

Université de Montréal

Imagerie pondérée en diffusion dans la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique

Par
William Groulx

Département de Neurosciences, Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maitrise en Neurosciences

20 décembre 2023

© William Groulx, 2023

Université de Montréal
Département de Neurosciences, Faculté de Médecine

Ce mémoire intitulé

Imagerie pondérée en diffusion dans la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique

Présenté par

William Groulx

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Julien Doyon

Président-rapporteur

Thien Thanh Dang-Vu

Directeur de recherche

Milan Nigam

Membre du jury

Résumé (en français)

Introduction : Les analyses de connectivité cérébrale dans les trois troubles majeurs d'hypersomnolence centrale, la narcolepsie de type I (NT1), de type II (NT2) et de l'hypersomnie idiopathique (HI) sont rares dans la littérature. Les études de connectivité structurelle indiquent comment les réseaux de fibres de matière blanche sont organisés et affectés dans le cas de patients atteints de troubles du système nerveux central. L'objectif principal de cette étude est d'observer si la connectivité structurelle est affectée dans la NT1, NT2 et l'HI comparativement à des sujets sains. Une diminution dans les mesures de connectivité globale dans les troubles d'hypersomnolence centrale et leur association à la sévérité des symptômes comme la somnolence sont supposées.

Méthodes : Des sujets sains (HC, n=8) et des patients diagnostiqués avec soit l'HI (n=14), la NT1 (n=15) ou la NT2 (n=14) ont suivi une séance d'IRM avec l'imagerie pondérée en diffusion. Les mesures d'intégration (efficacité globale) et de ségrégation (efficacité locale et transitivité), l'index de petit monde, et le degré nodal ont été utilisés. Les variables cliniques d'inertie de sommeil, la somnolence, la dépression, l'anxiété, la sévérité d'hypersomnolence et la durée symptomatique ont été évaluées.

Résultats et conclusion : Seul le groupe HI a démontré une efficacité globale significativement plus élevée que le groupe HC, qui pourrait être expliquée par une augmentation de la transmission GABAergique. Le groupe NT2 a démontré une association entre l'efficacité globale et les scores au ESS et HSI. Aucune autre différence significative n'a été démontrée pour les autres mesures globales ni pour les mesures régionales entre les groupes.

Mots-clés : narcolepsie, hypersomnie, connectivité structurelle, imagerie pondérée en diffusion, neuroimagerie

Résumé (en anglais)

Introduction: Structural connectivity studies comparing all three central primary hypersomnolence disorder types, i.e., narcolepsy type I (NT1), type II (NT2) and idiopathic hypersomnia (IH) have been scarce. Differences in structural connectivity may indicate how circuits in the brain are affected in hypersomnolence disorders compared to healthy controls. The main goal of this study is to assess if differences exist between NT1, NT2 and IH patients compared to controls using structural imaging analyses. A decrease in global connectivity measures in all three central hypersomnolence disorders compared to healthy controls and an association to symptom severity like sleepiness is hypothesized.

Methods: Patients diagnosed with either NT1 (n=15), NT2 (n=13) or IH (n=14), as well as healthy participants (HC, n=8) were recruited and underwent a DWI session. Data were preprocessed and analyzed using a model based on constrained spherical deconvolution with multi-shell and multi-tissue parameters. Integration (global efficiency) and segregation measures, small-world index and nodal degree were used to evaluate structural connectivity. Clinical variables of sleep inertia, sleepiness, hypersomnia severity, depression, anxiety, and disease duration were evaluated.

Results and conclusion: Only IH patients showed a significantly higher global efficiency than HC. An increase in GABAergic transmission is a potential mechanism, but how it relates to IH symptoms is unclear. Global efficiency was also demonstrated to be associated with ESS and HSI scores in the NT2 group. There were no differences between groups for any of the other global or local measures.

Keywords: narcolepsy, hypersomnia, structural connectivity, diffusion weighted imaging, neuroimaging

Table des matières

<u>INTRODUCTION</u>	1
CHAPITRE 1- LE SOMMEIL ET LES CIRCUITS NEUROANATOMIQUES ASSOCIÉS	1
CHAPITRE 2- LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA NARCOLEPSIE ET L’HYPERMORPHIE IDIOPATHIQUE	8
LES SYMPTÔMES ET LES CIRCUITS AFFECTÉS DANS LA NARCOLEPSIE.....	8
L’HYPERMORPHIE IDIOPATHIQUE	12
LE DIAGNOSTIC DES TROUBLES D’HYPERMORPHIE	13
CHAPITRE 3- LA NEUROIMAGERIE DES TROUBLES D’HYPERMORPHIE CENTRALE	15
LA NEUROIMAGERIE DE LA NT1	16
LA NEUROIMAGERIE DE LA NT2 ET L’HI.....	17
L’IMAGERIE PONDÉRÉE EN DIFFUSION	18
<u>BUTS ET HYPOTHÈSES</u>	23
<u>MÉTHODES</u>	25
PARTICIPANTS	25
QUESTIONNAIRES D’AUTO-ÉVALUATION	26
ACQUISITION DES DONNÉES D’IMAGERIE	27
TRAITEMENT D’IMAGES PONDÉRÉES EN DIFFUSION	28
MESURES DE CONNECTIVITÉ STRUCTURELLE	29
ANALYSE STATISTIQUE	30
<u>RÉSULTATS</u>	32
VARIABLES DÉMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES	32
MESURES DE CONNECTIVITÉ	32
<u>DISCUSSION ET CONCLUSION</u>	38
<u>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	44
<u>ANNEXE</u>	56

Liste des figures

Figure 1. Régions principales du système du sommeil et leurs connexions

Figure 2. Régions principales du système d'éveil et leurs connexions

Figure 3. Modèle de la bascule veille-sommeil (flip-flop switch) dicté par 3 groupes de neurones

Figure 4. Ligne du temps de l'évolution de la caractérisation de la pathologie de l'hypersomnie idiopathique

Figure 5. Mesures de topologie au sein d'un réseau

Figure 6. Différences dans l'efficacité globale entre les groupes HC, HI, NT1 et NT2

Liste des tableaux

Tableau 1. Les variables démographiques et cliniques des groupes HC, HI, NT1 et NT2

Tableau 2. Les mesures de connectivité structurelle globale des groupes HC, HI, NT1 et NT2

Tableau 3. Mesures de degré nodal dans les régions corticales et sous-corticales pour les groupes HC, HI, NT1 et NT2

Tableau 4. Régressions multiples entre l'efficacité globale et les variables cliniques des groupes HC, HI, NT1 et NT2 en contrôlant pour l'âge

Liste des figures supplémentaires (en annexe)

Figure Supplémentaire 1. Différence des mesures de connectivité structurelle globale (efficacité locale, transitivité, SWI et degré nodal global) entre les groupes HC, HI, NT1 et NT2

Figure Supplémentaire 2. Différence de degré nodal moyen dans le cortex des groupes NT1, NT2 et HI comparé aux HC

Liste des abréviations

AMS Vrije Universiteit Medical Center à Amsterdam

CRIUGM Centre de recherche de l'Institut universitaire gériatrique de Montréal

CSD déconvolution sphérique contrainte

DMN réseau du mode par défaut (default mode network)

DNS sommeil perturbé durant la nuit (disrupted nighttime sleep)

ESS échelle de somnolence d'Epworth (Epworth Sleepiness Scale)

FA anisotropie fractionnelle

FDA Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux

FOV champ de vue (field of view)

HADS échelle d'anxiété et de dépression en milieu hospitalier (Hospital Anxiety and Depression Scale)

HC participants contrôles sans troubles du sommeil

HI hypersomnie idiopathique

HLA complexe majeur d'histocompatibilité (human leukocyte antigen)

HSI index de sévérité de l'hypersomnolence (Hypersomnia Severity Index)

ICSD-2 ou ICSD-3 deuxième/troisième édition de la classification internationale des troubles du sommeil

IRM imagerie par résonance magnétique

LDT noyau tegmental latérodorsal (laterodorsal tegmental nuclei)

LC locus coeruleus

LCR liquide céphalorachidien

MCH hormone concentrée en mélanine

MnPO noyau préoptique médian (median preoptic nucleus)

MPJS syndrome des mouvements périodiques des jambes

NSC noyaux suprachiasmatiques

NT1 narcolepsie de type 1

NT2 narcolepsie de type 2

PFCm cortex préfrontal médian

PPT noyau pédonculopontin (pedunculopontine nucleus)

HC participant en santé contrôle

SIQ questionnaire d'inertie de sommeil (Sleep Inertia Questionnaire)

SLD Noyau sublatérodorsal

SOREMPs périodes de sommeil paradoxal à l'endormissement (sleep-onset REM periods)

SP sommeil paradoxal

TE temps d'écho

TILE test itératif de latence à l'endormissement (mean sleep latency test)

TMN noyau tubéromamillaire (tuberomammillary nucleus)

TR temps de répétition

vIPAG substance grise périaqueducule ventrolatéral (ventrolateral periaqueductal grey matter)

vSPZ zone ventrale subparaventriculaire

VLPO noyau préoptique ventro-latéral (ventrolateral preoptic nucleus)

VTA aire tegmentale ventrale (ventral tegmental area)

Remerciements

Je voudrais remercier Nathan Cross pour m'avoir transmis toutes les connaissances reliées à la collecte et à l'analyse données en imagerie en contexte de recherche. Merci de ta patience et ton écoute face aux défis que je rencontrais. Je remercie mon superviseur Thanh Dang-Vu pour son support continu durant dans mes deux ans de maîtrise. Je te remercie pour le soutien financier et pour m'avoir donné l'opportunité de travailler avec une équipe formidable au sein de ton laboratoire. Je voudrais remercier nos collaborateurs sur le projet : Christophe Grova ainsi que toute l'équipe à Amsterdam, Jari Gool, Ysbrand Van der Werf, Rolf Fronczek, Gert Jan Lammers, notamment les chercheurs qui ont collecté toutes les données présentées dans cette thèse. Je remercie mon comité de parrainage, Julien Doyen et Milan Nigam, pour leurs précieux conseils dans mon début de projet de maîtrise et Florence Pomares pour son aide dans l'écriture de mon mémoire. Je voudrais aussi remercier toute l'équipe dans Laboratoire en sommeil, cognition et neuroimagerie (SCNLab) pour leur aide dans la collecte de données au Centre de recherche de l'institut de gériatrie de Montréal.

INTRODUCTION

L'hypersomnolence se manifeste par une somnolence excessive durant la journée ou un temps de sommeil anormalement élevé. Elle perturbe fréquemment la capacité à accomplir des tâches habituelles comme lire, conduire ou travailler et nuit au fonctionnement quotidien. En fait, l'hypersomnolence est souvent causée par un manque de sommeil la nuit ou par la présence de troubles du sommeil, par exemple, l'apnée obstructive du sommeil, l'insomnie ou des troubles de rythmes circadiens. L'hypersomnolence est aussi le symptôme majeur de personnes atteints de troubles chroniques d'hypersomnolence du système nerveux central et se divisent en plusieurs types selon la troisième édition de la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-3). Les trois principaux consistent de la narcolepsie de type I (NT1), de type II (NT2) et l'hypersomnie idiopathique (HI) (American Academy of Sleep Medicine, 2023; Blattner et Maski, 2023). Affectant surtout la vie durant le jour, les troubles d'hypersomnolence sont aussi associés à un sommeil atypique. Nous allons décrire trois chapitres afin de comprendre la pathologie complexe des troubles d'hypersomnolence centrale. D'abord, le sommeil et ses circuits neuronaux associés sont détaillés. Ensuite, la physiopathologie de la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique, ainsi que la méthode de diagnostic sont présentées. Finalement, une revue des études en neuroimagerie sur les troubles d'hypersomnolence est mise en évidence.

CHAPITRE 1- Le sommeil et les circuits neuroanatomiques associés

Tout d'abord, le sommeil est un phénomène complexe et a une architecture très définie comprenant quatre stades (Tan et al., 2019) dont le sommeil paradoxal (SP) qui a une place importante dans la pathologie des troubles d'hypersomnolence centrale. Les mouvements oculaires rapides, l'atonie musculaire et une prédominance d'ondes thêta distinguent le SP des autres stades de sommeil. De plus, le SP serait le stade de sommeil où les rêves les plus intenses auraient lieu (Usami et al., 2017) et représente ~20-25% du temps de sommeil total (Liu et al., 2020). Le SP s'accompagne aussi du sommeil lent, soit deux stades du sommeil léger (N1 et N2) et un stade de sommeil profond (N3). En effet, le sommeil contient 4 à 5 cycles de sommeil dont chacun est environ 90 minutes et inclut, en ordre, du N1 et/ou N2, du N3 et du SP. Le stade N1

(~5% du temps de sommeil total) est le premier stade et représente typiquement l'endormissement, c'est-à-dire une réduction des ondes alpha (8-12 Hz) qui sont présentes à l'éveil quand les yeux sont fermés. Le stade N2 (~50% du temps de sommeil total) est plus profond que le stade N1 et représente la majorité du temps de sommeil. L'activité cérébrale ralentit et les fuseaux de sommeil et les complexes K, des ondes spécifiques dans ce stade, font leur apparition. Les fonctions exactes des ondes spécifiques en N2 demeurent encore à être élucidées. L'activité ralentit davantage durant le stade N3 (~20-25% du temps de sommeil total), ou sommeil à ondes lentes, qui se caractérise par une prédominance d'ondes delta, des ondes à grande amplitude et basse fréquence. Il est reconnu comme ayant plusieurs fonctions notamment dans l'encodage et la consolidation de la mémoire (Chatburn et Lushington, 2014; Maquet, 2001; Rasch and Born, 2013; Schmid et al., 2020; Stickgold, 2005; Walker et Stickgold, 2004). L'entrée en sommeil est cependant très dépendante de deux processus qui régulent le sommeil et l'éveil.

Ces deux processus primordiaux sont le processus homéostatique et le processus circadien et reflètent l'interaction serrée entre les circuits neuronaux du sommeil et ceux de l'éveil. D'abord, la régulation homéostatique du sommeil est définie comme étant le besoin de dormir après une longue période d'éveil. En effet, la pression de sommeil s'accumule peu à peu durant la journée et signale au corps le besoin de dormir. L'étiologie biologique la plus probable pour le processus homéostatique selon la littérature existante est l'accumulation de substances, comme l'adénosine durant la journée (Saper et Jun Lu, 2005). Ce neurotransmetteur agirait sur les récepteurs adénosine A_{2A} postsynaptiques des neurones GABAergiques de l'aire ventrolatérale préoptique (VLPO) (Carley et Farabi, 2016; Huang et al., 2005; Lazarus et al., 2011). Le VLPO favoriserait le sommeil chez l'individu en inhibant de plus en plus les groupes de neurones responsables pour le maintien de l'éveil (Sherin et al., 1996). Ensuite, le processus circadien est dirigé par l'environnement. En effet, le noyau suprachiasmatique (NSC) situé dans l'hypothalamus est la structure principale impliquée dans ce processus et responsable de l'horloge biologique de 24h du corps humain (Pace-Schott et Hobson, 2002). Ce noyau projette à la glande pinéale qui sécrète la mélatonine, une substance qui favorise le sommeil. Le NSC est contrôlé par la lumière du jour qui atteint la rétine, c'est-à-dire qu'il est inhibé le jour et actif la nuit. Les projections du NSC à la zone ventrale subparaventriculaire (vSPZ), puis à l'hypothalamus dorsomédial atteignent finalement le VLPO et les neurones orexinergiques de l'hypothalamus latéral (Deurveilher et Semba, 2005). Une activation des neurones du NSC amène, par l'intermédiaire de ces régions, à une inhibition

GABAergique du VLPO et une excitation glutamatergique des neurones orexinergiques, le tout favorisant l'éveil. Ces neurones de relais dans le réseau circadien sont essentiels, car ils font aussi partie de circuits remplissant des fonctions spécifiques reliées à l'équilibre sommeil-éveil, par exemple l'appétit, la thermorégulation et les interactions sociales (Saper et Jun Lu, 2005). Le processus circadien est donc connu comme étant multifactoriel comprenant plusieurs systèmes qui interagissent avec les circuits du sommeil. Or, les processus du sommeil et d'éveil impliquent plusieurs structures additionnelles. Ces structures ont été démontrées comme étant spécifique aux différents stades de sommeil et chacune joue un rôle crucial tant au niveau physiologique qu'au niveau cognitif.

Plusieurs structures sont importantes dans la régulation du sommeil. Le VLPO et l'aire médiane préoptique (MnPO) sont les régions principales qui ont été démontrées comme étant importantes dans la production et le maintien du sommeil lent (Saper et Jun Lu, 2005). En effet, des études (Fort et al., 2009; Zhang et al., 2015) ont montré que la stimulation de l'aire préoptique ou plus précisément du VLPO ou MnPO induisait le sommeil lent. À l'aide d'études d'immunohistochimie sur des modèles murins (Gvilia et al., 2006; Sherin et al., 1996), le nombre de neurones dans le VLPO et MnPO était positivement corrélé avec la performance à une tâche de consolidation de la mémoire après une nuit de sommeil. Le nombre de neurones était aussi corrélé avec la quantité de sommeil. De plus, seulement le MnPO avait un nombre plus élevé de neurones actifs après une nuit privée de sommeil. Le VLPO aurait en revanche davantage un rôle dans l'induction du sommeil, et le MnPO un rôle dans la régulation homéostatique. Les neurones GABAergiques de ces régions inhibent les neurones monoaminergiques du système d'éveil. En effet, les projections GABAergiques touchent les régions du locus coeruleus (LC), les neurones du noyau tubéromammillaire (TMN), le raphé dorsal et les neurones orexinergiques ce qui renforce le maintien du sommeil. Conséquemment, les neurones monoaminergiques et orexinergiques désinhibent le thalamus pendant le sommeil, ce qui lui permet de synchroniser son activation avec le cortex lors des stades N2 et N3. Cette synchronisation engendre l'apparition de fuseaux de sommeil et d'ondes delta qui sont intimement liés au maintien et à la qualité de sommeil (Halassa et al., 2011; Halassa et al., 2014; Herrera et al., 2016). De plus, la zone parafaciale est une autre région qui favorise le sommeil lent. La zone parafaciale a un effet inhibiteur sur le noyau parabrachial qui envoie des projections excitatrices au prosencéphale basal, une région favorisant aussi l'éveil (Anacleit et al., 2014). Ainsi, l'aire préoptique et la zone parafaciale, les deux grands

centres du sommeil, utilisent l'inhibition du système de l'éveil pour induire et maintenir le sommeil lent (**Figure 1**).

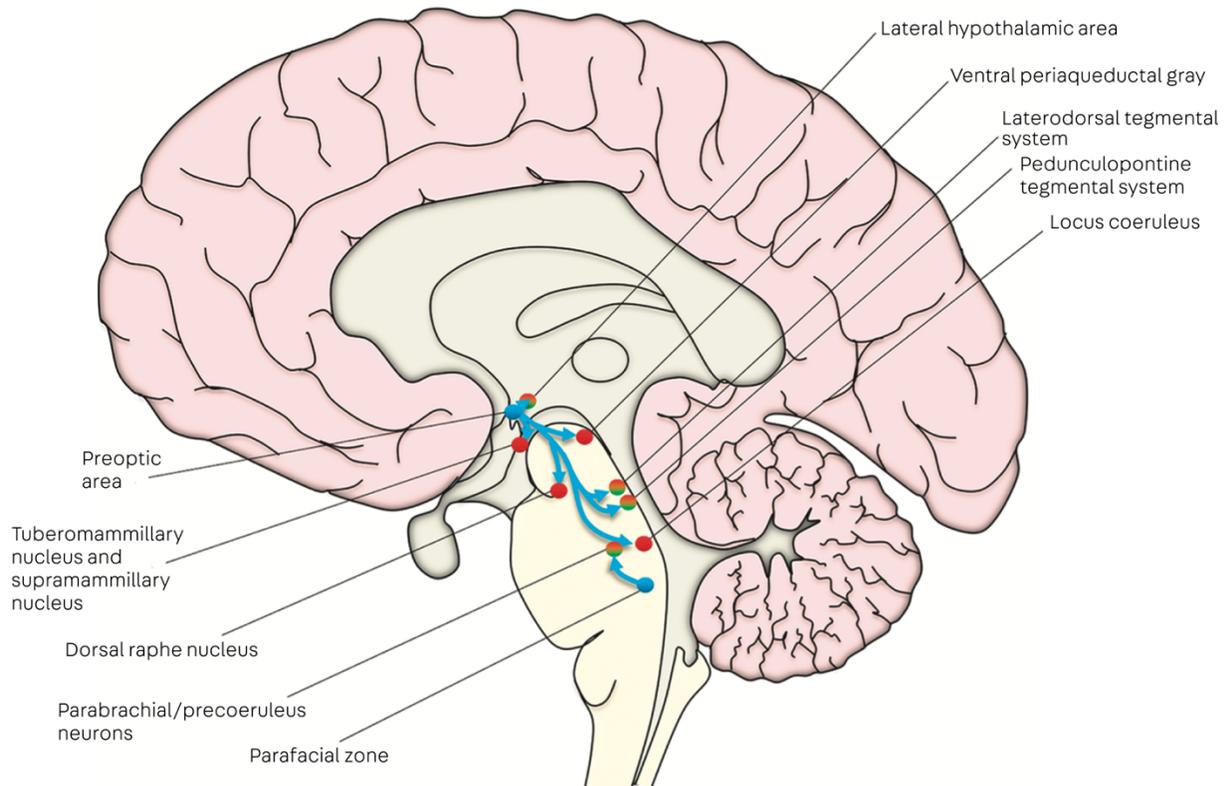


Figure 1. Régions principales du système du sommeil et leurs connexions

Les neurones GABAergiques favorisant le sommeil (en bleu) envoient leurs projections inhibitrices (flèches en bleu) au système d'éveil, soit les neurones monoaminergiques (en rouge) et les autres noyaux (en rouge et vert). Figure adaptée par Schneider (2020).

