



HAL
open science

Marqueurs biologiques, électrophysiologiques et neurocognitifs de la somnolence chez l'enfant narcoleptique

Marine Thieux

► **To cite this version:**

Marine Thieux. Marqueurs biologiques, électrophysiologiques et neurocognitifs de la somnolence chez l'enfant narcoleptique. Neurosciences. Université Claude Bernard - Lyon I, 2022. Français. NNT : 2022LYO10221 . tel-04323470

HAL Id: tel-04323470

<https://theses.hal.science/tel-04323470>

Submitted on 5 Dec 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**THESE de DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**Ecole Doctorale N° 476
Neurosciences et Cognition**

Discipline : Neurosciences

Soutenue publiquement le 07/12/2022, par :
Marine Thieux

**Marqueurs biologiques, électrophysiologiques et
neurocognitifs de la somnolence chez l'enfant
narcoleptique**

Devant le jury composé de :

Pr. Léger, Damien	Université Paris Cité	Président
Pr. Fantini, Maria Livia	Université Clermont Auvergne	Rapporteure
Dr. Andrillon, Thomas	INSERM Paris	Examineur
Dr. Lachaux, Jean-Philippe	INSERM Lyon	Examineur
Dr. Lambert, Isabelle	Aix Marseille Université	Examinatrice
Pr. Mazza, Stéphanie	Université Lyon 1	Examinatrice
Pr. Franco, Patricia	Université Lyon 1	Directrice de thèse
Mr. Herbillon, Vania	INSERM Lyon	Co-directeur de thèse
Dr. Guyon, Aurore	INSERM Lyon	Invitée

RÉSUMÉ

Une grande part de la population fait régulièrement l'expérience d'une somnolence au cours de la journée. Chez l'enfant, cet état peut prendre la forme d'une hyperactivité, d'une labilité émotionnelle, de troubles du comportement ou de la concentration ... Malgré son apparente banalité, les répercussions de la somnolence peuvent être considérables.

La somnolence est évaluée *via* des mesures subjectives (questionnaires) et objectives (tests itératifs de latence d'endormissement). Cependant, les premières sont sensibles à la variabilité inter- et intra-individuelle et les secondes ne sont pas utilisables hors des laboratoires. L'objectif de cette thèse était de caractériser la somnolence à l'aide d'autres marqueurs (biologiques, électrophysiologiques et neurocognitifs) dans un modèle pathologique de narcolepsie pédiatrique.

Les résultats montrent que la somnolence, ses causes et répercussions, peuvent être évaluées à l'aide de différents marqueurs. L' α -amylase salivaire permet de discriminer la narcolepsie parmi les plaintes d'hypersomnolence ; toutefois, son extrême variabilité interindividuelle n'a pas permis de valider son utilisation en conditions écologiques. L'activité thêta, le ratio thêta/beta et les performances au BLAST constituent des outils intéressants pour évaluer les répercussions attentionnelles de la somnolence. Enfin, l'analyse du profil intellectuel et de l'architecture de sommeil permet d'identifier des facteurs de protection contre les répercussions cognitives et psychosociales de la somnolence. Ces marqueurs présentent un intérêt pour faciliter l'évaluation et le suivi de la somnolence dans différentes pathologies ou situations.

Mots clés : salive, amylase, thêta, beta, intelligence, attention, sommeil, sommeil paradoxal

ABSTRACT

Biological, electrophysiological and neurocognitive markers of sleepiness in children with narcolepsy

Sleepiness is experienced daily by a large part of the population. In children, this condition can result in behavioral or concentration problems, hyperactivity, emotional lability, etc. Despite its apparent banality, the repercussions of sleepiness can be disastrous. Nowadays, sleepiness is assessed by subjective (questionnaires) and objective (multiple sleep latency test) measures. However, the former is sensitive to inter- and intraindividual variability and the latter is only feasible in few sleep laboratories. The objective of this thesis was to characterize sleepiness using other markers (biological, electrophysiological and neurocognitive) in a pathological model of childhood narcolepsy. The results show that sleepiness -causes and repercussions- can be assessed using different markers. Salivary α -amylase allows to discriminate narcolepsy among other complaints of hypersomnolence; however, its extreme variability did not allow its validation in ecological conditions. Theta activity and theta/beta ratio, as well as BLAST behavioral measures are interesting tools to assess the attentional impact of sleepiness. Finally, the analysis of intelligence profile and sleep architecture allows the identification of protective factors against the cognitive and psychosocial repercussions of sleepiness. These markers are of interest to facilitate the evaluation and monitoring of sleepiness in various pathologies or situations.

Key words: saliva, amylase, theta, beta, intelligence, attention, sleep, rapid-eye movements (REM) sleep

AFFILIATIONS

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL)

Inserm U1028 – CNRS UMR5292

Équipe WAKING - *Physiologie intégrée du système d'éveil*

Neurocampus Michel Jovet,

Centre Hospitalier Le Vinatier, 95 Bd Pinel, 69500 Bron

Service d'épileptologie clinique, des troubles du sommeil et de neurologie

fonctionnelle de l'enfant, Hôpital femme-Mère-Enfant,

Hospices Civils de Lyon (HCL), 59 Bd Pinel, 69500 Bron

École doctorale Neurosciences et Cognition (ED 476 - NSCo)

Université Claude Bernard, Lyon 1 (UCBL)

FINANCEMENTS

Années 1 et 2 à mi-temps, en autofinancement.

Année 3 soutenue par une bourse de 3^{ème} année de thèse de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS).

REMERCIEMENTS

Je souhaite adresser mes remerciements,

À ma directrice de thèse, Pr Patricia Franco, dont l'encadrement et la confiance m'ont permis de réaliser cette thèse dans d'excellentes conditions et d'exprimer ouvertement ma curiosité. Un immense merci pour toutes les opportunités.

À ma co-directrice de thèse, Dr Aurore Guyon, dont la disponibilité et le soutien m'ont été d'une aide précieuse tout au long de ce travail. J'espère avoir la chance de poursuivre des projets communs.

À mon co-directeur de thèse, Vania Herbillon, dont les conseils m'accompagnent depuis mon master et ne cessent de me donner des occasions d'apprendre et de me questionner ; j'espère pouvoir poursuivre cet apprentissage.

Au Dr Thomas Andrillon, Pr Damien Léger, Pr Maria Livia Fantini, Dr Jean-Philippe Lachaux, Dr Isabelle Lambert et Pr Stéphanie Mazza, d'avoir accepté d'évaluer ce travail. J'en suis très honorée.

Je remercie également,

La **Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil**, la **Fondation Neurodis** ainsi que la **Fondation Vinci Autoroutes** pour leur soutien financier aux différents projets de cette thèse.

Le Pr Jian-Sheng Lin et le Dr Laurent Seugnet, pour leur accueil dans l'équipe Waking et leur soutien au cours de ce travail.

Le Dr Yves Mattaix et le Dr Carlos El-Khoury, de m'avoir permis de rejoindre le Médipôle pendant mes deux premières années de thèse. Un grand merci à **Laëtitia Paradisi, Maya Perrou et Ghyslaine Thao** ; travailler au sein de l'Unité de Recherche Clinique a été une grande source d'apprentissage.

Le Dr Sabine Plancoulaine, pour sa supervision des analyses statistiques, dont les recommandations m'ont été d'un grand secours et ont encore renforcé mon intérêt pour cet aspect de la recherche.

Le Dr Romain Bouet, pour sa pédagogie et son aide dans le traitement des données électrophysiologiques.

Le Dr Stéphanie Bioulac-Rogier et le Dr Laure Peter-Derex, pour leur bienveillance et leurs conseils avisés lors des comités de suivi annuels.

Toute l'équipe du service d'épileptologie clinique, des troubles du sommeil et de neurologie fonctionnelle de l'enfant, pour leur gentillesse tout au long de ces 3 années. **Les infirmières**, pour leur soutien technique lors des passations ; les étudiants, **Noémie Vieux, Ivana Spasojevic, Alice Poitrinal, Fanny Vassias, Alex Champavert, Gersende De-Saint-Germain et Julien Lioret**, pour leur aide enthousiaste concernant le recueil des données ; **Léa Dreyer**, d'avoir donné de son temps pour m'initier à l'analyse des ratios.

Le Dr Min Zhang, d'avoir partagé avec moi ces quelques années, me donnant ainsi l'opportunité de travailler sur une variété de projets passionnants.

Je remercie enfin, mes amis de Dijon et Lyon pour tous les « à-côtés » ; ma famille, mes parents et ma sœur pour le soutien inconditionnel, et Moncef, évidemment.

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

* Communications relatives à la thèse.

° Les auteurs ont contribué également.

Publications au cours de la thèse

Obesity in children with narcolepsy: metabolic and endocrine comorbidities.

Arvis L, Doye E, Perge K, Lin JS, [Thieux M](#), Guyon A, Franco P, Villanueva C. *Sleep*. 2022 (*sous presse*)

Metabolic disturbances in children with narcolepsy.

Zhang M, [Thieux M](#), Arvis L, Lin JS, Guyon A, Plancoulaine S, Villanueva C, Franco P. *Sleep*. 2022

Neurocognitive evaluation of children with Down syndrome and obstructive sleep apnea syndrome.

Ioan I, Weick D, Sevin F, Sanlaville D, De Fréminville B, ..., [Thieux M](#), Franco P. *Sleep Medicine*. 2022

*** Interest of the BLAST paradigm and salivary markers for the evaluation of sleepiness in drivers.**

[Thieux M](#), Guyon A, Herbillon V, Merle L, Lachaux J.P, Plancoulaine S, Seugnet L, Franco P. *Frontiers in Neuroscience*. 2022

*** Sleep and psychosocial characteristics of children with narcolepsy according to their intellectual profile.**

[Thieux M](#), Zhang M, Marcastel A, Poitral A, Vassias F, Guyon A, Revol O, Mazza S, Guignard-Perret A, & Franco P. *J Clin Sleep Med*. 2022

Characterization of rapid weight gain phenotype in children with narcolepsy.

Zhang M, [Thieux M](#), Inocente C, Vieux N, Arvis L, Villanueva C, Lin JS, Plancoulaine S, Guyon A, & Franco P. *CNS Neurosci Ther*. 2022

Maturation of Arousal during Day and Night in Preterm Infants.

Guyon A, Ravet F, Champavert A, [Thieux M](#), Patural H, Plancoulaine S, Franco P. *Children*. 2022

Sleep disorders and ADHD symptoms in children and adolescents with typical absence seizures.

[Thieux M](#), Duca M, Putois B, Herbillon V, Cottone C, Parmeggiani A, Arzimanoglou A, de Bellescize J, Franco P. *Epilepsy Behav*. 2022

Pulse transit time as a diagnostic test for OSA in children with Down syndrome.

Ioan I, Weick D, Sevin F, Sanlaville D, De Fréminville B, ..., [Thieux M](#), Franco P. *J Clin Sleep Med*. 2022

*** Multiple Sleep Latency Test.**

Zhang M, [Thieux M](#), Vieux N, Guyon A, Franco P. In: Gozal D., Kheirandish-Gozal L. (eds) *Pediatric Sleep Medicine*. Springer, Cham. 2021

*** Intellectual Abilities of Children with Narcolepsy.**

[Thieux M](#), Zhang M, Marcastel A, Herbillon V, Guignard-Perret A, ..., Plancoulaine S, Franco P. *Journal of Clinical Medicine*. 2020

*** Sleep of Children with High Potentialities: A Polysomnographic Study.**

Guignard-Perret A°, [Thieux M](#)°, Guyon A, Mazza S, Zhang M, Revol O, ..., Franco P. *Journal of Clinical Medicine*. 2020

Narcolepsy with cataplexy: Does age at diagnosis change the clinical picture?

Zhang M, Inocente CO, Villanueva C, Lecendreux M, Dauvilliers Y, ..., [Thieux M](#) & Franco P. *CNS Neurosci Ther*. 2020

The role of sleep laboratory polygraphy in the evaluation of obstructive sleep apnea syndrome in Robin infants. Coutier L, Bierme P, [Thieux M](#), Guyon A, Ioan I, Reix P, & Franco P. *Sleep Medicine*. 2020

Posters

*** Does the brain sleep differently depending on intellectual abilities? (Acceptée "communication orale")**

[Thieux M](#), Zhang M, Guignard-Perret A, Revol O, Guyon A, & Franco P. *European Sleep Research Society (ESRS)*

*** Subjective and objective markers of sleepiness in drivers.**

[Thieux M](#), Guyon A, Herbillon V, ..., Seugnet L, & Franco P. *Associated Professional Sleep Societies (APSS)* (06/2022)

*** Are high cognitive abilities a protective factor for psycho-social repercussions in children with narcolepsy?**

[Thieux M](#), Zhang M, Marcastel A, ..., Guignard-Perret A, & Franco P. *Associated Professional Sleep Societies (APSS)* (06/2022)

*** Marqueurs subjectifs et objectifs de la somnolence chez les conducteurs.**

[Thieux M](#), Guyon A, Herbillon V, ..., Seugnet L, & Franco P. *Société Française Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS)* (11/2021)

Prise de poids rapide chez les enfants atteints de la narcolepsie.

Zhang M, [Thieux M](#), Inocente C, ..., Guyon A, & Franco P. *Société Française Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS)* (11/2021)

Les troubles métaboliques chez les enfants narcoleptiques.

Zhang M, [Thieux M](#), Guyon A, Lin JS, & Franco P. *Société Française Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS)* (11/2021)

* **A-Amylase in children with narcolepsy: a pilot study.** (Prix du meilleur poster « Jeunes Chercheurs »)
Thieux M, Zhang M, Guyon A, Plancoulaine S, Herbillon V, Seugnet L, & Franco P. *International Pediatric Sleep Association (IPSA)* (02/2021)

Rapid weight gain in children with narcolepsy.

Zhang M, Thieux M, Inocente C, ..., Guyon A, & Franco P. *International Pediatric Sleep Association (IPSA)* (02/2021)

* **Sleep of gifted children: a polysomnographic study.**

Thieux M, Guignard-Perret A, Guyon A, ..., Plancoulaine S, & Franco P. *European Sleep Research Society (ESRS)* (09/2020)

* **Intellectual efficiency of children with narcolepsy.**

Thieux M, Marcastel A, Vieux N, ..., Plancoulaine S, & Franco P. *European Sleep Research Society (ESRS)* (09/2020)

Narcolepsy with cataplexy: Does age at diagnosis change the clinical picture?

Zhang M, Inocente C, Villanueva C, ..., Thieux M & Franco P. *European Sleep Research Society (ESRS)* (09/2020)

Communications orales

02/2022 – Mardis Lyonnais de Pédiatrie (Lyon) : *Troubles des rythmes circadiens chez les enfants avec un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA-H), Présentation des différents phénotypes des troubles du sommeil*

03/2021 - 4eme Journée ExpEEG (à la rencontre d'experts en EEG sommeil pédiatrique) (Paris) : *Troubles du sommeil et de l'attention dans les épilepsies-absences de l'enfant. Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française (SNCLF), Groupe de Neurophysiologie Clinique de l'Enfant.*

* **02/2021 – Mardis Lyonnais de Pédiatrie (Lyon) :** *Marqueurs biologiques et EEG de la somnolence dans la narcolepsie de l'enfant.*

01/2020 – Mardis Lyonnais de Pédiatrie (Lyon) : *Impact des troubles du sommeil chez les enfants souffrant d'épilepsie-absence.*

Communications grand public

Communications orales

* Thieux, M., *L'amylase salivaire est-elle un marqueur fiable de la somnolence ? Ateliers « Narcolepsie-Hypersomnie de l'Enfant »* (Lyon, 03/2022)

* Thieux M., & Herbillon V, *L'attention des enfants en 2021, attention fragile ! Semaine du Cerveau* (Lyon, 03/2022)

Communications écrites

* Thieux, M, Guyon, A., Guignard-Perret A. & Franco, P. *Quels liens entre sommeil paradoxal et intelligence chez l'enfant ? Neurodiem 2021.*

TABLE DES MATIÈRES

PRÉAMBULE	14
PARTIE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE	16
1. Les états de vigilance	16
1.1. Introduction	16
1.2. Un continuum	17
1.3. Un modèle de régulation à deux composantes	26
1.4. Un « nouveau » modèle de sommeil	33
1.5. Conclusion : vers les états intermédiaires	38
2. La somnolence	39
2.1. Introduction	39
2.2. Les répercussions cognitives : focus sur l'attention	43
2.3. Modulations neurophysiologiques	49
2.4. Modèle pathologique de la somnolence : la narcolepsie	55
2.5. Conclusion : vers quelle évaluation ?	64
3. Les mesures de somnolence	65
3.1. Introduction	65
3.2. Mesures subjectives	66
3.3. Mesures objectives	67
3.4. Limites des mesures actuelles et nouvelles perspectives	87
PARTIE 2 : EXPERIMENTATIONS	92
CHAPITRE 1 : MARQUEURS BIOLOGIQUES	93
Préambule	93
1. Introduction : pourquoi des marqueurs salivaires ?	94
2. α-amylase salivaire	96
2.1. Généralités et travaux préliminaires	96
2.2. Un marqueur de la perturbation du sommeil	98
2.3. Au-delà du stress et du sommeil : facteurs confondants	104
3. Autres marqueurs salivaires	109
3.1. Oxalate	109
3.2. Interleukine 6 (IL-6)	110
4. Problématiques et hypothèses	113

5. Études	114
5.1. Étude 1 : En conditions écologiques	115
5.2. Étude 2 : Chez les enfants avec hypersomnie	137
6. Discussion	145
6.1. Résultats principaux	145
6.2. Quelle perturbation du sommeil ?	145
6.3. Un marqueur indirect de somnolence ?	147
6.4. Sommeil perturbé, stress augmenté	149
6.5. Considérations méthodologiques	153
7. Conclusions	155
CHAPITRE 2 : MARQUEURS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES & NEUROCOGNITIFS	156
Préambule	156
1. Répercussions attentionnelles de la somnolence	157
1.1. Les troubles cognitifs dans la narcolepsie	157
1.2. Bases neurobiologiques du déséquilibre de la vigilance	163
1.3. Marqueurs comportementaux et EEG des troubles attentionnels	168
2. Facteurs protecteurs	174
2.1. L'intelligence comme facteur protecteur ?	174
2.2. Sommeil et intelligence	177
3. Problématiques et hypothèses	181
4. Études	182
4.1. Étude 3 : Répercussions attentionnelles de la somnolence	183
4.2. Études 4 et 5 : Profil intellectuel des enfants avec narcolepsie	197
4.3. Études 6 et 7 : Le sommeil des enfants à hautes potentialités	227
5. Discussion	254
5.1. Résultats principaux	254
5.2. Répercussions attentionnelles de la somnolence	255
5.3. L'hypothèse compensatoire	261
5.4. Liens entre sommeil et intelligence	263
6. Conclusions	267
PARTIE 3 : DISCUSSION GÉNÉRALE	268
RÉFÉRENCES	272
ANNEXES	297

ABRÉVIATIONS

Les abréviations en langue anglaise sont rapportées en italique.

A

ACTH : adrénocorticotrophine
Ad : adrénaline
ADHD-RS : *ADHD rating scale*

B

BLAST : *Bron-Lyon attention stability test*

C

CAP : patterns cycliques alternants - *cyclic alternating patterns*
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CPT : Test de performance continue - *continuous performance test*
CRH : corticolibérine

D

DSM : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

E

ECG : électrocardiogramme
EEG : électroencéphalogramme
EMG : électromyogramme
EOG : électrooculogramme
ESS : échelle de somnolence d'Epworth - *Epworth sleepiness scale*

F

FDA : *US food and drug administration*
fm-thêta : thêta en fronto-médial

H

HCRT : hypocrétine
HHS : (axe) hypothalamo-hypophyso-surrénalien
HLA : antigène leucocytaire humain - *human leukocyte antigen*
HQI : haut QI
Hz : hertz

I

ICV : index de compréhension verbale
IL-6 : interleukine-6
IMC : indice de masse corporelle
IMT : index de mémoire de travail

IRMf : imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle

IRP : index de raisonnement perceptif

IVT : index de vitesse de traitement

K

KSS : échelle de somnolence de Karolinska - *Karolinska sleepiness scale*

L

LC : locus coeruleus
LCR : liquide céphalo-rachidien

M

MCH : *melanin-concentrating hormone*
MPJ : mouvements périodiques des jambes
MS : micro-sommeils

N

N1 : sommeil de stade 1
N2 : sommeil de stade 2
N3 : sommeil de stade 3
NA : noradrénaline
NO : oxyde nitrique
NPV : noyaux paraventriculaires (de l'hypothalamus)
NQI : QI dans la norme
NSC : noyaux suprachiasmatiques
NT1 : narcolepsie de type 1
NT2 : narcolepsie de type 2

P

PSG : polysomnographie
PE : potentiel évoqué
PVT : tâche de vigilance psychomotrice - *psychomotor vigilance task*

Q

QEEG : EEG quantitatif
QI : quotient intellectuel
QIV : QI verbal
QIP : QI performance

R

RTB : ratio theta/beta

S

sAA : α -amylase salivaire - *salivary α -amylase*
SAM : sympatho-adréno-médullaire (axe)
SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SART : *sustained attention response task*
sCort : cortisol salivaire - *salivary cortisol*
SDE : somnolence diurne excessive
sEEG : EEG stéréotaxique, intracérébral
SJSR : syndrome des jambes sans repos
SL : sommeil lent
SLL : sommeil lent léger
SLP : sommeil lent profond
SNA : système nerveux autonome
SNC : système nerveux central
SNP : système nerveux parasympathique
SNS : système nerveux sympathique
SOREMP : endormissement en sommeil paradoxal - *sleep-onset rapid eye movement period*
SP : sommeil paradoxal
SSS : échelle de somnolence de Stanford - *Stanford sleepiness scale*

T

TDA-H : trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité
TILE : tests itératifs de latence d'endormissement
TME : tests de maintien de l'éveil
TPL : temps passé au lit
TR : temps de réaction
TST : temps de sommeil total

V

VP : vasopressine
VIGALL : *vigilance algorithm leipzig software*
VLPO : aire pré-optique ventro-latérale - *ventro-lateral preoptic area*

W

WAIS : échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes - *Wechsler adults intelligence scale*
WASO : *wake after sleep onset*
WISC : échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants - *Wechsler intelligence scale for children*

Y

YF : yeux fermés
YO : yeux ouverts

PRÉAMBULE

Existe-t-il un marqueur, un trait, une caractéristique universelle de somnolence ? Dans nos sociétés modernes, la privation de sommeil est érigée en gage de performance. Outre la restriction de sommeil volontaire et récréative, la disponibilité quasi-continue des services engendre des modifications majeures des rythmes de vie. Cette perturbation du sommeil donne lieu à diverses répercussions. Qui n'a jamais fait l'expérience d'un état de somnolence irrésistible après le déjeuner, d'un ralentissement de ses performances ou de brefs manquements attentionnels au décours d'une conversation, après une nuit de quelques heures ? La somnolence -et la baisse des performances cognitives associée- constitue un phénomène ordinaire, dont les conséquences peuvent être plus néfastes que le simple fait de faire répéter une phrase à son interlocuteur : elle constitue, à ce jour, la première cause de mortalité sur les routes. De nombreuses études ont déjà ouvert la voie à la compréhension des mécanismes qui sous-tendent ce phénomène et au développement d'outils dédiés à son évaluation. Cependant, si la représentation de cet état transitionnel -entre veille et sommeil- est relativement consensuelle, les outils disponibles ne permettent pas d'en faire une évaluation optimale. Dans cette perspective, déterminer la pertinence de nouveaux marqueurs de somnolence constitue un enjeu majeur de santé publique.

L'objectif principal de cette thèse est d'étudier la somnolence dans une pathologie neurologique rare, la narcolepsie, dont la somnolence diurne excessive constitue le symptôme principal. Ce modèle pathologique permet d'évaluer de potentiels nouveaux marqueurs -biologiques, électrophysiologiques et neurocognitifs-, afin de développer un modèle global de somnolence, des facteurs protecteurs et délétères, en population pédiatrique. Ces outils ont pour vocation de faciliter le diagnostic de la narcolepsie, mais également de la somnolence, dans tout autre contexte.

La première partie consiste en une introduction théorique générale, revenant sur la modélisation des états de vigilance, le concept de somnolence et les méthodes d'évaluation disponibles. La seconde partie, relative aux expérimentations, se divise en deux chapitres, concernant l'évaluation de trois types de marqueurs. Le premier est dédié aux marqueurs biologiques (i.e., salivaires) de somnolence. Ces marqueurs ont été évalués dans une cohorte de conducteurs tout-venants, en situation écologique, et chez des enfants présentant une hypersomnolence. Le second porte sur les marqueurs électrophysiologiques et neurocognitifs de somnolence. Ces marqueurs ont été étudiés

à l'éveil, au cours d'une tâche d'attention soutenue, dans une cohorte d'enfants avec une hypersomnolence, comparés à des enfants au développement normo-typique et présentant un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité. Les caractéristiques électrophysiologiques du sommeil chez les enfants avec narcolepsie et les enfants au développement normo-typique, en fonction de leurs capacités intellectuelles, ont également été décrites, avec l'idée que ces capacités peuvent constituer un facteur protecteur des répercussions de la somnolence au niveau cognitif et psycho-social. Une discussion générale clos cette thèse, dépeignant un modèle global de la somnolence dans la narcolepsie de l'enfant et dressant un état des lieux des perspectives de recherche à venir.

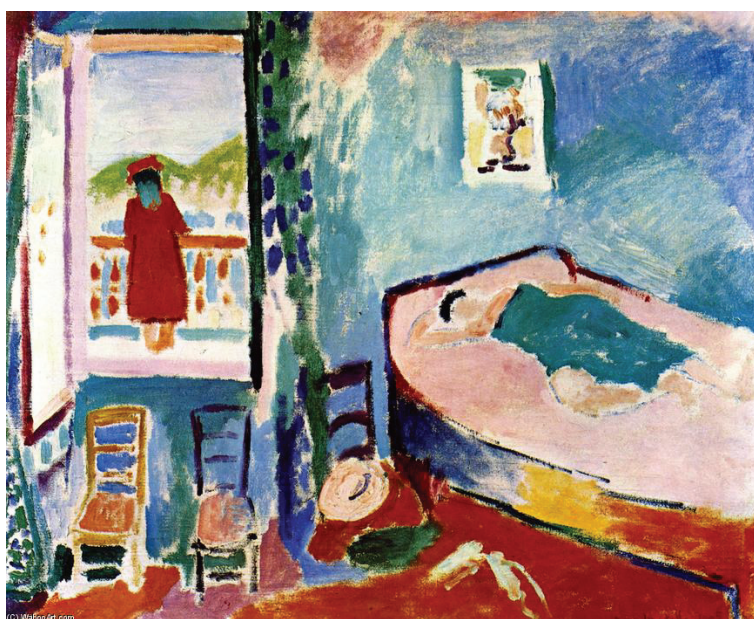
PARTIE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE

1. Les états de vigilance

1.1. Introduction

Aussi nécessaire que l'eau ou la nourriture, le sommeil représente environ un tiers d'une vie humaine, mais ses fonctions restent globalement obscures¹⁻³. Au premier abord, il s'agit d'un état de vulnérabilité majeure, pourtant omniprésent dans le règne animal (i.e., au sens de la présence d'un état d'éveil diminué et réversible, apparaissant de manière périodique, caractérisé par une position spécifique et une moindre réponse aux stimuli environnementaux)^{1,2,4}. Même les animaux évoluant dans des conditions environnementales défavorables au sommeil (e.g., les mammifères marins ou certains oiseaux) usent de stratégies pour dormir, en utilisant par exemple, un seul de leurs hémisphères cérébraux² ou en retardant, sur une durée plus ou moins conséquente, l'apparition du sommeil³⁻⁵. L'importance du sommeil est également appréhendable par les conséquences qui découlent de sa privation, allant de perturbations émotionnelles et cognitives, à la létalité en quelques semaines chez certaines espèces^{2,3}. Ces observations suggèrent que le sommeil remplit des fonctions aussi essentielles que l'éveil chez les êtres vivants. Chez l'humain, le sommeil serait impliqué dans les processus de restauration des composants cellulaires utilisés au cours de l'éveil, dans la conservation énergétique, la plasticité synaptique, et ainsi, dans les apprentissages, le fonctionnement cognitif et la régulation émotionnelle^{2,3,5-10}. Plus globalement, le sommeil rend possible le retour à l'homéostasie de l'organisme, confronté, au cours de l'éveil, à différents défis externes².

Longtemps, la veille et le sommeil ont été considérés comme deux états mutuellement exclusifs, à l'image des deux personnages représentés dans la peinture de Matisse. D'un côté l'éveil, l'activité cérébrale, la richesse du



Intérieur à Collioure (la sieste), Henri Matisse, huile sur toile, 1905.

mouvement ; de l'autre la passivité et l'inertie. Du fait de l'absence de conscience et de souvenirs, le sommeil était assimilé à un état comateux, dénué d'activité cérébrale ⁷. L'évolution des techniques permettant d'étudier le sommeil sans déranger le dormeur et la découverte de l'alternance cyclique de différentes activités cérébrales au cours des états de vigilance a donné lieu à une révision de ces premières conceptions. Le sommeil a alors été considéré comme un processus actif, avec un rôle polymorphe.

1.2. *Un continuum*

1.2.1. Le sommeil, de l'enfance à l'âge adulte

À l'exception d'une quantité de veille plus importante que la majorité des autres omnivores, les humains ne présentent pas de caractéristiques spécifiques permettant de différencier leur sommeil de celui des autres mammifères terrestres ⁵. La quantité de sommeil est maximale à la naissance, diminuant graduellement, au profit de l'éveil, avec la maturation ⁵ (Figure 1).

À la naissance, le sommeil est polyphasique, sans distinction entre le jour et la nuit, avec une durée moyenne de 14 heures et une très grande variabilité interindividuelle ¹¹⁻¹³. Deux stades immatures de sommeil (i.e., calme et agité) peuvent être différenciés ¹⁴. Au cours de la première année de vie, les états d'éveil et de sommeil se consolident sur des périodes plus longues : le sommeil de nuit et l'éveil en journée augmentent parallèlement. Le sommeil possède alors les composantes

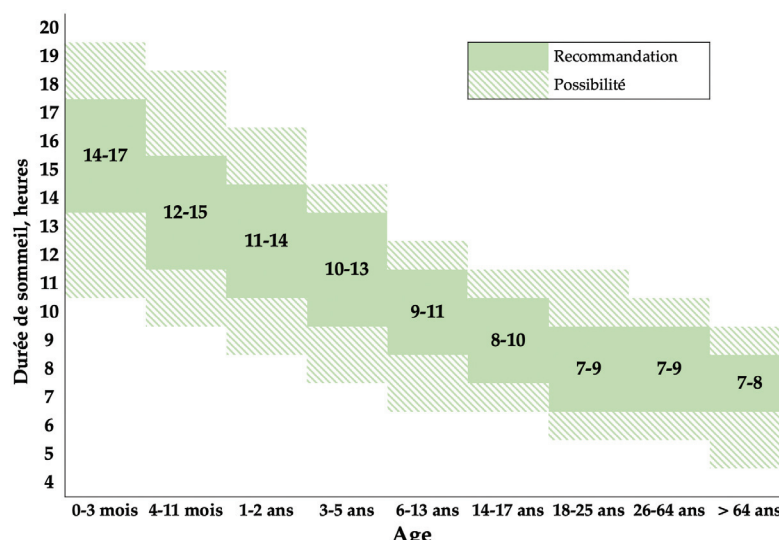


Figure 1. Durées de sommeil recommandées selon l'âge. Les zones en vert représentent la quantité de sommeil recommandée pour l'âge, les zones hachurées représentent la quantité de sommeil potentiellement recommandée tenant compte des différences relatives aux besoins individuels de sommeil, les zones en blanc représentent les durées de sommeil non recommandées pour l'âge. Figure adaptée de Hirshkowitz *et al.*, (2015) sous l'égide de la Fondation Nationale du Sommeil ¹².

observées chez l'adulte ¹¹. La durée de sommeil diminue au cours de l'enfance avec la disparition des siestes en journée (i.e., entre 3 et 7 ans) ^{11,13}. Chez l'enfant, les réveils nocturnes sont fréquents ^{11,15}, tout comme les parasomnies (e.g., énurésie, somnambulisme, terreurs nocturnes). A l'adolescence, le besoin de sommeil est d'environ 9 heures par nuit ^{12,13}, les parasomnies disparaissent, l'endormissement se

décale en soirée, retardant également le réveil ¹¹. L'incompatibilité entre le décalage physiologique des rythmes veille-sommeil et les demandes académiques et sociales qui accompagnent cette période engendre généralement une dette de sommeil, compensée au cours du week-end et des vacances scolaires. Chez l'adulte, la quantité de sommeil moyenne se situe entre 7 et 9 heures par nuit avant 64 ans et entre 7 et 8h après ¹². Avec l'âge, le sommeil s'avance en soirée, devient plus fragmenté, s'associe à un réveil précoce et peut s'accompagner des siestes en journée.

Si des recommandations existent quant à la durée normale de sommeil, l'établissement de normes en fonction de l'âge n'est pas chose aisée étant donné les variations interindividuelles des besoins de sommeil, l'influence culturelle et environnementale ^{11,16}. Au-delà de ces aspects épidémiologiques, l'efficacité des états de vigilance dépend d'une mécanique plurielle et inter-réglée.

1.2.2. Les états de vigilance

Classiquement, 3 grands états de vigilance sont distingués sur la base des données comportementales et électrophysiologiques : la veille, le sommeil lent (SL) et le sommeil paradoxal (SP). Une présentation synthétique de l'activité cérébrale spécifique à chacun de ces états et des manifestations fonctionnelles typiques qui leurs sont associées fait suite à la présentation de la polysomnographie (PSG).

La PSG constitue à ce jour le gold-standard pour l'évaluation des états de vigilance. Cette technique repose sur différents outils permettant d'évaluer des paramètres physiologiques variés. Elle se compose : (a) d'un électro-encéphalogramme (EEG) permettant une mesure de l'activité électrique cérébrale par le biais d'électrodes posées sur le scalp (i.e., analyse des variations d'amplitude, en μV , et de fréquence, en hertz (Hz), classées selon différents rythmes) ¹⁷; (b) d'un électro-oculogramme (EOG) composé de 2 électrodes de surface disposées sur les canthi latéraux (i.e., inférieur gauche et supérieur droit) permettant l'évaluation des mouvements oculaires ; (c) d'un électromyogramme (EMG) enregistré à l'aide de deux électrodes disposées sur le menton et de deux électrodes disposées sur chacune des jambes afin d'obtenir une mesure du tonus musculaire mentonnier et des mouvements des jambes ; (d) d'un électrocardiogramme (ECG) ; (e) d'une canule nasale permettant l'évaluation de la pression nasale ; (f) de deux ceintures respiratoires (i.e., thoracique et abdominale) permettant de mesurer l'effort respiratoire ; et (g) d'un oxymètre dont le rôle est de mesurer la saturation en oxygène dans l'hémoglobine, et d'un capteur de CO₂ transcutané. Selon les protocoles, un microphone ou un enregistrement audio-visuel

peuvent également être inclus afin de mesurer les ronflements et les comportements anormaux du sommeil.

L'éveil

À la veille, l'activité EEG est « désynchronisée »¹⁷, rapide et majoritairement caractérisée par des rythmes gamma (> 40 Hz), bêta (12-40 Hz) et alpha (8-12 Hz). Le rythme alpha apparaît -chez la majorité des individus- lorsque le sujet se place dans un état de veille calme, au repos, les yeux fermés¹⁷. Les mouvements oculaires sont rapides avec des clignements de paupières. La respiration est rapide et irrégulière, le rythme cardiaque est rapide, le tonus musculaire est élevé et les mouvements sont volontaires¹⁸ (Figure 2).


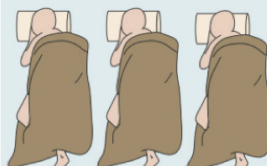
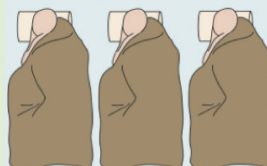
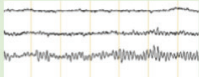
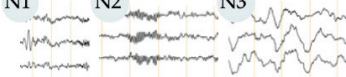
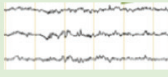
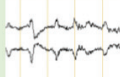
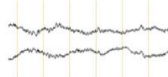
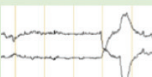



	Éveil	Sommeil lent	Sommeil paradoxal
Comportement			
EEG	 Activité rapide	 Activité lente et ample	 Activité rapide
EOG	 Mouvements oculaires rapides Clignement de paupières	 Absence ou mouvements oculaires lents	 Mouvements oculaires rapides
Rythme respiratoire	Rapide Irrégulier	Lent Régulier	Rapide Irrégulier Peu profond
ECG	Rapide	Lent Régulier	Rapide Irrégulier
EMG	 Tonus musculaire élevé	 Tonus musculaire diminué	 Tonus musculaire absent Paralysie
Mouvement	Volontaire et continu	Involontaire	Commandité mais inhibé
Capacité d'éveil	-	Réveil facile (N1, N2) Réveil difficile (N3)	Réveil difficile

Figure 2. Caractéristiques polysomnographiques des états de vigilance. Figure adaptée de Hobson (2005) ¹⁸.

Le sommeil

Le sommeil n'est pas un processus homogène mais se caractérise par un enchaînement de cycles composés de plusieurs stades (**Figure 3**). Chaque cycle dure en moyenne 60 minutes chez l'enfant et 90 minutes chez l'adulte. Un éveil bref suivi d'un endormissement rapide marque généralement la fin et le début d'un nouveau cycle : 5 à 7 réveils peuvent ainsi être observés au cours d'une nuit. La composition des cycles varie d'une nuit à l'autre mais également au sein d'une même nuit, sous l'influence de facteurs variés. Parmi les différents stades de sommeil, il est possible de distinguer le sommeil lent (SL) et paradoxal (SP).

• Le sommeil lent

Le SL peut être subdivisé en 3 stades. Les stades 1 et 2, correspondent au sommeil lent léger (SLL), le stade 3, s'apparente au sommeil lent profond (SLP).

Le stade 1 (N1) correspond à l'endormissement, soit un état transitoire entre veille et sommeil. Il se compose d'une activité EEG rapide caractérisée par un mélange

de rythmes thêta (4-7 Hz) et bêta auxquels peuvent s'associer une persistance de rythmes alpha et des pointes localisées sur le vertex (i.e., « pointes vertex » ou « ondes V », d'une durée inférieure à 0.5 secondes, d'amplitude maximale dans les régions centrales). Les mouvements oculaires sont lents, le tonus musculaire est présent et le sujet peut être facilement réveillé (**Figure 2**). Ce stade représente 2 à 5% du sommeil total chez l'enfant comme chez l'adulte.

Le stade 2 (N2) se caractérise par l'apparition de grapho-éléments EEG, comme les fuseaux et les complexes K. Les fuseaux sont des bouffées d'activité rapide, sous forme de trains d'ondes sinusoïdales entre 11 et 16 Hz, de plus de 500 ms¹⁹⁻²¹, avec une amplitude maximale en central chez l'adulte et en fronto-central chez l'enfant. Ils apparaissent à partir de 6 à 8 semaines de vie et leurs caractéristiques évoluent jusqu'au début de l'âge adulte¹⁴. Les complexes K sont des activités négatives suivies

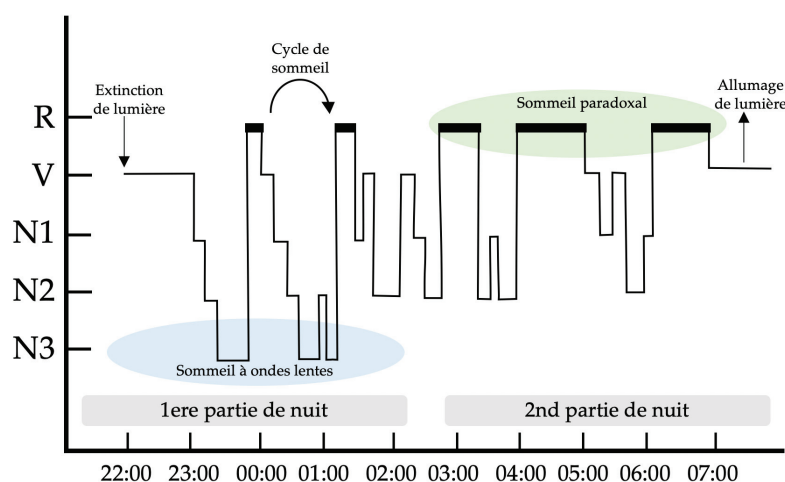


Figure 3. Architecture d'une nuit de sommeil. Hypnogramme d'une nuit de sommeil classique : représentation visuelle de la succession des états de vigilance au cours de la période de temps analysée (ici, de 22h à 7h). R : sommeil paradoxal ; V : éveil ; N1 : stade 1 ; N2 : stade 2 ; N3 : stade 3. Figure adaptée de Rasch et Born, (2013)²⁴.

par une positivité ample, de plus de 500 ms, maximales en fronto-central. Ils peuvent apparaître en réponse à des stimulations et sont impliqués dans le maintien du sommeil ²². Au cours du N2, les mouvements oculaires, les rythmes respiratoires et cardiaques, ainsi que le tonus musculaire diminuent (**Figure 2**). Ce stade compte pour la moitié du temps total de sommeil dans l'enfance comme à l'âge adulte, et apparaît majoritairement en milieu de nuit.

