

Université de Montréal

La narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique : Une analyse par morphométrie cérébrale

Par
Jean-Louis Zhao

Département de neurosciences
Faculté de médecine
Université de Montréal

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise (M. Sc.) en neurosciences

Avril 2022

© Jean-Louis Zhao, 2022

Université de Montréal
Département de neurosciences, Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé
La narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique : Une analyse par morphométrie cérébrale

Présenté par
Jean-Louis Zhao

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Simona Maria Brambati
(Président-rapporteur)

Thien Thanh Dang-Vu
(Directeur de recherche)

Guido Simonelli
(Membre du jury)

Résumé

Introduction : La narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique sont des troubles d'hypersomnie centrale peu compris, caractérisés par une somnolence diurne excessive causant des perturbations majeures au niveau du fonctionnement diurne et de la qualité de vie. Bien que certains aspects cliniques soient propres à chaque condition, plusieurs caractéristiques se chevauchent et ces dernières demeurent très difficiles à diagnostiquer adéquatement. Le manque de distinction entre les troubles d'hypersomnolence centrale est extrêmement problématique, limitant la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

Objectif : À l'aide de la morphométrie cérébrale, l'objectif de l'étude est d'établir des différences anatomiques (c.-à-d., épaisseur corticale, volume sous-cortical) entre la narcolepsie avec cataplexie (NT1), la narcolepsie sans cataplexie (NT2), l'hypersomnie idiopathique (HI) et des participants en santé contrôles dans diverses régions du cerveau qui sont fonctionnellement liées au sommeil et au maintien de l'éveil.

Méthodes : Une séquence d'acquisition d'images IRM anatomiques pondérées en T1 fut acquise sur 15 patients NT1, 15 NT2, 15 HI et 15 participants contrôles en santé (n = 60). Les images anatomiques furent traitées avec la suite logicielle FreeSurfer (FreeSurfer version 6.0.1) afin d'obtenir des mesures d'épaisseur corticale et de volume sous-cortical. Les mesures morphométriques obtenues pour différentes régions furent comparées entre les groupes par ANOVAs, ajustées pour l'âge.

Résultats : Les résultats ont démontré une réduction volumétrique de la matière grise dans plusieurs structures sous-corticales associées au sommeil et au maintien de l'éveil, dont l'hypothalamus et l'amygdale pour les patients NT1 et les patients NT2, comparés aux participants contrôles en santé. Les patients HI quant à eux n'ont pas démontré de différence volumétrique au niveau de l'hypothalamus comparativement aux participants contrôles, mais plutôt une diminution du volume de l'amygdale et du noyau accumbens, des structures associées à un réseau fonctionnel modulant la vigilance. Aucune différence significative d'épaisseur corticale n'a été retrouvée entre les groupes.

Conclusion : Les résultats montrent des changements neuroanatomiques distincts entre les patients NT1 et HI, suggérant des mécanismes physiopathologiques différents et soulignent le phénotype hétérogène des patients NT2.

Mots clés : sommeil, narcolepsie, hypersomnie idiopathique, neuroimagerie, morphométrie cérébrale

Abstract

Introduction : Narcolepsy and idiopathic hypersomnia are poorly understood central disorders of hypersomnolence characterized by excessive daytime sleepiness leading to severe daytime disturbances and poor quality of life. Although some clinical features are specific to each condition, many characteristics overlap, and a reliable diagnosis remains difficult to achieve. The lack of clinical distinction between central disorders of hypersomnolence is extremely problematic and hinders the understanding of their underlying pathophysiological mechanisms.

Objective : Using brain morphometry, the objective of this study is to establish anatomical differences (i.e., cortical thickness and subcortical volume) between narcolepsy with cataplexy (NT1), narcolepsy without cataplexy (NT2), idiopathic hypersomnia (HI) and healthy controls in brain regions involved in the modulation of sleep and wakefulness.

Methods : T1-weighted MRI sequences were acquired in 15 NT1 patients, 15 NT2, 15 HI and 15 healthy controls (n = 60). Anatomical images were preprocessed using the FreeSurfer software package (FreeSurfer version 6.0.1) to obtain measures of cortical thickness and subcortical volume. Group differences in brain morphometric measurements acquired for different brain regions were analyzed using ANOVAs, adjusted for age.

Results : Results displayed reduced gray matter volume in subcortical structures associated with the modulation of sleep and wakefulness, including the hypothalamus and the amygdala in NT1 and NT2 patients, compared to healthy controls. On the other hand, HI patients did not show volume changes in the hypothalamus compared to healthy controls, but instead showed a volume reduction of the amygdala and the nucleus accumbens, both structures associated with a functional network involved in the modulation of alertness. No significant group difference in cortical thickness was found.

Conclusion : These results show distinct neuroanatomical changes between NT1 patients and HI patients, suggesting separate pathophysiological mechanisms and underline the heterogeneous phenotype of NT2 patients.

Key words : sleep, narcolepsy, idiopathic hypersomnia, neuroimaging, brain morphometry

Table des matières

<i>La narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique.....</i>	<i>1</i>
<i>Chapitre 1: Structures cérébrales et systèmes neuronaux impliqués dans les troubles d'hypersomnolence centrale</i>	<i>5</i>
Neurobiologie du sommeil normal.....	5
Les systèmes neuronaux responsables du cycle veille-sommeil.....	6
Le système hypocrétinergique	10
Les circuits neuronaux responsables du sommeil paradoxal et de l'atonie musculaire	13
Le sommeil local.....	15
<i>Chapitre 2: Étiopathogénie des troubles d'hypersomnolence centrale</i>	<i>17</i>
Étiopathogénie de la narcolepsie avec cataplexie (NT1).....	17
La perte des neurones à hypocrétine et la régulation du sommeil paradoxal chez les patients NT1.....	18
La perte des neurones à hypocrétine et le métabolisme chez les patients NT1	19
La perte des neurones à hypocrétine et la régulation du comportement et des émotions chez les patients NT1	21
La narcolepsie sans cataplexie (NT2) et l'hypersomnie idiopathique (HI).....	22
<i>Chapitre 3: Neuroimagerie des troubles d'hypersomnolence centrale.....</i>	<i>24</i>
Différences anatomiques cérébrales dans les troubles d'hypersomnolence centrale	24
Le réseau du mode par défaut	25
<i>Chapitre 4: Objectifs et hypothèses.....</i>	<i>27</i>
<i>Chapitre 5: Méthodes</i>	<i>28</i>
Participants et plan de recherche.....	28
Enregistrement du sommeil.....	29
Variables cliniques	30
Paramètres d'acquisition en IRM	32
Traitement des images IRM anatomiques	32
Analyse statistique	33
<i>Chapitre 6: Résultats</i>	<i>36</i>
Analyses d'épaisseur corticale	38
Analyses du volume sous-cortical	42
<i>Chapitre 7: Discussion.....</i>	<i>49</i>

Confirmation de la symptomatologie des patients NT1, NT2 et HI par les questionnaires	49
Changements volumétriques sous-corticales des patients NT1	50
Changements volumétriques sous-corticales des patients NT2	51
Changements volumétriques sous-corticales des patients HI	52
L'épaisseur corticale ne diffère pas pour les patients NT1, NT2 et HI	53
Associations de l'épaisseur corticale et du volume sous-cortical avec l'âge	53
Limitations	54
Perspectives	56
Conclusion	57
<i>Annexe</i>	<i>69</i>

Liste des tableaux

Tableau 1 Variables démographiques et cliniques de l'ensemble des participants par groupe.

Tableau 2 Résultats des analyses statistiques du volume sous-cortical.

Liste des figures

- Figure 1** Connexions afférentes et efférentes des neurones à hypocrétine/orexines.
- Figure 2** Schéma démontrant les structures impliquées dans le système réticulaire activateur ascendant.
- Figure 3** Schéma des projections du noyau préoptique ventro-latéral (VLPO) vers les structures du système réticulaire activateur ascendant.
- Figure 4** Schéma du modèle de bascule veille-sommeil « flip-flop switch ».
- Figure 5** Schéma proposé des circuits neuronaux contrôlant l'atonie musculaire en sommeil paradoxal.
- Figure 6** Corrélation entre l'épaisseur corticale moyenne globale (mm) et l'âge par groupe.
- Figure 7** Corrélation entre l'épaisseur corticale (mm) et l'âge par groupe.
- Figure 8** Corrélation entre le volume total de matière grise sous-corticale (mm^3) et l'âge par groupe.
- Figure 9** Différence de volume total de matière grise sous-corticale (mm^3) entre les groupes.
- Figure 10** Différence de volume de l'hypothalamus (mm^3) entre les groupes.
- Figure 11** Différence de volume de le l'amygdale (mm^3) entre les groupes.

Liste des tableaux (Annexe)

Tableau Supplémentaire 1 Résultats des analyses statistiques d'épaisseur corticale.

Liste des figures (Annexe)

Figure Supplémentaire 1	Corrélation entre l'épaisseur corticale moyenne globale (mm) et l'IMC (kg/m ²) par groupe.
Figure Supplémentaire 2	Corrélation entre l'épaisseur corticale moyenne globale (mm) et les questionnaires liés au sommeil par groupe.
Figure Supplémentaire 3	Corrélation entre l'épaisseur corticale moyenne globale (mm) et le Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) par groupe.
Figure Supplémentaire 4	Différence de l'épaisseur corticale (mm) entre les groupes.
Figure Supplémentaire 5	Différence de l'épaisseur corticale (mm) entre le groupe NT1 et SC.
Figure Supplémentaire 6	Différence de l'épaisseur corticale (mm) entre le groupe NT2 et SC.
Figure Supplémentaire 7	Différence de l'épaisseur corticale (mm) entre le groupe HI et SC.
Figure Supplémentaire 8	Corrélation entre le volume total de matière grise sous-corticale (mm ³) et l'IMC (kg/m ²) par groupe.
Figure Supplémentaire 9	Corrélation entre le volume total de matière grise sous-corticale (mm ³) et les questionnaires liés au sommeil par groupe.
Figure Supplémentaire 10	Corrélation entre le volume total de matière grise sous-corticale (mm ³) et le Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) par groupe.
Figure Supplémentaire 11	Différence de volume du cervelet (mm ³) entre les groupes.
Figure Supplémentaire 12	Différence de volume du thalamus (mm ³) entre les groupes.
Figure Supplémentaire 13	Différence de volume de l'hippocampe (mm ³) entre les groupes.
Figure Supplémentaire 14	Différence de volume du noyau accumbens (mm ³) entre les groupes.
Figure Supplémentaire 15	Différence de volume du noyau caudé (mm ³) entre les groupes.
Figure Supplémentaire 16	Différence de volume du putamen (mm ³) entre les groupes.
Figure Supplémentaire 17	Différence de volume du tronc cérébral (mm ³) entre les groupes.

Liste des abréviations

ARC	noyau arqué (<i>arcuate nucleus</i>)
CRH	corticolibérine (<i>corticotropin-releasing hormone</i>)
DMH	noyau dorso-médian de l'hypothalamus (<i>dorsomedial nucleus of the hypothalamus</i>)
DMN	réseau du mode par défaut (<i>default mode network</i>)
DR	noyau du raphé dorsal (<i>dorsal raphe nucleus</i>)
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FA	angle d'acquisition (<i>flip angle</i>)
FOV	champ de vue (<i>field of view</i>)
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HI	hypersomnie idiopathique
HLA	complexe majeur d'histocompatibilité (<i>human leukocyte antigen</i>)
HSI	Hypersomnia Severity Index
IRM	imagerie par résonance magnétique
LDT	noyau tegmental latérodorsal (<i>laterodorsal tegmental nuclei</i>)
LC	locus coeruleus
NO	oxyde nitrique (<i>nitric oxide</i>)
nNOS	oxyde nitrique synthase neuronale (<i>neuronal nitric oxide synthase</i>)
NT1	narcolepsie de type 1 avec cataplexie
NT2	narcolepsie de type 2 sans cataplexie
PPT	noyau pédonculopontin (<i>pedunculopontine nucleus</i>)
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PVN	noyau paraventriculaire (<i>paraventricular nucleus</i>)
SC	participant en santé contrôle
SIQ	Sleep Inertia Questionnaire
SNc	substance noire <i>pars compacta</i> (<i>substantia nigra pars compacta</i>)
SOREMPs	périodes de sommeil paradoxal à l'endormissement (<i>sleep-onset REM periods</i>)

SubC	noyau subcoeruleus (<i>subcoeruleus nucleus</i>)
TE	temps d'écho
TILE	test itératif de latence à l'endormissement (<i>mean sleep latency test</i>)
TMN	noyau tubéro-mamillaire (<i>tuberomammillary nucleus</i>)
TR	temps de répétition
vIPAG	substance grise périaqueducule ventrolatéral (<i>ventrolateral periaqueductal grey matter</i>)
VLPO	noyau préoptique ventro-latéral (<i>ventrolateral preoptic nucleus</i>)
VMH	noyau ventro-médian de l'hypothalamus (<i>ventromedial nucleus of the hypothalamus</i>)
VTA	aire tegmentale ventrale (<i>ventral tegmental area</i>)

Remerciements

L'accomplissement de ce mémoire n'aurait pas été possible sans le soutien et l'aide de personnes incontournables dont je leur en exprime toute ma gratitude.

Tout d'abord, je tiens à remercier sincèrement mon directeur de recherche, Dr Thien Thanh Dang-Vu, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire. Votre disponibilité et soutien, ainsi que toutes les opportunités qui m'ont été offertes, m'ont permis de m'épanouir et d'apprendre des compétences inestimables qui me seront utiles tout au long de mon parcours professionnel.

Je remercie infiniment mon mentor Dr Nathan Cross pour le temps et l'intérêt consacrés à mon apprentissage, ainsi que sa confiance en moi. Je me considère très chanceux d'avoir travaillé à ses côtés et d'avoir appris autant.

Je tiens particulièrement à remercier Dre Florence Pomares pour son écoute, sa patience et son aide précieuse durant la rédaction de mon mémoire. La réalisation de cet ouvrage aurait été plutôt difficile sans tes conseils et poussées dont j'avais besoin et j'en suis extrêmement reconnaissant.

Je remercie Dre Aurore Perrault pour avoir contribué à ma formation, pour m'avoir partagé son enthousiasme envers la recherche et d'avoir stimulé mon intérêt scientifique.

Je tiens vivement à remercier Loic Barbaux pour m'avoir accompagné au cours de ces dernières années, pour ses conseils et pour avoir favorisé un environnement de travail captivant.

Je remercie aussi tous les membres du laboratoire dont j'ai pu côtoyer et qui ont rendu mon expérience au laboratoire mémorable.

Je remercie Dr Ysbrand D. van der Werf, Dr Rolf Fronczeck, Dr Gert Jan Lammers et Jari K. Gool pour leur importante collaboration sur le projet.

Enfin, je remercie ma famille et mes amis pour m'avoir toujours soutenu et d'avoir cru en moi.

La narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique

La narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique sont des troubles d'hypersomnolence centrale caractérisés par une somnolence diurne excessive, définie comme une incapacité à maintenir un état d'éveil ou de vigilance adéquat durant les périodes d'éveil [1, 2]. Ceux-ci affectent fréquemment la population avec une prévalence de 0.05% (pour la narcolepsie) à 0.3% (pour l'hypersomnie idiopathique) [3, 4], ce qui équivaut entre 15 à 100 fois plus que la sclérose en plaques ou la maladie de Parkinson [5, 6]. La somnolence diurne excessive est une condition extrêmement débilitante et engendre de graves conséquences associées à des risques d'accident plus élevés, une perte de productivité, la dépression et certains troubles cognitifs, menant à une diminution de la qualité de vie des patients [2-4]. En plus des problèmes liés à l'hypersomnolence, l'incapacité à demeurer vigilant durant la journée est associée à des changements cognitifs importants, ainsi qu'à des perturbations émotionnelles et comportementales [7-9]. En particulier, certains patients souffrant de troubles d'hypersomnie centrale rapportent des déficiences cognitives, notamment dans le domaine de l'attention, mais aussi dans le contrôle exécutif [10]. D'autres patients rapportent également des problèmes de mémoire qui pourraient être médiés par les difficultés d'attention [11].

Certaines caractéristiques cliniques sont propres à chacun des troubles d'hypersomnie centrale. La narcolepsie est un trouble neurologique affectant la régulation de l'état de veille et de sommeil et est caractérisée par une entrée rapide en sommeil paradoxal à l'endormissement [1]. De plus, les personnes souffrant de narcolepsie peuvent parfois présenter une paralysie du sommeil, des hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques, ainsi qu'un sommeil fragmenté. Cependant, la plupart des patients atteints ne présentent que quelques-uns de ces symptômes et seulement 10% présenteront une symptomatologie complète [12]. Par ailleurs, 70% des patients avec narcolepsie ont des épisodes de cataplexie, définie par une perte soudaine du tonus musculaire suite à une émotion forte [3]. D'autres patients quant à eux n'ont jamais eu d'accès de cataplexie, ce qui mène à l'identification de la narcolepsie en deux sous-types: la narcolepsie de type 1 avec cataplexie (NT1) et la narcolepsie de type 2 sans cataplexie (NT2) [1, 3].

D'autre part, l'hypersomnie idiopathique (HI) est un trouble semblable à la narcolepsie, aussi défini par une somnolence diurne excessive, mais ne présentant pas d'entrée rapide en sommeil paradoxal ou d'épisode de cataplexie. L'HI est quant à elle caractérisée par un sommeil non rafraîchissant et une difficulté à se réveiller le matin due à une altération prolongée de la vigilance lors

des périodes de transition entre l'état de sommeil et l'état d'éveil (inertie du sommeil) [3]. De la même manière que pour la narcolepsie, l'HI est également caractérisée par deux sous-types où certains patients présentent une durée de sommeil prolongée (≥ 11 h), alors que d'autres présentent une durée de sommeil normale [13]. Toutefois, ces sous-types de l'HI ne sont pas encore bien définis et une seule classification est utilisée pour l'instant [1].

Présentement, le diagnostic des différents troubles d'hypersomnolence centrale nécessite une confirmation de somnolence diurne excessive par le test itératif de latence à l'endormissement (TILE) [14]. Le TILE est un test diurne de sommeil mesuré par électro-encéphalogramme, comportant 5 opportunités de siestes de 20 minutes chacune, à intervalle de 2 heures [15]. Ce test permet entre autres d'obtenir deux mesures : soit la latence d'endormissement diurne moyenne et le nombre de périodes de sommeil paradoxal à l'endormissement (SOREMPs). La latence d'endormissement diurne moyenne est le temps moyen nécessaire pour s'endormir lors des siestes permettant ainsi de confirmer la présence de somnolence diurne excessive (définie par une latence ≤ 8 min). Un SOREMP est considéré lorsqu'au moins une période de sommeil paradoxal est atteinte lors d'une sieste et cette mesure est importante pour la distinction entre la narcolepsie (présence de ≥ 2 SOREMPs) et l'HI (présence de < 2 SOREMPs). De plus, le TILE est souvent précédé par une polysomnographie afin d'exclure les autres troubles de sommeil et peut également servir au diagnostic final [15]. Également, une déficience du taux d'hypocrétine (≤ 110 pg/mL) présent dans le liquide céphalorachidien, mesuré de manière invasive par ponction lombaire peut aussi servir comme marqueur diagnostique pour la NT1 [14]. Cette mesure est issue de nos connaissances actuelles des mécanismes physiopathologiques sous-jacents la NT1 où l'on observe une perte des neurones à hypocrétine de l'hypothalamus [3]. D'autre part, les critères diagnostics de la NT2 sont similaires à la NT1 incluant une présence de somnolence diurne excessive (latence d'endormissement ≤ 8 min) et d'au moins 2 SOREMPs par le TILE, seulement en l'absence de cataplexie ou de déficience en hypocrétine [1]. L'HI quant à lui nécessite également une présence de somnolence diurne excessive et l'absence de cataplexie ou de déficience en hypocrétine. Toutefois, contrairement à la NT2, l'HI doit contenir moins de 2 SOREMPs dans le TILE ou présenter une durée de sommeil d'au moins 11 heures lors de l'enregistrement polysomnographique [1].

Malgré ces distinctions cliniques, il existe encore énormément de chevauchements et d'ambiguïté entre chacun des troubles d'hypersomnolence centrale. Par exemple, la somnolence diurne excessive et l'apparition des premiers signes vers l'adolescence ou au début de l'âge adulte sont des aspects communs aux différents troubles [3, 16]. De plus, plusieurs caractéristiques de l'HI se retrouvent

chez la NT2 (p.ex., sommeil non rafraîchissant, inertie du sommeil (~ 47%), période de sommeil prolongée (~ 18%), absence de cataplexie) [3, 16-18], ce qui mène à questionner la différence entre ces dernières, ainsi que la pertinence de la classification clinique actuelle [19, 20]. La NT2 et l'HI sont des conditions très hétérogènes puisque des patients ayant reçu le même diagnostic peuvent présenter différents phénotypes de la maladie. De ce fait, bien que les critères de diagnostics soient acceptés, les hypersomnies centrales sont encore très difficiles à diagnostiquer correctement, surtout pour la NT2 et l'HI. Les outils de diagnostic courants ne permettent pas de distinguer adéquatement ces dernières en raison d'un chevauchement important des caractéristiques cliniques et de l'absence de biomarqueurs fiables [20]. En moyenne, un patient peut vivre plus de 10 ans avec un trouble d'hypersomnolence centrale et être diagnostiqué incorrectement à plusieurs reprises avant de recevoir le bon diagnostic [21, 22].

Les traitements actuels pour les troubles d'hypersomnolence ont pour objectif principal de restaurer la qualité de vie des patients en ciblant l'allègement des symptômes tels que la somnolence diurne excessive ou la cataplexie. De ce fait, les psychostimulants, antidépresseurs et hypnotiques sont des médicaments couramment utilisés pour le traitement de la somnolence diurne excessive ou les accès de cataplexie associés aux troubles d'hypersomnolence [14, 23]. Entre autres, les amphétamines sont des médicaments souvent prescrits pour traiter l'hypersomnolence malgré leurs effets secondaires plus conséquents [23]. Le modafinil, un psychostimulant non-amphétaminique, est aussi un traitement efficace pour la somnolence diurne excessive chez les patients avec la narcolepsie [24]. Enfin, l'oxybate de sodium et les antidépresseurs sont efficaces pour traiter la cataplexie et les symptômes liés à la dérégulation du sommeil paradoxal tels que les hallucinations et la paralysie du sommeil [23]. Outre les médicaments, des mesures non-pharmacologiques peuvent aider à réduire l'hypersomnolence chez certains patients. En particulier, des siestes planifiées combinées à un horaire de sommeil régulier peuvent être utiles chez les patients avec la narcolepsie. Par contre, ceci semble être inefficace chez les patients souffrants d'HI en raison d'un sommeil non rafraîchissant [25]. Plusieurs nouvelles classes de médicaments favorisant l'éveil ont été récemment développées ou sont en cours de développement pouvant devenir des options thérapeutiques alternatives dans les prochaines années [23]. Bien que des traitements soient disponibles pour les patients souffrant de troubles d'hypersomnolence, ceux-ci ne sont pas toujours efficaces. Une meilleure compréhension des troubles d'hypersomnolence centrale est nécessaire afin de développer des traitements mieux adaptés à chacune des conditions.

La neuroimagerie a contribué de manière considérable aux récentes avancées des connaissances sur les mécanismes physiopathologiques sous-jacents la narcolepsie et l'HI. Cependant, la plupart des études en neuroimagerie ont été effectuées sur un petit échantillon et peu d'études portent sur la NT2 ou l'HI. À ce jour, le manque de distinction entre ces troubles est extrêmement problématique et limite le développement de traitements efficaces spécifiques à chacun de ces troubles. Ces lacunes dans nos connaissances actuelles sur les différents troubles d'hypersomnolence centrale pourraient être comblées par davantage d'études regroupant un plus grand échantillon composé d'individus avec NT1, NT2 et HI. Il est donc primordial de définir différents biomarqueurs et mécanismes permettant de mieux caractériser les troubles d'hypersomnie centrale.

Chapitre 1: Structures cérébrales et systèmes neuronaux impliqués dans les troubles d'hypersomnolence centrale

La narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique sont des troubles neurologiques du sommeil. Au cours des dernières années, notre compréhension de la physiopathologie de ces troubles d'hypersomnolence a considérablement progressé, particulièrement pour la narcolepsie. Plusieurs structures cérébrales et circuits neurochimiques modulant le sommeil et l'éveil ont été identifiés et semblent être impliqués dans leur symptomatologie. Une connaissance de ces systèmes neuronaux et des mécanismes neurobiologiques sous-jacents permet de mieux comprendre comment le dysfonctionnement de ces derniers pourrait contribuer au développement des hypersomnies centrales. Ce chapitre synthétise notre compréhension actuelle des circuits neuronaux du sommeil et de l'éveil impliqués dans les troubles d'hypersomnolence centrale.

Neurobiologie du sommeil normal

Le sommeil est vital pour notre santé et un bon fonctionnement cérébral. Une perturbation prolongée du sommeil est associée à de multiples troubles métaboliques, psychiatriques, cognitifs et neurodégénératifs [26, 27]. Notre aptitude à maintenir un sommeil adéquat contribuant ainsi à préserver une bonne santé et des capacités cognitives optimales est d'une part attribuable à des systèmes neuronaux complémentaires modulant trois états de vigilance distincts: l'éveil, le sommeil lent et le sommeil paradoxal [28]. Ces états de vigilance comportent des caractéristiques comportementales, physiologiques et électrophysiologiques bien définies propres à chacun. L'éveil est généralement associé à un haut tonus musculaire, une activité cérébrale rapide et des oscillations neuronales de faible amplitude. Le sommeil lent est plutôt défini par une diminution du tonus musculaire, un ralentissement de l'activité cérébrale et une augmentation de l'amplitude des oscillations neuronales. Le sommeil paradoxal quant à lui est caractérisé par une perte presque complète du tonus musculaire (ou atonie musculaire), une activité cérébrale rapide et une baisse de l'amplitude des oscillations neuronales similaires à l'éveil [28, 29].

L'alternance entre veille et sommeil est régulée par un rythme circadien promouvant l'éveil durant le jour et le sommeil durant la nuit (contrôle circadien), ainsi qu'une augmentation de la propension au sommeil suivant une période de veille prolongée due à l'accumulation de substances

neurochimiques telle l'adénosine (contrôle homéostatique) [30]. Normalement, le sommeil lent et le sommeil paradoxal sont générés cycliquement au cours d'une nuit, débutant par un sommeil lent léger puis profond, suivi du sommeil paradoxal. Chaque cycle est d'une durée d'approximativement 90 minutes et entre 4 à 6 cycles sont produits par nuit. Le sommeil lent profond est prépondérant en début de nuit, alors qu'il fait place à un sommeil lent plus léger et des périodes de sommeil paradoxal plus longues à travers la nuit [29].

L'interaction de plusieurs systèmes neuronaux complémentaires permet un contrôle étroit des états de vigilance afin d'assurer une délimitation complète entre ces derniers. Ces délimitations sont importantes pour maintenir des transitions stables entre les états, mais également pour empêcher l'intrusion des caractéristiques d'un état à un autre [31]. Le fonctionnement physiologique de ces circuits neuronaux mène à un cycle veille-sommeil contrôlé avec des transitions attendues et peu fréquentes entre les états de vigilance. Par conséquent, une dérégulation de ces mécanismes neuronaux responsables du cycle veille-sommeil contribue au développement de plusieurs troubles du sommeil, dont la narcolepsie [32].

Les systèmes neuronaux responsables du cycle veille-sommeil

Au cours du dernier siècle, les premières observations qui ont propulsé les principales découvertes sur les systèmes neuronaux responsables de l'éveil et du sommeil ont été faites à partir d'examen histologiques *post mortem* et de modèles animaux [33-35]. De ces modèles, il a été établi que l'activation corticale, une composante importante de l'éveil, est modulée par un système d'activation ascendant originaire de groupes neuronaux bien définis du tronc cérébral nommé le «système réticulaire activateur ascendant» (**Figure 1**) [36]. Ce système activateur ascendant comprend deux principales voies neuronales comportant différentes populations de neurones et neurotransmetteurs du tronc cérébral qui mèneront à l'activation diffuse du cortex cérébral à l'éveil et durant le sommeil paradoxal [36]. La première voie, composée des noyaux cholinergiques du tegmentum pontique (noyau pédunculo-pontin et noyau tegmental latéro-dorsal; PPT/LDT), innerve directement les neurones thalamo-corticaux. Les neurones du PPT/LDT sont les plus actifs durant l'éveil et le sommeil paradoxal, alors qu'ils ralentissent au cours du sommeil lent [36]. La deuxième voie comprend plusieurs noyaux du tronc cérébral incluant les noyaux sérotoninergiques du raphé dorsal (DR), noradrénergiques du locus coeruleus (LC) et dopaminergiques de la substance grise périaqueducule ventro-latérale (VIPAG). Ces derniers projettent

abondamment vers le cortex cérébral et sont joints par des projections provenant du noyau tubéromammillaire (TMN) histaminergique de l'hypothalamus, des neurones à hypocrotine de l'hypothalamus latéral, ainsi que des neurones du télencéphale basal contenant de l'acétylcholine ou du GABA, qui amplifieront le signal excitateur vers le cortex et renforceront l'activation corticale [36]. Les neurones des noyaux monoaminergiques sont les plus actifs lors de l'éveil, ralentissent durant le sommeil lent et deviennent inactifs lors du sommeil paradoxal [37].

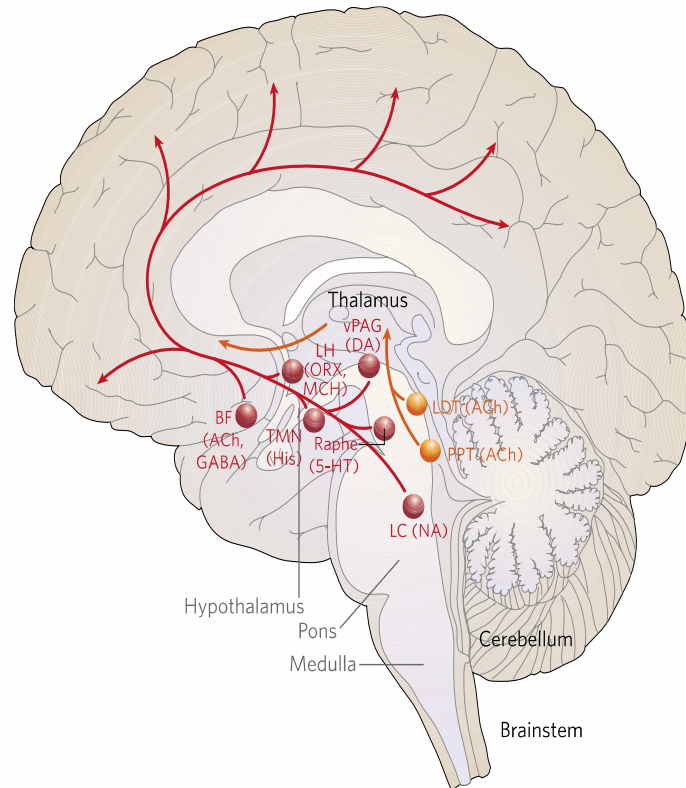


Figure 1. Schéma démontrant les structures impliquées dans le système réticulaire activateur ascendant. Le système réticulaire activateur ascendant consiste en une voie dorsale (orange) et une voie ventrale (rouge) responsables de l'éveil. TMN = noyau tubéromammillaire, LH = hypothalamus latéral, vPAG = substance grise périaqueducale ventrale, LC = locus coeruleus, PPT = noyau pédunculo-pontin, LDT = noyau tegmental latérodorsal.

Reproduit et adapté avec la permission de (Saper CB et al., 2005)

Les expériences antérieures ont également permis de mettre en évidence des systèmes neuronaux responsables du sommeil. Il a été démontré que les noyaux du système réticulaire activateur ascendant étaient régulièrement inhibés par des neurones du noyau préoptique ventro-latéral (VLPO) de l'hypothalamus (**Figure 2**) [31]. Les neurones du VLPO sont actifs pendant le sommeil et contiennent des neurotransmetteurs inhibiteurs tels que le GABA et la galanine [38, 39]. Ceux-ci envoient des projections vers la plupart des structures contribuant à l'éveil incluant les noyaux monoaminergiques du tronc cérébral et les neurones à hypocretine de l'hypothalamus latéral, inhibant ainsi leur activité durant le sommeil [40]. Les neurones du VLPO reçoivent également des afférences réciproques en provenance des systèmes d'éveil du tronc cérébral et de l'hypothalamus [41]. La noradrénaline, l'acétylcholine et la sérotonine sont tous des inhibiteurs des neurones du VLPO [42]. De plus, bien que les neurones du VLPO ne contiennent pas de récepteurs histaminergiques, les neurones du TMN contiennent également du GABA pouvant inhiber ces derniers [43]. Les neurones du VLPO peuvent donc être inhibés par les mêmes systèmes d'éveil vers lesquels ils projettent.

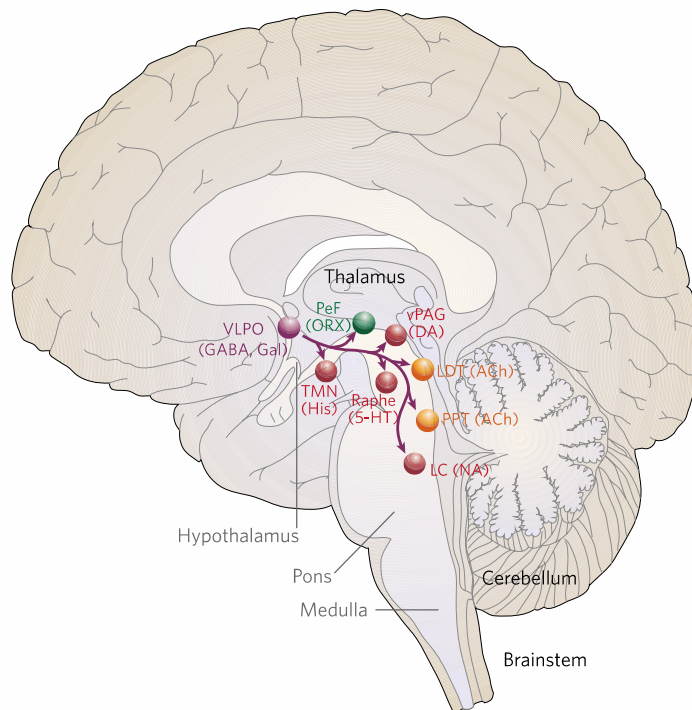


Figure 2. Schéma des projections du noyau préoptique ventro-latéral (VLPO) vers les structures du système réticulaire activateur ascendant. Les neurones de la VLPO projettent vers les composantes du système réticulaire activateur ascendant responsables de l'éveil et par conséquent induit le sommeil. TMN = noyau tubéromamillaire, LH = hypothalamus latéral, vPAG = substance grise périaqueducule ventrale, LC = locus coeruleus, PPT = noyau pédunculo-pontin, LDT = noyau tegmental latérodorsal.