Le sommeil inclut aussi le SP, un stade particulièrement touché par la narcolepsie. Ayant des caractéristiques qui lui sont propres, le réseau neuronal du SP est très différent du sommeil lent. En effet, trois modèles pour la génération et le maintien du SP sont suggérés en se basant sur la littérature. Ils se basent tous sur l'activation du sous-coeruleus (noyau sublatérodorsal (SLD) chez le rat). Le SLD aurait des projections ascendantes au thalamus afin de moduler l'activité cérébrale et serait aussi responsable de l'atonie musculaire en activant des prémotoneurons GABAergiques et/ou glycinergique (Fragne et al., 2015). Toutefois, les modèles diffèrent en leurs mécanismes d'activation du SLD. Les deux premiers modèles impliqueraient la formation réticulée mésopontine (Tortero & Vanini, 2021). Le premier est le modèle cholinergique-

aminergique. Certains neurones cholinergiques des noyaux tegmentaux pédonculopontin (PPT) et latérodorsal (LDT) seraient responsables de l'entrée en SP à partir du sommeil léger ou profond (Boucetta et al. 2014). Ils inhiberaient les neurones monoaminergiques du système d'éveil pendant le SP alors que l'effet réciproque se déroulerait pendant l'éveil (McCarley, 2007). Le SLD serait aussi activé par les noyaux PPT et LDT. Des études plus récentes incluent aussi les neurones GABAergiques qui inhiberaient les neurones monoaminergiques du système d'éveil lors du SP et inhiberaient pendant l'éveil un noyau aux fonctions semblables au SLD, le noyau pontis oralis (Sapin et al. 2009; Torterolo & Vanini 2010). Le deuxième modèle mentionne un mécanisme où l'effet cholinergique jouerait seulement un rôle modulateur minime (Grace et Horner, 2015). Le modèle se base surtout sur l'inhibition tonique des neurones glutamatergiques du noyau SLD par un sous-groupe de neurones GABAergiques du gris périaqueducal ventrolatéral (vIPAG) et du noyau dorsal réticulaire profond du mésencéphale (dDPMe) durant l'éveil (Boissard et al., 2002; Chase, 2013; Valencia Garcia et al., 2017). Durant le SP, les neurones GABAergiques arrêteraient de décharger et le SLD serait désinhibé. Le troisième modèle implique l'hormone concentrée en mélanine (MCH) libérée par les neurones de l'hypothalamus postérolatéral. Ces neurones atteignent leur activité maximale durant le SP (Hassani et al. 2009; Verret et al. 2003). Ces neurones inhiberaient les neurones du raphé, une région stimulant l'éveil, en diminuant la libération de sérotonine (Devera et al. 2015; Urbanavicius et al. 2016). Le SLD et d'autres neurones monoaminergiques du système de l'éveil, comme les neurones du LC, seraient aussi activés par la MCH. L'hormone est tout de même libérée pendant le sommeil lent (Verret et al., 2003), donc n'aurait pas de rôle exclusif dans le maintien du SP. Néanmoins, il est très probable que les trois modèles ont un rôle à jouer dans le SP.

L'éveil, complémentaire au sommeil, a aussi ses propres circuits (voir **Figure 2**). Le système de l'éveil est principalement régulé par le système activateur réticulaire ascendant qui se divise en deux grandes voies. La première voie projette surtout au cortex, ainsi que vers les neurones cholinergiques du prosencéphale basal et l'hypothalamus caudal. Ces régions de projection incluent les neurones monoaminergiques du raphé, du LC, de l'aire tegmentale ventrale (VTA) et du TMN, et les neurones orexinergiques de l'hypothalamus latéral (Saper et al., 2005). Les neurones de la VTA et du prosencéphale basal seraient les seuls neurones du système d'éveil qui seraient aussi impliqués lors du SP (Dahan et al. 2007; Lena et al. 2005; Vanini et Torterolo, 2021). Les neurones orexinergiques sont également des cellules essentielles au maintien de l'éveil

puisqu'ils augmentent aussi l'activation des neurones monoaminergiques. La deuxième voie quant à elle est composée des neurones cholinergiques du noyau PPT et LDT, ainsi que les neurones glutamatergiques du noyau parabrachial (Anaclet et al., 2014; Krout et al., 2002). Ces neurones projettent au thalamus comme relais avant de projeter au cortex, ce qui leur amène à avoir des rôles très importants dans la cognition et dans les réponses sensorimotrices (Vanini et Torterolo, 2021). En effet, le thalamus a des rôles importants dans l'apprentissage, la mémoire et les représentations mentales multisensorielles (Wolff et Vann, 2018). D'autres études (Vanini et Baghdoyan 2013; Brown and McKenna 2015; Herrera et al. 2016; Anaclet et al. 2018; Vanini et Torterolo, 2021) ont démontré que les neurones GABAergiques de la VTA, de l'hypothalamus latéral, du prosencéphale basal et du noyau pontis oralis favorisaient également l'éveil. Par conséquent, un réseau important et diffus à travers le cerveau est nécessaire pour contrôler le sommeil et rester éveillé durant la journée.

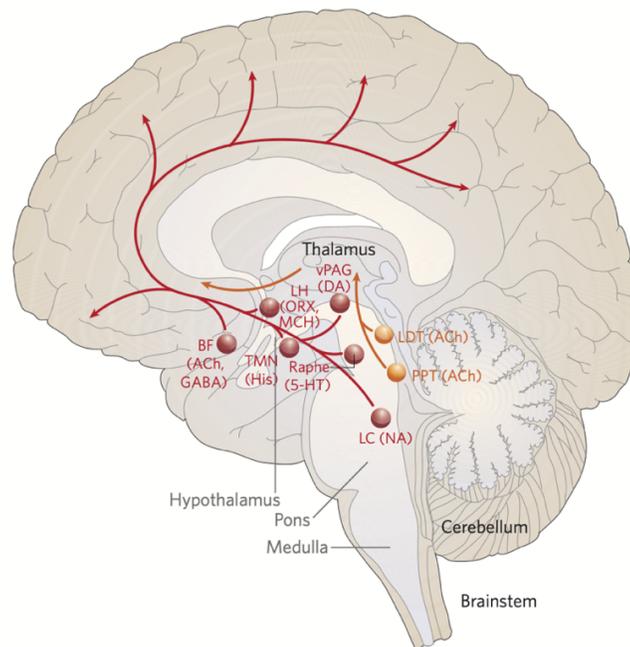


Figure 2. Régions principales du système d'éveil et leurs connexions

Les neurones monoaminergiques, l'hypothalamus latéral et le prosencéphale basal forment la première voie (en rouge) en projetant au cortex. Les noyaux exclusivement cholinergiques forment la deuxième voie (en orange) du système d'éveil en projetant au thalamus comme relais avant de projeter au cortex. Le noyau parabrachial n'est pas inclus ci-contre, mais il fait partie de la deuxième voie. *ACh* Acétylcholine, *BF* Prosencéphale basal, *DA* Dopamine, *His* Histamine, *LC* Locus coeruleus, *LDT* Tegmentum latérodorsal, *LH* Hypothalamus latéral, *MCH* Hormone concentrée en mélanine, *NA* Noradrénaline, *ORX* Orexine; *PPT* Tegmentum pédonculopontin, *TMN* Noyau tubéromamillaire, *vPAG* Gris périaqueducal ventral, *5-HT* sérotonine. Figure adaptée par Saper et al (2005).

Finalement, afin de mieux caractériser l'interaction entre les systèmes d'éveil et de sommeil, le modèle de bascule veille-sommeil ou « flip-flop switch » a été émis (Saper et Jun Lu, 2001), illustré par la **Figure 3**. Puisque les transitions d'éveil au sommeil et vice-versa sont rapides, un réseau neuronal fiable doit être présent. Ceci est assuré par 3 groupes de cellules. D'abord, il y a les neurones orexinergiques et les neurones monoaminergiques de l'éveil dont l'activation tonique garantit l'éveil de l'individu (Williams et al. 2014). Les neurones orexinergiques jouent un rôle important en s'assurant que les neurones monoaminergiques restent actifs durant l'éveil. Le dernier groupe de neurones est le VLPO, une région inhibée pendant l'éveil par les neurones monoaminergiques. Sa fonction est d'inhiber les deux premiers groupes pour favoriser le sommeil. L'inhibition réciproque entre le VLPO et les neurones monoaminergiques créent la base de ce modèle efficace (Saper et al., 2010). Finalement, ce modèle fut utilisé pour expliquer la pathophysiologie de la NT1, un des troubles d'hypersomnolence centrale fondée sur sa perte de neurones orexinergiques (voir **Chapitre 2**).

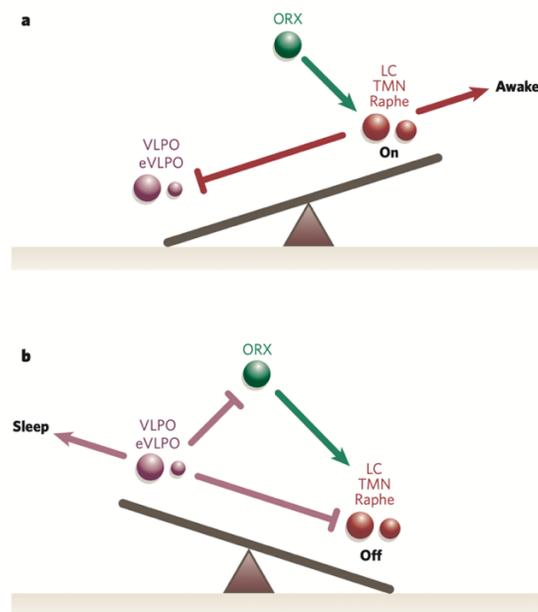


Figure 3. Modèle de la bascule veille-sommeil (flip-flop switch) dicté par 3 groupes de neurones

L'activité des neurones orexinergiques excite les noyaux monoaminergiques favorisant l'éveil et inhibant le système de sommeil (eVLPO, VLPO) (a). Pendant le sommeil, une inhibition tonique des neurones orexinergiques et des monoaminergiques par le VLPO et eVLPO est maintenue (b). *LC* Locus coeruleus, *ORX* Orexine; *TMN* Noyau tubéromamillaire, *VLPO* l'aire ventrolatérale préoptique, *eVLPO* l'aire ventrolatérale préoptique étendue. Figure adaptée par Saper et al (2005).

CHAPITRE 2- La physiopathologie de la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique

La narcolepsie et l'HI se manifestent par une somnolence excessive durant la journée, mais plusieurs autres symptômes sont présents dans ces pathologies. La source des déficits dans la NT1 vient de la perte de neurones orexinergiques. Les attaques de sommeil, la cataplexie, les hallucinations liés à la transition entre l'éveil et le sommeil, la paralysie de sommeil, les mouvements périodiques des jambes et les difficultés de maintien de sommeil nocturne sont tous des symptômes fréquents dans la NT1. L'autre type de narcolepsie, la NT2, est sans cataplexie et partage plusieurs des symptômes de la NT1, mais à un degré plus faible. Par ailleurs, les personnes atteintes d'HI souffrent d'une plus grande inertie de sommeil, d'un temps de sommeil allongé et de siestes non-reposantes. Les symptômes de la narcolepsie et de l'HI ainsi que ceux qui font partie des critères diagnostiques sont détaillés ci-dessous.

Les symptômes et les circuits affectés dans la narcolepsie

Les neurones orexinergiques du système du sommeil sont un des éléments particulièrement affectés dans la pathologie de la NT1. L'étiologie de la maladie consiste en une perte de neurones orexinergiques créant une diminution du peptide orexine sécrétée dans le cerveau (Nishino, et al., 2000 Peyron C, et al. 2000). Les symptômes observés dans la NT1 (comme la cataplexie, la paralysie du sommeil, etc.) débuteraient à partir de cette perte neuronale. Selon la bascule veille-sommeil de Saper et Jun Lu, 2005 (voir Chapitre 1), les neurones monoaminergiques perdent leurs afférences excitatrices des neurones orexinergiques, donc l'inhibition des neurones monoaminergiques sur le VLPO, un des centres de régulation du sommeil, est diminuée. Cette perte d'excitation des neurones monoaminergiques peut ainsi causer fréquemment de la somnolence et des attaques de sommeil (des transitions rapides en sommeil), car le sceau de sécurité du maintien de l'éveil, c'est-à-dire l'orexine, est moins efficace. Pour tenter de remédier au déséquilibre, les neurones monoaminergiques ont aussi démontré un mécanisme compensatoire en raison de la perte d'innervation excitatrice orexinergique. Dans des modèles transgéniques de rongeurs de la NT1 (Valko et al., 2013) mais aussi chez les patients atteints de la NT1 (John et al., 2013; Valko et al., 2013), le nombre de neurones histaminergiques dans le TMN était plus élevé que les contrôles. Un des médicaments utilisés pour traiter la narcolepsie, le pitolisant, favorise aussi la transmission histaminergique (Lin et al., 2008). La compensation

histaminergique démontre qu'une plasticité a lieu pour augmenter l'éveil chez les patients affectés de la NT1 et celle-ci peut être modulée pharmacologiquement.

La perte de neurones orexinergiques dans la NT1 serait causée par une destruction auto-immune chez les personnes, ayant une prédisposition, c'est-à-dire possédant l'allèle HLA-DQB1*06:02 appartenant au gène des « Human Leucocyte Activation » de classe II (Bassetti et al., 2019). Ce gène est responsable d'encoder des molécules qui présentent des antigènes aux cellules CD4⁺. Dans quelques cas, le déclenchement de cette autodestruction a été corrélée avec des infections et la vaccination contre des virus comme celui de la H1N1 (Ahmed et al., 2014). Malheureusement, une évaluation génétique pour HLA-DQB1*06:02 n'est pas complètement fiable pour confirmer le diagnostic de NT1, puisque l'allèle est exprimé dans 5-38% de la population générale (Mignot et al., 2001; Tafti et al., 2014) même si la prévalence est de 85 à 95% chez ces patients (Capittini et al., 2018; Mignot et al., 1997). Pour la NT2, seulement 40% des patients atteints ont ce gène ce qui explique pourquoi d'autres critères sont nécessaires pour le diagnostic. Conséquemment, le test génétique a une mauvaise valeur prédictive positive, mais peut malgré tout s'avérer utile pour exclure un diagnostic de NT1 si l'haplotype est absent.

La dérégulation du SP est un des signes importants dans le diagnostic de la narcolepsie (Bassetti et al., 2019). En effet, les patients atteints de narcolepsie s'endorment rapidement en SP, et spécifiquement dans la NT1, la perte des neurones orexinergiques engendre des symptômes plus sévères. Dans la NT1, les mêmes mécanismes responsables du problème de dérégulation du SP causeraient aussi la cataplexie, une perte de tonus musculaire pendant l'expression d'émotions positives fortes. Une hypothèse quant au mécanisme de la cataplexie a été étudiée (Mahoney et al., 2019; Vaudano et al., 2019). Cette hypothèse est que physiologiquement, pendant l'éveil, le système orexinergique bloque l'activité des structures responsables du SP en activant le vIPAG. Lors de stimuli émotionnels puissants, le cortex préfrontal médian active les neurones orexinergiques, mais aussi l'amygdale qui a un effet inhibiteur sur le vIPAG. La baisse d'innervation des neurones orexinergiques dans la NT1 augmenterait le poids de l'inhibition de l'amygdale sur le vIPAG. Le vIPAG inhiberait davantage le noyau SLD, une des régions responsables du maintien de l'atonie pendant le SP, engendrant ainsi la cataplexie. En résumé, la cataplexie mime plus ou moins un moment d'atonie musculaire temporaire qui est typiquement présent en SP.

D'autres aspects du sommeil sont affectés dans la narcolepsie. Les patients atteints de narcolepsie, surtout pour la NT1, éprouvent aussi des hallucinations hypnagogiques et de la paralysie du sommeil (Dauvilliers et al., 2007a). Ce sont des rêves ou de l'atonie musculaire qui surviennent normalement pendant le SP, mais qui se mélangent au moment du réveil. De plus, la NT1 a été associée avec le syndrome des mouvements périodiques des jambes (MPJS), mais ne diminuerait pas la qualité de sommeil des patients (Dauvilliers et al., 2007b). De plus, la NT1 est accompagnée d'une plus grande prévalence d'un sommeil perturbé ou « disrupted nighttime sleep » (DNS) (Maski et al., 2022). Les symptômes du DNS consistent en des cauchemars et rêves lucides plus fréquents, une fragmentation du sommeil plus élevée et une qualité de sommeil diminuée. Ces symptômes peuvent être issus de comorbidités de la narcolepsie, comme le MPJS ou le trouble du comportement en SP, mais peuvent aussi être reliés à la pathologie elle-même. La littérature existante suggère que l'instabilité dans la NT1 serait causée par le problème dans le système orexinergique en affectant la bascule éveil-sommeil (Barateau et al., 2020) ce qui entraînerait ces autres troubles de sommeil. Les patients narcoleptiques pourraient bénéficier d'une meilleure qualité de sommeil, et des études additionnelles doivent être faites pour comprendre comment et pourquoi ces symptômes surviennent dans la narcolepsie. Les problèmes de sommeil cependant ne confirment pas une personne comme étant narcoleptique.

D'un côté psychiatrique, la dépression est aussi présente chez 57% des narcoleptiques (Dauvilliers et al., 2009). Il a été suggéré que la dépression est soit un symptôme de la narcolepsie ou un trouble indépendant qui fait simplement aggraver les symptômes reliés à la narcolepsie (Morse et al., 2018). La dépression et la somnolence associée à la narcolepsie seraient responsables des difficultés du maintien de l'attention, rendant les patients plus vulnérables aux attaques de sommeil (Zamarian et al., 2015). De plus, la dépression inclut plus de fatigue et une baisse d'énergie. Finalement, 53% des narcoleptiques souffriraient d'anxiété (Fortuyn et al., 2010). La perte de contrôle lors d'événements cataplexiques a été suggéré (Fortuyn et al., 2009).

Ces symptômes additionnels peuvent être présents dans les patients atteints de la NT2. Très peu étudiée, la NT2 est surtout un diagnostic d'exclusion. Les symptômes sont moins apparents que la NT1 : absence de cataplexie et une association aux autres troubles du sommeil moins sévère. La littérature est aussi controversée par rapport à sa distinction à la NT1. En effet, 20% des patients atteints de la NT2 (Han et al., 2014) reçoivent un diagnostic de NT1 par la suite ce qui suggère que la perte de neurones orexinergiques et la cataplexie peuvent se développer plus tard dans la

vie adulte. De plus, certains patients classifiés NT2 en raison de l'absence de cataplexie auront un niveau d'orexine anormalement faible quand une ponction lombaire est effectuée (van der Hoeven et al., 2022). Ces patients biologiquement seraient classifiés NT1 et remettent en question le rôle de l'orexine dans les mécanismes responsables de la cataplexie. Par conséquent, un nombre limité d'études ont poussé la recherche identifiant l'étiologie de la somnolence excessive et de la dérégulation du SP chez les patients atteints de la NT2. La physiopathologie demeure à être découverte.