Le stade 3 (N3), aussi appelé « sommeil à ondes lentes », se compose d'une activité EEG « synchronisée » ¹⁷, ralentie et caractérisée par un rythme delta (0.5-4 Hz) constitué d'ondes lentes de grande amplitude. Les mouvements oculaires sont absents, les rythmes cardiaque et respiratoire sont diminués et réguliers, le tonus musculaire est diminué et les mouvements sont involontaires ¹⁸ (**Figure 2**). Le sujet est difficile à réveiller et peut présenter un état de confusion si le réveil survient. Ce stade représente 20% du temps total de sommeil chez l'adulte et apparaît particulièrement au cours de la première moitié de nuit, allant parfois jusqu'à disparaître au cours de la seconde moitié. La proportion de N3 et d'ondes lentes est plus importante dans l'enfance et diminue à l'adolescence, avec la puberté ^{14,23}. Les ondes lentes présentent également une modification topographique : majoritairement occipitales au cours de l'enfance, elles deviennent maximales au niveau des régions antérieures à la fin de l'adolescence ¹⁴.

- **Le sommeil paradoxal**

Le SP se compose d'une activité EEG « désynchronisée » ¹⁷, rapide et de faible amplitude, assimilable à l'activité de veille ²⁴, caractérisée par des rythmes gamma et thêta ¹⁸ ainsi que des « ondes en dents de scie » (i.e., bouffées d'onde lentes triangulaires encochées entre 2-6 Hz, d'amplitude maximale en fronto-central) ²⁵. Les rythmes cardiaque et respiratoire sont rapides et irréguliers ; le tonus musculaire est absent à l'exception d'activités phasiques caractérisées par quelques mouvements de sursaut au niveau des doigts et des pieds (**Figure 2**). Le SP se subdivise en une phase tonique durable et une activité phasique au cours de laquelle apparaissent des mouvements oculaires rapides. Ce stade représente entre 20 à 25% du temps total de sommeil chez l'adulte. Cette proportion, plus importante dans l'enfance, décline progressivement à partir de 2-3 ans, pour atteindre, vers 5 ans, celle de l'adulte ^{14,26}. Le SP apparaît particulièrement en seconde partie de nuit, en remplacement du N3 qui s'amenuise ¹⁴.

L'alternance entre ces différents états est sous la dépendance d'un système complexe d'interrelations entre diverses structures.

1.2.3. La vision neurobiologique « classique » : structures et flip-flop

Au début du XX^e siècle, une épidémie d'encéphalite léthargique se répand en Europe et en Amérique du Nord, pour disparaître une décennie plus tard. La grande majorité des patients présente alors une durée de sommeil excessive -plus de 20h par jour- ; d'autres, bien que très somnolents, rapportent d'immenses difficultés à s'endormir. La prise en charge de ces patients amène Von Economo à une première appréciation des centres cérébraux impliqués dans la régulation des états de vigilance ^{27,28}. Par la suite, plusieurs observations ont contribué à la découverte d'autres systèmes impliqués dans la balance veille-sommeil ^{27,29}. Leurs interactions, par le biais d'un jeu d'inhibitions réciproques, permet de maintenir un état de vigilance sur une certaine durée, au moment opportun. Un aperçu général de ces systèmes est présenté ci-après.

Les systèmes impliqués dans l'éveil

L'état d'éveil dépend de la coordination entre plusieurs sous-systèmes : noradrénergique, dopaminergique, sérotoninergique, histaminergique, cholinergique et hypocrétinergique ^{17,27,30} (Figure 4).

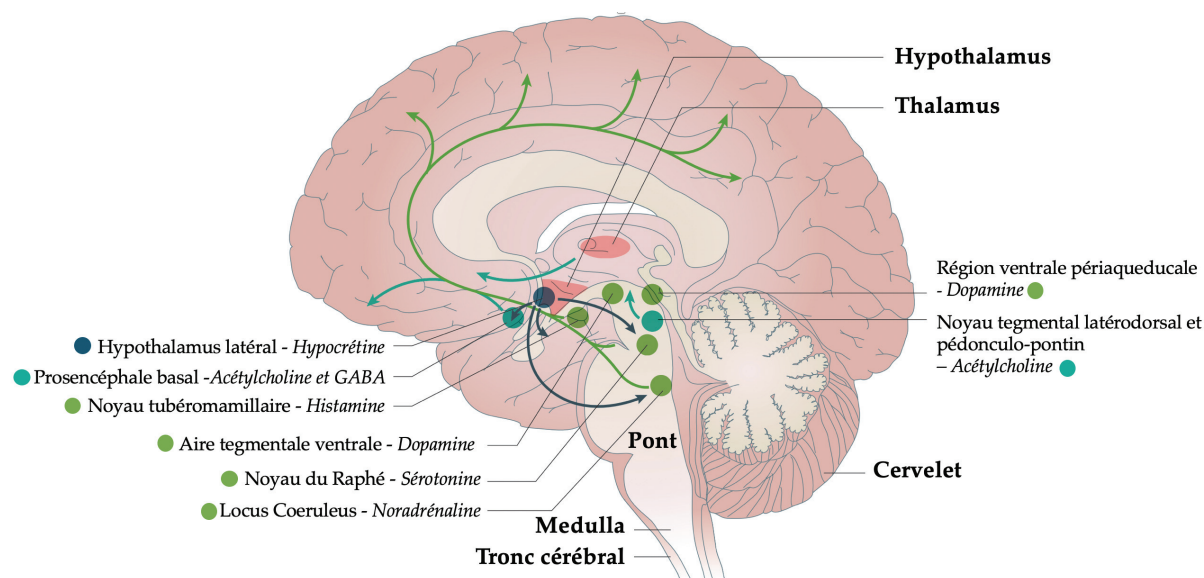


Figure 4. Systèmes impliqués dans l'éveil. Au cours de l'éveil, la voie cholinergique (bleu clair) en provenance du noyaux tegmental dorsal et pédonculo-pontin projette vers le cortex *via* le thalamus. Cette voie participe également à l'activation dopaminergique de l'aire tegmentale ventrale, qui projettent directement vers le cortex. Les voies histaminergique, dopaminergique, sérotoninergique et noradrénergique (vert) exercent une action activatrice et projettent vers l'hypothalamus, le prosencéphale basal et le cortex. Les neurones hypocrétinergiques (bleu marine) activent les cellules promotrices d'éveil (vert) et stabilisent l'éveil. Figure adaptée de Kornum *et al.*, (2017) ²⁵.

- **Le système noradrénergique**

La noradrénaline (NA), produite dans le locus coeruleus au niveau du pont, est impliquée dans la promotion de l'éveil par le biais de projections vers le cortex *via*

l'hypothalamus ²⁷. L'activité noradrénergique est importante en veille active, diminue en veille calme, s'affaiblit en SL et devient très faible en SP ^{27,31,32} (**Table 1**).

- **Le système dopaminergique**

La dopamine, produite dans la région ventrale périaqueducale et l'aire tegmentale ventrale dans le tronc cérébral, exerce son action *via* des projections vers le noyau accumbens et le cortex préfrontal, ³³ et vers l'hypothalamus latéral et le prosencéphale basal ²⁷. Elle participe au maintien de l'éveil par son implication dans différents processus spécifiques à cet état (e.g., récompense, motricité, cognition) mais n'est pas directement impliquée dans la régulation des états de vigilance. L'activité dopaminergique est élevée à la veille, diminuée en SL et silencieuse en SP (**Table 1**) ³².

- **Le système sérotoninergique**

Produite dans le noyau du Raphé, la sérotonine est impliquée dans la promotion de l'éveil et la suppression du SP ³⁴. Elle exerce son action *via* des projections vers l'hypothalamus et le mésencéphale basal, vers le cortex. L'activité sérotoninergique est importante à l'éveil, diminuée en SL et très faible en SP (**Table 1**) ^{27,32}.

- **Le système histaminergique**

L'histamine, produite dans le noyau tubéromammillaire de l'hypothalamus postérieur, exerce son action promotrice d'éveil ^{35,36} par le biais de projections vers différentes régions du système nerveux central (SNC) impliquées dans la régulation du cycle veille-sommeil. Son action est facilement appréhendable par l'effet soporifique des antihistaminiques ³⁷. L'activité histaminergique est importante à la veille, diminuée en SL et très faible en SP (**Table 1**) ^{27,35,38,39}.

- **Le système cholinergique**

Les neurones du noyau tegmental dorso-latéral et pédonculo-pontin du tronc cérébral projettent vers le thalamus *via* des fibres cholinergiques ; tandis que les neurones prosencéphale basal projettent directement vers le cortex ³³. Ce système possède une double action : inhibition des neurones du noyau réticulaire impliqués dans la génération des fuseaux du sommeil et activation des neurones glutamatergiques du thalamus, impliqués dans l'éveil ³¹. L'activité de ces neurones est importante à l'éveil et en SP, diminuée en SL (**Table 1**) ^{2,27}.

Table 1. Activité des systèmes impliqués dans la régulation veille-sommeil en fonction des états de vigilance.

	États de vigilance			
	Veille active	Veille calme	Sommeil lent	Sommeil paradoxal
Noradrénergique	++	+	-	--
Dopaminergique	+	+	-	--
Sérotoninergique	+	+	-	--
Histaminergique	+	+	-	--
Cholinergique	+	+	-	+
Hypocrétinergiques	+	+	--	--
GABAergique	--	--	+	-

- **Le système à hypocrétine**

L'hypocrétine (HCRT) est un neuropeptide exprimé par des neurones de l'hypothalamus latéral. Le gène HCRT code pour un polypeptide, formant ensuite deux peptides (HCRT-1 et -2, aussi appelés orexine A- et B-) activant des récepteurs spécifiques, largement distribués dans le cerveau ^{40,41}. L'HCRT est impliquée dans le maintien et la stabilisation de l'éveil par le biais de projections vers l'aire tegmentale ventrale, le noyau du Raphé, le locus coeruleus et le noyau tubéromamillaire ⁴²⁻⁴⁵. Ce système possède une activité importante à l'éveil et entre en silence au cours du sommeil (**Table 1**) ^{27,32}.

Les systèmes de sommeil

L'inhibition du système d'éveil par les neurones GABAergique et galaninergique de l'aire pré-optique ventro-latérale (VLPO) de l'hypothalamus antérieur permet le sommeil ^{27,32}. Quand les systèmes d'éveil sont inactivés, le réseau thalamo-cortical retrouve son état de base, caractérisé par des oscillations lentes ¹⁸. L'activité des neurones du VLPO est importante en SL, diminuée en SP et quasi-absente à l'éveil (**Table 1**) ^{17,27,31,46}. Au cours de l'éveil, le système de sommeil est inhibé en retour par les systèmes sur lesquels il exerce son inhibition ²⁷. Parallèlement, les neurones GABAergiques de l'aire pré-optique médiane participent à l'initiation du sommeil. Leur activité est importante avant le SL ³⁴ et augmente avec le temps passé éveillé ³³. D'autres régions récemment identifiées seraient impliquées dans la promotion et le maintien du sommeil : les neurones GABAergiques du noyau accumbens inhiberaient les systèmes d'éveil ; ceux du noyau réticulaire généreraient des fuseaux et ceux de la zone parafaciale, en association avec les neurones glycéronergiques, seraient impliqués dans l'induction et le maintien du SL ¹⁸.

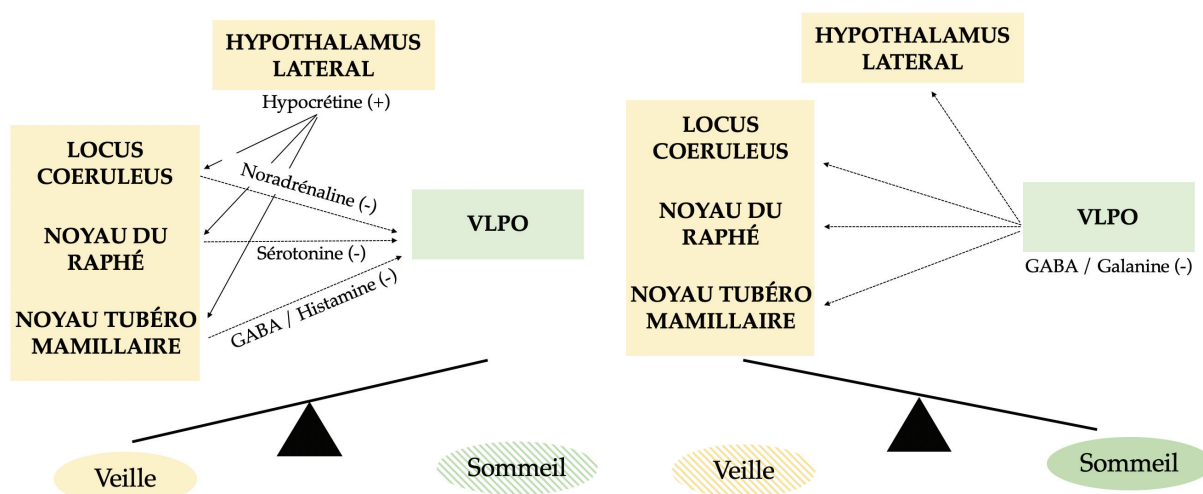


Figure 5. Flip-flop switch. Les flèches pleines représentent des voies activatrices, les flèches en pointillés représentent des voies inhibitrices. Figure adaptée de Saper *et al.*, (2005) ²⁷ et Brown *et al.*, (2012) ³³.

Entre les états de vigilance

En condition physiologique, les transitions veille/sommeil dépendent des interactions et inhibitions entre les systèmes dédiés. Ces transitions ont été décrites comme rapides et instantanées, à l'image de la pression sur un interrupteur : l'activité du système d'éveil conduirait à l'inhibition immédiate du système de sommeil, et inversement (**Figure 5**)^{2,27,32}. Ainsi, le passage de l'éveil au SL implique l'inhibition des centres de l'éveil par les systèmes de sommeil et le passage du SL à l'éveil met en jeu les systèmes promoteurs d'éveil. La transition du SL au SP implique -entre autres- la désinhibition du système cholinergique et la modulation du système GABAergique (**Figure 6**)^{2,32,47}.

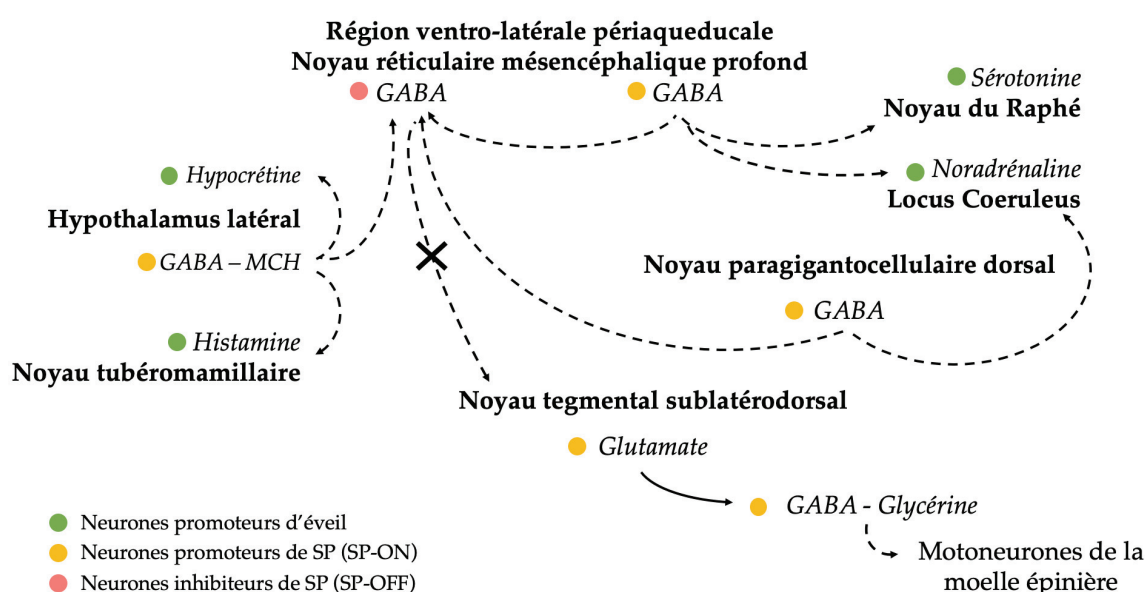


Figure 6. Transition vers le sommeil paradoxal. L'initiation du SP dépend de l'activation des neurones GABAergiques et exprimant le neuropeptide MCH (melanin-concentrating hormone) dans l'hypothalamus latéral, conduisant à l'inhibition des neurones GABAergiques ponto-médullaires (région ventro-latérale périaqueducale et région adjacente au noyau réticulaire mésencéphalique profond), impliqués dans l'inhibition des neurones glutamatergiques du noyau tegmental sublatérodorsal, au cours de l'éveil et du SL. La désinhibition des neurones glutamatergiques provoque l'atonie musculaire via des projections excitatrices GABAergiques et glycéroergiques vers les motoneurones spinaux. L'ensemble des neurones promoteurs de SP (orange) participe à l'inhibition des systèmes promoteurs d'éveil (vert). La transition du SP vers l'éveil, dépend de la réactivation des systèmes d'éveil, inhibant alors les systèmes promoteurs de SP¹⁸. Les neurones inhibiteurs de SP sont représentés en rose. Les flèches en pointillés sont inhibitrices, les flèches pleines sont excitatrices. Adaptée de Luppi & Fort, (2019)¹⁸.

En condition physiologique, l'inhibition mutuelle entre les systèmes d'éveil et de sommeil conduit à des états stables dont les transitions sont sous la dépendance d'un système de régulation à deux composantes : homéostatique et circadienne.

En résumé

- Les états de vigilance évoluent avec l'âge ;
- Classiquement, 3 grands états de vigilance peuvent être distingués sur la base des données électrophysiologiques et comportementales : **veille, sommeil lent et sommeil paradoxal** ;
- Ces états sont sous la dépendance de plusieurs systèmes, largement distribués, en interaction.

1.3. *Un modèle de régulation à deux composantes*

Le cadre théorique de la régulation de l'alternance veille-sommeil a été modélisé en 1982 par Alexander Borbély, dans des études initialement conduites chez le rat. Ce modèle comprend deux composantes : la pression homéostatique (processus S) et le rythme circadien (processus C) ^{48,49}. Ces deux processus varient selon des facteurs intrinsèques à l'individu, sous l'influence de facteurs environnementaux, et leurs interactions déterminent la disposition au sommeil d'une personne au cours du temps.

1.3.1. **La pression homéostatique**

Le processus S peut s'apparenter à un sablier : la pression de sommeil augmente à mesure du temps passé éveillé et diminue au cours du sommeil ^{9,50}. Il possède un seuil haut, autorisant le déclenchement du sommeil (le sablier est plein) et un seuil bas, permettant le réveil (le sablier est vide). En analogie avec le système de régulation de la faim, -qui dépend, à la fois, du temps passé sans ingérer de nourriture, de la quantité et qualité du dernier repas-, le processus S fait varier la propension au sommeil selon le temps écoulé depuis le précédent épisode de sommeil, la qualité et la quantité de ce dernier. Lorsqu'une perturbation du sommeil empêche le sablier d'atteindre son seuil bas, la pression de sommeil restante s'accumule à celle de la journée antérieure.

L'adénosine ou le marchand de sable

Au niveau neurobiologique, le métabolisme cérébral est impliqué dans le mécanisme de régulation de la pression de sommeil. La dégradation du glycogène et de l'ATP au cours de la journée conduit à la production du nucléotide adénosine, dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ³¹. Pendant le sommeil (particulièrement à ondes lentes), au niveau du système glymphatique, la dilatation de l'espace inter-neuronal permet l'élimination de tels déchets. L'adénosine peut être considérée comme un hypnogène :

son accumulation extracellulaire s'accompagne d'une augmentation du processus S^{51,52}, et son administration exogène augmente la somnolence, promeut le sommeil et la production d'ondes lentes. L'action régulatrice de l'adénosine sur les systèmes de vigilance dépend des récepteurs inhibiteurs A1 (vers les systèmes d'éveil) et excitateurs A2 (vers le VLPO)^{27,32,33}. La caféine est un antagoniste de ces récepteurs⁴⁷. Toutefois, l'accumulation d'adénosine ne serait pas un processus nécessaire à l'augmentation de la pression de sommeil, suggérant que les bases cellulaires à l'origine du processus S restent à élucider⁵⁰. D'autres hypnogènes, ayant des effets combinés à ceux de l'adénosine, ont été proposés, tels que la prostaglandine D2, certaines cytokines et d'autres neuromodulateurs comme l'oxyde nitrique (NO)^{18,33}.

Marqueurs physiologiques de la pression de sommeil

Le processus S est impliqué dans la régulation de la longueur et de la profondeur du sommeil. Plus la pression de sommeil est importante, plus le sommeil va être profond et réparateur (i.e., composé de davantage d'ondes lentes), témoignant d'un « effet rebond compensatoire »^{53,54}. Ce phénomène homéostatique global peut également être observé au niveau local : les ondes lentes se situent majoritairement dans les régions cérébrales les plus sollicitées au cours de la journée⁴⁹. Cette augmentation de l'activité delta au cours du SL est parallèle à l'accroissement de l'activité thêta au cours de l'éveil lors d'une période d'éveil prolongé, faisant de la bande thêta un marqueur physiologique du processus S à l'éveil^{52,55}.

1.3.2. Le rythme circadien

Le processus C fait référence à la régulation de différentes fonctions physiologiques selon des cycles naturels biologiques d'approximativement 24h (*circa*-approximativement, *diem*- jour)⁵⁶ - 24h et 10 minutes en moyenne^{57,58}. Parmi les éléments sous influence circadienne se trouvent l'alternance veille-sommeil, la température corporelle, la fréquence cardiaque, le métabolisme ou les sécrétions hormonales. Le rôle de ce processus est de préparer l'organisme aux demandes antagonistes du jour et de la nuit⁵⁶.

Une super-horloge

Les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus (i.e., un dans chaque hémisphère cérébral) jouent le rôle de super-horloge⁵⁹, à l'origine du maintien de l'intégrité temporelle des processus circadiens (**Figure 7**)^{49,60}. La synchronisation sur le rythme terrestre de 24h repose sur des « donneurs de temps » - *zeitgebers* -, comme l'alternance de la lumière et de l'obscurité, du bruit et du silence (e.g., le bruit du réveil

et de la ville, le chant du coq, les appels à la prière et le son des cloches), les horaires des repas (et les stimuli olfactifs associés), les activités professionnelles et sociales ou encore, les variations de températures ⁶¹.

L'alternance lumière-obscurité constitue le plus puissant synchroniseur ^{58,62-64}. Cette synchronisation par la lumière s'effectue *via* le tractus rétino-hypothalamique. Le rayon lumineux est capté par les cellules de la rétine ⁵⁶ (i.e., les cellules ganglionnaires à mélanopsine, interagissant avec les cônes et les bâtonnets ⁶³) qui envoient un influx nerveux *via* le nerf optique vers les NSC, qui régulent l'éveil, le sommeil, les fonctions autonomes et neuroendocriniennes, grâce à une communication avec l'hypothalamus et le tronc cérébral ⁶⁰. La réception du signal lumineux conduit à la libération de glutamate et de neuropeptides par les cellules du tractus rétino-hypothalamique, à l'origine de l'activation des neurones du noyau ventral du NSC. La propagation de l'activation vers son enveloppe s'effectue *via* la libération de GABA et de peptides spécifiques, et aboutit à l'innervation de cibles périphériques ^{56,60}. L'effet de la lumière dépend du moment d'exposition : l'impact sur les neurones du NSC est limité lorsqu'ils sont déjà actifs et majoré en cas d'exposition au début ou à la fin du jour ⁶⁰.

Les neurones du NSC sont communément apparentés à un « pacemaker ». Ils possèdent un rythme de décharge régulier, qu'ils maintiennent spontanément, même isolés en culture ⁶⁰. Cette activité est plus élevée au cours de la journée, même chez les mammifères nocturnes, suggérant que le pacemaker est entraîné par le rythme solaire et non comportemental, mais que les conséquences sur les sorties circadiennes (i.e., cognitivo-comportementales, neuroendocriniennes et autonomes) varient en fonction de l'espèce ⁶⁰.

Les horloges périphériques

Le processus C possède une composante locale : des horloges périphériques sont impliquées dans la régulation des fonctions cognitivo-comportementales, neuroendocriniennes et autonomes (e.g., hormonales et cardio-vasculaires, température corporelle, métabolisme, fonctionnement cognitif, humeur) et sont coordonnées par le NSC ⁶⁰ (**Figure 7**).

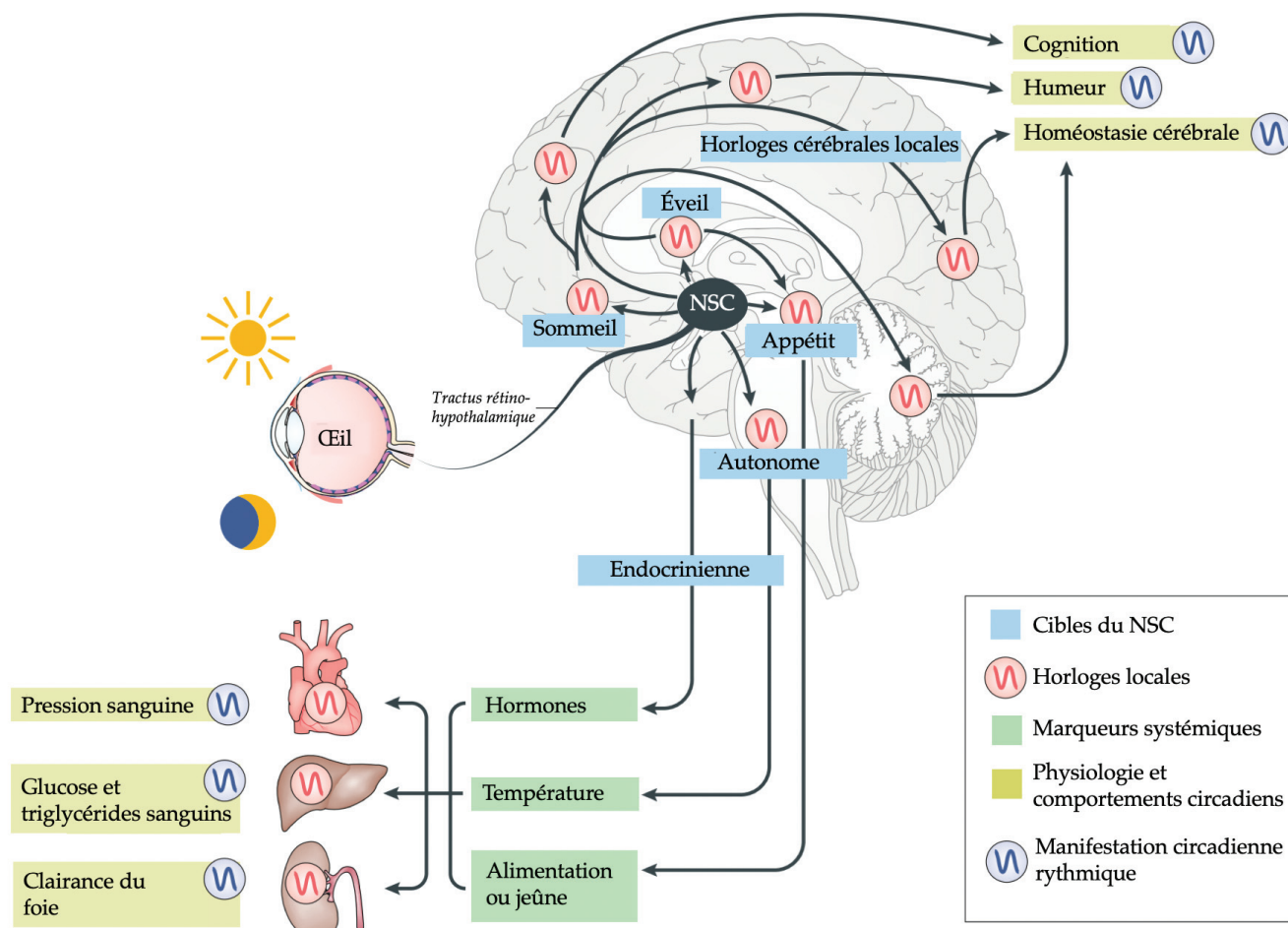


Figure 7. Synchronisation des noyaux supra-chiasmatiques et des horloges périphériques. Les noyaux supra-chiasmatiques (NSC) reçoivent les informations lumineuses en provenance de la rétine par le biais du tractus rétino-hypothalamique, assurant la synchronisation jour-nuit. Cette super horloge projette vers différents centres cérébraux contenant des horloges locales impliquées dans la régulation des rythmes circadiens comportementaux, autonomes et endocriniens. Ces signaux contribuent à la synchronisation des horloges moléculaires localisées dans les tissus périphériques qui dirigent les programmes locaux d'expression génétique circadienne à l'origine de la régulation de nombreux rythmes physiologiques. Figure adaptée de Hastings *et al.*, (2018) ⁶⁰.

Le rythme circadien dans le NSC et d'autres tissus, dépend, au niveau cellulaire, de boucles de rétroactions transcriptions-traductions auto-entretenues. Ces boucles impliquent les protéines CLOCK et BMAL1, à l'origine de l'expression diurne des protéines PER et CRY. Leur accumulation au cours de la journée conduit à la répression de l'activité de CLOCK et BMAL1, et ainsi, à l'inhibition de l'expression et à la dégradation de PER et CRY au cours de la nuit, permettant la réinitialisation du cycle toutes les 24h environ. Ce cycle est stabilisé par d'autres boucles accessoires ^{60,63}.

Régulation circadienne des cycles veille-sommeil

Le cycle veille-sommeil constitue l'un des rythmes circadiens les plus simple à percevoir chez l'humain. Au cours de l'éveil, l'ensemble de l'organisme est préparé à répondre aux demandes extérieures, tandis qu'au cours du sommeil, l'organisme est engagé dans d'autres activités (e.g., restauration énergétique, plasticité cérébrale, consolidation, nettoyage du métabolisme), fondamentales pour maintenir un état d'éveil optimal le lendemain ^{56,65}.

La régulation circadienne des rythmes veille-sommeil dépend des liens - majoritairement indirects- entre les NSC et les systèmes de régulation des états de vigilance ⁶³. Une grande part des projections des NSC vont vers la zone sous-paraventriculaire de l'hypothalamus (ventrale et dorsale). La région dorsale est impliquée dans la gestion des informations relatives aux rythmes de la température corporelle, dont les sorties sont directement projetées vers l'aire pré-optique médiane impliquée dans la thermorégulation (**Figure 8**): la température corporelle est diminuée au cours de la nuit et augmente avant le réveil, en anticipation de l'augmentation de la demande énergétique ⁵⁶. La région ventrale constitue le relai des informations impliquées dans l'organisation des cycles veille-sommeil ; leur lésion conduit à la disparition de la composante circadienne des cycles veille-sommeil et de la prise alimentaire ⁵⁰. Ces sorties sont intégrées au niveau du noyau dorso-médial de l'hypothalamus. Ce noyau est à l'origine de la gestion des cycles circadiens de prise alimentaire via des projections vers l'hypothalamus latéral ; de l'éveil via des projections glutamatergiques vers l'hypothalamus latéral contenant les neurones hypocrétinergiques ; de sécrétion de corticostéroïdes via des projections vers le noyau paraventriculaire ; et de sommeil via des projections GABAergiques vers la région VLPO. Le NSC ne possède pas de projection directe vers les centres de régulation de la vigilance situés au niveau du tronc cérébral, mais son influence s'exerce de manière indirecte, par le biais du système à hypocrétine.

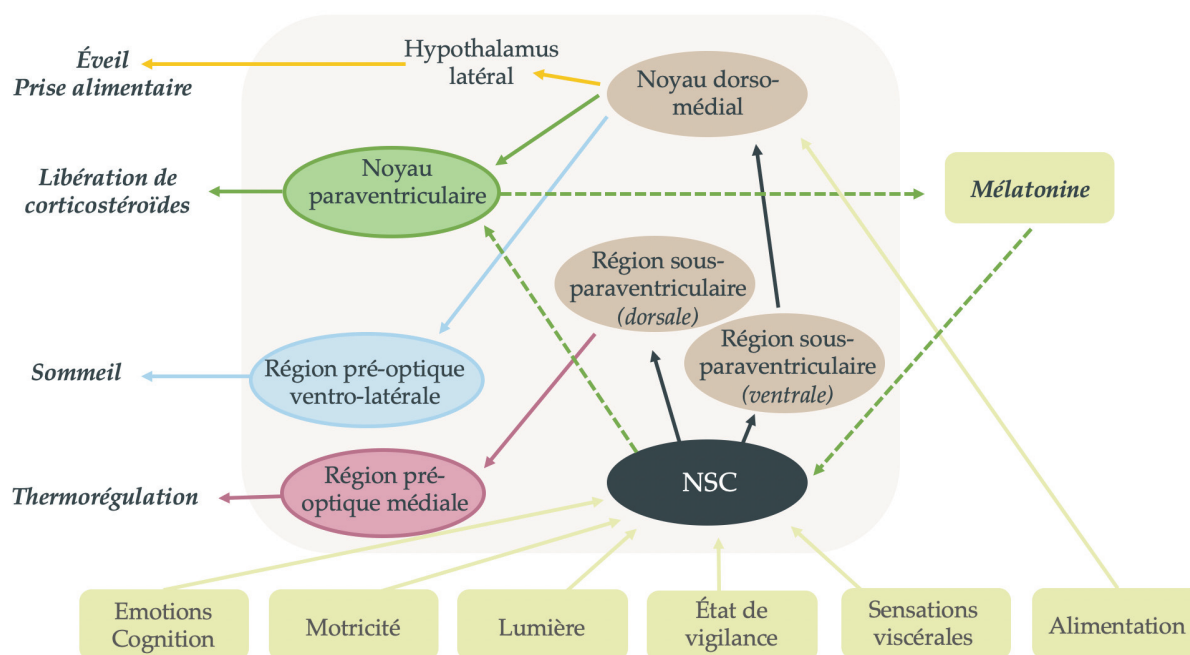


Figure 8. Régulation circadienne des états de vigilance. Le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus (NSC) (noir) projette vers la région sous-paraventriculaire (marron). Cette région, au niveau dorsal, projette vers la région pré-optique médiale (rose) impliquée dans la thermorégulation. Au niveau ventral, cette région projette vers le noyau dorso-médial de l'hypothalamus (marron), qui projette vers la région pré-optique ventro-latérale (bleu) impliquée dans la régulation du sommeil, vers le noyau paraventriculaire (vert) impliqué dans la libération de corticostéroïdes et vers l'hypothalamus latéral impliqué dans la régulation de la prise alimentaire et de l'éveil (région impliquant les neurones hypocrétinergiques, jaune). Le NSC projette également directement vers le noyau paraventriculaire (pointillés verts), conduisant à la sécrétion de mélatonine (par le biais de la voie impliquant le cordon spinal thoracique de la moelle épinière, le ganglion cervical supérieur et la glande pinéale), impliquée en retour, dans la régulation circadienne des états de vigilance. Les composantes environnementales (e.g., émotions, cognition, activité motrice, lumière, état de vigilance, sensations viscérales et alimentation) participent à la modulation des rythmes circadiens. Figure adaptée de Saper *et al.* (2005)²⁷ et de Fuller *et al.* (2006)⁵⁰.

Les relais hypothalamiques sous-paraventriculaires et dorso-médial permettent la modulation des rythmes circadiens selon l'intégration des composantes environnementales (e.g., alimentation, sensations viscérales, cognition, émotions)²⁷. La mélatonine participerait également aux mécanismes de régulation circadienne, en donnant le cadre temporel à la régulation des états de vigilance⁶⁵⁻⁶⁷. Les NSC ont des projections GABAergiques directes vers les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus. Ces noyaux projettent vers le cordon spinal thoracique qui, *via* des fibres cholinergiques, vont activer les ganglions cervicaux supérieurs de la moelle épinière, dont les axones post-ganglionnaires noradrénergiques vont inhiber la glande pinéale conduisant à la sécrétion de mélatonine^{50,66}. La mélatonine est libérée dans un environnement obscur : quand l'intensité lumineuse diminue, l'inhibition est levée, donnant le « signal du sommeil »^{31,65}.

1.3.3. Interaction entre les deux composantes

Une histoire de balance

En condition physiologique, les processus S et C s'accordent : la pression de sommeil est maximale lorsque le processus circadien favorise l'endormissement (Figure 9).

Dans le cas d'une privation de sommeil, cette balance est déséquilibrée. La difficulté à s'endormir lors d'un changement de fuseau horaire résulte de ce

déséquilibre : même si la pression de sommeil est élevée, l'ensemble des systèmes régulés par le circadien doivent être dans la bonne disposition avant d'autoriser la survenue du sommeil⁶⁸.

Leur synchronisation est facilitée par des mécanismes d'influence bidirectionnelle⁴⁹. La pression de sommeil influence les rythmes circadiens par modulation de leur amplitude (i.e., diminuée quand la pression homéostatique est élevée⁴⁹) et de leur réponse aux donneurs de temps⁴⁹. Par exemple, l'augmentation de l'adénosine avec la pression de sommeil diminue la puissance du signal lumineux atteignant les NSC^{49,69}. A l'inverse, l'ingestion de caféine restaure presque intégralement la réponse à la lumière dans les NSC de souris au cours d'une privation de sommeil^{49,70}. De même, le processus C influence le processus homéostatique. La composition du rebond compensatoire suivant une perturbation du sommeil (i.e., quantité d'ondes lentes) dépend du moment d'apparition du SL au cours des 24h^{49,71}.

Homéostasie et circadien : deux poids, deux mesures

Les composantes circadienne et homéostatique régulent l'alternance veille-sommeil de manière variable en fonction des individus.

Les besoins de sommeil correspondent à la composante homéostatique, permettant de distinguer les « courts », des « longs » dormeurs. S'ils évoluent avec l'âge, ils sont également variables de manière interindividuelle^{12,13,72}. Le chronotype correspond à la composante circadienne et est génétiquement déterminé⁷³. Les sujets « du soir » ont un rythme intrinsèque de plus de 24h et décalent ainsi leurs endormissements et réveils dans le sens horaire ; leurs performances sont maximales en soirée. Ces sujets sont plus

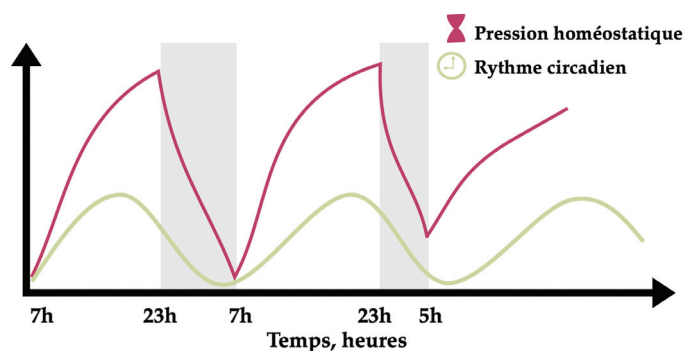


Figure 9. Régulation à deux composantes des états de vigilance. La pression homéostatique est représentée en rose ; le rythme circadien en vert ; les périodes de sommeil en gris, et les périodes d'éveil en blanc. Figure adaptée de Borbély (1982)⁶⁸ et Borbély *et al.* (2016)⁶⁹.

exposés à la privation de sommeil du fait des contraintes sociales et sociétales. Les sujets « du matin » ont un rythme intrinsèque de moins de 24h et décalent ainsi leurs endormissement et réveils dans le sens antihoraire ; leurs performances sont maximales le matin ⁸. Ces caractéristiques apparaissent dans l'enfance, évoluent à l'adolescence, et se maintiennent au cours du temps ^{11,74}.