Reproduit et adapté avec la permission de (Saper CB et al., 2005)

Par conséquent, les interactions réciproques entre les neurones du VLPO et les noyaux monoaminergiques permettent d'éviter de longues périodes transitoires entre l'éveil et le sommeil puisque les deux états sont faits en alternance [31]. Ceci permet notamment d'expliquer les transitions veille-sommeil relativement abruptes (c.-à-d., on s'endort rapidement et l'on se réveille rapidement). En particulier, lorsque les neurones du VLPO sont actifs durant le sommeil, ceux-ci inhibent les systèmes monoaminergiques d'éveil et renforcent ainsi leur propre activité par désinhibition. À l'inverse, lorsque les neurones monoaminergiques sont actifs durant l'éveil, ceux-ci inhibent à leur tour les neurones du VLPO et augmentent leur activité par désinhibition [36]. Cette interaction inhibitrice réciproque rappelle un circuit électrique appelé « flip-flop switch », d'où provient le modèle de bascule veille-sommeil « flip-flop switch» (**Figure 3**) [36]. De longs états transitionnels entre le sommeil et l'éveil seraient inadaptés d'un point de vue évolutionnaire puisqu'un état semi-éveillé serait inadéquat face aux dangers et un demi-sommeil serait simplement inefficace pour récupérer [31].

Toutefois, le modèle de bascule peut également causer des transitions incontrôlées, où des perturbations mineures vers l'un des états peuvent provoquer des transitions involontaires (p. ex., s'endormir au volant après un laps de temps d'attention) [31]. De ce fait, les neurones à hypocrotine de l'hypothalamus sont essentiels dans ce modèle de transition veille-sommeil en stabilisant et en renforçant l'activité des mécanismes d'éveil. Bien que des connexions réciproques existent entre les neurones à hypocrotine et les neurones du VLPO, ces derniers ne contiennent pas de récepteurs à hypocrotine. Ainsi, les neurones à hypocrotine renforcent l'activité des systèmes d'éveil par un mécanisme auto-excitateur lorsqu'ils sont actifs, mais n'inhibent pas directement les neurones du VLPO [44]. À l'inverse, les neurones GABAergiques du VLPO projettent densément vers les neurones à hypocrotine, désactivant ces derniers durant le sommeil [45]. Cette stabilité évite des transitions veille→sommeil inadéquates lorsque les signaux provenant des neurones du VLPO et des noyaux monoaminergiques fluctuent durant la journée [36]. En l'absence d'hypocrotine, le modèle de bascule devient instable, causant une fluctuation des états de veille-sommeil et des transitions fréquentes vers le sommeil lors des périodes d'éveil tel qu'observé chez les patients avec la narcolepsie (détaillé dans le chapitre 2) [36].

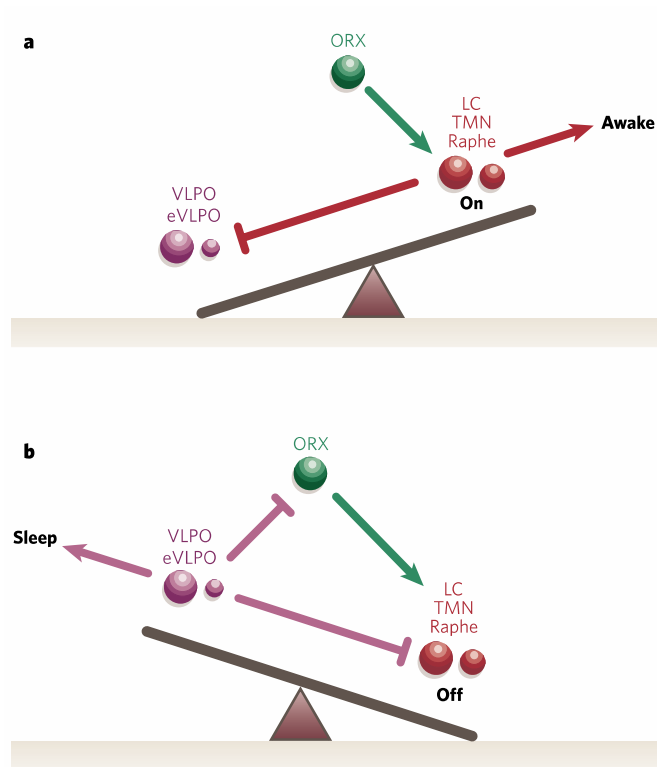


Figure 3. Schéma du modèle de bascule veille-sommeil « flip-flop switch ». (a) À l'éveil, les noyaux monoaminergiques inhibent le noyau préoptique ventro-latéral (VLPO), libérant ainsi les neurones à hypocrétine, ce qui permet le maintien de l'éveil. (b) Durant le sommeil, les neurones du VLPO inhibent les noyaux monoaminergiques causant leur propre désinhibition et ainsi le maintien du sommeil. De plus les neurones du VLPO inhibent les neurones à hypocrétines, empêchant davantage l'activité des neurones monoaminergiques. ORX = orexine/hypocrétine, LC = locus coeruleus, TMN = noyau tubéromamillaire.

Reproduit et adapté avec la permission de (Saper CB et al., 2005)

Le système hypocrétinergique

L'hypocrétine (ou orexine) est un neuropeptide important dans la régulation de l'éveil, du métabolisme et du système de récompense [46]. Celui-ci est normalement synthétisé par une population de 60 000 à 80 000 neurones à hypocrétine dans chaque hémisphère, située au niveau de l'hypothalamus latéral [47, 48]. Bien que le corps cellulaire des neurones à hypocrétine se retrouve limité à l'hypothalamus, la multiplicité de leurs effets peut être expliquée par leurs projections ascendantes et descendantes dispersées sur plusieurs structures corticales à travers le système nerveux central (p.ex., les régions fronto-pariétales) et sous-corticales (**Figure 5**) [45, 47, 49].

Les neurones à hypocrétine ont de denses innervations sur les régions impliquées dans l'éveil et la régulation du sommeil paradoxal incluant le télencéphale basal, le TMN, la VIPAG, le noyau DR et le LC [47]. Celles-ci innervent également le noyau dorso-médian de l'hypothalamus (DMH) et le noyau arqué (ARC) de l'hypothalamus, impliqués dans le contrôle de l'appétit, du métabolisme et de l'activité circadienne, ainsi que diverses régions responsables du contrôle du système nerveux autonome [31, 46, 47, 50]. De plus, les neurones à hypocrétine projettent des fibres nerveuses denses vers l'aire tegmentale ventrale (VTA) et le noyau accumbens en lien avec le système de récompense dopaminergique, mais aussi vers des structures limbiques en lien avec les émotions telles que l'amygdale et la strie terminale [47]. À l'inverse, les neurones à hypocrétine reçoivent des innervations réciproques de la plupart des régions auxquelles ils projettent [47]. De plus, d'importantes innervations proviennent des différents noyaux de l'hypothalamus [45]. Le système hypocrétinergique joue donc un rôle intégrateur important avec les systèmes régulant l'éveil, mais aussi les émotions, la motivation, le métabolisme et le système nerveux autonome (détaillés dans le chapitre 2) afin de promouvoir l'éveil dans le contexte d'un comportement motivé (p. ex., maintenir un niveau de vigilance adéquat durant la recherche de nourriture) [32, 46, 50].

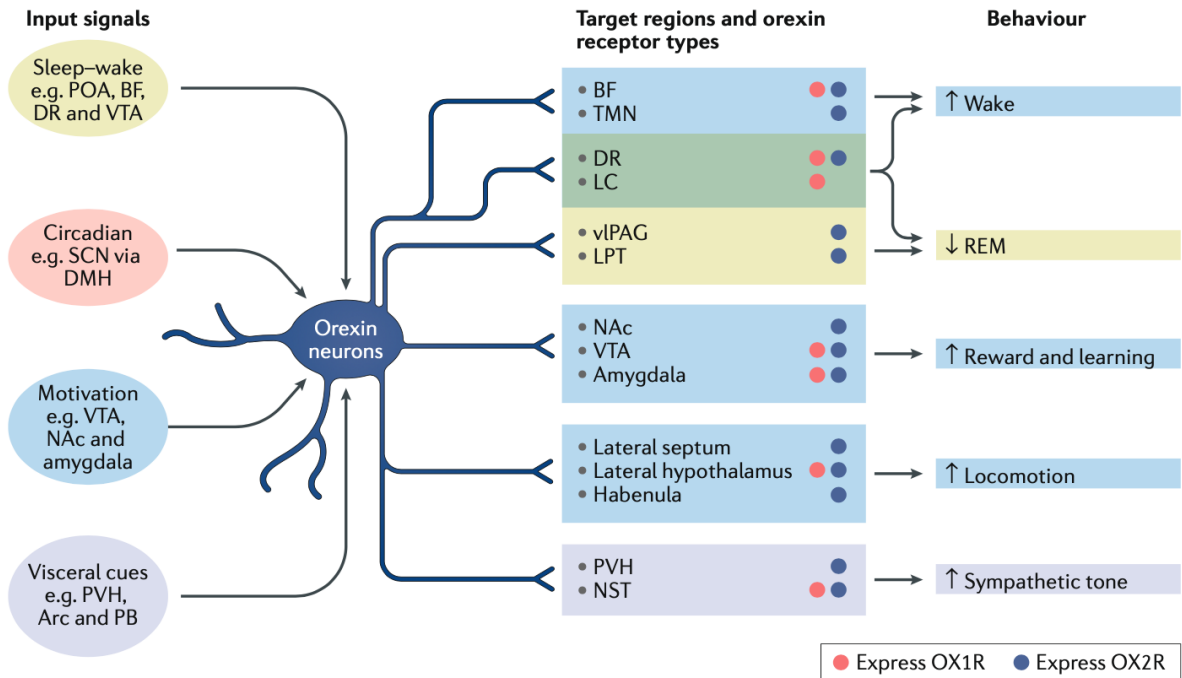


Figure 5. Connexions afférentes et efférentes des neurones à hypocrétine/orexines. Schéma simplifié des connexions hypocrétinergiques. Les neurones à hypocrétine ont d'abondantes innervations à travers le système nerveux central et sont responsables de plusieurs fonctions vitales. De ce fait, ceux-ci intègrent plusieurs signaux provenant de diverses régions du cerveau. Arc = noyau arqué, BF = télencéphale basale, DMH = noyau dorso-médian hypothalamique, DR = noyau du raphé dorsal, LC = locus coeruleus, LPT = tegmentum pontique latéral, NAc = noyau accumbens, NST = noyau du tractus solitaire, PB = noyau parabrachial, POA = aire préoptique, PVH = noyau paraventriculaire hypothalamique, SCN = noyau suprachiasmatique, TMN = noyau tubéromamillaire, vIPAG = substance grise périaqueducule ventro-latéral, VTA = aire tegmentale ventrale

Reproduit et adapté avec la permission de (Mahoney CE et al., 2018)

Les circuits neuronaux responsables du sommeil paradoxal et de l'atonie musculaire

Le sommeil paradoxal est un stade du sommeil caractérisé par des mouvements oculaires rapides, une activation corticale, l'apparition de rêves et une atonie musculaire. Alors que le rôle fonctionnel du sommeil paradoxal n'est pas encore bien compris, il a été proposé que l'une de ses fonctions serait de faciliter la formation et la consolidation de certains types de mémoire [51], malgré que cette hypothèse soit contestée [52]. Une composante caractéristique du sommeil paradoxal est la perte du tonus musculaire qui permet d'empêcher quelconques mouvements pouvant survenir lors d'un rêve. Des altérations de ce mécanisme de protection mènent à une dérégulation du tonus musculaire tel qu'observé dans certains troubles du sommeil incluant la narcolepsie [53]. Les neurones à hypocréatine sont particulièrement importants dans le contrôle de l'atonie musculaire en sommeil paradoxal étant donné leur implication dans l'activation des systèmes d'éveil. Le système hypocréatinergique pourrait possiblement renforcer l'activité des structures inhibitrices du sommeil paradoxal et ainsi maintenir le tonus musculaire à l'éveil [44].

Plusieurs circuits neuronaux impliquant le tronc cérébral, le télencéphale basal et l'hypothalamus sont à l'origine du sommeil paradoxal et de ses caractéristiques bien définies telle l'atonie musculaire [53]. Parmi ces circuits, on y retrouve une région particulièrement importante, le noyau subcoeruleus (SubC). Le SubC est une région appartenant à la formation réticulée pontique, située ventralement et rostralement au LC [54]. Celui-ci est majoritairement constitué de neurones glutamatergiques surtout actifs en sommeil paradoxal et semblerait être au centre du circuit responsable de l'atonie musculaire en sommeil paradoxal [55]. Notamment, plusieurs études ont démontré que l'atonie musculaire en sommeil paradoxal pouvait soit être induite ou supprimée en manipulant l'activité de ce noyau [56-59]. Les cellules glutamatergiques du SubC induisent une perte du tonus musculaire en projetant vers des neurones GABAergiques et glycinergiques situés dans la partie ventro-médiane du bulbe rachidien, lesquelles iront ensuite inhiber directement les motoneurones spinaux qui provoqueront l'atonie musculaire (**Figure 4**) [54]. Outre son rôle clé dans le contrôle de l'atonie musculaire, le SubC joue également un rôle sur l'initiation et la synchronisation du sommeil paradoxal avec le sommeil lent. Il a été proposé que la région du SubC soit divisée en deux populations distinctes de neurones, l'une responsable de l'atonie musculaire et l'autre responsable de l'initiation du sommeil paradoxal et de l'activation corticale [54, 58]. Des lésions importantes du SubC ont démontré une perte de l'atonie musculaire, mais également une augmentation de la fréquence et de la durée passée en sommeil paradoxal [56, 58].

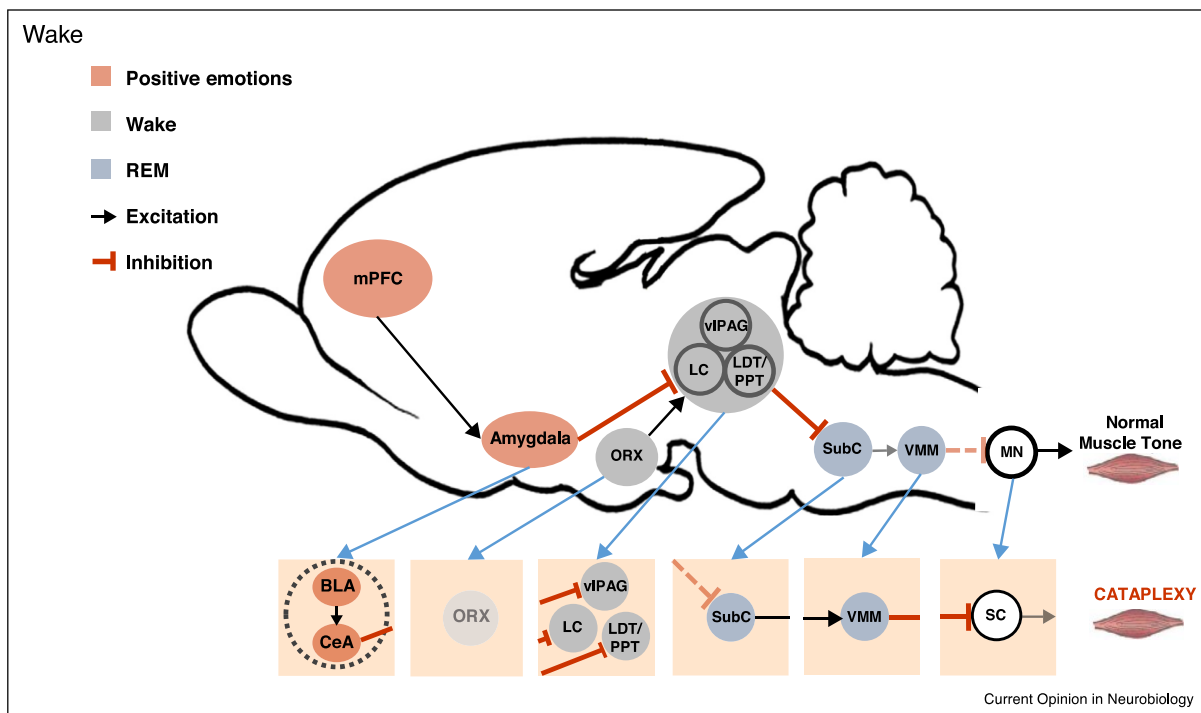


Figure 4. Schéma proposé des circuits neuronaux contrôlant l'atonie musculaire en sommeil paradoxal. Le noyau subcoeruleus (SubC) et la région ventro-médiane du bulbe rachidien (VMM) sont essentiels dans les mécanismes sous-jacents l'atonie musculaire en sommeil paradoxal. L'activation du SubC induit une hyperpolarisation des motoneurones (MN) par l'entremise du VMM. Le SubC est influencé directement par les noyaux monoaminergiques et indirectement par les neurones à hypocretine et des structures limbiques tel que l'amygdale ou le cortex préfrontal médian (mPFC). vIPAG = substance grise périaqueducule ventro-latérale, LC = locus coeruleus, PPT = noyau pédonculopontin, LDT = noyau tegmental latérodorsal, BLA = amygdale basolatérale, CeA = amygdale centrale.

Reproduit et adapté avec la permission de (Pintwala S et Peever J, 2017)

Bien que la région du SubC soit au centre du circuit responsable du sommeil paradoxal et de l'atonie musculaire, celui-ci interagit avec plusieurs autres structures afin de moduler son activité. Ces structures sont dites inhibitrices du sommeil paradoxal puisqu'elles sont particulièrement actives durant l'éveil, mais cessent avant l'entrée en sommeil paradoxal, empêchant ainsi son intrusion inadéquate pendant l'éveil. Entre autres, elles comprennent les noyaux du système réticulaire activateur ascendant

incluant les neurones du vIPAG, les neurones du PPT/LDT, le noyau du DR et le LC [54]. À l'éveil, ces structures inhibent directement le SubC, mais augmentent aussi l'excitabilité des motoneurones par un mécanisme de facilitation, permettant ainsi le maintien du tonus musculaire [60]. D'autre part, le mécanisme auto-excitateur des neurones à hypocréatine permet également de renforcer l'activité des systèmes d'éveil, contribuant à l'inhibition du sommeil paradoxal et de l'atonie musculaire. De plus, les neurones hypocréatinergiques agissent sur le maintien du tonus musculaire en innervant directement les motoneurones [61]. À l'inverse, au cours du sommeil paradoxal, l'activité des neurones monoaminergiques et hypocréatinergiques est supprimée, ce qui mène à l'activation du SubC par désinhibition et une diminution de la réponse excitatrice des motoneurones [62, 63]. Les structures limbiques telles que l'amygdale et le cortex préfrontal médian sont aussi responsables du contrôle de l'atonie musculaire et du sommeil paradoxal par des projections excitatrices vers le SubC et inhibitrices vers les neurones de la vIPAG [64]. Plusieurs mécanismes comprenant une inhibition directe (c.-à-d., par l'augmentation de GABA et glycine) et une défacilitation (c.-à-d., par une diminution de sérotonine, noradrénaline, hypocréatine) des motoneurones semblent donc être impliqués dans l'atonie musculaire en sommeil paradoxal.

Le sommeil local

Plus récemment, d'autres théories proposent que le sommeil puisse également être un phénomène localisé au sein d'assemblées de neurones corticaux, définies comme des groupes ou colonnes de neurones entretenant des connexions synaptiques renforcées [65]. Ces réseaux décentralisés agissent ensemble avec les systèmes neuronaux responsables de la régulation centrale du sommeil afin de générer un sommeil global [66]. Ce modèle propose que le contrôle homéostatique du sommeil soit produit dans le cortex et que l'accumulation de substances neurochimiques hypnogènes tels que l'adénosine ou l'oxyde nitrique (NO) induit une transition vers un état de sommeil au sein d'assemblées de neurones individuelles [65, 66]. De ce fait, le sommeil global se produit lorsque la majorité des assemblées de neurones corticaux sont dans un état de sommeil [65].

Plusieurs évidences permettent de supporter l'hypothèse d'un phénomène local du sommeil. Entre autres, il a été démontré que l'activité des ondes lentes cérébrales, un marqueur du sommeil lent et de sa dissipation, varie selon les régions du cerveau [67]. En particulier, une augmentation plus importante de l'activité des ondes lentes cérébrales est observée dans des régions frontales et centrales

à la suite d'une privation de sommeil [68, 69]. D'autre part, des fréquences d'activité cérébrale dissociées entre le cortex moteur et le cortex préfrontal ont été démontrées, suggérant que différentes populations de neurones peuvent coexister dans des états distincts de vigilance [70].

De plus, des travaux de recherches récents proposent un rôle des interneurones GABAergiques corticaux dans la régulation du sommeil local. Les récepteurs GABA-A sont distribués abondamment à travers le cortex et sont importants afin de diminuer l'activité de différents réseaux neuronaux à l'éveil [71]. Par conséquent, il n'est pas étonnant que certaines populations de neurones GABAergiques peuvent potentiellement moduler le sommeil en diminuant l'activité corticale. Notamment, il a été établi qu'une sous-population d'interneurones GABAergiques du cortex exprimant l'oxyde nitrique synthase neuronale (nNOS) était activée durant le sommeil lent et pouvait contribuer à la régulation de l'homéostasie du sommeil [72, 73]. Enfin, la cortistatine, un neuropeptide produit par une autre population d'interneurones GABAergiques, démontre également un rôle dans la modulation du sommeil [74]. Dans l'ensemble, il est possible qu'une coordination entre les assemblées de neurones corticaux et les systèmes neuronaux responsables du sommeil existent, où ces derniers intègrent l'information décentralisée provenant des assemblées de neurones corticaux pour produire un état de vigilance approprié.

Chapitre 2: Étiopathogénie des troubles d'hypersomnolence centrale

Étiopathogénie de la narcolepsie avec cataplexie (NT1)

À ce jour, seuls les mécanismes physiopathologiques de la NT1 ont bien été décrits et compris, alors que l'étiologie de la maladie est encore incertaine. La NT1 représente une perte de plus de 90% des neurones à hypocrétine [48, 75, 76]. L'implication du système immunitaire dans l'initiation et le développement de la narcolepsie n'est pas encore bien comprise, mais la perte des neurones à hypocrétine pourrait potentiellement être induite par une réponse auto-immune inadéquate causée par des facteurs génétiques et environnementaux [75].

Une cause génétique de la NT1 semble être improbable puisque la perte des neurones à hypocrétine débute vers l'adolescence et la plupart des patients avec narcolepsie ne présentent pas de mutations dans les gènes encodant l'hypocrétine ou ses récepteurs [77]. Cependant, une prédisposition génétique pour les individus porteurs de l'allèle HLA DQB1*06:02 du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) augmente la susceptibilité à la maladie de plus de 200 fois comparativement aux porteurs d'allèles différents. Cet haplotype est présent chez jusqu'à 98% des patients et semble être nécessaire au développement de la NT1 [75]. Toutefois, l'allèle HLA DQB1*06:02 se retrouvent également dans approximativement 24% de la population générale, signifiant que celui-ci n'est pas suffisant pour le développement de la NT1 [25].

Des facteurs environnementaux semblent également influencer le développement de la NT1. Notamment, il a été constaté qu'une forte association existe entre le développement de la narcolepsie et les infections grippales suggérant qu'elles peuvent contribuer au déclenchement de la maladie [78]. D'autant plus, une augmentation de l'incidence de la narcolepsie chez les adolescents et adultes a pu être observée en Europe à la suite de la grippe pandémique A(H1N1) de 2009 et la campagne de vaccination subséquente [79-81]. D'ailleurs, les individus affectés étaient tous porteurs de l'allèle HLA DQB1*06:02. De ce fait, ceci suggère que le développement de la NT1 peut être déclenché à la suite d'une réponse immunitaire causée par divers facteurs environnementaux chez des personnes ayant une susceptibilité génétique à la maladie et sous-entend fortement une étiologie auto-immune.

La somnolence diurne excessive est la principale caractéristique de la NT1, étant donné le rôle crucial des neurones hypocrétinergiques dans le contrôle des systèmes d'éveil [31]. Une déficience en hypocrétine conduit à une diminution de l'activation des systèmes monoaminergiques d'éveil causant une instabilité du modèle de bascule « flip-flop switch ». Par conséquent, la perte des neurones à hypocrétine résulte à une diminution de la vigilance, des transitions veille→sommeil fréquentes et inappropriées, un sommeil fragmenté, ainsi que des perturbations métaboliques (p.ex., l'obésité) et psychiatriques (p.ex., la dépression) [32, 82, 83]. Étant donné les denses innervations vers les noyaux monoaminergiques de l'éveil provenant des neurones hypocrétinergiques, il n'est pas étonnant que la perte de ces neurones viendra perturber le fonctionnement de ces derniers [31]. Toutefois, il n'est pas encore clair que l'entière des projections hypocrétinergiques vers ces noyaux soit nécessaire pour le maintien de l'éveil puisqu'il a été démontré que les projections vers le TMN et le LC étaient suffisantes pour maintenir des périodes d'éveil prolongées [84, 85].

La perte des neurones à hypocrétine et la régulation du sommeil paradoxal chez les patients NT1

Les neurones à hypocrétine sont essentiels à la régulation du sommeil paradoxal, particulièrement pour le maintien du tonus musculaire. La perte des neurones hypocrétinergiques chez les patients NT1 mène à une dérégulation de cet état de sommeil (bien que les mécanismes sous-jacents soient encore mal compris). Ceci se manifeste par des symptômes qui découlent d'intrusions de caractéristiques propres au sommeil paradoxal pendant l'éveil ou le sommeil lent telles que des accès de cataplexie, des transitions fréquentes et rapides vers le sommeil paradoxal ou encore des hallucinations hypnagogiques/hypnopompiques accompagnées d'une paralysie du sommeil [3, 86].

La cataplexie est un symptôme pathognomonique de la narcolepsie qui correspond à une perte soudaine et brève du tonus musculaire suivant une émotion forte, sans atteinte à la conscience. À ce jour, il a été proposé que la cataplexie provient d'une instabilité du contrôle du tonus musculaire et une hypersensibilité à l'information émotionnelle dues à une perte des neurones à hypocrétine, causant des courtes périodes d'atonie musculaire lors de situations impliquant des émotions fortes [87, 88]. Les accès de cataplexie peuvent se manifester de manière spontanée, cependant, ces derniers sont typiquement associés à des émotions fortes positives telles que le rire ou la joie [89, 90]. Cette relation entre les émotions et la cataplexie suggère une interaction importante des circuits neuronaux responsables de

l'atonie musculaire en sommeil paradoxal et ceux régulant le contenu émotionnel. L'amygdale est responsable du traitement des émotions, mais est également associée à la régulation du sommeil paradoxal par des projections inhibitrices vers les noyaux monoaminergiques de l'éveil et peut donc être impliquée dans les mécanismes sous-jacents la cataplexie [91]. D'ailleurs, il a été démontré que l'ablation du noyau central de l'amygdale chez des souris mutantes déficientes en hypocrotine réduisait considérablement les accès de cataplexie et que l'expression de l'hypocrotine dans l'amygdale supprimait également les accès de cataplexie, suggérant un rôle essentiel de l'amygdale dans les mécanismes sous-jacents la cataplexie [92]. Normalement à l'éveil, les innervations provenant des neurones à hypocrotine vers les noyaux du système réticulaire activateur ascendant renforcent l'inhibition du SubC et assurent le maintien du tonus musculaire [88]. De ce fait, l'activité inhibitrice de l'amygdale est normalement contrebalancée par l'activité excitatrice des neurones hypocrotinergiques [88]. Il a été démontré que des émotions fortes peuvent également provoquer une diminution du tonus musculaire chez des individus en santé [93]. Ceci explique que normalement, une émotion forte peut inhiber brièvement les noyaux moteurs du tronc cérébral, mais l'hypocrotine prévient une perte trop importante du tonus musculaire. En revanche, en l'absence d'hypocrotine, le déséquilibre cause une augmentation de l'inhibition des noyaux de l'éveil et une désinhibition du SubC par les projections GABAergiques de l'amygdale [94]. Par conséquent, les émotions fortes ne sont plus contrôlées, permettant une transition complète vers l'atonie musculaire à des moments inappropriés [32].

La perte des neurones à hypocrotine et le métabolisme chez les patients NT1

Outre les conséquences sur le sommeil et les troubles liés au dysfonctionnement du sommeil paradoxal, la perte des neurones à hypocrotine peut engendrer une cascade de perturbations physiologiques importantes en raison du vaste réseau de connexions hypocrotinergiques [50]. Notamment, les individus souffrant de la NT1 ont tendance à avoir un surplus de poids causé par un métabolisme altéré [95]. Des études démontrent que les patients NT1 ont un IMC plus élevé malgré un apport calorique diminué, suggérant une altération du contrôle de l'homéostasie énergétique [96, 97]. Le système hypocrotinergique est particulièrement essentiel à la modulation du métabolisme énergétique [98]. Entre autres, les neurones à hypocrotine sont sensibles aux fluctuations du glucose sanguin [99]. Ainsi, un haut taux de glucose sanguin a pour conséquence de diminuer l'activité des neurones à hypocrotine, alors qu'un faible taux de glucose sanguin induit une augmentation de l'activité de ces

neurones [100, 101]. Par ailleurs, il a été démontré que des périodes d'hypoglycémie induites pouvaient augmenter considérablement la production d'hypocrétine chez les modèles de rongeurs [102].

De plus, le système hypocrétinergique est aussi responsable du contrôle de la prise alimentaire et permet l'intégration de différents systèmes neuronaux nécessaires au maintien du métabolisme énergétique. Des évidences démontrent que les patients souffrant de la narcolepsie présentent de légers troubles du comportement alimentaire et des traits semblables à la boulimie, pouvant contribuer au surplus de poids observé chez ces derniers [95]. Notamment, les neurones à hypocrétine communiquent avec l'ARC, responsable de l'intégration des hormones et signaux périphériques incluant l'insuline, la leptine et la ghréline [103-107]. Ceux-ci interagissent également avec le PVN, responsable de l'intégration de l'information neuroendocrinienne avec le système nerveux autonome par la libération de multiples neuropeptides agissant sur divers processus physiologiques (p.ex., la modulation de la concentration de glucose hépatique) [108]. Enfin, le système hypocrétinergique interagit aussi avec le DMH, responsable de la stimulation de l'appétit et de l'initiation à la prise de nourriture [109]. Par ailleurs, ces noyaux hypothalamiques ont plusieurs connexions en provenance de différentes régions extra-hypothalamiques, aussi responsables du contrôle de l'appétit [110]. En particulier, les circuits neuronaux hypothalamiques sont étroitement liés au système mésolimbique incluant la VTA, le noyau accumbens, l'amygdale et le striatum, modulant la notion hédonique/émotionnelle de la prise alimentaire et responsable du comportement motivé [111, 112]. Dans l'ensemble, le système hypocrétinergique se situe au centre des circuits hypothalamiques responsables du contrôle du métabolisme énergétique et de la prise de nourriture, permettant le maintien d'un niveau de vigilance optimal et prolongé lors d'un besoin énergétique [100].

La perte des neurones à hypocrotine et la régulation du comportement et des émotions chez les patients NT1

Les patients NT1 rapportent également des perturbations émotionnelles et motivationnelles. Notamment, il a été démontré que des individus souffrant de NT1 avaient un traitement anormal des stimuli émotionnels agréables ou désagréables [7, 113], ainsi que des réponses anormales du circuit neuronal de récompense [8]. Certaines études indiquent également une association plus élevée de troubles psychiatriques chez les patients souffrant de la NT1 dont plusieurs rapportent des symptômes de dépression et d'anxiété [114, 115]. Bien que des dérégulations du comportement émotionnelles et motivationnelles ont été retrouvées chez les patients NT1, les mécanismes neuronaux sous-jacents ces déficits ne sont pas encore compris.

Les neurones à hypocrotine semblent jouer un rôle conséquent auprès du système mésolimbique de récompense. La VTA et le noyau accumbens reçoivent d'importantes innervations excitatrices provenant des neurones hypocrotinergiques [116]. Inversement, ces derniers reçoivent également des projections dopaminergiques de la VTA et du noyau accumbens [45]. Une interaction réciproque semble donc exister entre le système hypocrotinergique et le système mésolimbique. Les neurones à hypocrotine peuvent possiblement être impliqués dans la modulation des différents processus cognitifs provenant de la voie mésolimbique incluant les mécanismes de récompense, de l'apprentissage et des émotions [117]. Des études chez les rongeurs démontrent que le système hypocrotinergique est crucial pour le système de récompense et que la perte de signalisation de l'hypocrotine diminue considérablement les comportements de recherche de récompense [118-120]. Toutefois, il n'est pas encore clair si la perte d'hypocrotine chez les patients NT1 affecte le comportement motivationnel.