Les médicaments prescrits aujourd'hui pour la narcolepsie ont des mécanismes d'action qui ne sont pas totalement élucidés, mais leur efficacité donne des pistes pour des études futures, notamment sur la NT2. L'oxybate de sodium, un agoniste des récepteurs GABA-B est utilisé pour le traitement de la somnolence diurne excessive, la cataplexie et le DNS, et son efficacité a été confirmée (Bassetti et al., 2019). Avec la cataplexie traitée, ceci suggère que le GABA aurait un effet sur les circuits du SP, car l'oxybate de sodium est le seul médicament qui a un effet supplémentaire bénéfique sur le sommeil durant la nuit (Bassetti et al., 2019). Le mécanisme par lequel il régularise le SP demeure à être élucidé. Des médicaments qui augmentent la concentration de neurotransmetteurs favorisant l'éveil ont aussi été étudiés. Le Pitolisant, un agoniste inverse histaminergique des récepteurs H3, est prescrit comme médicament contre la cataplexie et la somnolence excessive (Lin et al., 2008). D'autres médicaments comme les antidépresseurs peuvent potentiellement améliorer la cataplexie mais ne sont pas approuvés par l'Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) (Bassetti et al., 2021). Pour traiter seulement la somnolence qui est le symptôme principal de la NT2, le Modafinil, un bloqueur de la recapture de la dopamine dans le cerveau, peut être prescrit (Volkow et al., 2009). Il y a aussi le Solriamfetol, approuvé en 2019, qui peut traiter la somnolence en inhibant la recapture de la dopamine et la norépinéphrine (Thorpy et al., 2019). Les médicaments pour contrer les effets de la narcolepsie demeurent en développement à ce jour et ont comme but de cibler les patients dont la médication existante ne diminue pas complètement leurs symptômes. Par exemple, le TAK-861, une drogue qui cible les récepteurs à orexine de type 2, est en phase d'essai clinique pour le traitement de la NT1 et la NT2 (ID : NCT05816382).

L'hypersomnie idiopathique

Comme la NT2, l'HI est aussi un diagnostic d'exclusion puisqu'à part l'hypersomnolence et la courte latence d'endormissement, les critères de diagnostic de narcolepsie ne sont pas présents. Selon la ligne du temps de Morse et Naik (2023) (**Figure 4**), sa caractérisation a débuté dans les années 1950 et 1960 et comprenait une grande inertie de sommeil (« sleep drunkenness »), une somnolence excessive et aucun effet sur le SP. Ensuite, l'HI a officiellement reçu son nom en 1979, et a été classé et divisé en différents sous-types à plusieurs reprises. En effet, la littérature n'arrive toujours pas à un consensus sur la présence ou la classification de sous-types d'HI. En 2005, l'HI fut divisé en deux catégories, selon ICSID-2 : l'HI associée avec une longue durée de sommeil et l'HI associée à une durée de sommeil normale.

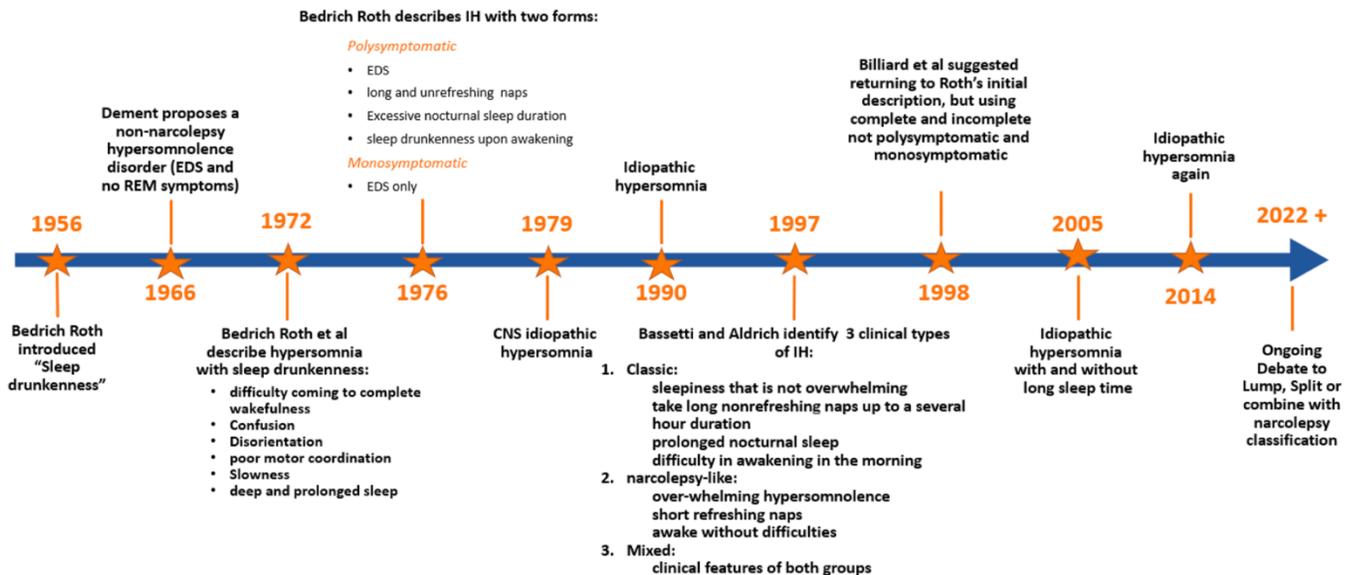


Figure 4. Ligne du temps de l'évolution de la caractérisation de la pathologie de l'hypersomnie idiopathique

CNS système nerveux central (« central nervous system »), *EDS* somnolence diurne excessive (« excessive daytime sleepiness »), *REM* sommeil paradoxal (« rapid eye movement »), *IH* hypersomnie idiopathique (« idiopathic hypersomnia »).

Figure adaptée de Morse et Naik S. (2023)

Un ensemble de symptômes distinguent les deux catégories d'HI. L'HI avec longue durée de sommeil (>10 heures) se démarque avec une plus grande inertie de sommeil, une difficulté

accrue dans la capacité à se réveiller, et de longues siestes non-reposantes (Morse et Naik, 2023; Trotti, 2017). L'HI avec une durée de sommeil normale (>6 à <10 heures) implique plutôt des siestes plus courtes et plus reposantes que l'HI avec longue durée de sommeil (Billiard et Sonka, 2022). Il existe peu d'études sur l'HI avec longue durée de sommeil en comparaison aux études sur l'HI avec une durée normale. Il est donc difficile de pouvoir les différencier à ce jour (Morse et Naik S. 2023). Une hypothèse neurobiologique de la pathologie, indépendamment du type d'HI, propose la présence d'une activité augmentée du système GABAergique. Cependant, l'augmentation de la liaison du GABA-A aux récepteurs GABAergiques dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) a seulement été démontrée chez des patients majoritairement réfractaires au traitement de l'HI (Rye et al., 2012). L'hétérogénéité élevée des patients atteints d'HI ne favoriserait donc pas la réplique des résultats trouvés par Rye et collègues (Dauvilliers et al., 2016).

Malgré le fait que les mécanismes exacts de la pathologie ne sont pas encore bien compris, des médicaments ont prouvé être efficaces pour traiter la somnolence. Le Modafinil en doses répétées pendant la journée a longtemps été prescrit pour l'HI jusqu'en 2021. Une formulation de sels mixtes avec teneur réduite en sodium a récemment été approuvée (« low-sodium oxybate ») a récemment été approuvée par la FDA pour l'HI. En effet, une étude de Dauvilliers et al. (2022) a observé une diminution significative des scores à l'échelle de somnolence d'Epworth chez les patients atteints d'HI après administration de ce produit comparativement à l'administration du placebo. Dernièrement, les avancées dans le domaine pharmacologique ont testé une nouvelle drogue administrée en intraveineuse et cherchaient à observer les effets du Danavorexton sur les patients atteints d'HI, un agoniste des récepteurs orexine-2 pouvant traverser la barrière hématoencéphalique. Après injection de Danavorexton, plus de 40 minutes dans le test d'éveil soutenu, c'est-à-dire tenter de rester éveillé en demeurant assis et immobile (Doghramji et al., 1997), en comparaison à 10 minutes après injection du placebo est un indicateur positif sur un autre traitement possible de la somnolence excessive chez les patients atteints d'HI (Mignot et al., 2023).

Le diagnostic des troubles d'hypersomnolence

La narcolepsie, NT1 et NT2 confondues, est appuyée par la présence de périodes de sommeil paradoxal à l'endormissement (SOREMPs). En effet, la narcolepsie (ainsi que l'HI) est

évaluée par polysomnographie et électroencéphalographie pendant des périodes de sommeil chez l'individu en question (Blattner et Maski, 2023). Le test itératif à latence d'endormissement (TILE) est utilisé pour déterminer le nombre de SOREMPs qui surviennent en laissant l'opportunité de faire 4 à 5 siestes, chacune de 20 minutes, durant la journée. Pour un diagnostic de narcolepsie, la présence de ≥ 2 SOREMPs avec une latence d'endormissement ≤ 8 min durant le TILE doit être respecté, incluant ≥ 3 mois de somnolence diurne excessive (American Academy of Sleep Medicine, 2023). Rassemblant tous les critères diagnostiques, ≥ 2 SOREMPs est le seul critère diagnostique additionnel à la somnolence excessive pour la NT2. Pour les patients atteints de la NT1, le test est 70-80% spécifique (Bassetti et al., 2019). En effet, lorsque la TILE montre la présence de moins de deux SOREMPs, le diagnostic de la NT1 peut seulement être confirmé par une déficience d'orexine dans le LCR (American Academy of Sleep Medicine, 2023). Malheureusement, les prélèvements de LCR via des ponctions lombaires ne sont pas facilement disponibles et ceci peut limiter le diagnostic de la NT1. L'autre façon de diagnostiquer la NT1 est la présence de cataplexie en respectant toujours ≥ 2 SOREMPs avec une latence à l'endormissement de ≤ 8 minutes (American Academy of Sleep Medicine, 2023). Pour le moment, la présence de cataplexie peut être validée quand le médecin se retrouve témoin d'un épisode de cataplexie par son/sa patient(e). Quand ceci n'est pas le cas, la cataplexie peut être évaluée avec un questionnaire relevant la présence de symptômes ressemblant à la cataplexie. En résumé, la narcolepsie nécessite la présence de SOREMPs pour son diagnostic, mais l'HI a d'autres critères de diagnostic. Au moins 3 mois de somnolence excessive diurne avec moins de 2 SOREMPs ainsi qu'une moyenne de latence à l'endormissement de ≤ 8 min, ou ≥ 1 h de sommeil dans une période de 24h sont requis pour diagnostiquer l'HI (American Academy of Sleep Medicine, 2023). Les troubles d'hypersomnolence ont besoin d'une évaluation polysomnographique précise afin de bien les caractériser en NT1, NT2 ou HI.

Additionnellement, plusieurs raisons peuvent expliquer pourquoi les troubles d'hypersomnolence sont sous-diagnostiqués. L'intervalle moyen entre le début des symptômes et le diagnostic de la narcolepsie est d'environ 14 ans en Europe, basé sur une étude à grande échelle de 1099 patients (Luca et al., 2013). En fait, la narcolepsie et l'HI se développe fréquemment pendant l'adolescence et les parents peuvent difficilement observer le début des symptômes puisqu'ils ne sont pas présents avec leurs jeunes durant la journée. L'hypersomnolence peut aussi être perçue comme étant de la fatigue ou liée à des problèmes d'hygiène de sommeil, ce qui limite

la reconnaissance d'un trouble d'hypersomnolence. À noter que la distinction n'est pas évidente, car 60% des patients narcoleptiques rapportent de la fatigue en plus de leur somnolence, ce qui augmenterait leur somnolence excessive préexistante. De plus, afin de combattre la somnolence, les enfants peuvent sembler hyperactifs (Bassetti et al., 2021). Non seulement les parents ne sont pas toujours conscients de la présence d'un trouble d'hypersomnolence centrale, mais les professionnels de la santé manquent parfois des connaissances requises pour diagnostiquer le trouble. La TILE n'est pas adaptée ni utilisée pour les enfants et la présentation des symptômes de cataplexie et/ou d'hypersomnolence n'est pas toujours évidente. De plus, l'HI et la NT2 demeurent encore mystérieux, car les patients sont sous-diagnostiqués en raison de l'apparence de symptômes moins sévères que la NT1. Le diagnostic du NT2 et de l'HI a été largement remis en question, car le diagnostic change régulièrement quand on répète la TILE sur les mêmes patients. C'est pourquoi la recherche sur les troubles d'hypersomnolence essaie d'identifier de meilleurs biomarqueurs pour distinguer la NT2 de l'HI. Afin de mieux identifier les régions affectées dans les troubles d'hypersomnolence, la neuroimagerie fournit une meilleure spécificité topographique dans l'activité et l'anatomie cérébrale que l'électroencéphalographie ou les marqueurs sanguins.

CHAPITRE 3- La neuroimagerie des troubles d'hypersomnolence centrale

Les études de polysomnographie sont utiles pour diagnostiquer les troubles d'hypersomnolence centrale, mais ne fournissent pas beaucoup d'information sur la structure du cerveau ni sur l'activité topographique en réponse à des tâches cognitives. Cherchant des techniques pour évaluer quelles structures et mécanismes sont affectés dans les troubles d'hypersomnolence, la neuroimagerie amène un point de vue intéressant sur la pathologie. En effet, cet outil offre une bonne spécificité régionale tant au niveau fonctionnel, qu'au niveau anatomique. Les études fonctionnelles peuvent renseigner sur l'activité de régions cérébrales lors de tâches dans lesquelles les patients performant moins bien en raison de leurs symptômes comme celles liées à la vigilance et l'attention. Ceci peut être étudié à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle qui donne une mesure indirecte de l'oxygénation du sang qui s'appelle le signal BOLD ou à l'aide de la tomographie par émission de positrons (TEP) qui mesure la vitesse de métabolisme avec du glucose radioactif comme traceur. D'un point de vue anatomique,

les études structurelles fournissent une compréhension extensive des réseaux et des structures affectés dans la pathologie. D'une part, certaines techniques évaluent l'épaisseur et le volume de la matière grise corticale à l'aide de traçage manuel, de segmentation automatique ou d'analyse de volume par morphométrie, et de l'autre part certaines techniques, comme la spectroscopie, peuvent évaluer la concentration de métabolites dans des régions prédéfinies. Finalement, l'imagerie pondérée en diffusion est une autre technique d'imagerie structurelle qui peut être utilisée pour évaluer la structure de la matière blanche et ses réseaux.

La neuroimagerie de la NT1

Selon la revue de Gool et al. (2020), répertorient les études marquantes en neuroimagerie fonctionnelle et structurelle chez les trois troubles d'hypersomnolence centrale (NT1, NT2, HI), la première étude fut faite en IRMf chez les patients de NT1 (Sakai et al., 1979). Les études sur la NT1 se sont multipliées par la suite et de nombreuses régions ont été démontrées à être affectées : l'hypothalamus, l'hippocampe, le thalamus, l'amygdale, le cortex fronto-temporal (orbitofrontal, gyrus parahippocampal), cingulaire et le réseau du mode par défaut (DMN) (Huang et al, 2018; Joo et al., 2004; Juvodden et al., 2019; Kreckova et al, 2019; Nakamura et al., 2013). Les études fonctionnelles ont trouvé des diminutions dans l'activité du DMN et le cortex orbitofrontal et des augmentations dans l'activité des régions du système limbique et somatosensoriel. Du côté structurel, des réductions dans le volume de la matière grise ont été observées dans l'hypothalamus (Buskova et al., 2006; Joo et al., 2009; Kim et al., 2009). Ceci concorde avec la perte de neurones orexinergiques dans l'hypothalamus latéral observée dans la pathologie. Ces résultats n'ont pas toujours été répliquables puisque les analyses de données de neuroimagerie et les démographiques des participants ne sont pas les mêmes entre les différentes études (Gool et al., 2020). Des diminutions du volume et de l'épaisseur du cortex fronto-temporal et de l'hippocampe ont été trouvées et concordent avec les déficits d'attention et de mémoire subjective observés chez la NT1. D'un point de vue neurobiologique, une étude de spectroscopie a démontré une plus grande concentration de GABA dans le cortex préfrontal médian (PFCm) chez des patients atteints de la NT1 comparés à des contrôles en santé (Kim et al., 2008). Cependant, Witt et al. (2018) n'observe pas de différence chez les mêmes types de patients. Le GABA est aussi impliqué dans le mécanisme d'action de l'oxybate de sodium, qui augmente la transmission du GABA-B pour traiter la NT1. Cependant, de plus amples études sont nécessaires pour élucider davantage les

actions de cette molécule dans la physiopathologie des troubles d'hypersomnolence centrale. Somme toute, de multiples études en neuroimagerie ont démontré que la NT1 comprend des altérations extensives au niveau cortical et sous-cortical.

La neuroimagerie de la NT2 et l'HI

Les études de neuroimagerie qui incluent les autres types d'hypersomnolence centrale, soit la NT2 et l'HI, sont rares. La perte des neurones orexinergiques est caractéristique de la NT1, contrairement à la NT2 et l'HI. Or, la recherche se concentrait plutôt sur la NT1 afin d'observer des atteintes potentiellement plus sévères au réseau de matière blanche. En effet, la perte des neurones orexinergiques peut engendrer une modulation de ses connexions cérébrales et affecter les réseaux dans lesquels ces neurones sont impliqués. Ainsi, la réorganisation du réseau liée aux neurones orexinergiques serait absente pour la NT2 et l'HI qui, selon notre connaissance actuelle de ces troubles, n'ont pas de perte neuronale ciblée. Les patients atteints de NT2 furent inclus à partir de 2004, et les HI tout récemment en 2017. Chez la NT2, un hypométabolisme et des déficits dans la matière blanche du thalamus furent observés. Un volume de l'hippocampe plus petit que celui des contrôles mais plus grand que celui de patients atteints de la NT1 a été observé. Ceci concorderait avec la sévérité de la NT1 dans les troubles d'hypersomnolence. D'autres régions ont été démontrées comme étant affectées, mais il n'y a pas de consensus dans la littérature (Gool et al., 2020). Chez l'HI, trois études ont capté de l'intérêt. L'étude d'imagerie fonctionnelle de Boucetta et al. (2017) a dévoilé une perfusion plus faible du PFCm et du cortex cingulaire postérieur ainsi qu'une hyperperfusion dans l'amygdale et les cortex temporo-occipitaux. La recherche de Dauvilliers et al. (2017) a observé un hypermétabolisme dans le cortex cingulaire antérieur et médian, ainsi que dans le cortex insulaire. Ces différences étaient partagées avec des patients avec la NT1 et aucune différence était observée entre les deux groupes de patients. L'étude de Pomares et al. (2019) a découvert à l'aide de segmentation automatisée une augmentation du volume et de l'épaisseur corticale du précuneus avec une corrélation positive plus élevée entre l'épaisseur corticale du cortex PFCm et le précuneus. Une connectivité fonctionnelle plus faible dans le PFCm a aussi été démontrée dans cette étude. Le PFCm et le précuneus font partie du DMN, un réseau qui remplit des fonctions liées à l'émotion et la cognition. Ce réseau inclut aussi le cortex cingulaire postérieur bilatéral, le lobule pariétal inférieur, des parties de la formation hippocampale, et le cortex temporal latéral (Raichle et al., 2001). Ce réseau diminue son activité

pendant le sommeil ce qui représenterait une déconnexion entre les régions antérieures et postérieures du DMN (Horovitz et al., 2009). Dans plusieurs pathologies, la connectivité dans le DMN est affectée et ce réseau, dépendant du système veille-sommeil, serait potentiellement relié aux symptômes uniques reliés à la pathologie de l'HI comme l'inertie de sommeil élevée. Finalement, à l'aide de la spectroscopie, une hausse de GABA-A a été démontré dans l'HI (Rye et al., 2012) indiquant une potentialisation de la transmission GABAergique. Ceci démontre que le GABA n'a pas seulement un rôle dans la narcolepsie, mais aussi dans l'HI.

Dans la dernière décennie, les études sur les troubles d'hypersomnolence divisent la NT1 et la NT2 dans leurs analyses, mais il était fréquent d'analyser la narcolepsie comme un seul groupe. L'interprétation des résultats était ainsi non-spécifique pour la NT2. Pour l'HI, le manque de constance des critères de diagnostic dans les dernières années n'a pas contribué à promouvoir la réplication des études évaluant cette pathologie. Bien que les troubles d'hypersomnolence partagent certains de leurs symptômes, par exemple l'altération du SP dans les deux types de narcolepsie et la somnolence excessive, commune aux trois types d'hypersomnolence, il est important de les distinguer pour traiter plus spécifiquement les symptômes présentés par le patient. Ces symptômes sont différents dépendamment du type d'hypersomnolence et, conséquemment, la recherche devrait se concentrer à inclure ces trois types de patients afin de contribuer aux études limitées qui les rassemblent et les comparent.