En résumé

- L'alternance des états de vigilance est sous la dépendance de l'interrelation entre deux processus : **homéostatique et circadien** ;
- Le processus homéostatique contribue à l'augmentation de la **pression de sommeil** au cours de la journée ;
- Le processus circadien contribue à la régulation de différents processus physiologiques, dont les rythmes veille-sommeil, selon le **cycle terrestre de 24h**, il dépend d'une **horloge biologique centrale et d'horloges périphériques** ;
- L'influence bidirectionnelle entre ces systèmes favorise leur **synchronisation**.

1.4. Un « nouveau » modèle de sommeil

Selon le modèle neurobiologique classique, l'action coordonnée de centres cérébraux spécifiques, sous l'influence des processus circadien et homéostatique, aboutit à des états de vigilance discrets et indépendants ^{75,76}. Aussi pertinent soit-il pour une compréhension d'ensemble, ce modèle échoue à expliquer certaines inconsistances, telles que l'existence d'éveils au cours de sommeil, les siestes en journée ou les états dissociés, amenant à la révision de certaines conceptions ^{9,75,77}.

1.4.1. Les états dissociés

Le sommeil n'est pas nécessairement un phénomène global et aucune région ne lui est fondamentalement indispensable, comme en témoigne le sommeil unilatéral présenté par certains mammifères marins et oiseaux, ou la persistance de sommeil en cas de lésion cérébrale, indépendamment de la localisation ou de l'étendue ^{2,77,78}. Les manifestations dissonantes (i.e., la coexistence de veille et de sommeil) que constituent, par exemple, les parasomnies du SL (e.g., somnambulisme, éveils confusionnels), l'inertie de sommeil ou la somnolence ^{46,77} questionnent également le caractère mutuellement exclusif des états de vigilance et la rapidité de leurs transitions ^{46,77}.

Les parasomnies du SL se caractérisent par des comportements propres à la veille, sans conscience ni mémoire de l'épisode, avec une superposition de l'activité veille-sommeil à l'EEG ^{46,79,80} ou en tomographie par émission de positons ⁸¹. Au cours des épisodes de parasomnies, les observations réalisées en EEG intracérébral (EEG stéréotaxique, sEEG) montrent de brèves activations, plus ou moins circonscrites au niveau temporel et spatial, caractérisées par l'interruption des ondes lentes au profit d'activités à haute fréquence, assimilables à celles de l'éveil ^{46,79,82,83}. Même en l'absence d'épisode, les patients présentent une diminution de l'activité à ondes lentes dans certaines régions cérébrales (i.e., cortex cingulaire et moteur) ⁸⁴, suggérant une prédisposition à l'intrusion de veille et ainsi, à l'occurrence de parasomnies.

Ces manifestations hybrides témoignent de la coexistence des états de vigilance selon des combinaisons variées ^{77,85}, amenant à une révision des conceptions classiques ⁸⁶.

1.4.2. Le sommeil local

Le sommeil est une propriété intrinsèque des réseaux de neurones ^{75,78,87} : chacun d'entre eux est à même d'expérimenter un état de sommeil, initié au niveau local sous la pression de signes moléculaires ⁷⁷. Des « îlots » de sommeil peuvent ainsi apparaître, à des échelles variant de colonnes corticales uniques à plusieurs régions circonscrites, avec des répercussions comportementales plus ou moins marquées ^{75,88}.

Preuves d'une régulation locale

La présence de sommeil local est soutenue par les études *in vitro*, témoignant d'activités spontanées assimilables au sommeil dans les cultures corticales ⁸⁹, répondant à la pression de sommeil, selon un processus usage-dépendant ^{77,90,91}.

Les études conduites chez l'animal apportent des arguments supplémentaires. Dans un état de transition vers le sommeil, certains neurones du cortex visuel présentent un pattern de sommeil alors que les singes sont en train de réaliser une tâche de discrimination de cibles visuelles ⁹². Chez le rat, l'étude des potentiels évoqués (PE) de surface témoigne du caractère dissonant de certaines assemblées de neurones, qui présentent un état de vigilance en contradiction avec l'état de vigilance global ^{78,93}. Autrement dit, des périodes de silence ou « sommeil local » ont été observées dans certaines populations de neurones, alors que le comportement et l'activité cérébrale des rongeurs reflétaient un état d'éveil. Ces épisodes de courte durée, associés à des ondes lentes, peuvent être observés en condition physiologique, et augmentent suite à une privation de sommeil ⁹⁴. Ils s'associent à des répercussions comportementales : les

rats échouent à saisir une pastille de sucre lorsque des épisodes de silence neuronal apparaissent dans les régions directement impliquées dans la tâche ⁹⁴.

La modulation locale des états de vigilance a également été rapportée chez l'humain. D'un point de vue spatial, le sommeil n'est pas uniforme ⁹⁵. Aucun état de sommeil unihémisphérique n'a été rapporté ; néanmoins, lorsque les sujets sont amenés à dormir dans un environnement inconnu, l'éveil serait facilité par un état de vigilance accru, unilatéralement, dans le réseau du mode par défaut ⁹⁶. De même, l'activité à ondes lentes du SL est localement inhomogène et dépend de la sollicitation des régions cérébrales au cours de l'éveil ^{75,77,78,97-100}. L'enregistrement simultané de l'EEG intracérébral et de scalp montre que la majorité de ces ondes lentes, comme les fuseaux, apparaissent localement ¹⁰¹. D'un point de vue temporel, la cooccurrence de veille et de sommeil a été observée chez des patients implantés, avec une épilepsie focale pharmaco-résistante sans trouble du sommeil. Au cours du sommeil, les ondes lentes coexistent avec des activations locales de quelques secondes à quelques minutes, dans d'autres régions cérébrales ⁹⁵. Ces activations augmentent au cours de la nuit, parallèlement à la diminution des ondes lentes ⁹⁵ et coïncident avec les épisodes de silence d'autres assemblées ¹⁰¹. Des activations locales concernent également le SP ^{102,103}.

Si ces discordances locales peuvent être à l'origine des manifestations dissonantes, elles sont également observées en l'absence de troubles des cycles veille-sommeil et constituent ainsi une caractéristique physiologique intrinsèque des états de vigilance.

Mécanismes de régulation locale

Les mécanismes de régulation de ces épisodes sont encore mal compris. Les périodes de silence neuronal peuvent résulter d'une fatigue usage (et plasticité)-dépendante, conduisant à un état d'instabilité, par l'effet d'une surcharge synaptique ^{6,75,94,100,104}. Ces épisodes peuvent aussi émaner d'une réponse régionale variable à la pression homéostatique, conduisant à l'apparition de sommeil local, permettant la maintenance cellulaire jusqu'à restauration de l'excitabilité ^{46,75,105}. La pression de sommeil se traduit par une augmentation de l'adénosine, de NO et de certaines cytokines, libérées au niveau cellulaire (cf., section [1.3.1](#)). Ces substances pourraient aussi être impliquées dans la modulation des états de vigilance à l'échelle des réseaux de neurones ^{75,77,78}. Selon ces hypothèses, les neurones entreraient en « sommeil » sous l'effet de la pression homéostatique, indépendamment de l'état de vigilance global. Enfin, ces épisodes localisés peuvent également dériver d'une sensibilité hétérogène des régions cérébrales aux signaux activateurs des centres impliqués dans la régulation globale des états de vigilance ^{46,106}.

Du local au global, et vice-versa

Le processus homéostatique participerait localement et globalement à la régulation des états de vigilance. Une implication locale du processus circadien a été récemment proposée ^{71,107}, sans que les mécanismes ne soient encore établis ⁷⁵.

Dans une récente revue de littérature, D'Ambrosio *et al.* ⁷⁵ proposent que la synchronisation entre le processus S et C expliquerait la (non-)convergence des états de vigilance à l'échelle locale et globale (**Figure 10**). Quand ces processus sont en phase, le sommeil initié localement se propagerait vers d'autres assemblées de neurones jusqu'à atteindre un nombre suffisant de régions, constituant un seuil au-delà duquel s'initie la transition vers le sommeil global et vice-versa ^{75,95,104}. Ainsi, la veille et le sommeil peuvent être perçus de manière dynamique : des modulations locales créent des états confondus, basculant vers un état unifié avant de glisser progressivement vers un autre état ⁷⁶. En revanche, l'asynchronisme entre les processus S et C peut conduire au maintien d'un état hybride (i.e., somnolence, « zone grise » de vigilance), caractérisé par une discordance entre l'état de vigilance local et global.

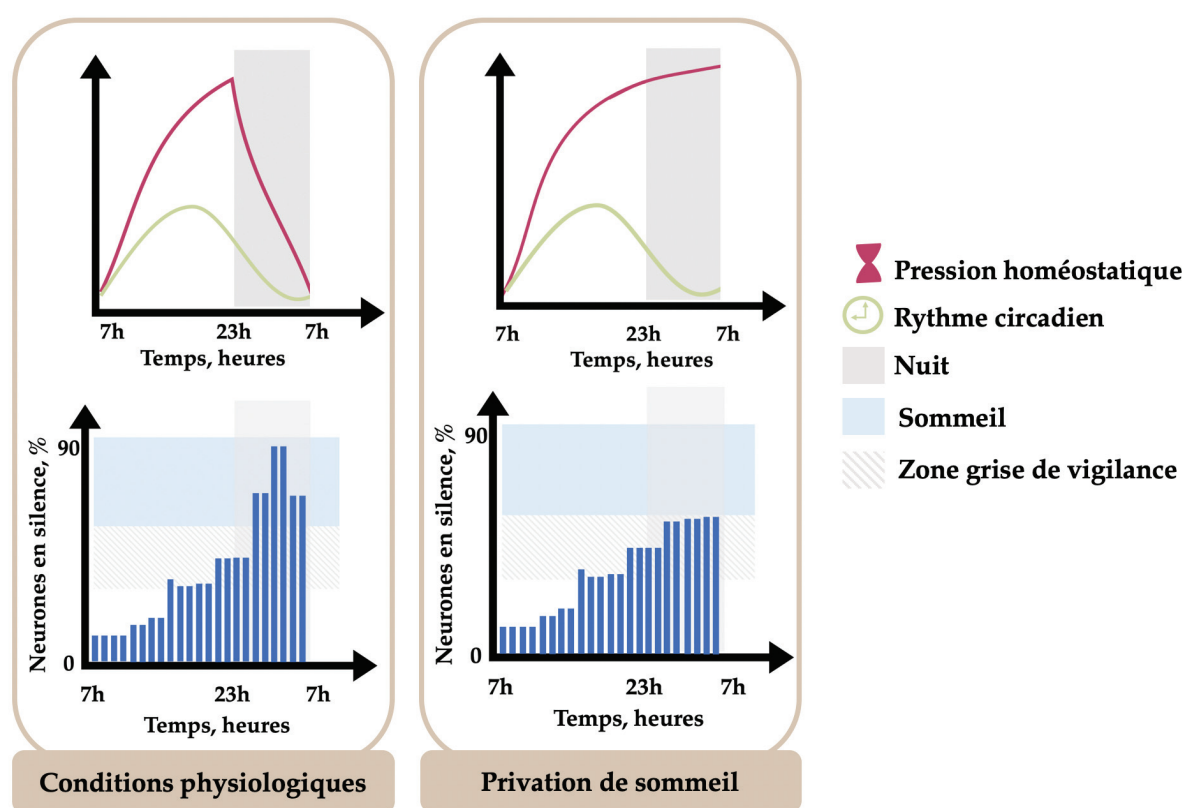


Figure 10. Interaction des mécanismes de régulation des états de vigilance. Représentation théorique des interrelations entre les processus de régulation globale (i.e., pression homéostatique en rose et rythme circadien en vert) et locale du sommeil (i.e., pourcentage de neurones en silence, en bleu) en conditions physiologiques (gauche) et en privation de sommeil (droite) sur une durée de 24h, conduisant à une variation des états de vigilance expérimentés par le sujet (i.e., éveil en blanc, sommeil en bleu clair et état transitionnel pouvant s'apparenter à la somnolence en gris hachuré). Figure adaptée de D'Ambrosio *et al.*, 2019 ⁷⁵.

1.4.3. Des frontières floues : entre le flip et le flop

La discordance spatio-temporelle entre les états de vigilance amène à revoir la conception sur les frontières entre ces états.

De la veille vers le sommeil

Les transitions de la veille vers le sommeil sont progressives ^{46,108}. Les fuseaux apparaissent dans l'hippocampe quelques minutes avant l'endormissement, en association avec la présence d'oscillations lentes dans le thalamus ¹⁰⁶ ; la désactivation thalamique précède ainsi de quelques minutes celle du cortex ¹⁰⁸. Cette transition se caractérise par un ralentissement asynchrone de l'EEG ^{104,109} selon un gradient antéro-postérieur ¹¹⁰. Cette hétérogénéité a conduit certains auteurs à proposer une redéfinition du stade 1 qui unifie des états de vigilance distincts, fluctuant par vagues jusqu'à l'apparition du N2 (i.e., des marqueurs EEG de veille et de sommeil peuvent coexister dans une fenêtre de 30s de N1) ¹¹¹. Ces phénomènes asynchrones, témoins de la perméabilité des états de vigilance, peuvent constituer le substrat des hallucinations hypnagogiques (i.e., maintien tardif de l'éveil dans les régions sensorielles et occipitales), de l'amnésie précédant l'endormissement et des approximations biaisées de la latence de sommeil (i.e., sommeil de l'hippocampe avant le cortex) ^{102,106,108,109}.

Du sommeil vers la veille

Les transitions du sommeil vers la veille sont graduelles (i.e., le thalamus peut mettre jusqu'à 5 minutes à se réveiller, contre 20 minutes pour le cortex préfrontal) ^{102,112}. Comparativement à l'EEG de veille, le réveil est caractérisé par une diminution globale des fréquences rapides et augmentation des basses fréquences, particulièrement dans les régions postérieures, avec un pattern différencié selon le stade dans lequel le réveil survient (i.e., les activités rapides apparaissent dans un délai plus court si le réveil survient en SL par rapport au SP*). Ainsi, l'activité EEG suivant le réveil n'est pas directement assimilable à l'activité de veille pré-sommeil chez le rongeur ¹¹³, comme chez l'humain ^{46,114-117}. Cette « inertie de réveil » se traduit, au niveau cognitivo-comportemental, par un état d'hypovigilance de durée variable (i.e., 30 minutes en moyenne), marqueur de la porosité des transitions entre la veille et le sommeil ^{117,118}. En condition pathologique (e.g., hypersomnolence idiopathique, syndrome de retard de phase), cet état peut être particulièrement prononcé et prend alors l'appellation « d'ivresse de sommeil » ¹¹⁸.

* Dans cette lignée, des études récentes questionnent la notion de « profondeur de sommeil » associée au SL, considérant que le sommeil est jugé plus profond lorsque les sujets sont réveillés au cours d'un épisode de SP comparativement à du SL. ⁷²

En résumé

- Une modification des conceptions relatives à la régulation du sommeil s'est opérée au cours des 20 dernières années, passant d'une conception « **top-down** » vers une conception « **bottom-up** » : le sommeil serait initié de manière **locale** et orchestré de manière **globale** ;
- Ce modèle de régulation des états de vigilance permet d'expliquer les **états dissociés** comme les parasomnies, l'inertie de sommeil ou la somnolence, par la cooccurrence locale de différents états de vigilance, particulièrement marquée lors des **états transitionnels**.

1.5. Conclusion : vers les états intermédiaires

Le modèle classique distingue les états de vigilance à l'échelle globale, selon des caractéristiques électrophysiologiques et comportementales stéréotypées. La coordination entre les systèmes promoteurs d'éveil et de sommeil, selon un jeu d'inhibitions réciproques, permet de passer d'un état à l'autre et d'aboutir à un état relativement stable. Ces systèmes sont sous l'influence des processus homéostatique et circadien, qui interviendraient également dans la régulation locale des états de vigilance. Selon les dernières conceptualisations, les états de veille et de sommeil ne doivent pas être considérés comme mutuellement exclusifs mais comme un continuum impliquant alternativement diverses régions corticales et sous-corticales ⁴⁶. La présence locale de sommeil constituerait un avantage adaptatif, comme c'est le cas pour d'autres espèces, permettant le maintien de certains comportements pendant le repos d'autres populations neuronales ⁹⁴. Le contre-point de cette organisation réside dans la présence d'états dissociés inadaptés. Ces dissociations, particulièrement visibles lors des états transitionnels, dans certaines pathologies (e.g., insomnie, narcolepsie) ¹⁰² ou dans des conditions extrêmes (e.g., privation de sommeil), sont également à l'origine de répercussions transitoires sur le fonctionnement diurne chez l'individu sain (e.g., inertie de sommeil, somnolence, fluctuations attentionnelles) ^{46,76,100}. La partie suivante porte sur l'état dissocié le plus largement partagé : la somnolence.

« Le sommeil et l'éveil, [...] comme l'eau et la glace, peuvent être distingués l'un de l'autre par simple observation. Le point de liquéfaction de la glace ou de congélation de l'eau correspond à la somnolence, soit l'état intermédiaire entre veille et sommeil. De même que l'eau à l'état liquide peut être proche du point de congélation ou d'ébullition, la vigilance peut varier d'un état-semi éveillé à une activité bouillonnante. Inversement, la profondeur du sommeil, comme la froideur de la glace, peut être proche de l'état de transition ou de la léthargie. » - Nathaniel Kleitman, 1987 ¹¹⁹

2. La somnolence

2.1. Introduction

En écho à ce que proposait William James en 1890 à propos de l'attention ¹²⁰, il est possible de stipuler que « *tout le monde sait ce qu'est la somnolence...* ». Picotements des yeux, bâillements, engourdissement, vagabondage de l'esprit ... si le concept semble intuitif, la définition est loin d'être triviale, aussi bien au niveau comportemental que neurobiologique ⁷⁵. La question de la définition précise de l'attention a mobilisé la communauté scientifique durant plus d'un siècle et il semble qu'une problématique similaire concerne aujourd'hui la somnolence.

2.1.1. Généralités

Comme la soif reflète le besoin physiologique de s'hydrater, la somnolence reflète la propension physiologique au sommeil ^{75,121,122}. Elle se traduit par une tendance exacerbée à l'endormissement dans des circonstances inappropriées, alors que le sujet devrait être éveillé et alerte ¹²³⁻¹²⁶ et peut être masquée temporairement par la motivation ou d'autres besoins physiologiques ^{122,127}. La somnolence excessive apparaît généralement suite à une perturbation du sommeil (i.e., privation, restriction, fragmentation) d'origine environnementale (e.g., sommeil inadéquat, travail posté, décalage horaire, consommation de sédatifs) ou pathologique (e.g., troubles respiratoires en sommeil). Elle peut aussi résulter d'une pathologie psychiatrique ou organique impactant - directement ou non- le sommeil ou d'une atteinte des systèmes impliqués dans la régulation des états de vigilance (e.g., hypersomnolence centrale) ^{122,125,127}. Quelle qu'en soit l'origine, les conséquences peuvent être aiguës (e.g., accidents domestiques ou de la route) ¹²⁸⁻¹³⁰ ou prolongées (e.g., retentissement scolaire ou professionnel, troubles cognitifs, de l'humeur, de la sociabilité et du comportement) ^{16,127,131}. La somnolence est ainsi associée à un risque élevé de dommages pour l'individu et la société ¹²⁵.

En France, 1 adulte sur 5 rapporte une tendance anormale à s'endormir ou à somnoler au cours de la journée ¹³², parmi eux, 11% témoignent d'une somnolence quotidienne et

7% expriment une impossibilité à résister à la somnolence au moins 3 fois par semaine. La somnolence concerne entre 4 et 21 % de la population générale et son expression excessive environ 5%^{126,133}. Entre 12 et 20% des enfants d'âge scolaire et entre 63% et 87% des adolescents sont également atteints^{16,134}, avec des manifestations variées, parfois différentes de chez l'adulte (e.g., troubles du comportement, de la concentration, hyperactivité ou labilité émotionnelle)¹³⁴. Du fait de son caractère invalidant, la somnolence est la plainte la plus fréquente dans les services de sommeil^{124,127,135}.

2.1.2. Modélisations

Initialement, la somnolence était conçue comme le résultat d'une action combinée entre le processus S, conduisant à l'augmentation graduelle de la somnolence à mesure du temps passé éveillé, et le processus circadien, à l'origine d'un pic de somnolence entre 3 et 6h du matin^{48,53,122,128}. Les divers enrichissements de ce modèle comprennent la redéfinition de l'interaction entre S et C comme un processus non-linéaire (i.e., l'amplitude de C dépend de S, l'augmentation de S dépend de la phase de C) et l'adjonction du processus W comme marqueur de l'inertie de sommeil (**Figure 11**)¹³⁶⁻¹⁴⁰. Ces premières conceptualisations ont donné lieu à plusieurs validations mathématiques et expérimentales, dans l'objectif de prédire la somnolence et les risques accidentels associés^{53,139,141-143}.

En revanche, ces modèles ne tenaient pas systématiquement compte de la variation ultradienne de la somnolence (i.e., un second pic de moindre amplitude entre 14 et 16h), des différences interindividuelles (e.g., chronotype, besoins de sommeil et sensibilité à la pression de sommeil) ou de l'influence de facteurs externes (e.g., activités physiques et sociales)^{9,137,141,144}. Afin de pallier ces carences, d'autres modèles ont été élaborés considérant la somnolence comme le résultat d'un déséquilibre de la balance entre la « pression de sommeil » régulée par les processus S, C et W et la « pression d'éveil » régulée par le processus C et les facteurs environnementaux (e.g., tâche, posture, motivation, besoins physiologiques) (**Figure 11**)^{68,122,135,145}.

Une distinction entre somnolence « état » (i.e., caractéristique d'une situation) et somnolence « trait » (i.e., caractéristique d'un individu) a également été proposée^{122,145}. Cette distinction permet de rendre compte des différences interindividuelles de sensibilité à la pression de sommeil^{146,147,156,157,148-155}.

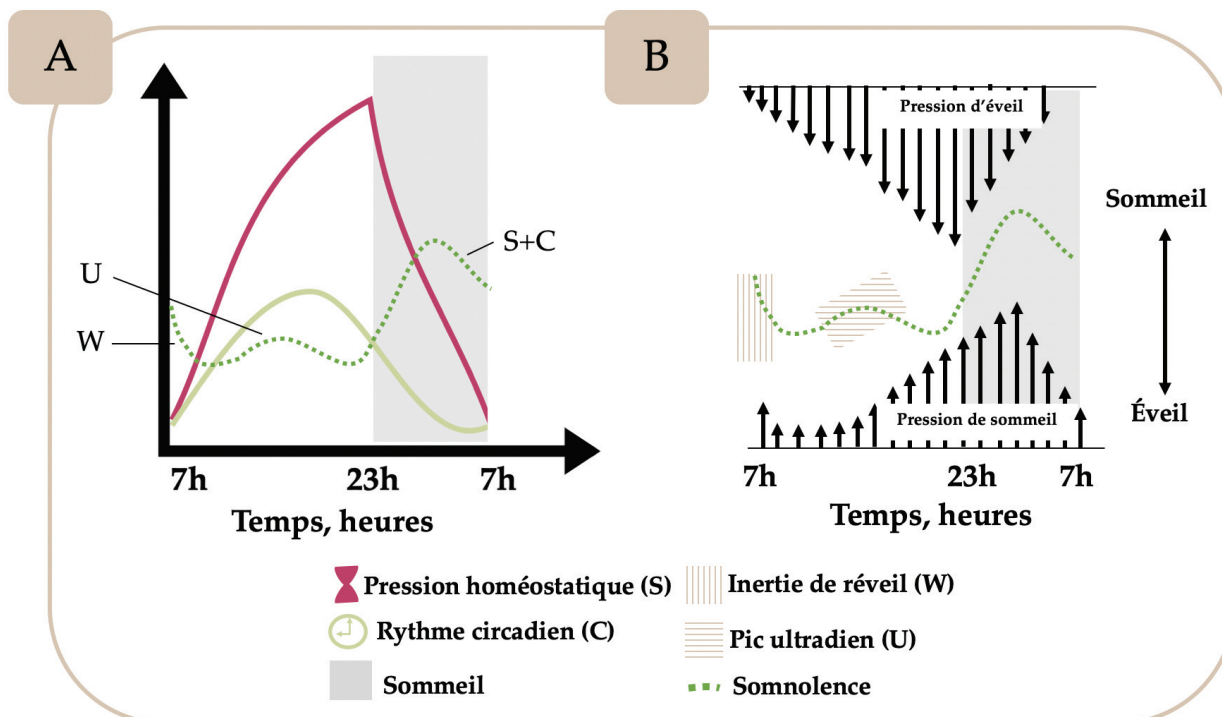


Figure 11. Modèles de somnolence. Représentation théorique des fluctuations de la somnolence sur 24h. Panel A : interaction entre les processus homéostatique (rose) et circadien (vert), tenant compte de l'inertie de sommeil (W) et du caractère ultradien de la somnolence à l'origine du second pic au cours de l'après midi (U). Figure adaptée de Akerstedt & Folkard (1995)¹⁵⁸. Panel B : influence opposée de la pression de sommeil et d'éveil, sous influence des processus homéostatiques et circadien, à l'origine des variations de somnolence. Figure adaptée de Beersma & Gordijn (2007)¹⁵⁹.

2.1.3. Vers des conceptions complémentaires et unifiées

« Somnolence, hypovigilance, hypersomnolence, somnolence diurne excessive, incapacité à rester éveillé, ... ». L'usage de termes variés, utilisés de façon inconsistante, renvoyant parfois à différents aspects de la somnolence, constitue l'un des écueils majeurs à sa compréhension et à son évaluation^{121,135}. Par ailleurs, une irritabilité, des erreurs de jugement ou des fluctuations cognitives peuvent survenir au cours d'une période d'éveil prolongée, en l'absence de somnolence auto-rapportée, invalidant la fiabilité des mesures subjectives¹⁵⁸. Cette seconde limitation a conduit les chercheurs à se tourner vers des marqueurs objectifs (i.e., EEG, cognitivo-comportementaux)¹⁵⁹.

Les répercussions cognitives de la somnolence sont généralement étudiées lors de protocoles expérimentaux (**Encart 1**), chez des patients avec une somnolence diurne excessive (SDE) ou chez des sujets avec une restriction chronique du sommeil (i.e., plus écologique que les protocoles de perturbation aiguë du sommeil)^{160,161}.

Encart 1 : Protocoles classiquement utilisés pour évaluer les mécanismes de régulations de la somnolence et ses répercussions cognitives

Privation, restriction de sommeil et éveil prolongé : ces protocoles se caractérisent par une privation totale de sommeil ou une restriction de la durée de sommeil sur une période plus ou moins conséquente. Ils permettent d'évaluer l'influence des processus homéostatiques (et du maintien de l'éveil) sur la somnolence et d'autres marqueurs comportementaux.

Constante routine : période d'éveil prolongé, isolée des indices temporel (i.e., prise alimentaire fragmentée, environnement placé dans la pénombre, température ambiante contrôlée, position semi-allongée). Ce protocole permet d'évaluer l'effet combiné de la privation de sommeil et du processus circadien, indépendamment de l'influence des donneurs de temps, maintenus constants. Des siestes peuvent être ajoutées au cours du protocole afin de diminuer la pression homéostatique et de mesurer ainsi, de manière moins confondue, l'influence du processus circadien sur la somnolence et les performances cognitives ¹⁶².

Désynchronisation forcée : induction d'une désynchronisation entre le processus circadien (généralement évalué *via* la température corporelle et la sécrétion de mélatonine) et les cycles veille-sommeil par le biais d'une modulation de leur durée (e.g., alternance veille-sommeil sur 20 ou 28h au lieu de 24h) sur plusieurs jours (i.e., environ un mois). Au cours de ce protocole, le processus circadien n'est plus adapté au cycle veille-sommeil et suit sa rythmicité propre (i.e., libre cours), permettant d'observer des épisodes de veille et de sommeil à chaque phase du rythme circadien ¹⁶². Ce protocole permet d'étudier l'influence du processus circadien en contrôlant pour l'effet du cycle veille-sommeil et inversement. Les premières expériences de libre cours ont été réalisées aux États-Unis, où des sujets vivaient temporairement dans une grotte, isolés de tout indice temporel ¹⁶³.

Ces observations amènent à considérer la somnolence comme un état de vigilance non-optimal, résultant de différentes forces qui interagissent, au niveau local et global. Cette définition permet d'unifier les différentes représentations comportementales de cet état transitionnel, telles que la propension au sommeil ou l'inertie de réveil. Dans cette perspective, la somnolence implique plusieurs dimensions combinées ou isolées : un sentiment subjectif d'éveil non-efficace, des changements neurophysiologiques, et des atteintes cognitivo-comportementales ¹⁶³.

En résumé

- La somnolence reflète la **propension physiologique au sommeil** ;
- La somnolence augmente avec la **pression homéostatique** et suit une **fluctuation circadienne / ultradienne** caractéristique composée d'un pic au milieu de la nuit et au cours de l'après-midi. Elle est également importante au **réveil**, peut être influencée par des **facteurs environnementaux** et dépendante des **caractéristiques individuelles** propres ;
- La somnolence peut être étudiée *via* différents intermédiaires inconstamment corrélés : sentiment **subjectif**, répercussions **cognitivo-comportementales**, marqueurs **neurophysiologiques**.

Sont exposées ci-après les répercussions cognitives (attentionnelles) de la somnolence, les modulations neurophysiologiques associées ainsi qu'une pathologie caractérisée par la somnolence diurne excessive : la narcolepsie.

2.2. *Les répercussions cognitives : focus sur l'attention*

« Est-il préférable de réaliser un entretien important après une bonne nuit de sommeil ou 16h d'éveil ? » semble être une question rhétorique. L'association entre somnolence et répercussions cognitivo-comportementales est largement intuitive. La plupart des individus ont déjà fait l'expérience de l'état de vigilance non-optimal qui accompagne la perturbation du sommeil, assimilable à une force externe, agissant sur le cerveau et le corps, obligeant les yeux à se fermer et restreignant les capacités cognitives, conduisant à des fluctuations attentionnelles et émotionnelles non contrôlées ^{164,165}.

2.2.1. Fluctuations cognitives

Accidentologie et répercussions sociétales

L'évolution des technologies de l'information et des transports a contribué à l'accélération des modes de vie et au développement de sociétés opérationnelles sur un rythme 24/7, ne se préoccupant guère des répercussions de la perturbation du sommeil ou des rythmes circadiens sur la physiologie humaine ¹⁶⁶. La banalisation de la privation de sommeil donne lieu à une « épidémie » de somnolence, associée à des répercussions sur la santé physique et psychique des individus ¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ avec des coûts parfois considérables pour la société ^{128,130,166,167,170}.

Les répercussions cognitivo-comportementales de la somnolence constituent une préoccupation centrale dans les secteurs médicaux ¹⁷¹⁻¹⁷⁵, industriels ¹⁷⁶, militaires ¹⁷⁷ et des

transports ^{178,179}, où la privation de sommeil et le travail de nuit sont surreprésentés et peuvent avoir des conséquences dramatiques ¹⁸⁰⁻¹⁸². Aussi bien responsable d'endormissements que de la perturbation plus transitoire des performances de conduite ¹²⁹, la somnolence est un facteur de risque majeur d'accident de la voie publique (i.e., impliquée dans 10 à 30% des cas), et constitue, à ce jour, la première cause de mortalité sur les routes ¹⁸³. Plus d'un tiers des conducteurs européens ont déjà expérimenté un épisode d'endormissement au volant ¹⁸⁴ et plus de la moitié de leurs homologues américains ont déjà conduit dans un état de somnolence ¹²⁵. Ces chiffres ont amené les politiques de santé publique à s'emparer de ce sujet ¹³⁰ et à des réflexions quant à la législation relative à la somnolence au volant ¹⁸⁵ ; sans toutefois parvenir au développement de stratégies de prévention optimales.

Modulation des performances

En l'absence de perturbation du sommeil, les performances cognitives, chez l'adulte sain, suivent un pattern journalier inverse à celui de la somnolence. Cette fluctuations sur 24h dépend des processus S, C et de leur interaction ^{48,63,107,128,138,141,186}.

Les performances cognitives sont limitées le matin au réveil (i.e., inertie de sommeil dans la zone de maintien du sommeil) ¹⁸⁷, augmentent pendant la journée jusqu'au coucher -avec un creux dans l'après-midi- et sont minimales au cours de la nuit, avec un nadir entre 3 et 6h du matin ⁶³. Cette dégradation nocturne correspond à la « période noire » pendant laquelle la proportion d'erreurs et d'accidents est à son paroxysme ^{130,188,189}. De façon anecdotique, c'est au cours de la nuit qu'on eut lieu les erreurs humaines impliquées dans les « méga accidents » modernes, tels que l'accident nucléaire de Tchernobyl ou de Three Mile Island en Pennsylvanie, l'accident de la navette spatiale *Challenger*, l'explosion du pétrolier *Betelgeuse* ou le naufrage de l'*Exxon Valdez* ^{61,188}.

Les performances cognitives sont maximales en fin de journée, dans la « zone de maintien de l'éveil » ¹⁹⁰, du fait de la force circadienne en faveur de l'éveil, qui atteint son apogée à proximité du pic de sécrétion de mélatonine et qui l'emporte sur la pression homéostatique croissante ^{107,151,191}. La chute des performances à l'ouverture des portes du sommeil (i.e., après le pic de sécrétion de mélatonine) témoigne du désengagement circadien dans le maintien de l'éveil ¹⁸⁷. Les protocoles de désynchronisation forcée confirment ces observations (**Figure 12**) rapportant des performances maximales lors du pic de température corporelle (i.e., lors de la soirée habituelle) et des performances minimales lors du nadir de température corporelle et du pic de sécrétion de mélatonine (i.e., avant l'heure habituelle de réveil) ^{138,141}.

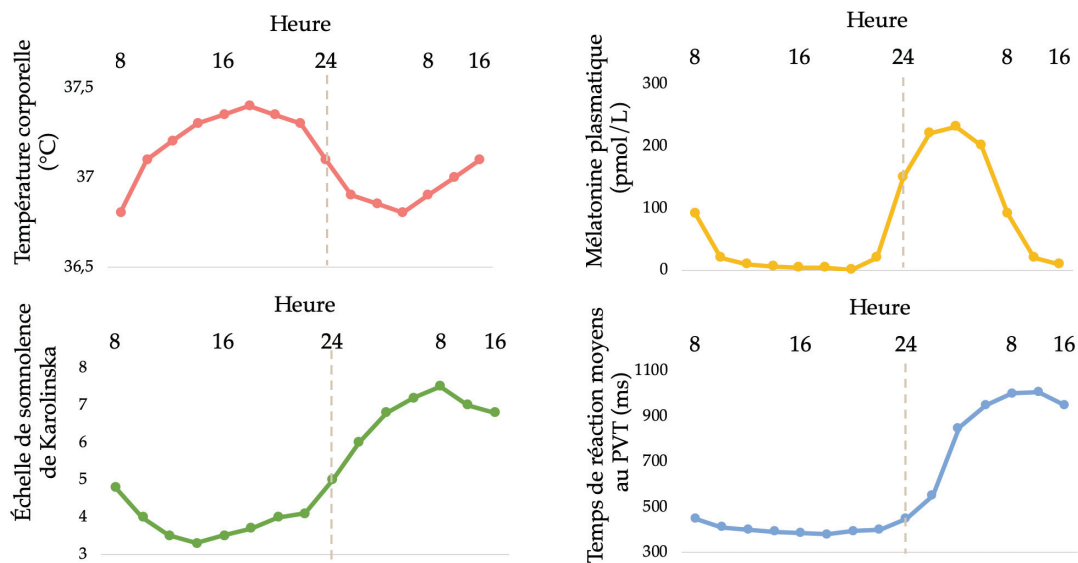


Figure 12. Interaction entre les processus S et C en constante routine (32h). En conditions physiologiques, les relations entre S et C permettent de maintenir un niveau de vigilance optimal au cours du jour biologique, du fait de la pression exercée par le processus C sur le processus S. La poursuite de l'éveil au cours de la nuit biologique (après le pic de sécrétion de mélatonine) est associée à une diminution des performances et à une augmentation de la somnolence. La somnolence apparaît normalement avant l'heure habituelle du coucher et son pic se situe juste après le nadir de température corporelle, un peu avant l'heure habituelle du réveil. Les performances sont maximales en fin de journée. La synchronisation entre S et C donne lieu à des états de vigilance consolidés (i.e., sommeil au cours de la nuit et éveil au cours de la journée). La température corporelle (en °C) est représentée en rose, la mélatonine plasmatique (pmol/L) est représentée en jaune, la somnolence (score à l'échelle de somnolence de Karolinska) est représentée en vert et les performances à la tâche de vigilance psychomotrice (PVT) (temps de réaction moyens) sont représentées en bleu. La ligne verticale en pointillés représente l'heure habituelle de coucher. Figure adaptée de Cajochen *et al.*, (1999)¹⁰ et Czeisler *et al.*, (2007)⁸

Répercussions globales

Rester éveillé au cours de la nuit biologique ou après une perturbation du sommeil (i.e., lorsque la propension au sommeil est élevée) met en échec l'effort compensatoire permettant de maintenir un état d'éveil optimal, se traduisant par des épisodes de diminution transitoire des performances. Parfois comparées aux répercussions de l'alcool^{173,192}, l'impact délétère de la somnolence concerne différents processus cognitifs et émotionnels^{128,165,193,194}, avec un effet exacerbé sur les processus attentionnels, prérequis à une majorité d'autres fonctions cognitives^{128,151,161,164,165,193,195}.

La compréhension des liens et des mécanismes de régulation entre la somnolence et le fonctionnement cognitif doit permettre d'expliquer les réponses humaines inadaptées en situation de vigilance non-optimale et de proposer des axes de prévention.

2.2.2. Somnolence, instabilité de la vigilance et répercussions attentionnelles

Les premiers travaux sur les répercussions cognitives associées à la somnolence, lors de protocoles de privation ou de restriction de sommeil, produisaient des résultats hétérogènes. Les sujets, généralement capables de performer normalement sur une courte période, échouaient lors de tâches impliquant davantage d'endurance ¹⁹⁶. Les conclusions de ces études suggèrent que les capacités cognitives après une perturbation du sommeil sont globalement préservées mais caractérisées par des fluctuations, d'autant plus importantes que l'EEG témoigne d'une transition vers le sommeil. En condition de privation de sommeil, les performances sont ponctuées de brefs moments d'hypovigilance, associés à des réponses inefficaces. L'hétérogénéité des premiers travaux réside en leur intérêt pour les performances globales, impropres à la détection de ces brèves fluctuations ¹⁹⁶.

Hypothèse de l'instabilité de la vigilance

Selon l'hypothèse de l'instabilité de la vigilance, la fluctuation des performances associée à la somnolence résulte de l'état de « veille instable » causé par l'apparition des mécanismes d'initiation du sommeil au cours de l'éveil, sous l'influence des processus S et C ¹⁹⁶. Cette instabilité donnerait lieu à un effort compensatoire à l'origine d'un surcoût cognitif : l'individu solliciterait des ressources cognitives pour tenter de stabiliser la vigilance et maintenir la performance (**Figure 13**).