Les neurones à hypocrotine sont importants pour la modulation de la réponse au stress et fortement liés au système limbique [45]. L'interaction entre les neurones hypocrotinergique et le système limbique suggère un mécanisme de maintien de l'éveil face à des perturbations émotionnelles (p. ex., durant des périodes de stress). Une déficience en hypocrotine peut donc mener à une instabilité du traitement émotionnel. Les neurones hypocrotinergiques projettent vers les neurones à corticolibérine (CRH) se retrouvant en abondance dans le PVN et l'amygdale [121]. La CRH est une hormone particulièrement importante impliquée dans le contrôle de la réponse au stress [122]. De plus, les neurones à hypocrotine expriment des récepteurs de la CRH et peuvent donc être activés par cette dernière [121]. Ainsi, l'activation des neurones à hypocrotine engendre plusieurs réponses autonomiques

associées au stress telles que l'augmentation de la pression artérielle, du rythme cardiaque, de la respiration et de la température corporelle [123-125].

La narcolepsie sans cataplexie (NT2) et l'hypersomnie idiopathique (HI)

Contrairement à la NT1, la NT2 et l'HI n'ont pas autant été étudiées considérant le manque de biomarqueurs spécifiques et leurs mécanismes physiopathologiques encore inconnus [25]. Toutefois, les mécanismes sous-jacents semblent être distincts de la NT1 puisqu'une déficience en hypocrotine n'est pas observée de manière reproductible chez ces patients [126]. Dans ces deux conditions, il a été proposé qu'un mécanisme endogène GABAergique peut promouvoir la somnolence diurne excessive en augmentant la signalisation des récepteurs GABA-A corticaux [127, 128]. Cependant, cette hypothèse est présentement basée sur deux études seulement. La NT2 semble être un trouble hétérogène particulièrement difficile à classier en raison des critères de diagnostic actuels. Présentement, le diagnostic de la NT2 nécessite l'absence de déficience en hypocrotine et de cataplexie [1]. En revanche, ces critères sont limitants, car il a été démontré que des patients souffrant de narcolepsie ne présentant pas d'accès de cataplexie initialement, mais une déficience en hypocrotine peuvent développer la cataplexie plusieurs années après l'apparition des premiers signes d'hypersomnolence [129]. Ainsi, ceci peut suggérer que chez certains individus avec narcolepsie, la perte des neurones à hypocrotine se produit progressivement sur une longue période de temps et que les accès de cataplexie se développent seulement après une perte significative des neurones hypocrotinergiques [130]. D'ailleurs, bien que la NT2 soit définie par l'absence de déficience en hypocrotine, il a été démontré qu'un faible taux d'hypocrotine est observé chez approximativement 10% à 24% des patients initialement classifiés NT2 [129, 130]. Parmi ces patients, près de la moitié développeront éventuellement le symptôme de cataplexie [129]. Par conséquent, il a été proposé que certains patients NT2 peuvent présenter une forme moins sévère de la maladie, causée par des dommages moins importants des neurones à hypocrotine, ou encore que la NT2 soit une forme précoce de la NT1 [130]. Toutefois, le manque d'évidence ne permet pas d'appuyer ou de contredire cette hypothèse. D'autre part, considérant l'hétérogénéité des symptômes de la NT2, certains patients NT2 présentent plutôt une symptomatologie se rapprochant de l'HI. Approximativement 18% des patients avec narcolepsie, dont la plupart sont NT2, démontrent une période de sommeil prolongée qui est une caractéristique déterminante de l'HI [18]. De plus, l'inertie du sommeil observée chez les patients HI est présente chez 47% des patients NT2 [17]. Les multiples

similitudes entre la NT2 et l'HI mènent donc à questionner si ces deux conditions peuvent en fait appartenir au même trouble [16, 19]. Ainsi, la classification de la NT2 est encore extrêmement complexe et ambiguë, d'où l'urgente nécessité d'identifier des biomarqueurs propres à cette condition.

L'HI quant à lui est un trouble d'hypersomnolence centrale présentant des symptômes distincts de la NT1 tels que l'inertie du sommeil et un sommeil non rafraichissant [13]. Cependant, ce trouble est également hétérogène, manifestant des symptômes variés. Contrairement à la NT1, les symptômes de l'HI semblent plutôt être associés à une altération constante de la vigilance [131]. Toutefois, les patients HI peuvent parfois présenter des hallucinations hypnagogiques et une paralysie du sommeil, démontrant que ces symptômes ne sont pas spécifiques à la NT1 [132]. De manière similaire à la narcolepsie, l'HI est aussi associée à des symptômes dépressifs [133]. Malgré le fait qu'une seule classification existe présentement, l'HI peut être divisée en deux sous-types, l'un *avec* allongement du temps de sommeil (≥ 11 h) et l'autre *sans* allongement du temps de sommeil [13]. Outre la différence de la durée de sommeil, il a été démontré que l'inertie du sommeil est retrouvée plus fréquemment chez les patients HI *avec* allongement du temps de sommeil [13].

Globalement, la classification exacte des différents troubles d'hypersomnolence centrale demeure extrêmement difficile à définir, alors qu'il est évident que la présente catégorisation n'illustre pas pleinement les caractéristiques hétérogènes de ces conditions, particulièrement pour la NT2 et l'HI. Actuellement, la différenciation clinique entre la NT2 et l'HI repose principalement sur la présence de SOREMPs évaluée par le TILE, qui est lui-même peu reproductible d'un examen à un autre. Tant que les mécanismes physiopathologiques de ces maladies ne seront pas élucidés, le diagnostic continuera de reposer sur les aspects phénotypiques identifiés. Ainsi, davantage de travaux de recherche sont nécessaires pour identifier différents types de biomarqueurs permettant une meilleure séparation au sein des troubles d'hypersomnolence centrale.

Chapitre 3: Neuroimagerie des troubles d'hypersomnolence centrale

La neuroimagerie des troubles d'hypersomnolence est un domaine de recherche qui a pris de l'ampleur seulement récemment et semble prometteuse pour l'avancée de notre compréhension des processus pathologiques sous-jacents les hypersomnies centrales et leur distinction clinique. D'un intérêt particulier, la morphométrie cérébrale à partir de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique permet d'étudier de manière non-invasive les changements de la matière grise et de la matière blanche entre les groupes. Les avancées des techniques IRM et le développement de nouveaux outils d'analyse permettent à présent de produire des images IRM anatomiques d'excellente résolution spatiale et ainsi d'extraire différentes mesures morphométriques d'intérêts, dont le volume et l'épaisseur des structures cérébrales. Ces mesures peuvent ensuite être comparées entre les groupes afin d'identifier de potentiels corrélats neuroanatomiques.

L'utilisation de la morphométrie cérébrale dans les troubles d'hypersomnolence centrale est particulièrement pertinente afin d'identifier des biomarqueurs objectifs non-invasifs qui pourraient contribuer à une meilleure compréhension des maladies. À ce jour, la plupart des études de morphométrie cérébrale sur les troubles d'hypersomnolence centrale ont été effectuées sur un échantillon limité de patients NT1 seulement. La NT2 et l'HI sont insuffisamment étudiées et peu d'études comparent ensemble les différentes hypersomnies centrales. Afin d'identifier les mécanismes physiopathologiques et de mieux caractériser les différences cliniques entre ces conditions, davantage d'études d'imagerie structurelle avec un plus grand échantillon constitué d'individus avec NT1, NT2 et HI sont nécessaires. Dans le cadre de ce mémoire, seules les études anatomiques IRM seront discutées, alors que quelques études d'imagerie fonctionnelles seront abordées brièvement.

Différences anatomiques cérébrales dans les troubles d'hypersomnolence centrale

Les études IRM structurelle à l'aide de techniques de morphométrie cérébrale ont permis d'observer des réductions locales de volume dans le cerveau de patients avec narcolepsie. Entre autres, plusieurs études ont démontré une diminution du volume hypothalamique concordant avec la perte des neurones à hypocrotine observée dans la NT1 [134-136]. D'autre part, une diminution du volume des régions fronto-pariétales a été retrouvée dans la NT1 [136]. De plus une diminution du volume a pu être observée pour le noyau accumbens, le thalamus et le cortex fronto-temporal, qui sont tous des sites de

projections des neurones à hypocréatine [137]. Par ailleurs, une différence volumétrique au niveau du système limbique fut observée dans le cortex préfrontal médian, l'hippocampe, le cortex cingulaire antérieur et l'amygdale [138, 139]. Une seule étude comparant les deux types de narcolepsie a démontré une diminution du volume de l'hippocampe chez les patients NT1 comparé aux autres groupes. De plus, une diminution du volume de l'hippocampe a également été observée chez les patients NT2, mais les observations n'étaient pas significatives [140]. La NT2 pourrait démontrer des différences structurelles similaires, mais moins importantes à la NT1. Seulement une étude de neuroimagerie structurelle fut effectuée sur l'HI pour laquelle ont été observés des changements anatomiques d'une région appartenant à un réseau fonctionnel impliqué dans le sommeil et la modulation de la vigilance (voir prochaine section) [141]. Globalement, les études d'imagerie structurelle démontrent de manière cohérente une diminution du volume de l'hypothalamus, de l'amygdale et de l'hippocampe dans la NT1. Ces régions correspondent à la perte des neurones à hypocréatine et leurs projections. D'autre part, les études d'imagerie structurelles ont également démontré des différences anatomiques dans d'autres régions de manière inconsistante qui pourraient refléter des connexions indirectes des neurones hypocréatinergiques ou d'autres symptômes de la narcolepsie. En revanche, les études d'imagerie anatomiques pour les patients NT2 et HI sont plutôt rares.

Le réseau du mode par défaut

Le réseau du mode par défaut (DMN) est un réseau fonctionnel, c'est-à-dire un ensemble de régions cérébrales s'activant de manière synchrone, particulièrement important pour le sommeil et la modulation de la vigilance [142]. Son implication a été démontrée chez les patients HI où une augmentation du volume au niveau du précuneus, une région appartenant au DMN, a été observé [141]. Chez des individus en santé, une perte de connectivité fonctionnelle du DMN a également été constatée lors de l'entrée en sommeil profond [143]. Alors que le rôle précis de ce réseau est encore mal compris, le DMN est un réseau dont l'activité est présente au repos et qui a originellement été identifié comme étant désactivé lors de certaines tâches orientées vers un but [141, 144]. Plus particulièrement, le DMN semble être activé lorsque l'on ne porte pas attention à l'environnement externe, mais plutôt lorsque l'on est engagé dans des tâches intrinsèques (mémoire autobiographique, réflexion du futur, errance mentale) [142, 144]. À l'inverse, celui-ci semble être moins actif lors de tâches exigeantes en attention ou orientées vers des stimuli externes [142]. Toutefois, celui-ci peut parfois être impliqué dans des tâches cognitives

orientées vers un objectif précis et des études récentes ont même démontré que l'activation du DMN serait plutôt dépendante de la nature de la tâche [145-148]. D'ailleurs, plusieurs études ont démontré une association entre différents troubles du sommeil (p. ex., insomnie et apnée du sommeil) et une connectivité réduite au sein du DMN [149, 150]. De plus, des altérations de connectivité ont aussi été observées chez des patients souffrant de somnolence diurne [151]. Ainsi, une forte association semble exister entre le sommeil, la vigilance et le DMN. Le DMN est constitué de plusieurs régions bien distinctes distribuées sur le cortex préfrontal ventro-médian et latéral, le lobe pariétal postérieur et inférieur, ainsi que le cortex temporal médian et latéral [142]. Des études de connectivité fonctionnelle du DMN ont aussi identifié plusieurs structures sous-corticales incluant le cervelet, l'amygdale, le striatum, le thalamus, le septum et l'accumbens comme étant connectées au DMN [142, 152-155]. L'identification de changements morphométriques dans ces régions pourrait potentiellement renforcer le rôle du DMN dans les troubles d'hypersomnolence centrale.

Chapitre 4: Objectifs et hypothèses

L'absence de délimitations précises au niveau des présentations cliniques et le déséquilibre apparent de notre compréhension des différents troubles d'hypersomnie centrale illustrent la nécessité d'identifier de manière objective des corrélats neuronaux reflétant les mécanismes physiopathologiques sous-jacents propres à chaque condition. À ce jour, seuls les mécanismes physiopathologiques de la NT1 semblent être acceptés, tandis que la NT2 et l'HI demeurent des troubles mal compris dont les mécanismes sont encore inconnus, quoique distincts de la NT1. L'objectif de ce projet est d'évaluer les différences anatomiques (épaisseur corticale, volume sous-cortical) entre les deux sous-types de la narcolepsie (NT1 et NT2), l'hypersomnie idiopathique (HI) et des participants en santé dans des régions du cerveau dont la fonction est liée au sommeil et au maintien de l'éveil, à l'aide de la morphométrie cérébrale. Pour ce faire, nous avons collecté des données d'anatomie cérébrale (IRM T1) dans un échantillon de quinze participants par groupe (n = 60).

Nous émettons les hypothèses suivantes :

- (1) Comparativement aux autres groupes, le groupe NT1 démontrera une diminution du volume et de l'épaisseur dans l'hypothalamus et les régions fronto-pariétales correspondant aux régions dans lesquelles a été observée une déficience en hypocretine ainsi que leurs sites de projections.
- (2) Comparativement aux autres groupes, le groupe HI ne démontrera aucun changement morphométrique au niveau de l'hypothalamus, mais un changement de l'épaisseur corticale dans des régions impliquées dans la modulation de la transition sommeil→éveil, telles que le DMN.
- (3) Le groupe NT2 démontrera des changements morphométriques similaires ou se superposant à ceux du groupe HI, étant donné les similitudes cliniques observées entre ces deux conditions. Ceci permettra de supporter les évidences que la NT2 et l'HI appartiennent au même groupe.

Chapitre 5: Méthodes

Participants et plan de recherche

Au total, 60 participants (15 par groupe) âgés de 18 à 65 ans furent recrutés par l'entremise d'annonces distribuées dans de nombreuses cliniques de sommeil et d'associations de patients (p. ex., Fondation Sommeil), ainsi que via différents moyens de communication digitale tels que les réseaux sociaux et listes de diffusion. Les personnes intéressées ont tout d'abord passé une entrevue téléphonique, puis une entrevue de diagnostic semi-structurée afin de confirmer les critères d'inclusion. Ces critères d'inclusion ont été déterminés en concordance avec la Classification Internationale des Pathologies du Sommeil (ICSD-3) [1]. Les critères d'inclusion pour toutes les conditions (NT1, NT2 et HI) requièrent :

- (1) une somnolence diurne excessive depuis au moins 3 mois,
- (2) une latence d'endormissement diurne moyenne d'au plus de 8 minutes (déterminée par le TILE),
- (3) aucune autre cause probable d'hypersomnie (p. ex., autre trouble de sommeil ou trouble neurologique).

En outre, des critères d'inclusion spécifiques à chaque condition requièrent :

- Pour NT1 : ≥ 2 SOREMPs (déterminée par le TILE) ET antécédents médicaux de cataplexie.
- Pour NT2 : ≥ 2 SOREMPs ET absence de cataplexie.
- Pour HI : < 2 SOREMPs ET absence de cataplexie; de plus, si le temps de sommeil est ≥ 11 h (évalué par actigraphie ou par polysomnographie *ad libitum*), le deuxième critère (latence d'endormissement diurne moyenne d'au plus de 8 min) n'est plus requis dans ce cas [15].

D'autre part, les critères d'inclusion pour les participants en santé contrôles (SC) requièrent un horaire et un temps de sommeil régulier, ainsi que l'absence de troubles du sommeil (incluant NT1, NT2 et HI), de comorbidités médicales et d'autres critères d'exclusion, déterminée par l'entrevue de diagnostic semi-structurée et les enregistrements du sommeil.

Les critères d'exclusion suivants s'appliquent à tous les groupes (NT1, NT2, HI et SC):

- Problèmes neurologiques ou systémiques (p. ex., infections, troubles inflammatoires, démence, épilepsie);
- Autres troubles du sommeil (p. ex., apnée et hypopnée, trouble du comportement en sommeil paradoxal, syndrome des jambes sans repos, troubles de l'insomnie, troubles du rythme circadien);
- Avoir travaillé durant des quarts de nuit durant le dernier mois;
- Avoir moins de 18 ans ou plus de 65 ans;
- Troubles psychiatriques majeurs (p. ex., dépression majeure, troubles psychotiques et troubles bipolaires);
- Blessures à la tête, encéphalopathie, chirurgie intracrânienne dans le passé, alcoolisme ou abus de substance;
- Contre-indication avec l'examen IRM (p. ex., claustrophobie, implant métallique).

Les médicaments psychotropes pouvant altérer le sommeil ou la vigilance (p. ex., psychostimulants, antidépresseurs, neuroleptiques, hypnotiques et anxiolytiques) furent retirés une semaine avant le début de l'étude. De plus, les boissons alcoolisées ou caféinées ont été arrêtées 24h avant chaque enregistrement du sommeil. Afin de faciliter et accélérer l'obtention des données, le recrutement et l'acquisition des données furent effectués conjointement au Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal et au VU University Medical Center à Amsterdam (Pays-Bas; en collaboration avec l'équipe de recherche du Dr Y. van der Werf, collaborateur sur le projet). Le projet de recherche a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche vieillissement-neuroimagerie du Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (dans le cadre d'un projet multimodal de neuroimagerie sur la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique) et un consentement libre et éclairé a été donné par écrit par les participants.

Enregistrement du sommeil

À la suite des entrevues, des enregistrements du sommeil ont été effectués afin de déterminer l'éligibilité des participants et de définir le groupe auquel les patients appartiennent. Tout d'abord, un enregistrement polysomnographique fut effectué afin d'évaluer et d'exclure la présence d'autres troubles du sommeil (p. ex., apnée du sommeil). La polysomnographie est un examen clinique structuré

permettant d'évaluer et de quantifier la physiologie du sommeil des patients et inclut un électro-encéphalogramme, un électro-oculogramme, un électro-myogramme et des capteurs cardio-respiratoires. Celle-ci est considérée être la méthode de référence pour le diagnostic des troubles respiratoires liés au sommeil, mais peut aussi servir à l'identification d'autres troubles du sommeil [156]. Pour les patients appartenant potentiellement au groupe HI, une polysomnographie *ad libitum* fut plutôt réalisée afin d'examiner la durée de sommeil maximale produite au cours d'une nuit (voir les critères d'inclusion). Suivi de l'enregistrement polysomnographique, un TILE fut effectué pour évaluer la latence d'endormissement diurne moyenne et la fréquence de SOREMPs des patients. Les données polysomnographiques et du TILE ont été interprétées par une technicienne du sommeil, puis le diagnostic de chacun des patients a été confirmé par le Dr Thanh Dang-Vu. De plus, afin d'assurer un horaire de sommeil régulier et d'évaluer le temps de sommeil habituel des participants, des enregistrements par actigraphie furent obtenus une semaine avant chaque visite au laboratoire. Les mesures d'actigraphie ont été obtenues à l'aide d'un actigraphe, un accéléromètre porté au poignet permettant d'estimer les périodes de veille-sommeil basées sur une mesure continue de l'activité motrice [157]. Les données d'actigraphie ont été examinées visuellement par des membres qualifiés du laboratoire.

Variables cliniques

Les mesures démographiques telles que l'âge, le sexe, l'IMC, le nombre d'années d'éducation et le site d'acquisition (c.-à-d., Montréal ou Amsterdam) ont été récoltées durant l'entrevue téléphonique avant les visites au laboratoire. De plus, la latence d'endormissement diurne moyenne fut prélevée à partir du TILE. De même, plusieurs questionnaires standardisés ont été administrés afin d'évaluer la qualité du sommeil incluant le Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [158], le Epworth Sleepiness Scale (ESS) [159], le Sleep Inertia Questionnaire (SIQ) [160], le Hypersomnia Severity Index (HSI) [161] et le Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [162]. Ces derniers ont été administrés en anglais ou en français selon la préférence du participant. Les questionnaires ont été traduits en français avec exactitude, suivi d'un consensus parmi des membres bilingues et qualifiés du laboratoire.

Le **PSQI** est un questionnaire d'auto-évaluation à 19 items mesurant la qualité de sommeil au cours du dernier mois. Celui-ci est divisé en 7 composantes incluant (1) la durée de sommeil (2) la perturbation du sommeil (3) la latence à l'endormissement (4) le dysfonctionnement diurne lié à la

somnolence (5) l'efficacité de sommeil (6) la qualité de sommeil et (7) l'utilisation de médicaments pour le sommeil. Chaque composante est notée sur une échelle de 0 à 3 et la somme de ces composantes est calculée, donnant un score global de 0 à 21, où un score plus élevé indique une moins bonne qualité de sommeil [158].

L'**ESS** est un questionnaire d'auto-évaluation largement utilisé afin d'obtenir une mesure subjective de la somnolence du patient. L'ESS inclut 8 items représentant des activités où le patient pourrait avoir tendance à s'endormir. Ces activités représentent des situations communes dont la plupart des individus accomplissent au quotidien (p. ex., lire un livre ou regarder la télévision) et correspondent à différents niveaux de somnificité. Le patient décrit la tendance à s'endormir dans ces situations et les réponses sont notées sur une échelle de 0 (aucune chance de s'endormir), à 3 (très grande chance de s'endormir). Le score total est calculé de 0 à 24, représentant la somnolence du patient, où un score plus élevé correspond à une somnolence diurne plus importante [159].

Le **SIQ** est un questionnaire d'auto-évaluation à 21 items évaluant la présence d'inertie du sommeil. Chaque item est noté sur une échelle de 1 (pas du tout) à 5 (toujours) pour un score total allant de 21 à 105, où un score plus élevé représente une inertie du sommeil plus sévère. Chaque item du SIQ débute avec la question suivante : « *Un matin typique de la dernière semaine, après votre éveil, dans quelle mesure avez-vous...* », suivi d'un énoncé évaluant l'inertie du sommeil (p. ex., « *de la difficulté à vous lever du lit?* ») Le SIQ contient également une question sur la durée de l'inertie du sommeil : « *Combien de temps vous faut-il pour vous sentir réveillé le matin? (Veuillez indiquer en heure ou minute).* », évaluant la durée de l'inertie du sommeil [160].

Le **HSI** est un questionnaire d'auto-évaluation à 9 items évaluant la sévérité de l'hypersomnie et son impact. Chaque item est noté sur une échelle de 0 à 4 pour un score total allant de 0 à 36, où un score plus élevé représente une hypersomnie plus sévère. Un score supérieur à 10 correspond à un problème d'hypersomnie [161].

Le **HADS** est un questionnaire d'auto-évaluation à 14 items permettant de quantifier le niveau de dépression et d'anxiété. Cet outil comprend 7 items évaluant la dépression (HADS-D) et 7 autres évaluant l'anxiété (HADS-A). Chaque item est noté sur une échelle de 0 à 3 pour un score total allant de 0 à 21 pour chacune des composantes. Un score plus élevé dénote une détresse psychologique plus importante où un seuil de 8 correspond à des symptômes conséquents de dépression ou d'anxiété [162].

Paramètres d'acquisition en IRM

L'acquisition des images anatomiques a été réalisée sur un appareil IRM Siemens 3T Prisma fit à l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle de l'Institut de Gériatrie de l'Université de Montréal (UNF). Les sessions d'acquisition ont été conduites en après-midi, débutant par des séquences d'acquisition d'images fonctionnelles (dans le cadre d'un projet multimodal), suivi par une séquence d'acquisition d'images anatomiques pondérées en T1. L'acquisition des images anatomiques a été effectuée avec une séquence GRAPPA (*generalized autocalibrating partial parallel acquisition*) avec les paramètres suivants : (176 coupes, direction = antérieure à postérieure; résolution spatiale = 1.0 x 1.0 x 1.0 mm; temps de répétition (TR) = 2400 ms; temps d'écho (TE) = 2.17 ms; angle d'acquisition (FA) = 8°; champ de vue (FOV) = 224 x 224 mm; durée = ~ 10 min). Les images anatomiques ont été prétraitées et vérifiées visuellement avant toute analyse. Dans le cadre de ce projet, les analyses sont limitées aux données structurales pondérées en T1 seulement.

Traitement des images IRM anatomiques

Le traitement et l'analyse des images anatomiques obtenues ont été effectués à l'aide de la suite logicielle FreeSurfer (FreeSurfer version 6.0.1) (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). FreeSurfer est un ensemble d'outils informatiques permettant une reconstruction bidimensionnelle de la surface corticale et une segmentation volumétrique sous-corticale de manière entièrement automatique à partir des images IRM anatomiques tridimensionnelles pondérées en T1. Brièvement, la séquence de traitement automatique comprend une transformation du cerveau originaire de chaque participant dans une espace stéréotaxique standard, une correction de l'inhomogénéité du signal de l'image afin de créer une image de haute résolution et d'intensité normalisée, une suppression des tissus non cérébraux (c.-à-d., le crâne et les méninges) et une segmentation robuste de la matière grise, de la matière blanche, ainsi que des structures sous-corticales, basée sur l'intensité locale des tissus dans l'image. Ensuite, un maillage des surfaces corticales formant le manteau cortical, soit la surface externe du cortex (c.-à-d., l'interface liquide céphalo-rachidien - matière grise) et la surface interne matière grise/matière blanche (c.-à-d., l'interface matière grise - matière blanche) est appliqué afin de générer de multiples vertex à travers le cerveau. Par la suite, ces surfaces corticales sont projetées sur un modèle sphérique afin d'obtenir une délimitation optimale et permettre le recalage d'un atlas sphérique commun en attribuant

chaque vertex à une étiquette neuroanatomique précise [163-169]. Enfin, le cortex est segmenté davantage en 76 régions anatomiques distinctes par hémisphère selon l'atlas cortical de Destrieux [170]. À la suite de la séquence de traitement automatique, le modèle cortical de chaque individu fut examiné visuellement afin de corriger quelconques défauts topologiques apparents (p.ex., la suppression de tissus non cérébraux encore apparents). Après la reconstruction corticale complétée, de multiples mesures morphométriques peuvent être obtenues, toutefois, seulement deux mesures furent utilisées dans le cadre de ce projet, soit l'épaisseur corticale (en mm) et le volume sous-cortical (en mm³). L'épaisseur corticale est calculée selon la distance la plus courte entre la surface externe du cortex et la surface interne matière grise/matière blanche formant le manteau cortical. Une moyenne de l'épaisseur corticale est obtenue pour chaque région corticale (152 régions au total). Le volume d'une structure sous-corticale obtenue par segmentation automatique à partir des images IRM anatomiques est calculé en additionnant tous les voxels se retrouvant dans cette région. L'épaisseur corticale et le volume sous-cortical de chaque région sont obtenus pour chaque hémisphère séparément.

Analyse statistique

Les différentes analyses morphométriques ont été étudiées sur 4 groupes: des patients atteints de NT1, patients NT2, patients HI et des SC. Au total, deux analyses principales furent réalisées. La première compare les différences d'épaisseur corticale entre les groupes, tandis que le second évalue les différences du volume sous-cortical entre les groupes. L'ensemble des analyses morphométriques fut effectué à l'aide du logiciel R (R version 4.0.0).

Variables cliniques

Une ANOVA univariée avec un test post-hoc de Tukey ou un test χ^2 de Pearson, suivis d'une méthode de correction FDR furent utilisés pour évaluer les différences entre les groupes pour chaque variable clinique incluant l'âge, le sexe, l'IMC, le nombre d'années d'éducation (≥ 12 années ou < 12 années d'éducation), le site d'acquisition (Montréal ou Amsterdam), ainsi que les scores du PSQI, ESS, SIQ, HSI et HADS. La latence d'endormissement diurne moyenne fut également comparée entre les groupes de patients (NT1, NT2 et HI). Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé.

Analyses d'épaisseur corticale

L'épaisseur corticale globale de chaque individu fut obtenue en calculant l'épaisseur moyenne du cortex cérébral entier. Une corrélation de Pearson suivie d'une méthode de correction FDR furent utilisées afin d'évaluer les associations entre l'épaisseur corticale moyenne globale et les mesures cliniques incluant l'âge, l'IMC et les différents questionnaires, pour chacun des groupes. Ensuite, une analyse supplémentaire de corrélation fut répétée afin d'évaluer les associations entre les mêmes variables cliniques et l'épaisseur corticale locale pour chacune des 152 régions corticales basées sur l'atlas de Destrieux, pour chaque groupe séparément.

Par la suite, des ANOVAs accompagnées d'une méthode de correction FDR furent réalisées afin d'évaluer les différences d'épaisseur corticale entre les groupes. Tout d'abord, la différence d'épaisseur corticale moyenne globale entre les groupes fut évaluée. Puis, la différence d'épaisseur corticale locale pour chacune des 152 régions fut comparée entre les groupes. Un test post-hoc de Tukey fut mené pour quelconque région corticale significative. De plus, la différence d'épaisseur corticale fut aussi évaluée en comparant chacun des groupes patients (NT1, NT2 et HI) au groupe SC séparément. Un test de Levene fut effectué au préalable afin de vérifier l'homogénéité des variances dans les différents groupes, pour chacune des ANOVAs. Dans le cas contraire où les variances des groupes n'étaient pas égales, un test non-paramétrique de Kruskal-Wallis fut réalisé. Toutefois, cette méthode n'a pas été nécessaire. Les analyses de régression ont été contrôlées pour l'âge étant donné l'important impact du vieillissement sur l'amincissement cortical [171]. Cependant, les analyses n'ont pu être contrôlées pour les autres variables cliniques en raison de la taille de l'échantillon. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé.

Analyses du volume sous-cortical

Similairement aux analyses d'épaisseur corticale, une corrélation de Pearson accompagnée d'une méthode de correction FDR furent réalisées afin d'évaluer les associations entre le volume sous-cortical et les variables cliniques incluant l'âge, l'IMC et les différents questionnaires, pour chacun des groupes. Tout d'abord, les associations ont été étudiées entre les mesures cliniques et le volume total de matière grise sous-corticale, obtenu par les méthodes de prétraitement, pour chacun des groupes. Puis, les associations furent étudiées entre le volume des différentes structures sous-corticales et les mêmes variables cliniques, pour les groupes de patients seulement (NT1, NT2 et HI).

Les différences volumétriques sous-corticales entre les groupes furent évaluées par des ANOVAs avec un test post-hoc de Tukey, suivies d'une méthode de correction FDR. En premier lieu, les différences du volume total de matière grise sous-corticale entre les groupes furent examinées. Par la suite, en se basant sur les études antérieures de neuroimagerie démontrant des changements du volume dans ces structures spécifiques, les différences volumétriques entre les groupes ont été évaluées pour l'hypothalamus, l'amygdale, l'hippocampe, le tronc cérébral, le striatum, le thalamus, le noyau accumbens et le cervelet. Ces régions sont importantes puisqu'elles sont fonctionnellement liées aux systèmes neuronaux modulant le sommeil et l'éveil, ainsi que leurs sites de projection. Un test de Levene fut réalisé au préalable afin de vérifier l'homogénéité des variances dans les groupes pour chacune des ANOVAs. Afin de contrôler pour la variabilité interindividuelle de la morphologie et de la taille du cerveau, l'ensemble des analyses volumétriques furent ajustées pour le volume intracrânien total, généré par les méthodes de prétraitement, ainsi que l'âge [172, 173]. En raison de la taille de l'échantillon, les analyses de régression n'ont pu être contrôlées pour les autres variables cliniques. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé.

Chapitre 6: Résultats

Variabes cliniques

L'échantillon total constitue 60 participants répartis en 4 groupes égaux (c.-à-d., 15 par groupe). Ces derniers sont âgés entre 18 et 57 ans avec un âge moyen de 32.4 ± 11.3 ans. Plus de la moitié sont des femmes (61.7%, $n = 37$) et près de la moitié des participants ont reçu une éducation d'au moins 12 ans (48.3%, $n = 29$). Les variables démographiques et cliniques pour chacun des groupes sont présentées dans le **Tableau 1**.

Les données démographiques incluant l'âge, le sexe, l'IMC et la durée d'éducation ne diffèrent pas significativement entre les groupes. De plus, la plupart des scores issus des questionnaires sont significativement différents entre les groupes, incluant le SIQ ($F = 18.405$, $p < 0.0001$), l'ESS ($F = 35.09$, $p < 0.001$), le HSI ($F = 20.286$, $p < 0.0001$) et le volet dépression du HADS ($F = 4.394$, $p = 0.004$). Plus précisément, les groupes patients ont scoré significativement plus haut que le groupe SC dans le questionnaire SIQ, correspondant à une inertie du sommeil plus sévère. Similairement, les groupes de patients ont tous obtenu un score significativement plus élevé que le groupe contrôle pour les questionnaires ESS et HSI, représentant une somnolence diurne plus importante. De même, les groupes NT1 et HI ont scoré significativement plus haut que le groupe SC dans le volet dépression du HADS. Toutefois, les scores du volet anxiété du HADS et celui du PSQI ne sont pas significativement différents entre les groupes. L'ensemble des scores provenant des questionnaires ne diffèrent pas parmi les groupes de patients à l'exception du SIQ où les patients HI ont scoré significativement plus haut que les patients NT2. Par ailleurs, la latence d'endormissement diurne moyenne est significativement différente entre les groupes ($F = 8.123$, $p = 0.001$) où les groupes NT1 et NT2 ont une latence d'endormissement significativement moins élevée que le groupe HI, ce qui est attendu. En revanche, le site d'acquisition diffère significativement entre les groupes ($F = 4.545$, $p = 0.003$), particulièrement entre le groupe NT1 et HI, ainsi qu'entre le groupe NT1 et SC, puisque l'entièreté des patients NT1 provient d'Amsterdam.