L'imagerie pondérée en diffusion

Puisque le sommeil recrute un réseau neuronal à grande échelle, l'imagerie pondérée en diffusion est une technique de neuroimagerie qui peut représenter l'entièreté du réseau de matière blanche en mesurant la structure des fibres dans chaque voxel. Cette technique d'imagerie cérébrale utilise les propriétés de l'eau, où le mouvement de l'eau est contraint par les fibres de matière blanche, c'est-à-dire les axones. Ainsi, l'eau qui se situe dans les fibres va avoir tendance à se déplacer dans le sens des fibres (parallèle) et avoir une diffusion principale élevée qui est dans l'orientation des fibres et une diffusion faible perpendiculaire à la direction principale des fibres.

L'imagerie pondérée en diffusion a surtout débuté avec l'imagerie en tenseur de diffusion (Basser et al., 1994) qui utilise un modèle Gaussien avec 3 valeurs propres qui décrivent les directions et la diffusion de l'eau selon les axes de diffusion principale : une pour la diffusivité principale (axiale) et la moyenne des deux autres pour la diffusivité radiale qui est perpendiculaire

à la diffusivité axiale. Une faible diffusivité axiale indiquerait une dégénérescence plus élevée des axones et une plus faible diffusivité radiale indiquerait un meilleur état de la myéline entourant les axones (Song et al., 2002). En prenant ces trois valeurs propres, les fibres peuvent être représentés comme ayant une direction spécifique (valeurs propres différentes avec une diffusivité axiale élevée et une diffusivité radiale faible) avec une anisotropie fractionnelle (FA) se rapprochant de 1 ou une direction non-spécifique (diffusivité axiale nulle) avec une anisotropie fractionnelle se rapprochant de 0. Une diminution dans l'anisotropie élevée indiquerait un faible alignement des fibres et potentiellement une atteinte à la matière blanche. En effet, les mesures d'anisotropie et de diffusivité sont très fidèles pour détecter des changements dans la microstructure du cerveau dans des pathologies, comme dans les troubles d'hypersomnolence. Deux études d'analyses basées sur les faisceaux ont observé une faible FA dans la NT1 par rapport aux contrôles, soit entre l'hypothalamus et le mésencéphale (Gool et al., 2019) et dans le fascicule fronto-occipital (Park et al., 2019). Conséquemment, selon ces études, la voie rétino-hypothalamique ayant des rôles dans le processus circadien et le système orexinergique serait impacté dans la NT1. La perte des neurones orexinergiques présente dans la NT1 pourrait expliquer une dégénérescence de cette voie. D'autres études basées sur des analyses de voxel ont démontré une diminution significative de la FA dans d'autres régions comme l'amygdale, le thalamus et le cortex cingulaire antérieur et orbitofrontal (Nakamura et al., 2013; Park et al., 2016; Scherfler et al., 2012; Tezer et al., 2018). Ces baisses en FA indiquent qu'il y a une altération distribuée des fibres de matière blanche dans la NT1. Au sujet des autres troubles d'hypersomnolence, peu d'études d'imagerie en tenseur de diffusion ont étudié la NT2 en la comparant à la NT1 ou à des contrôles (Nakamura et al., 2013; Tezer et al., 2018) et aucune n'a été faite sur l'HI. En comparant à des contrôles, les patients atteints de la NT2 avaient une plus grande diffusivité axiale dans l'amygdale et une plus faible FA dans le thalamus. De plus, une valeur plus faible de FA dans le précuneus pour la NT2 comparativement à la NT1 a été observé (Nakamura et al., 2013). Le peu de différences significatives dans la FA entre la NT2 et les contrôles et entre la NT2 et la NT1 indiquerait que la NT2 aurait des changements microstructuraux plus distribués et moins sévères. Le peu de différences dans la FA pourrait aussi être expliquée par l'hétérogénéité clinique et étiologique de la NT2, qui d'ailleurs pousse certains experts à demander une réévaluation des critères diagnostiques actuels (Fronczek et al., 2020). Ainsi, quelques résultats en imagerie en tenseur de

diffusion ont renseigné les chercheurs sur les altérations de la matière blanche dans la narcolepsie, mais pas encore chez l'HI.

Après le traitement des données d'imagerie en tenseur de diffusion, la FA peut être calculée et une matrice de pondération des connexions entre les régions cérébrales peut aussi être extraite. Des mesures de connectivité peuvent ainsi être calculées et renseigner sur l'état du réseau de matière blanche. En effet, le réseau dans le cerveau est établi en nœuds et liens, soit respectivement les régions cérébrales et leurs connexions anatomiques. Deux concepts se retrouvent à l'épicentre de l'imagerie pondérée en diffusion (illustré dans la **Figure 5**) :

1) L'intégration est l'efficacité du traitement de l'information à travers des régions distribuées. Sa mesure principale est l'efficacité globale qui est l'inverse du chemin le plus court entre deux régions éloignées;

2) La ségrégation est la capacité aux connexions locales à créer des communautés indépendantes et spécialisées. Sa mesure principale est le coefficient de regroupement (« clustering coefficient ») qui se calcule par (Nombre de triangles connectés au nœud i)/(nbre de triplets centrés autour du nœud i). Le coefficient de regroupement est normalisé à chaque nœud, donc la mesure est influencée par les nœuds avec peu de connexions. De plus, la transitivité a été développée pour résoudre cette limitation et normalise les nœuds collectivement.

L'intégration et la ségrégation sont de très bons indicateurs de la santé cognitive (Sporns et al., 2004). Effectivement, l'intégration et la ségrégation sont des mécanismes opposés et doivent être en équilibre un avec l'autre. Le cerveau doit être spécialisé dans ses fonctions, mais aussi être capable d'intégrer plusieurs modalités pour les accomplir. L'index de petit monde (« small-world index », SWI) permet de mesurer cette organisation précise en connectivité structurelle (Basset & Bullmore, 2006). Un réseau de petit monde a un index se situant autour de 1, indiquant une intégration et ségrégation élevées. L'idée derrière cette mesure est que le cerveau est biologiquement très organisé et contient plusieurs cartes topographiques afin d'être efficace. Par contre, il tente aussi de réduire le nombre de connexions pour se rendre à une région éloignée et minimiser les coûts en énergie. L'intégration de l'information par le moyen de chemins les plus courts est donc nécessaire tout comme la ségrégation en régions spécialisées. De plus, le degré nodal global permet de mesurer le nombre total de régions cérébrales connectées. De la même manière, pour regarder des régions précises, le degré nodal permet de mesurer le nombre de liens entre un nœud i et toutes les autres régions cérébrales. Toutes ces mesures permettent d'avoir un

aperçu global sur le réseau présent dans le cerveau et peuvent être évaluées dans le cas de pathologies.

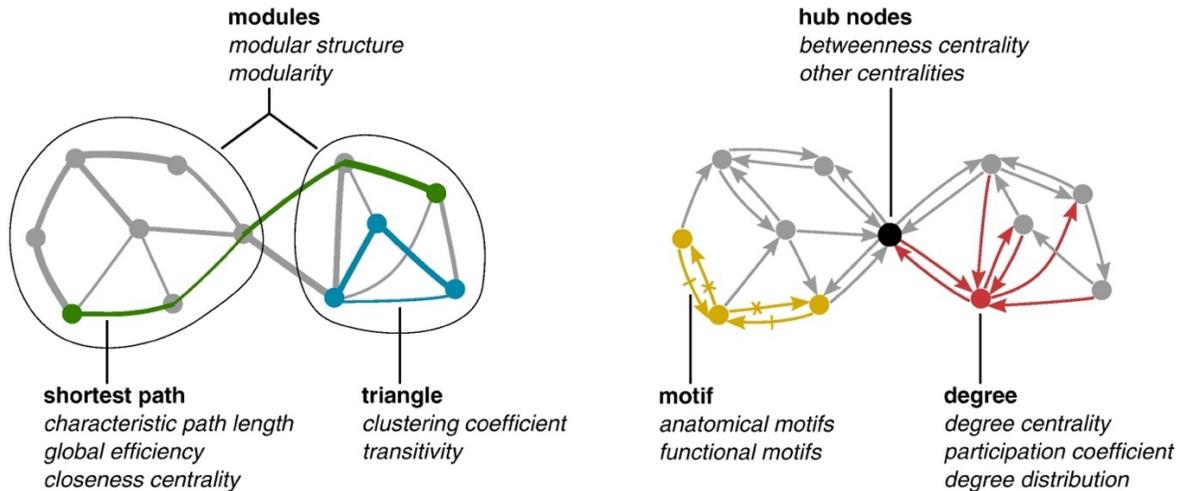


Figure 5. Mesures de topologie au sein d'un réseau

Les mesures de topologie (en italique) se basent sur les propriétés de connectivité dans un réseau (en gras). Les mesures d'intégration (en vert) sont basées sur le plus petit chemin. Les mesures de ségrégation (en bleu) sont basées sur le nombre de triangles ou modules. Les mesures de centralité (en rouge) sont basées sur le degré nodal. Les *hubs* (en noir) et les motifs (en jaune) sont aussi d'autres mesures de connectivité. Figure adaptée de Basset & Bullmore, 2006.

Dans des pathologies, comme les troubles d'hypersomnolence, les régions touchées peuvent directement influencer l'organisation du réseau. Récemment, deux études ont utilisé ces concepts et les ont appliqués dans les troubles d'hypersomnolence centrale, soit dans les deux types de narcolepsie (Ni et al., 2022; Chen et al., 2023). Ils ont observé une diminution de l'efficacité globale, une des mesures d'intégration, comparé à des sujets sains. D'une part, la première étude démontre aussi que le SWI est diminué chez les participants atteints de NT1. D'une autre part, la deuxième a rassemblé les deux types de narcolepsie et démontre une diminution du degré nodal global et une forte corrélation entre les mesures d'efficacité globale et de degré global et la latence d'endormissement et le temps de sommeil en N1 et N2. Une diminution de la ségrégation a seulement été démontrée chez la NT1 dans une des études (Ni et al., 2022). Les

mesures de connectivité demeurent à être analysées dans l'HI. Dernièrement, le modèle tenseur de diffusion comprend une grande limitation, soit qu'il ne peut montrer une direction principale des fibres dans un voxel. Ceci est un problème quand 90% des voxels dans le cerveau contiennent des fibres qui se croisent (Jeurissen et al., 2013; Shi et Toga, 2017). De plus, le modèle tenseur de diffusion ne tient pas compte des volumes partiels, c'est-à-dire différents types de tissus qui se retrouvent à l'intérieur d'un même voxel. Les logiciels qui traitent les données d'imagerie pondérée en diffusion qui corrige ces limitations demeurent à être utilisés dans l'étude des troubles d'hypersomnolence.

BUTS ET HYPOTHÈSES

Peu d'études évaluent et comparent la NT1, la NT2 et l'HI. Dans cette étude, avec l'imagerie pondérée en diffusion, des mesures d'intégration, de ségrégation et de degré nodal seront calculées afin de représenter la connectivité structurelle cérébrale des patients atteints de NT1, NT2 et HI comparativement à des participants en santé sans troubles du sommeil qui agissent comme contrôles (HC). Un logiciel qui peut corriger certaines limites de l'imagerie en tenseur en diffusion pendant le prétraitement des données d'imagerie pondérée en diffusion, par exemple la prise en compte de volumes partiels, est appliqué pour étudier les troubles d'hypersomnolence. Aucune étude à ce jour n'a utilisé ce logiciel pour évaluer les troubles d'hypersomnolence. Les mesures de connectivité seront aussi calculées pour la première fois chez l'HI pour évaluer la connectivité structurelle cérébrale de ce type de patients. Les buts de cette étude sont d'observer s'il existe:

- 1) des différences entre les patients (NT1, NT2, HI) aux HC dans les mesures de connectivité d'intégration ou la ségrégation de l'information
- 2) des différences entre les patients (NT1, NT2, HI) et les HC dans le nombre de connexions aux régions qui ont précédemment été démontrées comme étant impliquées dans la pathologie de la NT1, NT2 et l'HI
- 3) des associations entre les mesures de connectivité et la somnolence, l'inertie de sommeil, la sévérité de l'hypersomnolence, la dépression, l'anxiété ou aux données sociodémographiques comme l'âge et le sexe.

Les hypothèses suivantes ont été émises :

- 1) Une diminution dans les mesures de connectivité globale (intégration, ségrégation, index de petit monde, degré global) chez les participants atteints de la NT1, NT2 et HI (moindre pour la NT2 et l'HI) en comparaison aux HC.
- 2) Un changement dans le degré nodal spécifique aux régions reliées au DMN (précuneus, cortex cingulaire antérieur et PFCm, cortex pariétal inférieur, cortex cingulaire postérieur) chez les participants atteints de HI comparativement aux HC.
- 3) Un changement dans le degré nodal du thalamus et de l'hippocampe chez les participants atteints de NT1 et NT2 comparativement aux HC.

- 4) Un changement dans le degré nodal de l'amygdale et les régions reliées aux cortex orbitofrontal chez les participants atteints de NT1 comparativement aux HC.
- 5) Des associations entre les questionnaires d'auto-évaluation et les mesures de connectivité

MÉTHODES

Participants

Des patients diagnostiqués avec la NT1, la NT2 ou l'HI ainsi que des sujets sains ont été recrutés à partir de deux sites, le Vrije Universiteit Medical Center à Amsterdam (AMS, n=54) et le Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM). Le projet de recherche a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche vieillissement-neuroimagerie du CRIUGM dans le cadre du projet multimodal de la neuroimagerie sur la pathophysiologie de la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique (CER VN 18-19-26) et par le comité éthique médical de l'UMC d'Amsterdam dans le cadre du projet « Unravelling the sleepy brain: A neuroimaging study in central hypersomnolence disorders » (A2019.001.0002 - NL68388.029.18).

Au site du CRIUGM, les patients furent recrutés par référence du médecin ou par le moyen de publicité sur les réseaux sociaux et sites internet comme Wake Up Narcolepsy. Les participants agissant comme contrôles ont aussi été recrutés à l'aide de publicité sur les réseaux sociaux et sites internet. À Amsterdam, les patients furent recrutés à l'aide d'une clinique de narcolepsie (Sleep-Wake Centre SEIN) et d'organisations de patients, et les participants agissant comme contrôles furent recrutés à l'aide de journaux locaux et de plateformes spécialisées dans le recrutement de participants intéressés dans des études sur le cerveau. Le diagnostic de narcolepsie ou d'HI a été préalablement confirmé par un médecin spécialiste du sommeil selon les critères de l'ICSD-3 :

- Pour la NT1 : ≥ 2 SOREMPs avec une latence d'endormissement ≤ 8 min durant le TILE, incluant ≥ 3 mois de somnolence diurne excessive et des antécédents médicaux de cataplexie.
- Pour la NT2, ≥ 2 SOREMPs avec une latence d'endormissement ≤ 8 min durant le TILE, incluant ≥ 3 mois de somnolence diurne excessive et aucun antécédent médical de cataplexie.
- Pour l'HI, < 2 SOREMPs avec ≥ 3 mois de somnolence excessive diurne et une moyenne de latence à l'endormissement de ≤ 8 min ou ≥ 11 h de sommeil dans une période de 24h.

Les critères de SOREMPs ont été validés par une technicienne du sommeil et par un médecin spécialiste du sommeil à un des deux centres de recherche avec une nuit de polysomnographie suivi du TILE. La somnolence diurne excessive a été validée par le participant au moment du recrutement. Tous participants contrôles sans troubles du sommeil ont été recrutés s'ils ne

remplissaient aucun des critères d'exclusion et s'ils ne présentaient pas de diagnostic de narcolepsie. Les critères d'exclusion de tous les deux patients et participants contrôles étaient les suivants :

- Avoir moins de 18 ans ou plus de 65 ans;
- Présenter un ou plusieurs autres troubles du sommeil (apnées du sommeil avec un index d'apnée-hypopnées ≥ 10 , trouble comportemental en sommeil paradoxal, syndrome des jambes sans repos, insomnie);
- Avoir travaillé pendant la nuit durant le dernier mois;
- Présenter un trouble psychiatrique majeur (p. ex., dépression, anxiété);
- Être atteint de graves blessures à la tête ou au cerveau (p. ex., encéphalopathie, cancer, problèmes neurologiques ou systémiques)
- Présenter une contre-indication à l'IRM (p. ex., implant métallique).

Toute consommation de substances contrôlant la somnolence des patients a été arrêtée au cours de l'étude, incluant les antidépresseurs qui ont été arrêtés une semaine avant le début de l'étude. La consommation d'huile CBD fut arrêtée 2 semaines avant le début de l'étude, car le CBD modifie l'activité neuronale (Babson et al, 2017). Les stimulants ont été arrêtés 2 jours avant la participation à l'étude, car leur demi-vie est très courte. Aucune caféine ou alcool ne fut consommé 24 heures avant le début de l'étude. Les participants ont donné leur consentement écrit et le maintien d'un consentement libre, éclairé et continu a été respecté.

Questionnaires d'auto-évaluation

Pour évaluer les symptômes reliés à l'hypersomnolence sans médication, des questionnaires d'auto-évaluation ont été administrés aux participants après la session d'imagerie. Ces questionnaires donnent une mesure subjective sur l'inertie de sommeil, la somnolence, la sévérité de l'hypersomnolence, et le degré d'anxiété et de dépression.

Le questionnaire d'inertie de sommeil ou « sleep inertia questionnaire » (SIQ) mesure avec 21 questions (échelle de 1 à 5) le sentiment et les comportements au réveil après une nuit de sommeil (Kanady & Harvey, 2015). Ce questionnaire cible le symptôme qui distingue l'HI de la narcolepsie et indique le niveau d'inertie de sommeil. Un score plus élevé dans le SIQ indique une plus grande inertie de sommeil. L'échelle de somnolence d'Epworth ou « Epworth sleepiness

scale » (ESS) est un questionnaire permettant d'indiquer le niveau de somnolence pendant le jour (Johns, 1991). Ce questionnaire est largement utilisé dans les études sur l'hypersomnolence. Il inclue 8 questions (échelle de 0 à 3) évaluant la probabilité de s'endormir lors de différentes situations. Un score élevé sur le questionnaire indique une somnolence excessive, un symptôme commun dans les trois troubles d'hypersomnolence centrale. L'index de sévérité de l'hypersomnolence ou « hypersomnia severity index » (HSI) est un questionnaire qui rassemble 9 questions (échelle de 0 à 4) sur l'impact des troubles d'hypersomnolence sur la vie quotidienne (Fernandez-Mendoza et al., 2021). Le HSI est un questionnaire spécifique aux patients atteints de troubles psychiatriques indiquant leur niveau d'hypersomnolence. Ce questionnaire permet de confirmer une hypersomnolence plus élevée chez les patients atteints de la NT1, NT2 et HI comparativement aux HC. L'échelle d'anxiété et de dépression en milieu hospitalier comprend 14 questions (échelle de 0 à 3), sept pour l'anxiété (HADS-A) et sept pour la dépression (HADS-D). Il est un questionnaire validé et largement utilisé pour évaluer le niveau de dépression et d'anxiété dans la population générale, mais aussi pour des patients atteints de troubles psychiatriques (Cosco et al., 2012). Puisque la narcolepsie est associée à plus de symptômes dépressifs et anxieux, les symptômes associés à ces troubles psychiatriques pourraient être associés à des changements dans la connectivité structurelle cérébrale.

Acquisition des données d'imagerie

Toutes les images ont été recueillies par un système d'IRM Siemens ou Phillips de 3T avec une antenne de tête à 32 canaux. Des images T1 et d'imagerie pondérée en diffusion ont été enregistrées au repos. Les paramètres pour la session d'imagerie ont été harmonisés entre les deux centres de recherche. Les paramètres d'acquisition de l'image T1 sont les suivants : 176 coupes en direction antérieure à postérieure; résolution spatiale = 1.0 x 1.0 x 1.0 mm; temps de répétition (TR) = 2400ms; temps d'écho (TE) = 2.17ms; angle d'acquisition = 8°; champ de vue (FOV) = 224 x 224 mm; durée ~ 10 min.