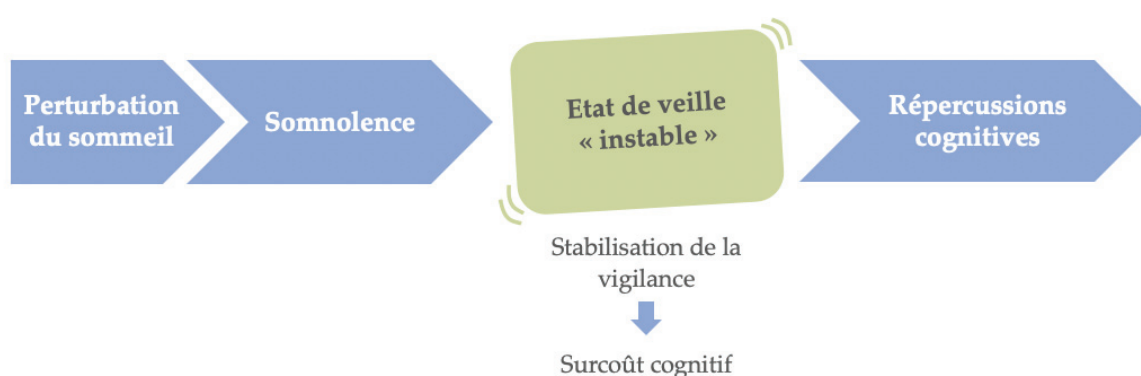


Figure 13. Somnolence et répercussions cognitives. La somnolence donne lieu à un état de veille instable. L'engagement des ressources cognitives pour maintenir et stabiliser la vigilance, engendre un surcoût cognitif aboutissant des répercussions cognitives. Selon le modèle proposé par Doran *et al.*, (2001) ¹⁹⁶.

L'effort compensatoire pour stabiliser la vigilance dépend de processus top-down, impliquant notamment les régions cérébrales responsables du contrôle exécutif (e.g., cortex préfrontal) et peut s'associer à diverses stratégies (e.g., activité motrice, contact social, émotions, stimulation environnementale ou cognitive) ^{164,196}. Il n'est pas rare de

voir, par exemple, un conducteur ouvrir la fenêtre et faire rentrer de l'air frais ou augmenter le volume sonore de la radio pour tenter de contrer la somnolence après plusieurs heures de conduite, la nuit, sur l'autoroute. Si cet effort peut aboutir à des performances d'apparences normales, il est coûteux sur le plan cognitif, ne possède qu'une efficacité transitoire, et ne peut être maintenu indéfiniment. Lorsque la compensation échoue, les fluctuations se font plus fréquentes, témoignant de l'émergence du besoin de sommeil par le biais de processus bottom-up, impliquant des interactions entre les processus de régulation locale et les régions orchestrant les états de vigilance au niveau global ^{165,197}. Dans ce cas, l'instabilité de l'éveil peut conduire à une absence totale de réponse voire à une transition vers le sommeil ^{164,196}, au cours de laquelle l'intermittence dans les réponses est majorée ^{198,199}.

Fluctuations attentionnelles

Les répercussions attentionnelles de la somnolence peuvent être directes ou indirectes. Les atteintes directes se caractérisent par l'irruption erratique de brefs manquements attentionnels parmi des réponses cognitivo-comportementales adaptées ¹⁹⁶. Lorsque le sujet est somnolent, ses performances peuvent prendre la forme : 1) d'un comportement impulsif, associé à des fausses alarmes et des temps de réaction excessivement diminués ²⁰⁰, 2) d'un comportement inattentif, caractérisé par des omissions et un allongement massif du temps de réponse et, 3) d'un comportement adapté avec des réponses correctes dans le temps imparti. Ces manifestations peuvent se répercuter sur une série d'autres processus cognitifs, de façon indirecte.

Dans certains cas, ces répercussions s'accompagnent d'un état mental particulier, sous forme de vagabondage de l'esprit (i.e., « *mind-wandering* » ²⁰¹ : les pensées sont orientées vers des aspects non liés à la tâche ou aux demandes environnementales) ou d'absence de pensée (i.e., « *mind-blanking* » ²⁰² : le contenu des pensées semble vide). Généralement associés à la somnolence auto-rapportée chez des sujets sains ou avec un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA-H) ²⁰³, ces états mentaux s'associent aux épisodes de brefs manquements attentionnels chez les individus privés de sommeil ²⁰⁴. Chez des sujets bien reposés en état d'hypovigilance, ces états mentaux spécifiques peuvent accompagner la perturbation des performances attentionnelles sous l'effet d'intrusions locales de sommeil dans des régions cérébrales définies ^{205,206}.

Méthodes d'évaluation

Les répercussions cognitives sont favorisées lors des pics circadiens/ultradiens de somnolence, par un environnement propice au sommeil (e.g., lumière tamisée,

température et position confortables), la monotonie et le temps passé sur la tâche ^{164,165}, même lorsque le sommeil n'est pas perturbé ²⁰⁷⁻²¹⁰. Des contre-mesures comportementales, chimiques ou environnementales telles que les siestes, la consommation de café ou la faible prédictibilité de l'environnement peuvent ainsi alléger les effets de la privation de sommeil ^{164,165,196,210}.

Les outils historiquement utilisés, composés de tâches longues avec des stimuli présentés à faible fréquence, ne permettent pas de saisir la variabilité des performances induite par la perturbation du sommeil ¹⁹⁶. Les mesures les plus sensibles sont celles qui permettent d'évaluer la stabilité de l'attention soutenue, moment-par-moment ²¹¹.

Le ralentissement global des temps de réponse et les brefs manquements attentionnels qui font suite à une perturbation du sommeil s'associent à des modifications de l'activité cérébrale ¹⁶⁴. Les corrélats neuronaux de ces répercussions évalués en IRMf au cours de protocoles de privation de sommeil sont présentés ci-dessous.

2.2.3. Corrélats neuronaux des répercussions attentionnelles

Les déficits attentionnels faisant suite à une perturbation du sommeil sont sous-tendus par une réduction de l'activité des régions fronto-pariétales ^{194,212,213}, parfois associée à une diminution de l'activité dans le cortex extrastrié (i.e., lors de tâches d'attention visuo-spatiales) ^{107,208,212} et par une diminution transitoire de l'activité thalamique ^{194,208} (aussi retrouvé chez les individus bien reposés lors de micro-sommeil ²¹⁴). Lorsque les performances sont préservées, une réponse compensatoire (i.e., augmentation de l'activité) est observée au niveau thalamique ^{208,213} (aussi attribuée à la phase circadienne ¹⁰⁷). Enfin, l'atteinte des performances s'associe à une moindre désactivation de certaines régions du réseau de mode par défaut (i.e., ou « task negative », normalement activé en l'absence d'engagement dans une tâche ²¹⁵) (**Figure 14**) ^{213,216}, aussi retrouvée lors de brefs manquements attentionnels chez les sujets bien reposés ²⁰⁹.

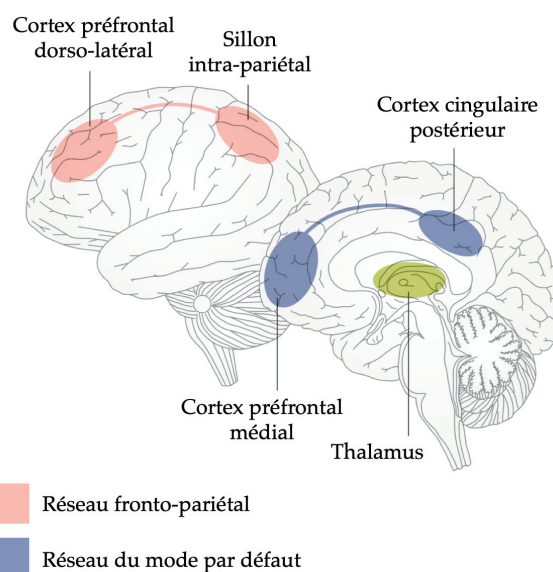


Figure 14. Principaux réseaux impliqués dans les répercussions attentionnelles de la perturbation du sommeil. Le réseau du mode par défaut (bleu) est normalement désengagé lors d'activité tournées vers l'extérieur. Le désengagement du réseau par défaut et l'engagement parallèle du réseau fronto-pariétal (rose) est un prérequis à l'efficacité des tâches attentionnelles. L'activation et la connectivité de ces réseaux et du thalamus (vert) sont impactées lors de la perturbation du sommeil. Figure adaptée de Krause *et al.*, (2017) ¹⁹⁴.

Les études sur la connectivité fonctionnelle au repos apportent d'autres informations. La somnolence chronique, tout comme la perturbation du sommeil, s'associe à une diminution de la connectivité fonctionnelle dans et entre le réseau par défaut ^{217,218} et le réseau anti-corrélé (i.e., ou « task positive », régions typiquement activées au cours de tâches cognitives, telles que les réseaux attentionnels et de contrôle ²¹⁹) ²¹⁸⁻²²¹. La force de couplage entre ces deux réseaux est également associée à la variabilité interindividuelle de vulnérabilité à la pression de sommeil ²¹⁹.

Ces modulations cérébrales pourraient traduire l'instabilité de l'état de veille et l'effort compensatoire pour résister à la somnolence, précédant ou accompagnant la fluctuation des performances.

En résumé

- Les **performances cognitives** sont sous la dépendance des processus **homéostatiques et circadiens**, et peuvent être influencées par d'autres facteurs tels que la motivation ou le type de tâche ;
- La somnolence conduit à un état de **veille instable**. L'investissement des ressources cognitives pour maintenir et stabiliser l'état de vigilance conduit à un **surcoût cognitif**, à l'origine des **fluctuations des performances** ;
- La somnolence donne lieu à de « **brefs manquements attentionnels** » associés à des modifications de l'**activité cérébrale**.

2.3. *Modulations neurophysiologiques*

Selon le modèle classique, la somnolence résulte d'un déséquilibre entre les circuits impliqués dans la régulation de l'éveil et du sommeil ^{122,222}, comme en témoignent les pathologies caractérisées par une hypersomnolence (voir [ci-dessous](#)). Les révisions récentes de ce modèle, suggèrent que la somnolence peut également provenir de l'intrusion locale de sommeil au cours de l'éveil ⁷⁵. Dans le cas où la pression de sommeil est élevée, l'augmentation de la propension au sommeil s'associe à l'effort compensatoire pour maintenir l'éveil. Malgré cet effort, les intrusions de sommeil dans l'éveil se font plus longues et fréquentes, et s'associent à une fluctuation des performances ¹²⁸. Ainsi, la somnolence -et ses répercussions cognitives- serait sous-tendue par l'entrée en sommeil de populations neuronales plus ou moins conséquentes, prenant la forme de ralentissement de l'EEG ou de micro-sommeil ⁷⁵.

2.3.1. Les stades de somnolence

Les premières études conduites sur la somnolence d'un point de vue électrophysiologique se sont attelées à la description des modifications de l'EEG au cours de la période hypnagogique ¹⁵⁹.

En 1987, Santamaria *et al.* ¹⁵⁹ proposent une subdivision détaillée de l'état de somnolence chez des sujets sans pathologie du sommeil, comprenant : une modulation de la distribution, de l'amplitude et de la fréquence de l'alpha, suivie par sa disparition, un ralentissement de l'EEG (i.e., apparition d'activité thêta et delta), associé à des changements des mouvements oculaires. Quelques années plus tard, Hori *et al.* proposent une classification en 9 stades (Figure 15) ²²³⁻²²⁵, permettant de considérer la période d'endormissement comme un état spatialement et temporellement hétérogène, allant de la veille au N2 et comprenant le N1 en son centre ²⁵.

D'après ces premières études, une modulation de l'état de vigilance (e.g., échelle de somnolence, modification des PE, allongement des temps de réponse, échecs intermittents), accompagne l'avancée vers le sommeil ^{223,225,226}. La succession non-linéaire des différents stades, qui apparaissent et disparaissent en quelques secondes, avant de se stabiliser lors de l'apparition du sommeil (N2) caractérise la période hypnagogique. Ces fluctuations s'associent à des modifications du comportement et des PE (i.e., P300 et MMN) ^{111,199}. Ces travaux confirment l'existence de la variabilité des patterns EEG dans le temps et l'espace, au cours de la transition veille-sommeil, et soulignent la pertinence de fines temporalités dans le cadre de l'exploration de la somnolence ²²⁷.

Dans cette perspective, les activités thêta et alpha au cours de l'éveil présentent un intérêt majeur pour l'évaluation de la somnolence. En condition d'éveil calme, les yeux fermés, l'activité alpha augmente chez la majorité des sujets, puis diminue

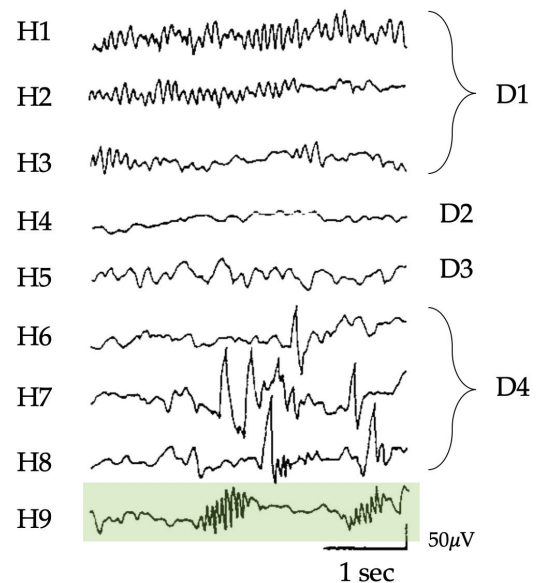


Figure 15. Stades de somnolence. Les stades de somnolence au cours de la période hypnagogique décrit par Hori *et al.*, (1994), sur des époques de 5 s, sont rapportés à gauche, précédés de la lettre H. H1 : train d'ondes alpha ; H2 : ondes alpha intermittentes ($\geq 50\%$) ; H3 : ondes alpha intermittentes ($< 50\%$) ; H4 : aplatissement de l'EEG ; H5 : ripples ; H6 : ondes vertex isolées ; H7 : train ou bouffée d'ondes vertex ; H8 : ondes vertex et fuseaux incomplets ; H9 : fuseaux de sommeil (N2, vert). Une version simplifiée des stades de somnolence est représentée à droite. D1 : ondes alpha ; D2 : aplatissement de l'EEG et suppression de l'alpha ; D3 : ondes thêta ; D4 : ondes vertex. La période en vert correspond au N2. Figure adaptée de Tanaka *et al.*, (1997) ²²³ ; Nittono *et al.*, (2001) ²²⁵ et Strauss *et al.*, (2022) ¹¹¹.

graduellement au profit de l'activité thêta lors de la transition vers le sommeil^{228,229}. La somnolence peut ainsi se traduire par une modulation de l'activité alpha et thêta, voire par une intrusion de micro-sommeils (MS) au cours de l'éveil.

2.3.2. Le ralentissement de l'EEG

Activités basses fréquences

La recherche d'un marqueur électrophysiologique de propension au sommeil au cours de l'éveil s'est portée sur l'EEG quantitatif (QEEG). Cette approche mathématique possède une plus grande objectivité que la subdivision par stade et permet une description continue des manifestations EEG¹⁹⁹. En dehors de la simple visualisation, le QEEG permet d'obtenir des mesures passives (e.g., puissance absolue et relative dans différentes bandes de fréquence et conditions) ou actives (e.g., PE).

L'activité basse fréquence augmente à mesure de l'éveil chez l'animal^{94,230} comme chez l'humain^{55,75,100,228,231-235} en condition de privation de sommeil, et chez l'enfant sans manipulation du sommeil²³⁶. Lors de périodes d'éveil prolongé, l'influence de la composante circadienne est également appréhendable : limitée au cours de la journée, l'activité basse fréquence s'exprime librement au cours de la nuit biologique^{187,234,237}. L'activité thêta est associée à la somnolence subjective^{179,228,232,233,238} et à une atteinte des performances cognitives^{76,100,142,198,231,232,236}. Cette augmentation au cours de l'éveil s'associe à celle de l'activité à ondes lentes en SL^{55,100} et de l'activité delta/thêta en SP²³⁹, et en partage les caractéristiques topographiques²³¹. L'accroissement local, plasticité-dépendant, de l'activité thêta dans les régions cérébrales impliquées dans les tâches cognitives corrèle avec les changements locaux de l'activité basse fréquence au cours de la récupération¹⁰⁰ ; suggérant que ces deux activités sont le reflet de la pression de sommeil. Ces changements d'activité basse fréquence à l'éveil sont majoritairement liés à la présence d'ondes lentes isolées¹⁰⁰.

Ondes lentes

L'activité basse fréquence et les ondes lentes (i.e., delta/thêta) isolées peuvent constituer la signature EEG des épisodes de sommeil de certaines populations neuronales, dont le nombre et la durée augmentent au cours de l'éveil prolongé^{75,231,236} conjointement à la somnolence subjective^{205,231}. Ces ondes lentes sont associées à une atteinte des performances chez le rat⁹⁴ comme chez l'humain^{76,205,236,240} lorsqu'elles apparaissent dans les régions cérébrales sollicitées par la tâche²³¹, témoignant d'un effet usage/plasticité-dépendant^{76,206}. Selon leur localisation, ces ondes lentes expliqueraient aussi bien les comportements impulsifs qu'inattentifs, classiquement associés aux

brefs manquements attentionnels relatifs à la somnolence (cf., section 2.2.2)^{205,206}. Toutefois, le lien entre silence neuronal, EEG de scalp et répercussions attentionnelles n'a pas été directement démontré chez l'humain.

Comme en SL, où la présence d'ondes lentes s'associe à une modulation de la connectivité²⁴¹, l'augmentation des ondes thêta est associée à une « désintégration des réseaux »²³¹. A cette réduction générale de la connectivité s'ajoute un effet local, lié à une surcharge spécifique du réseau impliqué dans la tâche²³¹.

Ainsi, l'occurrence d'flots de sommeil au cours de l'éveil s'associe à une modulation de l'activité cérébrale et à une atteinte cognitivo-comportementale, et pourrait constituer la base physiologique de la somnolence.

Autres mesures

D'autres études se sont penchées sur l'activité alpha au cours de l'éveil, avec des résultats contrastés. Si la somnolence se caractérise par une atténuation de l'alpha^{228,242}, en tant que marqueur de la transition vers le sommeil^{159,223} ; l'activité alpha est également diminuée dans un état de vigilance optimale, complexifiant son interprétation. Cependant, la variation de l'activité alpha et thêta^{238,243,244} et plus récemment, le ratio thêta/alpha, ont été proposé comme mesures composites de la somnolence²²⁷.

2.3.3. Les micro-sommeils

Signes macroscopiques de l'intrusion du sommeil au cours de la veille, les MS peuvent constituer des marqueurs de somnolence physiologique. Ces courtes périodes (i.e., < 15s) se caractérisent par des modifications EEG (i.e., remplacement de l'alpha par une activité thêta, apparition potentielle de grapho-éléments du sommeil tels que des ondes vertex ou des fuseaux), sans clignement de paupières et associant, de façon non consistante, des mouvements oculaires lents et des manifestations comportementales variées (e.g., affaissement de la nuque, fermeture des yeux)¹⁶³.

L'augmentation des MS est associée à la somnolence²⁴⁵⁻²⁴⁸, bien que les résultats concernant les mesures auto-rapportée soient controversés^{163,249}. S'ils sont majorés lors d'une privation/restriction de sommeil^{250,251}, ils surviennent également lorsque le sommeil est préservé, particulièrement lors de tâches longues et monotones^{207,214,252}, et en lien avec les baisses de vigilances circadiennes^{214,250,253}. Généralement liés à la variabilité des performances cognitives^{163,250}, ils s'associent, par exemple, à l'atteinte des performances dans un simulateur de conduite chez les sujets sains^{248,253} et avec un syndrome d'apnées obstructives de sommeil (SAOS)²⁵⁴. Ils seraient ainsi témoins de l'instabilité de l'éveil en lien avec l'augmentation de la pression de sommeil^{196,247,250}. Ils

peuvent être suivis d'une amélioration des performances, par dissipation transitoire du besoin de sommeil, au prix d'une brève absence de réponse au cours de la tâche ²³⁰. Les MS s'associent à une augmentation transitoire de l'activité fronto-pariétale et à une diminution de l'activité thalamique ²¹⁴. Cette activation fronto-pariétale a été attribuée à l'effort compensatoire pour résister à l'endormissement ^{250,255}, variable selon la vulnérabilité à la pression de sommeil ²¹². L'hyperactivation thalamo-corticale, qui suit les MS prédit la récupération ²⁵⁰. L'activation multi-sensorielle lors de la fermeture spontanée des yeux, associée à l'activation de certaines régions du réseau par défaut et à une désactivation thalamique, pourrait être impliqué dans le contenu hypnagogique qui accompagne la transition vers le sommeil ^{250,255}. Enfin, l'anti-corrélation entre le réseau par défaut et le réseau fronto-pariétal diminue avec l'augmentation des MS ²⁵⁰ et s'associe à la modulation des réponses comportementales en condition de privation/restriction de sommeil ²⁵⁶ ; renforçant l'intérêt de l'utilisation des MS comme marqueur de la somnolence.

En résumé

- La somnolence, lors de la **période hypnagogique**, peut être subdivisée en **différents stades** à l'aide de marqueurs électrophysiologiques ;
- La somnolence se traduit par une **augmentation de l'activité basse fréquence**, majoritairement sous-tendue par l'occurrence d'**ondes lentes** locales, marqueurs potentiel des épisodes de **silence neuronal** ;
- La somnolence peut également être observée *via* les manifestations comportementales et électrophysiologiques des **micro-sommeils**.

2.3.4. Conclusion

Les manifestations subjectives, cognitivo-comportementales et électrophysiologiques de somnolence peuvent apparaître de manière isolée ou combinée (**Figure 16**).

Le sentiment subjectif de somnolence ainsi que les fluctuations des performances peuvent apparaître indépendamment de la détection d'une modulation caractéristique sur l'EEG de surface ^{207,247,250,251}. Selon la théorie de la régulation locale des états de vigilance, la somnolence peut être considérée comme un processus statistique : elle apparaît quand un nombre suffisant d'assemblées neuronales entrent dans un état de sommeil alors que le sujet est éveillé (**Figure 10**) ⁷⁵. Dans le cas où le sommeil est initié dans quelques structures sous-corticales circonscrites, il est nécessaire d'attendre la propagation dans le cortex pour observer des manifestations sur le scalp ²⁴⁷ ; sous-

entendant que ces méthodes d'observation permettent d'appréhender plus facilement des niveaux de somnolence élevés ²¹⁴. Majoritairement observés lors d'éveils prolongés, ces intrusions de sommeil au cours de l'éveil apparaissent également -dans une moindre mesure- en conditions physiologiques ^{94,205,236}. D'allure inadaptée, elles pourraient être impliquées dans les processus réparateurs locaux ⁷⁶, comme cela a été postulé pour les MS ²⁵⁰ et constitueraient ainsi le prix à payer pour la plasticité et la poursuite des activités cognitivo-comportementales à l'éveil.

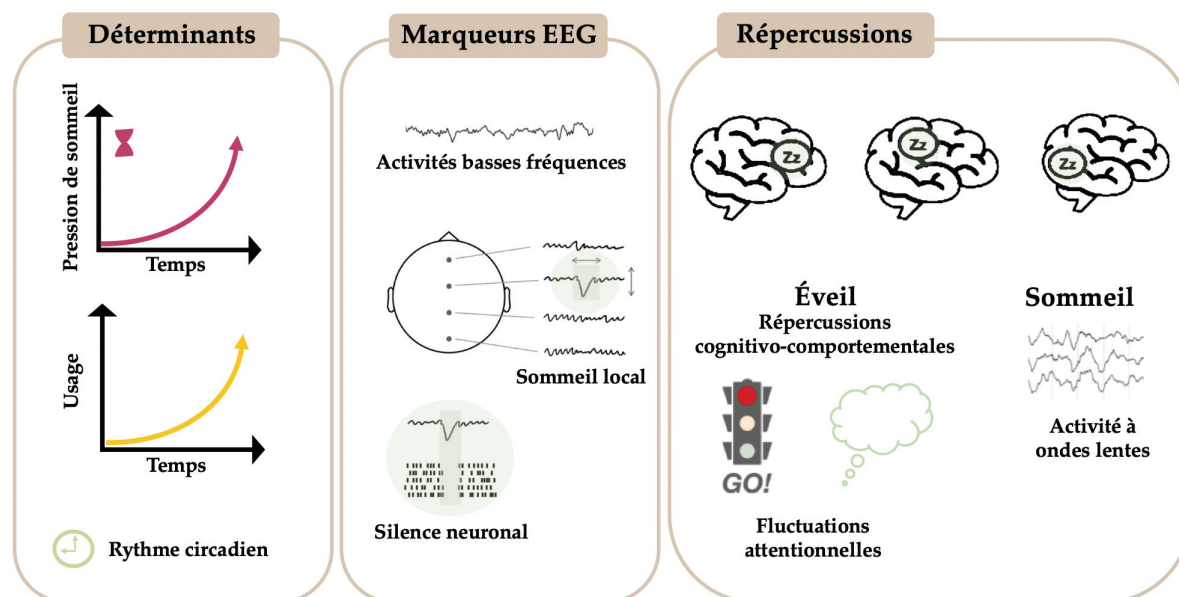


Figure 16. Modèle théorique des marqueurs EEG de la somnolence, de leurs déterminants et de leurs répercussions. L'occurrence des marqueurs EEG de somnolence dépend de la pression homéostatique et leur localisation suit un pattern topographique usage-dépendant. L'augmentation de l'activité basse-fréquence (delta/thêta), majoritairement sous-tendue par la présence d'ondes lentes (delta/thêta) (marqueurs potentiels des épisodes de silence neuronal), s'associe à l'atteinte des performances. Les répercussions cognitives associées à ces patterns EEG dépendent de leur localisation et peuvent s'accompagner d'états mentaux spécifiques. Ces patterns EEG de somnolence s'associent également à une augmentation locale de l'activité à ondes lentes au cours du sommeil de récupération. L'activité basse fréquence suit les variations circadiennes de la vigilance mais l'influence du rythme circadien sur les épisodes de sommeil local doit encore être déterminée. Illustrations adaptées de Andrillon *et al.*, (2019) ²⁰⁶.

Initialement apparentée à la paresse ¹²⁵, la somnolence est désormais appréhendée comme un épiphénomène de la porosité des transitions entre les états de vigilance ⁷⁵, dont la narcolepsie constitue un modèle pathologique.

2.4. *Modèle pathologique de la somnolence : la narcolepsie*

Le terme narcolepsie dérive du grec *narkê* « engourdissement, somnolence, sommeil » et *lepsis* « saisir, prendre subitement ». Si quelques cas antérieurs ont été recensés à posteriori ²⁵⁷, les premières descriptions médicales sont attribuées à Westphal, Fisher et Gélinau, à la fin du XIX^e siècle ²⁵⁸⁻²⁶⁰. Ce dernier a également décrit des épisodes « d'astases » qui deviendront les « cataplexies » de Löwenfeld, du grec *kata* « de haut en bas » et *plexis* « frapper » ^{257,261}. Initialement considérée comme un ensemble de symptômes, observable dans différentes pathologies, la narcolepsie sera finalement classée comme entité neurologique à part entière, quelques décennies plus tard ²⁶².

2.4.1. **Manifestations cliniques**

La narcolepsie est une pathologie de la régulation des transitions entre les états de vigilance ^{40,85,262}. Cette atteinte se caractérise par une tétrade symptomatique composée d'une SDE, de cataplexies, d'hallucinations hypnagogiques et de paralysies du sommeil ²⁶³. Si la SDE est présente chez la majorité des patients, moins d'un tiers présentent l'intégralité de la tétrade ²⁶³ ; les autres symptômes (**Table 2**) apparaissent selon une fréquence et une combinaison variable ⁴⁰.

Symptômes

La SDE et les attaques de sommeil incoercibles, constituent le symptôme proéminent de cette affection. La SDE se caractérise par une impossibilité à rester éveillé et des transitions brutales vers le sommeil ²⁶². Ces épisodes se manifestent dans des situations inappropriées (e.g., au cours d'un repas, en voiture), majoritairement passives et monotones, sur une durée allant de quelques secondes à quelques minutes ^{40,263}. Ils sont généralement réparateurs chez l'adulte ²⁶² (i.e., moins vrai chez l'enfant) ²⁶⁴. La SDE peut apparaître en association avec des migraines, céphalées, troubles de la vision et de l'articulation ^{40,262}. Elle se distingue de la fatigue, également expérimentée par plus de 60% des patients, qui traduit un état d'exhaustion physique ou mentale et peut contribuer à l'accroissement de la SDE ⁴⁰. A l'éveil, des comportements automatiques peuvent également être observés (e.g., placer les chaussures dans le réfrigérateur, mettre du sel dans le café ou conduire dans la mauvaise direction). Ces comportements inattentifs et inadaptés, dont les patients n'ont pas de souvenirs, peuvent s'interrompre lors d'un « éveil » au cours de l'action et traduisent un état ambivalent, entre veille et sommeil ^{40,262}.

Les cataplexies sont fréquemment retrouvées et se manifestent par la perte complète ou partielle du tonus musculaire, sans perte de conscience, sur une durée de quelques

secondes à quelques minutes ^{264,265}. Elles peuvent concerner l'ensemble du corps -à l'exception des yeux et des muscles respiratoires- entraînant ainsi la chute ; ou certains membres isolés comme le cou, le visage ou les membres, entraînant un lâcher d'objet, un fléchissement des genoux ou un relâchement de la mâchoire. Chez l'enfant, le « faciès cataplectique » caractérisé par une atonie des muscles faciaux, une ouverture de la bouche avec protrusion de la langue, peut apparaître ^{262,264}. Les cataplexies sont déclenchées dans les situations à forte composante émotionnelle, particulièrement dans le cas des émotions positives, comme le rire et plus rarement en cas de peur, surprise, colère ou frustration ; elles peuvent également être déclenchées lors d'activités physiques ²⁶³⁻²⁶⁵. La fréquence des cataplexies est très variable d'un individu à l'autre (i.e., allant de plusieurs manifestations journalières à moins d'une par mois, voire à quelques épisodes au cours de la vie) ^{263,265}.

Les manifestations anormales en sommeil paradoxal telles que des hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques et des paralysies du sommeil sont fréquentes. Les hallucinations sont majoritairement visuelles, parfois auditives, haptiques ou somesthésiques, exceptionnellement olfactives ou gustatives, et leur contenu est généralement anxiogène ²⁶⁵. Dans plus de la moitié des cas, elles s'associent aux paralysies du sommeil soit une impossibilité totale d'effectuer le moindre mouvement, tout en étant éveillé. Ces paralysies peuvent durer une dizaine de minutes et surviennent à la transition veille-sommeil ou sommeil-veille ^{263,265}. Présentes chez le sujet sain, elles sont plus longues, fréquentes et effrayantes chez le sujet avec narcolepsie ²⁶⁵.

La perturbation du sommeil nocturne se caractérise par un endormissement rapide et une fragmentation du sommeil malgré un temps de sommeil total préservé ^{263,264}. D'autres caractéristiques sont également rapportées de façon moins systématique telles que des rêves lucides ou avec un contenu vivide ou bizarre, des cauchemars, davantage de mouvements en SP (sous le terme de « troubles comportementaux du SP ») ^{40,263}. Des comorbidités peuvent également affecter le sommeil, tels qu'un SAOS, des parasomnies, des mouvements périodiques des jambes (MPJ) voire un syndrome des jambes sans repos (SJSR) ⁴⁰. Contre intuitivement, aucune relation entre la fragmentation du sommeil et la SDE n'a été retrouvée chez ces patients ^{40,262}.

Les troubles cognitifs, particulièrement attentionnels, mnésiques et exécutifs, sont fréquemment rapportés par les patients mais pas toujours objectivés. Ils concernent particulièrement les tâches cognitives longues et complexes ²⁶⁶⁻²⁷⁴. Ces déficits cognitifs seraient associés ou causés par la SDE ^{40,273,275}.

D'autres manifestations et comorbidités peuvent être rapportées, telles que des troubles psychiatriques (i.e., dépression, anxiété), métaboliques (i.e., surpoids et obésité, prise de poids rapide au diagnostic, syndrome métabolique)^{264,276}, du comportement alimentaire (i.e., alimentation nocturne), endocriniens (i.e., puberté précoce, hypothyroïdie centrale)²⁷⁷, et autonomes (i.e., modulation de la température corporelle, troubles gastriques, hypotension, sueurs nocturnes, palpitations)^{40,262-264}.

Épidémiologie

La narcolepsie est une pathologie neurologique rare qui affecte entre 0.02 et 0.05 % de la population mondiale, avec une prévalence variable en fonction des pays^{262,263,275,278}. Généralement, aucune différence n'est rapportée selon le sexe, mais certaines études témoignent d'une légère dominance d'hommes chez l'adulte, et de filles chez les enfants et adolescents^{263,275}.

Lors du déclenchement de la maladie, les symptômes se déclarent généralement en quelques mois. La SDE apparait initialement dans la majorité des cas et les cataplexies émergent simultanément dans 40 à 60% des cas. En revanche, chez certains patients, les symptômes peuvent se manifester de manière progressive sur plusieurs années^{40,279}. Ce trouble chronique n'impacte pas l'espérance de vie²⁶³. Si tous les symptômes, hormis le mauvais sommeil, ont tendance à diminuer avec l'avancée en âge, les répercussions de la maladie sur la qualité de vie augmentent^{262,265,280}.

Deux pics de déclenchement sont reconnus : le premier vers 15 ans et le second, de moindre amplitude, vers 35 ans^{262,275}. La narcolepsie débute généralement avant 18 ans (i.e., dans plus de la moitié des cas)²⁸¹ et le tableau clinique est alors différent de celui observé chez l'adulte, avec une prévalence plus importante d'obésité, d'alimentation nocturne, de parasomnies et de symptômes de TDA-H^{275,280}. Par rapport aux enfants contrôles, les enfants avec narcolepsie rapportent également davantage de difficultés scolaires, de redoublements et d'absentéisme. La narcolepsie a un impact délétère sur la qualité de vie des enfants et des adolescents^{282,283}.

Table 2. Symptômes observés dans la narcolepsie.
Adaptée de Latorre *et al.*, (2022)⁴¹.

Symptômes majeurs	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolence diurne excessive avec attaques de sommeil, comportements automatiques • Cataplexies complètes ou partielles • Fatigue, manque d'énergie • Troubles cognitifs
Symptômes associés	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestations anormales en SP avec hallucinations hypnagogiques et hypnopompiques, paralysies du sommeil • Perturbation du sommeil nocturne • Cauchemars, rêves vives ou lucides, troubles comportementaux en SP • Obésité et prise de poids rapide au diagnostic • Troubles du système autonome
Autres manifestations et comorbidités	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles du sommeil avec parasomnies, syndrome des jambes sans repos, syndrome d'apnées obstructives • Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité • Migraines, céphalées • Anxiété, dépression

2.4.2. Mécanismes pathologiques et étiologie

L'atteinte des neurones à hypocréatine

Il y a 2 décennies, la narcolepsie a été associée à un déficit du SNC en HCRT 1 et 2, normalement sécrétée par les neurones de l'hypothalamus dorso-latéral ^{284,285}. Une réduction sélective massive (entre 75 et 95%) des neurones HCRT a été rapportée dans l'hypothalamus latéral de patients avec narcolepsie, sans influence sur les neurones voisins, sans changement inflammatoire ou neurodégénératif associé ^{40,262,286}. Cette atteinte est caractéristique de la narcolepsie avec cataplexie (hypocrétine déficiente, narcolepsie de type 1, NT1), plus rare dans la narcolepsie sans cataplexie (hypocrétine non-déficente, narcolepsie de type 2, NT2), comme le confirment les modèles animaux. Une réduction massive de l'HCRT dans le LCR (supérieure à 80%), correspond à une perte de l'intégralité des neurones HCRT et induit -par perturbation des réseaux au niveau frontal, limbique, diencephalique et du tronc cérébral ²⁶² - cataplexies et SDE (Figure 17 et Figure 18). Une perte partielle de ces neurones engendrerait une SDE sans cataplexie et sans modification des taux d'HCRT dans le LCR ^{40,287,288}. Une étude récente suggère que ces neurones seraient préservés mais inactivés chez les patients avec narcolepsie ²⁸⁹.

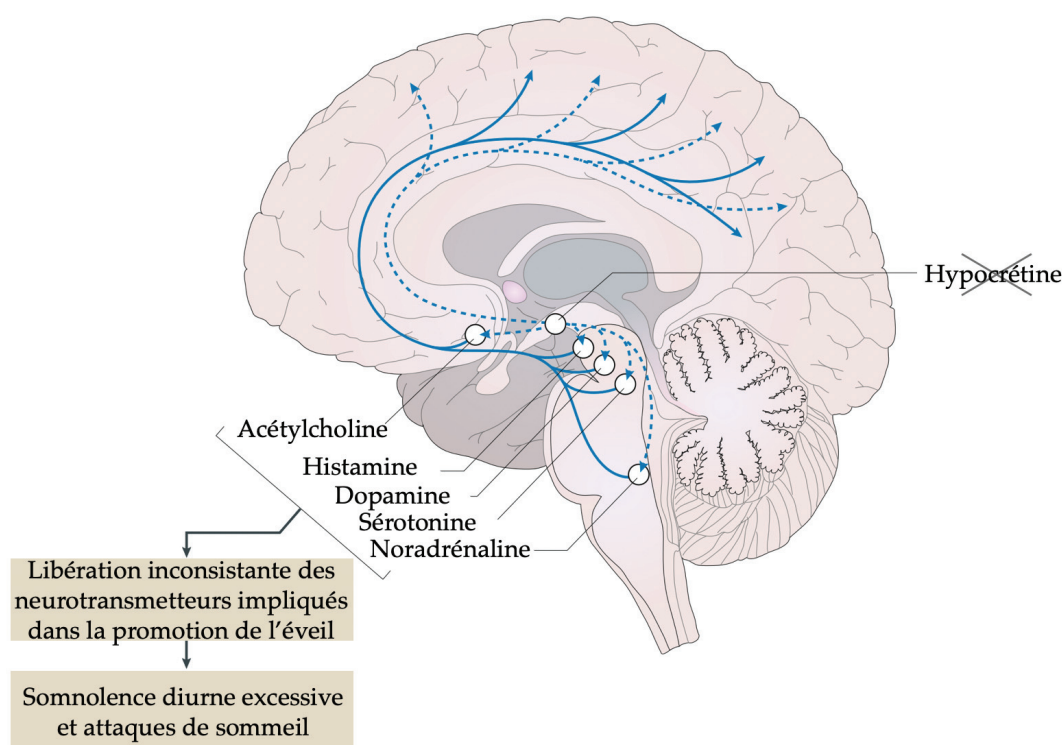


Figure 17. Somnolence diurne excessive et attaques de sommeil. L'atteinte des neurones à hypocréatine conduit à la libération inconsistante des neurotransmetteurs impliqués dans l'éveil, entraînant une somnolence diurne excessive et des attaques de sommeil incoercibles. Les voies activatrices sont représentées en bleu, les lignes en pointillés témoignent d'une réduction de l'activité. Figure adaptée de Bassetti *et al.*, (2019) ²⁶².

