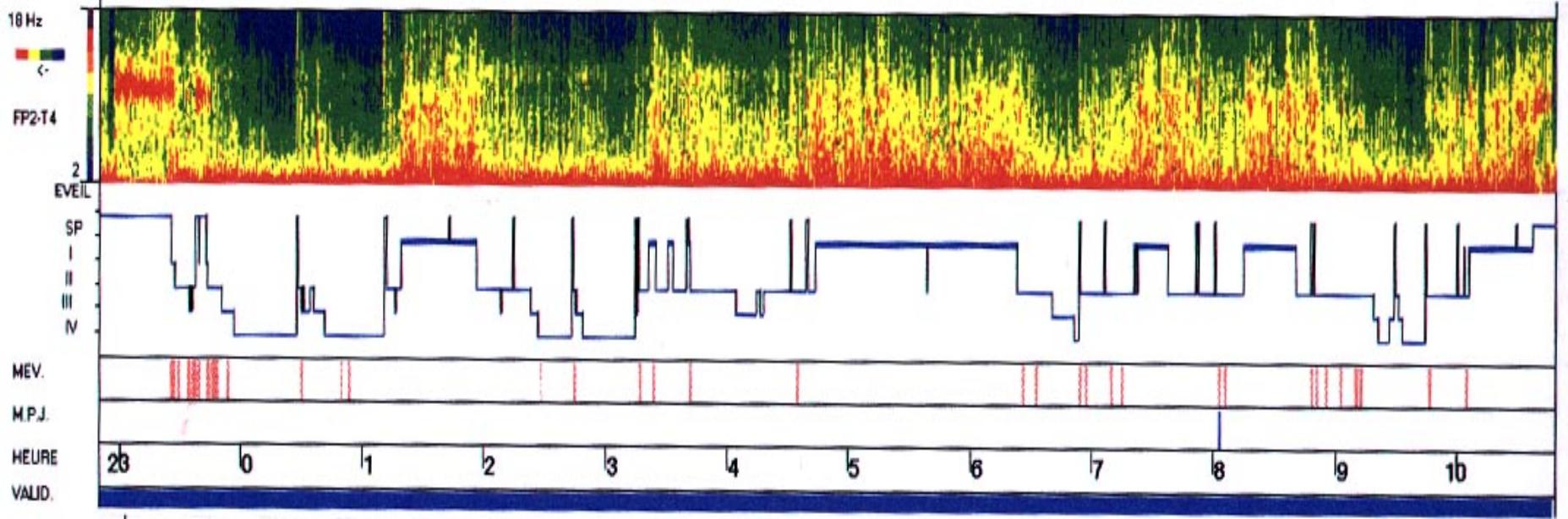
- Paraclinique

- PSG : élimine autre cause
- Endormissement<10min
- TST : 6-10h
- TILE indispensable, latence moyenne <8 min, <2SOREMp

Prévalence : 0,3% de la population dort trop la nuit et est somnolente la journée (Ohayon, Arch Med Int 1997)

Table I Prevalences of narcolepsy, narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia in different series

Authors	Narcolepsy	Narcolepsy without cataplexy	Idiopathic hypersomnia	Idiopathic hypersomnia / Narcolepsy
Roth [6]	226	129	174	76.9%
Van den Hoed <i>et al.</i> [33]	41	5	17	41.4%
Coleman <i>et al.</i> [34]	425	—	150	35.2%
Baker <i>et al.</i> [17]	257	—	74	28.7%
Aldrich [26]	258	28	42	16.2%
			— 10 (symptomatic hypersomnias)	12.4%
Billiard <i>et al.</i> (present population)	339	31	35	10.3%



Hypersomnie idiopathique : diagnostic différentiel

- Insuffisance de sommeil : agenda, vacances
- Long dormeur : pas d'ivresse, a toujours été long dormeur, pas somnolent en vacances
- Troubles respiratoires du sommeil, en particulier SHRVAS: sommeil fragmenté et limitations de débit
- Dépression : trouble de l'humeur, pas de réelle augmentation du TST en polysomnographie

Sleep measures	Patients	Controls	P
Number	75	30	
Night-time sleep			
Total sleep time, min	579 ± 90	491 ± 77	< 0.0001
Sleep efficiency, %	90.9 ± 6.3	88.8 ± 7.3	0.18
Latency to, min			
Sleep onset	31.2 ± 41.6	32.0 ± 20.9	0.90
REM sleep	81.5 ± 48.0	84.2 ± 43.7	0.79
Sleep stages, % total			
stages 1-2	55.4 ± 9.1	53.8 ± 7.8	0.38
stages 3-4	20.8 ± 8.2	24.9 ± 6.5	0.01
REM sleep	23.7 ± 6.5	21.1 ± 4.6	0.02
Sleep fragmentation			
Arousals, n/h	8.7 ± 5.8	18.0 ± 8.9	< 0.0001
Periodic legs movements, n/h	8.5 ± 12.5	5.9 ± 20.7	0.54
Apnea/hypopnea, n/h	2.3 ± 3.7	4.4 ± 5.4	0.05
End of the night			
SWS after 6 AM, % patients	60.6	36.7	0.03
Time of last SWS episode	8:44 ± 1:40	6:11 ± 1:45	< 0.0001
Sleep fragmentation			
Arousals, n/h	8.7 ± 5.8	18.0 ± 8.9	< 0.0001
Periodic legs movements, n/h	8.5 ± 12.5	5.9 ± 20.7	0.54
Apnea/hypopnea, n/h	2.3 ± 3.7	4.4 ± 5.4	0.05
Sleep during 24-hour monitoring			
Total sleep time, min	695 ± 99	525 ± 87	< 0.0001