Les paramètres d'acquisition de l'image pondérée en diffusion sont les suivants : 66 coupes en direction postérieure à antérieure; TR = 2700ms (CRIUGM) ou 1000ms (AMS); TE = 7.2ms; angle d'acquisition = 90°; FOV = 110 x 110 mm; taille de voxel = 2 x 2 x 2 mm; durée ~ 5min. Les images pondérées en diffusion ont été prises dans 7, 29 et 64 directions selon des valeurs $b = 300$, 1000 et 2000 s/mm^2 respectivement. Les valeurs de b plus élevées indiquent une plus grande

amplitude et durée du gradient donnant ainsi une image plus pondérée en diffusion, mais avec plus de bruit. 2 images (CRIUGM) ou 1 image (AMS) non-pondérées $b=0$ s/mm² ont aussi été acquises pendant la séquence dans la direction postérieure à antérieure et aussi dans la direction antérieure à postérieure pour corriger la distorsion de l'imagerie à echo planar pendant le traitement des données.

Les images ont été examinées par un radiologiste pour évaluer si des atteintes cérébrales étaient présentes. Une participante a été exclue après la découverte d'un cancer par la radiologiste.

Traitement d'images pondérées en diffusion

Les données ont été converties du format DICOM (« Digital Imaging and Communications in Medicine ») au format NIFTI (« Neuroimaging Informatics Technology Initiative ») en suivant la structure BIDS (« Brain Imaging Data Structure »). Les logiciels utilisés pour le traitement des images nécessitent le format NIFTI, car ce format supporte mieux l'analyse des données d'IRM et est plus simple à utiliser (Li et al, 2016). Ensuite, les données ont été traitées avec le logiciel semi-automatisé FreeSurfer (FreeSurfer version 7.4.1) (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Le logiciel inclut des outils pouvant reconstruire une image tridimensionnelle du cerveau d'un individu pour obtenir une surface corticale bidimensionnelle. Plus précisément, les images ont été modélisées en détectant les limites entre les différents tissus du cerveau pour enlever le crâne et les méninges de l'analyse de données structurelles. Par la suite, le logiciel délimite la surface piale de la surface non-corticale et finalement la matière grise de la matière blanche. Ces transformations se font dans une espace stéréotaxique standard avec une correction de l'inhomogénéité du signal de l'image pour normaliser l'intensité de l'image.

Les données ont ensuite été prétraitées avec MRtrix3, un ensemble d'outils spécialisés dans l'analyse de matière blanche à partir d'images pondérées en diffusion (Tournier et al., 2019). La plus grande limitation du modèle tenseur de diffusion est qu'il ne peut montrer qu'une direction principale des fibres dans un voxel. Ceci est un problème quand 90% des voxels comprennent des fibres qui se croisent (Jeurissen et al., 2013) et que chaque faisceau contenu dans un voxel a une direction principale qui leur est propre. De plus, le modèle tenseur de diffusion ne tient pas compte des volumes partiels. Le logiciel Mrtrix3 a été développé afin d'obtenir des mesures qui pourraient mieux représenter les altérations de la matière blanche. Les étapes pour le pré-traitement sont basées sur la déconvolution sphérique contrainte (CSD) et le guide de Tahedl, 2020 : 1) Le bruit

est diminué en estimant le bruit dans l'image; 2) Les distorsions causées par le champ magnétique comme les « eddy currents » sont corrigés ; 3) La fonction de réponse pour les différents tissus (LCR, matière blanche et grise) est estimée; 4) La distribution de l'orientation des fibres, soit l'orientation des fibres dans chaque voxel selon les différentes fonctions de réponses estimées, est estimée corrigeant la présence de volumes partiels; 5) Les différences dans l'intensité globale sont normalisées; 6) La tractographie est contrainte anatomiquement pour augmenter la plausibilité des voies (« streamlines ») tracées. 6a) Pour établir où les faisceaux ne peuvent pas aboutir (par exemple dans le LCR), une image T1-haute résolution en quatre dimensions avec 5 différents types de tissus (matière grise corticale, matière grise sous-corticale, matière blanche, LCR et tissu pathologique) est créée et superposée afin d'être ajustée à l'image pondérée en diffusion. 3 participants ont été exclus des analyses, car le logiciel échouait dans la superposition des images probablement dû à une mauvaise qualité des images T1 ou de diffusion; 6b) Pour établir les points de départ (« seed ») des différentes voies, un masque des limites matière blanche-matière grise est créé. 6c) 10 millions de voies sont créées avec une tractographie probabiliste ; 7) Le tractogramme est filtré pour réduire le biais de surestimation des voies les plus longues par rapport aux plus courtes. En effet, si la voie est plus longue, il y a plus de chances que le logiciel l'identifie. En utilisant la distribution normalisée de l'orientation fibres de la matière blanche, le nombre de voies est filtré à 1 million de voies; 8) L'image de parcellisation est créée avec l'atlas de la Parcellisation multimodale du projet sur le connectome humain (HCP MMP 1.0, Glasser et al., 2016) qui inclut 360 régions corticales, et la segmentation de FreeSurfer qui inclut 19 régions sous-corticales; 9) Une matrice de connectivité structurelle représentant le nombre de voies entre chacune des régions corticales et sous-corticales est créée. La révision de la qualité des données a été faite en révisant chaque output créé pendant le pré-traitement des données.

Mesures de connectivité structurelle

La mesure de FA repose sur la diffusivité de l'eau dans différents axes selon la direction principale du faisceau, mais d'autres mesures, comme les mesures de connectivité structurelle, peuvent renseigner sur l'état du réseau de matière blanche. Les mesures de connectivité structurelle ont été calculées à partir de la Brain Connectivity Toolbox (Rubinov & Sporns, 2010) à l'aide du logiciel MATLAB_R2022b afin d'évaluer l'intégrité des réseaux dans le cerveau. Les mesures globales utilisées sont les suivantes :

- 1) Efficacité globale comme mesure d'intégration. L'efficacité globale représente l'inverse du chemin le plus court entre deux régions éloignées.
- 2) Efficacité locale comme mesure de ségrégation et joue un rôle similaire au coefficient de regroupement. L'efficacité locale calcule l'efficacité du réseau entre les premiers voisins d'un nœud i quand i est retiré (Latora & Marchiori, 2001).
- 3) Index de petit monde (SWI) est calculé comme étant (Efficacité locale/Efficacité globale)
- 4) Transitivité comme mesure de ségrégation additionnelle
- 5) Degré nodal global pour mesurer le nombre total de connexions cérébrales

De plus, le degré nodal moyen a été calculé pour chaque région et indique le nombre de régions connectées à un nœud i . Le nombre de connexions dans les matrices de connectivité a été converti en matrice binaire. Ainsi, cette matrice reflète la présence ou l'absence de connexion entre 2 régions. Plusieurs régions corticales ont été regroupées selon leur division corticale établie par l'atlas de HCP MMP 1.0, soit 14 régions pour refléter le précuneus (régions incluses selon Dadario & Sughrue, 2023), 10 pour le cortex pariétal inférieur 16 pour le cortex cingulaire antérieur et le PFCm, 13 pour le cortex cingulaire postérieur et 9 pour le cortex orbitofrontal. Ces regroupements permettent une meilleure comparaison aux autres études étudiant ces mêmes régions.

Les résultats de connectivité structurelle des deux sites ont été regroupés et analysés. Cependant, une différence significative dans toutes les mesures de connectivité au sein de tous les groupes était présente. Cette différence suggère que certains paramètres d'IRM prédéfinis entre les deux sites d'acquisition des données d'imagerie diffèrent et affecteraient l'analyse des images acquises, mais ces paramètres demeurent inconnus pour l'instant. Afin de ne pas biaiser les analyses de connectivité structurelle, seulement les participants du site d'Amsterdam ont été inclus dans l'analyse.

Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées via le logiciel statistique R (version 3.3.0). Respectant la normalité des résidus et l'homogénéité des variances, des ANOVA univariées suivies d'un t-test avec correction de Bonferroni ou des analyses de χ^2 ont été utilisés afin de comparer et d'observer s'il existe des différences entre les HC, HI, NT1 et NT2 pour les variables de l'âge, du sexe, des scores aux questionnaires d'auto-évaluation, ainsi que pour les mesures de

connectivité. Le test Kruskal-Wallis suivi du Dunn's test avec correction de Bonferroni ont été utilisés si les données ne sont pas distribuées normalement. Les régressions multiples entre l'efficacité globale et les variables cliniques ont été calculées en contrôlant pour l'âge et permettent d'évaluer la puissance de l'association entre les deux variables. Dans tous les cas, un seuil de $p < 0,05$ a été choisi pour démontrer une différence significative entre les groupes.

RÉSULTATS

Variabiles démographiques et cliniques

Les variables démographiques et cliniques des 4 groupes de participants (HC, HI, NT1 et NT2) sont présentées dans le **Tableau 1**. L'âge médian des participants (n=51) est $31,37 \pm 10,5$ ans et 56,8% des participants sont des femmes. L'âge ($F=1,503$, $p=0,682$) et la répartition homme/femme ne différaient pas significativement entre les groupes, ($\chi^2=2,51$, $p=0,473$). Les scores aux questionnaires étaient significativement différents entre les groupes, soit l'ESS ($F=23,04$, $p < 0,0001$), le SIQ ($F=24,50$, $p < 0,0001$), le HSI ($F=18,28$, $p < 0,0001$), le HADS-A ($F=11,45$, $p=0,01$) et le HADS-D ($F=11,43$, $p=0,01$). Plus précisément, les scores aux questionnaires d'ESS, SIQ et HSI des patients atteints de la NT1, NT2 et l'HI étaient tous significativement plus élevés que les scores des HC. Le niveau d'anxiété selon le HADS était significativement plus élevé chez les participants atteints d'HI que le groupe HC ($Z= -2,77$, $p=0,04$) et NT2 ($Z= -0,35$, $p=0,037$). Les niveaux de dépression étaient plus élevés chez les groupes NT1 ($Z= -2,81$, $p=0,008$) et HI ($Z= -3,22$, $p=0,03$) comparativement au groupe HC. La durée symptomatique des troubles de la HI, NT1 ou NT2 n'était pas significativement différente entre les groupes ($F=0,154$, $p=0,926$).

Mesures de connectivité

La mesure d'intégration, l'efficacité globale, est la seule des mesures de connectivité présentant des différences significatives entre les groupes ($F=3,423$, $p=0,025$, voir **Tableau 2**). La seule différence se retrouve chez les patients HI où l'efficacité globale était plus élevée chez les patients atteints d'HI que le groupe HC ($t= -3,12$, $p=0,018$) illustré dans la **Figure 6**). Aucune des autres mesures de connectivité globale n'ont démontré des différences entre les groupes (**Figure Supplémentaire 1**). L'intégration serait donc plus efficace chez le groupe HI que le groupe HC, et le réseau de connectivité structurelle d'un point de vue global ne serait pas affecté dans les groupes NT1 et NT2 en comparant au groupe HC.

Tableau 1. Les variables démographiques et cliniques pour les participants HC, HI, NT1 et NT2

	Groupes				<i>F</i>	<i>p</i>	Comparaisons <i>post-hoc</i>					
	HC (n=8)	HI (n=14)	NT1 (n=15)	NT2 (n=14)			HC- HI	HC- NT1	HC- NT2	HI- NT1	HI- NT2	NT1- NT2
Âge (SD)	26.9 (7.2)	32.0 (12.1)	31.5 (8.6)	33.2 (12.1)	1.503	0.682	--	--	--	--	--	--
Sexe (femme/homme)	3/5	8/6	8/7	10/4	2.51	0.473	--	--	--	--	--	--
ESS (/24) (SD)	3.8 (2.2)	13.8 (4.7)	16.9 (2.8)	14.6 (4.6)	23.04	<0.0001	0.034	<0.0001	0.013	0.118	1.00	0.29
SIQ (/105) (SD)	36.3 (7.0)	71.4 (10.0)	59.8 (13.1)	55.0 (14.8)	24.50	<0.0001	<0.0001	<0.001	0.006	0.08	0.005	1.00
HSI (/36) (SD)	3.8 (1.7)	16.6 (6.7)	17.9 (5.5)	15.5 (7.9)	18.28	<0.0001	0.003	<0.001	0.005	1.00	1.00	1.00
HADS-A (/21) (SD)	2.3 (1.9)	6.4 (3.5)	5.3 (3.3)	3.2 (3.1)	11.45	0.01	0.04	0.321	1.00	1.00	0.037	0.404
HADS-D (/21) (SD)	0.9 (1.0)	4.5 (3.3)	5.2 (4.0)	3.9 (3.9)	11.43	0.01	0.03	0.008	0.225	1.00	1.00	1.00
Durée symptomatique (# d'années)	--	16.2 (11.3)	14.2 (9.8)	14.6 (10.9)	0.154	0.926	--	--	--	--	--	--

HC Sujets contrôles, *HI* Hypersomnie idiopathique, *NT1* Narcolepsie de type 1, *NT2* Narcolepsie de type 2, *SD* écart-type, *ESS* Échelle de somnolence d'Epworth, *SIQ* Questionnaire d'inertie de sommeil, *HSI* index de sévérité d'hypersomnolence, *HADS* L'échelle d'anxiété de de dépression en milieu hospitalier (*HADS-A* pour anxiété et *HADS-D* pour dépression). Les écritures en gras et en italiques démontrent des valeurs significatives lorsque $p < 0,05$.

Tableau 2. Les mesures de connectivité structurelle globale pour les participants HC, HI, NT1 et NT2

	Groupes				<i>F</i>	<i>p</i>	Comparaisons <i>post-hoc</i>					
	HC (n=8)	HI (n=14)	NT1 (n=15)	NT2 (n=14)			HC- HI	HC- NT1	HC- NT2	HI- NT1	HI- NT2	NT1- NT2
Efficacité globale (SD)	0.056 (0.01)	0.067 (0.01)	0.063 (0.01)	0.065 (0.01)	3.423	0.025	0.018	0.383	0.864	0.110	1.00	1.00
Efficacité locale (SD)	0.007 (0.003)	0.008 (0.004)	0.006 (0.002)	0.007 (0.002)	2.828	0.419	--	--	--	--	--	--
SWI (SD)	0.134 (0.06)	0.123 (0.06)	0.102 (0.04)	0.111 (0.03)	2.734	0.434	--	--	--	--	--	--
Transitivité (SD)	0.003 (0.001)	0.003 (0.001)	0.003 (0.001)	0.003 (0.001)	2.774	0.428	--	--	--	--	--	--
Degré global (SD)	19 547 (3 003)	20 155 (2 033)	19 788 (1 171)	19 929 (1 500)	1.735	0.629	--	--	--	--	--	--

HC Sujets contrôles, *HI* Hypersomnie idiopathique, *NT1* Narcolepsie de type 1, *NT2* Narcolepsie de type 2, *SD* écart-type, *SWI* Index de petit monde. Les écritures en gras et en italiques démontrent des valeurs significatives lorsque $p < 0,05$.

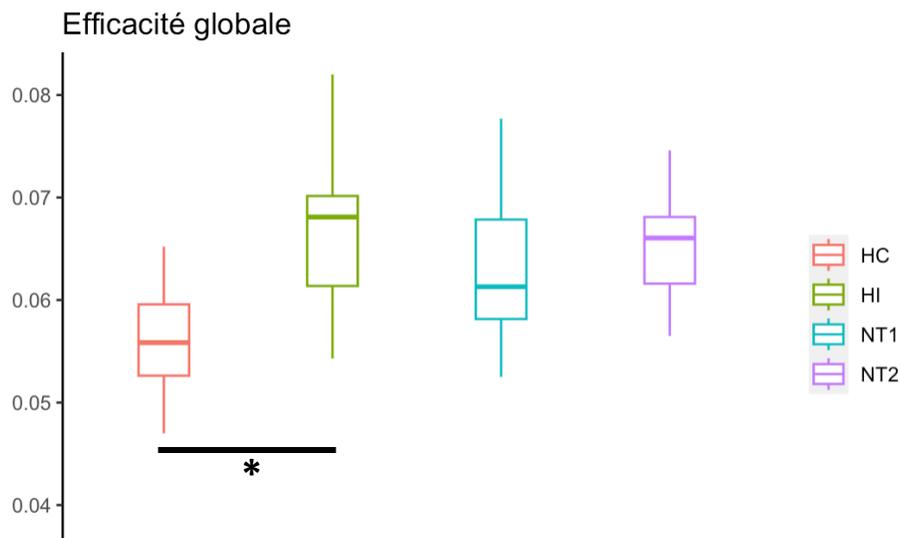


Figure 6. Différences dans l'efficacité globale entre les HC, HI, NT1 et NT2

L'étoile désigne une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes. *HC* Sujets contrôles (en saumon), *HI* Hypersomnie idiopathique (en vert), *NT1* Narcolepsie de type 1 (en turquoise), *NT2* Narcolepsie de type 2 (en mauve).

De plus, le degré nodal du précuneus, cortex pariétal inférieur, cingulaire antérieur/PFCm, cingulaire postérieur, orbitofrontal, à l'hippocampe, à l'amygdale et au thalamus ne différait pas entre les groupes selon le **Tableau 3**. Ainsi le nombre de connexions ne diffèrent pas, autant au niveau cortical qu'au niveau sous-cortical. Finalement, puisque l'efficacité globale était significativement différente chez le groupe HI par rapport au groupe contrôle, l'efficacité globale pourrait être associée aux symptômes présents chez ce type de patient. Ainsi, des régressions multiples entre les variables démographiques et l'efficacité globale ont été analysées pour chaque groupe en contrôlant pour l'âge (**Tableau 4**). Aucune association entre l'efficacité globale et les variables cliniques n'était présente pour le groupe HI. Cependant, l'efficacité globale était significativement associée aux scores du ESS ($t= 2,410$, $p= 0,035$) et HSI ($t= 2,429$, $p= 0,034$) chez les participants atteints de la NT2. Aucune association entre l'efficacité globale et les variables cliniques n'était présente dans les autres groupes. En résumé, le groupe HI se caractériserait par une efficacité globale plus élevée que le groupe HC et le groupe NT2 se caractériserait par une relation entre l'efficacité globale et les symptômes de somnolence et d'hypersomnolence éprouvés par les patients.

Tableau 3. Mesures de degré nodal dans les régions corticales et sous-corticales pour les participants HC, HI, NT1 et NT2

Région	Hémisphère	Degré nodal moyen (SD)				F	p
		HC	HI	NT1	NT2		
Cortex pariétal inférieur	Gauche	60.04 (9.9)	65 (6.8)	60.66 (7.1)	65.18 (10.3)	1.268	0.296
	Droit	55.29 (8)	59.7 (7)	56.63 (9)	59.44 (9.7)	2.59	0.46
Cortex cingulaire postérieur	Gauche	59.32 (9.3)	61.20 (8.2)	60.66 (6.2)	59.34 (8.2)	0.183	0.908
	Droit	59.93 (6.6)	63.26 (8.7)	62.18 (5.8)	62.99 (7.5)	0.406	0.75
Cortex cingulaire antérieur et PFCm	Gauche	45.74 (6.9)	48.63 (8.2)	47.50 (4.3)	50.58 (4.6)	5.641	0.130
	Droit	46.77 (7.8)	49.55 (8.7)	47.00 (4.2)	50.39 (4.9)	4.692	0.196
Cortex orbitofrontal	Gauche	37.60 (6.3)	43.63 (8.2)	39.98 (5.5)	41.27 (5.7)	1.633	0.194
	Droit	36.82 (10.0)	44.83 (9.0)	40.55 (8.2)	42.85 (7.6)	6.130	0.105
Précuneus	Gauche	58.54 (9.7)	59.32 (10.0)	57.97 (5.7)	57.91 (8.1)	0.343	0.951
	Droit	55.8 (7.6)	59.08 (8.7)	57.1 (5.3)	57.7 (6.1)	0.43	0.732
Amygdale	Gauche	59.88 (29.8)	48.57 (6.5)	48.40 (7.8)	44.71 (9.4)	7.073	0.07
	Droit	63.38 (38.1)	51.21 (11.4)	51.33 (9.9)	49.14 (10.8)	1.864	0.601
Hippocampe	Gauche	134.75 (45.74)	130.29 (21.7)	127.53 (18.1)	131.71 (13.9)	0.167	0.918
	Droit	140.38 (33.4)	140.36 (18.9)	134.53 (14.2)	137.43 (9.1)	4.45	0.217
Thalamus	Gauche	154.63 (74.1)	136.71 (27.2)	136.33 (17.8)	138.14 (19.4)	0.301	0.960
	Droit	145.88 (70.9)	130.79 (19.9)	132.20 (10.5)	132.50 (13.5)	0.312	0.958

HC Sujets contrôles, HI Hypersomnie idiopathique, NT1 Narcolepsie de type 1, NT2 Narcolepsie de type 2, SD écart-type, PFCm Cortex préfrontal médian.