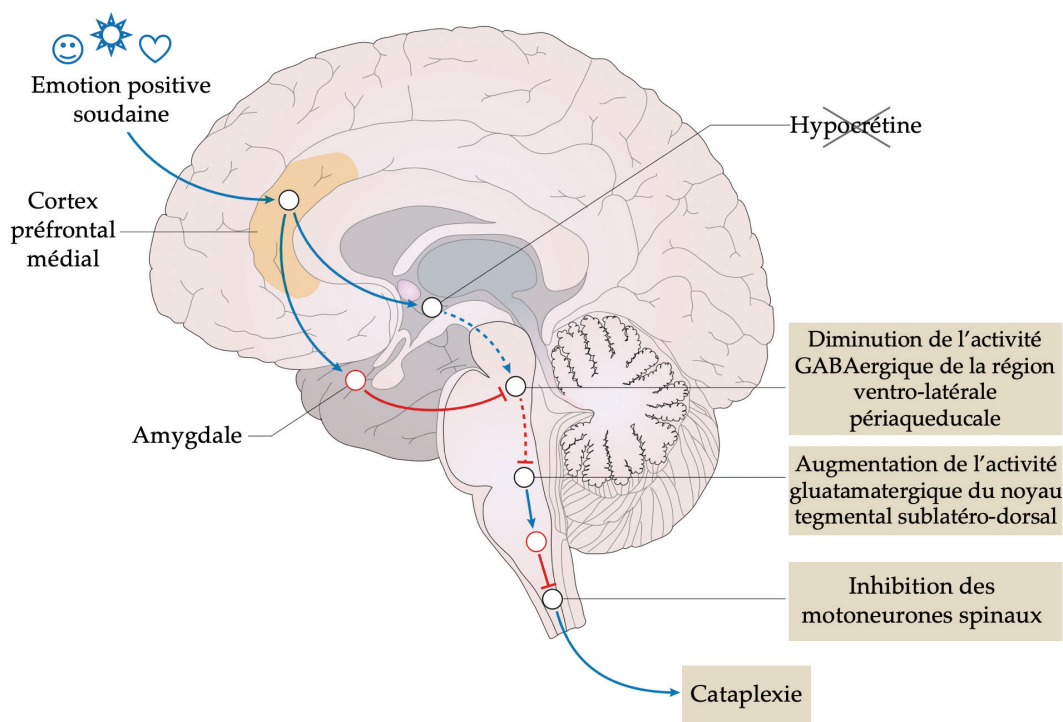


Figure 18. Cataplexie. Une émotion positive active les neurones du cortex préfrontal médial conduisant à l'activation des neurones de l'amygdale centrale et des neurones à hypocretine de l'hypothalamus. L'atteinte de ces neurones entraîne une réduction de l'activité des neurones GABAergiques de la région ventro-latérale périaqueducale à -impliqués dans l'inhibition du sommeil paradoxal (SP)-, et une augmentation de l'activité des neurones glutaminergiques du noyau tegmental sublatéro-dorsal -impliqués dans l'atonie du SP-. Ce déséquilibre entraîne l'activation de voies descendantes conduisant à l'inhibition des motoneurones spinaux aboutit au déclenchement d'une cataplexie. Les voies activatrices sont représentées en bleu, les voies inhibitrices en rouge et les lignes en pointillés témoignent d'une réduction de l'activité. Figure adaptée de Bassetti *et al.*, (2019) ³⁰².

Parallèlement, une augmentation des neurones à histamine a été rapportée, dans le noyau tubéromamillaire de patients avec déficience en HCRT-1 ^{37,290}. Cette manifestation pourrait faire partie de la pathogénèse de la maladie ou constituer un mécanisme compensatoire ^{37,40}. Les résultats concernant les taux d'histamine dans le LCR sont encore contradictoires : quelques études ont rapporté une diminution des taux d'histamine dans le LCR chez les patients avec narcolepsie, ce qui pourrait contribuer à la SDE ^{38,39,262} mais d'autres rapportent une absence de différence entre les sujets avec narcolepsie présentant une déficience en HCRT-1 et des sujets avec d'autres troubles du sommeil, concernant les taux d'histamine et de *tele*-methylhistamine (i.e., métabolite direct de l'histamine) ^{291,292}. Enfin, une étude récente témoigne d'un ratio histamine/*tele*-methylhistamine diminué, chez l'enfant avec NT1 comparativement à des enfants contrôles ²⁹³. Ces résultats témoignent d'une déficience de la dynamique du système histaminergique cérébral ²⁹³.

Une étiologie multifactorielle

Si l'étiologie de la maladie reste méconnue, de multiples facteurs ont été identifiés : génétiques, auto-immuns et environnementaux. Ce déficit ferait suite à une attaque auto-immune chez les individus génétiquement prédisposés, en réponse à des facteurs environnementaux ^{40,262,294,295}.

- **Facteurs génétiques**

Les études familiales suggèrent une incidence variant de 2 à 50% chez les apparentés du premiers degré et de 25 à 31% chez les jumeaux monozygotes ^{263,296-298}.

L'antigène leucocytaire humain de classe II (HLA-II) est impliqué dans le contrôle génétique des réponses immunitaires (i.e., les gènes HLA codent pour les molécules du complexe majeur histocompatibilité (CMH) présentant des antigènes), notamment pour les molécules qui présentent des peptides antigéniques aux lymphocytes T CD4+ ²⁶². La susceptibilité à la narcolepsie est augmentée lorsque les sujets sont porteurs de l'allèle HLA-DQB1*06 :02, la quasi-totalité des sujets avec NT1 présentent ce sous-type spécifique, comme 40 à 60% des sujets avec NT2 ^{40,299,300}. Cependant, 20 à 30% des sujets sains sont porteurs de cet allèle (et présentent des latences de SP plus courtes que dans la population générale) ^{262,301}. Un polymorphisme de certains gènes impliqués dans d'autres processus immunitaires a également été retrouvé ^{262,275}.

- **Facteurs environnementaux**

La faible concordance pour la narcolepsie chez les jumeaux monozygotes suggère l'implication de facteurs environnementaux ²⁶². Les infections virales et bactériennes ont été associées à la narcolepsie, comme en témoignent l'augmentation des anticorps anti-streptocoques dans la première année suivant le déclenchement de la maladie ³⁰², l'augmentation de l'incidence de la narcolepsie suivant la grippe H1N1 en Chine ³⁰³⁻³⁰⁵ et la campagne de vaccination au Pandemrix® en Europe entre 2009 et 2010 ³⁰⁶⁻³⁰⁹. Cependant, d'autres pics d'incidence ont été rapportés, sans qu'aucun facteur environnemental n'ait pu être spécifié ³¹⁰.

- **Facteurs immunitaires**

La sensibilité aux facteurs infectieux et les facteurs génétiques liés aux processus immunitaires conduisent à rechercher une base auto-immune de la maladie ⁴⁰.

Une augmentation de différents anticorps a été rapportée, mais ces résultats n'ont pas été répliqués de manière consensuelle, conduisant à l'hypothèse selon laquelle les auto-anticorps pourraient jouer un rôle secondaire chez certains patients mais ne seraient pas directement impliqués dans l'atteinte des neurones HCRT ^{40,295}.

La présence de lymphocytes T directement dirigés contre les antigènes des neurones HCRT a été décrite chez des patients avec NT1^{40,311-315}. Les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ étaient augmentés chez ces patients comparativement à des sujets contrôles appariés sur le profil HLA ; les lymphocytes T CD4⁺ étaient également augmentés chez des patients NT1 HLA négatifs et NT2, suggérant une implication dans un spectre plus large de troubles du sommeil. Les études conduites chez la souris transgénique exprimant un antigène du virus de la grippe dans les neurones HCRT confirment l'implication des 2 types de lymphocytes T dans le développement des symptômes de la narcolepsie en association avec l'atteinte neuronale caractéristique^{40,316}. Ces lymphocytes T sont également retrouvés chez des patients avec NT2 et chez les enfants récemment diagnostiqué, confirmant leur implication dans la genèse de la maladie^{40,311}.

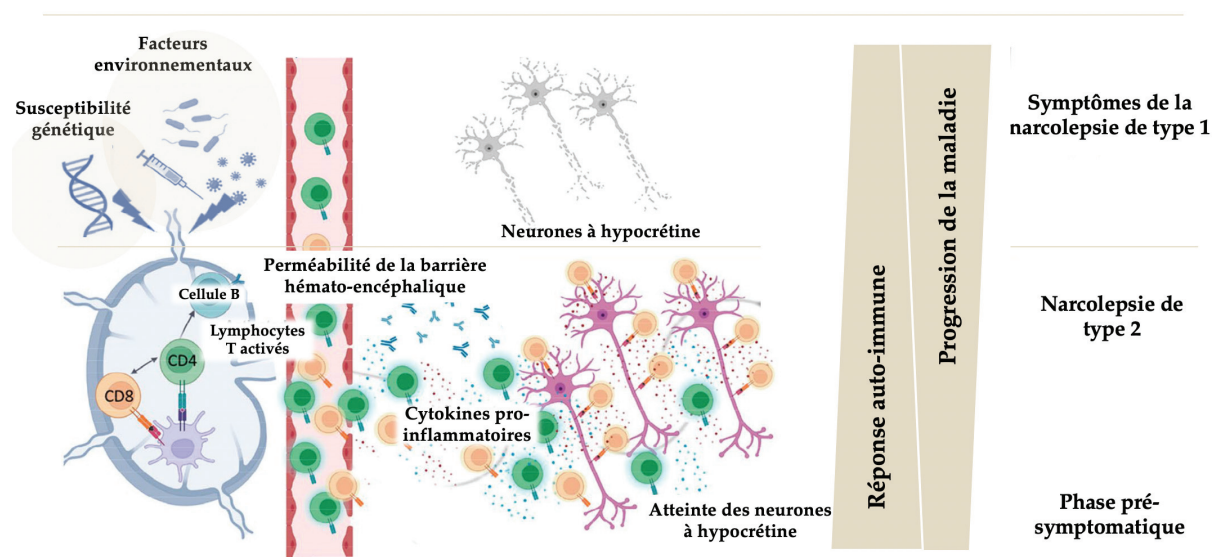


Figure 19. Étiologie et mécanismes de progression de la narcolepsie. Figure adaptée de Latorre *et al.*, (2022)⁴⁰.

Dans leur récente revue, Latorre *et al.*,⁴⁰ proposent de considérer la narcolepsie comme un trouble progressif, apparaissant chez les individus génétiquement prédisposés, suite à une exposition (unique ou répétée) à certains facteurs environnementaux à l'origine du déclenchement d'une attaque immunitaire sur les neurones HCRT, par mécanisme de mimétisme moléculaire. Les lymphocytes T CD4⁺ favoriseraient l'inflammation dans le SNC, induisant l'expression de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH-I) sur les neurones HCRT et l'altération de la barrière hémato-encéphalique, permettant ainsi aux lymphocytes T CD8⁺ d'atteindre sélectivement les neurones HCRT (i.e., marqués par les antigènes associés aux molécules du CMH-I). L'inflammation pourrait également favoriser les changements épigénétiques dans les neurones HCRT, à l'origine de leur réduction au silence²⁸⁹. Les auteurs proposent que la ou les réponses auto-immunes peuvent être présentes bien

en amont de l'apparition des signes cliniques de la maladie, contribuant -dans l'ombre- à sa progression, jusqu'à l'atteinte de la majorité des neurones HCRT et l'apparition du tableau final de NT1[®] (Figure 19).

2.4.3. Diagnostic et thérapeutiques

Diagnostic

Le diagnostic est établi sur les signes cliniques, biologiques et électrophysiologiques et s'accompagne de différents examens bien codifiés. Une évaluation de la plainte de sommeil, par le biais d'un entretien clinique complété par des questionnaires, précède le bilan. La présence de cataplexies est investiguée au cours de l'entretien clinique. En amont du bilan, les patients sont équipés d'une actimétrie et doivent remplir un agenda de sommeil, permettant d'évaluer les états de vigilance dans la vie quotidienne. Le bilan, réalisé au cours d'une hospitalisation, se compose d'une PSG, suivie de tests itératifs de latence d'endormissement (TILE) composé de 5 opportunités de sieste, afin de mettre en évidence une latence moyenne d'endormissement inférieure à 8 minutes et au moins deux endormissements en SP lors des TILE ou de la PSG (Figure 20, voir ci-dessous). Il peut être complété par une recherche du typage HLA DQB1*06 :02 et par un dosage de l'HCRT-1 dans le LCR. Une IRM cérébrale est également réalisée afin d'exclure une origine neurologique secondaire.

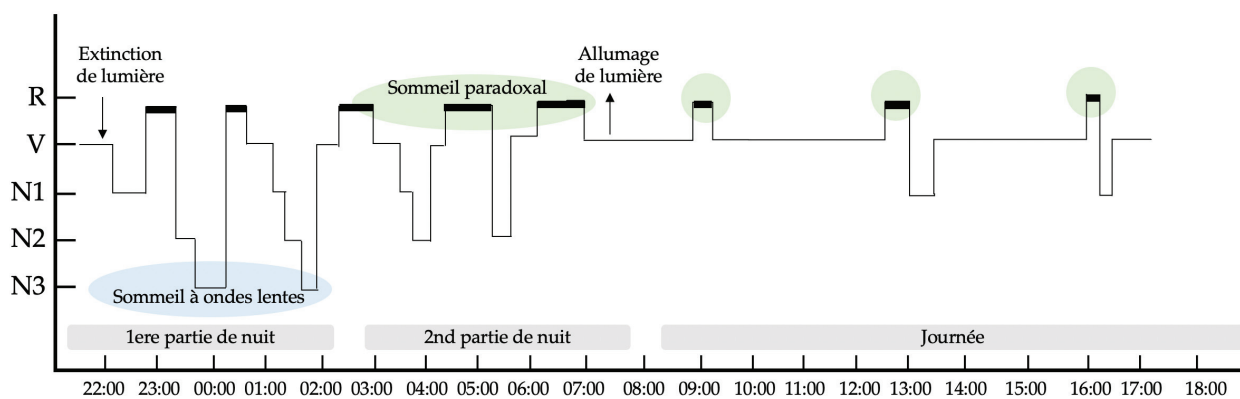


Figure 20. Hypnogramme d'une personne avec narcolepsie. R : sommeil paradoxal ; V : éveil ; N1 : stade 1 ; N2 : stade 2 ; N3 : stade 3. Figure adaptée de Rasch et Born, 2014⁷¹⁴.

Phénotypes

Les classifications concernant la narcolepsie ne cessent d'être remaniées³¹⁷. A ce jour, deux types de narcolepsie peuvent être distingués³¹⁸.

La NT1 se caractérise par (1) une plainte de SDE datant d'au moins 3 mois ; (2) des taux d'HCRT dans le LCR <110pg/ml et/ou la présence de cataplexies ; (3) une latence moyenne d'endormissement aux TILE inférieure à 8 minutes ; (4) au moins 2 endormissements en sommeil paradoxal (SOREMP) aux TILE ou à la PSG.

La NT2 se caractérise par (1) une plainte de SDE datant d'au moins 3 mois ; (2) une latence moyenne d'endormissement aux TILE inférieure à 8 minutes ; (3) au moins 2 SOREMP aux TILE ou à la PSG. La NT2 est une entité controversée ²⁶², seule une partie des patients conservent ce diagnostic après plusieurs années de suivi.

Il est possible de distinguer une forme de narcolepsie idiopathique, une forme familiale et une forme secondaire dans le cas de tumeurs cérébrales localisées dans l'hypothalamus postérieur ou dans la région supérieure du tronc cérébral, après certains traumatismes crâniens, dans certains cas de sclérose en plaques et dans certaines maladies neurogénétiques (e.g., Prader-Willi, maladie de Steynert) ^{40,262,265}.

Le diagnostic est souvent retardé, avec un délai d'environ 10 ans en moyenne ^{275,319}.

Prises en charge

Ce trouble est généralement pris en charge par le biais de mesures non-médicamenteuses, telles que les siestes programmées, mais également *via* des traitements médicamenteux symptomatiques qui permettent de diminuer la SDE, de faire disparaître les cataplexies et d'améliorer la qualité du sommeil ^{40,262,265,275}. Le Modafinil (i.e., action dopaminergique), le Pitolisant (i.e., action histaminergique), le Solriamfetol (i.e., action dopaminergique et noradrénergique) et le sodium oxybate (i.e., action GABAergique) peuvent être utilisés en 1^e ligne de traitement pour la SDE ; le métylphénidate (i.e., action dopaminergique et noradrénergique) peut être utilisé en 2nd ligne ; d'autres dérivés d'amphétamines peuvent être utilisés en 3^e ligne. Les antidépresseurs (i.e., action majoritairement sérotoninergique, mais parfois aussi noradrénergique comme la venlafaxine) peuvent être utilisés pour les cataplexies, tout comme le Pitolisant et le sodium oxybate ; ce dernier améliore également la qualité du sommeil nocturne. Les autorisations pour ces traitements varient en fonction du pays et de la population. En France, le Modafinil, le sodium oxybate, le Pitolisant et le Solriamfetol ont l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication chez l'adulte. Chez l'enfant, seul le sodium oxybate possède cette autorisation, tout comme le métylphénidate à libération rapide après échec du Modafinil. Ces patients bénéficient d'un suivi multidisciplinaire au vu des comorbidités et des effets secondaires cardiovasculaires des psychostimulants. La médication est poursuivie tout au long de la vie sans toutefois permettre une rémission totale.

À cette prise en charge s'ajoutent une guidance psychosociale et des aménagements thérapeutiques tels que la définition d'horaires de sommeil réguliers, la participation à des groupes de patients, l'instauration d'une psychothérapie de soutien, la mise en place d'une activité physique régulière et d'une alimentation spécifique (i.e., faible en

glucides et riche en lipides le matin et le midi, inversement le soir), ainsi qu'un aménagement des horaires scolaires ou professionnels si nécessaire.

En résumé

- La **narcolepsie** se caractérise par une **instabilité des transitions** entre les états de vigilance ;
- La grande variété de symptômes traduit une **atteinte hypothalamique**, résultant d'une **attaque auto-immune**, chez des individus **génétiquement prédisposés**, suite à l'exposition à des **facteurs de risques environnementaux** ;
- La **somnolence** est le symptôme principal de la narcolepsie, qui constitue un **modèle pathologique** pertinent pour son évaluation et sa compréhension.

2.5. Conclusion : vers quelle évaluation ?

La somnolence peut être expérimentée par tout un chacun, dans la vie quotidienne et, de façon majorée, dans certains troubles du sommeil tels que la narcolepsie. Les répercussions cognitives associées à cet état de veille instable constituent un enjeu majeur de santé publique. Différents outils sont disponibles pour évaluer la somnolence et ses répercussions. La partie suivante porte sur la description de ces mesures et de leurs limitations, pour aboutir à la description du marqueur idéal de somnolence et des objectifs de cette thèse.

3. Les mesures de somnolence

3.1. Introduction

Si l'évaluation de la somnolence peut sembler chose aisée, le développement et à la validation de mesures variées, n'ont pas abouti à la création d'un outil idéal et consensuel, permettant d'étoffer les observations cliniques.

Les méthodes disponibles sont centrées sur diverses composantes de la somnolence, dont l'expression varie selon des facteurs endogènes ou exogènes, produisant ainsi des mesures à faible concordance ¹²⁴. La somnolence est évaluée indirectement, par le biais de la latence d'endormissement (i.e., la propension au sommeil serait inversement proportionnelle à la vitesse d'endormissement), de l'allongement du temps de sommeil ou encore de la qualité de la veille (i.e., par le biais de mesures comportementales, cognitives ou auto-rapportées, dans diverses situations plus ou moins stimulantes) ¹²⁴. Une combinaison de ces mesures donne lieu à une approximation plus précise de la complexité de la somnolence, sans toutefois constituer une mesure optimale ⁷⁵. Ci-après sont présentées des méthodes d'évaluation de la somnolence, parmi les plus communément utilisées, sans avoir vocation d'exhaustivité (**Table 3**).

Table 3. Outils classiquement utilisés pour l'évaluation de la somnolence

Mesures subjectives	Mesures objectives
<ul style="list-style-type: none"> Somnolence chronique Échelle de somnolence d'Epworth Agenda de sommeil 	<ul style="list-style-type: none"> Électrophysiologiques PSG TILE TME PE Test de somnolence de Karolinska Test d'atténuation de l'alpha VIGALL
<ul style="list-style-type: none"> Somnolence aiguë Échelle de somnolence de Stanford Échelle de somnolence de Karolinska 	<ul style="list-style-type: none"> Comportementales Actimétrie Pupillométrie Tests de performances Autres mesures du comportement

3.2. *Mesures subjectives*

Parmi les mesures subjectives, correspondant majoritairement à des auto-évaluations par le biais d'échelles ou de questionnaires, il est possible de distinguer les mesures de somnolence aiguë et chronique.

3.2.1. **Évaluation de la somnolence aiguë**

L'échelle de somnolence de Stanford (SSS) ^{320,321}

La SSS évalue la perception subjective de somnolence au moment de la passation, *via* une échelle en 7 points, allant de « tout à fait alerte » à « extrêmement somnolent ». Plus le score est élevé, plus importante est la somnolence ; le seuil pathologique se situe au-dessus de 2.

L'échelle de somnolence de Karolinska (KSS) ²³⁸

La KSS évalue l'état de somnolence subjectif au moment de la passation, par le biais d'une échelle en 9 points, variant entre 5 états, allant de « très éveillé » à « très somnolent, luttant contre le sommeil ».

Leur sensibilité à la privation de sommeil et au moment de la journée, font de la SSS et de la KSS des mesures pertinentes de la somnolence aiguë ¹²².

3.2.2. **Évaluation de la somnolence chronique**

L'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) ³²²

L'ESS évalue la propension au sommeil par le biais de la tendance du sujet à s'endormir dans 8 situations de la vie quotidienne, estimée sur une échelle de Likert à 4 points. Le score total correspond à la somme des réponses aux 8 situations ; plus le score est élevé, plus importante est la somnolence. Un score supérieur à 10 témoigne d'une somnolence pathologique. Certaines versions de cette échelle ont été adaptées pour appréhender la somnolence chronique chez l'enfant et l'adolescent ^{323,324}.

L'agenda de sommeil

L'agenda de sommeil permet le recueil des rythmes veille-sommeil auto-rapportés, sur plusieurs semaines, en situation de vie courante. Cet outil évalue la quantité et la qualité subjective du sommeil, la présence de périodes de somnolence et de siestes. Il est généralement couplé à l'enregistrement actimétrique (voir [ci-dessous](#)).

3.3. Mesures objectives

Parmi les mesures objectives, il est possible de distinguer les mesures électrophysiologiques et comportementales, qui reposent sur l'inférence du niveau de somnolence.

3.3.1. Mesures électrophysiologiques

Les outils présentés dans cette catégorie sont réalisés parallèlement à un EEG.

La polysomnographie

Comme présenté initialement dans ce chapitre, la PSG constitue le gold-standard pour l'évaluation des états de vigilance. L'ensemble des paramètres évalués permet d'effectuer une cotation des états de vigilance, selon les normes en vigueur²⁵ afin d'en extraire les informations quantitatives et qualitatives (**Figure 21, Encart 2**).

La PSG en continu *-ad libitum-*, sur une durée d'au moins 24h, permet d'évaluer un éventuel allongement du temps de sommeil. Différents paramètres associés à la somnolence peuvent être recueillis tels que la présence d'endormissements au cours de la journée, la latence d'endormissement (i.e., < 10 minutes) ou le temps de sommeil total^{325,326}. Les résultats sont considérés comme pathologiques au-delà de 10h de sommeil nocturne et 11h sur 24h chez l'adulte³¹⁸.

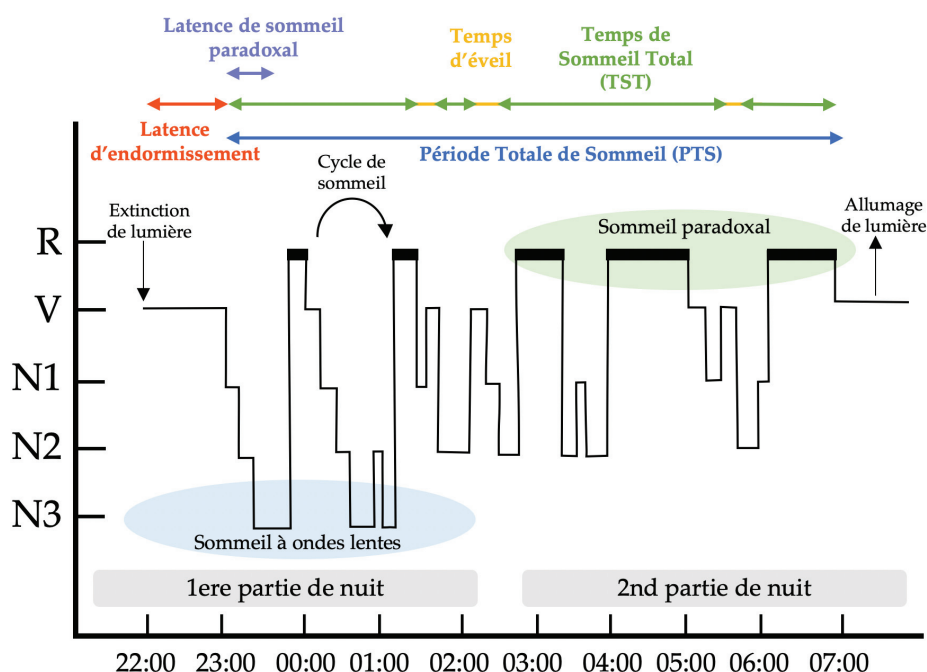


Figure 21. Hypnogramme d'une nuit de sommeil. Représentation de la succession des états de vigilance au cours de la période de temps analysée (de 22h à 7h). Les flèches colorées représentent les mesures quantitatives évaluées : latence d'endormissement (rouge), latence de sommeil paradoxal (violet), période totale de sommeil (bleu), temps de sommeil total (vert) et temps d'éveil (jaune). R : sommeil paradoxal ; V : éveil ; N1 : stade 1 ; N2 : stade 2 ; N3 : stade 3. Figure adaptée de Rasch et Born, (2013)⁷⁴.

Encart 2 : Polysomnographie – Méthode

Les données de PSG analysées au cours de cette thèse ont été recueillies comme rapporté ci-dessous.

L'enregistrement EEG est réalisé à l'aide de 8 électrodes cupules en argent disposées sur le scalp (Fp1, Fp2, C3, C4, T3, T4, O1, O2), référencées sur les mastoïdes selon le système 10-20 international (Figure 22). L'acquisition est réalisée à l'aide du logiciel Morpheus de Micromed. La fréquence d'échantillonnage est de 256 Hz pour l'EEG, l'EOG, l'EMG et l'ECG, de 10 Hz pour l'oxymètre et de 25 Hz pour les autres paramètres. Un prétraitement est réalisé, comprenant un filtre passe-bas à 0,5 Hz et passe-haut à 70Hz pour l'EEG, ainsi qu'un filtre passe-bas à 15 Hz pour les paramètres respiratoires. La cotation du tracé de sommeil est réalisée manuellement, via le logiciel BrainRT, par des médecins du sommeil, selon les recommandations internationales²⁸ : un stade est attribué à chaque époque de 30 secondes (i.e., éveil, N1, N2, N3, SP) à partir des paramètres EEG, EMG et EOG. La PSG permet de recueillir différentes variables : temps de sommeil total (TST), efficacité de sommeil (TST/TPL*100), latence de sommeil et latence de SP, durée et proportion (stade/TST*100) de chaque stade. D'autres paramètres sont également recueillis tels que les éveils après endormissement (WASO), les index d'éveils, de fragmentation, d'apnées-hypopnées obstructives, de désaturations $\geq 3\%$, de mouvements périodiques des jambes, saturation minimale, nombre et durée des cycles.

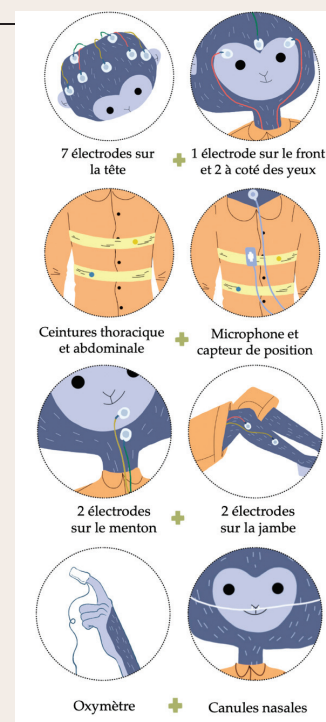


Figure 22. Mesures réalisées lors de la PSG. Illustration adaptée de la brochure donnée aux enfants lors de l'hospitalisation dans l'unité de sommeil de l'hôpital Femme-Mère-Enfant de Lyon.

Les tests itératifs de latence d'endormissement ³²⁷

Les TILE (**Encart 3**) sont le *gold standard* pour le diagnostic d'hypersomnolence. Ils évaluent la tendance à l'endormissement d'un individu, en l'absence de stimulation ¹²⁴, au cours de 4 à 5 opportunités de siestes de 20 minutes réalisées à 2h d'intervalle sur une journée (i.e., généralement 9h, 11h, 13h, 15h et 17h) ¹²⁵. Ces tests sont réalisés à la suite d'une nuit de PSG (i.e., la première opportunité de sieste se situe entre 1h30 et 3h après le réveil), afin d'exclure d'autres origines de somnolence, telles qu'une privation ou une fragmentation de sommeil. Un agenda du sommeil peut également être complété par le sujet une à deux semaines avant le test ¹²⁵. Toute substance (e.g., traitement médicamenteux, caféine, tabac) ou activité susceptible d'impacter la vigilance doit être évitée ou contrôlée ¹²⁵.

En pratique, le sujet est placé dans un lit, dans une chambre calme et à température agréable, dans un laboratoire de sommeil ¹²⁵. Il a pour consigne de s'allonger dans une position confortable, de garder les yeux fermés et d'essayer de s'endormir. Le test débute à l'extinction des lumières et s'arrête après 20 minutes si aucun endormissement ne survient, ou 15 minutes après l'endormissement. La somnolence est évaluée par le biais de la latence d'endormissement, selon le postulat qu'une latence diminuée traduit une somnolence augmentée ¹²⁴. La latence de sommeil correspond à la durée entre l'extinction des lumières et l'endormissement (i.e., plus de 15s de sommeil, indépendamment du stade, sur une époque de 30s). Ces tests permettent également de mesurer la latence du SP (i.e., durée de l'endormissement jusqu'à la première période de SP) et le nombre de SOREMP (endormissements en SP en moins de 15 minutes).

Chez l'adulte, une latence d'endormissement moyenne inférieure à 8 minutes est considérée comme pathologique ³¹⁸. La présence d'au moins 2 SOREMP (en combinaison avec les endormissements de la PSG la nuit précédente) constitue un marqueur physiologique de narcolepsie ³²⁸. Chez l'enfant, une latence d'endormissement moyenne inférieure à 8.2 minutes et/ou la présence d'au moins 2 SOREMP, constituent des marqueurs physiologiques de narcolepsie ³²⁹. Certains auteurs suggèrent d'analyser la présence de MS au cours des TILE afin d'en améliorer la sensibilité à la somnolence, sans que cela ne fasse consensus ^{245,246,249}.

Encart 3 : Tests itératifs de latence d'endormissement

Zhang M., Thieux M., Vieux N., Guyon A., Franco P. (2021) *Multiple Sleep Latency Test*. In: Gozal D., Kheirandish-Gozal L. (eds) *Pediatric Sleep Medicine*. Springer, Cham.

Multiple Sleep Latency Test

Min Zhang, Marine Thieux, Noémie Vieux, Aurore Guyon, Patricia Franco

Abstract

An increasing number of adults and children suffer from excessive daytime sleepiness mainly due to sleep curtailment. Excessive daytime sleepiness can also result from sleep pathologies. Diagnosis of central hypersomnia such as narcolepsy or idiopathic hypersomnia, is often made using the objective multiple sleep latency test (MSLT). This test has been standardized into a form that reliably measures sleepiness in various conditions in adults. In children, however, limited data are available in certain conditions such as sleep deprivation, narcolepsy, or attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Moreover, normative data on large control pediatric population are still lacking, especially in preschool children.

Keywords: narcolepsy; excessive daytime sleepiness; attention deficit hyperactivity disorder; children; sleep

Multiple Sleep Latencies In Adults

Introduction: Excessive daytime sleepiness (EDS) and repercussions

Excessive daytime sleepiness (EDS) a prominent public health issue, is defined by the difficulty in maintaining alertness which occurs in an inappropriate situation [1]. Typical manifestation will be sleep attacks or onset of irresistible sleep episodes. EDS is associated with decreased quality of life [2, 3], impaired cognition [4], cardiovascular and cerebrovascular episodes [5] and increased risk for accidents [6]. The prevalence of the condition is approximately 5% in the general population, ranging from 0.3 to 16.3% [7].

Subjective diagnostic methods

EDS diagnosis is based on clinical characteristics and instrumental tools such as standardized questionnaires and sleepiness scales that are used to evaluate patients' sleepiness. One of the first scales designed and validated for measurement of sleepiness was the Stanford Sleepiness Scale (SSS) [8]. This scale, constructed as a seven-point rating scale of equal-appearing intervals, from wide awake to devastatingly sleepy, was designed and validated using sleep deprivation. Another approach to measuring sleepiness is exemplified by the Epworth Sleepiness Scale (ESS), one of the most common tools used to subjectively assess daytime sleepiness [9]. This scale is commonly used by sleep specialists to evaluate consequences of sleep deprivation on behaviors. The scale consists in eight self-administered questions that aim to evaluate the probability that subjects will fall asleep in various

real-life situations. Scores range from 0 to 24, a score of 10 or higher suggesting daytime sleepiness. Due to its subjective nature, the latter scale has some issues related to the ambiguity of the terms used and the possible impact of psychological factors (anxiety, depression) on patient answers, which are not taken into account [10, 11].

Objective diagnostic methods

The most commonly used technique for objective evaluation of daytime sleepiness is the Multiple Sleep Latency Test (MSLT). This method measured the average elapsed time through assessing how quickly a participant falls asleep when asked to fall asleep under standardized laboratory conditions. The MSLT is recognized as the gold standard for diagnosis and evaluation of central hypersomnia, especially narcolepsy. MSLT was developed by Mary A. Carskadon and William C. Dement in the Stanford University laboratory of Dr. Dement, during the early 1970s [12]. It consists of four or five consecutive twenty-minute nap times carried out at 2-hour intervals. MSLT is recommended to be performed following an overnight polysomnography (PSG), to exclude daytime sleepiness resulting from other causes such as sleep deprivation or sleep fragmentation (sleep apnea, periodic leg movements, etc.). The conventional recording MSLT include techniques include central (C3-A2, C4-A1) and occipital (O1-A2, O2-A1) electroencephalogram (EEG) derivations, left and right eye electrooculograms (EOGs), mental or submental electromyogram (EMG), and electrocardiogram (EKG). The first nap starts 1.5 to 3 hours after PSG has ended. Sleep onset for clinical MSLT is

determined by the time lights are turned off to the time the participant enters any stage of sleep, including sleep stage 1 NREM. In some conditions when the occurrence of REM sleep is not at issue, sleep onset could be defined as the occurrence of three consecutive epochs of Stage 1 sleep or the first epoch of another sleep stage to avoid the inadvertent "early awakening" of a subject [12]. Sleep onset is defined as the first epoch of greater than 15 sec of cumulative sleep in a 30-sec epoch. During each nap, after onset of the first sleep period, the test will last for 15 minutes to assess whether rapid eye movement (REM) sleep has occurred. Sleep latency is considered from the time the lights are turned off to the onset of the first sleep period. This latency is then averaged over all naps to obtain mean sleep latency. The REM sleep latency is defined as the time from the first sleep onset to the first period of REM sleep, regardless of the intermediate stage of sleep or wakefulness. According to the guidelines, each nap should be terminated 15 minutes after the onset of sleep whether REM or any stage of sleep occurred. If there is no sleep after 20 minutes, the test is terminated. In the initial MSLT guidelines published in 1986 by Carskadon [12], it was proposed that a short sleep latency (less than 5 minutes) indicated a pathological level of daytime sleepiness. This level was associated with impaired performance in patients and in sleep-deprived normal controls. The association of short sleep latency and of at least two sleep onset REM periods (SOREMPs) in a series of five sleep latency tests across a day is recommended for the diagnosis of narcolepsy. Then the guidelines were updated in 2005 [13, 14]. The mean sleep latency is now less than 8 min [13]. A study in a large number of patients confirmed that an 8-minute threshold for sleep latency on MSLT allowed evaluation of central hypersomnia [15]. However, the different definitions of sleep onset at MSLT could help to differentiate idiopathic hypersomnia (IH) from narcolepsy. In this study, sleep latency assessed either by the latency of any stage of sleep, including sleep stage 1 NREM (SL) either by the occurrence of three sleep Stage 1 NREM epochs or any other sleep stage epoch, (sustained SL (SusSL)). Idiopathic hypersomnia patients showed significantly longer SusSL than SL (7.7 ± 2.5 versus 5.6 ± 1.3 min, respectively) compared to narcoleptic patients without cataplexy (5.8 ± 2.5 versus 5.3 ± 2.2 min) and with cataplexy (4.1 ± 3 versus 3.9 ± 3 min).

Normative MSLT data

Since the 1960s, MSLT assesses SOREMPs during naps, and SOREMPs have been recognized as a neurophysiological marker for narcolepsy [16]. Obtaining normative MSLT data and reliability scoring data for SOREMPs on MSLT was important. A study in 139 young healthy volunteers found that about 17% of volunteers presented with ≥ 2 SOREMPs without complaining of sleep or psychiatric problems [17]. This finding led to a great controversy. Studies in healthy volunteers aged 20–

69 years old without any sleep problems or from the general population revealed that 3% and 3.9% of participants, respectively, had at least 2 SOREMPs [18, 19]. More recently, Mignot et al., in a study evaluating the frequency and correlates of SOREMPs during MSLTs in a randomly selected sample of adults, reported that multiple SOREMPs were more often observed in males (13.1%) than in females (5.6%). About 5.9% males and 1.1% females met the diagnostic criteria for narcolepsy with a mean sleep latency < 8 min and ≥ 2 SOREMPs. In addition, males with multiple SOREMPs had shorter REM latency during nocturnal polysomnography (NPSG) and were sleepier on the MSLT than those with no SOREMPs [20]. In conclusion, these studies showed the presence of ≥ 2 SOREMPs in general population without sleep disorders or EDS. Although SOREMPs can also be observed in the general population [20, 21], MSLT remains the gold standard method to diagnose narcolepsy and idiopathic hypersomnia (IH).

Factors influencing MSLT

A variety of variables can affect MSLT results. External factors must be controlled and minimized to gain interpretable diagnostic data. To ensure accurate interpretation of data and MSLT outcomes for diagnosis of central hypersomnia, these factors should be considered, as recommended by the American Academy of Sleep Medicine (AASM) in 1992 [22] and in 2005 [23].

Age - Evidence show that age plays an important role in MSLT results. Mary Carskadon showed that one-third of young adults, two-thirds of older adults, and nearly 90% of the elderly population had a sleep latency shorter than 5 minutes in at least one test. This study disclosed that adults were significantly more somnolent than adolescents and that elderly volunteers were more somnolent than the younger groups [24]. Dauvilliers et al. also evaluated the effect of age on MSLT results in a large population of narcoleptic patients and found that, with age, the number of SOREMPs decreased and the mean sleep latency increased [25]. This study demonstrated that the influence of age on MSLT results should be taken into account when diagnosing narcolepsy as the current criteria may be too stringent for elderly patients.

Sleep deprivation - Sleep deprivation prior to the test is the most challenging external factor that influences the sleep latency recording using MSLT. Mary Carskadon conducted MSLT in healthy subjects involved in sleep deprivation experiments and found significant correlations between the degree of deprivation and sleep latency [26–28]. Other studies showed that increased SOREMPs in relation to sleep deprivation were recorded using MSLT [29, 30]. More precisely, less than 6 hours of nocturnal sleep time on the night prior to MSLT can reduce the sleep latency and increase the number of SOREMPs

recorded, which can in turn influence the diagnosis of narcolepsy [31]. This is why PSG is recommended prior to MSLT in order to gain an objective evaluation and diagnosis of central hypersomnia. It is also recommended to obtain sleep logs for 1 week prior to MSLT performance to assess sleep-wake schedules.

Stimulants or drugs, exercise, meals - It is reported that drinking alcohol before MSLT has a tendency to reduce sleep latency and REM sleep latency [32]. Conversely, smoking before a test may induce a delayed sleep latency [33]. Dzodzomenyo et al. found that among 383 patients under 21 years of age undergoing MSLT, 10% tested positive for drugs, particularly for tetrahydrocannabinol (THC) cannabinoids. No child under 13 years old was urine drug test (+) for THC [34]. Six percent of patients with MSLT findings consistent with narcolepsy were drug screen (+) for THC; 71% of patients with drug screen (+) for THC had multiple sleep onset REM periods (SOREMS). These findings highlight the importance of urine drug screening in interpreting MSLT findings, particularly for children ≥ 13 years of age. Amphetamines or stimulants which can be prescribed for the treatment of narcolepsy [35], can also increase wakefulness and sleep latency [36]. Consequently, AASM recommends that drug screening be performed on the morning of MSLT [23]. Smoking has to be stopped at least 30 minutes prior to each nap opportunity. Vigorous physical activity should be avoided during the day and any stimulating activities by the patient should end at least 15 minutes prior to each nap opportunity. The patient should abstain from any caffeinated beverages and avoid unusual exposures to bright sunlight. A light breakfast is recommended at least 1 hour prior to the first trial, and a light lunch is recommended immediately after the termination of the second noon trial.