Tableau 1. Variables démographiques et cliniques de l'ensemble des participants par groupe

	Groupes				Comparaisons <i>post-hoc</i>							
	NT1 (n=15)	NT2 (n=15)	HI (n=15)	SC (n=15)	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>NT1 - SC</i>	<i>NT2 - SC</i>	<i>HI - SC</i>	<i>NT1- NT2</i>	<i>NT1 - HI</i>	<i>NT2 - HI</i>
Âge (SD)	31.5 (9.3)	34.4 (12.5)	34.9 (13.3)	28.8 (9.5)	0.939	0.428	--	--	--	--	--	--
Sexe, %F	53.3	73.3	66.7	53.3	0.635	0.593	--	--	--	--	--	--
IMC, kg/m ² (SD)	24.7 (4.6)	26.7 (6.6)	24.3 (4.2)	23.9 (2.8)	1.049	0.378	--	--	--	--	--	--
Éducation ≥ 12 ans, %	53.3	46.7	26.7	66.7	1.669	0.171	--	--	--	--	--	--
Site, % Montréal	0.0	13.3	53.3	40.0	4.545	0.003	0.035	0.284	0.781	0.380	0.007	0.082
SIQ (/105) (SD)	59.8 (13.1)	57.5 (16.3)	72.3 (12.4)	38.5 (6.3)	18.405	< 0.0001	0.001	0.006	< 0.0001	0.999	0.143	0.047
ESS (/24) (SD)	17.4 (2.3)	13.7 (4.5)	14.1 (5.0)	4.1 (2.3)	35.09	< 0.001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.143	0.261	0.999
PSQI (/21) (SD)	6.5 (3.0)	4.8 (3.5)	5.6 (1.8)	4.2 (1.4)	2.147	0.105	--	--	--	--	--	--
HSI (/36) (SD)	18.4 (6.2)	14.5 (7.7)	13.1 (5.0)	2.4 (2.1)	20.286	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.001	0.563	0.261	0.999
HADS-D (/21) (SD)	5.3 (4.1)	3.8 (3.8)	5.5 (3.5)	1.3 (1.8)	4.934	0.004	0.045	0.473	0.041	0.910	0.999	0.840
HADS-A (/21) (SD)	4.9 (3.5)	3.5 (3.3)	5.9 (3.7)	3.7 (2.9)	1.604	0.199	--	--	--	--	--	--
Latence d'endormissement diurne moyenne (min)	4.5 (3.3)	3.7 (1.6)	8.3 (3.9)	--	8.123	0.001	--	--	--	0.999	0.045	0.010

NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôle, SIQ = Sleep Inertia Questionnaire, ESS = Epworth Sleepiness Scale, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index, HSI = Hypersomnia Severity Index, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale. Test de Tukey ou χ^2 de Pearson selon la variable. Les analyses furent ajustées avec la méthode de correction FDR. Les valeurs en gras et en italique correspondent à celles dépassant le seuil statistique de $p < 0.05$.

Analyses d'épaisseur corticale

Les analyses de corrélation de Pearson ont démontré une corrélation négative significative entre l'épaisseur corticale moyenne globale et l'âge pour le groupe NT1 ($r = -0.69$, $p = 0.006$), le groupe HI ($r = -0.73$, $p = 0.004$) et le groupe SC ($r = -0.81$, $p = 0.001$), représentant un amincissement du cortex cérébral avec l'âge, mais aucune association significative n'a été retrouvée pour le groupe NT2 (**Figure 6**). Aucune association significative n'a pu être observée pour les autres variables démographiques (**Figure Supplémentaire 1**), ni pour les questionnaires (**Figure Supplémentaire 2** et **Figure Supplémentaire 3**).

Des associations négatives significatives entre l'épaisseur corticale locale et l'âge pour le groupe HI et SC ont été démontrées dans plusieurs régions du cortex, notamment dans les régions préfrontales, fronto-pariétales et le lobe temporal, correspondant à une diminution de l'épaisseur corticale avec l'âge dans ces régions (**Figure 7**). Cependant, aucune association significative entre l'épaisseur corticale locale et l'âge n'a été retrouvée pour le groupe NT1 et NT2. D'autre part, aucune corrélation significative entre l'épaisseur corticale locale et les autres mesures cliniques n'a été observée dans aucun des groupes.

Aucune différence significative d'épaisseur corticale moyenne globale entre les groupes n'a été démontrée. De même, aucune différence significative d'épaisseur corticale n'a été identifiée entre les groupes, dans aucune région. Bien que l'ensemble des régions du cortex ait été évalué, les résultats des analyses de régression sont présentés dans le **Tableau Supplémentaire 1** pour certaines régions corticales seulement. Ces régions ont été sélectionnées selon les études antérieures de neuroimagerie démontrant leurs associations avec les troubles d'hypersomnolence centrale et incluent: le gyrus frontal médian, le gyrus frontal supérieur, le gyrus précentral, le gyrus postcentral, le gyrus et sulcus cingulaire antérieur, le gyrus et sulcus postérieur, le précuneus, le gyrus angulaire, le gyrus supramarginal et le sulcus temporal supérieur. De plus, les comparaisons appariées entre les groupes de patients (NT1, NT2 et HI) et le groupe SC n'ont pas établies de différences significatives locales d'épaisseur corticale.

Toutefois, des différences significatives d'épaisseur corticale entre les groupes ont pu être observées dans plusieurs régions corticales avant l'ajustement pour comparaisons multiples (**Figure Supplémentaire 4-7**). Brièvement, les patients NT1 ont démontré un amincissement cortical dans plusieurs régions appartenant au lobe frontal, au lobe pariétal, au lobe temporal, au lobe occipital, au lobe limbique et à l'insula, lorsque comparés aux SC. Les patients NT1 ont également démontré une diminution de l'épaisseur corticale dans des régions fronto-pariétales, comparativement aux patients HI. Les patients NT2 ont démontré un amincissement cortical dans des régions du lobe frontal, du lobe

temporal et de la surface médiane du lobe occipital, comparés aux SC. Les patients HI ont démontré un amincissement cortical dans des régions appartenant au lobe frontal, à la surface latérale du lobe occipital, au lobe temporal, au lobe limbique et à l'insula.

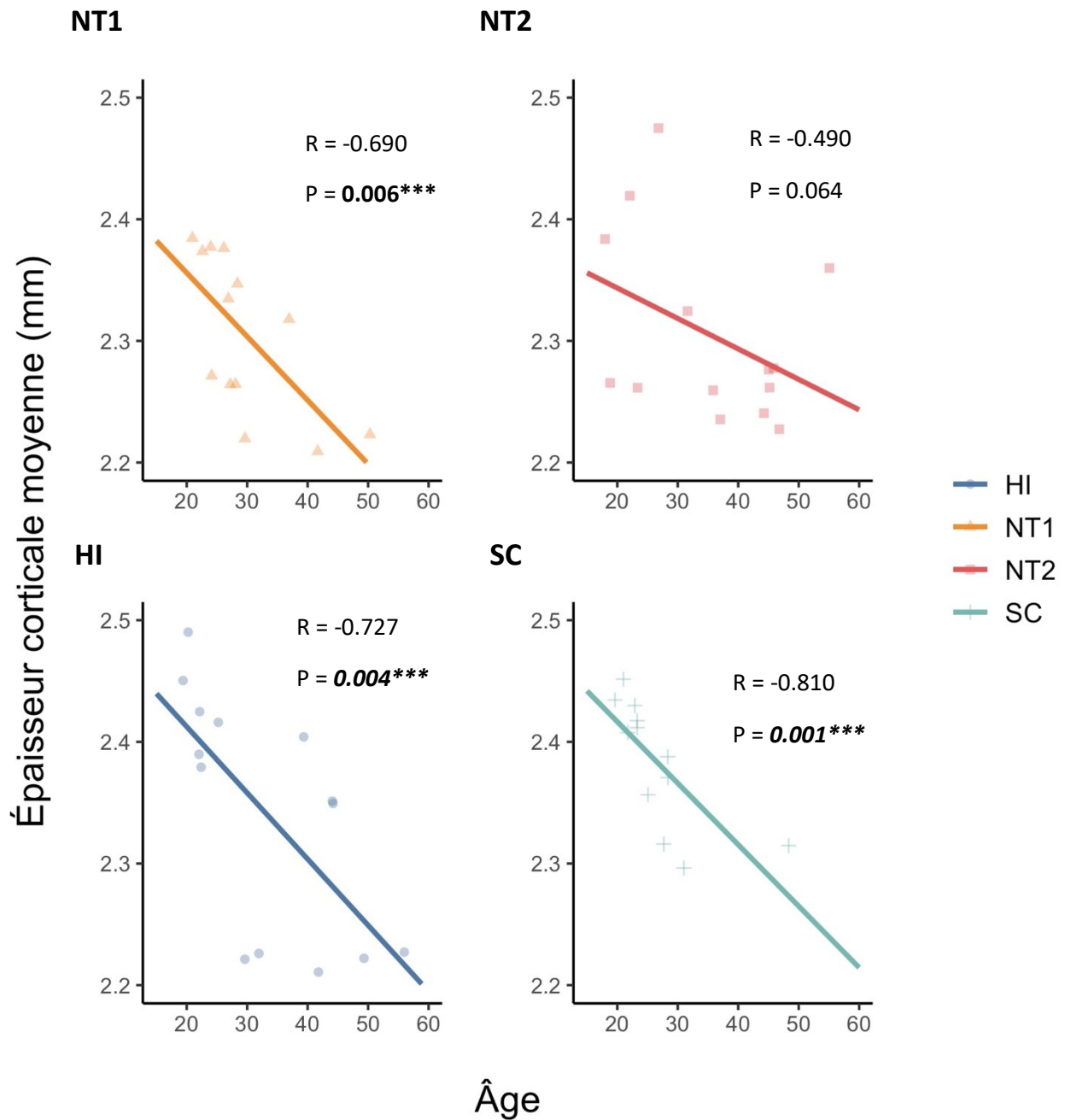


Figure 6. Corrélation entre l'épaisseur corticale moyenne globale (mm) et l'âge par groupe. Résultats des analyses de corrélation de Pearson pour chacun des groupes, ajustées avec la méthode de correction FDR. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé. NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôle.

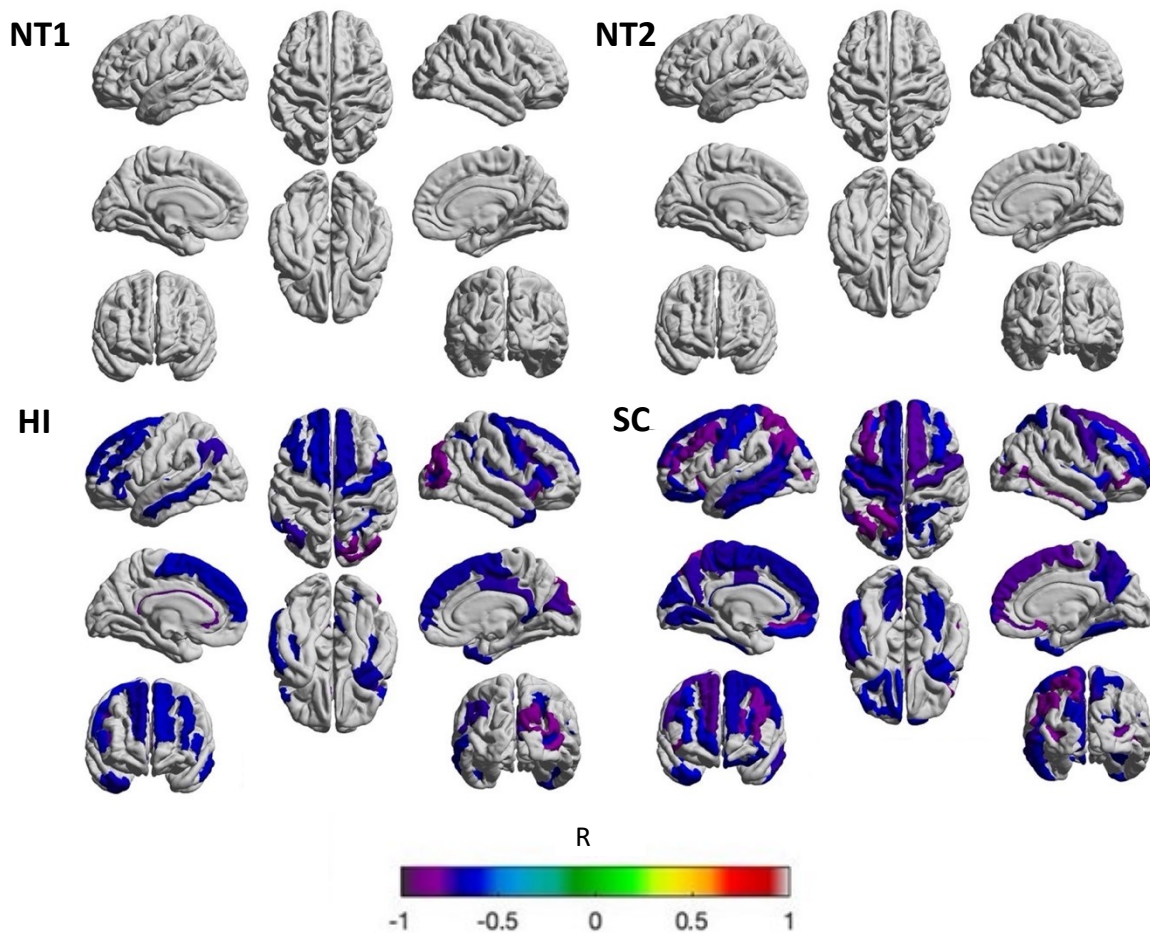


Figure 7. Corrélation entre l'épaisseur corticale (mm) et l'âge par groupe. Carte corticale représentant la force de corrélation de Pearson pour chacun des groupes, ajustée avec la méthode de correction FDR. Le cortex est segmenté en 152 régions basées sur l'atlas cortical de Destrieux. Le coefficient de Pearson est affiché seulement pour les régions ayant une association significative avec l'âge. Les couleurs froides correspondent à une corrélation négative tandis que les couleurs chaudes représentent une corrélation positive. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé. NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôle.

Analyses du volume sous-cortical

Une corrélation négative significative entre le volume total de matière grise sous-corticale et l'âge a été retrouvée pour le groupe HI ($r = -0.659$, $p = 0.015$) et le groupe SC ($r = -0.771$, $p = 0.003$), démontrant une diminution du volume de matière grise sous-corticale avec l'âge. Aucune association significative n'a été observée pour le groupe NT1 et NT2. Également, aucune association significative n'a pu être démontrée entre le volume total de matière grise sous-corticale et les autres variables cliniques (**Figure Supplémentaire 8-10**). De même, aucune association significative entre le volume des structures sous-corticales sélectionnées et les variables cliniques n'a été identifiée pour les groupes de patients (NT1, NT2 et HI), incluant l'âge.

Les résultats des analyses de régression du volume sous-cortical sont présentés dans le **Tableau 2**. Une différence significative du volume total de matière grise sous-corticale entre les groupes a été retrouvée ($F = 10.69$, $p = <0.0001$). Une diminution du volume total de la matière grise sous-corticale a été observée pour le groupe NT1 (6.8%, $p = <0.001$), le groupe NT2 (8.2%, $p = <0.0001$) et HI (6.6%, $p = <0.001$), comparés au groupe SC (**Figure 9**).

De plus, des différences volumétriques sous-corticales entre les groupes ont pu être identifiées dans plusieurs régions, notamment l'hypothalamus gauche ($F = 5.28$, $p = 0.016$), l'hypothalamus droit ($F = 5.66$, $p = 0.016$), l'amygdale gauche ($F = 4.68$, $p = 0.024$), l'amygdale droite ($F = 3.50$, $p = 0.046$), le cervelet gauche ($F = 4.01$, $p = 0.041$), le cervelet droit ($F = 5.83$, $p = 0.016$), le thalamus gauche ($F = 3.79$, $p = 0.044$) et le noyau accumbens droit ($F = 3.62$, $p = 0.046$). Comparativement au groupe SC, le groupe NT1 a démontré un volume de l'hypothalamus gauche (différence moyenne de 55 mm^3 (13.1%), $p = 0.002$), de l'hypothalamus droit (différence moyenne de 60 mm^3 (14.9%), $p = 0.003$) et de l'amygdale gauche (différence moyenne de 157 mm^3 (8.7%), $p = 0.036$) inférieur (**Figure 10 et Figure 11**), ainsi qu'un volume moins important du cervelet droit (différence moyenne de 5004 mm^3 (8.3%), $p = 0.011$) (**Figure Supplémentaire 11**). Comparé au groupe SC, les patients NT2 ont démontré une diminution du volume de l'hypothalamus gauche (différence moyenne de 41 mm^3 (9.8%), $p = 0.045$) et de l'amygdale gauche (différence moyenne de 183 mm^3 (10.2%), $p = 0.010$), ainsi que du thalamus gauche (différence moyenne de 748 mm^3 (9.5%), $p = 0.011$) (**Figure Supplémentaire 12**), du cervelet gauche (différence moyenne de 5000 mm^3 (8.5%), $p = 0.006$) et du cervelet droit (différence moyenne de 5917 mm^3 (9.8%), $p = 0.002$). Un volume inférieur de l'amygdale gauche (différence moyenne de 173 mm^3 (9.6%), $p = 0.017$), de l'amygdale droite (différence moyenne de 211 mm^3 (10.8%), $p = 0.014$) et du noyau accumbens droit (différence

moyenne de 91 mm³ (13.7%), $p = 0.027$) (**Figure Supplémentaire 14**) a été observé pour le groupe HI comparé au groupe SC. Les patients NT1 ont également démontré un volume de l'hypothalamus droit (différence moyenne de 29 mm³ (7.4%), $p = 0.020$) inférieur aux patients HI. Aucune différence significative du volume de l'hippocampe (**Figure Supplémentaire 13**), du noyau caudé (**Figure Supplémentaire 15**), du putamen (**Figure Supplémentaire 16**) et du tronc cérébral (**Figure Supplémentaire 17**), n'a pu être observée entre les groupes.

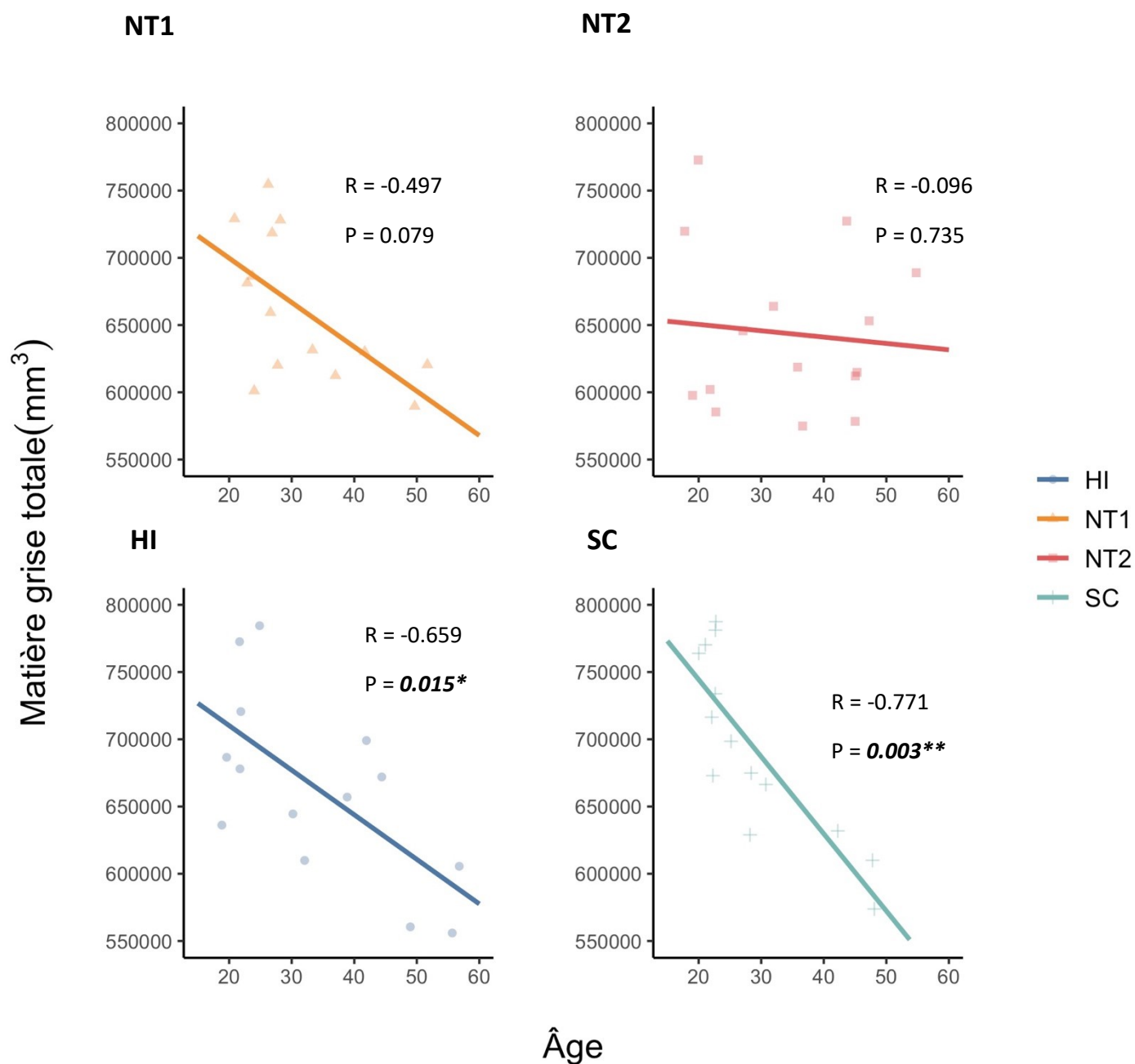


Figure 8. Corrélation entre le volume total de matière grise sous-corticale (mm³) et l'âge par groupe. Résultats des analyses de corrélation de Pearson entre le volume total de matière grise sous-corticale et l'âge pour chacun des groupes, ajustés avec la méthode de correction FDR. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé. NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôlé.

Tableau 2. Résultats des analyses statistiques du volume sous-cortical

Région	Hémisphère	Volume sous-cortical moyen (SD) (mm ³)				Comparaisons <i>pos-hoc</i>							
		NT1	NT2	HI	SC	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>NT1-SC</i>	<i>NT2-SC</i>	<i>HI-SC</i>	<i>NT1-NT2</i>	<i>NT1-HI</i>	<i>NT2-HI</i>
Matière grise totale		653 491 (61 098)	643 706 (60 152)	654 698 (73 750)	700 961 (71 528)	10.687	< 0.0001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.814	0.999	0.755
Hypothalamus	Gauche	364 (43)	378 (37)	393 (51)	419 (50)	5.276	0.016	0.002	0.045	0.286	0.660	0.182	0.804
	Droit	344 (50)	363 (38)	393 (56)	404 (61)	5.655	0.016	0.003	0.070	0.909	0.652	0.020	0.267
Amygdale	Gauche	1 644 (219)	1 618 (188)	1 628 (167)	1 801 (185)	4.678	0.024	0.036	0.010	0.017	0.966	0.992	0.998
	Droit	1 898 (249)	1 861 (161)	1 750 (187)	1 961 (245)	3.502	0.046	0.786	0.451	0.014	0.945	0.132	0.352
Cervelet	Gauche	56 002 (4 616)	53 518 (6 364)	56 704 (6 333)	58 518 (5 904)	4.011	0.041	0.323	0.006	0.604	0.334	0.963	0.142
	Droit	55 430 (5 677)	54 517 (6 391)	57 732 (6 955)	60 434 (5 787)	5.831	0.016	0.011	0.002	0.311	0.935	0.452	0.173
Thalamus	Gauche	7 370 (839)	7 162 (617)	7 405 (994)	7 910 (991)	3.790	0.044	0.102	0.011	0.140	0.802	0.999	0.718
	Droit	6 985 (1 179)	6 611 (504)	7 011 (1 138)	7 392 (873)	2.409	0.131	--	--	--	--	--	--
Hippocampe	Gauche	3 945 (377)	3 977 (374)	3 923 (347)	4 161 (410)	2.096	0.158	--	--	--	--	--	--
	Droit	4 150 (429)	4 118 (382)	3 981 (384)	4 345 (416)	2.796	0.092	--	--	--	--	--	--
Accumbens	Gauche	641 (155)	624 (146)	588 (94)	670 (83)	1.428	0.320	--	--	--	--	--	--
	Droit	639 (117)	590 (94)	572 (91)	663 (116)	3.622	0.046	0.864	0.103	0.027	0.413	0.158	0.940
Caudé	Gauche	3 381 (448)	3 324 (318)	3 448 (524)	3 552 (494)	0.981	0.409	--	--	--	--	--	--
	Droit	3 497 (406)	3 452 (344)	3 551 (461)	3 677 (441)	1.227	0.350	--	--	--	--	--	--
Putamen	Gauche	4 898 (521)	4 920 (544)	4 936 (825)	5 247 (707)	1.108	0.376	--	--	--	--	--	--
	Droit	4 809 (549)	4 948 (703)	4 991 (756)	5 254 (510)	2.137	0.158	--	--	--	--	--	--
Tronc cérébral		20 113 (3 102)	20 516 (2 905)	20 557 (2 639)	21 514 (2 402)	1.261	0.350	--	--	--	--	--	--

NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôlé. Les analyses furent ajustées pour le volume intracrânien total et l'âge, suivis d'une méthode de correction FDR. Les valeurs en gras et en italique correspondent à celles dépassant le seuil statistique de $p < 0.05$.

Matière grise totale

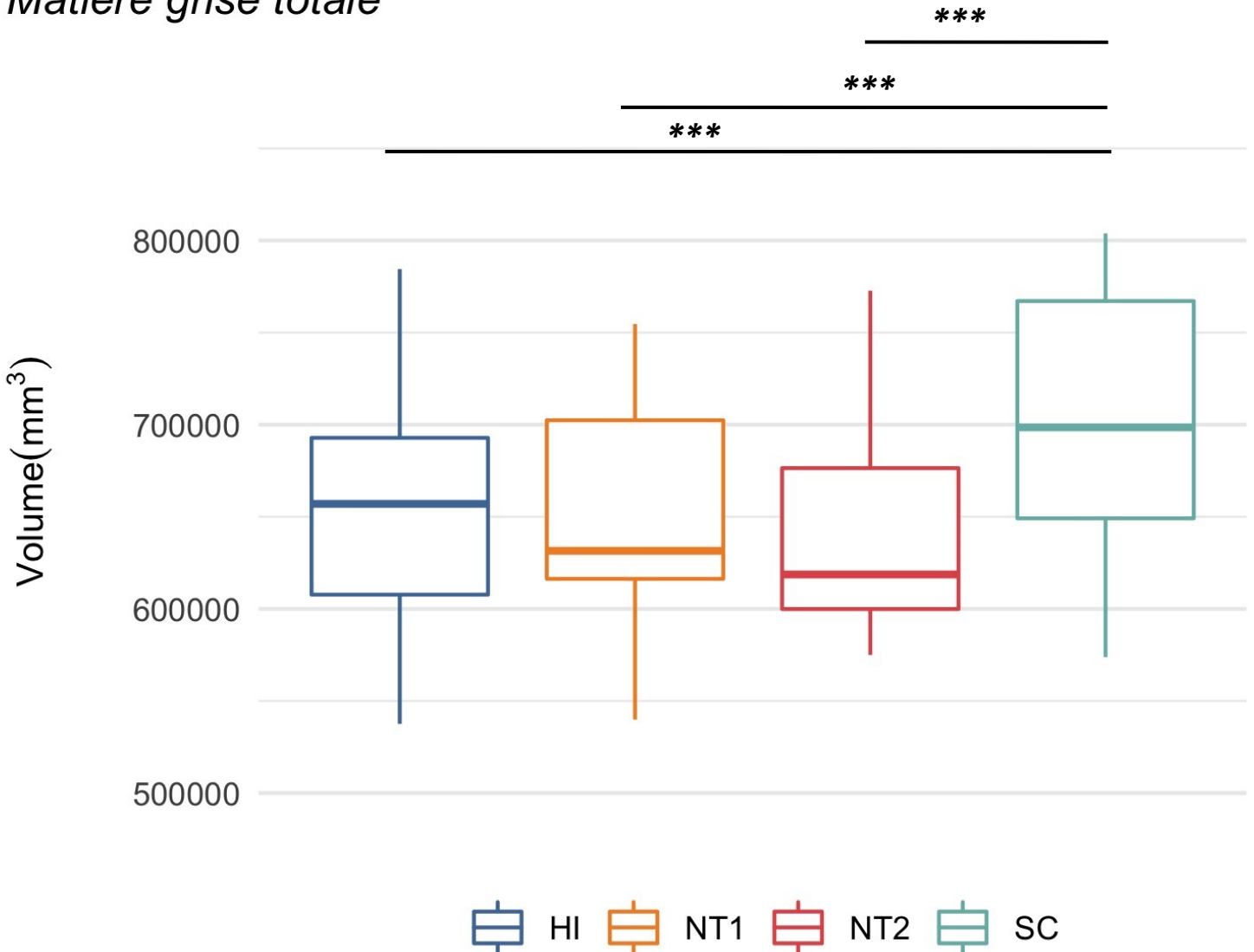


Figure 9. Différence de volume total de matière grise sous-corticale (mm³) entre les groupes. Diagramme en boîte démontrant la différence de volume total de matière grise sous-corticale entre les groupes. Une analyse de régression par ANOVA ajustée pour le volume intracrânien total et l'âge fut utilisée, suivi d'une méthode de correction FDR. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé. NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôle. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Hypothalamus

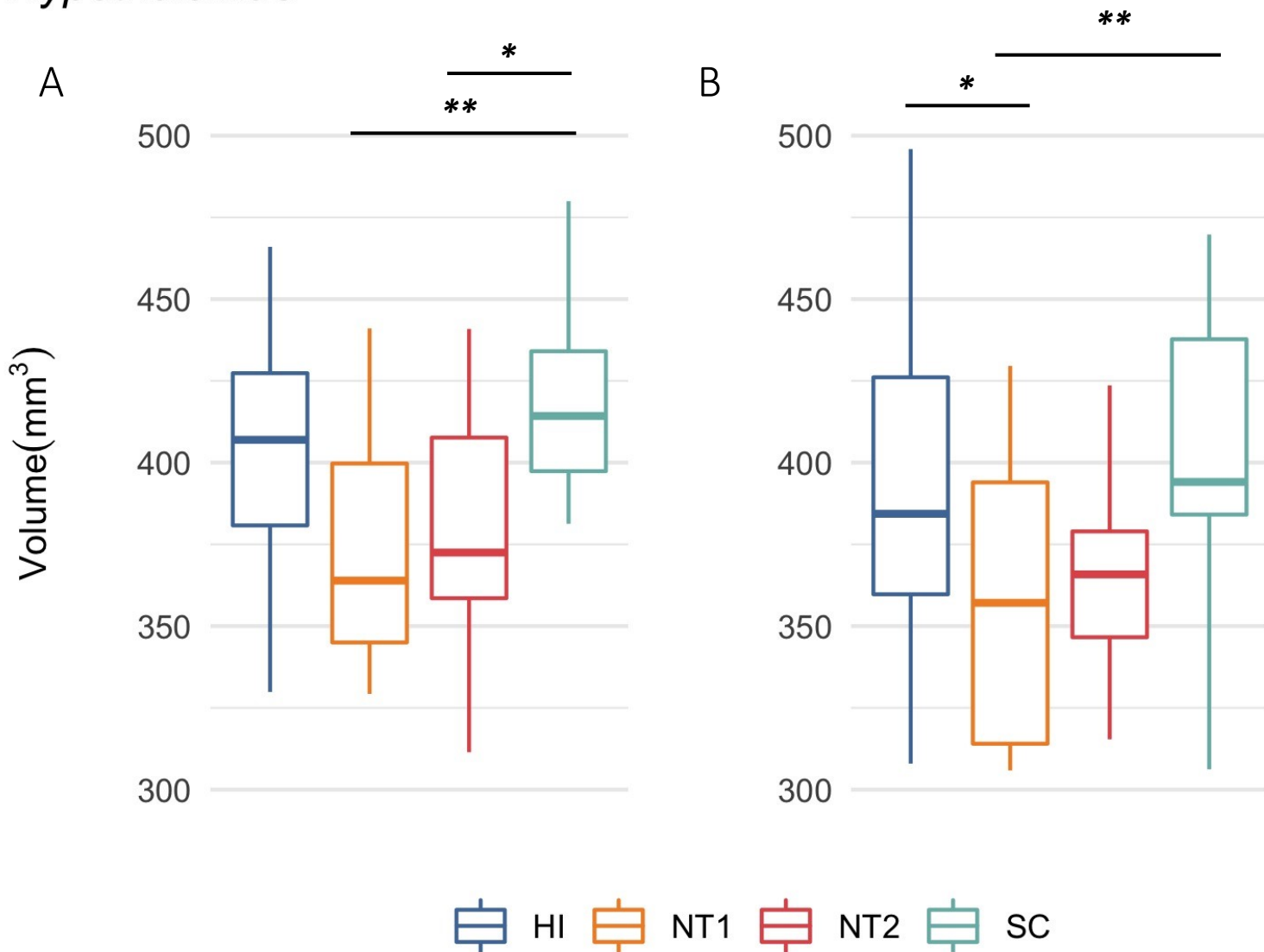


Figure 10. Différence de volume de l'hypothalamus (mm³) entre les groupes. (A) Le panneau gauche est un diagramme en boîte démontrant la différence de volume de l'hypothalamus de l'hémisphère gauche entre les groupes. **(B)** Le panneau droit est un diagramme en boîte démontrant la différence de volume de l'hypothalamus de l'hémisphère droit entre les groupes. Une ANOVA ajustée pour le volume intracrânien total et l'âge fut utilisée, suivi d'une méthode de correction FDR. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé. NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôle. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Amygdale

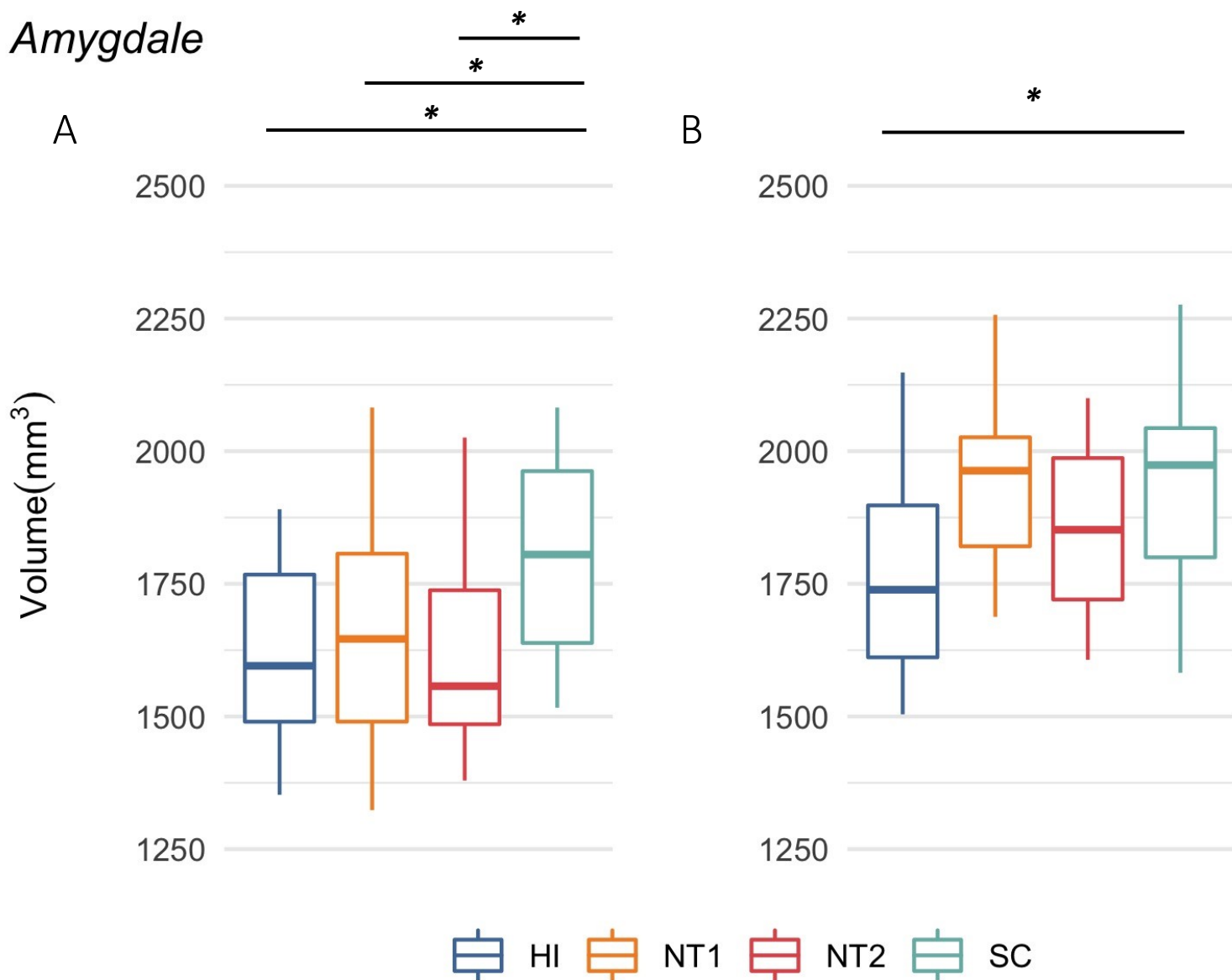


Figure 11. Différence de volume de l'amygdale (mm³) entre les groupes. (A) Le panneau gauche est un diagramme en boîte démontrant la différence de volume de l'amygdale de l'hémisphère gauche entre les groupes. **(B)** Le panneau droit est un diagramme en boîte démontrant la différence de volume de l'amygdale de l'hémisphère droit entre les groupes. Une ANOVA ajustée pour le volume intracrânien total et l'âge fut utilisée, suivi d'une méthode de correction FDR. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé. NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôle. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Chapitre 7: Discussion

Le but du projet était d'identifier des différences anatomiques au niveau de l'épaisseur corticale et du volume sous-cortical entre les différents types d'hypersomnie centrale permettant de distinguer ces derniers. À notre connaissance, ce projet est présentement le seul à comparer tous les types d'hypersomnolence centrale ensemble en utilisant la morphométrie cérébrale. Nos résultats supportent davantage les changements morphométriques précédemment rapportés dans plusieurs régions du cerveau impliquées dans la modulation du sommeil et de l'éveil des patients NT1 en montrant des changements structurels dans ces mêmes régions. De plus, nos résultats pour les patients HI démontrent des changements anatomiques clairement distincts des patients NT1. D'autre part, nos résultats montrent des différences structurelles hétérogènes chez les patients NT2 ressemblant à la fois au phénotype des patients NT1 et HI.