L'hypersomnie « idiopathique » peut guérir spontanément

Parameter	Idiopathic hypersomnia	Narcolepsy	P Value^a
Subjects, no.	77	63	
Sex, male:female, no.	38:39	37:26	0.395
Spontaneous improvement ^c	11 (14)	0/63 (0)	<0.001

Autres hypersomnies

- Psychiatriques : clinophilie
- Syndrome de Kleine-Levin :
 - Hypersomnie périodique, récurrente
 - Troubles cognitifs
 - Trouble du comportement alimentaire 50 %
 - Hyper sexualité 50 %

QuickTime^a et un
dZcompresseur DVCPRO - PAL
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime^a et un
dŽcompresseur DVCPRO - PAL
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime^a et un
dŽcompresseur DVCPRO - PAL
sont requis pour visionner cette image.

Traitements de la somnolence

- Non médicamenteux :
 - Usage des siestes
 - Adaptation professionnelle
- Médicamenteux :
 - Caféine
 - Adrafinil (Olmifon)
 - Modafinil (Modiodal)
 - Amphétamines :
 - Méthylphénidate (Ritaline, Ritaline LP, Concerta LP)
 - Mazindol (Téronac)
 - Dextroamphétamine (Dexédrine)
 - Narcolepsie : Xyrem la nuit
 - Anti-H3 ?

Table 1 Traitements à surveiller

Molécule (classe) Nom commercial	Doses	Indication	Effets indésirables	Niveau de preuve et Référence
Caféine (non amphétamine)	6 tasses de café fort : caféine 2-6 mg/L, eq. 5 mg d'amphétamine	Traitement adjuvant de la somnolence. Pas d'AMM	Anxiété, insomnie	III (Lammers and Overeem, 2003)
Adrafinil (non amphétamine) Olmifon	100-800 mg	AMM : somnolence du sujet	Identiques au modafinil, qui en est un des métabolites	III (Jouvet <i>et al.</i> , 1991)
Modafinil (non amphétamine) Modiodal	100- 400 mg	AMM : Narcolepsie, hypersomnie	Rares : Tachycardie, céphalée, insomnie, anxiété, dyskinésies bucco faciales. Réduit les concentrations d'œstro-progestatifs oraux	I (Billiard <i>et al.</i> , 1994; Broughton <i>et al.</i> , 1997; US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group, 1998)
Provigil	Pas de dépendance ou d'accoutumance	Hors AMM : apnées du sommeil, fatigue (SEP) Médicament d'exception		
Méthylphénidate (non amphétamine) Ritaline Concerta Ritaline LP	5-60 mg	AMM : narcolepsie, hypersomnie, ADHD Classe II	Assez fréquents : effets sympathomimétiques indirects. Rare accoutumance	II-1 (Mitler <i>et al.</i> , 1986)
Mazindole Teronac		Autorisation temporaire d'utilisation	Assez fréquents : effets sympathomimétiques indirects. Rare accoutumance	III (Shindler <i>et al.</i> , 1985)
Amphétamine Dexamine Dexedrine	5-60 mg	Autorisation temporaire d'utilisation	Fréquents : effets sympathomimétiques. Possible accoutumance et dépendance	I (Shindler <i>et al.</i> , 1985)
Gammahydroxybutyrate (GHB) Gamma-OH, Alcover Xyrem	2-9 gr/nuit	Autorisation temporaire d'utilisation : narcolepsie avec mauvais sommeil de nuit et cataplexie résistante	Enurésie, et si association avec l'alcool (interdite) amnésie majeure	I (US Xyrem Multicenter Study Group, 2003)

N° 60-3976

(art. R 163-2 - 2° al. Code S.S.)

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ASSURÉ(E)

NUMÉRO
D'IMMATRICULATION

NOM - Prénom
(suivi, s'il y a lieu,
du nom d'usage)

DURAND Pierre

ADRESSE

SI LE MALADE N'EST PAS L'ASSURÉ(E)

NOM

Prénom

Sexe

Date de naissance

A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR

1 Le malade est-il détenteur d'un carnet médical ? OUI NON
Si oui, présentation de celui-ci OUI NON
En cas de non présentation, motif :

2 Médicament prescrit **MODIODAL 100 mg**
(Présentation : forme, dosage,
voie d'administration) **Comprimés.**
Posologie **2 matin, 1 midi**
Durée du traitement **2 mois**

3 La prescription concourt au traitement d'une affection de longue durée, mentionnée au protocole d'examen spécial ? OUI NON

4 Je soussigné(e), Docteur **ARNU F**, atteste que la prescription du médicament concernant le patient susdésigné, est conforme aux indications de la fiche d'information thérapeutique en vigueur à la date de la présente ordonnance.
Le **15.02.99** à **Paris**
Signature du praticien

Neurolofne
Qualification ou titre du prescripteur
Date du nouveau diagnostic (1)

Cachet
ou identification
du praticien
ou de l'établissement
(sur les 4 volets)

D'Isabelle ARNU F
MÉDECIN DÉLÉGUÉ
CIC P. A. C. I. D.
HÔPITAL GÉNÉRAL PÉTRIÈRE
Tél. 42 46 17 69
Fax 42 46 16 58

15.02.00 (1) si prescription initiale hospitalière

PARTIE RÉSERVÉE AU PHARMACIEN

Date de délivrance

CACHET DU PHARMACIEN
(sur les 4 volets)

Mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

HOLICE

Somnolence diurne