Treatments - Stimulants, stimulant-like medication and REM suppressing medication, such as antidepressants, can influence MSLT results and should ideally be stopped 2 weeks before MSLT. Antidepressants such as venlafaxine, fluoxetine, or tricyclic antidepressants effective in treating cataplexy have a minor effect on sleepiness but can suppress SOREMPs [37].

Although MSLT is the gold standard to evaluate daytime sleepiness, it is not recommended to evaluate treatment-related changes on patients with hypersomnia. MSLT is less sensible than the Maintenance of Wakefulness test in this context. Indeed, a survey comparing the relative efficacy of different pharmacological treatments (pemoline, modafinil, dextroamphetamine, and methylphenidate) concluded that it is difficult to know whether any changes in sleep latency measured by the MSLT is related to the therapeutic effect [38]. Interestingly, beneficial effects of sodium oxybate (SO) on sleep architecture have been

carefully reported in narcoleptic patients, with a significant increase in slow wave sleep and a decrease in the amount of sleep stage 1 and of awakenings [39] but also displayed an improvement on mean sleep latency in these patients [40].

Fourth or fifth nap - A 5th nap can be recommended in MSLT studies, particularly if patients have only one SOREMP during the previous four naps. Muza et al. reported that in 16% of cases a diagnosis of narcolepsy was given directly due to the inclusion of the 5th nap on the MSLT. However, they also found that the mean sleep latency increased due to 5th nap inclusion, in 53% of cases (16 patients did not sleep in the 5th nap) [41]. As the 5th nap is performed at 5pm, patients are less likely to sleep as they are expecting to go home. Tashiro et al. studying the effect of hospital discharge after MSLT, showed that the median sleep latency was not significantly different between the two groups. The sleep latency was 12.6 min in the group discharged immediately after the MSLT, and 10.9 min in the group discharged after an additional night [42]. However, in the subgroup of patients with pathological MSLT, there was a trend towards prolonged sleep latency in the last run in patients discharged immediately after the test (5.6 ± 3.1 min vs 6.7 ± 3.4 min).

Conditions during the test - Standardization of test conditions is critical for obtaining valid results. Sleep rooms should be dark and quiet during testing. Room temperature should be set based on the patient's comfort level. Sleep technologists performing MSLTs should be experienced in conducting the test. At the start of each test, they conduct the biocalibration, give the instructions to the patients, i.e. "Please lie quietly, assume a comfortable position, keep your eyes closed and try to fall asleep", turn off the light and carefully follow the test procedure.

Pathologies influencing MSLT

Central hypersomnia

Narcolepsy - Narcolepsy is a rare, chronic disorder that affects the regulation of the sleep wake cycle. The main manifestations of narcolepsy include excessive daytime sleepiness, cataplexy, sleep paralysis, hypnagogic hallucinations, and disturbed nocturnal sleep. However, all these symptoms are only present together in about 15% of patients [43]. Cataplexy is absent in 20%- 40% of narcoleptic patients [44]. Narcolepsy is thus classified into narcolepsy type 1 (narcolepsy with cataplexy) and narcolepsy type 2 (narcolepsy without cataplexy) [14]. Narcolepsy type 1 is caused by a deficiency in hypocretin-1 (also called orexin) peptides released from the dorso-lateral hypothalamic neurons, probably through autoimmune destruction of hypocretin cells. Low levels of hypocretin in the cerebrospinal fluid (CSF) are a specific marker of narcolepsy type 1. Nevertheless, measurement of hypocretin is not recommended as a routine

criterion. MSLT is still the recommended method for the diagnosis of narcolepsy [14].

According to the International Classification of Sleep Disorders 3 (ICSD-3), the MSLT criteria for narcolepsy include a mean sleep latency less than 8 minutes and at least 2 SOREMPs during MSLT or NPSG [45]. MSLT has a good sensitivity, specificity, and reliability for the diagnosis of narcolepsy [46]. Due to the absence of cataplexy or a specific biological marker, the diagnosis of narcolepsy type 2 remains challenging [47].

It is important to note that the occurrence of SOREM in the preceding NPSG can be counted together with the SOREMPs in the MSLT [41]. Indeed, short REM latency (less than 15 minutes) during NPSG is a specific, but not sensible marker of narcolepsy [48–51]. Short REM latency during NPSG predicts occurrence of SOREMPs during MSLT [20] and short sleep latencies during MSLT is strongly related to the occurrence of SOREM during NPSG [17, 52].

Idiopathic hypersomnia - Idiopathic hypersomnia (IH) is a rare disease. No epidemiologic studies have been reported in the literature and its pathophysiology remains a mystery to this date. The age of onset for IH is usually under 30 years with symptoms present during childhood [53]. There are no specific clinical characteristics or biomarkers available for IH diagnosis [54]. According to ICSD-2, there are two IH phenotypes: IH associated with long sleep time (cases with a night sleep longer than 10 hours) and IH without long sleep time (cases with a night sleep of 6-10 hours) [14]. According to ICSD-3, IH diagnosis is made when a mean sleep latency less than 8 minutes on MSLT and less than 2 SOREMPs are recorded [45]. However, a study found that, after 4 years, only 50% of IH patients could still be considered IH on MSLT, displaying poor reproducibility of PSG-MSLT in IH [55]. The MSLT study must be carried out when other factors, such as sleep deprivation, have been excluded. Additional supportive features for IH are sleep drunkenness, long (> 1hour) un-refreshing naps and high sleep efficiency (> 90%) on the PSG. The diagnosis of IH is based on differential diagnosis as there are no specific biomarkers. Thus, further investigations concerning IH are warranted.

Secondary excessive daytime sleepiness

Primary insomnia - Early studies evaluated differences recorded by MSLT between patients with insomnia and controls but no differences were found, likely due to the small sample sizes observed and the non-standardized definition of sleep onset [56, 57]. However, several studies reported that mean sleep latency calculated by MSLT in insomniacs is longer than in controls (14.7 min in insomniacs vs 12.3 min in controls) [58–60]. Long sleep latency in insomnia could be due to the “hyperarousability” characteristic of this pathology.

Sleep-related breathing disorders - A study in volunteers who did not complain of sleep disorders or other psychiatric diseases reported that more than 2 SOREMPs occurred due to the presence of sleep apnea [30]. Sleep-related breathing disorders are another important cause of EDS. MSLT has been used to investigate residual sleepiness in obstructive sleep apnea (OSA) patients [61]. In 1982, Walsh et al. found that 28% of patients with sleep apnea syndrome had 2 or more SOREMPs [62]. Further studies demonstrated that 4.7% of individuals with sleep-related breathing disorders had at least 2 SOREMPs, especially those with the lowest oxygen saturation levels [49, 52]. A similar result was found in the Mignot et al. study from a large population [20]. Fong et al. further suggested that mean sleep latency was related to the severity of OSA [63].

Sleep fragmentation / Periodic leg movements - MSLT has been used to evaluate the effects of sleep fragmentation on daytime sleepiness. Sleep fragmentation was performed in 36 subjects whose sleep was disrupted for two consecutive nights, and daytime sleepiness was evaluated during the following day. Results showed that sleep fragmentation reduced daytime alertness [64] and decreased sleep latency on MSLT [65]. For example, periodic leg movements can induce sleep fragmentation. Periodic leg movements (PLMs) are regarded as rhythmical extension of the big toe and dorsiflexion of the ankle with occasional flexion of the knee and hip [66, 67]. PLMs were first observed in the restless legs syndrome (RLS) [67], then they were found in other sleep disorders. Dauvilliers et al. [68] assessed the impact of PLMs on daytime function in patients with narcolepsy. Patients with an elevated index of PLMs had a lower REM efficiency and a shorter MSLT latency. PLMs could also be related to daytime somnolence in adult patients with narcolepsy.

Other neurological disorders

An MSLT study conducted in patients with dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer’s disease (AD) disclosed that daytime sleepiness occurs more often in patients with dementia with Lewy bodies than in patients with Alzheimer’s disease [69]. Further studies, however, need to be conducted to confirm these findings.

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is more common in children, but can persist in adulthood [70]. The prominent characteristics of ADHD include symptoms of inattention, hyperactivity and impulsivity that begin in the early childhood. However, Sobanski et al. did not find differences in MSLT between adults with ADHD compared to controls [71]. MSLT might not be the appropriate method for evaluation of daytime sleepiness in adult ADHD patients and more suitable methods need to be further studied.

Reliability

Test-retest reliability of MSLT is high in narcolepsy when two testing protocols are performed within three weeks [72]. However, inter-test intervals are generally longer than three weeks in clinical practice, and few studies measured the stability of MSLT under these real-life conditions. However, a longitudinal follow-up study demonstrated that MSLT had good test-retest validity in narcolepsy type 1 patients [73]. However, the test-retest validity of MSLT is highly dependent on the studied population. It is reported that retest reliability in healthy subjects can reach 0.97 over 4-14 months [74]. Trotti et al. evaluated the test-retest reliability of MSLT in patients with narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia and found poor test-retest stability in these patients [75]. However, some limitations such as patients' selection bias and long duration between the tests (with an average of 4 years and maximum of 17 years) might explain this result. Moreover, retest reliability was relatively low for other pathological conditions such as Parkinson's disease (0.53-0.73), even when performed on consecutive days [76], or insomnia (0.44) evaluated over eight months [60].

Indications of MSLT

MSLT preceded by NPSG is the recommended method to objectively evaluate daytime sleepiness in central hypersomnia. MSLT is indicated as part of the evaluation of patients with suspected narcolepsy to confirm the diagnosis and may be helpful in evaluating patients with suspected idiopathic hypersomnia. However, it is not recommended for recurrent hypersomnia (Kleine-Levin syndrome), the other sleep disorders or neurological pathologies. When performed, this test must be conducted in standardized conditions and the results should be integrated in a complete evaluative picture including clinical history, other objective test results, and medical information.

MSLT in Children

Introduction

An increasing number of children are suffering from excessive daytime sleepiness, mainly due to sleep curtailment. In a study evaluating somnolence in a single school district in the United States (US), Pagel et al. reported that 45% of teenagers complained of daytime sleepiness and 16% of them fell asleep in class [77]. The prevalence of EDS in school-aged children reported by teachers or parents was 15% [78]. Recently, Kolla et al. reported that, in a large population of adolescents aged 13-18 years (n=6483), 41.5% of US adolescents fell asleep during the daytime and 11.7% met the criteria for hypersomnolence [79]. EDS in children is often ignored but has significant adverse effects on learning, mood, and behavior [80, 81].

Subjective diagnostic methods

The Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) is the usual recommended questionnaire for the subjective measurement of EDS in children and adolescent [82]. However, despite its initial development in adults, the ESS is commonly used in pediatric population [83, 84]. However, this questionnaire was not fit for young children and different modified versions of the ESS have been developed with a wide age-range [85, 86]. In order to overcome some difficulties and limitations posed by these modified versions, Johns et al. developed a new standardized version of the ESS, namely Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents (ESS-CHAD) [87]. In this version, the reference to alcohol is omitted from item 7 and replaced by 'sitting quietly by yourself after lunch', and 'a classroom at school' replaces public place in item 3. Item 8, 'in a car, while stopped for a few minutes in the traffic' is replaced by 'sitting and eating a meal'. The ESS-CHAD has been shown to be valid and reliable in measuring daytime sleepiness among adolescents between 12 and 18 years of age [88]. However, the validation of ESS-CHAD needs to be further investigated in children under the age of 12.

Objective diagnostic methods

MSLT is technically feasible and has been recognized as a valid objective tool for the evaluation of daytime sleepiness in children of 5 years and older [89, 90]. However, there are currently no widely accepted MSLT norms for children, especially in preschool children for whom daytime napping is to be expected. In small groups of children, normative data for the MSLT have been reported to be 17.5 ± 3.5 minutes (n = 46, age 9.2 ± 1.5 years) [91] and 17.1 ± 2.4 minutes (n = 25, age 8.7 ± 1.1 years) [92]. The same protocol for the MSLT testing is recommended in children, with at least 6 hours of sleep during prior NPSG, even if children generally have higher sleep needs.

Factors influencing MSLT

Age-Puberty - According to Carskadon's study, normal preadolescent children are less likely to fall asleep during MSLT, suggesting that using adult-based criteria could lead to an underestimation of mild degrees of sleepiness in children [93-96]. In order to overcome this concern, 20-minute nap opportunities have been increased to 30 minutes in some studies. Thus, using 30-minute duration tests, Randazzo et al. showed that children between 10 and 14 years old had long mean sleep latencies (up to 23.5 minutes) if they were not sleep deprived [97]. However, more research is needed to confirm the value of longer nap opportunities. Puberty is also a specific factor influencing daytime sleepiness. Mary Carskadon followed adolescents across their puberty, evaluating them with Tanner scale (from pre-pubertal children (Tanner 1) to mature pubertal adolescent (Tanner 5)). She showed that MSLT scores displayed a tendency towards decreased diurnal

alertness in the more mature adolescents, especially early in the afternoon [93, 94, 98]. Indeed, these studies showed a midday increase in daytime sleepiness in Tanner stage 3 and 4 adolescents; an effect not seen in Tanner 1 and 2 children [93, 94, 98]. These evidences suggest that older adolescents may have increased sleepiness mid-day, but further data are needed, particularly regarding then impact of early school start times and sleeping in on weekends on the results of the MSLT. Indeed, morning awakening time also plays a pivotal role on the MSLT interpretation. Carskadon et al. [99] evaluated teenagers' responses to an earlier school start time in terms of daytime sleepiness in normative adolescents without narcoleptic symptoms. In this study, the students in 10th grade with early school start time of 07:20 have a mean MSLT of 8.5 minutes. However, mean sleep latency in the 9th graders with school start time of 08:25 was 11.4 minutes. The sleep latency was particularly short for the first nap at 08:30 (5.1 vs. 10.9 minutes). Meanwhile, it is noted that the rate of REM sleep occurrence in 9th grade (12.5%) was lower than in 10th grade (48% had at least one REM episode, and 16% had two REM sleep episodes).

Sleep restriction/deprivation - Sleep deprivation is also another prominent factor that influences daytime sleepiness in children. A sleep restriction (SR) study conducted in 10-14-year-old children showed that when children were under SR (5 hours of sleep), they had shorter sleep latencies measured by MSLT (14.4min) than when in non-sleep-restricted conditions (11 hours of sleep) (23.5 min) [97].

Stimulants or treatments - Stimulants could also influence MSLT results in children. For example, in US, most children ingest caffeine in a daily manner, through caffeinated beverages for instance [100, 101]. Intake of caffeine increases sleep latency (by approximately 4 minutes) during MSLT in adult subjects [102]. Caffeine in the evening increases sleep latency, decreases sleep efficiency, sleep duration [103, 104] and alters alpha EEG activity during daytime [105] in children and adolescents. A large sample study conducted on EDS reported that urine and serum drug testing in children revealed caffeine-positive samples in 32% of cases [106]. However, there were no differences in MSLT results between children with positive or negative caffeine screening, except for a narcoleptic child who had a false negative MSLT when he was screened positive for caffeine. If caffeine screening before MSLT do not seem mandatory, sleep physicians should at least document the caffeine intake history during clinic visits for sleep complaints and EDS.

As for treatments, evidence of the MSLT to assess response to treatment for narcoleptic children is seldom. Ivanenko et al. [107] determined the effects of modafinil on EDS in narcolepsy or IH children, results showed that modafinil prolonged mean sleep

latency (from 6.6 ± 3.7 minutes to 10.2 ± 4.8 minutes) compared to baseline. Huang et al. [108] found that modafinil and SO treatments all improved mean latency of MSLT (3.0 ± 4.5 minutes to 5.35 ± 5.6 minutes and 2.8 ± 3.1 minutes to 4.6 ± 3.7 minutes respectively) compared to baseline in adolescents with narcolepsy, although MSL remained < 6 minutes and the number of SOREMPs at MSLT changed little. Moreover, Yeh et al. showed that ESS scores were considerably more sensitive than MSLT scores in documenting efficacy of modafinil in narcoleptic children, MSLT scores remaining in the pathologically sleepy range [109].

Pathologies influencing MSLT

Central hypersomnia

Narcolepsy - Previous studies demonstrated that disease onset for nearly half of narcoleptic patients occurred prior to the age of 18 years old [110]. Clinical manifestations, such as excessive daytime sleepiness and cataplexy, are often more severe in children than in adults [110]. The delay between disease onset and diagnosis of narcolepsy can be more than 10 years [111]. In addition, weight gain being a prominent co-characteristic of childhood narcolepsy [37, 112, 113], 82%-86% of narcoleptic children gained at least 4 kg within 6 months of disease onset [37]. Obesity affects more than 50% of narcoleptic children, and is more prominent when disease onset occurs at early age (< 10 years old) [114]. Poli et al. reported that narcolepsy with cataplexy occurring during pre-pubertal age is frequently associated with precocious puberty and overweight/obesity [115].

MSLT was recognized as an adequate tool to diagnose narcolepsy in children [89]. In a study including 44 pre-pubertal narcoleptic children, Guilleminault et al. demonstrated that the mean sleep latency was below 5 minutes (mean \pm SD of 1.5 minutes \pm 39 seconds) and that the rate of SOREMP occurrence is very frequent in all children [116]. However, Aran et al. found that 15% of pre-pubertal narcoleptic children did not present both MSLT criteria for narcolepsy diagnosis [37]. In a latter study on a large group of children with narcolepsy type 1 (n=361), Han et al. [117] found that most of the narcoleptic children (93%) had the MSLT criteria of narcolepsy (< 8 minutes and > 2 SOREMP). In this study, prepubertal children had lower number of SOREMPs (2.1 ± 0.1) than mature pubertal adolescents (3.8 ± 0.7), these differences were most likely related to age of MSLT test rather than age of disease onset.

Our team conducted a large cohort study from 4 different reference centers for narcolepsy in France (Narcobank study). This work included 117 narcoleptic children, with a mean age of 11.6 ± 3.1 years, 43.7% of whom were less than 10-year-old at diagnosis, 81% of whom presented with cataplexy and 91% with DQB10602. We found that 18.4% of children had a mean sleep latency on MSLT longer

than 8 minutes. All these children had either the presence of clear-cut cataplexy (n = 12) or more than two SOREMPs (n = 7). There were no significant differences for the age of disease onset, the age at which PSG was performed or the diagnosis delay, between the narcoleptic children with longer sleep latencies and the others. No significant correlation was found between sleep onset latency on MSLT and sleep efficiency, apnea-hypopnea index, or respiratory-related arousals. However, there was a significant difference between children who did 4 or 5 nap tests. A higher proportion of children who underwent 5 tests had latencies longer than 8 minutes (30.9%) compared to children who only did 4 naps (4.2%) [114].

Following this initial work, we conducted a single-center study in Lyon on the 5th nap in 43 children with idiopathic narcolepsy (17 boys) of mean age 12 years old (5-18 years) (unpublished data). When comparing the results obtained with either 4 or 5 tests we found no difference in the diagnosis of narcolepsy. All narcoleptic patients had > 2 SOREMPs at 4 or 5 tests with no significant differences on sleep latency (4.3 ± 3 min for the 4-test group vs 3.6 ± 3 min in the 5 tests group). However, in our protocol, the children do not go home immediately after the 5th nap.

When recently reviewing our database which now includes 101 idiopathic narcoleptic children (table), only 7 children (6.9%) did not meet the criteria for narcolepsy using MSLT. All these children had cataplexy and were HLA positive, only 2 children had CSF hypocretin measurement (178 ng/L and 5 ng/L).

Four children with a median age of 10.2 (8.5- 11.8) years, 3 of whom were boys, had sleep latencies > 8 min (median 9 (8-10) min) but had at least 2 SOREMPs on MSLT. These 4 children had undergone 4 tests except one who did not sleep during the 5th test and had a mean latency of 10 minutes. The three other children who did not meet the criteria for narcolepsy (median age 13.7 (16.6-16.8) years, 2 girls) had short sleep latencies (median 4 (1.25-4) min) but presented with only 1 SOREMP on MSLT. However, one of those children had SOREM in PSG and the other two had a REM latency under 60 min (56 and 58 min).

Recently, Pizza et al. reviewed the MSLT characteristics of 357 suspected narcolepsies aged below 18 years, including 228 children with available CSF hcr-1 assay and proposed that a mean sleep latency ≤ 8.2 minutes or at least 2 SOREMPs at the MSLT are valid and reliable markers for the diagnosis of pediatric NT1 [118]. Age or sex did not influence these results. However, there were relatively rare young children (<6 years of age) in this study and further studies are needed to confirm these results in very young children.

Table. Characteristics of idiopathic narcoleptic children from the Reference center in Lyon

n	101
Male, %	57.4
Obesity, %	23.4
Overweight, %	41.6
Cataplexy, %	94
Hypnagogic Hallucinations, %	41
Sleep paralysis, %	20.4
Age at diagnosis, y	12.6 (5.3 – 17.6)
< 11 years, %	39
Age at disease onset, y	9.7 (4.2 – 15.8)
Time between onset and diagnosis, y	1.6 (0.2 – 11.3)
Body mass index (BMI), kg/m ²	22.5 (15.4 – 36.2)
BMI-Z score	2.69 (-1.76 – 9.04)
Epworth Sleepiness Scale,	17 (9 – 25)
Epworth > 10	94.7
HLA DQB1*0602 (n = 95), %	100
CSF Hypocretin-1 (n = 45),	25 (0 – 178)
CSF Hypocretin-1 < 110, %	97.8
Multiple sleep latency tests median (range)	
Number of tests,	4 (4 - 5)
Mean sleep latency,	2.75 (0 - 10)
Mean sleep latency < 8 minutes, %	96
Sleep onset in REM periods, n	4 (1 – 5)
Sleep onset in REM periods, %	97
Number of patients with the 2 criteria, %	93
Sleep onset in night polysomnography (n = 91),	9 (0 - 225)
Sleep onset in night polysomnography, %	51.6

Idiopathic hypersomnia - There were very few studies concerning IH in children. Children with long night sleep time (> 10 h) and a normal MSLT were involved in IH group in some studies. Han et al. [117] conducted MSLT in 417 children less than 18 years old, IH children involved had a long sleep latency (12.3 ± 0.45) more than 8 min compared to narcolepsy with (3.4 ± 0.15) or without cataplexy (2.7 ± 0.67). The number of SOREMP (1.2 ± 0.18) of MSLT met the criteria of less than 2 SOREMP in these children.

Secondary excessive daytime sleepiness

Obstructive sleep apnea - Obstructive sleep apnea is also one of the most important causes of EDS in children. Gozal et al. [119] evaluated the incidence of EDS using MSLT in 54 children (6.7 ± 0.3 years) with OSA, 14 children (7.3 ± 0.8 years) with primary snoring and 24 controls (6.1 ± 0.2 years), children with OSA showed shorter sleep latency compared to other two groups. In addition, Gozal et al. [120] underwent MSLT between 50 nonobese snoring children (6-9 years) and 50 age-, gender- matched obese children (BMI z score: >1.67) with the presence

of OSA of similar severity, mean sleep latency was significantly shorter in obese children (12.9 ± 0.9 minutes) than in nonobese children (17.9 ± 0.7 minutes) at any given level of obstructive sleep apnea severity. Chervin et al. [121] performed MSLT following PSG in 103 children (5-12 years) with suspected sleep-disordered breathing (SDB), and then 77 children were scheduled for clinically-indicated adenotonsillectomy (AT). The results showed that the AT in OSA children could improve mean sleep latencies on the Multiple Sleep Latency Tests. In a study performed by Gozal et al. [122], EDS in pediatric OSA measured by MSLT is closely associated with increased inflammatory factors such as TNF- α levels. Moreover, surgical treatment of OSA results in reductions in TNF- α levels along with prolonged sleep latency.

Periodic leg movements - There are few available data on PLMs and sleepiness among children. Chervin et al. [123] assessed the frequency and clinical effect of PLMs with or without arousals in children before and after AT. There is no substantial impact of PLMs on MSLT. The impact of PLMs on EDS keeps poorly understood in children and need to be investigated.

Other sleep pathologies

Attention-deficit / hyperactivity disorder - ADHD is one of the most common neurobehavioral disorders in childhood and the prevalence in school children is 3-5% [124]. Contrary to what Prihodova et al. showed [92], Lecendreux et al. found that children with ADHD, aged between 5 and 10 years old, were sleepier during the day, as shown by the MSLT, and had longer reaction times compared to control children. In this study, the differences were not due to alterations in the quality of nocturnal sleep [125]. These results were confirmed by Golan et al. [126]. Children with ADHD were significantly sleepier

during the day than those in the control group (mean MSLT score of 21.9 ± 5.5 minutes versus 27.9 ± 2.0 minutes). However, nearly 50% of children with ADHD in the latter study suffered from sleep problems [127]. Thus, children with ADHD seem to suffer from daytime sleepiness and MSLT could be regarded as a method to measure it objectively. It is however important to consider that children with ADHD could also present with primary sleep disorders, especially sleep-related breathing disorders and periodic limb movement disorder

Indications of MSLT

MSLT, preceded by NPSG, is indicated as part of the evaluation for suspected narcolepsy in children. MSLT is optional in children suspected of having hypersomnia from causes other than narcolepsy to assess excessive sleepiness and to aid in differentiation from narcolepsy [89]. MSLT has been standardized into a form that reliably measures sleepiness in various conditions in adults. It is recommended to follow this standardized procedure in children.

Conclusions

MSLT is the recommended method to evaluate objectively daytime sleepiness in adults and in children. The results have to be interpreted when integrated with the clinical evaluation with consideration of age, pubertal stage, regularity of the sleep patterns, caffeine consumption and urine drug screening for the adolescents. MSLT has a good sensitivity for diagnosis narcolepsy in children aged 5 years and older. However, normative data on large control population especially in preschool children are still lacking.

Acknowledgements: We would like to thank Dr Véréna Landel for help in English revision of the manuscript.

References

1. Spada J, Wirkner K, Ulke C, Hegerl U, Huang J, Jawinski P, Kittel J, Hensch T, Sander C (2017) Recorded and Reported Sleepiness: The Association Between Brain Arousal in Resting State and Subjective Daytime Sleepiness. *Sleep* 40: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx099>
2. Wu S, Wang R, Ma X, Zhao Y, Yan X, He J (2012) Excessive daytime sleepiness assessed by the Epworth Sleepiness Scale and its association with health related quality of life: A population-based study in China. *BMC Public Health* 12:849
3. Spira AP, Beaudreau SA, Stone KL, Kezirian EJ, Lui LY, Redline S, Ancoli-Israel S, Ensrud K, Stewart A (2012) Reliability and validity of the pittsburgh sleep quality index and the epworth sleepiness scale in older men. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* 67 A:433-439
4. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P (2013) Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: A meta-review. *Respirology* 18:61-70
5. Jaussent I, Empana JP, Ancelin ML, Besset A, Helmer C, Tzourio C, Ritchie K, Bouyer J, Dauvilliers Y (2013) Insomnia, Daytime Sleepiness and Cardio-Cerebrovascular Diseases in the Elderly: A 6-Year Prospective Study. *PLoS One* 8: e56048
6. Mitler MM, Carskadon MA, Czeisler CA, Dement WC, Dinges DF, Graeber RC (1988) Catastrophes, sleep, and public policy: consensus report. *Sleep* 11:100-109
7. Ohayon MM (2006) Epidemiology of Excessive Daytime Sleepiness. *Sleep Med. Clin.* 1:9-16
8. Hoddes E, Dement WC, Zarcone V (1972) The development and use of the Stanford Sleepiness Scale (SSS). *Psychophysiology* 1:150-157.

9. Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14:540–545
10. Santamaria J (2012) How to evaluate excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology* 63:S21–S23
11. Högl B, Arnulf I, Comella C, Ferreira J, Iranzo A, Tilley B, Trenkwalder C, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Schrag A, Goetz CG (2010) Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov. Disord.* 25:2704–2716
12. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S (1986) Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 9: 519–524.
13. Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, Mitler M, Rosa R, Sangal RB (2005) The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep* 28:123–144
14. AASM (2005) International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
15. Pizza F, Vandi S, Detto S, Poli F, Franceschini C, Montagna P, Plazzi G (2011) Different sleep onset criteria at the multiple sleep latency test (MSLT): an additional marker to differentiate central nervous system (CNS) hypersomnias. *J Sleep Res* 20:250–256
16. Vogel, G. (1960) Studies in psychophysiology of dreams. III. The dream of narcolepsy. *Arch. Gen. Psychiatry* 3:421–428.
17. Bishop C, Rosenthal L, Helmus T, Roehrs T, Roth T (1996) The frequency of multiple sleep onset REM periods among subjects with no excessive daytime sleepiness. *Sleep*. 19:727–730
18. Geisler P, Crohnlein T, Tracik F, Zulley J (1998) MSLT: sleep latency in normals is age and sex related. *J Sleep Res Suppl* 7: 99.
19. Singh M, Drake C, Roehrs T, Koshorek G, Roth T (2005) The prevalence of SOREMPs in the general population. *Sleep* 28: A221.
20. Mignot E, Lin L, Finn L, Lopes C, Pluff K, Sundstrom ML, Young T (2006) Correlates of sleep-onset REM periods during the Multiple Sleep Latency Test in community adults. *Brain* 129:1609–1623.
21. Singh M, Drake CL, Roth T (2006) The prevalence of multiple sleep-onset REM periods in a population-based sample. *Sleep* 29:890–895
22. Thorpy MJ, Westbrook P, Ferber R, Fredrickson P, Mahowald M, Perez-Guerra, Reite M, Smith P (1992) Report From the American Sleep Disorders Association: The Clinical Use of the Multiple Sleep Latency Test. *Sleep* 15:268–276
23. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, Hirshkowitz M, Daniel LL, Bailey D, Berry RB, Kapen S, Kramer M (2005) Practice Parameters for Clinical Use of the Multiple Sleep Latency Test and the Maintenance of Wakefulness Test. *Sleep* 28:113–121
24. Carskadon MA, Dement WC (1987) Daytime sleepiness: Quantification of a behavioral state. *Neurosci Biobehav Rev* 11:307–317
25. Dauvilliers Y, Gosselin A, Paquet J, Touchon J, Billiard M, Montplaisir J (2004) Effect of age on MSLT results in patients with narcolepsy-cataplexy. *Neurology* 62:46–50
26. Carskadon MA, Dement WC (1977) Sleep tendency: an objective measure of sleep loss. *Sleep Res* 6:200.
27. Carskadon MA, Dement WC (1979) Effects of total sleep loss on sleep tendency. *Percept Mot Skill* 48:495–506.
28. Carskadon MA, Dement WC (1982) Nocturnal determinants of daytime sleepiness. *Sleep* 5:573–81
29. Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, Aptowicz C, Pack AI (1997) Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep* 20:267–277
30. Rye DB, Bliwise DL (2017) Frequency of Multiple Sleep Onset REM Periods in "Control" Subjects. *Sleep* 20:813–813
31. Rosenthal L, Roehrs TA, Rosen A, Roth T (1993) Level of sleepiness and total sleep time following various time in bed conditions. *Sleep* 16:226–232
32. Yules RB, Lippman ME, Freedman DX (1967) Alcohol administration prior to sleep. The effect of EEG sleep stages. *Arch Gen Psychiatry* 16:94–97.
33. Zhang L, Samet J, Caffo B, Punjabi NM (2006) Cigarette smoking and nocturnal sleep architecture. *Am J Epidemiol* 164:529–537
34. Dzodzomenyo S, Stolfi A, Splaingard D, Earley E, Onadoko O, Splaingard M (2015) Urine toxicology screen in multiple sleep latency test: The correlation of positive tetrahydrocannabinol, drug negative patients, and narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 11:93–99
35. Littner M, Johnson SF, McCall W V, Anderson WM, Davila D, Hartse SK, Kushida CA, Wise MS, Hirshkowitz M, Woodson BT, Standards of Practice Committee (2001) Practice parameters for the treatment of narcolepsy: an update for 2000. *Sleep* 24:451–466
36. Mahoney JJ, De La Garza R, Jackson BJ, Verrico CD, Ho A, Iqbal T, Newton TF (2014) The relationship between sleep and drug use characteristics in participants with cocaine or methamphetamine use disorders. *Psychiatry Res* 219:367–371
37. Aran A, Einen M, Lin L, Plazzi G, Nishino S, Mignot E (2010) Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children. *Sleep* 33:1457–1464
38. Mitler MM, Hajdukovic R (1991) Relative efficacy of drugs for the treatment of sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 14:218–220
39. Mamelak M, Black J, Montplaisir J, Ristanovic R (2004) A pilot study on the effects of sodium oxybate on sleep architecture and daytime alertness in narcolepsy. *Sleep* 27:1327–1334
40. Dauvilliers Y, Vandi S, Bruni O, Pizza F, Plazzi G, Ferri R, Arico D (2014) Impact of acute

- administration of sodium oxybate on nocturnal sleep polysomnography and on multiple sleep latency test in narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med* 15:1046–1054
41. Muza R, Lykouras D, Rees K (2016) The utility of a 5(th) nap in multiple sleep latency test. *J Thorac Dis* 8:282–286
 42. Tashiro J, Stefani A, Högl B, Brandauer E, Poewe W, Heidbreder A (2016) Influence of a Post-Test Factor on the Results of the Multiple Sleep Latency Test. *J Clin Sleep Med* 12:529–531
 43. RE, Daly, DD (1960) Narcolepsy. *Arch Intern Med* 106:168-171.
 44. Billiard M (2007) Diagnosis of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. An update based on the International Classification of Sleep Disorders, 2nd edition. *Sleep Med* 11:377- 388
 45. American Academy of Sleep Medicine (2014) The International Classification of Sleep Disorders (ICSD) diagnostic and coding manual, 3rd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
 46. Arand D, Bonnet M, Hurwitz T (2005) Review by the MSLT and MWT task force of the standards of practice committee of the american academy of sleep medicine. *Sleep* 28:123e44.
 47. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevssimalova S, Overeem S, Vankova J, Black J, Harsh J, Bassetti C, Schrader H, Nishino S (2002) The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 59:1553–1562
 48. Rechtschaffen A, Wolpert EA, dament WC, Mitchell SA, Fisher C (1963) Nocturnal sleep of narcoleptics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 15:599-609
 49. Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA (1997) Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 20:620-629
 50. Overeem S, Mignot E, GertvanDijk J, Lammers GJ (2001) Narcolepsy: Clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. *J. Clin. Neurophysiol* 18:78-105
 51. Dauvilliers Y, Billiard M, Montplaisir J (2003) Clinical aspects and pathophysiology of narcolepsy. *Clin Neurophysiol* 114:2000–2017
 52. Chervin RD, Aldrich MS (2000) Sleep onset REM periods during multiple sleep latency tests in patients evaluated for sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 161:426-431
 53. Leu-Semenescu S, Quera-Salva MA, Dauvilliers Y (2017) French consensus. Idiopathic hypersomnia: Investigations and follow-up. *Rev Neurol (Paris)* 173:32–37
 54. Dauvilliers Y, Delalée N, Jaussent I, Scholz S, Bayard S, Croyal M, Schwartz J-C, Robert P (2012) Normal Cerebrospinal Fluid Histamine and tele-Methylhistamine Levels in Hypersomnia Conditions. *Sleep* 35:1359-1366
 55. Kim T, Lee JH, Lee CS, Yoon IY (2016) Different fates of excessive daytime sleepiness: Survival analysis for remission. *Acta Neurol Scand* 134:35–41
 56. Sugerma n JL, Stern JA, Walsh JK (1985) Daytime alertness in subjective and objective insomnia: Some preliminary findings. *Biol Psychiatry* 20:741–750
 57. Mendelson WB, Garnett D, Gillin JC, Weingartner H (1984) The experience of insomnia and daytime and nighttime functioning. *Psychiatry Res* 12:235–250
 58. Stepanski E, Zorick F, Roehrs T, Young D, Roth T (1988) Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. *Sleep* 11:54–60
 59. Bonnet MH, Arand DL (1995) 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep* 18:581–588
 60. Roth T, Randall S, Harris E, Maan R, Roehrs TA (2011) MSLT in Primary Insomnia: Stability and Relation to Nocturnal Sleep. *Sleep* 34:1647–1652
 61. Launois SH, Tamisier R, Lévy P, Pépin J-L (2013) On treatment but still sleepy. *Curr Opin Pulm Med* 19:601–608
 62. Walsh JK, Smitson SA, Kramer M (1982) Sleep-onset REM sleep: comparison of narcoleptic and obstructive sleep apnea patients. *Clin Electroencephalogr* 13:57–60.
 63. Fong SYY, Ho CKW, Wing YK (2005) Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Psychosom Res* 58:55-60
 64. Roehrs T, Merlotti L, Petrucelli N, Stepanski E, Roth T (1994) Experimental sleep fragmentation. *Sleep* 17:438-443
 65. Punjabi NM, Bandeen-Roche K, Marx JJ, Neubauer DN, Smith PL, Schwartz AR (2002) The association between daytime sleepiness and sleep-disordered breathing in NREM and REM sleep. *Sleep* 25:307–314
 66. Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED (1980) Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): Relation to sleep disorders. *Ann Neurol* 8:416–421
 67. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Montagna P (1986) Nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. *Adv Neurol* 43:295–307
 68. Dauvilliers Y, Pennestri MH, Petit D, Dang-Vu T, Lavigne G, Montplaisir J (2007) Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy. *J Sleep Res* 16:333–339
 69. Ferman TJ, Smith GE, Dickson DW, Graff-Radford NR, Lin SC, Wszolek Z, Van Gerpen JA, Uitti R, Knopman DS, Petersen RC, Parisi JE, Silber MH, Boeve BF (2014) Abnormal daytime sleepiness in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer’s disease using the Multiple Sleep Latency Test. *Alzheimer’s Res Ther* 6:1–9
 70. Barkley RA (2006) The Nature of ADHD. *Attentiondeficit Hyperact Disord A Handb diagnosis Treat* 1:3–75
 71. Sobanski E, Alm B, Hennig O, Riemann D, Feige B, Schredl M (2016) Daytime Sleepiness in Adults With ADHD: A Pilot Trial With a Multiple Sleep Latency Test. *J Atten Disord* 20:1023–1029