Confirmation de la symptomatologie des patients NT1, NT2 et HI par les questionnaires

Les scores significativement plus élevés provenant des questionnaires nous ont permis de valider la symptomatologie des hypersomnies centrales. L'ESS mesure le niveau de somnolence diurne et est utilisé comme outil de diagnostic pour la somnolence diurne excessive dans plusieurs troubles du sommeil [159]. Il est donc attendu que le score ESS est plus élevé chez les patients souffrant d'hypersomnie centrale relativement aux SC. Similairement, le HSI est un questionnaire validé pour évaluer la sévérité de l'hypersomnie et devraient donc être plus élevé chez les groupes de patients que le groupe SC [161]. De plus, le SIQ est un outil évaluant l'inertie du sommeil, un symptôme important de l'HI qui peut également affecter les patients avec la narcolepsie [160]. Ce questionnaire a été validé auprès de patients souffrant de troubles d'hypersomnolence où il a été démontré que le score SIQ était significativement plus élevé chez les patients comparativement au groupe contrôle. Toutefois, il a été démontré que les patients HI avaient obtenu un score significativement plus élevé que les patients NT1, mais pas de différence significative avec les patients NT2 [174]. Nos résultats démontrent plutôt une différence significativement plus élevée du score SIQ des patients HI comparés aux patients NT2, mais pas pour les patients NT1. Cette différence peut être due à la variabilité de l'inertie du sommeil qui dépend de plusieurs facteurs tels que la durée de sommeil, le stade de sommeil avant l'éveil ou l'horaire de sommeil [160]. Néanmoins, ceci démontre que l'inertie du sommeil est beaucoup plus prééminente dans l'HI comparativement aux autres

troubles d'hypersomnolence et souligne le phénotype hétérogène des patients souffrant de la narcolepsie. Enfin, nos résultats démontrent un score significativement plus élevé du volet dépression du HADS pour les patients NT1 et HI, comparé aux SC, mais pas pour les patients NT2. Ceci est attendu puisqu'une forte relation existe entre les troubles du sommeil et les symptômes dépressifs étant donné l'impact du sommeil sur la qualité de vie [175]. L'absence de symptômes de dépression chez les patients NT2 pourrait être due à l'hétérogénéité de leur symptomatologie.

Changements volumétriques sous-corticales des patients NT1

Nos résultats comparant les patients NT1 aux SC démontrent une diminution de 6.8% du volume total de la matière grise sous-corticale, ainsi qu'une perte du volume de l'hypothalamus bilatéral (*gauche* 13.1% et *droit* 14.9%), de l'amygdale gauche (8.7%) et du cervelet droit (8.3%). Ces différences volumétriques observées concordent avec de nombreuses études de neuroimagerie structurale antérieures dont plusieurs ont montré une réduction du volume de l'hypothalamus [134, 135]. Chez les patients NT1, une diminution du volume de l'hypothalamus est attendue étant donné la perte des neurones à hypocrotine dans cette région [12]. D'autre part, les neurones à hypocrotine ont de fortes connexions réciproques avec plusieurs autres structures sous-corticales [47]. La réduction du volume de l'amygdale observée chez les patients NT1 peut possiblement être causée par cette déficience en hypocrotine. De plus, le volume inférieur de l'amygdale pourrait être en lien avec la dérégulation du traitement émotionnel associée aux accès de cataplexie présents chez ces individus [91]. Enfin, une étude a démontré qu'une réduction du volume de l'amygdale chez les patients NT1 était associée à une période de somnolence diurne allongée et une diminution de la latence au sommeil paradoxal, des symptômes typiques de la maladie [138]. Par ailleurs, nos résultats ont également démontré une réduction de 8.3% du volume du cervelet droit chez les patients NT1, qui représente possiblement un site de projections des neurones à hypocrotine [176]. Une diminution du volume du cervelet a également été décrite chez de jeunes adolescents NT1 [177].

Toutefois, certaines études quant à elles n'ont retrouvé aucune différence volumétrique au niveau de l'hypothalamus chez des patients NT1 [178-180]. D'autant plus, outre les différences volumétriques observées dans cette étude pour les patients NT1, des changements structurels ont aussi été rapportés dans plusieurs autres régions du cerveau incluant les régions fronto-temporales [179], diverses structures limbiques [138, 177], l'hippocampe [181], le thalamus [136] et le tronc cérébral [182].

Ces résultats divergents et inconsistants peuvent potentiellement être expliqués par la durée et la sévérité de la maladie, ainsi que le manque de cohérence des méthodes d'acquisition entre les études (p.ex., les paramètres IRM ou les différentes approches morphométriques), soulignant l'importance d'interpréter les résultats de neuroimagerie avec précaution.

L'atrophie cérébrale mesurée à l'aide de techniques de neuroimagerie est un important marqueur de neurodégénérescence et peut parfois être prédictive de la progression de certaines maladies telles que la sclérose en plaques ou la maladie de Parkinson [183-185]. Cependant, afin d'interpréter de manière fiable la perte de volume cérébral comme étant due à une pathologie, il est important de considérer les fluctuations physiologiques du volume du cerveau, ainsi que les variations techniques [186]. En général, jusqu'à 0.6-0.7% des variations volumétriques du cerveau peuvent être attribuées à ces dernières. L'interprétation d'une atrophie cérébrale comme étant pathologique dépend donc de l'ampleur de la perte de volume, de l'intervalle entre chaque mesure et du jugement clinique d'experts [186]. Dans la maladie de sclérose en plaques, une perte progressive du volume cérébral de 0.5-1.35% par année peut être observée [183, 184]. De même, dans la maladie de Parkinson, une étude a démontré de manière transversale la perte d'environ 8% de volume du noyau caudé comparé à des participants en santé [185]. La magnitude des changements anatomiques au niveau du cerveau démontrée dans notre étude semble donc indiquer une atrophie cérébrale pathologique et supporte les évidences que la NT1 soit causé par une perte des neurones à hypocrotine [12].

Changements volumétriques sous-corticales des patients NT2

Comparativement aux SC, les patients NT2 démontrent une réduction de 8.2% du volume total de la matière grise sous-corticale, ainsi qu'une diminution du volume dans plusieurs régions associées au système hypocrotinergique incluant l'hypothalamus gauche (9.8%), l'amygdale gauche (10.2%), le thalamus gauche (9.5%) et le cervelet bilatéral (*gauche* 8.5% et *droit* 9.8%). Toutefois, la plupart des patients NT2 ne sont habituellement pas déficients en hypocrotine et une réduction du volume dans ces régions n'est pas attendue [12]. De ce fait, il est possible que certains des patients NT2 de l'échantillon soient en fait des patients NT1 ne présentant pas de cataplexie, mais qu'une déficience en hypocrotine causant la diminution du volume de ces structures soit déjà apparente [130]. De plus, des observations semblables ont été démontrées dans une étude comparant les deux types de narcolepsie où les patients NT2 ont montré des différences structurelles similaires, mais moins importantes, aux patients NT1 [140].

Ainsi, ceci pourrait supporter l'hypothèse que la NT2 soit une forme précoce ou atténuée de la NT1 pour certains des patients, d'où le phénotype hétérogène de la maladie.

Par ailleurs, nos résultats démontrent une latéralisation des changements volumétriques pour certaines structures sous-corticales dont l'hypothalamus où seulement une atrophie de l'hypothalamus gauche est observée pour les patients NT2. Plusieurs maladies neurodégénératives semblent indiquer des changements volumétriques latéralisés où l'un des hémisphères est principalement affecté [187]. Notamment, une neurodégénérescence plus rapide de l'hémisphère gauche a été démontrée dans la maladie d'Alzheimer et la maladie de Huntington [188, 189]. L'asymétrie des changements volumétriques retrouvée chez les patients NT2, particulièrement dans l'hypothalamus, pourrait potentiellement indiquer que la maladie soit encore en évolution.

Changements volumétriques sous-corticales des patients HI

Les changements volumétriques chez les patients HI suggèrent que celui-ci pourrait être un trouble distinct de la narcolepsie. Tout d'abord, les patients NT1 démontrent une diminution de 7.4% du volume de l'hypothalamus droit comparé aux patients HI. De plus, comparativement aux SC, les patients HI démontrent une perte de 6.6% du volume total de la matière grise sous-corticale, mais ne montrent pas de réduction du volume de l'hypothalamus, ce qui permet de supporter l'idée que le mécanisme neuronal sous-jacent n'implique pas une perte des neurones à hypocrotine [130]. Par ailleurs, les patients HI démontrent aussi une diminution du volume de l'amygdale bilatérale (*gauche* 9.6% et *droite* 10.8%) et du noyau accumbens droit (13.7%) qui sont des régions impliquées dans le système mésolimbique, mais aussi dans le DMN [144]. Ces observations pourraient suggérer l'implication du DMN dans le mécanisme pathologique de l'HI. Toutefois, seulement une étude de neuroimagerie structurale fut effectuée sur l'HI pour laquelle il a été observé une augmentation du volume au niveau du précuneus, une région appartenant également au DMN [141]. Davantage d'études en neuroimagerie sur les patients HI sont encouragées.

L'épaisseur corticale ne diffère pas pour les patients NT1, NT2 et HI

Au niveau du cortex, notre étude n'a pas établi de différences d'épaisseur corticale globale ou locale entre les groupes. Considérant l'âge moyen (32.4 ans) et la tranche d'âge (18-57 ans) de notre échantillon, il est possible que les patients soient encore trop jeunes pour manifester des changements structurels au niveau du cortex et que les changements anatomiques se retrouvent au niveau sous-cortical pour le moment tel qu'observé dans cette étude. Une neurodégénérescence plus prononcée due entre autres à la perte des neurones à hypocréatine ou d'autres mécanismes encore méconnus pourrait potentiellement survenir dans les prochaines années.

Néanmoins, des différences structurelles de l'épaisseur corticale locale dans quelques régions du cortex ont pu être démontrées entre les groupes, mais également séparément entre les groupes de patients et les SC, avant l'ajustement statistique pour comparaisons multiples. Bien qu'il ne soit pas possible d'inférer sur les régions corticales affectées, on observe une distinction apparente du degré d'amincissement cortical entre la NT1 et l'HI ou la NT2. Les patients NT1 démontrent un amincissement étendu à travers le cortex, alors que quelques régions seulement sont touchées chez les patients NT2 et HI. Ceci pourrait donc suggérer que les changements anatomiques soient moins étendus pour la NT2 et l'HI, comparativement à la NT1. De ce fait, les résultats pourraient sous-entendre que la NT2 soit une forme prématurée de la NT1, d'où l'absence encore de biomarqueurs majeurs de dégénérescence ou alors que la NT2 démontre un phénotype plutôt ressemblant à l'HI, du moins au niveau du cortex.

Associations de l'épaisseur corticale et du volume sous-cortical avec l'âge

L'effet du vieillissement normal sur l'amincissement cortical est un processus biologique bien établi caractérisé par une importante atrophie de la matière grise locale et de l'épaisseur corticale [190]. La localisation et le degré d'atrophie ne sont pas homogènes à travers le cortex. Ainsi, le lobe frontal et le lobe temporal sont les plus affectés [191]. Une étude longitudinale a montré que l'amincissement cortical lié à l'âge était répandu à travers le cortex et démontre un gradient antérieur-postérieur où les régions fronto-pariétales semblent décliner plus rapidement que les régions temporales et occipitales [190]. De ce fait, la perte de l'épaisseur corticale moyenne avec l'âge observée chez les patients NT1, HI et les SC est attendu. Cependant, les patients NT2 ne démontrent pas cette association entre l'épaisseur corticale moyenne globale et l'âge. De plus, notre étude établit un amincissement de l'épaisseur corticale lié à l'âge

dans des régions distinctes pour les patients HI et les SC seulement. Par ailleurs, une diminution du volume de la matière grise totale sous-corticale avec l'âge a aussi été observée pour les patients HI et les SC seulement. De ce fait, les patients avec narcolepsie ne démontrent pas d'association entre l'épaisseur corticale locale ou la matière grise totale sous-corticale et l'âge, contrairement aux patients HI et SC. Bien que la cause soit inconnue, une étude longitudinale de neuroimagerie a révélé que les patients souffrant de narcolepsie démontraient un amincissement cortical progressif plus rapide que le groupe de participants contrôles. En particulier, une sous-population de patients avec narcolepsie présentant une apparition précoce de la maladie semblait démontrer un amincissement cortical encore plus abrupt, mais également une sévérité accrue [192]. Par conséquent l'amincissement cortical pourrait donc être médié par une neurodégénérescence liée à la narcolepsie plutôt que l'âge. Ainsi, le cerveau des patients souffrant de narcolepsie subirait peut-être un vieillissement accéléré.

D'autant plus, alors que nos résultats ont révélé une perte du volume de la matière grise totale sous-corticale avec l'âge pour les patients HI, aucune association significative entre le volume de matière grise locale et l'âge n'a été retrouvée pour les structures sous-corticales présentées. Des études récentes ont observé que la réduction du volume dans plusieurs structures sous-corticales notamment les ganglions de la base (caudé, putamen et accumbens), le thalamus, l'hippocampe et l'amygdale était associée au vieillissement [193-195]. Étant donné la réduction significative du volume de l'amygdale bilatérale et du noyau accumbens droit pour les patients HI, ceci pourrait démontrer que l'atrophie de ces structures soit également accélérée, renforçant leur rôle et l'implication potentielle du DMN dans le mécanisme physiopathologique de la maladie. Toutefois, davantage d'études doivent être réalisées.

Limitations

Cette étude de neuroimagerie bénéficie d'une approche extensive pour évaluer les différences structurelles au niveau du cerveau et compare directement les hypersomnies centrales ensemble, incluant l'HI qui est peu étudiée. Toutefois, cette étude comporte des limitations. En particulier, les résultats observés n'ont pas pris en considération l'effet de plusieurs variables cliniques incluant le sexe, l'IMC ou l'ethnicité étant donné la taille limitée de l'échantillon (n=15 par groupe). Les différences de sexe sont particulièrement importantes dans le sommeil et affectent le développement, la présentation clinique et la prévalence de plusieurs troubles du sommeil telles que le trouble du comportement en sommeil paradoxal, certaines parasomnies et l'insomnie [196-198]. Ainsi, les différences de sexe

pourraient possiblement influencer la présentation phénotypique des hypersomnies centrales. Pour la narcolepsie, certaines différences ont pu être retrouvées entre les hommes et les femmes, notamment dans le délai de diagnostic de la maladie où les hommes étaient diagnostiqués plus rapidement dans une étude [199]. De plus, quoiqu'inconsistantes, des différences anatomiques corticales ont également été observées entre les sexes [200]. De la même manière, l'IMC est associé à un risque plus élevé d'atrophie cérébrale et pourrait potentiellement influencer les changements morphométriques, toutefois, l'effet de l'obésité sur les changements corticaux anatomiques est encore incompris [201]. Troisièmement, des différences ethniques semblent aussi exister dans la symptomatologie de la narcolepsie [202]. Par ailleurs, des disparités au niveau de l'atrophie corticale, mais également de la morphométrie ont été démontrées dans différents groupes ethniques et n'a pas été pris en compte dans notre étude [203]. Tous ces facteurs peuvent avoir potentiellement induit des biais dans les associations observées dans notre étude.

Une autre limitation est le déséquilibre dans l'acquisition des données où la totalité des patients NT1 et une majeure partie des patients NT2 (~ 85%) ont été recrutés à Amsterdam. La recherche multicentrique apporte des avantages conséquents et augmente la validité et la généralisabilité de l'étude. Toutefois, une trop grande disparité dans le recrutement des patients tel qu'observé dans cette étude peut engendrer des biais dans la généralisation des résultats et devrait donc être considérée comme facteur confondant.

De même, cette étude est transversale et ne permet pas d'inférer sur les changements temporels. Il serait pertinent d'observer de manière longitudinale les changements morphométriques en lien avec les mécanismes neuronaux proposés pour les troubles d'hypersomnolence centrale. Entre autres, il serait possible d'observer les changements structurels associés à une perte des neurones à hypocréatine avec le temps. D'autant plus, certains patients NT2 semblent démontrer des marqueurs cérébraux et des symptômes rappelant la NT1 et pourraient donc présenter une forme prématurée de la maladie [130]. Des études longitudinales permettraient de valider cette hypothèse et seraient potentiellement pertinentes pour comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'HI. À ce jour, une seule étude longitudinale sur la narcolepsie a été effectuée [192]. Une meilleure compréhension et davantage d'observations sur les changements corticaux structurels avec le temps contribueraient à l'avancée de nos connaissances des troubles d'hypersomnolence centrale.

Perspectives

La présente catégorisation clinique des troubles d'hypersomnolence n'est pas optimale et ne reflète pas l'hétérogénéité dans leur symptomatologie, surtout pour la NT2 et l'HI. Ceci fut mis en évidence par notre étude où les patients NT2 présentaient des caractéristiques mixtes parfois se rapprochant de la NT1 et d'autres chevauchant plutôt l'HI. De plus, il a été proposé que l'HI pourrait être séparé en deux sous-types avec des phénotypes distincts dont l'un présente une période de sommeil prolongée et l'autre une période de sommeil plus court, mais ceci n'a pas été considéré dans l'étude puisque les patients HI ont été regroupé en un seul groupe.

Présentement, la classification des troubles d'hypersomnolence centrale dépend fortement du TILE. Alors qu'une déficience du taux d'hypocrétine présent dans le liquide céphalorachidien lombaire peut aussi servir comme marqueur diagnostique, la classification clinique de la NT2 et HI repose seulement sur le TILE. Toutefois, celui-ci possède ses propres limitations et n'est pas nécessairement le meilleur outil pour mesurer la vigilance altérée observée chez les patients HI, mais évalue plutôt l'inclination à l'endormissement. D'ailleurs, de nombreuses études ont évalué la sensibilité du TILE à diagnostiquer correctement l'HI en comparant les résultats du test au diagnostic clinique d'experts et ont démontrés qu'environ la moitié des patients HI ne démontrait pas de latence à l'endormissement diurne inférieure à 8 minutes [13, 204, 205]. D'autres études ont montré une mauvaise fiabilité test-retest où des patients initialement diagnostiqués avec l'un des troubles changeaient fréquemment de diagnostic après chaque itération du TILE. De ce fait, près de la moitié des patients ont eu un changement de diagnostic entre la NT2 et l'HI dans ces études [206, 207]. Par conséquent, ces résultats démontrent le besoin d'utiliser des méthodes de diagnostic autre que le TILE et l'urgente nécessité de trouver des outils diagnostics pouvant mesurer plus adéquatement les caractéristiques cliniques de l'HI. Une catégorisation plus spécifique des aspects cliniques outre ceux mesurés par le TILE, tels que la durée du sommeil, la distinction entre somnolence et vigilance anormale, ou une meilleure caractérisation des symptômes secondaires pourrait être pertinente et renforcer la classification des différentes conditions.

Récemment, une nouvelle classification a été proposée par un groupe de cliniciens-chercheurs experts dans les troubles d'hypersomnolence afin de mieux aborder la problématique de la classification actuelle. Ces derniers proposent entre autres de regrouper en une seule condition la NT2 avec le sous-type d'HI *sans* allongement du temps de sommeil, puis de définir le sous-type d'HI *avec* allongement du temps de sommeil en un trouble distinct et enfin de maintenir la classification actuelle de la NT1 [20].

Cette proposition est basée sur le fait que la NT1 et l'HI *avec* allongement du temps de sommeil présentent des phénotypes cliniques distincts et quantifiables (c.-à-d., déficience en hypocréatine pour NT1 et durée de sommeil ≥ 11 h pour HI), alors que les aspects cliniques de la NT2 ne peuvent pas être discernés adéquatement de l'HI *sans* allongement du temps de sommeil [20]. Les futures études de neuroimagerie utilisant cette nouvelle classification suggérée pourraient possiblement contribuer à l'avancement de nos connaissances et à la différenciation des troubles d'hypersomnolence centrale.

Finalement, de plus en plus d'études ont rapporté des altérations d'imagerie fonctionnelle dans les hypersomnies centrales, qui pourraient éventuellement mener à l'identification de nouveaux biomarqueurs et ainsi améliorer notre compréhension des différents troubles. Des études de neuroimagerie fonctionnelles incluant toutes les conditions et incorporant des tâches adaptées aux symptômes cliniques (p.ex., la vigilance, l'attention ou la motivation) sont nécessaires et devront être faites. D'autant plus, l'utilisation de modalités complémentaires de neuroimagerie telles que la spectroscopie par résonance magnétique pour évaluer le niveau de différents métabolites neuronaux (p. ex., le GABA) ou l'imagerie du tenseur de diffusion pour détecter des anomalies micro-structurelles de la matière blanche pourrait fournir d'importantes informations sur les mécanismes physiopathologiques sous-jacents les hypersomnies centrales.

Conclusion

En conclusion, l'objectif de la présente étude était d'identifier des différences anatomiques au niveau de l'épaisseur corticale et du volume sous-cortical pouvant contribuer à la distinction des troubles d'hypersomnolence centrale à l'aide de la morphométrie cérébrale. Globalement, les résultats ont démontré une réduction volumétrique de la matière grise dans plusieurs régions sous-corticales liées au sommeil et au maintien de l'éveil, notamment l'hypothalamus et l'amygdale, pour les patients avec narcolepsie relativement aux participants contrôles. Une diminution du volume de l'amygdale et du noyau accumbens, des régions associées au DMN, fut observée pour les patients HI comparés aux participants contrôles. Des associations négatives entre l'épaisseur corticale locale et l'âge, ainsi qu'entre le volume total de matière grise sous-corticale et l'âge furent retrouvées chez les patients HI et les participants contrôles, mais pas pour les patients NT1 ou NT2, suggérant potentiellement une neurodégénérescence correspondant à un vieillissement accéléré pour les patients souffrant de narcolepsie. Les résultats répliquent et supportent les études antérieures de neuroimagerie structurelle rapportant des

changements morphométriques dans des régions associées à la perte des neurones à hypocrépine pour les patients NT1. Peu d'études d'imagerie structurale ont été faites sur la NT2 et l'HI, mais il a été proposé que l'HI soit un trouble distinct de la NT1. Nos résultats renforcent cette hypothèse par l'absence d'une perte de volume de l'hypothalamus, et montrant plutôt une diminution du volume de l'amygdale et du noyau accumbens, des régions pouvant appartenir à un réseau neuronal important associé à la vigilance et le sommeil. Par ailleurs, notre étude met en évidence l'hétérogénéité des caractéristiques des troubles d'hypersomnolence centrale, particulièrement pour la NT2, d'où l'importance de réévaluer la classification clinique actuelle. Davantage d'études multimodales de neuroimagerie utilisant des méthodes d'imagerie complémentaires et regroupant un plus grand échantillon de patients NT1, NT2 et HI sont primordiales afin de comparer ces derniers et d'améliorer notre compréhension des mécanismes physiopathologiques des troubles d'hypersomnolence centrale.

Références

1. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-94. Epub 2014/11/05.
2. Bollu PC, Manjamalai S, Thakkar M, Sahota P. Hypersomnia. *Mo Med*. 2018;115(1):85-91.
3. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet*. 2007;369(9560):499-511. Epub 2007/02/13.
4. Ohayon MM. From wakefulness to excessive sleepiness: what we know and still need to know. *Sleep Med Rev*. 2008;12(2):129-41. Epub 2008/03/18.
5. Mackenzie IS, Morant SV, Bloomfield GA, MacDonald TM, O'Riordan J. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the UK 1990-2010: a descriptive study in the General Practice Research Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(1):76-84. Epub 2013/09/21.
6. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583-90. Epub 2014/07/01.
7. Tucci V, Stegagno L, Vandi S, Ferrillo F, Palomba D, Vignatelli L, et al. Emotional information processing in patients with narcolepsy: a psychophysiologic investigation. *Sleep*. 2003;26(5):558-64. Epub 2003/08/27.
8. Ponz A, Khatami R, Poryazova R, Werth E, Boesiger P, Bassetti CL, et al. Abnormal activity in reward brain circuits in human narcolepsy with cataplexy. *Ann Neurol*. 2010;67(2):190-200. Epub 2010/03/13.
9. Barateau L, Lopez R, Franchi JA, Dauvilliers Y. Hypersomnolence, Hypersomnia, and Mood Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(2):13.
10. Bayard S, Croisier Langenier M, Cochen De Cock V, Scholz S, Dauvilliers Y. Executive control of attention in narcolepsy. *PLoS One*. 2012;7(4):e33525. Epub 2012/05/05.
11. Naumann A, Bellebaum C, Daum I. Cognitive deficits in narcolepsy. *J Sleep Res*. 2006;15(3):329-38. Epub 2006/08/17.
12. Akintomide GS, Rickards H. Narcolepsy: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:507-18. Epub 2011/09/21.
13. Vernet C, Arnulf I. Idiopathic hypersomnia with and without long sleep time: a controlled series of 75 patients. *Sleep*. 2009;32(6):753-9. Epub 2009/06/24.
14. Barker EC, Flygare J, Paruthi S, Sharkey KM. Living with Narcolepsy: Current Management Strategies, Future Prospects, and Overlooked Real-Life Concerns. *Nat Sci Sleep*. 2020;12:453-66. Epub 2020/08/09.
15. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*. 2005;28(1):113-21. Epub 2005/02/11.
16. Billiard M, Sonka K. Idiopathic hypersomnia. *Sleep Med Rev*. 2016;29:23-33. Epub 2015/11/26.
17. Trotti LM. Waking up is the hardest thing I do all day: Sleep inertia and sleep drunkenness. *Sleep Med Rev*. 2017;35:76-84. Epub 2016/10/04.
18. Vernet C, Arnulf I. Narcolepsy with long sleep time: a specific entity? *Sleep*. 2009;32(9):1229-35. Epub 2009/09/16.
19. Šonka K, Šusta M, Billiard M. Narcolepsy with and without cataplexy, idiopathic hypersomnia with and without long sleep time: a cluster analysis. *Sleep Med*. 2015;16(2):225-31. Epub 2015/01/13.
20. Fronczek R, Arnulf I, Baumann CR, Maski K, Pizza F, Trotti LM. To split or to lump? Classifying the central disorders of hypersomnolence. *Sleep*. 2020;43(8). Epub 2020/03/21.
21. Avis KT, Shen J, Weaver P, Schwebel DC. Psychosocial Characteristics of Children with Central Disorders of Hypersomnolence Versus Matched Healthy Children. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(11):1281-8. Epub 2015/08/19.

22. Thorpy MJ, Krieger AC. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Med.* 2014;15(5):502-7. Epub 2014/05/02.
23. Barateau L, Dauvilliers Y. Recent advances in treatment for narcolepsy. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1756286419875622. Epub 2019/10/22.
24. Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep.* 2007;30(12):1705-11. Epub 2008/02/06.
25. Khan Z, Trotti LM. Central Disorders of Hypersomnolence: Focus on the Narcolepsies and Idiopathic Hypersomnia. *Chest.* 2015;148(1):262-73. Epub 2015/07/08.
26. Ramar K, Malhotra RK, Carden KA, Martin JL, Abbasi-Feinberg F, Aurora RN, et al. Sleep is essential to health: an American Academy of Sleep Medicine position statement. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2021;17(10):2115-9.
27. Iranzo A. Sleep in Neurodegenerative Diseases. *Sleep Med Clin.* 2016;11(1):1-18. Epub 20160108.
28. Eban-Rothschild A, Appelbaum L, de Lecea L. Neuronal Mechanisms for Sleep/Wake Regulation and Modulatory Drive. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(5):937-52. Epub 20171205.
29. Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron.* 2017;93(4):747-65.
30. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res.* 2016;25(2):131-43. Epub 20160114.
31. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005;437(7063):1257-63. Epub 2005/10/28.
32. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. *Neuron.* 2010;68(6):1023-42. Epub 2010/12/22.
33. von Economo C. Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis.* 1930;71(3):249-59.
34. Nauta WJ. Hypothalamic regulation of sleep in rats; an experimental study. *J Neurophysiol.* 1946;9:285-316. Epub 1946/07/01.
35. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1949;1(4):455-73. Epub 1949/11/01.
36. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci.* 2001;24(12):726-31. Epub 2001/11/24.
37. Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci.* 1981;1(8):876-86.
38. Gaus SE, Strecker RE, Tate BA, Parker RA, Saper CB. Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species. *Neuroscience.* 2002;115(1):285-94. Epub 2002/10/29.
39. Sherin JE, Elmquist JK, Torrealba F, Saper CB. Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *J Neurosci.* 1998;18(12):4705-21. Epub 1998/06/10.
40. Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science.* 1996;271(5246):216-9. Epub 1996/01/12.
41. Chou TC, Bjorkum AA, Gaus SE, Lu J, Scammell TE, Saper CB. Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *J Neurosci.* 2002;22(3):977-90. Epub 2002/02/05.
42. Gallopin T, Fort P, Eggermann E, Cauli B, Luppi PH, Rossier J, et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature.* 2000;404(6781):992-5. Epub 2000/05/09.
43. Chamberlin NL, Arrigoni E, Chou TC, Scammell TE, Greene RW, Saper CB. Effects of adenosine on gabaergic synaptic inputs to identified ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience.* 2003;119(4):913-8. Epub 2003/07/02.

44. Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, Chemelli RM, Saper CB, Yanagisawa M, et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Comp Neurol*. 2001;435(1):6-25. Epub 2001/05/23.
45. Yoshida K, McCormack S, España RA, Crocker A, Scammell TE. Afferents to the orexin neurons of the rat brain. *J Comp Neurol*. 2006;494(5):845-61.
46. Tsujino N, Sakurai T. Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. *Pharmacol Rev*. 2009;61(2):162-76. Epub 2009/06/25.
47. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci*. 1998;18(23):9996-10015. Epub 1998/11/21.
48. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*. 2000;27(3):469-74. Epub 2000/10/31.
49. Mahoney CE, Cogswell A, Korolnik IJ, Scammell TE. The neurobiological basis of narcolepsy. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(2):83-93.
50. Soya S, Sakurai T. Evolution of Orexin Neuropeptide System: Structure and Function. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14(691).
51. Dumoulin Bridi MC, Aton SJ, Seibt J, Renouard L, Coleman T, Frank MG. Rapid eye movement sleep promotes cortical plasticity in the developing brain. *Sci Adv*. 2015;1(6):e1500105. Epub 20150703.
52. Siegel JM. The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science*. 2001;294(5544):1058-63.
53. Fraigne JJ, Torontali ZA, Snow MB, Peever JH. REM Sleep at its Core – Circuits, Neurotransmitters, and Pathophysiology. *Frontiers in Neurology*. 2015;6(123).
54. Peever J, Luppi PH, Montplaisir J. Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends Neurosci*. 2014;37(5):279-88. Epub 20140324.
55. Cox J, Pinto L, Dan Y. Calcium imaging of sleep-wake related neuronal activity in the dorsal pons. *Nat Commun*. 2016;7:10763. Epub 20160225.
56. Boissard R, Gervasoni D, Schmidt MH, Barbagli B, Fort P, Luppi PH. The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study. *Eur J Neurosci*. 2002;16(10):1959-73.
57. Lai YY, Siegel JM. Medullary regions mediating atonia. *J Neurosci*. 1988;8(12):4790-6.
58. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*. 2006;441(7093):589-94. Epub 20060510.
59. Krenzer M, Anaclet C, Vetrivelan R, Wang N, Vong L, Lowell BB, et al. Brainstem and spinal cord circuitry regulating REM sleep and muscle atonia. *PLoS One*. 2011;6(10):e24998. Epub 20111017.
60. White SR, Fung SJ, Jackson DA, Imel KM. Serotonin, norepinephrine and associated neuropeptides: effects on somatic motoneuron excitability. *Prog Brain Res*. 1996;107:183-99.
61. Yamuy J, Fung SJ, Xi M, Chase MH. Hypocretinergic control of spinal cord motoneurons. *J Neurosci*. 2004;24(23):5336-45.
62. Fenik VB, Davies RO, Kubin L. REM sleep-like atonia of hypoglossal (XII) motoneurons is caused by loss of noradrenergic and serotonergic inputs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(10):1322-30. Epub 20050811.
63. Sakai K, Crochet S. Serotonergic dorsal raphe neurons cease firing by disfacilitation during paradoxical sleep. *Neuroreport*. 2000;11(14):3237-41.
64. Kumar S, Sagili H. Etiopathogenesis and neurobiology of narcolepsy: a review. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(2):190-5. Epub 20131227.
65. Krueger JM, Rector DM, Roy S, Van Dongen HP, Belenky G, Panksepp J. Sleep as a fundamental property of neuronal assemblies. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(12):910-9. Epub 20081105.
66. Coulon P, Budde T, Pape HC. The sleep relay--the role of the thalamus in central and decentral sleep regulation. *Pflugers Arch*. 2012;463(1):53-71. Epub 20110913.

67. Achermann P, Dijk D-J, Brunner DP, Borbély AA. A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: Quantitative comparison of data and simulations. *Brain Research Bulletin*. 1993;31(1):97-113.
68. Cajochen C, Foy R, Dijk DJ. Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep Res Online*. 1999;2(3):65-9.
69. Plante DT, Goldstein MR, Cook JD, Smith R, Riedner BA, Rumble ME, et al. Effects of partial sleep deprivation on slow waves during non-rapid eye movement sleep: A high density EEG investigation. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(2):1436-44. Epub 20151110.
70. Nobili L, Ferrara M, Moroni F, De Gennaro L, Russo GL, Campus C, et al. Dissociated wake-like and sleep-like electro-cortical activity during sleep. *Neuroimage*. 2011;58(2):612-9. Epub 20110621.
71. Winsky-Sommerer R. Role of GABAA receptors in the physiology and pharmacology of sleep. *Eur J Neurosci*. 2009;29(9):1779-94. Epub 20090427.
72. Kilduff TS, Cauli B, Gerashchenko D. Activation of cortical interneurons during sleep: an anatomical link to homeostatic sleep regulation? *Trends Neurosci*. 2011;34(1):10-9. Epub 20101026.
73. Gerashchenko D, Wisor JP, Burns D, Reh RK, Shiromani PJ, Sakurai T, et al. Identification of a population of sleep-active cerebral cortex neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(29):10227-32. Epub 20080721.
74. Martinowich K, Schloesser RJ, Jimenez DV, Weinberger DR, Lu B. Activity-dependent brain-derived neurotrophic factor expression regulates cortistatin-interneurons and sleep behavior. *Molecular Brain*. 2011;4(1):11.
75. Mahlios J, De la Herrán-Arita AK, Mignot E. The autoimmune basis of narcolepsy. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23(5):767-73. Epub 2013/06/04.
76. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med*. 2000;6(9):991-7. Epub 2000/09/06.
77. Olafsdóttir BR, Rye DB, Scammell TE, Matheson JK, Stefánsson K, Gulcher JR. Polymorphisms in hypocretin/orexin pathway genes and narcolepsy. *Neurology*. 2001;57(10):1896-9.
78. Longstreth WT, Jr., Ton TG, Koepsell TD. Narcolepsy and streptococcal infections. *Sleep*. 2009;32(12):1548.
79. Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Monaca Charley C, Franco P, Drouot X, et al. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain*. 2013;136(Pt 8):2486-96. Epub 2013/07/26.
80. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One*. 2012;7(3):e33536. Epub 20120328.
81. Sarkanen TO, Alakuijala APE, Dauvilliers YA, Partinen MM. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;38:177-86. Epub 20170620.
82. Nixon JP, Mavanji V, Butterick TA, Billington CJ, Kotz CM, Teske JA. Sleep disorders, obesity, and aging: the role of orexin. *Ageing Res Rev*. 2015;20:63-73. Epub 2014/12/03.
83. Nuñez A, Rodrigo-Angulo ML, Andrés ID, Garzón M. Hypocretin/Orexin neuropeptides: participation in the control of sleep-wakefulness cycle and energy homeostasis. *Curr Neuropharmacol*. 2009;7(1):50-9.
84. Mochizuki T, Arrigoni E, Marcus JN, Clark EL, Yamamoto M, Honer M, et al. Orexin receptor 2 expression in the posterior hypothalamus rescues sleepiness in narcoleptic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(11):4471-6. Epub 20110228.
85. Hasegawa E, Yanagisawa M, Sakurai T, Mieda M. Orexin neurons suppress narcolepsy via 2 distinct efferent pathways. *J Clin Invest*. 2014;124(2):604-16. Epub 20140102.

86. Hishikawa Y, Shimizu T. Physiology of REM sleep, cataplexy, and sleep paralysis. *Adv Neurol.* 1995;67:245-71. Epub 1995/01/01.
87. Nishino S, Riehl J, Hong J, Kwan M, Reid M, Mignot E. Is narcolepsy a REM sleep disorder? Analysis of sleep abnormalities in narcoleptic Dobermans. *Neurosci Res.* 2000;38(4):437-46. Epub 2001/02/13.
88. Pintwala S, Peever J. Circuit mechanisms of sleepiness and cataplexy in narcolepsy. *Curr Opin Neurobiol.* 2017;44:50-8. Epub 2017/03/28.
89. Overeem S, van Nues SJ, van der Zande WL, Donjacour CE, van Mierlo P, Lammers GJ. The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. *Sleep Med.* 2011;12(1):12-8. Epub 2010/12/15.
90. Krahn LE, Lymp JF, Moore WR, Slocumb N, Silber MH. Characterizing the emotions that trigger cataplexy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(1):45-50. Epub 2005/03/05.
91. LeDoux J. The amygdala. *Curr Biol.* 2007;17(20):R868-74. Epub 2007/10/25.
92. Liu M, Blanco-Centurion C, Konadhode RR, Luan L, Shiromani PJ. Orexin gene transfer into the amygdala suppresses both spontaneous and emotion-induced cataplexy in orexin-knockout mice. *Eur J Neurosci.* 2016;43(5):681-8. Epub 2016/01/08.
93. Overeem S, Lammers GJ, van Dijk JG. Weak with laughter. *Lancet.* 1999;354(9181):838. Epub 1999/09/15.
94. Jüngling K, Lange MD, Szkudlarek HJ, Lesting J, Erdmann FS, Doengi M, et al. Increased GABAergic Efficacy of Central Amygdala Projections to Neuropeptide S Neurons in the Brainstem During Fear Memory Retrieval. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(12):2753-63.
95. Chabas D, Foulon C, Gonzalez J, Nasr M, Lyon-Caen O, Willer JC, et al. Eating disorder and metabolism in narcoleptic patients. *Sleep.* 2007;30(10):1267-73.
96. Lammers GJ, Pijl H, Iestra J, Langius JA, Buunk G, Meinders AE. Spontaneous food choice in narcolepsy. *Sleep.* 1996;19(1):75-6.
97. Schuld A, Hebebrand J, Geller F, Pollmächer T. Increased body-mass index in patients with narcolepsy. *Lancet.* 2000;355(9211):1274-5.
98. Yeo GS, Heisler LK. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nat Neurosci.* 2012;15(10):1343-9. Epub 2012/09/25.
99. Williams RH, Alexopoulos H, Jensen LT, Fugger L, Burdakov D. Adaptive sugar sensors in hypothalamic feeding circuits. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(33):11975-80. Epub 2008/08/11.
100. Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsujino N, Mieda M, et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron.* 2003;38(5):701-13.
101. Burdakov D, Gerasimenko O, Verkhratsky A. Physiological changes in glucose differentially modulate the excitability of hypothalamic melanin-concentrating hormone and orexin neurons in situ. *J Neurosci.* 2005;25(9):2429-33.
102. Griffond B, Risold PY, Jacquemard C, Colard C, Fellmann D. Insulin-induced hypoglycemia increases preprohypocretin (orexin) mRNA in the rat lateral hypothalamic area. *Neurosci Lett.* 1999;262(2):77-80.
103. Rodríguez EM, Blázquez JL, Guerra M. The design of barriers in the hypothalamus allows the median eminence and the arcuate nucleus to enjoy private milieus: the former opens to the portal blood and the latter to the cerebrospinal fluid. *Peptides.* 2010;31(4):757-76. Epub 2010/01/20.
104. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest.* 1996;98(5):1101-6.
105. Yi CX, Tschöp MH. Brain-gut-adipose-tissue communication pathways at a glance. *Dis Model Mech.* 2012;5(5):583-7.
106. Könnert AC, Klöckener T, Brüning JC. Control of energy homeostasis by insulin and leptin: targeting the arcuate nucleus and beyond. *Physiol Behav.* 2009;97(5):632-8. Epub 2009/04/05.

107. Wang Q, Liu C, Uchida A, Chuang JC, Walker A, Liu T, et al. Arcuate AgRP neurons mediate orexigenic and glucoregulatory actions of ghrelin. *Mol Metab.* 2014;3(1):64-72. Epub 20131017.
108. O'Hare JD, Zsombok A. Brain-liver connections: role of the preautonomic PVN neurons. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;310(3):E183-9. Epub 20151208.
109. Bellinger LL, Bernardis LL. The dorsomedial hypothalamic nucleus and its role in ingestive behavior and body weight regulation: lessons learned from lesioning studies. *Physiol Behav.* 2002;76(3):431-42.
110. Roh E, Kim MS. Brain Regulation of Energy Metabolism. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016;31(4):519-24.
111. Berridge KC, Kringelbach ML. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;199(3):457-80. Epub 20080303.
112. Berthoud HR. Mind versus metabolism in the control of food intake and energy balance. *Physiol Behav.* 2004;81(5):781-93.
113. Schwartz S, Ponz A, Poryazova R, Werth E, Boesiger P, Khatami R, et al. Abnormal activity in hypothalamus and amygdala during humour processing in human narcolepsy with cataplexy. *Brain.* 2008;131(Pt 2):514-22. Epub 20071219.
114. Fortuyn HA, Lappenschaar MA, Furer JW, Hodiamont PP, Rijnders CA, Renier WO, et al. Anxiety and mood disorders in narcolepsy: a case-control study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32(1):49-56. Epub 20091001.
115. Lopez R, Barateau L, Evangelista E, Dauvilliers Y. Depression and Hypersomnia: A Complex Association. *Sleep Med Clin.* 2017;12(3):395-405. Epub 20170526.
116. Fadel J, Deutch AY. Anatomical substrates of orexin-dopamine interactions: lateral hypothalamic projections to the ventral tegmental area. *Neuroscience.* 2002;111(2):379-87.
117. Phillips AG, Vacca G, Ahn S. A top-down perspective on dopamine, motivation and memory. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008;90(2):236-49. Epub 20071128.
118. Sartor GC, Aston-Jones GS. A septal-hypothalamic pathway drives orexin neurons, which is necessary for conditioned cocaine preference. *J Neurosci.* 2012;32(13):4623-31.
119. Sharf R, Sarhan M, Dileone RJ. Orexin mediates the expression of precipitated morphine withdrawal and concurrent activation of the nucleus accumbens shell. *Biol Psychiatry.* 2008;64(3):175-83. Epub 20080418.
120. Liu X, Gao S, Zhang N, Jin T, Sun X, Luan X, et al. The orexinergic neural pathway from the lateral hypothalamus to the nucleus accumbens and its regulation of palatable food intake. *Neuropeptides.* 2020;80:102028. Epub 20200208.
121. Winsky-Sommerer R, Yamanaka A, Diano S, Borok E, Roberts AJ, Sakurai T, et al. Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. *J Neurosci.* 2004;24(50):11439-48.
122. Morgane PJ, Galler JR, Mokler DJ. A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Prog Neurobiol.* 2005;75(2):143-60.
123. Samson WK, Gosnell B, Chang JK, Resch ZT, Murphy TC. Cardiovascular regulatory actions of the hypocretins in brain. *Brain Res.* 1999;831(1-2):248-53.
124. Shahid IZ, Rahman AA, Pilowsky PM. Intrathecal orexin A increases sympathetic outflow and respiratory drive, enhances baroreflex sensitivity and blocks the somato-sympathetic reflex. *Br J Pharmacol.* 2011;162(4):961-73.
125. Yoshimichi G, Yoshimatsu H, Masaki T, Sakata T. Orexin-A regulates body temperature in coordination with arousal status. *Exp Biol Med (Maywood).* 2001;226(5):468-76.
126. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol.* 2002;59(10):1553-62. Epub 2002/10/11.

127. Rye DB, Bliwise DL, Parker K, Trotti LM, Saini P, Fairley J, et al. Modulation of vigilance in the primary hypersomnias by endogenous enhancement of GABAA receptors. *Sci Transl Med*. 2012;4(161):161ra51. Epub 2012/11/24.
128. Trotti LM, Saini P, Koola C, LaBarbera V, Bliwise DL, Rye DB. Flumazenil for the Treatment of Refractory Hypersomnolence: Clinical Experience with 153 Patients. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(10):1389-94. Epub 20161015.
129. Andlauer O, Moore Ht, Hong SC, Dauvilliers Y, Kanbayashi T, Nishino S, et al. Predictors of hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy without cataplexy. *Sleep*. 2012;35(9):1247-55f. Epub 20120901.
130. Baumann CR, Mignot E, Lammers GJ, Overeem S, Arnulf I, Rye D, et al. Challenges in Diagnosing Narcolepsy without Cataplexy: A Consensus Statement. *Sleep*. 2014;37(6):1035-42.
131. Vernet C, Leu-Semenescu S, Buzare MA, Arnulf I. Subjective symptoms in idiopathic hypersomnia: beyond excessive sleepiness. *J Sleep Res*. 2010;19(4):525-34.
132. Aldrich MS. The clinical spectrum of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *Neurology*. 1996;46(2):393-401.
133. Dauvilliers Y, Paquereau J, Bastuji H, Drouot X, Weil JS, Viot-Blanc V. Psychological health in central hypersomnias: the French Harmony study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):636-41. Epub 20090211.
134. Buskova J, Vaneckova M, Sonka K, Seidl Z, Nevsimalova S. Reduced hypothalamic gray matter in narcolepsy with cataplexy. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006;27(6):769-72. Epub 2006/12/26.
135. Draganski B, Geisler P, Hajak G, Schuierer G, Bogdahn U, Winkler J, et al. Hypothalamic gray matter changes in narcoleptic patients. *Nat Med*. 2002;8(11):1186-8.
136. Joo EY, Tae WS, Kim ST, Hong SB. Gray matter concentration abnormality in brains of narcolepsy patients. *Korean J Radiol*. 2009;10(6):552-8.
137. Kim SJ, Lyoo IK, Lee YS, Lee JY, Yoon SJ, Kim JE, et al. Gray matter deficits in young adults with narcolepsy. *Acta Neurol Scand*. 2009;119(1):61-7. Epub 20080701.
138. Kim H, Suh S, Joo EY, Hong SB. Morphological alterations in amygdalo-hippocampal substructures in narcolepsy patients with cataplexy. *Brain Imaging Behav*. 2016;10(4):984-94.
139. Brabec J, Rulseh A, Horinek D, Pala A, Guerreiro H, Buskova J, et al. Volume of the amygdala is reduced in patients with narcolepsy - a structural MRI study. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(5):652-6.
140. Nemcova V, Krasensky J, Kemlink D, Petrovicky P, Vaneckova M, Seidl Z, et al. Hippocampal but not amygdalar volume loss in narcolepsy with cataplexy. *Neuro Endocrinol Lett*. 2015;36(7):682-8.
141. Pomares FB, Boucetta S, Lachapelle F, Steffener J, Montplaisir J, Cha J, et al. Beyond sleep: structural and functional changes of the default-mode network in idiopathic hypersomnia. *Sleep*. 2019;42(11). Epub 2019/07/23.
142. Alves PN, Foulon C, Karolis V, Bzdok D, Margulies DS, Volle E, et al. An improved neuroanatomical model of the default-mode network reconciles previous neuroimaging and neuropathological findings. *Commun Biol*. 2019;2:370. Epub 2019/10/22.
143. Horowitz SG, Braun AR, Carr WS, Picchioni D, Balkin TJ, Fukunaga M, et al. Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(27):11376-81. Epub 20090619.
144. Sämann PG, Wehrle R, Hoehn D, Spormaker VI, Peters H, Tully C, et al. Development of the brain's default mode network from wakefulness to slow wave sleep. *Cereb Cortex*. 2011;21(9):2082-93. Epub 2011/02/19.
145. Spreng RN. The Fallacy of a "Task-Negative" Network. *Frontiers in Psychology*. 2012;3(145).
146. Spreng RN, Grady CL. Patterns of Brain Activity Supporting Autobiographical Memory, Propection, and Theory of Mind, and Their Relationship to the Default Mode Network. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2010;22(6):1112-23.

147. Gerlach KD, Spreng RN, Gilmore AW, Schacter DL. Solving future problems: default network and executive activity associated with goal-directed mental simulations. *Neuroimage*. 2011;55(4):1816-24. Epub 2011/01/25.
148. Sormaz M, Murphy C, Wang HT, Hymers M, Karapanagiotidis T, Poerio G, et al. Default mode network can support the level of detail in experience during active task states. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(37):9318-23. Epub 2018/08/29.
149. Nie X, Shao Y, Liu SY, Li HJ, Wan AL, Nie S, et al. Functional connectivity of paired default mode network subregions in primary insomnia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:3085-93. Epub 20151216.
150. Li HJ, Nie X, Gong HH, Zhang W, Nie S, Peng DC. Abnormal resting-state functional connectivity within the default mode network subregions in male patients with obstructive sleep apnea. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:203-12. Epub 20160119.
151. Ward AM, McLaren DG, Schultz AP, Chhatwal J, Boot BP, Hedden T, et al. Daytime sleepiness is associated with decreased default mode network connectivity in both young and cognitively intact elderly subjects. *Sleep*. 2013;36(11):1609-15. Epub 20131101.
152. Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, Diaz JC, Yeo BT. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*. 2011;106(5):2322-45. Epub 2011/07/29.
153. Roy AK, Shehzad Z, Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, Gotimer K, et al. Functional connectivity of the human amygdala using resting state fMRI. *Neuroimage*. 2009;45(2):614-26. Epub 2008/12/27.
154. Di Martino A, Scheres A, Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, Shehzad Z, et al. Functional connectivity of human striatum: a resting state FMRI study. *Cereb Cortex*. 2008;18(12):2735-47. Epub 2008/04/11.
155. Cunningham SI, Tomasi D, Volkow ND. Structural and functional connectivity of the precuneus and thalamus to the default mode network. *Hum Brain Mapp*. 2017;38(2):938-56. Epub 2016/10/16.
156. Rundo JV, Downey R, 3rd. Polysomnography. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:381-92. Epub 2019/07/07.
157. Martin JL, Hakim AD. Wrist actigraphy. *Chest*. 2011;139(6):1514-27. Epub 2011/06/10.
158. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213. Epub 1989/05/01.
159. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*. 1991;14(6):540-5.
160. Kanady JC, Harvey AG. Development and Validation of the Sleep Inertia Questionnaire (SIQ) and Assessment of Sleep Inertia in Analogue and Clinical Depression. *Cognit Ther Res*. 2015;39(5):601-12. Epub 2015/10/10.
161. Kaplan KA, Plante DT, Cook JD, Harvey AG. Development and validation of the Hypersomnia Severity Index (HSI): A measure to assess hypersomnia severity and impairment in psychiatric disorders. *Psychiatry Res*. 2019;281:112547. Epub 2019/09/09.
162. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:29. Epub 20030801.
163. Ségonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, et al. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*. 2004;22(3):1060-75.
164. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002;33(3):341-55.
165. Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging*. 1998;17(1):87-97.
166. Fischl B, Liu A, Dale AM. Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001;20(1):70-80.

167. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*. 1999;9(2):179-94.
168. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*. 1999;9(2):195-207.
169. Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp*. 1999;8(4):272-84.
170. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*. 2010;53(1):1-15. Epub 2010/06/16.
171. Hurtz S, Woo E, Kebets V, Green AE, Zoumalan C, Wang B, et al. Age effects on cortical thickness in cognitively normal elderly individuals. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2014;4(2):221-7. Epub 20140701.
172. Voevodskaya O, Simmons A, Nordenskjöld R, Kullberg J, Ahlström H, Lind L, et al. The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:264. Epub 20141007.
173. Lemaitre H, Goldman AL, Sambataro F, Verchinski BA, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, et al. Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? *Neurobiol Aging*. 2012;33(3):617.e1-9. Epub 20100823.
174. Maness CB, Moron D, Bliwise D, Saini P, Rye D, Trotti LM. 0627 Initial Use of the Sleep Inertia Questionnaire in Hypersomnolence Disorders. *Sleep*. 2019;42(Supplement_1):A249-A50.
175. Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3):329-36.
176. Ciriello J, Caverson MM. Hypothalamic orexin-A (hypocretin-1) neuronal projections to the vestibular complex and cerebellum in the rat. *Brain Research*. 2014;1579:20-34.
177. Tondelli M, Pizza F, Vaudano AE, Plazzi G, Meletti S. Cortical and Subcortical Brain Changes in Children and Adolescents With Narcolepsy Type 1. *Sleep*. 2018;41(2).
178. Brenneis C, Brandauer E, Frauscher B, Schocke M, Trieb T, Poewe W, et al. Voxel-based morphometry in narcolepsy. *Sleep Med*. 2005;6(6):531-6. Epub 20050701.
179. Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, Nocker M, Gschliesser V, Ehrmann L, et al. White and gray matter abnormalities in narcolepsy with cataplexy. *Sleep*. 2012;35(3):345-51. Epub 20120301.
180. Overeem S, Steens SC, Good CD, Ferrari MD, Mignot E, Frackowiak RS, et al. Voxel-based morphometry in hypocretin-deficient narcolepsy. *Sleep*. 2003;26(1):44-6.
181. Křečková M, Kemlink D, Šonka K, Krásenský J, Bušková J, Vaněčková M, et al. Anterior hippocampus volume loss in narcolepsy with cataplexy. *J Sleep Res*. 2019;28(4):e12785. Epub 20181113.
182. Drissi NM, Warntjes M, Wessén A, Szakacs A, Darin N, Hallböök T, et al. Structural anomaly in the reticular formation in narcolepsy type 1, suggesting lower levels of neuromelanin. *Neuroimage Clin*. 2019;23:101875. Epub 20190529.
183. Andravizou A, Dardiotis E, Artemiadis A, Sokratous M, Siokas V, Tsouris Z, et al. Brain atrophy in multiple sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options. *Autoimmunity Highlights*. 2019;10(1):7.
184. Lycklama à Nijeholt GJ. Reduction of brain volume in MS. MRI and pathology findings. *J Neurol Sci*. 2005;233(1-2):199-202. Epub 20050422.
185. Filippi M, Sarasso E, Piramide N, Stojkovic T, Stankovic I, Basaia S, et al. Progressive brain atrophy and clinical evolution in Parkinson's disease. *Neuroimage Clin*. 2020;28:102374. Epub 20200807.
186. Narayanan S, Nakamura K, Fonov VS, Maranzano J, Caramanos Z, Giacomini PS, et al. Brain volume loss in individuals over time: Source of variance and limits of detectability. *NeuroImage*. 2020;214:116737.
187. Lubben N, Ensink E, Coetzee GA, Labrie V. The enigma and implications of brain hemispheric asymmetry in neurodegenerative diseases. *Brain Commun*. 2021;3(3):fcab211. Epub 20210906.
188. Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, Janke AL, Rose SE, Semple J, et al. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2003;23(3):994-1005.

189. Lambrecq V, Langbour N, Guehl D, Bioulac B, Burbaud P, Rotge JY. Evolution of brain gray matter loss in Huntington's disease: a meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2013;20(2):315-21. Epub 20120827.
190. Thambisetty M, Wan J, Carass A, An Y, Prince JL, Resnick SM. Longitudinal changes in cortical thickness associated with normal aging. *Neuroimage.* 2010;52(4):1215-23. Epub 20100502.
191. Ramanoël S, Hoyau E, Kauffmann L, Renard F, Pichat C, Boudiaf N, et al. Gray Matter Volume and Cognitive Performance During Normal Aging. A Voxel-Based Morphometry Study. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:235. Epub 20180803.
192. Jeon S, Cho JW, Kim H, Evans AC, Hong SB, Joo EY. A five-year longitudinal study reveals progressive cortical thinning in narcolepsy and faster cortical thinning in relation to early-onset. *Brain Imaging Behav.* 2020;14(1):200-12.
193. Wang Y, Xu Q, Luo J, Hu M, Zuo C. Effects of Age and Sex on Subcortical Volumes. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:259. Epub 20190926.
194. Goodro M, Sameti M, Patenaude B, Fein G. Age effect on subcortical structures in healthy adults. *Psychiatry Res.* 2012;203(1):38-45. Epub 20120803.
195. Dima D, Modabbernia A, Papachristou E, Doucet GE, Agartz I, Aghajani M, et al. Subcortical volumes across the lifespan: Data from 18,605 healthy individuals aged 3–90 years. *Human Brain Mapping.* 2022;43(1):452-69.
196. Zhou J, Zhang J, Li Y, Du L, Li Z, Lei F, et al. Gender differences in REM sleep behavior disorder: a clinical and polysomnographic study in China. *Sleep Med.* 2015;16(3):414-8. Epub 20150122.
197. Holzknecht E, Hochleitner M, Wenning GK, Högl B, Stefani A. Gender differences in clinical, laboratory and polysomnographic features of restless legs syndrome. *J Sleep Res.* 2020;29(3):e12875. Epub 20190604.
198. Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep.* 2006;29(1):85-93.
199. Won C, Mahmoudi M, Qin L, Purvis T, Mathur A, Mohsenin V. The impact of gender on timeliness of narcolepsy diagnosis. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(1):89-95. Epub 20140115.
200. Sowell ER, Peterson BS, Kan E, Woods RP, Yoshii J, Bansal R, et al. Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cereb Cortex.* 2007;17(7):1550-60. Epub 20060831.
201. Shaw ME, Sachdev PS, Abhayaratna W, Anstey KJ, Cherbuin N. Body mass index is associated with cortical thinning with different patterns in mid- and late-life. *International Journal of Obesity.* 2018;42(3):455-61.
202. Kawai M, O'Hara R, Einen M, Lin L, Mignot E. Narcolepsy in African Americans. *Sleep.* 2015;38(11):1673-81. Epub 20151101.
203. Kang DW, Wang S-M, Na H-R, Park SY, Kim NY, Lee CU, et al. Differences in cortical structure between cognitively normal East Asian and Caucasian older adults: a surface-based morphometry study. *Scientific Reports.* 2020;10(1):20905.
204. Anderson KN, Pilsworth S, Sharples LD, Smith IE, Shneerson JM. Idiopathic hypersomnia: a study of 77 cases. *Sleep.* 2007;30(10):1274-81.
205. Evangelista E, Lopez R, Barateau L, Chenini S, Bosco A, Jaussent I, et al. Alternative diagnostic criteria for idiopathic hypersomnia: A 32-hour protocol. *Ann Neurol.* 2018;83(2):235-47. Epub 20180209.
206. Trotti LM, Staab BA, Rye DB. Test-retest reliability of the multiple sleep latency test in narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(8):789-95. Epub 20130815.
207. Lopez R, Doukkali A, Barateau L, Evangelista E, Chenini S, Jaussent I, et al. Test-Retest Reliability of the Multiple Sleep Latency Test in Central Disorders of Hypersomnolence. *Sleep.* 2017;40(12).

Annexe

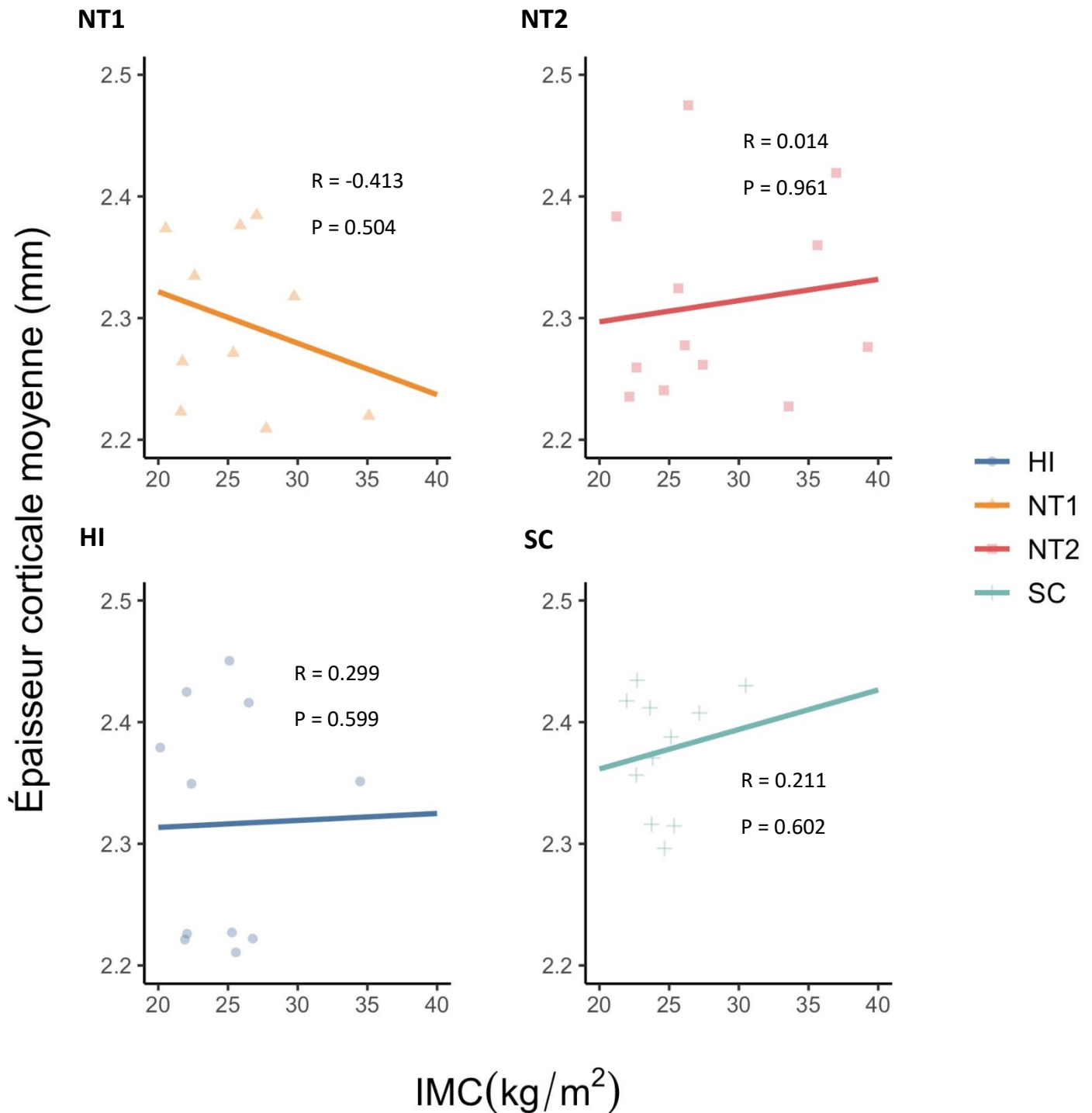


Figure Supplémentaire 1. Corrélation entre l'épaisseur corticale moyenne globale (mm) et l'IMC (kg/m²) par groupe. Figure de nuage de points démontrant la corrélation entre l'épaisseur corticale moyenne globale et l'IMC par groupe. NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôlé.