Tableau 4. Régressions multiples entre l'efficacité globale et les variables cliniques des groupes HC, HI, NT1 et NT2 en contrôlant pour l'âge

	Coefficient (Erreur standard)				t				p			
	HC	HI	NT1	NT2	HC	HI	NT1	NT2	HC	HI	NT1	NT2
Efficacité globale												
ESS	-0.003 (0.002)	-0.0002 (0.0003)	-0.00007 (0.001)	0.0007 (0.0003)	-1.359	-0.636	-0.069	2.410	0.232	0.537	0.946	0.035
SIQ	-0.0002 (0.0007)	0.00006 (0.0002)	-0.0002 (0.0002)	0.0001 (0.0001)	-0.253	0.374	-0.932	0.658	0.810	0.716	0.370	0.524
HSI	0.001 (0.003)	0.00004 (0.0003)	-0.0003 (0.0005)	0.0005 (0.0002)	0.347	0.148	-0.605	2.429	0.743	0.885	0.557	0.034
HADS_A	0.001 (0.003)	0.0004 (0.0006)	-0.0004 (0.0007)	0.0008 (0.0006)	0.523	0.750	-0.606	1.377	0.623	0.469	0.556	0.196
HADS_D	0.007 (0.006)	-0.0008 (0.0005)	-0.0007 (0.0005)	0.0001 (0.0004)	1.278	-1.700	-1.372	0.288	0.257	0.117	0.195	0.778
Durée symptomatique	--	0.00006 (0.0002)	0.0005 (0.0004)	0.00003 (0.0002)	--	0.257	1.361	0.130	--	0.802	0.198	0.899

HC Sujets contrôles, *HI* Hypersomnie idiopathique, *NT1* Narcolepsie de type 1, *NT2* Narcolepsie de type 2, *SD* écart-type, *ESS* Échelle de somnolence d'Epworth, *SIQ* Questionnaire d'inertie de sommeil, *HSI* index de sévérité d'hypersomnolence, *HADS* L'échelle d'anxiété de de dépression en milieu hospitalier (*HADS-A* pour anxiété et *HADS-D* pour dépression). Les écritures en gras et en italiques démontrent des valeurs significatives lorsque $p < 0,05$.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Cette étude est la première à évaluer la connectivité structurelle dans les trois types d'hypersomnolence. Une distribution de l'orientation des fibres a été appliquée et les mesures de connectivité structurelle ont été comparées entre les groupes. La comparaison de ces mesures permet de détecter la présence potentielle de dysfonction cognitive ou d'anormalités dans la connectivité structurelle des troubles d'hypersomnolence (Sporns et al., 2004; Rubinov & Sporns, 2010). Cependant, la connectivité structurelle combinée avec l'imagerie pondérée en diffusion a rarement été étudiée pour évaluer la topologie des réseaux de matière blanche dans les troubles d'hypersomnolence centrale. Plusieurs études d'imagerie en tenseur de diffusion indiquent que la matière blanche serait affectée dans la pathologie (Gool et al., 2020). Ainsi, étudier la connectivité structurelle des réseaux de matière blanche est une autre méthode pouvant supporter les résultats trouvés jusqu'à présent.

Les patients ont tous rapporté un niveau de somnolence, d'inertie du sommeil et d'hypersomnolence plus élevé que les contrôles. Seulement le groupe HI a rapporté un niveau de dépression plus élevé, et seulement les groupes HI et NT1 a rapporté un niveau plus élevé d'anxiété par rapport aux contrôles (**Tableau 1**). Ces résultats sont conformes à la symptomatologie de la NT1, NT2 et HI. En termes de connectivité, peu de différences dans la connectivité anatomique globale ont été observées entre les trois types d'hypersomnolence et les sujets contrôles (**Tableau 2**). Les groupes NT1 et NT2 n'ont démontré aucune différence dans l'intégration (efficacité globale) ni dans la ségrégation (efficacité locale, transitivité) ni dans le nombre de connexions cérébrales (degré nodal global) par rapport au groupe HC. Ceci est contraire aux études de Chen et al. (2023) et Ni et al. (2022) qui ont démontré une diminution de l'efficacité globale dans la NT1 et NT2 en comparaison au groupe contrôle. De plus, aucune différence n'a été observée dans le degré nodal, soit le nombre de régions connectées aux aires impliquées dans le réseau limbique ou dans la voie hypothalamus-thalamus-orbitofrontal (**Tableau 3**), entre les trois types d'hypersomnolence et les sujets contrôles. L'étude de Chen et al. (2023) a aussi évalué le degré nodal et a identifié une baisse de connectivité dans certaines régions chez le groupe de narcoleptiques. À noter cependant que les auteurs de cette étude ne discutent pas ces résultats et avaient un échantillon de narcoleptiques très varié, incluant des NT1 et NT2 avec un trouble du sommeil paradoxal. Plusieurs différences significatives dans les mesures d'imagerie en tenseur de

diffusion, comme la FA, démontrent une altération dans les fibres de matière blanche dans des régions ciblées des patients narcoleptiques comparativement aux contrôles (Gool et al., 2019; Nakamura et al., 2013; Park et al., 2016; Park et al., 2019; Scherfler et al., 2012; Tezer et al., 2018). Ces études contenaient minimum 30 participants par groupe et fournissent une meilleure puissance statistique que notre étude dont les groupes varient entre 8 et 15 participants. Plus spécifiquement, seulement 8 contrôles contenant une grande variabilité dans leurs mesures de connectivité sont inclus dans notre étude. Ces facteurs complexifient l'objectif principal, soit d'observer s'il existe des différences dans les mesures de connectivité globale entre le groupe NT1 et NT2 par rapport au groupe HC. Les études futures devraient se concentrer à augmenter la taille de l'échantillon afin de donner une meilleure puissance statistique.

Toutefois, il faut considérer que l'absence de différence entre les narcoleptiques et les contrôles n'est pas nécessairement due à la petite taille de l'échantillon. Premièrement, il est possible que l'algorithme de traitement des images pondérées en diffusion soit trop strict dans sa façon de créer les « streamlines » et ses frontières et omettraient de tracer certaines « streamlines ». Les études de connectivité structurelle dans la narcolepsie faites à présent utilisaient un modèle tenseur de diffusion, ce qui implique un traitement de données trop flexible. Par exemple, la présence de d'autres faisceaux se retrouvant dans le même voxel que des faisceaux de la voie hypothalamus-thalamus-orbitofrontal peut biaiser les mesures de connectivité et surestimer la présence d'altérations quand il y en n'a pas (Jeurissen et al., 2013). Troisièmement, aucune étude ne démontre d'un point de vue neurobiologique que les fibres d'axones sont affectées dans la pathologie. Une étude récente non-publiée a tenté d'observer l'état de la myéline et le nombre de connexions dans des cerveaux post-mortem de patients atteints de la NT1 (de Brouwer, 2021). À l'exception de dommages axonaux et une réduction dans le nombre d'axones reliés à la substance noire, aucune différence n'a été observée dans le cervelet, le corps calleux/gyrus cingulaire ou le cortex cingulaire, ni dans le nombre total d'axones. En résumé, l'absence de différence observée dans notre étude dans le nombre de connexions aux régions reliées à la pathologie de la narcolepsie remet en question la présence d'altérations dans la matière blanche chez ces patients.

Pour le groupe HI, nous avons observé une différence significative dans l'efficacité globale du groupe HI comparativement au groupe HC (**Figure 1**). L'efficacité globale est définie comme étant l'inverse du plus petit chemin reliant une région à une autre, ce qui signifie que les faisceaux relient moins de régions pour se rendre à leur région cible. Ceci est le premier résultat d'imagerie

pondérée en diffusion qui démontre une différence dans la connectivité structurelle cérébrale renseignant sur la capacité d'intégrer l'information chez les patients atteints d'HI comparativement à des contrôles. De nombreuses hypothèses peuvent être émises pour expliquer ce résultat. La première hypothèse est que l'inertie de sommeil serait associée à une efficacité globale plus élevée dans l'HI. Cette différence est propre à l'HI et n'est pas présente dans la narcolepsie. Parallèlement, l'inertie de sommeil élevée est un des symptômes qui démarque l'HI de la narcolepsie. L'inertie de sommeil était en effet plus élevée dans le groupe HI en comparaison aux groupes narcoleptiques, bien que la différence avec le groupe NT1 n'était pas statistiquement significative (**Tableau 1**). Hélas, cette hypothèse est peu probable quand on l'applique au concept d'intégration. En effet, une étude a démontré que l'inertie de sommeil est associée à une intégration moins élevée et un plus petit index de petit monde dans la fréquence delta, favorisant les connexions à longue distance (Hilditch et al., 2023). Infirmant aussi l'hypothèse, l'inertie de sommeil ne semble pas être associée à l'efficacité globale selon nos résultats (**Tableau 4**). Une autre possibilité pourrait être la présence d'une augmentation de la vitesse de traitement de l'information dans le DMN. Selon les études de neuroimagerie précédentes, l'épaisseur corticale du cortex PFm et celle du précuneus est corrélée positivement chez les patients atteints d'HI (Pomares et al., 2019). Cette corrélation de l'épaisseur corticale peut potentiellement être une conséquence d'une communication plus élevée entre ces deux régions dans la pathologie afin de favoriser des échanges plus efficaces. Ceci pourrait augmenter légèrement l'efficacité globale. Or, nous avons trouvé aucune différence dans le nombre de régions connectées au précuneus ou au cortex cingulaire antérieur/PFm ou au cortex pariétal inférieur chez le groupe HI. En regardant les cartes topographiques cérébrales démontrant la différence du nombre moyen de connexions des régions corticales entre le groupe HC et les différents types de trouble d'hypersomnolence, le groupe HI ne diffère pas significativement du groupe HC (**Figure Supplémentaire 2**). D'un point de vue neurobiologique, l'augmentation de la transmission GABAergique précédemment étudiée chez l'HI (Rye et al., 2012) pourrait expliquer les résultats quant à l'efficacité globale. En effet, le système GABAergique en majorité agit comme interneurons et contrôle activement l'activité des neurones excitateurs. Leur inhibition doit être fidèle et rapide pour ne pas causer un déséquilibre dans l'activité des réseaux neuronaux. Une augmentation dans la liaison de GABA-A à son récepteur pourrait être associée à une intégration plus élevée dans l'HI. L'augmentation de la transmission GABAergique favoriserait l'intégration d'information qui est pertinente en diminuant celle qui ne l'est pas, une théorie largement

supportée dans les aires du cortex visuel (Sandberg et al., 2014). Le GABA pourrait contribuer à résister contre le brouillard du cerveau (« brain fog »), un symptôme commun de l'HI qui inclut des problèmes d'attention soutenue présents chez 55% des patients atteints de l'HI (Trotti, 2017; Trotti et Arnulf, 2021). Selon nos résultats, l'efficacité globale n'est pas associée à la somnolence, indiquant que les problèmes d'attention dans l'HI ne sont probablement pas secondaires à la somnolence (Thomann et al., 2014). L'augmentation de l'efficacité globale serait donc spécifique à l'HI et serait causée par l'augmentation du GABA pour améliorer les difficultés d'attention soutenue sur de longues périodes (Ramm et al., 2019). Des données de spectroscopie par résonance magnétique du GABA ont aussi été acquises dans le cadre du projet multimodal. La spectroscopie par résonance magnétique évalue la concentration cérébrale de GABA et pourrait permettre de tester l'hypothèse de la contribution du GABA dans l'HI. Étant donné que notre étude est la première à évaluer la connectivité structurelle dans l'HI, l'augmentation de l'efficacité globale observée chez les patients HI devrait être répliquée dans des études futures.

L'efficacité globale ne serait pas associée aux différentes variables cliniques chez les patients atteints d'HI, de NT1 ni dans la population générale ne souffrant pas de trouble du sommeil. Contrôlant pour l'âge, l'efficacité globale serait associée aux scores du ESS et HSI chez les patients atteints de la NT2 (**Tableau 4**). Plus précisément, les faisceaux passent par moins de régions pour se rendre à sa région cible et transmettraient l'information de manière plus efficace quand les échelles de somnolence et d'hypersomnolence sont plus élevés. Cette association peut relever du fait que les patients atteints de la NT2 tentent d'intégrer l'information le plus rapidement possible pour demeurer attentif et combattre le besoin de s'endormir. Cependant, cette compensation pourrait s'estomper avec le temps. Le patient atteint de la NT2 compenserait au maximum de ses habiletés, et au fil du temps perdrait cette capacité à compenser, progressant à des symptômes plus sévères, similaires à la NT1. Dans certains cas, les patients atteints de narcolepsie sans cataplexie (NT2) peuvent aussi avoir une perte de neurones orexinergiques les classifiant NT1 selon l'ICSD-3. Cette association entre l'hypersomnolence et l'efficacité globale pourrait être présente chez des NT1 sans cataplexie (considérés comme étant des NT2 dans notre étude). Le taux d'orexine n'a pas été évaluée dans le cadre de notre étude, donc les NT1 sans cataplexie n'ont pas pu être confirmés. Cette corrélation n'a pas été observée chez les groupes HC, NT1 et HI. Le groupe HC n'a pas d'hypersomnolence et donc ne requerrait pas un tel mécanisme compensatoire. Les groupes NT1 et HI ne seraient pas en mesure de compenser de manière efficace

leur niveau d'efficacité globale selon le niveau d'hypersomnolence individuel. Cependant, les patients atteints de NT2 auraient la capacité de compenser en ajustant leur niveau d'efficacité globale proportionnellement au niveau d'hypersomnolence.

Mise à part la petite taille d'échantillon, il y a quelques limitations dans notre étude. D'abord, la conversion du nombre de connexions en absence/présence de connexion (qui est obligatoire dans les fonctions de la Brain Connectivity Toolbox) rend l'analyse imprécise. En effet, la distinction entre une connexion faible ou élevée entre deux régions n'est pas tenue compte. Les études futures devraient se concentrer sur le nombre de connexions entre les régions corticales et sous-corticales afin d'obtenir un gradient de la force de connectivité. De plus, plusieurs différentes boîtes à outils ont été créées et sont utilisées pour calculer les mesures d'intégration et de ségrégation. Afin de déterminer si les résultats entre les études de connectivité peuvent être comparés, une étude validant les boîtes à outils de connectivité les plus utilisées serait nécessaire. Une autre limitation est l'absence de ponctions lombaires faites auprès des participants afin de déterminer leur taux d'orexine dans le LCR. Ces données pourraient mieux catégoriser la NT1 et la NT2 selon les critères diagnostiques de l'ICSD-3 et déterminer si les taux seraient liés aux mesures de connectivité. Aucune étude, à ma connaissance, n'a regardé cette association. Par ailleurs, une des forces de l'étude est que les mesures de connectivité ne sont pas dérivées de l'imagerie en tenseur de diffusion et incluent plus de régions contenant des volumes partiels. Les critères rigoureux de diagnostic ont aussi permis en premier lieu de bien différencier les trois troubles d'hypersomnolence centrale et en deuxième lieu de limiter l'inclusion de patients avec des troubles de sommeil additionnels qui pourrait influencer les résultats.

En conclusion, l'étude fournit des pistes afin de mieux comprendre la connectivité structurelle et la pathologie des troubles d'hypersomnolence, indiquant une intégration plus élevée dans l'HI et une association entre l'intégration et les niveaux de somnolence et d'hypersomnolence dans la NT2. Selon les hypothèses posées initialement, l'absence de différences entre le groupe NT1 et le groupe contrôle était inattendu. En effet, la narcolepsie ne démontre aucune différence dans les mesures de connectivité structurelle par rapport aux contrôles. Le peu de différences obtenues dans les mesures de connectivité structurelle serait attribuée au faible nombre de participants inclus dans l'analyse. La littérature sur les troubles d'hypersomnolence centrale favorise couramment l'étude de la narcolepsie au détriment de l'HI. Ceci est la première étude évaluant la connectivité structurelle dans l'HI et utilisant un modèle d'imagerie pondérée qui inclut

une représentation adéquate de différents faisceaux pouvant se croiser au sein d'un même voxel. Cette étude démontre un patron de connectivité structurelle spécifique aux patients atteints d'HI et de NT2 où seulement la mesure de connectivité de l'intégration semble être impliquée. D'une part, l'intégration plus élevée dans le groupe HI en comparaison au groupe contrôle pourrait démontrer un mécanisme compensatoire relié à une transmission GABAergique plus élevée diminuant les problèmes d'attention fréquents chez ce type de patient. D'une autre part, le groupe NT2 pourrait avoir la capacité d'ajuster son niveau d'efficacité globale proportionnellement au niveau d'hypersomnolence. Des études futures devraient évaluer ces patrons de connectivité structurelle dans un plus grand échantillon de patients atteints de trouble d'hypersomnolence centrale et évaluer la concentration de GABA afin de déterminer son implication dans la connectivité structurelle de l'HI.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ahmed, S. S., Schur, P. H., MacDonald, N. E. et Steinman, L. (2014, May). Narcolepsy, 2009 A (H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: what is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants. *J Autoimmun*, 50, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.033>
- American Association of Sleep of Medicine (2014). International classification of sleep disorders—third edition (ICSD-3). *AASM Resour Libr*, 281, 2313.
- Anaclet, C., De Luca, R., Venner, A., Malyshevskaya, O., Lazarus, M., Arrigoni, E. et Fuller, P. M. (2018, May 30). Genetic Activation, Inactivation, and Deletion Reveal a Limited And Nuanced Role for Somatostatin-Containing Basal Forebrain Neurons in Behavioral State Control. *J Neurosci*, 38(22), 5168-5181. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2955-17.2018>
- Anaclet, C., Ferrari, L., Arrigoni, E., Bass, C. E., Saper, C. B., Lu, J. et Fuller, P. M. (2014, Sep). The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center. *Nat Neurosci*, 17(9), 1217-1224. <https://doi.org/10.1038/nn.3789>
- Babson, K. A., Sottile, J. et Morabito, D. (2017, Apr). Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Curr Psychiatry Rep*, 19(4), 23. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0775-9>
- Baliyan, V., Das, C. J., Sharma, R. et Gupta, A. K. (2016, Sep 28). Diffusion weighted imaging: Technique and applications. *World J Radiol*, 8(9), 785-798. <https://doi.org/10.4329/wjr.v8.i9.785>
- Barateau, L., Lopez, R., Chenini, S., Rassu, A. L., Scholz, S., Lotierzo, M., Cristol, J. P., Jaussent, I. et Dauvilliers, Y. (2020, Nov 24). Association of CSF orexin-A levels and nocturnal sleep stability in patients with hypersomnolence. *Neurology*, 95(21), e2900-e2911. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010743>
- Basser, P. J., Mattiello, J. et LeBihan, D. (1994, Jan). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*, 66(1), 259-267. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(94\)80775-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80775-1)
- Bassett, D. S. et Bullmore, E. (2006, Dec). Small-world brain networks. *Neuroscientist*, 12(6), 512-523. <https://doi.org/10.1177/1073858406293182>
- Bassetti, C. L. A., Adamantidis, A., Burdakov, D., Han, F., Gay, S., Kallweit, U., Khatami, R., Koning, F., Kornum, B. R., Lammers, G. J., Liblau, R. S., Luppi, P. H., Mayer, G., Pollmacher, T., Sakurai, T., Sallusto, F., Scammell, T. E., Tafti, M. et Dauvilliers, Y. (2019, Sep). Narcolepsy - clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*, 15(9), 519-539. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0226-9>
- Bassetti, C. L. A., Kallweit, U., Vignatelli, L., Plazzi, G., Lecendreux, M., Baldin, E., Dolenc-Groselj, L., Jennum, P., Khatami, R., Manconi, M., Mayer, G., Partinen, M., Pollmacher, T., Reading, P., Santamaria, J., Sonka, K., Dauvilliers, Y. et Lammers, G. J. (2021, Sep). European guideline and

- expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol*, 28(9), 2815-2830. <https://doi.org/10.1111/ene.14888>
- Billiard, M. et Sonka, K. (2022). Idiopathic Hypersomnia: Historical Account, Critical Review of Current Tests and Criteria, Diagnostic Evaluation in the Absence of Biological Markers and Robust Electrophysiological Diagnostic Criteria. *Nat Sci Sleep*, 14, 311-322. <https://doi.org/10.2147/NSS.S266090>
- Blattner, M. et Maski, K. (2023, Aug 1). Central Disorders of Hypersomnolence. *Continuum (Minneapolis)*, 29(4), 1045-1070. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001265>
- Boissard, R., Gervasoni, D., Schmidt, M. H., Barbagli, B., Fort, P. et Luppi, P. H. (2002, Nov). The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study. *Eur J Neurosci*, 16(10), 1959-1973. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02257.x>
- Boucetta, S., Cisse, Y., Mainville, L., Morales, M. et Jones, B. E. (2014, Mar 26). Discharge profiles across the sleep-waking cycle of identified cholinergic, GABAergic, and glutamatergic neurons in the pontomesencephalic tegmentum of the rat. *J Neurosci*, 34(13), 4708-4727. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2617-13.2014>
- Brown, R. E. et McKenna, J. T. (2015). Turning a Negative into a Positive: Ascending GABAergic Control of Cortical Activation and Arousal. *Front Neurol*, 6, 135. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00135>
- Buskova, J., Vaneckova, M., Sonka, K., Seidl, Z. et Nevsimalova, S. (2006, Dec). Reduced hypothalamic gray matter in narcolepsy with cataplexy. *Neuro Endocrinol Lett*, 27(6), 769-772. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17187022>
- Capittini, C., De Silvestri, A., Terzaghi, M., Scotti, V., Rebuffi, C., Pasi, A., Manni, R., Martinetti, M. et Tinelli, C. (2018, Dec). Correlation between HLA-DQB1*06:02 and narcolepsy with and without cataplexy: approving a safe and sensitive genetic test in four major ethnic groups. A systematic meta-analysis. *Sleep Med*, 52, 150-157. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.08.024>
- Carley, D. W. et Farabi, S. S. (2016, Feb). Physiology of Sleep. *Diabetes Spectr*, 29(1), 5-9. <https://doi.org/10.2337/diaspect.29.1.5>
- Chase, M. H. (2013, Aug). Motor control during sleep and wakefulness: clarifying controversies and resolving paradoxes. *Sleep Med Rev*, 17(4), 299-312. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.09.003>
- Chatburn, A., Lushington, K. et Kohler, M. J. (2014, Nov). Complex associative memory processing and sleep: a systematic review and meta-analysis of behavioural evidence and underlying EEG mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*, 47, 646-655. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.10.018>

- Cosco, T. D., Doyle, F., Ward, M. et McGee, H. (2012, Mar). Latent structure of the Hospital Anxiety And Depression Scale: a 10-year systematic review. *J Psychosom Res*, 72(3), 180-184. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.06.008>
- Dadario, N. B. et Sughrue, M. E. (2023, Sep 1). The functional role of the precuneus. *Brain*, 146(9), 3598-3607. <https://doi.org/10.1093/brain/awad181>
- Dauvilliers, Y., Arnulf, I., Foldvary-Schaefer, N., Morse, A. M., Sonka, K., Thorpy, M. J., Mignot, E., Chandler, P., Parvataneni, R., Black, J., Sterkel, A., Chen, D., Skobieranda, F. et Bogan, R. K. (2022, Jan). Safety and efficacy of lower-sodium oxybate in adults with idiopathic hypersomnia: a phase 3, placebo-controlled, double-blind, randomised withdrawal study. *Lancet Neurol*, 21(1), 53-65. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00368-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00368-9)
- Dauvilliers, Y., Arnulf, I. et Mignot, E. (2007, Feb 10). Narcolepsy with cataplexy. *Lancet*, 369(9560), 499-511. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60237-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60237-2)
- Dauvilliers, Y., Evangelista, E., de Verbizier, D., Barateau, L. et Peigneux, P. (2017). [18F]Fludeoxyglucose-Positron Emission Tomography Evidence for Cerebral Hypermetabolism in the Awake State in Narcolepsy and Idiopathic Hypersomnia. *Front Neurol*, 8, 350. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00350>
- Dauvilliers, Y., Evangelista, E., Lopez, R., Barateau, L., Jaussent, I., Cens, T., Rousset, M. et Charnet, P. (2016, Aug). Absence of gamma-aminobutyric acid-a receptor potentiation in central hypersomnolence disorders. *Ann Neurol*, 80(2), 259-268. <https://doi.org/10.1002/ana.24710>
- Dauvilliers, Y., Paquereau, J., Bastuji, H., Drouot, X., Weil, J. S. et Viot-Blanc, V. (2009, Jun). Psychological health in central hypersomnias: the French Harmony study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(6), 636-641. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.161588>
- Dauvilliers, Y., Pennestri, M. H., Petit, D., Dang-Vu, T., Lavigne, G. et Montplaisir, J. (2007, Sep). Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy. *J Sleep Res*, 16(3), 333-339. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2007.00601.x>
- Deurveilher, S. et Semba, K. (2005). Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: implications for the circadian control of behavioural state. *Neuroscience*, 130(1), 165-183. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.08.030>
- De Brouwer, P. (2021, Oct.) *Histopathological assessment of white matter composition in people with narcolepsy type 1* [document inédit]. SEIN Narcolepsy Research Group.
- Devera, A., Pascovich, C., Lagos, P., Falconi, A., Sampogna, S., Chase, M. H. et Torterolo, P. (2015, Feb 19). Melanin-concentrating hormone (MCH) modulates the activity of dorsal raphe neurons. *Brain Res*, 1598, 114-128. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.12.032>

- Doghramji, K., Mitler, M. M., Sangal, R. B., Shapiro, C., Taylor, S., Walsleben, J., Belisle, C., Erman, M. K., Hayduk, R., Hosn, R., O'Malley, E. B., Sangal, J. M., Schutte, S. L. et Youakim, J. M. (1997, Nov). A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103(5), 554-562. [https://doi.org/10.1016/s0013-4694\(97\)00010-2](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(97)00010-2)
- Fernandez-Mendoza, J., Puzino, K., Amatrudo, G., Bourchtein, E., Calhoun, S. L., Plante, D. T. et Kaplan, K. (2021, Nov 1). The Hypersomnia Severity Index: reliability, construct, and criterion validity in a clinical sample of patients with sleep disorders. *J Clin Sleep Med*, 17(11), 2249-2256. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9426>
- Fort, P., Bassetti, C. L. et Luppi, P. H. (2009, May). Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms. *Eur J Neurosci*, 29(9), 1741-1753. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06722.x>
- Fortuyn, H. A., Lappenschaar, G. A., Nienhuis, F. J., Furer, J. W., Hodiamont, P. P., Rijnders, C. A., Lammers, G. J., Renier, W. O., Buitelaar, J. K. et Overeem, S. (2009, Mar-Apr). Psychotic symptoms in narcolepsy: phenomenology and a comparison with schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry*, 31(2), 146-154. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2008.12.002>
- Fortuyn, H. A., Lappenschaar, M. A., Furer, J. W., Hodiamont, P. P., Rijnders, C. A., Renier, W. O., Buitelaar, J. K. et Overeem, S. (2010, Jan-Feb). Anxiety and mood disorders in narcolepsy: a case-control study. *Gen Hosp Psychiatry*, 32(1), 49-56. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2009.08.007>
- Fraigne, J. J., Torontali, Z. A., Snow, M. B. et Peever, J. H. (2015, 2015-May-29). REM Sleep at its Core – Circuits, Neurotransmitters, and Pathophysiology [Review]. *Frontiers in Neurology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00123>
- Fronczek, R., Arnulf, I., Baumann, C. R., Maski, K., Pizza, F. et Trotti, L. M. (2020, Aug 12). To split or to lump? Classifying the central disorders of hypersomnolence. *Sleep*, 43(8). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa044>
- Glasser, M. F., Coalson, T. S., Robinson, E. C., Hacker, C. D., Harwell, J., Yacoub, E., Ugurbil, K., Andersson, J., Beckmann, C. F., Jenkinson, M., Smith, S. M. et Van Essen, D. C. (2016, Aug 11). A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature*, 536(7615), 171-178. <https://doi.org/10.1038/nature18933>
- Gool, J. K., Cross, N. E., Fronczek, R., Lammers, G. J., van der Werf, Y. D. et Dang-Vu, T. T. (2020). Neuroimaging in Narcolepsy and Idiopathic Hypersomnia: from Neural Correlates to Clinical Practice. *Current Sleep Medicine Reports*, 6, 251 - 266.
- Gool, J. K., Fronczek, R., Leemans, A., Kies, D. A., Lammers, G. J. et Van der Werf, Y. D. (2019). Widespread white matter connectivity abnormalities in narcolepsy type 1: A diffusion tensor imaging study. *Neuroimage Clin*, 24, 101963. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101963>

- Grace, K. P. et Horner, R. L. (2015). Evaluating the Evidence Surrounding Pontine Cholinergic Involvement in REM Sleep Generation. *Front Neurol*, 6, 190. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00190>
- Gvilia, I., Turner, A., McGinty, D. et Szymusiak, R. (2006, Mar 15). Preoptic area neurons and the homeostatic regulation of rapid eye movement sleep. *J Neurosci*, 26(11), 3037-3044. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4827-05.2006>
- Halassa, M. M., Chen, Z., Wimmer, R. D., Brunetti, P. M., Zhao, S., Zikopoulos, B., Wang, F., Brown, E. N. et Wilson, M. A. (2014, Aug 14). State-dependent architecture of thalamic reticular subnetworks. *Cell*, 158(4), 808-821. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.025>
- Halassa, M. M., Siegle, J. H., Ritt, J. T., Ting, J. T., Feng, G. et Moore, C. I. (2011, Jul 24). Selective optical drive of thalamic reticular nucleus generates thalamic bursts and cortical spindles. *Nat Neurosci*, 14(9), 1118-1120. <https://doi.org/10.1038/nn.2880>
- Han, F., Lin, L., Schormair, B., Pizza, F., Plazzi, G., Ollila, H. M., Nevsimalova, S., Jennum, P., Knudsen, S., Winkelmann, J., Coquillard, C., Babrzadeh, F., Strom, T. M., Wang, C., Mindrinos, M., Fernandez Vina, M. et Mignot, E. (2014, Oct 1). HLA DQB1*06:02 negative narcolepsy with hypocretin/orexin deficiency. *Sleep*, 37(10), 1601-1608. <https://doi.org/10.5665/sleep.4066>
- Hassani, O. K., Lee, M. G. et Jones, B. E. (2009, Feb 17). Melanin-concentrating hormone neurons discharge in a reciprocal manner to orexin neurons across the sleep-wake cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(7), 2418-2422. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811400106>
- Herrera, C. G., Cadavieco, M. C., Jago, S., Ponomarenko, A., Korotkova, T. et Adamantidis, A. (2016, Feb). Hypothalamic feedforward inhibition of thalamocortical network controls arousal and consciousness. *Nat Neurosci*, 19(2), 290-298. <https://doi.org/10.1038/nn.4209>
- Hilditch, C. J., Bansal, K., Chachad, R., Wong, L. R., Bathurst, N. G., Feick, N. H., Santamaria, A., Shattuck, N. L., Garcia, J. O. et Flynn-Evans, E. E. (2023). Reconfigurations in brain networks upon awakening from slow wave sleep: Interventions and implications in neural communication. *Netw Neurosci*, 7(1), 102-121. https://doi.org/10.1162/netn_a_00272
- Horowitz, S. G., Braun, A. R., Carr, W. S., Picchioni, D., Balkin, T. J., Fukunaga, M. et Duyn, J. H. (2009, Jul 7). Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(27), 11376-11381. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901435106>
- Huang, Y. S., Hsiao, I. T., Liu, F. Y., Hwang, F. M., Lin, K. L., Huang, W. C. et Guillemainault, C. (2018, Apr 24). Neurocognition, sleep, and PET findings in type 2 vs type 1 narcolepsy. *Neurology*, 90(17), e1478-e1487. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005346>
- Huang, Z. L., Qu, W. M., Eguchi, N., Chen, J. F., Schwarzschild, M. A., Fredholm, B. B., Urade, Y. et Hayaishi, O. (2005, Jul). Adenosine A2A, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nat Neurosci*, 8(7), 858-859. <https://doi.org/10.1038/nn1491>

- Jeurissen, B., Leemans, A., Tournier, J. D., Jones, D. K., & Sijbers, J. (2013). Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Human brain mapping*, 34(11), 2747–2766. <https://doi.org/10.1002/hbm.22099>
- John, J., Thannickal, T. C., McGregor, R., Ramanathan, L., Ohtsu, H., Nishino, S., Sakai, N., Yamanaka, A., Stone, C., Cornford, M. et Siegel, J. M. (2013, Dec). Greatly increased numbers of histamine cells in human narcolepsy with cataplexy. *Ann Neurol*, 74(6), 786-793. <https://doi.org/10.1002/ana.23968>
- Johns, M. W. (1991, Dec). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540-545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
- Joo, E. Y., Tae, W. S., Kim, J. H., Kim, B. T. et Hong, S. B. (2004, Sep). Glucose hypometabolism of hypothalamus and thalamus in narcolepsy. *Ann Neurol*, 56(3), 437-440. <https://doi.org/10.1002/ana.20212>
- Joo, E. Y., Tae, W. S., Kim, S. T. et Hong, S. B. (2009, Nov-Dec). Gray matter concentration abnormality in brains of narcolepsy patients. *Korean J Radiol*, 10(6), 552-558. <https://doi.org/10.3348/kjr.2009.10.6.552>
- Juvodden, H. T., Alnaes, D., Lund, M. J., Dietrichs, E., Thorsby, P. M., Westlye, L. T. et Knudsen, S. (2019, Jul 8). Hypocretin-deficient narcolepsy patients have abnormal brain activation during humor processing. *Sleep*, 42(7). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz082>
- Kanady, J. C. et Harvey, A. G. (2015, Oct). Development and Validation of the Sleep Inertia Questionnaire (SIQ) and Assessment of Sleep Inertia in Analogue and Clinical Depression. *Cognit Ther Res*, 39(5), 601-612. <https://doi.org/10.1007/s10608-015-9686-4>
- Kim, S. J., Lyoo, I. K., Lee, Y. S., Lee, J. Y., Yoon, S. J., Kim, J. E., Kim, J. H., Hong, S. J. et Jeong, D. U. (2009, Jan). Gray matter deficits in young adults with narcolepsy. *Acta Neurol Scand*, 119(1), 61-67. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01063.x>
- Kim, S. J., Lyoo, I. K., Lee, Y. S., Sung, Y. H., Kim, H. J., Kim, J. H., Kim, K. H. et Jeong, D. U. (2008, Mar). Increased GABA levels in medial prefrontal cortex of young adults with narcolepsy. *Sleep*, 31(3), 342-347. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.3.342>
- Kreckova, M., Kemlink, D., Sonka, K., Krasensky, J., Buskova, J., Vaneckova, M. et Nemcova, V. (2019, Aug). Anterior hippocampus volume loss in narcolepsy with cataplexy. *J Sleep Res*, 28(4), e12785. <https://doi.org/10.1111/jsr.12785>
- Krout, K. E., Belzer, R. E. et Loewy, A. D. (2002, Jun 17). Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol*, 448(1), 53-101. <https://doi.org/10.1002/cne.10236>

- Latora, V. et Marchiori, M. (2001, Nov 5). Efficient behavior of small-world networks. *Phys Rev Lett*, 87(19), 198701. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.87.198701>
- Lazarus, M., Chen, J. F., Urade, Y. et Huang, Z. L. (2013, Oct). Role of the basal ganglia in the control of sleep and wakefulness. *Curr Opin Neurobiol*, 23(5), 780-785. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.02.001>
- Li, X., Morgan, P. S., Ashburner, J., Smith, J. et Rorden, C. (2016, May 1). The first step for neuroimaging data analysis: DICOM to NIfTI conversion. *J Neurosci Methods*, 264, 47-56. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.03.001>
- Lin, J. S., Dauvilliers, Y., Arnulf, I., Bastuji, H., Anaclet, C., Parmentier, R., Kocher, L., Yanagisawa, M., Lehert, P., Ligneau, X., Perrin, D., Robert, P., Roux, M., Lecomte, J. M. et Schwartz, J. C. (2008, Apr). An inverse agonist of the histamine H(3) receptor improves wakefulness in narcolepsy: studies in orexin-/- mice and patients. *Neurobiol Dis*, 30(1), 74-83. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2007.12.003>
- Liu, S., Pan, J., Tang, K., Lei, Q., He, L., Meng, Y., Cai, X. et Li, Z. (2020, Jun). Sleep spindles, K-complexes, limb movements and sleep stage proportions may be biomarkers for amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Sleep Breath*, 24(2), 637-651. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01970-9>
- Luca, G., Haba-Rubio, J., Dauvilliers, Y., Lammers, G. J., Overeem, S., Donjacour, C. E., Mayer, G., Javidi, S., Iranzo, A., Santamaria, J., Peraita-Adrados, R., Hor, H., Kutalik, Z., Plazzi, G., Poli, F., Pizza, F., Arnulf, I., Lecendreux, M., Bassetti, C., Mathis, J., Heinzer, R., Jennum, P., Knudsen, S., Geisler, P., Wierzbicka, A., Feketeova, E., Pfister, C., Khatami, R., Baumann, C., Tafti, M. et European Narcolepsy, N. (2013, Oct). Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *J Sleep Res*, 22(5), 482-495. <https://doi.org/10.1111/jsr.12044>
- Luppi, P. H. et Fort, P. (2019). Sleep-wake physiology. *Handb Clin Neurol*, 160, 359-370. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00023-0>
- Mahoney, C. E., Cogswell, A., Koralnik, I. J. et Scammell, T. E. (2019, Feb). The neurobiological basis of narcolepsy. *Nat Rev Neurosci*, 20(2), 83-93. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0097-x>
- Maquet, P. (2001, Nov 2). The role of sleep in learning and memory. *Science*, 294(5544), 1048-1052. <https://doi.org/10.1126/science.1062856>
- Maski, K., Mignot, E., Plazzi, G. et Dauvilliers, Y. (2022, Jan 1). Disrupted nighttime sleep and sleep instability in narcolepsy. *J Clin Sleep Med*, 18(1), 289-304. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9638>
- McCarley, R. W. (2007, Jun). Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Med*, 8(4), 302-330. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.03.005>

- Menzler, K., Belke, M., Unger, M. M., Ohletz, T., Keil, B., Heverhagen, J. T., Rosenow, F., Mayer, G., Oertel, W. H., Moller, J. C. et Knake, S. (2012, Jun). DTI reveals hypothalamic and brainstem white matter lesions in patients with idiopathic narcolepsy. *Sleep Med*, 13(6), 736-742. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.02.013>
- Mignot, E., Bogan, R. K., Emsellem, H., Foldvary-Schaefer, N., Naylor, M., Neuwirth, R., Faessel, H., Swick, T., & Olsson, T. (2023). Safety and pharmacodynamics of a single infusion of danavorexton in adults with idiopathic hypersomnia. *Sleep*, 46(9), zsad049. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsad049>
- Mignot, E., Hayduk, R., Black, J., Grumet, F. C. et Guilleminault, C. (1997, Nov). HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep*, 20(11), 1012-1020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9456467>
- Mignot, E., Lin, L., Rogers, W., Honda, Y., Qiu, X., Lin, X., Okun, M., Hohjoh, H., Miki, T., Hsu, S., Leffell, M., Grumet, F., Fernandez-Vina, M., Honda, M. et Risch, N. (2001, Mar). Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet*, 68(3), 686-699. <https://doi.org/10.1086/318799>
- Morse, A. M. et Naik, S. (2023, Apr). Idiopathic Hypersomnia: Neurobiology, Diagnosis, and Management. *CNS Drugs*, 37(4), 305-322. <https://doi.org/10.1007/s40263-023-00998-6>
- Morse, A. M. et Sanjeev, K. (2018, Feb 15). Narcolepsy and Psychiatric Disorders: Comorbidities or Shared Pathophysiology? *Med Sci (Basel)*, 6(1). <https://doi.org/10.3390/medsci6010016>
- Nakamura, M., Nishida, S., Hayashida, K., Ueki, Y., Dauvilliers, Y. et Inoue, Y. (2013). Differences in brain morphological findings between narcolepsy with and without cataplexy. *PLoS One*, 8(11), e81059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081059>
- Ni, K., Liu, Y., Zhu, X., Tan, H., Zeng, Y., Guo, Q., Xiao, L. et Yu, B. (2022). Changed Cerebral White Matter Structural Network Topological Characters and Its Correlation with Cognitive Behavioral Abnormalities in Narcolepsy Type 1. *Nat Sci Sleep*, 14, 165-173. <https://doi.org/10.2147/NSS.S336967>
- Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., Lammers, G. J. et Mignot, E. (2000, Jan 1). Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*, 355(9197), 39-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)05582-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05582-8)
- Pace-Schott, E. F. et Hobson, J. A. (2002, Aug). The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci*, 3(8), 591-605. <https://doi.org/10.1038/nrn895>
- Park, H. R., Kim, H. R., Seong, J. K. et Joo, E. Y. (2020, Oct). Localizing deficits in white matter tracts of patients with narcolepsy with cataplexy: tract-specific statistical analysis. *Brain Imaging Behav*, 14(5), 1674-1681. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00100-z>