72. Folkerts M, Rosenthal L, Roehrs T, Krstevska S, Murlidhar A, Zorick F, Wittig R, Roth T (1996) The reliability of the diagnostic features in patients with narcolepsy. *Biol Psychiatry* 40:208–214
73. Song JH, Kim S-M, Seo H-J, Hong S-C, Um YH, Kim T-W, Han J-H, Jeong J-H (2017) A Longitudinal Follow-Up Study on Multiple Sleep Latency Test and Body Mass Index of Patients With Narcolepsy Type 1 in Korea. *J Clin Sleep Med* 13:1441–1444
74. Zwyghuizen-Doorenbos A, Roehrs T, Schaefer M, Roth T (1988) Test-retest reliability of the MSLT. *Sleep* 11:562–565.
75. Trotti LM, Staab BA, Rye DB (2013) Test-retest reliability of the multiple sleep latency test in narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J Clin Sleep Med* 9:789–795
76. Trotti L, Rye D, Bliwise D (2007) Comment on Shpirer et al. ("Excessive daytime sleep- ness in patients with Parkinson's disease: a polysomnographic study"). *Mov Disord* 22:1520.
77. Pagel JF, Forister N, Kwiatkowski C (2007) Adolescent sleep disturbance and school performance: the confounding variable of socioeconomic. *J Clin Sleep Med* 3:19–23
78. Calhoun SL, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Mayes SD, Tsaoussoglou M, Basta M, Bixler EO (2011) Prevalence and risk factors of excessive daytime sleepiness in a community sample of young children: the role of obesity, asthma, anxiety/depression, and sleep. *Sleep* 34:503–507.
79. Kolla BP, He J-P, Mansukhani MP, Kotagal S, Frye MA, Merikangas KR (2018) Prevalence and Correlates of Hypersomnolence Symptoms in US Teens, *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.09.435>.
80. Fallone G, Owens JA, Deane J (2002) Sleepiness in children and adolescents: Clinical implications. *Sleep Med Rev* 6:287–306
81. Goodlin-Jones B, Tang K, Liu J, Anders TF (2009) Sleep problems, sleepiness and daytime behavior in preschool-age children. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 50:1532–1540
82. Drake C, Nickel C, Burduvali E, Roth T, Jefferson C, Pietro B (2003) The pediatric daytime sleepiness scale (PDSS): sleep habits and school outcomes in middle-school children. *Sleep* 26:455–458.
83. Chung K-F, Cheung M-M (2008) Sleep-wake patterns and sleep disturbance among Hong Kong Chinese adolescents. *Sleep* 31:185–194
84. Gibson ES, Powles ACP, Thabane L, O'Brien S, Molnar DS, Trajanovic N, Ogilvie R, Shapiro C, Yan M, Chilcott-Tanser L (2006) "Sleepiness" is serious in adolescence: Two surveys of 3235 Canadian students. *BMC Public Health* 6:116
85. Campbell IG, Higgins LM, Trinidad JM, Richardson P, Feinberg I (2007) The increase in longitudinally measured sleepiness across adolescence is related to the maturational decline in low-frequency EEG power. *Sleep* 30:1677–1687
86. Anderson B, Storfer-Isser A, Taylor HG, Rosen CL, Redline S (2009) Associations of Executive Function With Sleepiness and Sleep Duration in Adolescents. *Pediatrics* 123:e701–e707
87. Johns MW (2015) The assessment of sleepiness in children and adolescents. *Sleep Biol Rhythm* 13:97
88. Janssen KC, Phillipson S, O'Connor J, Johns MW (2017) Validation of the Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents using Rasch analysis. *Sleep Med* 33:30–35
89. Aurora RN, Lamm CI, Zak RS, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Casey KR (2012) Practice Parameters for the Non-Respiratory Indications for Polysomnography and Multiple Sleep Latency Testing for Children. *Sleep* 35:1467–1473
90. Kotagal S, Nichols CD, Grigg-Damberger MM, Marcus CL, Witmans MB, Kirk VG, D'Andrea LA, Hoban TF (2012) Non-Respiratory Indications for Polysomnography and Related Procedures in Children: An Evidence-Based Review. *Sleep* 35:1451–1466
91. Wiebe S, Carrier J, Frenette S, Gruber R (2013) Sleep and sleepiness in children with attention deficit/hyperactivity disorder and controls. *J Sleep Res* 22:41–49
92. Prihodova I, Paclt I, Kemlink D, Skibova J, Ptacek R, Nevsimalova S (2010) Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A two-night polysomnographic study with a multiple sleep latency test. *Sleep Med* 11:922–928
93. Carskadon MA, Dement WC (1992) Multiple sleep latency tests during the constant routine. *Sleep* 15:396–399
94. Carskadon MA, Harvey K, Duke P, Anders TF, Litt IF, Dement WC (1980) Pubertal changes in daytime sleepiness. *Sleep* 2:453–460
95. Carskadon MA (2012) Sleepiness in Adolescents: The Perfect Storm. *Pediatr Clin North Am* 58: 637–647
96. Carskadon MA, Dement WC (2017) The Multiple Sleep Latency Test: What Does It Measure? *Sleep* 5:S67–S72
97. Randazzo AC, Muehlbach MJ, Schweitzer PK, Walsh JK (2017) Cognitive Function Following Acute Sleep Restriction in Children Ages 10–14. *Sleep* 21: 861–868
98. Carskadon MA, Keenan S, Dement WC (1987) Nighttime sleep and daytime sleep tendency in preadolescents. In: *Sleep Disorders in Children*. pp 42–53
99. Carskadon MA, Wolfson AR, Acebo C, Tzischinsky O, Seifer R (1998) Adolescent sleep patterns, circadian timing, and sleepiness at a transition to early school days. *Sleep* 21:871–881
100. Morgan KJ, Stults VJ, Zabik ME (1982) Amount and dietary sources of caffeine and saccharin intake by individuals ages 5 to 18 years. *Regul Toxicol Pharmacol* 2:296–307
101. Martin CA, Cook C, Woodring JH, Burkhardt G, Guenther G, Omar HA, Kelly TH (2008) Caffeine

- use: Association with nicotine use, aggression, and other psychopathology in psychiatric and pediatric outpatient adolescents. *Scientific World Journal* 8:512–516
102. Rosenthal L, Roehrs T, Zwyghuizen-Doorenbos A, Plath D, Roth T (1991) Alerting effects of caffeine after normal and restricted sleep. *Neuropsychopharmacology* 4:103–108
 103. Drapeau C, Hamel-Hébert I, Robillard R, Selmaoui B, Filipini D, Carrier J (2006) Challenging sleep in aging: The effects of 200 mg of caffeine during the evening in young and middle-aged moderate caffeine consumers. *J Sleep Res* 15:133–141
 104. Orbeta RL, Overpeck MD, Ramcharran D, Kogan MD, Ledsky R (2006) High caffeine intake in adolescents: Associations with difficulty sleeping and feeling tired in the morning. *J Adolesc Heal* 38:451–453
 105. Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ, Brown CR, Bruggemann JM, van Rijnbroek I (2009) Caffeine effects on resting-state arousal in children. *Int J Psychophysiol* 73:355–361
 106. Katz ES, Maski K, Jenkins AJ (2014) Drug testing in children with excessive daytime sleepiness during multiple sleep latency testing. *J Clin Sleep Med* 10:897–901
 107. Ivanenko A, Tauman R, Gozal D (2003) Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in children. *Sleep Med* 4:579–582
 108. Huang YS, Guilleminault C (2009) Narcolepsy: Action of Two γ -Aminobutyric Acid Type B Agonists, Baclofen and Sodium Oxybate. *Pediatr Neurol* 41:9–16
 109. Yeh S Bin, Schenck CH (2010) Efficacy of modafinil in 10 Taiwanese patients with narcolepsy: Findings using the multiple sleep latency test and epworth sleepiness scale. *Kaohsiung J Med Sci* 26:422–427
 110. Nevsimalova S, Buskova J, Kemlink D, Sonka K, Skibova J (2009) Does age at the onset of narcolepsy influence the course and severity of the disease? *Sleep Med* 10:967–972
 111. Morrish E, King MA, Smith IE, Shneerson JM (2004) Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med* 5:37–41
 112. Kotagal S, Krahn LE, Slocumb N (2004) A putative link between childhood narcolepsy and obesity. *Sleep* 27:147–150
 113. Peraita-Adrados R, García-Peñas JJ, Ruiz-Falcó L, Gutiérrez-Solana L, López-Esteban P, Vicario JL, Miano S, Aparicio-Meix M, Martínez-Sopena MJ (2011) Clinical, polysomnographic and laboratory characteristics of narcolepsy-cataplexy in a sample of children and adolescents. *Sleep Med* 12:24–27
 114. Inocente CO, Lavault S, Lecendreux M, Dauvilliers Y, Reimao R, Gustin MP, Castets S, Spiegel K, Lin JS, Arnulf I, Franco P (2013) Impact of obesity in children with narcolepsy. *CNS Neurosci Ther* 19:521–528
 115. Poli F, Pizza F, Mignot E, Ferri R, Pagotto U, Taheri S, Finotti E, Bernardi F, Pirazzoli P, Cicognani A, Balsamo A, Nobili L, Bruni O, Plazzi G (2013) High Prevalence of Precocious Puberty and Obesity in Childhood Narcolepsy with Cataplexy. *Sleep* 36:175–181
 116. Guilleminault C, Pelayo R (1998) Narcolepsy in prepubertal children. *Ann Neurol* 43:135–142
 117. Han F, Lin G, Li J, Aran A, Dong SX, An P, Zhao L, Li M, Li QY, Yan H, Wang JS, Gao HY, Li M, Gao ZC, Strohl KP, Mignot E (2011) Presentations of primary hypersomnia in Chinese children. *Sleep* 34:627–632
 118. Pizza F, Barateau L, Jaussent I, Vandi S, Antelmi E, Mignot E, Dauvilliers Y, Plazzi G (2019) Validation of Multiple Sleep Latency Test for the diagnosis of pediatric narcolepsy type 1. *Neurology* 93:e1034–e1044
 119. Gozal D, Wang M, Pope DW (2001) Objective sleepiness measures in pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 108:693–697
 120. Gozal D, Kheirandish-Gozal L (2009) Obesity and excessive daytime sleepiness in prepubertal children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 123:13–18
 121. Chervin RD, Weatherly RA, Ruzicka DL, Burns JW, Giordani BJ, Dillon JE, Marcus CL, Garetz SL, Hoban TF, Guire KE (2006) Subjective sleepiness and polysomnographic correlates in children scheduled for adenotonsillectomy vs other surgical care. *Sleep* 29:495–503
 122. Gozal D, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Khalyfa A, Tauman R (2010) Sleep measures and morning plasma TNF- α levels in children with sleep-disordered breathing. *Sleep* 33:319–325
 123. Chervin RD, Chung S, O'Brien LM, Hoban TF, Garetz SL, Ruzicka DL, Guire KE, Hodges EK, Felt BT, Giordani BJ, Dillon JE (2014) Periodic leg movements during sleep in children scheduled for adenotonsillectomy: Frequency, persistence, and impact. *Sleep Med* 15:1362–1369
 124. Barkley RA (1990) Attention deficit/hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment (pp. 1–147). New York: Guilford Press.
 125. Lecendreux M, Konofal E, Bouvard M, Falissard B, Mouren-Simeóni MC (2000) Sleep and alertness in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 41:803–812
 126. Golan N, Shahar E, Ravid S, Pillar G (2004) Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactive disorder. *Sleep* 27:261–266
 127. Owens JA (2005) The ADHD and sleep conundrum: A review. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 26:312–322

Les tests de maintien d'éveil (TME) ³³⁰

Les TME évaluent la capacité d'un individu à résister à l'endormissement en conditions monotones ³³¹. Comme pour les TILE, la perturbation de la vigilance est évaluée par le biais de la latence d'endormissement, avec le postulat que l'augmentation de la somnolence s'associe à une diminution de la latence ¹²⁴. Les TME consistent en une série de 4 tests de 40 minutes, réalisés à 2h d'intervalle ³³², au cours desquelles le sujet est placé en position assise -le dos et la tête supportés par un dossier- dans la pénombre (i.e., une lumière derrière lui), dans un laboratoire de sommeil, à température adaptée ¹²⁵. Le premier test débute généralement 1h30 à 3h après le réveil. Les résultats n'ont de valeur que si le rythme veille-sommeil habituel a été maintenu au cours des semaines précédant l'examen ¹²⁵. Le sujet a pour consigne de rester assis et éveillé, en regardant en face de lui, aussi longtemps que possible, sans mettre en œuvre de stratégie pour se maintenir alerte (e.g., bouger, parler, chanter) ¹²⁵. Le test s'arrête après 40 minutes si aucun endormissement ne survient ou après l'endormissement. Une latence d'endormissement moyenne inférieure à 19 minutes est généralement considérée comme pathologique mais d'autres seuils (i.e., 33 minutes voire absence d'endormissement) peuvent être utilisés en fonction du contexte ^{124,331}. Ce test est utilisé pour évaluer l'efficacité du traitement stimulant ^{124,332} et, dans certains pays, pour valider l'aptitude à la conduite chez les patients avec une SDE (en particulier après prise en charge d'un syndrome d'apnée du sommeil par Pression Positive Continue chez des conducteurs professionnels). La présence de MS au cours des TME possède une bonne corrélation avec la latence d'endormissement ; cependant leur validité en tant que mesure de somnolence doit encore être démontrée ^{163,247,248}.

Les potentiels évoqués et le test d'éveil forcé ^{115,124}

L'analyse des PE peut être réalisée lors d'un test d'éveil forcé ^{115,124}. Une tâche de détection de cibles auditives est proposée au participant, avant et après une sieste composée de 3 minutes de sommeil. Les PE sont comparés avant le sommeil et après le réveil provoqué ^{115,124}. D'une durée de 45 à 60 minutes, ce protocole permet de mesurer un double aspect de la somnolence : la qualité de la vigilance (i.e., l'inertie de réveil par le biais des réponses comportementales et EEG) et la propension au sommeil (i.e., par le biais de la latence d'endormissement) ¹¹⁵. Lors du réveil forcé, les patients avec une SDE peuvent présenter une augmentation de la latence de la P300 ou un remplacement de la P300 par des négativités de sommeil (témoignant d'une somnolence plus importante, marquée par une latence d'endormissement diminuée et

davantage d'erreurs de détection de cibles). Les sujets sains en restriction de sommeil présentent une amplitude de la P300 diminuée ^{115,333}.

Le test de somnolence de Karolinska ²³⁸ et le test d'atténuation de l'alpha ³³⁴

Ces tests se composent d'un enregistrement de l'activité EEG (et parfois EOG) les yeux ouverts (YO) et fermés (YF), pendant quelques minutes. Ils reposent sur l'observation de la variation des activités alpha et thêta avec la somnolence ^{243,334}.

Le test de somnolence de Karolinska, se caractérise par l'analyse des manifestations EEG et EOG (i.e., activité alpha, thêta et mouvements oculaires), les YO et YF (i.e., pendant 5 et 2 minutes, respectivement) ²³⁸. Le sujet est confortablement assis, dans une pièce calme et doit fixer son regard sur une cible (e.g., carte postale au mur) ²⁴³. La somnolence, les YO, s'accompagne d'une augmentation de la puissance alpha et thêta, et des mouvements oculaires lents. La différence entre les puissances alpha et thêta en occipital au cours de 5 minutes d'enregistrement les YF possède une bonne corrélation avec l'échelle de somnolence de Karolinska ²⁴⁴.

Le test d'atténuation de l'alpha repose sur le calcul du coefficient d'atténuation de l'alpha (i.e., le ratio entre la puissance alpha moyenne YO et YF) qui constitue un indice de somnolence tenant compte de la variabilité interindividuelle ²⁴³. Le sujet alterne les sessions YO-YF, toutes les 2 minutes pendant 12 minutes ²⁴³. Ce test est sensible à la privation de sommeil et corrèle avec les TILE ³³⁴.

Le vigilogramme (VIGALL, Vigilance Algorithm Leipzig software) ³³⁵

L'algorithme VIGALL ³³⁵ permet de quantifier automatiquement les modifications EEG associées à une fluctuation de la vigilance, sur une durée d'environ 15 minutes (i.e., par segments de 1s). Le sujet se place dans un état de repos, YF. Ce modèle est conceptualisé comme une extension du modèle classique des états de vigilance ³³⁶, par le biais de la distinction de 7 états à l'EEG caractérisant le passage de l'état de veille calme à l'endormissement ³³⁷. Les stades A correspondent à une prédominance de l'activité alpha. Les stades B reflètent des états de vigilance diminuée (i.e., de somnolence), caractérisés par une disparition de l'alpha et/ou la présence de basses fréquences suivies par une augmentation de l'activité thêta et delta. L'apparition de K complexes ou de fuseaux de sommeil témoigne du passage au stade C (i.e., sommeil lent) (**Figure 23**) ^{337,338}. La modulation des états de vigilance témoigne du processus d'endormissement et permet de distinguer plusieurs profils : un profil « rigide » (i.e., absence de transition entre les stades) peut être observé dans la dépression tandis qu'un profil « labile » ou « instable » est caractéristique du TDA-H ³³⁸⁻³⁴⁰. Ce protocole

peut être réalisé à différents moments de la journée pour évaluer la propension au sommeil et corrèle avec la latence d'endormissement aux TILE chez les sujets sains ³⁴¹.

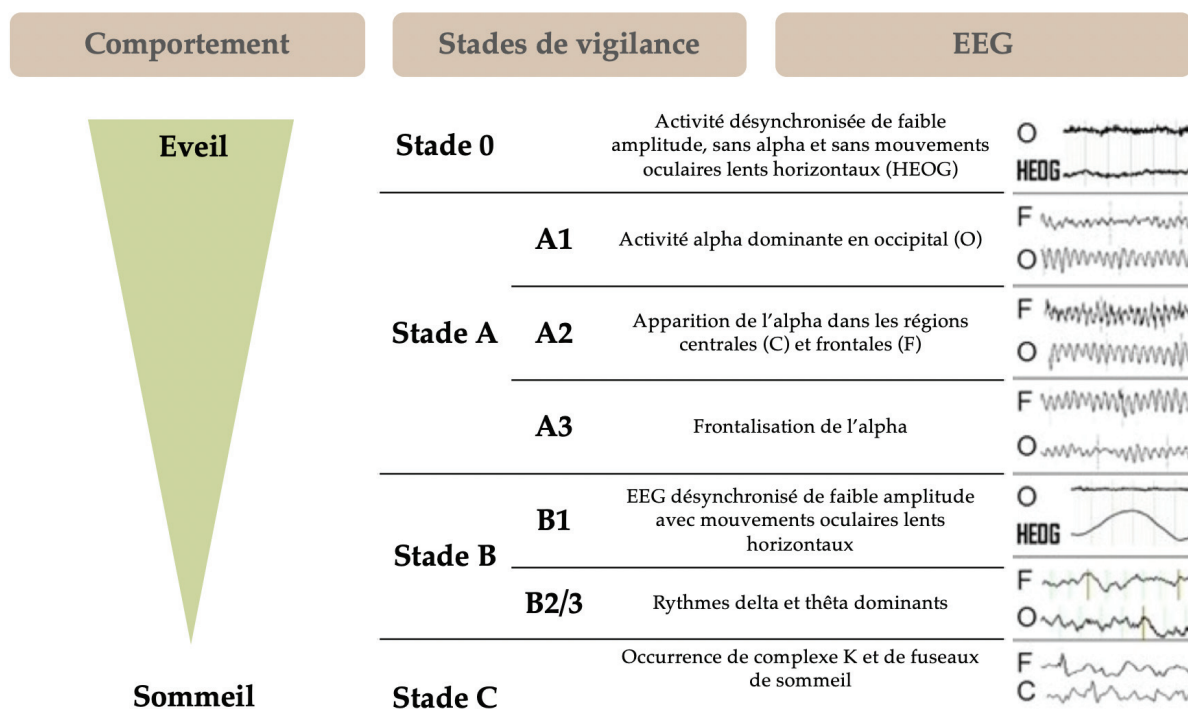


Figure 23. Classification des états de vigilance selon l'algorithme VIGALL. Caractéristiques EEG des différents stades de vigilance et comportement associé. Figure adaptée de Hegerl *et al.* (2017) ³⁵.

3.3.2. Mesures comportementales

Ci-après sont présentés succinctement la pupillométrie, l'actimétrie, quelques tests de performances et d'autres mesures comportementales basées sur l'observation.

La pupillométrie

Depuis les années 1950 ^{342,343}, la pupillométrie est utilisée dans le contexte d'évaluation de la somnolence, à l'aide de plusieurs variables (e.g., fermeture des paupières, oscillations et diamètre pupillaire).

Le diamètre pupillaire est mesuré à l'aide d'un pupillomètre qui quantifie l'écart entre les bords de la pupille et ses variations pendant quelques minutes. Dans l'obscurité, le diamètre pupillaire dépend du système nerveux autonome (SNA) (i.e., la dilatation dépend du système nerveux sympathique (SNS) tandis la constriction dépend du système nerveux parasympathique (SNP)) et varie selon les états de vigilance ³⁴⁴⁻³⁴⁷. Chez l'humain, en cas de somnolence, la pupille se contracte et présente de larges oscillations spontanées (i.e., « sleepiness waves ») dont l'intensité augmente avec la privation de sommeil ; tandis que la dilatation reste stable chez les sujets alertes ^{344,347,348}.

L'actimétrie

Le suivi actimétrique permet de mesurer l'activité motrice du sujet en situation écologique, à l'aide d'un moniteur placé sur le poignet non dominant (i.e., à la cheville quand non-toléré au poignet chez l'enfant). L'enregistrement de l'activité est réalisé sur plusieurs jours -voire semaines- et permet de distinguer les périodes d'activité et de repos, en tant que reflet des états de veille et de sommeil (Figure 24). L'analyse des enregistrements permet d'estimer la durée de sommeil (i.e., nocturne et diurne -en cas de siestes- et comparaisons entre semaine et week-end) et la qualité du sommeil (i.e., efficacité de sommeil, fragmentation) ainsi que la latence d'endormissement. La présence de sieste en journée et une diminution de la latence d'endormissement peut laisser suggérer un état de somnolence important. Un agenda de sommeil est généralement réalisé en parallèle afin d'affiner l'analyse (i.e., présence d'évènements inhabituels : voyage, sortie, maladie).

Les tests de performances

Les tests de performances évaluent les répercussions de la somnolence sur différents aspects du fonctionnement cognitif : une diminution des performances est considérée comme un marqueur de somnolence ¹²².

- **Le test de vigilance psychomotrice (PVT)** ³⁴⁹

Ce test informatisé appartient à la catégorie des tâches de temps de réaction (TR) simples et se compose de cibles qui apparaissent selon un intervalle de temps variable (i.e., inter-stimulus compris entre 2 et 10 s), pendant 10 minutes ^{164,165,350}. Le sujet est assis confortablement devant un écran d'ordinateur et doit presser un bouton aussi rapidement que possible lors de la perception de la cible. Un feedback du TR est affiché sur l'écran avant l'essai suivant ³⁵⁰. Le PVT -par le biais de la mesure des fausses alarmes, des omissions et de la variabilité des TR- évalue l'attention soutenue ¹⁶⁴ et permet d'obtenir une mesure neuropsychologique objective et quantitative ¹²⁴, dont les

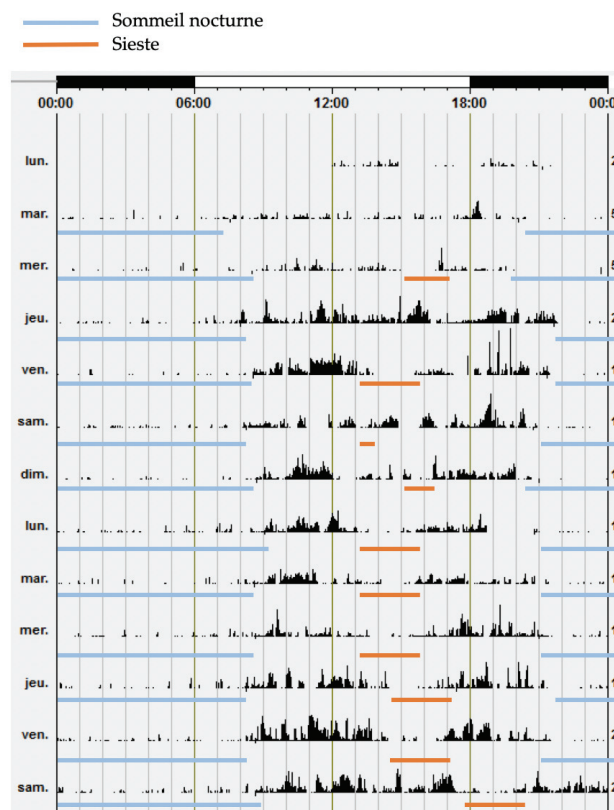


Figure 24. Rapport d'actimétrie. Exemple d'un patient de 5 ans avec narcolepsie. Les périodes d'inactivité assimilées à du sommeil nocturne sont soulignées par des barres (bleu : sommeil nocturne, orange : sieste).

bases neuronales ont été décrites ²¹⁶. Le PVT peut être utilisé pour évaluer la fluctuation de la vigilance, de façon répétée, au cours de la journée sans impacter la motivation du sujet ¹⁶⁴ et sans effet d'entraînement ^{165,351}.

Le PVT est sensible à la restriction et à la privation de sommeil (**Encart 4**) ^{158,196,352}, aux pathologies caractérisées par une SDE ^{353,354}, à la fluctuation circadienne ³⁵⁵ et aux agents qui influencent la vigilance tels que les stimulants, les siestes ou l'exposition à la lumière ^{164,216}. Certaines mesures sont associées à la latence d'endormissement aux TILE ³⁵². En ce sens, le PVT constitue une mesure pertinente de la somnolence ¹²². Des versions courtes (i.e., 3 à 5 min), accessibles sur tablettes et smartphone, ont été validées pour permettre une meilleure portabilité en situation écologique ^{356,357}.

Encart 4 : PVT, restriction de sommeil chronique et composante allostatique

L'étude des performances au PVT après une restriction chronique de sommeil témoigne de l'influence d'un facteur non observable lors de la perturbation aiguë du sommeil ³⁵⁸. Si la restriction chronique semble donner lieu à une adaptation à la somnolence (i.e., *via* les mesures auto-rapportées), les performances au PVT se dégradent cumulativement (i.e., sur plusieurs jours voire semaines), de façon variable selon la durée de sommeil ¹⁵⁸, avec un effet particulièrement marqué le matin ¹⁹⁷. Ces effets seraient ceux du processus allostatique ³⁵⁹ permettant de préserver la régulation circadienne et homéostatique en cas d'insuffisance de sommeil chronique ¹⁹⁷. Ce processus engendre un décalage de la valeur seuil du processus homéostatique, qui ne retrouve sa place initiale qu'après une période de récupération étendue et intègre l'influence de l'historique du ratio veille/sommeil sur l'état de vigilance ¹⁹⁷.

- **La simulation de conduite**

L'utilisation d'un simulateur de conduite permet de proposer une mesure écologique des répercussions de la somnolence. Les changements qualitatifs et quantitatifs de conduite (e.g., position de la voiture, stabilité de la vitesse, actions sur les pédales) sont évalués dans différentes conditions (i.e., présence d'autres automobilistes, de signalisations, environnement variable) ³⁶⁰. Ces mesures montrent une sensibilité à la perte de vigilance ³⁶⁰ et à la pression homéostatique, selon un composante circadienne, en condition de privation de sommeil ³⁶¹. Cette tâche dure en moyenne entre 20 et 60 minutes et peut être enrichie par un EEG, un ECG, des mesures des mouvements oculaires et de la conductance de la peau en parallèle.

Autres mesures comportementales

L'état de somnolence d'un individu peut également être appréhendé, de manière indirecte, par le biais de l'observation des expressions faciales, des mouvements de

tête, de la fermeture des yeux, de l'activité oculomotrice ou de la fréquence des bâillements ¹²². Les expressions faciales et l'activité oculomotrice (i.e., également quantifiable à l'EEG ¹⁴²) peuvent révéler l'état de somnolence d'un individu ; les mouvements de la tête et la fermeture des yeux constituent des marqueurs de transition vers le sommeil ; tandis que l'augmentation de la fréquence des bâillements est impliquée dans le maintien de l'éveil dans un environnement peu stimulant ¹²².

3.4. Limites des mesures actuelles et nouvelles perspectives

3.4.1. Intérêts et limites des mesures actuelles

Si de nombreux outils sont disponibles pour évaluer la somnolence, aucun d'entre eux ne permet, à ce jour, d'en appréhender le caractère multifactoriel.

Mesures subjectives

Les points forts des mesures subjectives résident dans leur facilité d'utilisation, leur potentiel de répétition et leur faible coût ¹²². Cependant, leur absence de corrélation avec les mesures objectives ¹²⁴⁻¹²⁶, potentiellement liée à leur sensibilité à la variabilité inter- et intra-individuelle ainsi qu'à divers facteurs confondants (e.g., dépression) ^{126,362,363}, remet en cause leur pertinence pour l'évaluation de la somnolence.

La somnolence peut se manifester alors que le sujet se déclare dans un état de vigilance satisfaisant ¹⁵⁸. Cette discordance peut résulter : 1) **d'une perception erronée** : la perception de la somnolence est relative et fluctuante ^{124,362,364} ; une forte corrélation entre les TILE et l'ESS apparaît lorsque cette dernière est complétée par un proche et non par le sujet lui-même ¹²². La somnolence peut également affecter la capacité d'auto-évaluation, par altération des capacités cognitives ^{122,362} ; 2) **d'une mauvaise conceptualisation** : les adultes peuvent assimiler les manifestations de somnolence à d'autres facteurs (e.g., fatigue, apathie, perte d'énergie) ^{122,125,127} tandis que chez l'enfant, elle peut se manifester par une hyperactivité, une inattention ou une labilité émotionnelle ^{134,365}. Chez les enfants jeunes, ce sont les personnes en charge qui réalisent l'évaluation, favorisant ainsi un biais d'estimation ; et 3) **d'une volonté de masquer son état** : certains sujets peuvent nier l'existence même d'une somnolence, sous l'effet d'un biais de désirabilité sociale ^{122,125,163} ou d'un manque de coopération.

Mesures objectives

Les TILE et les TME sont les mesures objectives les plus utilisées. Leurs principaux écueils comprennent les faibles corrélations avec les mesures subjectives, les conditions de passation (i.e., longues, coûteuses et éloignées des situations naturelles), ainsi que les faibles capacités de prédiction du risque accidentel ^{125,163,332,344,366}.

Tous deux évaluent la somnolence ou la vigilance en conditions soporifiques *via* la latence d'endormissement¹²⁵ mais leurs résultats ne sont pas systématiquement corrélés¹²². Cette discordance concerne un tiers des sujets et témoigne de l'évaluation de deux composantes distinctes : la pression de sommeil et d'éveil^{122,124,145} (cf., section 2.1.2). De plus, les valeurs normatives confondent les conditions physiologiques et pathologiques^{122,126,148,367} et ne permettent pas de discriminer les niveaux extrêmes de somnolence du fait d'effets plafond et plancher¹²². Ces tests sont également sensibles à un grand nombre de facteurs physiologiques (e.g., âge, puberté, sommeil, stimulants, antidépresseurs, stupéfiants, prise alimentaire ou exercice physique), psychologiques (e.g., anxiété, motivation, coopération, « effet dernière sieste » par anticipation d'un retour à domicile) et intrinsèques au protocole (e.g., instructions)^{125,126,367}. De façon plus pragmatique, ces tests impliquent également une programmation plusieurs mois à l'avance dans un laboratoire de sommeil, une journée consacrée à leur réalisation ainsi qu'une cotation par des experts. Enfin, étant donné que ces tests évaluent l'apparition du sommeil (i.e., une époque de sommeil d'au moins 15 s), ils présentent une faible sensibilité aux MS¹⁶³ et aux fluctuations brèves de la vigilance.

Parmi les mesures de performances, le PVT possède une sensibilité aux MS¹⁶⁴ mais le recueil des scores sur l'intégralité de la tâche (e.g., TR moyen et médian, nombre d'erreurs et d'omissions), ne permet pas d'évaluer les répercussions de la somnolence seconde par seconde. Pourtant, quelques instants d'inattention peuvent conduire à manquer une scène d'action dans un film, une passe décisive lors d'un match ou les mots clés d'une consigne. Cette limitation s'applique à une majorité des mesures de performances (e.g., simulation de conduite). Ces dernières sont également limitées par la variabilité interindividuelle de sensibilité à la pression de sommeil, à l'origine de résultats parfois peu reproductibles^{146,155}. L'influence des caractéristiques intrinsèques à la tâche sur les performances doit également être considérée. Les répercussions de la somnolence sont manifestes lors de tâches longues ou complexes, comparativement à des tâches courtes, intéressantes ou stimulantes qui favorisent la préservation des performances. Toutefois, une tâche complexe peut conduire à un sur-engagement cognitif et à une compensation. De même, les activités produisant un feedback sur les performances (e.g., simulateur de conduite) améliorent la perception de la somnolence comparativement à des tâches sans feedback (e.g., TME) et donnent lieu à des stratégies pour contrer la somnolence³⁶⁴. Enfin, le bruit surajouté par la fatigue, la baisse de motivation ou l'ennui est à même de parasiter les performances¹²².

Le **diamètre pupillaire** a été utilisé dans différents états de vigilance³⁴⁴ ou pathologies (e.g., narcolepsie, hypersomnie idiopathique, SAOS)^{122,348} ; toutefois son utilisation comme marqueur de somnolence est discutée. Le pic de variation circadienne de la somnolence ne coïncidant pas avec celui du diamètre pupillaire, ce dernier ne reflèterait la somnolence qu'à certains moments de la journée, et ne peut donc pas être considéré comme une mesure fiable de la somnolence³⁴⁴.

L'**actimétrie** possède une bonne acceptabilité et rend possible l'évaluation de la propension au sommeil sur une longue durée. Cependant, son manque de précision limite son habileté à prévoir les états de vigilance évalués en PSG¹²².

La **PSG *ad libitum*** est limitée par l'absence de consensus quant aux procédures de réalisation^{325,326} et, dans certains cas, à l'effet « première nuit » qui constitue un reflet déformé des caractéristiques de sommeil¹²⁴. **D'autres mesures évaluant la qualité de la vigilance** (e.g., test de somnolence de Karolinska, test d'atténuation de l'alpha, VIGALL) **ou l'inertie de sommeil** (e.g., PE associés au test d'éveil forcé) constituent des mesures robustes de la somnolence. Néanmoins, comme la PSG, les TILE et TME, elles sont chronophages et impliquent une expertise, ce qui les rend difficiles à mettre en œuvre en pratique clinique ou en situation écologique, tout comme les **observations comportementales**. Ces dernières sont, de surcroît, particulièrement présentes en cas de somnolence intense et sensibles à divers facteurs confondants tels que la motivation, la faim et l'activité¹²².

Dans l'ensemble, les mesures objectives et subjectives évaluent des paramètres inconstamment corrélés³⁶¹ et sont influencées par des facteurs non systématiquement contrôlés^{124,362}. Si l'utilisation combinée de plusieurs outils permet de saisir différents aspects de la somnolence et de ses répercussions, il n'existe pas, à ce jour, de technique objective, fiable et facilement utilisable pour en faire l'évaluation.

En résumé

- Les **mesures subjectives et objectives** de somnolence présentent des **limites**, sont peu corrélées entre elles et ne constituent pas une mesure optimale ;
- L'étude de **nouveaux marqueurs** doit permettre d'améliorer les possibilités d'évaluation et de diagnostic de somnolence, dans la vie quotidienne et en situation pathologique.

3.4.2. Vers l'utilisation de nouveaux marqueurs – Objectifs de la thèse

Les mesures actuelles sont imparfaites et limitées dans leurs capacités à évaluer le caractère multifactoriel de la somnolence. De nouveaux marqueurs permettant de déterminer la quantité de sommeil d'un individu au cours des derniers jours et les répercussions cognitivo-comportementales associées, avec autant -si ce n'est plus- de précision que la combinaison des tests disponibles, doivent être imaginés et évalués ³⁶⁸.

Un marqueur idéal

Le marqueur idéal de somnolence doit être facile et rapide d'utilisation, sensible à la variation circadienne et homéostatique ^{180,344}, le reflet des fluctuations objectives de la somnolence, indépendant des effets d'entraînement et des facteurs confondants relatifs au sujet (e.g., motivation), et utilisable en conditions écologiques ¹²⁵.

Une approche plus holistique, passant par le développement d'un « profil de somnolence » combinant plusieurs outils, rendrait possible l'évaluation des multiples facettes de la somnolence et la prévention de ses répercussions ³⁶⁹. Un tel outil présenterait une utilité considérable chez les populations à risque (e.g., conducteurs, travailleurs postés) ⁶¹ et pourrait également être transposé en routine clinique, pour favoriser le diagnostic et le suivi de la somnolence en conditions pathologiques.

La question est de déterminer quelles composantes physiologiques reflètent la somnolence et ses répercussions ; et comment ces composantes peuvent être explorées et transformées pour une utilisation dans la vie quotidienne ³³⁴ ?

Vers de nouvelles mesures

Des **marqueurs biologiques** de somnolence, accessibles et facilement dosables, à l'image des éthylotests, constitueraient un complément utile aux mesures actuelles, lors du diagnostic et du suivi des patients avec narcolepsie et en situation non-pathologique. Nous proposons d'explorer l'utilité de marqueurs salivaires, comme technique non invasive d'évaluation de la SDE, avec un focus sur l' α -amylase en tant que potentiel biomarqueur inter-espèces du besoin de sommeil ^{184,370} (**Figure 25**).

Des **marqueurs électrophysiologiques** reflétant le déséquilibre des états de vigilance, pourraient également constituer un outil complémentaire. Au cours de l'éveil, les marqueurs EEG de somnolence, impactés dans le TDA-H, seront évalués chez les enfants avec hypersomnolence au cours d'une tâche d'attention soutenue. Nous faisons l'hypothèse que les marqueurs EEG impactés dans le TDA-H pourraient constituer une mesure de l'atteinte de la vigilance dans la narcolepsie (**Figure 25**). Au sommeil, la caractérisation de marqueurs EEG, en association avec le profil intellectuel

des enfants avec narcolepsie et contrôles, pourrait permettre de mieux comprendre les liens entre sommeil, fonctionnement cognitif et somnolence.

Des **marqueurs neurocognitifs** permettraient d'évaluer les répercussions de la somnolence sur l'attention et le fonctionnement cognitif plus général (Figure 25)²⁶⁶. Nous proposons d'étudier le profil intellectuel et les performances lors d'une tâche d'attention soutenue des enfants avec hypersomnolence, afin de déterminer si certaines caractéristiques cognitives peuvent constituer un facteur de protection face aux répercussions cognitives et psychosociales de la somnolence.

Les données neurocognitives seront étudiées en regard des données électrophysiologiques, biologiques et cliniques, afin de créer un modèle « global » -un profil- de somnolence, des facteurs protecteurs et délétères, dans la narcolepsie de l'enfant ; transférable à d'autres pathologies ou situations.

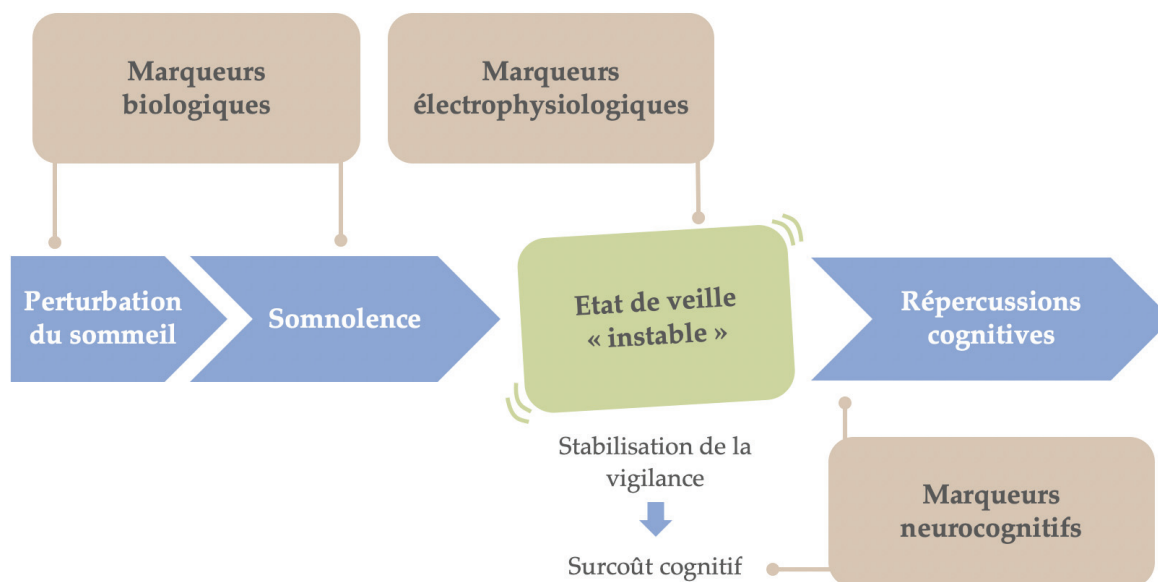


Figure 25. Marqueurs appliqués au modèle de somnolence. Les marqueurs biologiques doivent permettre d'évaluer directement la somnolence et/ou la perturbation du sommeil ; les marqueurs EEG sont le témoin de l'instabilité de l'éveil ; les marqueurs neurocognitifs mesurent indirectement la somnolence par le biais de l'évaluation des répercussions cognitives et de l'effet protecteur des ressources cognitives sur l'instabilité de l'éveil.

PARTIE 2 : EXPERIMENTATIONS

Dans cette seconde partie sont présentées les études conduites au cours de cette thèse. Un premier chapitre porte sur les marqueurs biologiques de somnolence ; les marqueurs électrophysiologiques et neurocognitifs sont abordés dans un second chapitre.