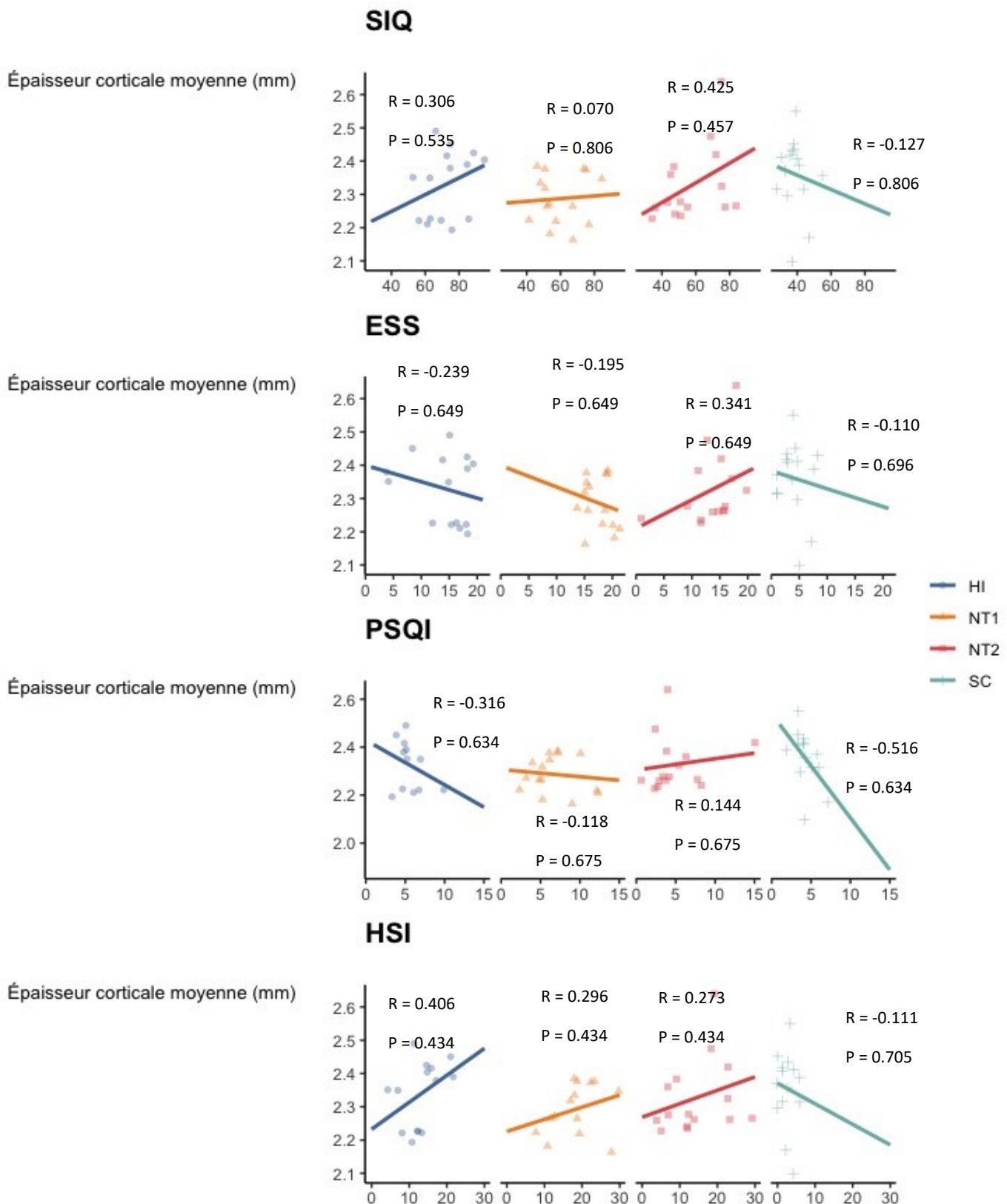


Figure Supplémentaire 2. Corrélation entre l'épaisseur corticale moyenne globale (mm) et les questionnaires liés au sommeil par groupe. Figure de nuage de points démontrant la corrélation entre l'épaisseur corticale moyenne globale et les différents scores par groupe pour le Sleep Inertia Questionnaire (SIQ), le Epworth Sleepiness Scale (ESS), le Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) et le Hypersomnia Severity Index (HSI). NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôle.

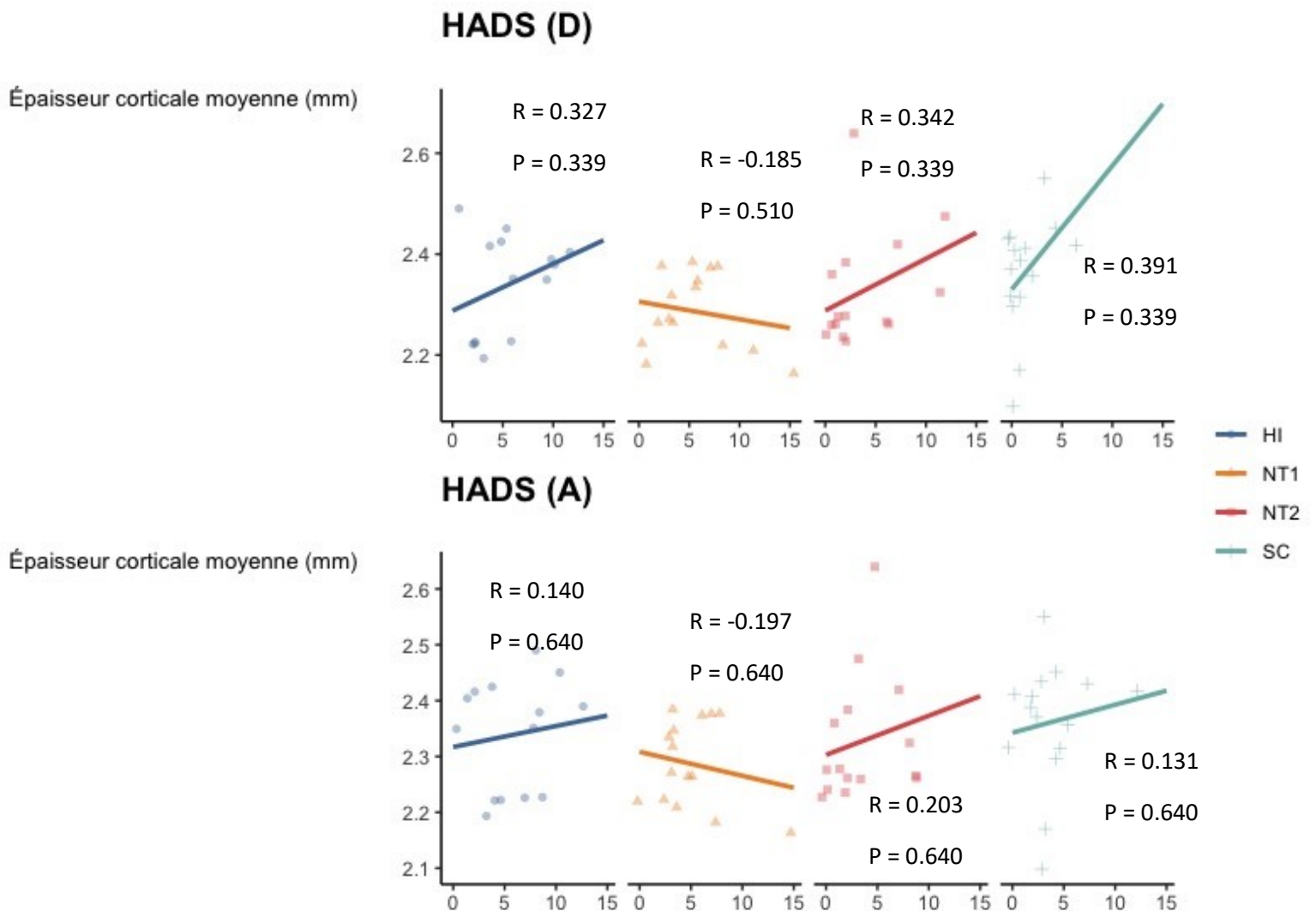


Figure Supplémentaire 3. Corrélation entre l'épaisseur corticale moyenne globale (mm) et le Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) par groupe. Figure de nuage de points démontrant la corrélation entre l'épaisseur corticale moyenne globale et les scores HADS par groupe. Le panel du haut démontre le volet dépression du HADS, alors que le volet du bas démontre le volet anxiété du HADS. NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôle.

Tableau Supplémentaire 1. Résultats des analyses statistiques d'épaisseur corticale

Région	Hémisphère	Épaisseur corticale moyenne (SD) (mm)				F	P
		NT1	NT2	HI	SC		
Globale		2.29 (0.08)	2.33 (0.11)	2.33 (0.10)	2.36 (0.11)	1.313	0.279
	Gauche	2.652 (0.21)	2.621 (0.21)	2.612 (0.15)	2.705 (0.21)	0.871	0.684
Gyrus frontal médian	Droit	2.556 (0.20)	2.613 (0.21)	2.643 (0.20)	2.655 (0.15)	1.275	0.561
	Gauche	2.518 (0.15)	2.585 (0.16)	2.595 (0.14)	2.582 (0.16)	1.258	0.551
Gyrus frontal supérieur	Droit	2.453 (0.13)	2.517 (0.15)	2.520 (0.18)	2.531 (0.18)	1.127	0.561
	Gauche	2.231 (0.15)	2.289 (0.21)	2.340 (0.12)	2.333 (0.20)	1.743	0.551
Gyrus postcentral	Droit	2.196 (0.16)	2.259 (0.19)	2.295 (0.12)	2.294 (0.22)	1.482	0.561
	Gauche	2.057 (0.14)	2.139 (0.18)	2.249 (0.16)	2.177 (0.17)	3.607	0.522
Gyrus précentral	Droit	1.990 (0.15)	2.086 (0.21)	2.169 (0.14)	2.134 (0.22)	2.834	0.383
	Gauche	2.522 (0.14)	2.652 (0.22)	2.491 (0.20)	2.605 (0.24)	2.507	0.522
Gyrus et sulcus cingulaire antérieur	Droit	2.499 (0.16)	2.585 (0.28)	2.414 (0.20)	2.520 (0.21)	2.249	0.436
	Gauche	2.629 (0.20)	2.688 (0.16)	2.730 (0.29)	2.718 (0.28)	0.678	0.727
Gyrus et sulcus cingulaire postérieur	Droit	2.639 (0.18)	2.719 (0.15)	2.707 (0.19)	2.756 (0.17)	1.664	0.549
	Gauche	2.748 (0.139)	2.862 (0.15)	2.865 (0.16)	2.876 (0.18)	2.479	0.522
Précuneus	Droit	2.671 (0.17)	2.822 (0.15)	2.822 (0.15)	2.785 (0.21)	3.222	0.374
	Gauche	2.817 (0.121)	2.761 (0.15)	2.749 (0.16)	2.834 (0.17)	1.389	0.551
Gyrus angulaire	Droit	2.796 (0.18)	2.803 (0.22)	2.789 (0.14)	2.784 (0.17)	0.038	0.999
	Gauche	2.568 (0.15)	2.566 (0.23)	2.601 (0.20)	2.623 (0.19)	0.459	0.843
Gyrus supramarginal	Droit	2.499 (0.12)	2.561 (0.17)	2.589 (0.21)	2.606 (0.24)	1.156	0.561
	Gauche	2.502 (0.18)	2.501 (0.18)	2.496 (0.14)	2.542 (0.18)	0.274	0.885
Sulcus temporal supérieur	Droit	2.499 (0.14)	2.519 (0.20)	2.502 (0.11)	2.552 (0.16)	0.429	0.822

NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôle. Les analyses furent ajustées pour l'âge, suivies d'une méthode de correction FDR. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé.

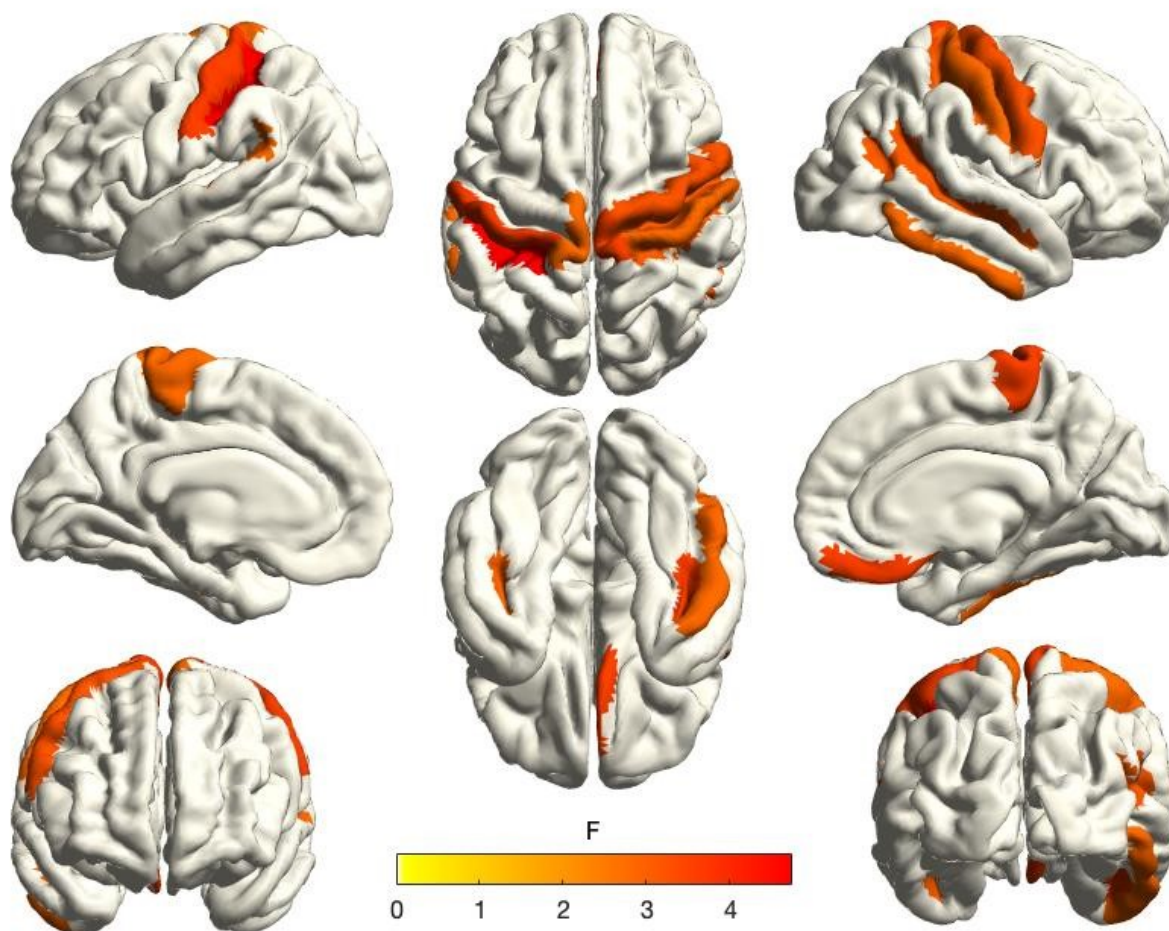


Figure Supplémentaire 4. Différence de l'épaisseur corticale (mm) entre les groupes. Carte corticale des analyses de régression par ANOVA entre tous les groupes. Le cortex est segmenté en 152 régions basées sur l'atlas cortical de Destrieux. La valeur F est affichée seulement pour les régions ayant une différence significative entre les groupes. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé. Les analyses ne sont pas ajustées avec la méthode de correction FDR. Pour une liste détaillée des étiquettes neuroanatomiques, se référer à l'atlas cortical de Destrieux.

SC > NT1

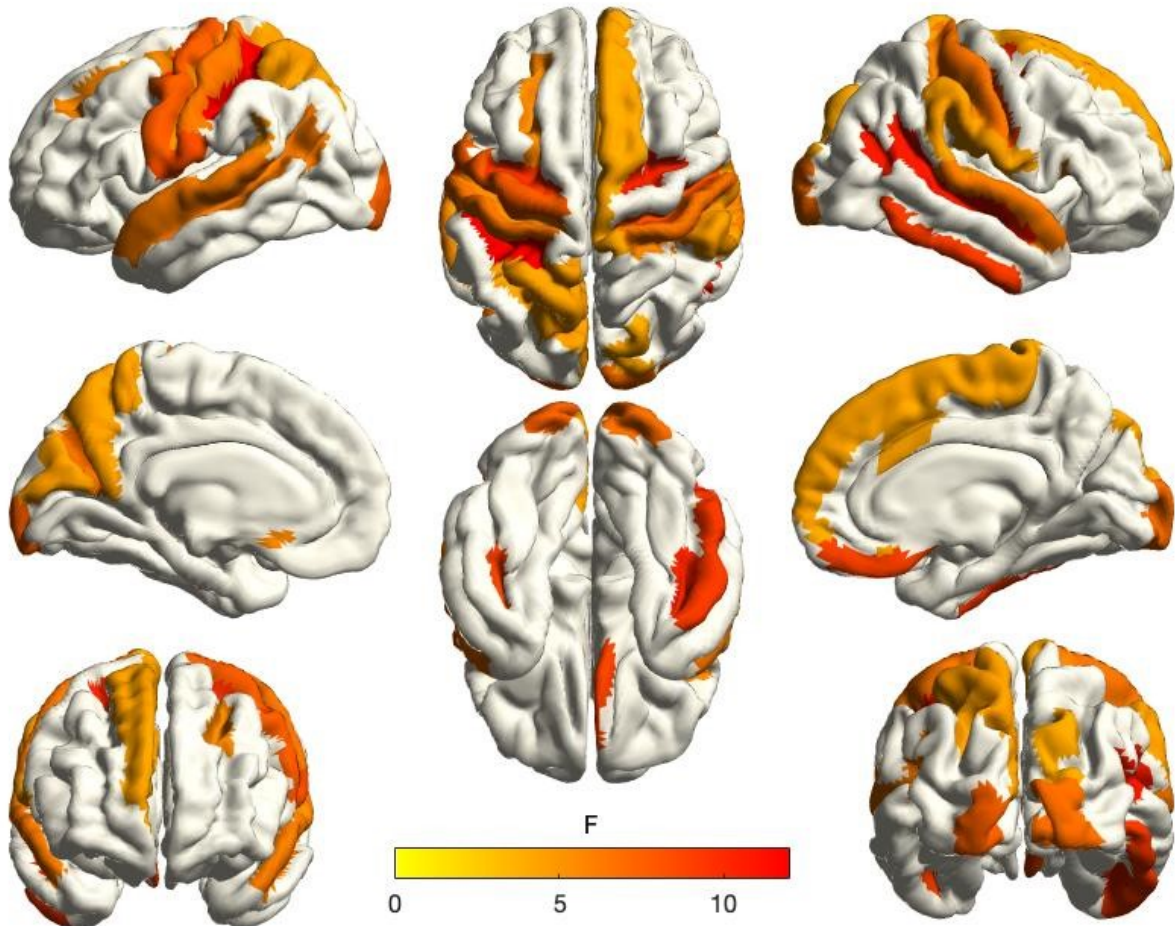


Figure Supplémentaire 5. Différence de l'épaisseur corticale (mm) entre le groupe NT1 et SC. Carte corticale des analyses de régression par ANOVA pour les groupes NT1 et SC seulement. Le cortex est segmenté en 152 régions basées sur l'atlas cortical de Destrieux. La valeur F est affichée seulement pour les régions ayant une différence significative entre les deux groupes. Les régions démontrées correspondent aux régions où l'épaisseur corticale est plus mince pour le groupe NT1 comparé au groupe SC. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé. Les analyses ne sont pas encore ajustées avec la méthode de correction FDR.

SC > NT2

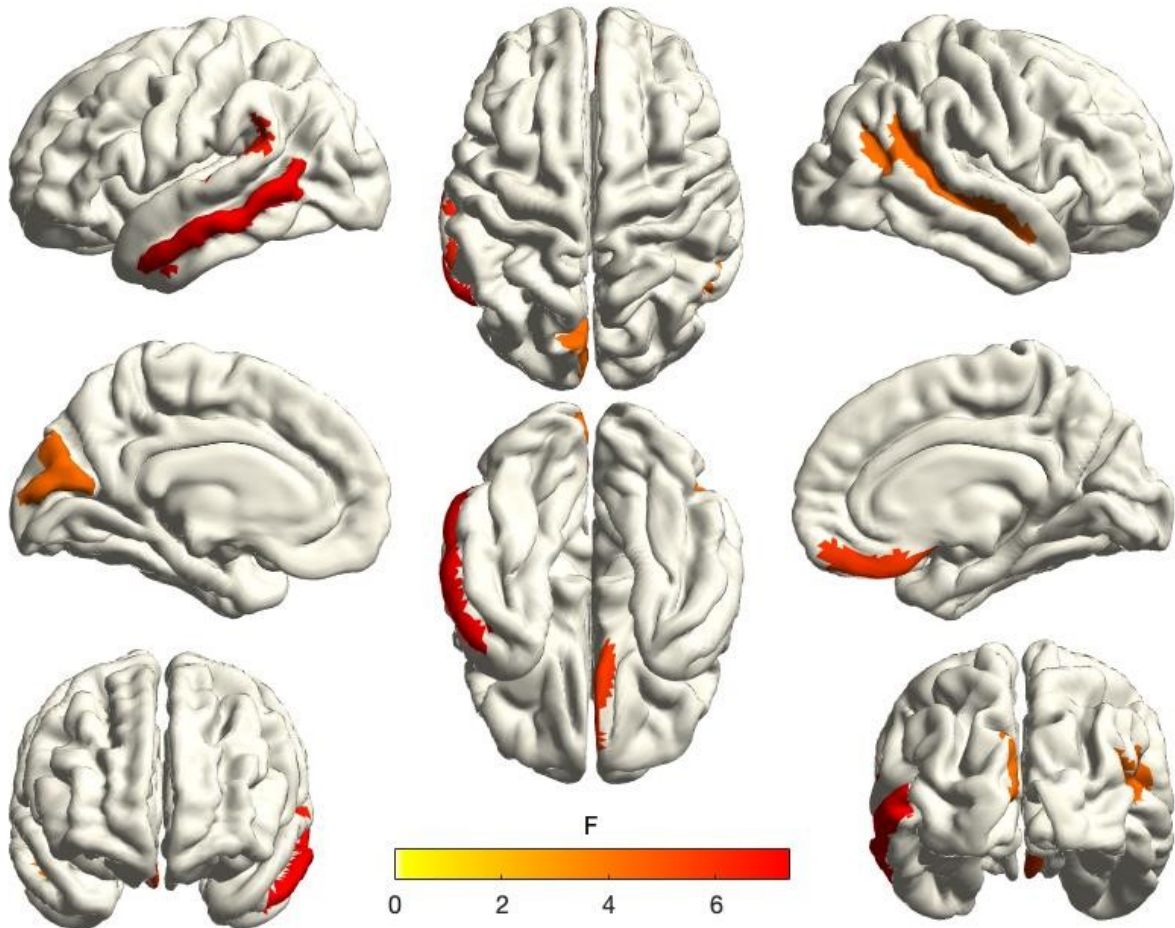


Figure Supplémentaire 6. Différence de l'épaisseur corticale (mm) entre le groupe NT2 et SC. Carte corticale des analyses de régression par ANOVA pour les groupes NT2 et SC seulement. Le cortex est segmenté en 152 régions basées sur l'atlas cortical de Destrieux. La valeur F est affichée seulement pour les régions ayant une différence significative entre les deux groupes. Les régions démontrées correspondent aux régions où l'épaisseur corticale est plus mince pour le groupe NT2 comparé au groupe SC. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé. Les analyses ne sont pas encore ajustées avec la méthode de correction FDR.

SC > HI

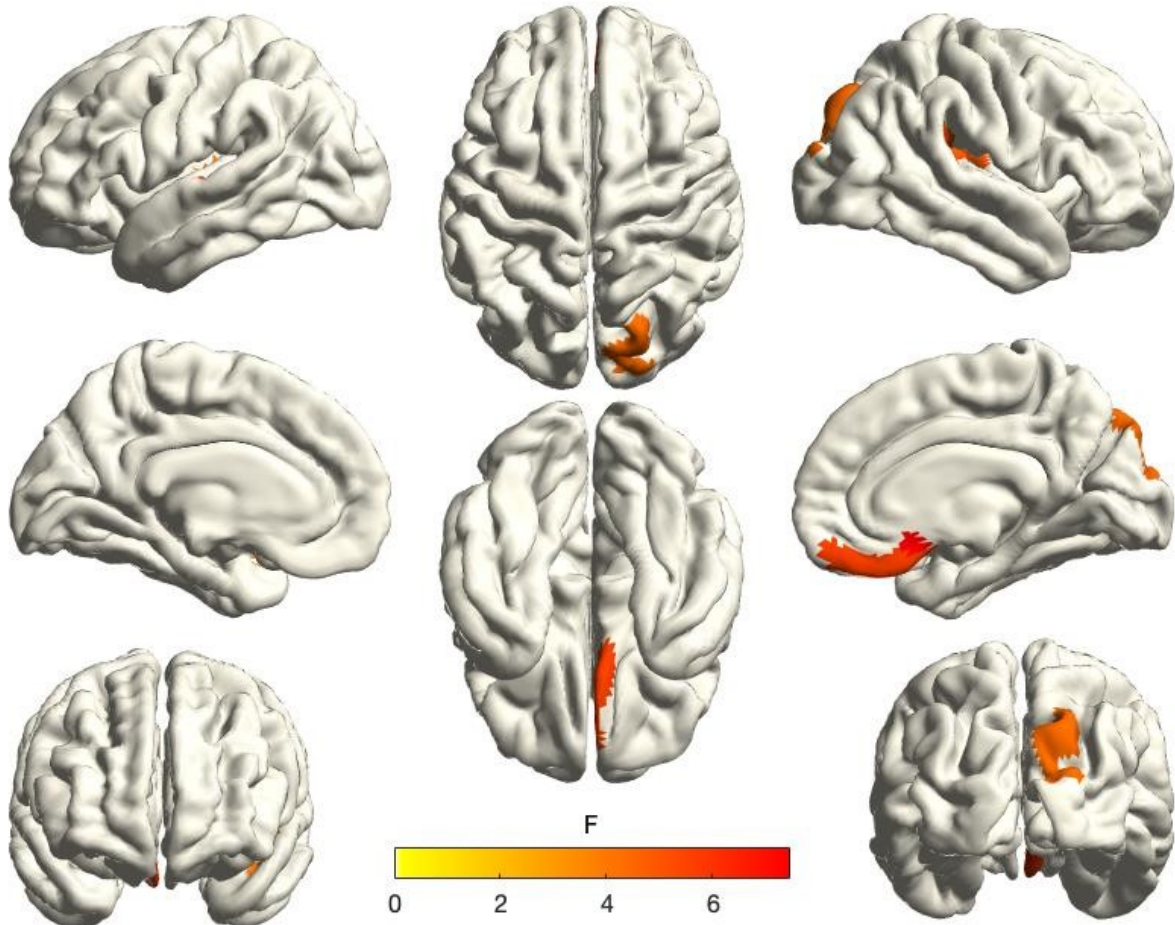


Figure Supplémentaire 7. Différence de l'épaisseur corticale (mm) entre le groupe HI et SC. Carte corticale des analyses de régression par ANOVA pour les groupes HI et SC seulement. Le cortex est segmenté en 152 régions basées sur l'atlas cortical de Destrieux. La valeur F est affichée seulement pour les régions ayant une différence significative entre les deux groupes. Les régions démontrées correspondent aux régions où l'épaisseur corticale est plus mince pour le groupe HI comparé au groupe SC. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé. Les analyses ne sont pas encore ajustées avec la méthode de correction FDR.

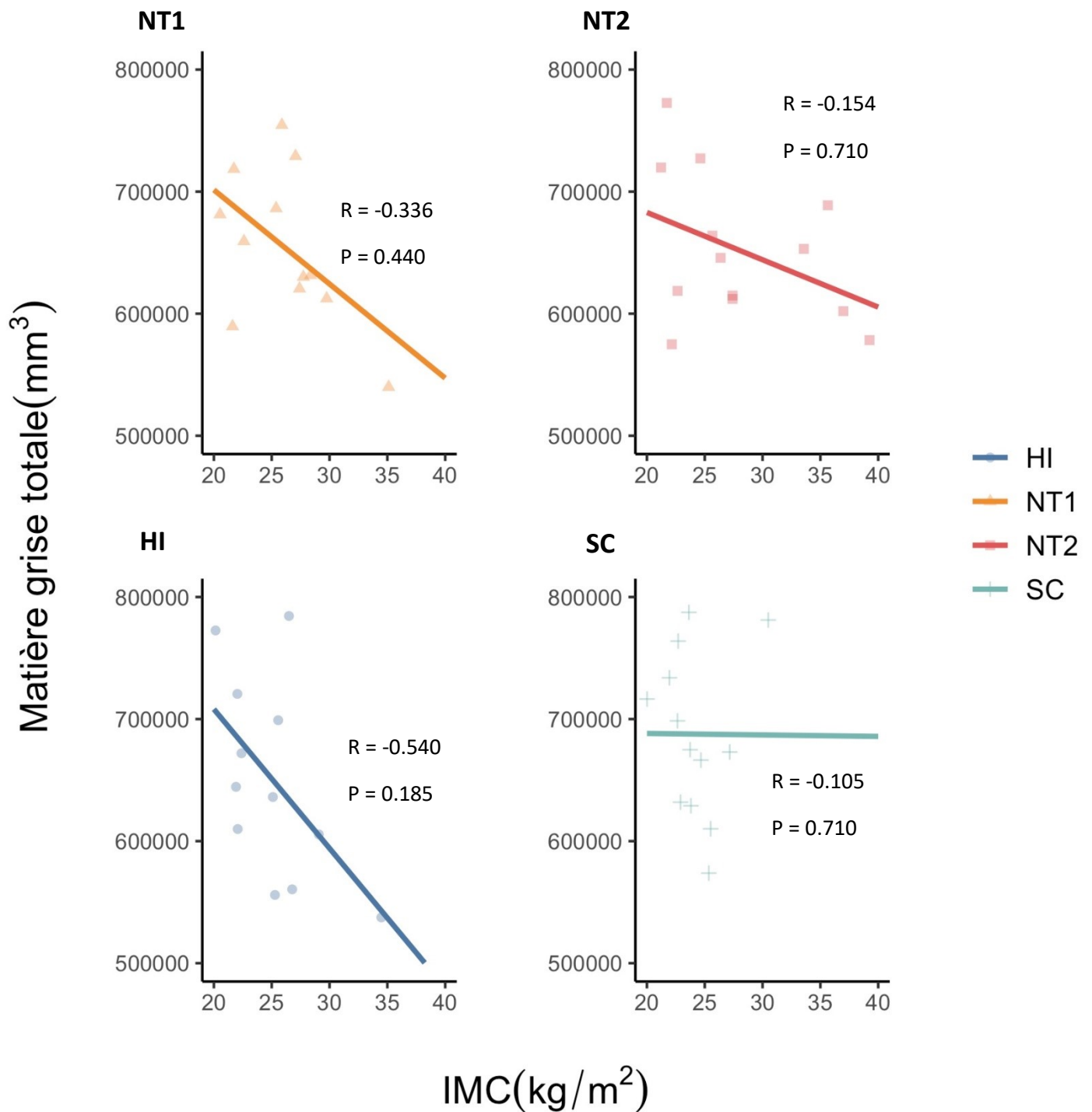


Figure Supplémentaire 8. Corrélation entre le volume total de matière grise sous-corticale (mm³) et l'IMC (kg/m²) par groupe. Figure de nuage de points démontrant la corrélation entre le volume total de matière grise sous-corticale et l'IMC par groupe. NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôlé.