- Park, Y. K., Kwon, O. H., Joo, E. Y., Kim, J. H., Lee, J. M., Kim, S. T. et Hong, S. B. (2016, Apr). White matter alterations in narcolepsy patients with cataplexy: tract-based spatial statistics. *J Sleep Res*, 25(2), 181-189. <https://doi.org/10.1111/jsr.12366>
- Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S., Charnay, Y., Nevsimalova, S., Aldrich, M., Reynolds, D., Albin, R., Li, R., Hungs, M., Pedrazzoli, M., Padigaru, M., Kucherlapati, M., Fan, J., Maki, R., Lammers, G. J., Bouras, C., Kucherlapati, R., Nishino, S. et Mignot, E. (2000, Sep). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med*, 6(9), 991-997. <https://doi.org/10.1038/79690>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A. et Shulman, G. L. (2001, Jan 16). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2), 676-682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Ramm, M., Boentert, M., Lojewsky, N., Jafarpour, A., Young, P. et Heidebreder, A. (2019, Jan). Disease-specific attention impairment in disorders of chronic excessive daytime sleepiness. *Sleep Med*, 53, 133-140. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.09.021>
- Rasch, B. et Born, J. (2013). About Sleep's Role in Memory. *Physiological Reviews*, 93(2), 681-766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>
- Rubinov, M. et Sporns, O. (2010, Sep). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, 52(3), 1059-1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Rye, D. B., Bliwise, D. L., Parker, K., Trotti, L. M., Saini, P., Fairley, J., Freeman, A., Garcia, P. S., Owens, M. J., Ritchie, J. C. et Jenkins, A. (2012, Nov 21). Modulation of vigilance in the primary hypersomnias by endogenous enhancement of GABAA receptors. *Sci Transl Med*, 4(161), 161ra151. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004685>
- Sakai, F., Meyer, J. S., Karacan, I., Yamaguchi, F. et Yamamoto, M. (1979, Jan). Narcolepsy: regional cerebral blood flow during sleep and wakefulness. *Neurology*, 29(1), 61-67. <https://doi.org/10.1212/wnl.29.1.61>
- Sandberg, K., Blicher, J. U., Dong, M. Y., Rees, G., Near, J. et Kanai, R. (2014, Feb 15). Occipital GABA correlates with cognitive failures in daily life. *Neuroimage*, 87, 55-60. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.059>
- Saper, C. B., Chou, T. C. et Scammell, T. E. (2001, Dec). The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*, 24(12), 726-731. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)02002-6](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)02002-6)
- Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P., Lu, J. et Scammell, T. E. (2010, Dec 22). Sleep state switching. *Neuron*, 68(6), 1023-1042. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.032>
- Saper, C. B., Scammell, T. E. et Lu, J. (2005, Oct 27). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063), 1257-1263. <https://doi.org/10.1038/nature04284>

- Sapin, E., Lapray, D., Berod, A., Goutagny, R., Leger, L., Ravassard, P., Clement, O., Hanriot, L., Fort, P. et Luppi, P. H. (2009). Localization of the brainstem GABAergic neurons controlling paradoxical (REM) sleep. *PLoS One*, 4(1), e4272. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004272>
- Scherfler, C., Frauscher, B., Schocke, M., Nocker, M., Gschliesser, V., Ehrmann, L., Niederreiter, M., Esterhammer, R., Seppi, K., Brandauer, E., Poewe, W. et Hogl, B. (2012, Mar 1). White and gray matter abnormalities in narcolepsy with cataplexy. *Sleep*, 35(3), 345-351. <https://doi.org/10.5665/sleep.1692>
- Schmid, D., Erlacher, D., Klostermann, A., Kredel, R. et Hossner, E. J. (2020, Nov). Sleep-dependent motor memory consolidation in healthy adults: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 118, 270-281. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.07.028>
- Schneider L. (2020). Neurobiology and Neuroprotective Benefits of Sleep. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 26(4), 848–870. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000878>
- Sherin, J. E., Shiromani, P. J., McCarley, R. W. et Saper, C. B. (1996, Jan 12). Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science*, 271(5246), 216-219. <https://doi.org/10.1126/science.271.5246.216>
- Shi, Y. et Toga, A. W. (2017, Sep). Connectome imaging for mapping human brain pathways. *Mol Psychiatry*, 22(9), 1230-1240. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.92>
- Song, S. K., Sun, S. W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J. et Cross, A. H. (2002, Nov). Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*, 17(3), 1429-1436. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1267>
- Sporns, O., Chialvo, D. R., Kaiser, M. et Hilgetag, C. C. (2004, Sep). Organization, development and function of complex brain networks. *Trends Cogn Sci*, 8(9), 418-425. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.07.008>
- Stickgold, R. (2005, Oct 27). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437(7063), 1272-1278. <https://doi.org/10.1038/nature04286>
- Tafti, M., Hor, H., Dauvilliers, Y., Lammers, G. J., Overeem, S., Mayer, G., Javidi, S., Iranzo, A., Santamaria, J., Peraïta-Adrados, R., Vicario, J. L., Arnulf, I., Plazzi, G., Bayard, S., Poli, F., Pizza, F., Geisler, P., Wierzbicka, A., Bassetti, C. L., Mathis, J., ... Kutalik, Z. (2014). DQB1 locus alone explains most of the risk and protection in narcolepsy with cataplexy in Europe. *Sleep*, 37(1), 19–25. <https://doi.org/10.5665/sleep.3300>
- Tahedel, M. (2020). B.A.T.M.A.N.: Basic and Advanced Tractography with MRtrix for All Neurophiles. <https://doi.org/https://doi.org/10.17605/OSF.IO/FKYHT>
- Tan, X., van Egmond, L., Partinen, M., Lange, T. et Benedict, C. (2019, Jul). A narrative review of interventions for improving sleep and reducing circadian disruption in medical inpatients. *Sleep Med*, 59, 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.08.007>

- Thomann, J., Baumann, C. R., Landolt, H. P. et Werth, E. (2014, Sep 15). Psychomotor vigilance task demonstrates impaired vigilance in disorders with excessive daytime sleepiness. *J Clin Sleep Med*, 10(9), 1019-1024. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4042>
- Thorpy, M. J., Shapiro, C., Mayer, G., Corser, B. C., Emsellem, H., Plazzi, G., Chen, D., Carter, L. P., Wang, H., Lu, Y., Black, J. et Dauvilliers, Y. (2019, Mar). A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol*, 85(3), 359-370. <https://doi.org/10.1002/ana.25423>
- Trotti L. M. (2017). Waking up is the hardest thing I do all day: Sleep inertia and sleep drunkenness. *Sleep medicine reviews*, 35, 76–84. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.08.005>
- Trotti, L. M. et Arnulf, I. (2021, Jan). Idiopathic Hypersomnia and Other Hypersomnia Syndromes. *Neurotherapeutics*, 18(1), 20-31. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00919-1>
- Urbanavicius, J., Lagos, P., Torterolo, P., Abin-Carriquiry, J. A. et Scorza, C. (2016, Mar). Melanin-concentrating hormone projections to the dorsal raphe nucleus: An immunofluorescence and in vivo microdialysis study. *J Chem Neuroanat*, 72, 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2015.11.010>
- Usami, K., Matsumoto, R., Kobayashi, K., Hitomi, T., Matsuhashi, M., Shimotake, A., Kikuchi, T., Yoshida, K., Kunieda, T., Mikuni, N., Miyamoto, S., Takahashi, R. et Ikeda, A. (2017, Aug 1). Phasic REM Transiently Approaches Wakefulness in the Human Cortex-A Single-Pulse Electrical Stimulation Study. *Sleep*, 40(8). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx077>
- Valencia Garcia, S., Brischoux, F., Clement, O., Libourel, P. A., Arthaud, S., Lazarus, M., Luppi, P. H. et Fort, P. (2018, Feb 5). Ventromedial medulla inhibitory neuron inactivation induces REM sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Nat Commun*, 9(1), 504. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02761-0>
- Valencia Garcia, S., Libourel, P. A., Lazarus, M., Grassi, D., Luppi, P. H. et Fort, P. (2017, Feb). Genetic inactivation of glutamate neurons in the rat sublateral tegmental nucleus recapitulates REM sleep behaviour disorder. *Brain*, 140(2), 414-428. <https://doi.org/10.1093/brain/aww310>
- van der Hoeven, A. E., Fronczek, R., Schinkelshoek, M. S., Roelandse, F. W. C., Bakker, J. A., Overeem, S., Bijlenga, D. et Lammers, G. J. (2022, May 12). Intermediate hypocretin-1 cerebrospinal fluid levels and typical cataplexy: their significance in the diagnosis of narcolepsy type 1. *Sleep*, 45(5). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsac052>
- Vanini, G. et Baghdoyan, H. A. (2013, Mar 1). Extrasynaptic GABAA receptors in rat pontine reticular formation increase wakefulness. *Sleep*, 36(3), 337-343. <https://doi.org/10.5665/sleep.2444>
- Vanini, G. et Torterolo, P. (2021). Sleep-Wake Neurobiology. *Adv Exp Med Biol*, 1297, 65-82. https://doi.org/10.1007/978-3-030-61663-2_5

- Vanini, G., Wathen, B. L., Lydic, R. et Baghdoyan, H. A. (2011, Feb 16). Endogenous GABA levels in the pontine reticular formation are greater during wakefulness than during rapid eye movement sleep. *J Neurosci*, 31(7), 2649-2656. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5674-10.2011>
- Vaudano, A. E., Pizza, F., Talami, F., Plazzi, G. et Meletti, S. (2019, Jan 11). The neuronal network of laughing in young patients with untreated narcolepsy. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006853>
- Verret, L., Goutagny, R., Fort, P., Cagnon, L., Salvert, D., Leger, L., Boissard, R., Salin, P., Peyron, C. et Luppi, P. H. (2003, Sep 9). A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep. *BMC Neurosci*, 4, 19. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-4-19>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Logan, J., Alexoff, D., Zhu, W., Telang, F., Wang, G. J., Jayne, M., Hooker, J. M., Wong, C., Hubbard, B., Carter, P., Warner, D., King, P., Shea, C., Xu, Y., Muench, L. et Apelskog-Torres, K. (2009, Mar 18). Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. *JAMA*, 301(11), 1148-1154. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.351>
- Walker, M. P. et Stickgold, R. (2004, Sep 30). Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron*, 44(1), 121-133. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.031>
- Weng, F. J., Williams, R. H., Hawryluk, J. M., Lu, J., Scammell, T. E., Saper, C. B. et Arrigoni, E. (2014, Apr 1). Carbachol excites sublaterodorsal nucleus neurons projecting to the spinal cord. *J Physiol*, 592(7), 1601-1617. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.261800>
- Williams, R. H., Chee, M. J., Kroeger, D., Ferrari, L. L., Maratos-Flier, E., Scammell, T. E. et Arrigoni, E. (2014, Apr 23). Optogenetic-mediated release of histamine reveals distal and autoregulatory mechanisms for controlling arousal. *J Neurosci*, 34(17), 6023-6029. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4838-13.2014>
- Wolff, M. et Vann, S. D. (2019, Jan 2). The Cognitive Thalamus as a Gateway to Mental Representations. *J Neurosci*, 39(1), 3-14. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0479-18.2018>
- Zamarian, L., Hogl, B., Delazer, M., Hingerl, K., Gabelia, D., Mitterling, T., Brandauer, E. et Frauscher, B. (2015, Jan). Subjective deficits of attention, cognition and depression in patients with narcolepsy. *Sleep Med*, 16(1), 45-51. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.07.025>
- Zhang, Z., Ferretti, V., Guntan, I., Moro, A., Steinberg, E. A., Ye, Z., Zecharia, A. Y., Yu, X., Vyssotski, A. L., Brickley, S. G., Yustos, R., Pillidge, Z. E., Harding, E. C., Wisden, W. et Franks, N. P. (2015, Apr). Neuronal ensembles sufficient for recovery sleep and the sedative actions of alpha2 adrenergic agonists. *Nat Neurosci*, 18(4), 553-561. <https://doi.org/10.1038/nn.3957>

ANNEXE

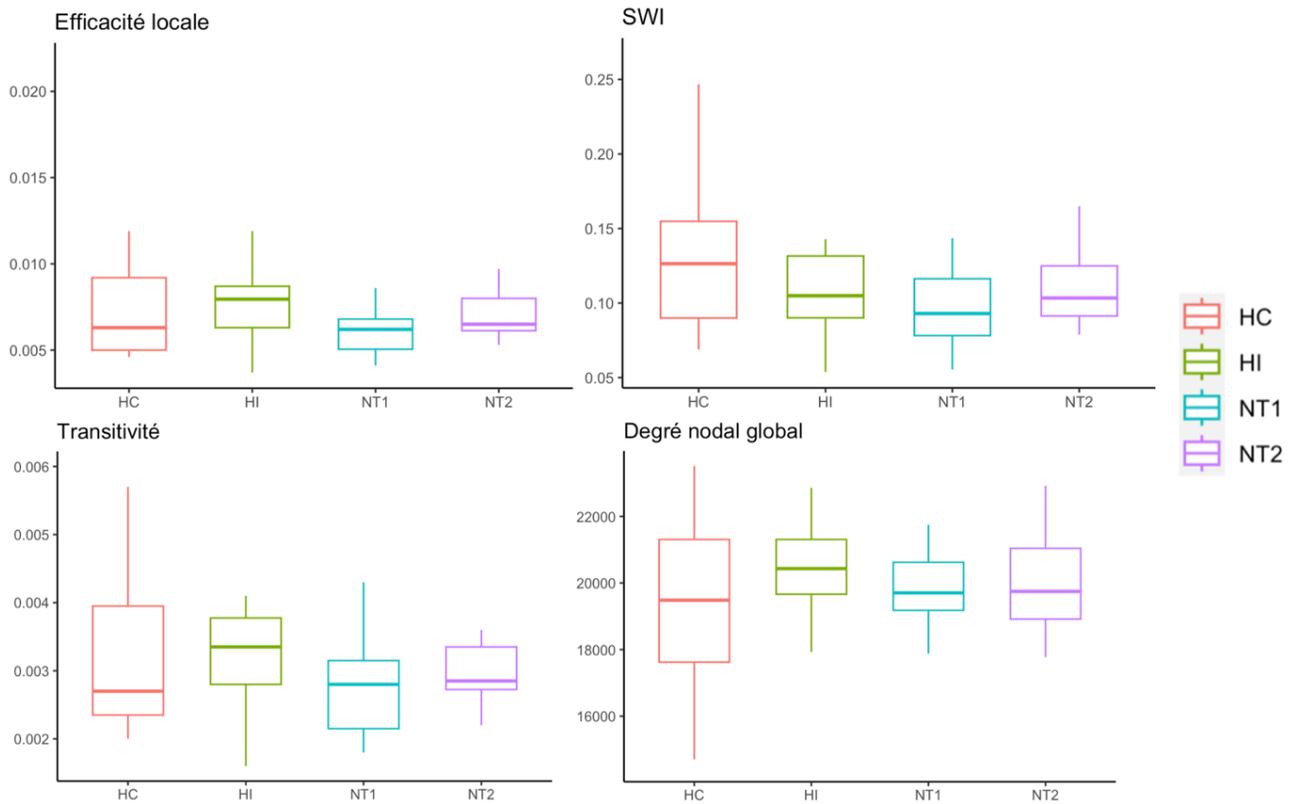


Figure Supplémentaire 1. Différence des mesures de connectivité structurelle globale (efficacité locale, transitivité, SWI et degré global) entre les groupes HC, HI, NT1 et NT2
HC Sujets contrôles, *HI* Hypersomnie idiopathique, *NT1* Narcolepsie de type 1, *NT2* Narcolepsie de type 2, *SWI* Index de petit monde.

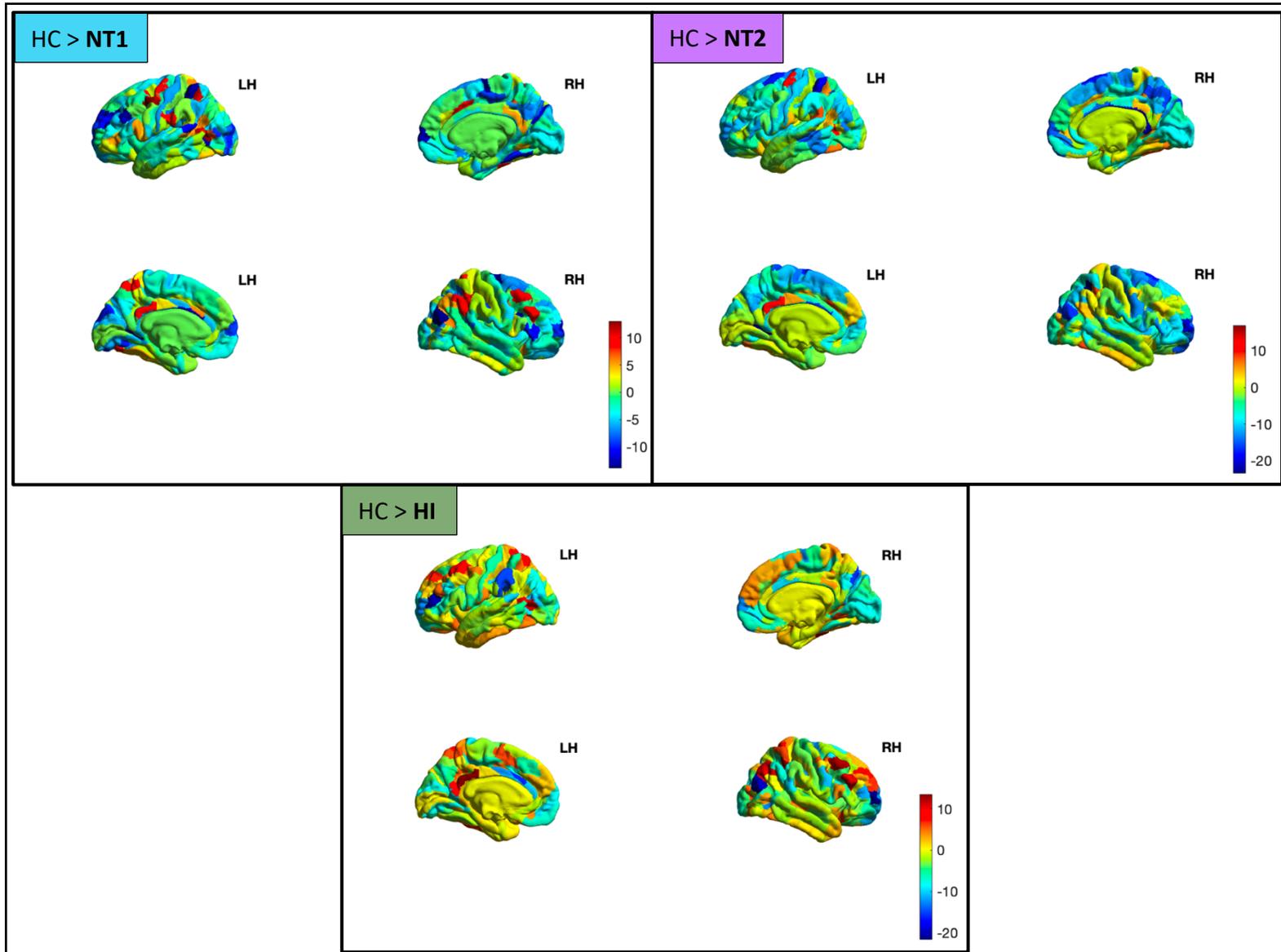


Figure Supplémentaire 2. Différence du degré nodal moyen dans le cortex des groupes NT1, NT2 et HI comparé au groupes HC.

Selon la légende, les couleurs chaudes représentent un plus grand degré nodal chez les patients comparé aux contrôles alors que les couleurs froides représentent un degré nodal plus faible chez les patients comparés aux contrôles. Les écritures en gras démontrent le type de patient à qui est comparé aux contrôles. *HC* Sujets contrôles, *HI* Hypersomnie idiopathique, *NT1* Narcolepsie de type 1, *NT2* Narcolepsie de type 2.