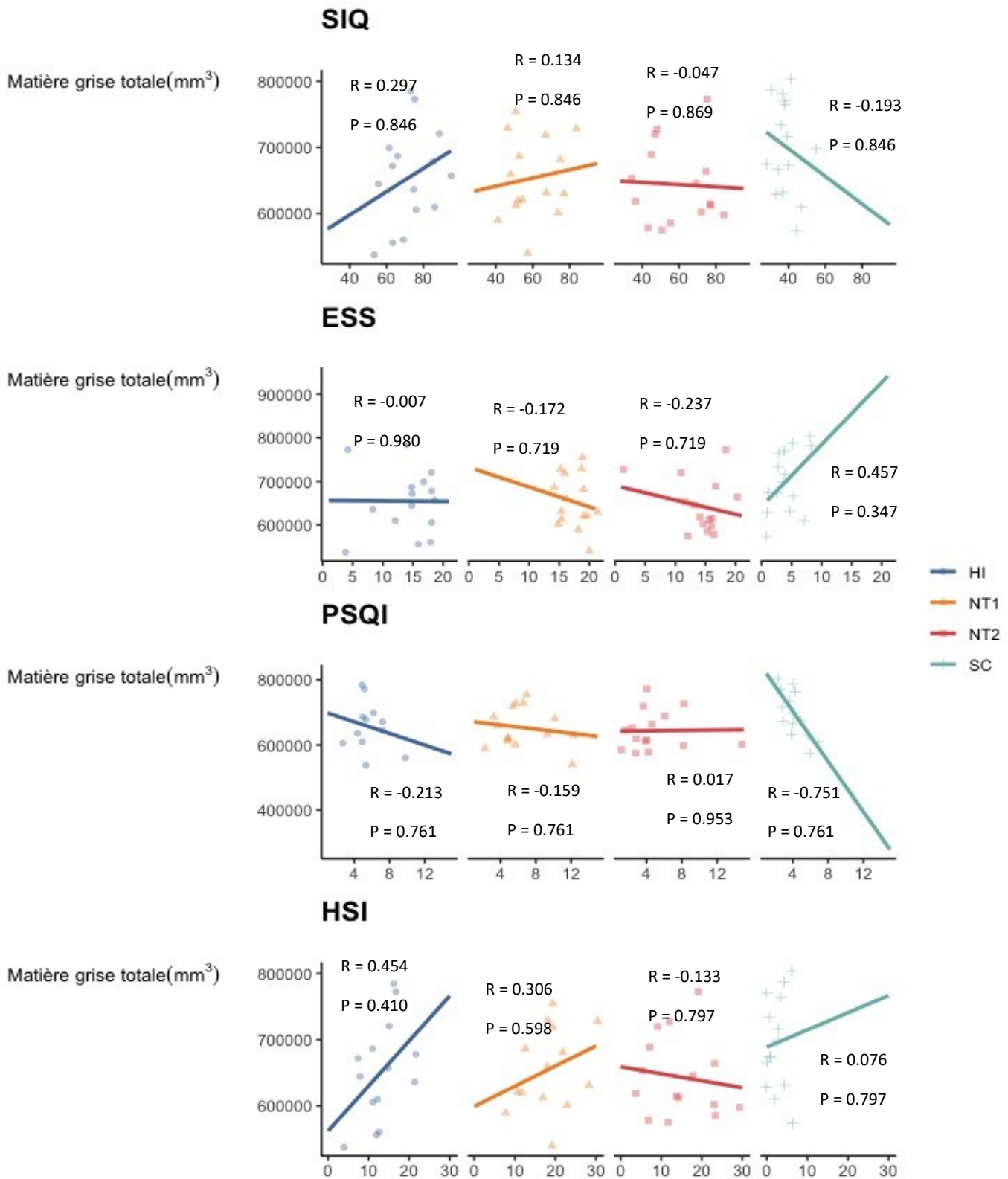
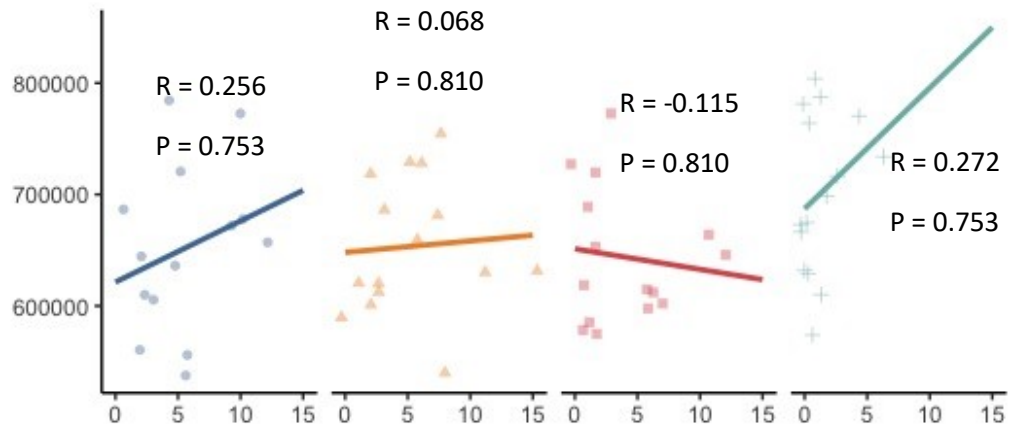


Figure Supplémentaire 9. Corrélation entre le volume total de matière grise sous-corticale (mm³) et les questionnaires liés au sommeil par groupe. Figure de nuage de points démontrant la corrélation entre le volume total de matière grise sous-corticale et les différents scores par groupe pour le Sleep Inertia Questionnaire (SIQ), le Epworth Sleepiness Scale (ESS), le Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) et le Hypersomnia Severity Index (HSI). NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique,

HADS (D)

Matière grise totale(mm³)



HADS (A)

Matière grise totale(mm³)

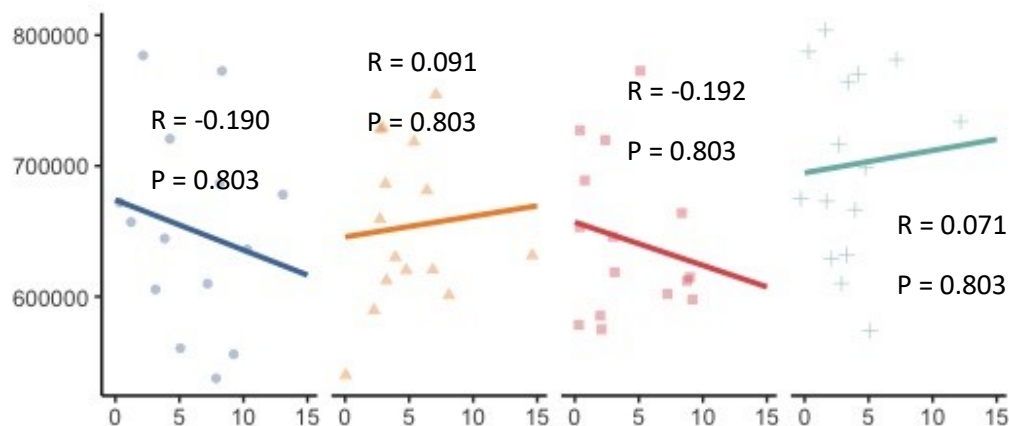


Figure Supplémentaire 10. Corrélation entre le volume total de matière grise sous-corticale (mm³) et le Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) par groupe. Figure de nuage de points démontrant la corrélation entre le volume total de matière grise sous-corticale et les scores HADS par groupe. Le panel du haut démontre le volet dépression du HADS, alors que le volet du bas démontre le volet anxiété du HADS. NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôle.

Cervelet

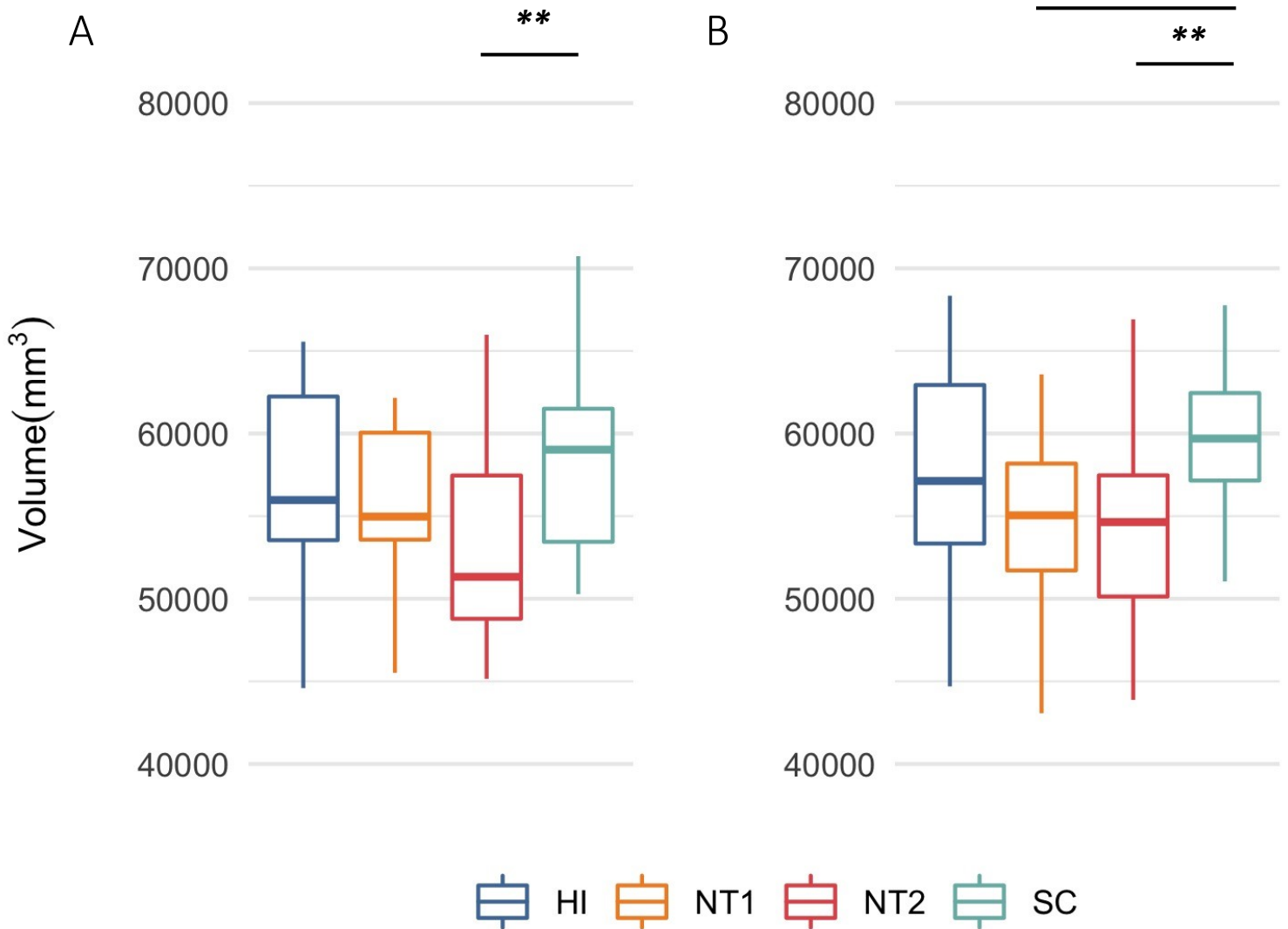
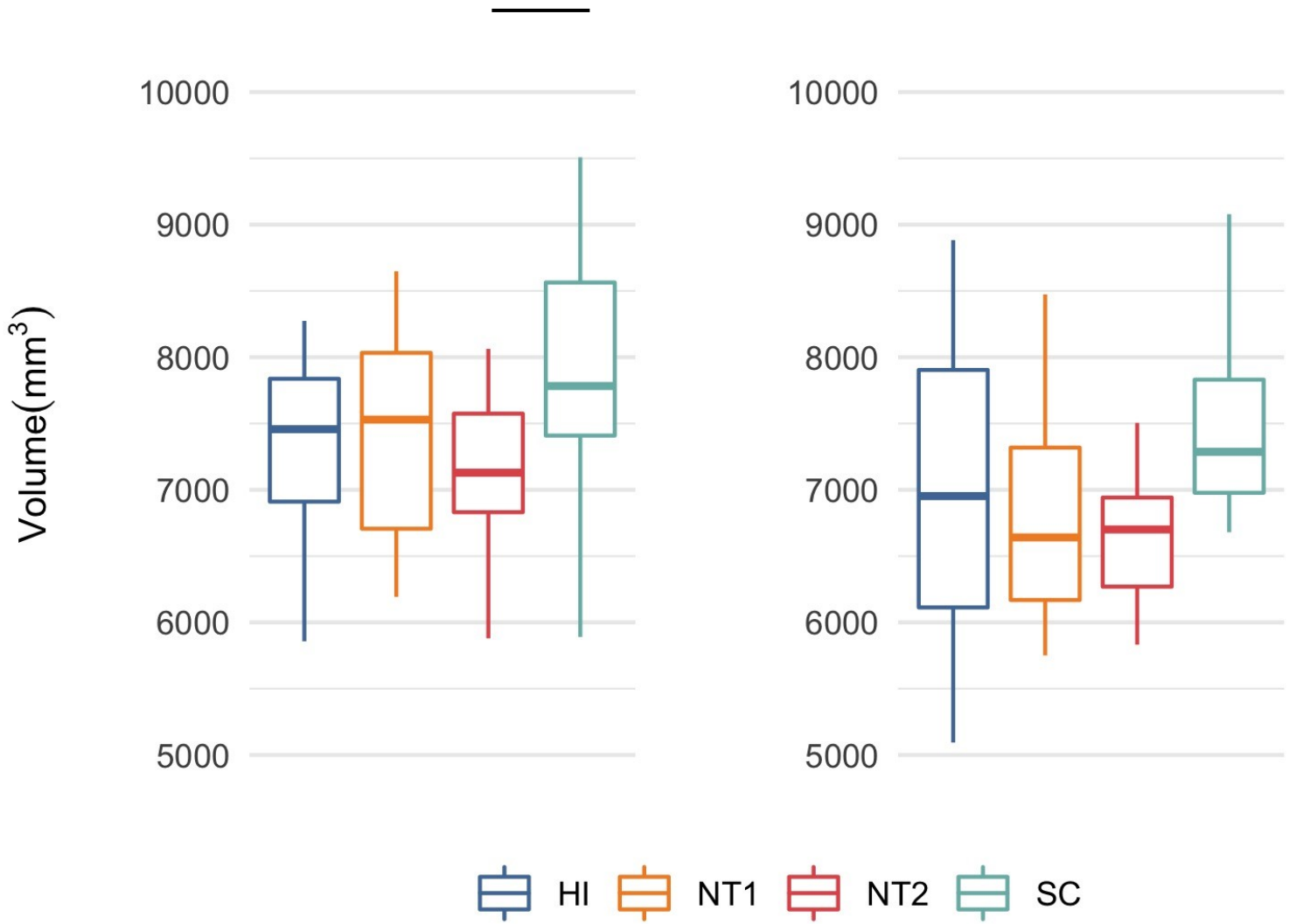


Figure Supplémentaire 11. Différence de volume du cervelet (mm³) entre les groupes. (A) Le panneau gauche est un diagramme en boîte démontrant la différence de volume du cervelet de l'hémisphère gauche entre les groupes. **(B)** Le panneau droit est un diagramme en boîte démontrant la différence de volume du cervelet de l'hémisphère droit entre les groupes. Une ANOVA ajustée pour le volume intracrânien total et l'âge fut utilisée, suivi d'une méthode de correction FDR. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé. NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôle. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Thalamus



Hippocampe

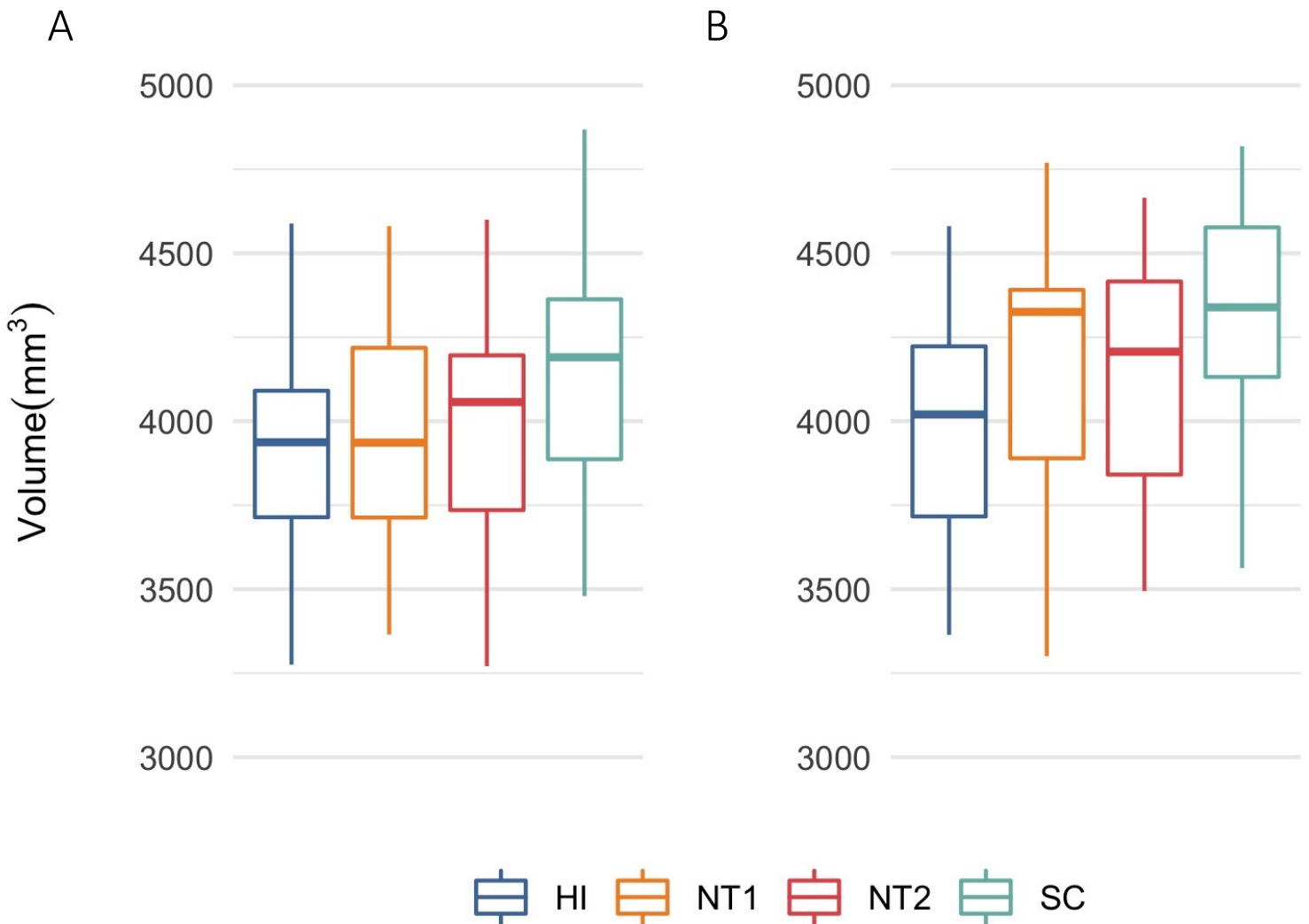


Figure Supplémentaire 13. Différence de volume de l'hippocampe (mm³) entre les groupes. (A) Le panneau gauche est un diagramme en boîte démontrant la différence de volume de l'hippocampe de l'hémisphère gauche entre les groupes. **(B)** Le panneau droit est un diagramme en boîte démontrant la différence de volume de l'hippocampe de l'hémisphère droit entre les groupes. Une ANOVA ajustée pour le volume intracrânien total et l'âge fut utilisée, suivi d'une méthode de correction FDR. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé. NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôle.

Accumbens

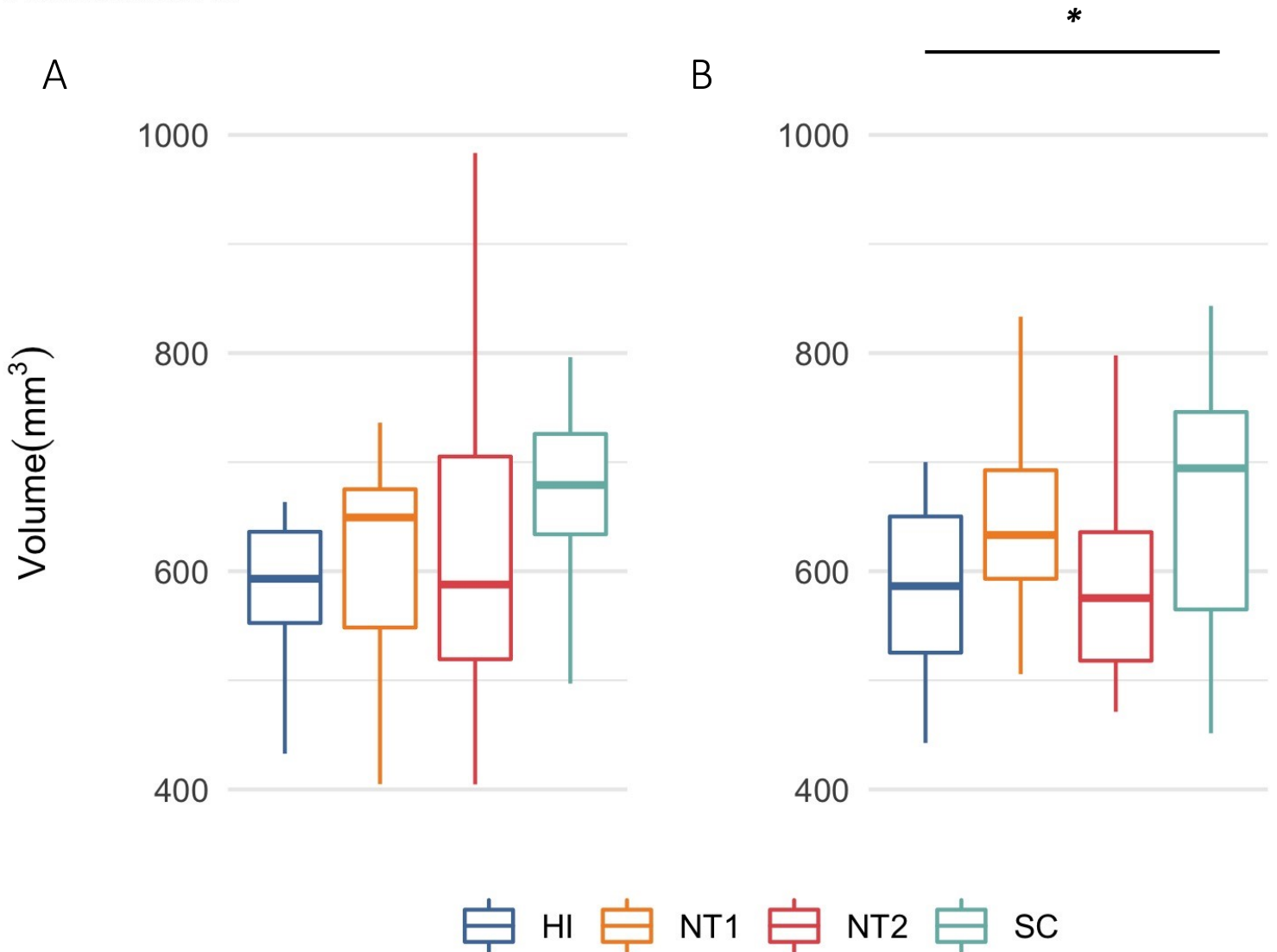


Figure Supplémentaire 14. Différence de volume du noyau accumbens (mm³) entre les groupes. (A) Le panneau gauche est un diagramme en boîte démontrant la différence de volume du noyau accumbens de l'hémisphère gauche entre les groupes. **(B)** Le panneau droit est un diagramme en boîte démontrant la différence de volume du noyau accumbens de l'hémisphère droit entre les groupes. Une ANOVA ajustée pour le volume intracrânien total et l'âge fut utilisée, suivi d'une méthode de correction FDR. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé. NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôle. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Caudé

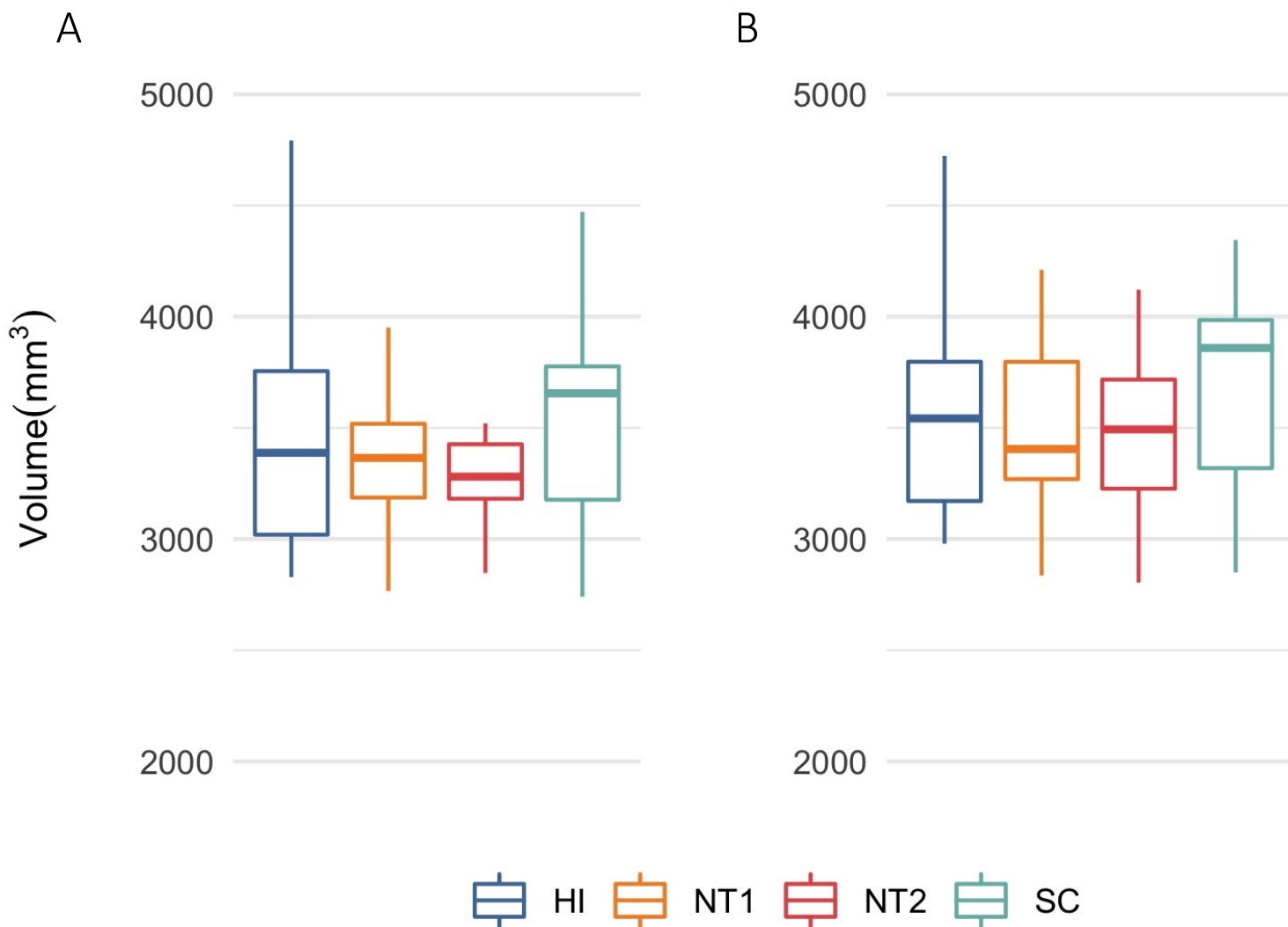


Figure Supplémentaire 15. Différence de volume du noyau caudé (mm³) entre les groupes. (A) Le panneau gauche est un diagramme en boîte démontrant la différence de volume du noyau caudé de l'hémisphère gauche entre les groupes **(B)** Le panneau droit est un diagramme en boîte démontrant la différence de volume du noyau caudé de l'hémisphère droit entre les groupes. Une ANOVA ajustée pour le volume intracrânien total et l'âge fut utilisée, suivi d'une méthode de correction FDR. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé. NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôlé.

Putamen

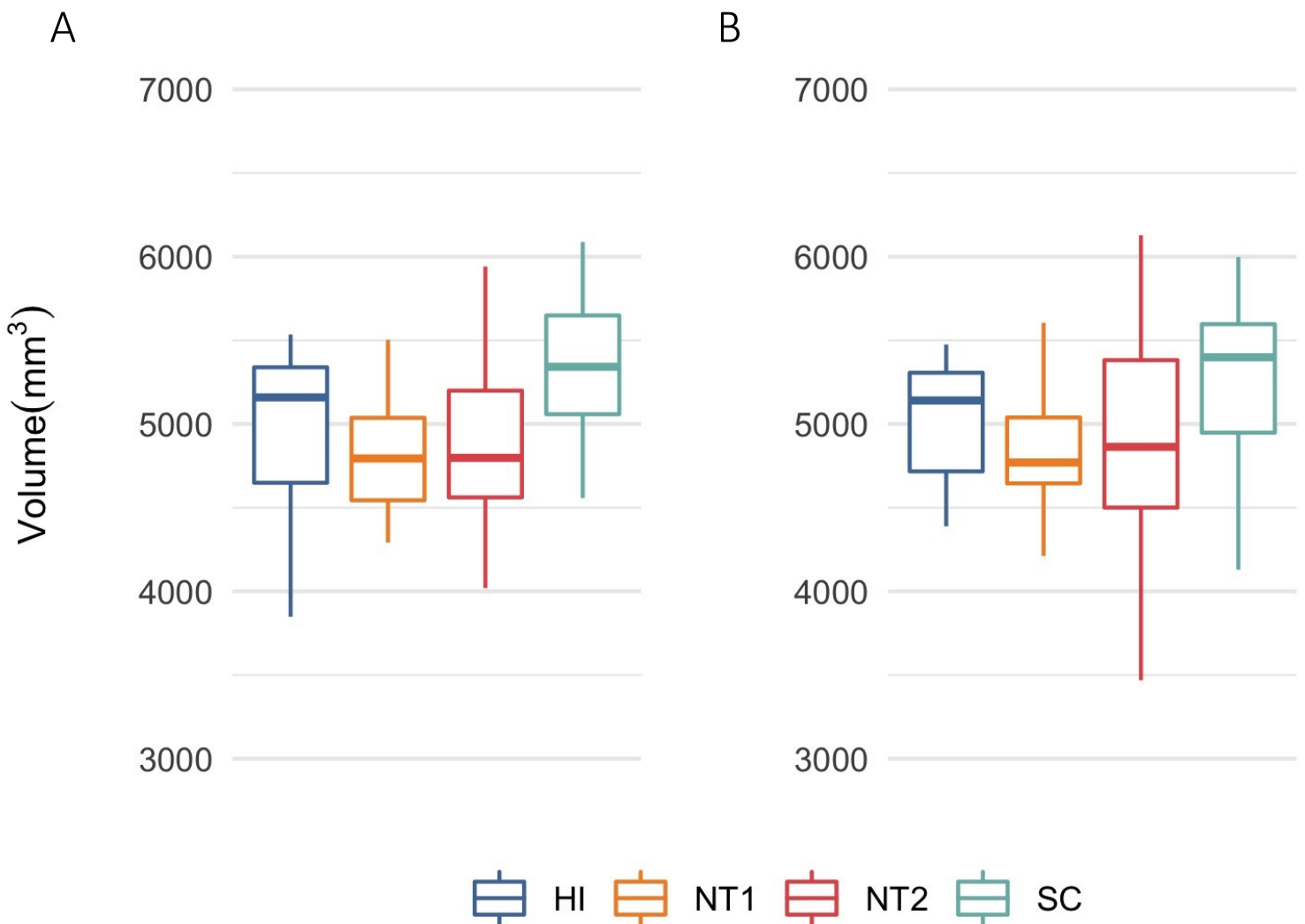


Figure Supplémentaire 16. Différence de volume du putamen (mm³) entre les groupes. (A) Le panneau gauche est un diagramme en boîte démontrant la différence de volume du putamen de l'hémisphère gauche entre les groupes. **(B)** Le panneau droit est un diagramme en boîte démontrant la différence de volume du putamen de l'hémisphère droit entre les groupes. Une ANOVA ajustée pour le volume intracrânien total et l'âge fut utilisée, suivi d'une méthode de correction FDR. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé. NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôle.

Tronc cérébral

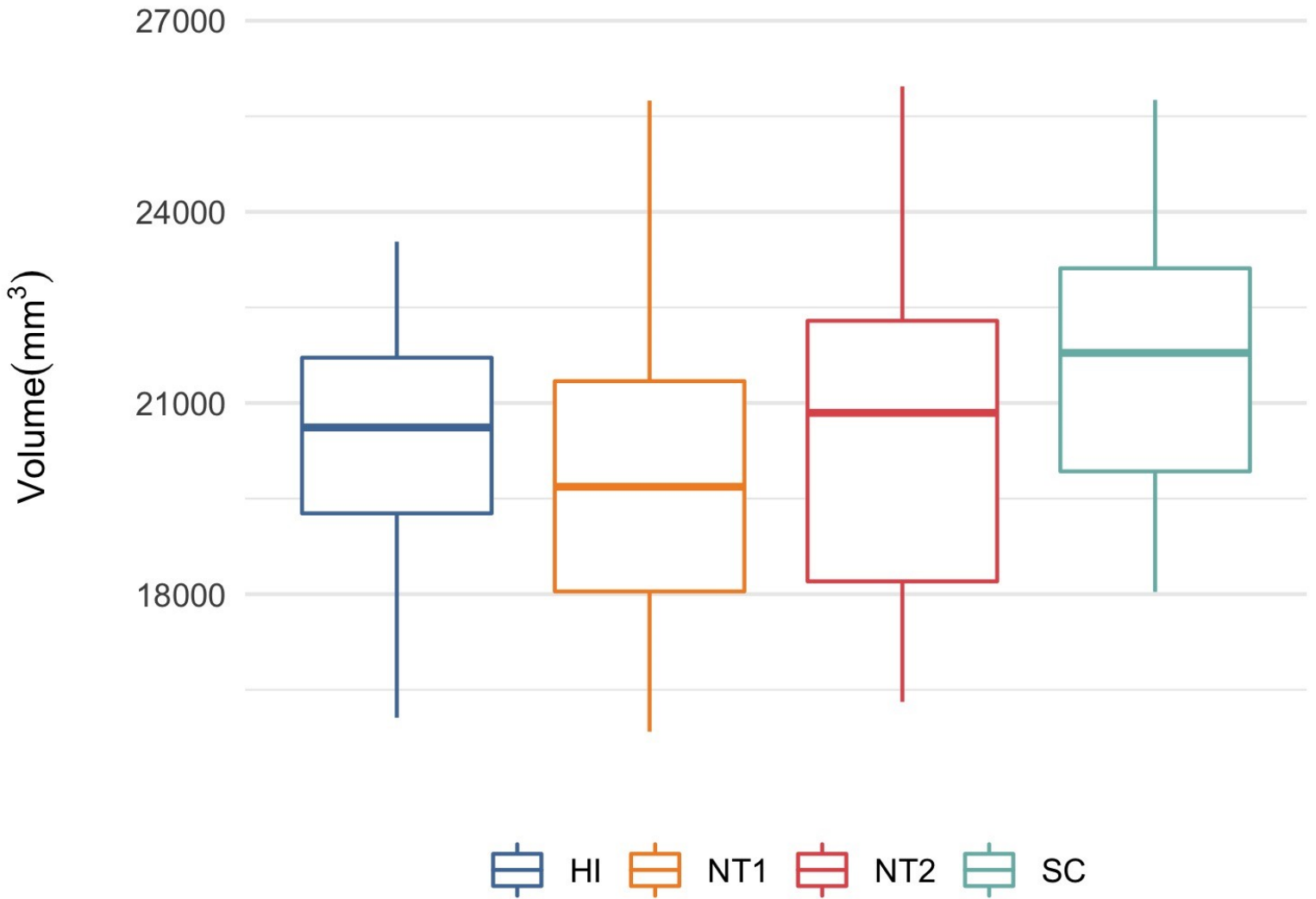


Figure Supplémentaire 17. Différence de volume du tronc cérébral (mm³) entre les groupes. Diagramme en boîte démontrant la différence de volume du tronc cérébral entre les groupes. Une analyse de régression par ANOVA ajustée pour le volume intracrânien total et l'âge fut utilisée, suivi d'une méthode de correction FDR. Un seuil statistique de $p < 0.05$ fut utilisé. NT1 = narcolepsie de type 1 avec cataplexie, NT2 = narcolepsie de type 2 sans cataplexie, HI = hypersomnie idiopathique, SC = participant en santé contrôle.