Sommeil Hollywoodien, Jean Cocteau, *Huile sur carton collé sur bois*, 1953

CHAPITRE 1 : MARQUEURS BIOLOGIQUES

Préambule	93
1. Introduction : pourquoi des marqueurs salivaires ?	94
2. α-amylase salivaire	96
2.1. Généralités et travaux préliminaires	96
2.2. Un marqueur de la perturbation du sommeil	98
2.3. Au-delà du stress et du sommeil : facteurs confondants	104
3. Autres marqueurs salivaires	109
3.1. Oxalate	109
3.2. Interleukine 6 (IL-6)	110
4. Problématiques et hypothèses	113
5. Études	114
5.1. Étude 1 : En conditions écologiques	115
5.2. Étude 2 : Chez les enfants avec hypersomnie	137
6. Discussion	145
6.1. Résultats principaux	145
6.2. Quelle perturbation du sommeil ?	145
6.3. Un marqueur indirect de somnolence ?	147
6.4. Sommeil perturbé, stress augmenté	149
6.5. Considérations méthodologiques	153
7. Conclusions	155

Préambule

La salive a toujours suscité une certaine ambivalence. Dans l'Égypte antique, la légende raconte que le crachat d'un sage dans l'orbite vide du Dieu soleil aurait levé la cécité³⁷¹. Cette représentation méliorative de la salive n'est pas retrouvée en Europe, où avant le XVIIe siècle, les glandes salivaires étaient considérées comme des émonctoires aux mauvais esprits logés dans le cerveau. Ces glandes ont ensuite été malmenées afin d'expurger et d'équilibrer les Humeurs³⁷¹. La salive s'apparente également l'ancêtre du détecteur de mensonge : dans l'antiquité, les accusés devaient mâcher et avaler une poignée de riz cru en gage de bonne foi. L'absence de salivation traduisait la malhonnêteté³⁷¹, ce que l'on conçoit encore aujourd'hui : « Juré, craché ! ».

Ce n'est que récemment que la communauté médicale et scientifique utilise la salive comme marqueur de nombreuses réactions et pathologies, redorant ainsi son image ³⁷¹.

1. Introduction : pourquoi des marqueurs salivaires ?

La salive est un fluide biologique impliqué dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse orale ³⁷². Elle est sécrétée par les glandes salivaires mineures (i.e., situées sur le palais, la langue, les lèvres et les joues) et les glandes submandibulaires, parotides et sublinguales regroupées sous le terme de « glandes salivaires majeures » (**Figure 26**). Ces dernières produisent respectivement 65-70%, 20% et 8% de la salive sans stimulation (i.e., « salive passive »). En cas de stimulation (e.g., mastication), la salive est majoritairement produite par les glandes parotides ³⁷³⁻³⁷⁵. Les adultes produisent 500 à 1500 ml de salive par jour, dont l'aspect varie en fonction des glandes impliquées ³⁷⁶.

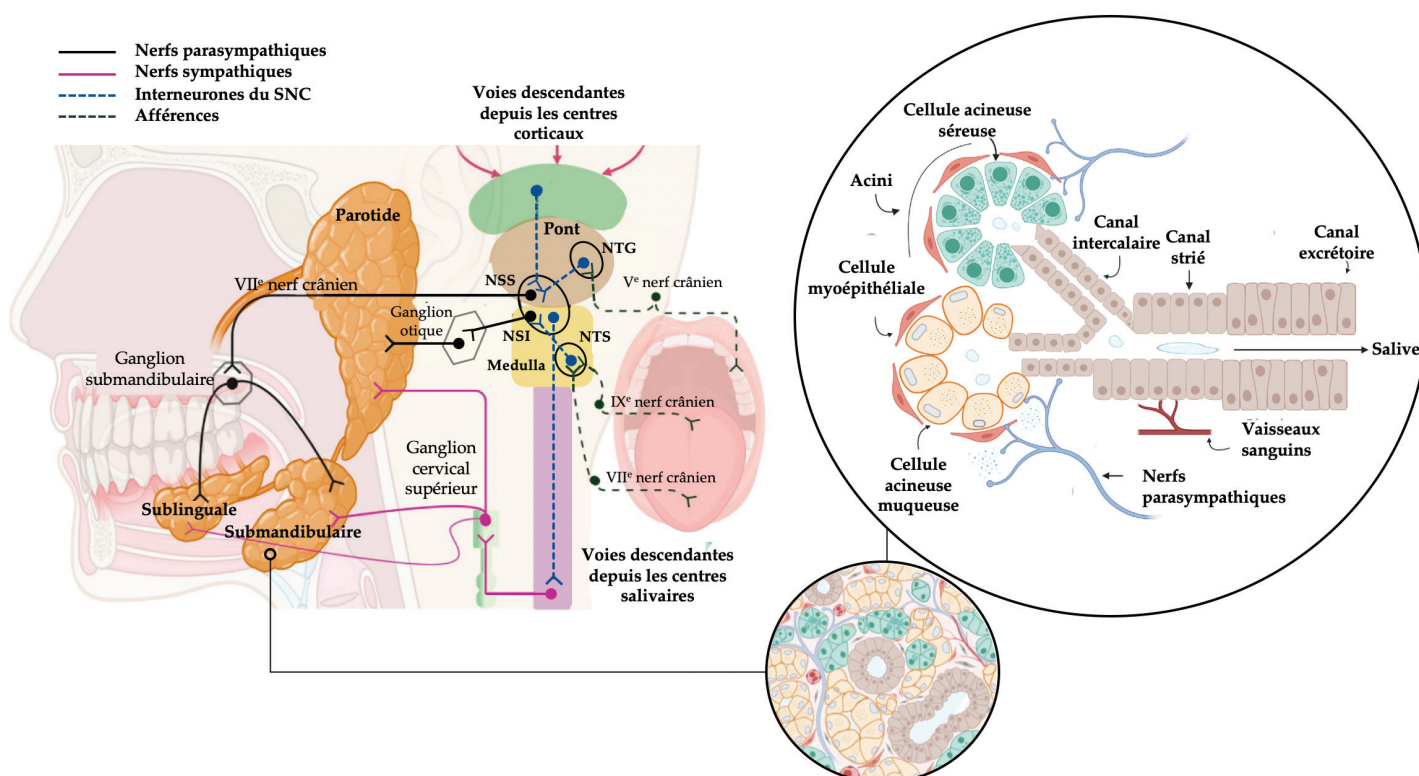


Figure 26. Représentation du système de sécrétion salivaire. NSS : Noyau salivaire supérieur ; NSI : Noyau salivaire inférieur ; NTG : Noyau trigéminal ; NTS : Noyau du tractus solitaire. Figure adaptée de Proctor et Shaalan (2021) ⁷¹⁵, et Rocchi et Emmerson (2020) ⁷¹⁶.

La salive primaire est produite dans les acini des glandes salivaires, composés de cellules myoépithéliales et de cellules acineuses séreuses et/ou muqueuses. Leur contribution respective est à l'origine de la variation de l'aspect salivaire. La salive primaire possède la même composition que le plasma (i.e., fluide isotonique). Elle est ensuite transportée via les canaux intercalaires, striés et excréteurs vers la cavité buccale (**Figure 26**). Au cours de ce déplacement, la salive est modifiée -on parle alors

de salive secondaire, hypotonique par rapport au plasma-, en raison des échanges ioniques ³⁷⁶. La salive contient différents éléments : de l'eau, des ions et des protéines ³⁷². Ces dernières sont majoritairement synthétisées dans les ribosomes du réticulum endoplasmique, assemblées et modifiées dans l'appareil de Golgi puis stockées dans la membrane granulaire des cellules acineuses, où elles sont dissoutes avec la salive, avant d'être sécrétées hors des granules par stimulation neuronale ^{372,376,377}.

Les sécrétions salivaires sont sous la dépendance du SNA. Les centres salivaires primaires sont situés dans la medulla oblongata et reçoivent les stimulations afférentes (e.g., mastication, goût) via les nerfs crâniens (i.e., V^e nerf avec un relai dans le noyau trigéminal, VII^e et IX^e nerfs avec un relai dans le noyau du tractus solitaire). Depuis le centre primaire (i.e., noyaux salivaires supérieur et inférieur), les nerfs parasympathiques projettent vers les glandes salivaires par le biais du ganglion parasympathique (i.e., majoritairement submandibulaire). L'acétylcholine constitue le principal neurotransmetteur de cette voie et interagit avec différents types de récepteurs muscariniques. La quantité de salive est majoritairement régulée par le SNP. Des projections nerveuses relient également le centre salivaire primaire au cordon thoracique supérieur de la moelle épinière, qui, par le biais de projections sympathiques participe à l'innervation des glandes salivaires *via* le ganglion cervical supérieur. La NA constitue le principal neurotransmetteur de cette voie et interagit avec les récepteurs α 1- et β 1-adrénergiques. La sécrétion de protéines est majoritairement régulée par le SNS. Cependant, le SNP est également impliqué dans la sécrétion protéique de certaines glandes (i.e., notamment sublinguales et mineures) et l'activation du SNS peut conduire à la modulation du volume salivaire ³⁷⁷. Aucun antagonisme sympathique-parasympathique n'est présent dans le cadre des sécrétions salivaires ; l'inhibition des sécrétions est centrale, sous la dépendance des projections nerveuses du cortex vers la medulla ^{372,378} : c'est ce dont on fait l'expérience quand la bouche s'assèche sous l'effet de l'anxiété, ou lors de l'augmentation de la production salivaire au passage devant une boulangerie. Les sécrétions salivaires sont également sous influence circadienne, qui détermine la quantité et la composition de la salive produite dans chaque glande ³⁷⁶.

Bien que les sécrétions salivaires « *n'aient pas le côté dramatique du sang, la sincérité de la sueur et l'attrait émotionnel des larmes* » ³⁷¹, elles constituent de bons marqueurs physiologiques dans la mesure où elles sont contrôlées par le SNA et les structures du prosencéphale impliquées dans la régulation homéostatique. Leur accessibilité, la facilité de leur dosage et leur recueil non-invasif en font des outils particulièrement

intéressants pour les études en conditions de vie réelle et dans certaines populations, notamment chez l'enfant. Les concentrations de certains biomarqueurs salivaires, influencées par les caractéristiques du sommeil, pourraient ainsi constituer une mesure objective de la somnolence.

2. α -amylase salivaire

2.1. Généralités et travaux préliminaires

2.1.1. Généralités

Initialement décrite par Leuchs au XIXe siècle ³⁷⁹, l' α -amylase est l'une des principales protéines salivaires (i.e., 10 à 20% du total des protéines). Elle est produite localement dans la cavité buccale, majoritairement par les glandes parotides. Cette métallo-enzyme digestive (i.e., contenant 1 à 10 ions calcium, Ca^{2+}), appartient à la catégorie des glycosides hydrolases, impliquées dans la dégradation des glucides ^{380,381}. Elle a pour principale fonction la digestion des macromolécules comme l'amidon et les sucres. Leur décomposition en plus petites unités est rendue possible par l'activité enzymatique dépendante de la présence d'ions Ca^{2+} ^{374,379,382-384}. L' α -amylase salivaire (sAA) est également impliquée dans le maintien de l'immunité des muqueuses de la cavité orale par inhibition de l'adhérence et de la croissance des bactéries ^{375,384,385}. L' α -amylase est aussi exprimée dans le pancréas sans association avec l'isoforme salivaire (aussi présente dans les glandes mammaires et lacrymales) ^{380,386}. Cette dernière est codée par le gène *AMY1*, tandis que la première dépend de 2 autres gènes (i.e., *AMY2 A* et *B*) du chromosome 1p21 ^{380,387}. Chez l'être humain, la sécrétion de sAA dépend principalement de la stimulation des récepteurs α - et β -adrénergiques des cellules acineuses ^{374,375,382,388-391}. La modulation pharmacologique de ces récepteurs conduit à la modification des taux de sAA ³⁹²⁻³⁹⁴. Ainsi, le SNS contrôle majoritairement la libération de sAA, mais le SNP, seul ou en association avec le SNS, peut également être impliqué. Dans cette perspective, la sAA constitue un biomarqueur de l'activité du SNA ^{370,372,377,390,391}.

2.1.2. La réponse au stress

Les premières études sur la sAA s'intéressaient à sa relation avec les changements liés au stress physique, psychologique, émotionnel ou cognitif dans le SNA ^{382,389,392}. De façon consistante, ces recherches ont montré une augmentation aiguë des taux de sAA (i.e., un pic après 5 à 10 minutes) après exposition à un stimulus générateur de stress (e.g.,

activité physique, examen, saut en parachute, exposition à des températures extrêmes, à des images ou vidéos émotionnelles)^{375,386,389,391}.

Le cortisol salivaire (sCort) et la sAA constituent des mesures périphériques des deux systèmes majeurs impliqués dans la réponse au stress. Le premier serait le reflet de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) tandis que le second serait le reflet du fonctionnement du SNA, et plus particulièrement du système sympatho-adréno-médullaire (SAM)^{375,386,391-393,395-398} (Figure 27).

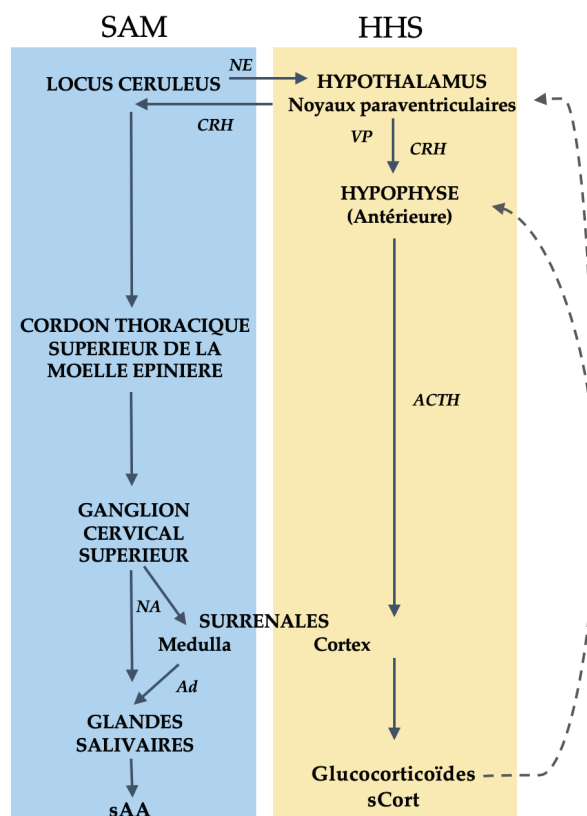


Figure 27. Systèmes impliqués dans la réponse au stress. Les réponses du système sympatho-adréno-médullaire (SAM, en bleu) sont orchestrées par le locus coeruleus (LC). Les neurones situés en amont et au niveau du cordon thoracique supérieur de la moelle épinière projettent sur les neurones sympathiques pré-ganglionnaires qui, projettent sur les neurones post-ganglionnaires et vers les surrénales, au niveau médullaire. L'adrénaline (Ad) est produite *via* les surrénales tandis que la noradrénaline (NA) est libérée directement *via* les neurones post-ganglionnaires qui projettent sur un grand nombre de cibles périphériques. Le contrôle central de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS, en jaune) se situe au niveau des noyaux paraventriculaires (NPV) de l'hypothalamus. Ces noyaux sécrètent la corticolibérine (CRH) qui se fixe aux récepteurs situés sur l'hypophyse antérieure, à l'origine de la sécrétion d'adrénocorticotrophine (ACTH). La vasopressine (VP) agit en synergie avec la CRH au niveau de l'hypophyse. L'action de l'ACTH sur le cortex surrénalien conduit à la production et à la libération de cortisol. Le cortisol peut exercer une inhibition par le biais de rétroactions sur l'hypophyse antérieure et le NPV. L'activité de l'HHS est également modulée par les informations en provenance d'autres régions du cortex (e.g., amygdale ou hippocampe). Le LC et les NPV de l'hypothalamus coordonnent l'activité de ces deux systèmes : les voies noradrénergiques du LC stimulent l'activité des NPV et la CRH produite dans les NPV stimule l'activité noradrénergique du LC. L'activité du LC et des NPV est augmentée par le biais des voies sérotoninergiques émanant du noyau du Raphé^{401,217}. ACTH : adrénocorticotrophine ; Ad : Adrénaline ; CRH : Corticolibérine ; NA/NE : noradrénaline / norépinephrine ; sAA : α -amylase salivaire ; sCort : cortisol salivaire ; VP : Vasopressine.

Majoritairement sous contrôle hormonal, le cortisol atteint la salive *via* une diffusion passive intracellulaire, plus lente (i.e., 25 à 30 minutes post-stimulation) que la réaction neurale à l'origine de la libération de NA, conduisant à la sécrétion de sAA (i.e., 10 à 15 minutes post-stimulation) ^{378,399}. Ce décalage temporel de réactivité peut expliquer l'absence de corrélation généralement rapportée entre ces deux marqueurs ^{382,392}.

2.1.3. Profil circadien

Chez l'adulte, la variation circadienne de la sAA est caractérisée par une diminution au cours de la première heure suivant le réveil (« réponse d'éveil »), suivie par une augmentation régulière jusqu'en fin d'après-midi ^{374,375,382,389,392,400}. Le pattern de sécrétion de la

sAA est le miroir de celui du sCort (Figure 28), se recoupe avec celui de la température corporelle et s'oppose à celui de la mélatonine ¹⁸⁰. Les sécrétions de sAA et de mélatonine dépendent toutes deux, de l'activité noradrénergique ³⁷⁸ et mettent en jeu le NPV de l'hypothalamus, recevant les afférences des NSC, projetant vers les ganglions cervicaux supérieurs de la moelle épinière *via* le cordon spinal thoracique, vers les glandes salivaires et pinéale ³⁷⁸.

Une composante homéostatique surajoutée pourrait influencer les oscillations de la sAA. Si les données de la littérature semblent en faveur de cette hypothèse, aucun consensus quant à l'existence et au sens de cette influence n'est clairement établi.

2.2. Un marqueur de la perturbation du sommeil

La perturbation du sommeil peut conduire à une altération du fonctionnement des systèmes de stress ^{169,401-406}. En ce sens, si la sAA constitue une mesure pertinente de l'activité du SNA, la perturbation du sommeil et les répercussions cognitivo-comportementales qui en résultent (e.g., somnolence, perturbations attentionnelles) devraient être associées à une modulation de la sAA. Différentes études se sont penchées sur la modification de la sAA avec la dette de sommeil, cependant, l'orientation de cette variation est encore sujette à controverse (Table 4). Ces études se sont intéressées à la sAA « tonique », reflétant l'activité basale du SNA et « phasique », reflétant la réponse du SNA à un stimulus (i.e., généralement générateur de stress) à l'aide de différentes méthodes de prélèvement salivaire (Encart 5).

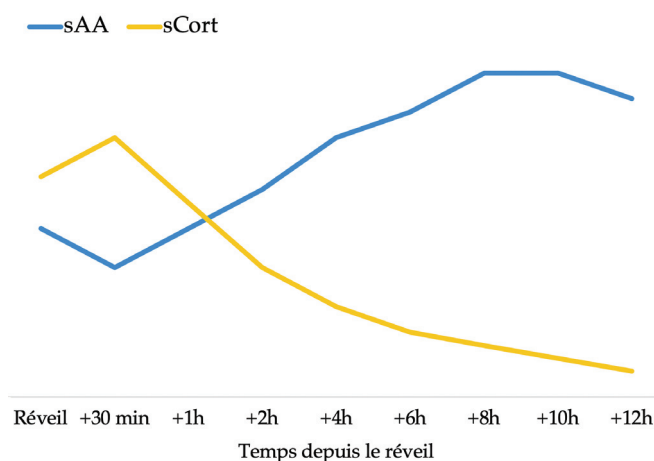


Figure 28. Profils circadiens d'α-amylase et de cortisol salivaire. Profils circadiens de sAA (bleu) et de sCort (orange) en fonction du temps depuis le réveil. Figure adaptée de Out *et al.*, (2013), Nater (2007) et Van Lenten & Doane (2016) ^{382,416,438}.

Table 4. Relation entre perturbation du sommeil et sAA chez l'humain.

	Modulation de la sAA		
	Augmentation	Absence d'effet	Diminution
Nombre d'études	20 ^{154,184,411-420,370,378,382,395,407-410}	7 ^{388,421-426}	7 ^{180,361,427-431}
Nombre de volontaires			
<i>Adultes : H / F</i>	952 : 194H / 304F*	288 : 134H / 134F*	122 : 78 H / 44F
<i>Enfants : G / F</i>	499 : 252G / 247F	54 : 33G / 21F	0 : 0G / 0F
Nombre de sujets avec pathologie du sommeil			
<i>Adultes : H / F</i>	134 : 60H / 74F	25*	0 : 0H / 0F
<i>Enfants : G / F</i>	187 : 131G / 56F	27 : 12G / 15F	0 : 0G / 0F
Type de prélèvements (nombre d'études)			
<i>Crachats</i>	7	1	4
<i>Matériel absorbant</i>	12°	6	3
Mesure de sAA (nombre d'études)			
<i>Tonique</i>	20	7	7
<i>Phasique</i>	2	2	0
Protocole de sommeil (nombre d'études)			
<i>Privation de sommeil</i>	3	3	2
<i>Restriction de sommeil</i>	2	0	4
<i>Absence de manipulation</i>	17	4	1
Mesure de sommeil (nombre d'études)			
<i>Subjectives</i>	10	1#	1#
<i>Objectives</i>	12	3	6

H / F: homme / femme ; G / F: garçon / fille ; *Subdivision des groupes selon le sexe non rapportée ^{409,426} ; ° type de prélèvement non rapporté ⁴⁰⁹ ; # pas de mesure de sommeil au cours de l'expérimentation ^{361,422,428,426,431}

Encart 5 : Prélèvements salivaires – Méthode

Deux techniques sont prépondérantes dans la littérature : le **crachat** et les **Salivettes**. La première implique de laisser couler la salive hors de la bouche dans un tube de recueil prévu à cet effet ; la seconde, de garder en bouche un coton absorbant pour une durée approximative de 1 à 2 minutes afin qu'il s'imbibe de salive. Des **Salivettes** ont été utilisées pour les études de cette thèse.

Sont présentées ci-après les études au cours desquelles le sommeil est manipulé de façon expérimentale (i.e., privation et restriction de sommeil), celles menées en situations écologiques, et celles réalisées dans les pathologies du sommeil et chez l'animal. Un résumé des méthodes et résultats de ces études chez l'humain est présenté en **Annexe 1**.

2.2.1. Manipulations expérimentales du sommeil

Privation de sommeil

Des taux augmentés de sAA étaient rapportés au cours d'une première étude conduite chez 9 adultes sains réalisant une privation de sommeil de 28h. Cette augmentation était indépendante des taux de sCort. La faible taille de l'échantillon était contrebalancée par une étude parallèle conduite chez la drosophile, témoignant de résultats comparables, faisant ainsi de la sAA un biomarqueur potentiel de la dette de sommeil inter-espèces ¹⁸⁴. Ces premiers résultats ont été répliqués dans une étude comparant privation, restriction et absence de manipulation du sommeil (i.e., privation de sommeil d'une nuit vs restriction de sommeil de 3h vs 7h de sommeil) chez 10 individus sains. La diminution de la durée de sommeil était associée à une augmentation des taux de sAA, mesurés à 8h (i.e., environ 15 minutes après le réveil dans la condition sans privation de sommeil et 4h15 après le réveil dans la condition de restriction de sommeil) ⁴⁰⁷. La littérature présente cependant des incohérences. Trois études échouent à mettre en évidence une modulation des mesures de sAA post-privation de sommeil. La première, réalisée sur un petit échantillon de 12 adultes rapporte une absence de différence des taux de sAA mesurés à 8h avant et après 27h de privation de sommeil ⁴²². Deux autres études rapportent une absence de modulation des mesures de sAA (i.e., taux et réactivité) l'après-midi chez 26 ⁴²³ et 218 adultes ⁴²⁴ après une nuit de privation de sommeil. Les heures de prélèvements variables et les comparaisons intergroupes peuvent compromettre ces résultats.

La littérature présente également des divergences quant à l'orientation de la relation entre sAA, somnolence et fonctionnement cognitif post-privation de sommeil. Trois études conduites par une équipe australienne témoignent d'une association positive entre sAA et performances cognitives. Au cours d'une privation de sommeil de 50h, les variations diurnes de sAA observées chez 11 adultes sains, correspondaient aux variations de la vigilance évaluée au PVT et *via* un simulateur de conduite. Les meilleures performances étaient associées à des concentrations élevées de sAA. Ces résultats étaient retrouvés chez 12 adultes sains se voyant administrer de la caféine. Toutefois, ces effets étaient observés uniquement le premier jour du protocole (i.e., seule la vitesse de réponse restait associée aux taux de sAA les jours suivants, dans le groupe avec caféine) ^{180,361}. Cette équipe a également évalué le lien entre sAA et performances cognitives chez 10 hommes sains au cours d'un protocole de restriction de sommeil et de simulation de travail de nuit : une restriction de sommeil de 28h était suivie d'opportunités de sommeil de 10h à 16h au cours des 4 jours suivants. Comme

dans les études précédentes, les taux élevés de sAA étaient associés aux meilleures performances cognitives (i.e., réponses plus rapides au PVT, réduction de la variabilité au cours d'une tâche de simulation de conduite et amélioration de la vitesse de traitement de l'information), uniquement au cours de la première nuit⁴³¹. Les liens entre caractéristiques de sommeil et sAA n'étaient pas évalués. Ces résultats sont en accord les observations en l'absence de manipulation du sommeil : l'augmentation des taux de sAA avant une tâche de détection de cibles en IRMf est associée à des temps de réaction diminués au cours du premier essai, sans qu'aucune corrélation significative n'ait été retrouvée pour les essais suivants⁴³². Des résultats contradictoires ont été rapportés chez des sujets porteurs d'un polymorphisme du gène qui code pour l'adénosine déaminase, à l'origine d'une réduction du métabolisme de l'adénosine et des différences dans la proportion d'ondes lentes au cours du sommeil. Au cours d'une privation de sommeil de 40h réalisée chez 22 sujets, le groupe porteur de la mutation présentait une pression de sommeil plus importante caractérisée par davantage de somnolence et de fatigue, de rythme alpha à l'éveil et thêta en sommeil lent post-privation. Ils présentaient également des taux de sAA plus élevés, comparativement aux sujets ne présentant pas la mutation. Cette augmentation était associée à une diminution de la vigilance (évaluée à l'aide du PVT et du d2)¹⁵⁴.

Restriction de sommeil

Des taux augmentés et une diminution de la réactivité (i.e., lors de l'exposition à un stimulus générateur de stress) de la sAA étaient rapportés chez 108 adultes au cours d'un protocole de restriction de sommeil (i.e., 40% du temps de sommeil habituel) comparativement à une nuit complète³⁷⁰. Des études conduites sur de plus petits échantillons rapportent des résultats contradictoires. Un protocole de restriction de sommeil (i.e., 7 nuits de 4h, opportunité de sommeil de 2 à 6h) chez 12 hommes sains, témoigne d'une diminution des taux de sAA au réveil, le 7^e jour de restriction⁴²⁷. Un protocole de restriction de sommeil plus sévère (i.e., 5 nuits de 3h avec opportunité de sommeil de 4h à 7h) réalisé par 13 adultes sains rapporte également une diminution des taux de sAA le 5^e jour de restriction (i.e., à 8h30, 1h30 après le réveil)⁴²⁸. Dans ces deux études, les taux de sAA étaient positivement corrélés aux performances cognitives (i.e., attentionnelles et exécutives) et ne retournaient pas au niveaux de base post-récupération^{427,428}. Dans un autre protocole de restriction de sommeil (i.e., 2 nuits de 3h avec opportunité de sommeil de 3h à 6h) réalisé par 16 hommes sains, une diminution de 15% des taux de sAA était rapportée lors du prélèvement réalisé l'après-midi post-restriction (i.e., à 16h sans modulation des taux à 11h, 13h30 et 18h30). Cette

restriction de sommeil était associée à une augmentation de la somnolence, de la tension ressentie, de l'agressivité et à une diminution des performances d'attention soutenue. Les relations entre ces facteurs et les taux de sAA n'ont pas été évalués ⁴²⁹.

2.2.2. En situation écologique

Les études rapportées sous le terme de « situation écologique » font références aux études sans manipulation expérimentale du sommeil et/ou réalisées en dehors des laboratoires de recherche. Plus proches de la vie courante, elles présentent un intérêt majeur pour l'étude de biomarqueurs dont l'usage se fera, à termes, dans ces conditions. Cependant, elles présentent le désavantage d'un moindre contrôle des conditions expérimentales et des facteurs confondants.

Des taux de sAA augmentés étaient associés à une mauvaise efficacité de sommeil évaluée par actimétrie et une variabilité cardiaque haute-fréquence (i.e., en tant qu'indicateur de l'influence du SNP sur le SNA) diminuée comparativement aux sujets sains avec une bonne efficacité de sommeil, sans qu'aucune association entre sAA et quantité de sommeil n'ait pu être mise en évidence ⁴⁰⁹. Dans la même lignée, une diminution des taux de sAA était associée à l'augmentation de la qualité de sommeil auto-rapportée ⁴¹³. Ces résultats ont été répliqués chez des survivants de cancer, où l'amélioration auto-rapportée de la qualité de sommeil par des techniques de méditation était parallèle à une diminution des taux de sAA au réveil, comparativement à des sujets qui ne réalisaient pas le protocole de méditation ⁴¹⁴. De même, l'amélioration de la qualité de sommeil par le biais de la consommation de thé vert faible en caféine comparativement à du thé classique est associée à une diminution des taux de sAA le matin, au cours de la première heure suivant le réveil, chez les étudiants et personnes âgées et en fin de journée chez l'adulte ⁴¹⁰⁻⁴¹². Les taux de sAA étaient négativement associés à la durée de sommeil des étudiants tandis que chez les personnes âgées, l'augmentation de la durée de sommeil (i.e., et notamment du SL) et la diminution des éveils intra-nuit s'associent à une diminution des taux de sAA ^{411,412}. Avec une faible durée de sommeil, les adultes consommant du thé vert faible en caféine présentent une augmentation de leur proportion de sommeil à ondes lentes ⁴¹⁰. Ces études sur la caféine doivent cependant être considérées avec précaution, dans la mesure où elles sont conduites sur de petits échantillons et où les méthodes de collection salivaire ne sont pas détaillées. L'heure de réveil a été négativement associée à la réponse de réveil de la sAA, en l'absence de contrainte temporelle ⁴⁰⁸. Enfin, une comparaison saisonnière des mesures de sAA, témoigne de taux plus élevés au réveil

et d'une diminution de la réponse d'éveil au cours de la période hivernale : la sAA augmenterait de façon parallèle à la mélatonine et la réponse d'éveil diminuerait avec la durée de sommeil. La somnolence est également plus importante au cours de l'hiver, mais aucune association significative n'a pu être rapportée avec la sAA ³⁷⁸.

Chez l'adulte, la perturbation du sommeil semble conduire à une augmentation des mesures de sAA. Cependant, une étude conduite chez 12 adultes sains, comparant les taux de sAA au réveil après une nuit de sommeil perturbée ou non par du bruit, ne montrait aucune différence. Toutefois, aucune perturbation de la qualité de sommeil auto-rapportée n'apparaissait en condition de bruit et le rythme diurne de sAA classiquement observé n'était pas retrouvé (i.e., absence de réaction d'éveil) ⁴²¹. Une étude conduite chez 50 jeunes adultes rapporte une absence d'association entre la sAA et les caractéristiques de sommeil auto-rapportées au début du semestre (i.e., condition de stress faible). A la fin du semestre, en condition de stress élevé, une perturbation subjective du sommeil (i.e., augmentation de la latence d'endormissement, diminution de la qualité et de la durée de sommeil) était associée à une diminution des taux de sAA au réveil, de la réponse d'éveil et à une pente diurne plus raide ⁴³⁰.

Si les liens entre les caractéristiques de sommeil évalués en actimétrie (i.e., efficacité de sommeil, nombre d'éveils nocturnes et durée de sommeil) et les mesures de sAA (i.e., au réveil et pente diurne) ne sont pas encore présents chez des enfants de 24 mois et moins ³⁸⁸, ils semblent exister un peu plus tard dans l'enfance et à l'adolescence où des taux de sAA élevés (i.e., au réveil ^{415,416} et l'après-midi ³⁹⁵) sont associés à une diminution de la qualité de sommeil auto-rapportée au cours des derniers mois ⁴¹⁶, à une faible efficacité de sommeil évaluée en actimétrie ³⁹⁵ et à une perturbation subjective du sommeil ⁴¹⁵, sans association avec la quantité objective de sommeil à court terme. Une étude récente conduite chez 168 adolescents montre une association négative entre la durée de sommeil subjective et les taux de sAA mesurés en fin de matinée, eux même positivement corrélés aux scores à l'échelle de somnolence d'Epworth ⁴¹⁷.

2.2.3. Pathologies du sommeil

L'adulte avec un SAOS modéré à sévère présente des taux de sAA augmentés au réveil comparativement à des sujets contrôles ou avec un SAOS léger ⁴¹⁸. Ces résultats sont également retrouvés chez l'enfant, où le SAOS est associé à des taux de sAA plus élevés au réveil et au coucher comparativement à des contrôles ⁴¹⁹. Dans ces études, les taux de sAA étaient positivement associés à l'index d'apnées-hypopnées, de désaturations et de micro-éveils ^{418,419}. Dans une autre étude, la différence entre les taux de sAA mesurés

le soir et le matin est plus importante chez les enfants avec un SAOS sévère que chez les enfants contrôles ou avec un SAOS léger, sans différence pour les taux bruts de sAA ⁴²⁰. Ces résultats ne sont pas consensuels : aucune différence concernant les taux de sAA n'a été rapportée chez des enfants avec un SAOS ⁴²⁵ et chez des adultes avec bruxisme nocturne ⁴²⁶, comparativement à des contrôles. Cependant, aucune mesure de sommeil n'était réalisée dans ces deux dernières études.

2.2.4. Chez l'animal

Chez l'animal, les études montrent une augmentation de la sAA avec la perturbation du sommeil, de manière homogène. Dans la lignée de la première étude sur la drosophile ¹⁸⁴, deux études se sont intéressées à la relation entre sommeil et sAA chez le rat et la souris. L'activité de la sAA est significativement augmentée chez les rats en condition de privation totale de sommeil (i.e., 7 jours) comparativement aux rats en condition de restriction de sommeil (i.e., 4h de sommeil par nuit) ou contrôle (i.e., sommeil non contrôlé). De façon surprenante, aucune différence n'apparaissait entre ces deux derniers groupes, suggérant que quelques heures de récupération peuvent être suffisantes pour pallier les effets délétères du manque de sommeil ⁴³³. Dans le cadre d'une manipulation médicamenteuse du sommeil des souris, l'injection de stilbene glucoside donnait lieu à une augmentation de la durée de sommeil par augmentation du SL et diminution des éveils intra-nuit et du SP. Cette modulation était à l'origine d'une diminution des concentrations sAA, négativement associées à la durée de sommeil et positivement associées aux taux de glucose plasmatiques ⁴³⁴.

La majorité des études semble témoigner d'une augmentation des taux de sAA conjointe à l'atteinte du sommeil, cependant, ces résultats ne sont pas toujours répliqués. Malgré l'intérêt que présente la sAA en tant que mesure périphérique de la perturbation du sommeil, l'hétérogénéité des méthodologies et les résultats contradictoires de la littérature nécessitent de prendre en compte différents facteurs potentiellement confondants.

2.3. *Au-delà du stress et du sommeil : facteurs confondants*

Différents éléments sont susceptibles d'influencer la sécrétion et la réactivité de la sAA ^{375,382,391}. Il est possible de distinguer des facteurs « traits », en tant que caractéristiques d'un individu et des facteurs « états », en tant que caractéristiques d'une situation, qui peuvent devenir des traits, dans le cas où il se chronicisent (**Table 5**).

Parmi les facteurs traits, il est possible de distinguer les caractéristiques démographiques telles que l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle (IMC) ; les facteurs génétiques et psychologiques, ou influençant les rythmes circadiens.

- **Age** : Absente à la naissance, la sAA apparaît entre la première et la deuxième année de vie, avec la diversification alimentaire et l'apparition de la dentition, pour atteindre un pic vers 5-6 ans ^{375,386,388}. Une augmentation des taux et de la réactivité de la sAA est observée à la puberté, particulièrement chez les garçons ³⁸⁶, de façon non consistante ³⁹¹. Chez l'adulte, les études sont contradictoires. L'avancée en âge peut se caractériser par un aplatissement de la courbe diurne ^{382,391} associé à une absence de réponse de réveil et à une concentration globale plus importante chez les sujets âgés ^{391,424} ; par une augmentation des taux le soir ⁴³⁵ ou par une absence de modification ³⁷⁵. La réactivité de la sAA, quant à elle, augmente dans l'enfance, est maximale chez l'adulte, et diminue chez les adultes plus âgés ³⁹¹.
- **Sexe** : Si certaines études suggèrent une absence de différence entre les sexes ^{375,382}, d'autres rapportent une tendance à une moindre augmentation des taux au cours de la journée chez les hommes ^{375,436}. Le cycle menstruel, la contraception hormonale et la grossesse ne semblent pas avoir d'influence sur les concentrations basales de sAA chez les adolescentes et les adultes (i.e., à l'exception du dernier trimestre de grossesse qui peut conduire à une augmentation des taux) ^{391,435}.
- **IMC** : Des taux de sAA diminués au réveil ont été rapportés chez l'enfant et l'adulte avec un IMC élevé ^{382,396}. Chez l'enfant, un IMC élevé est également associé à une augmentation plus rapide des taux au cours de la journée ³⁹⁶. Cependant, ces résultats ne sont pas consensuels ^{382,435,437}. L'impact du diabète ou du syndrome métabolique n'est pas connu ³⁹¹ bien que des taux plasmatiques (i.e., contenant les isotopes salivaires et pancréatiques) soient diminués chez les patients obèses, présentant un diabète de type 1 ou 2, ou un syndrome métabolique ³⁸⁷.
- **Santé bucco-dentaire** : De par son rôle de protection des muqueuses buccales, des taux élevés de sAA sont associés à une bonne santé bucco-dentaire tandis que des taux très faibles peuvent être le marqueur d'une atteinte de la cavité orale ³⁸⁶.
- **Génétique** : Si les profils intra-individuels des adultes sont relativement stables dans le temps ³⁸⁶, la grande variabilité interindividuelle des profils doit être considérée ⁴³⁸ notamment en regard de facteurs génétiques. Le nombre de copies du gène AMY1 qui code pour la sAA est positivement corrélé aux concentrations individuelles et varie de 1 à 15 (ou de 2 à 17 selon les sources ³⁸⁷) : difficile à détecter chez certains individus, la sAA peut représenter plus de 50% des protéines

salivaires chez d'autres. De plus, pour une même concentration de sAA, l'activité enzymatique peut présenter une variabilité interindividuelle considérable ^{439,440}.

- **Troubles somatiques / psychologiques / psychiatriques :** Des fluctuations de la sAA tonique et phasique dans différentes conditions psychiatriques, en réponse à un dérèglement du SNA, ont été précédemment détaillées (pour revue, ³⁷⁴). De même, les atteintes somatiques (e.g., asthme, cancer) peuvent être associées à des modulations des taux de sAA ^{375,391,392,441}.
- **Rythmes circadiens :** Dans la mesure où la sAA possède une fluctuation rythmique circadienne, les facteurs susceptibles d'influencer le rythme circadien comme les chronotypes, le travail de nuit ou l'exposition à la lumière peuvent moduler les taux de sAA ^{422,442}. L'exposition à la lumière augmente la modulation de l'amplitude de la sAA sur 24h ⁴²² tandis que les changements du rythme de travail (i.e., alternance jour/nuit) conduisent à un aplatissement des courbes diurnes ⁴⁴². Les taux de sAA sont également sensibles aux variations saisonnières : ils sont plus élevés et présentent une moindre réaction d'éveil en hiver ³⁷⁸.

Parmi les facteurs états, il est possible de distinguer les facteurs ayant une influence sur le SNA (e.g., activité physique, stress physiologique ou psychologique) et impactant majoritairement la réactivité de la sAA (i.e., en « réponse » à un stimulus) et les facteurs associés à la production de salive (e.g., tabagisme, médication, consommation d'aliments et de boissons) dans la mesure où la sAA n'est pas transportée passivement dans la salive mais produite activement par stimulation des nerfs sympathiques et parasympathiques ³⁷⁵.

- **Stress physiologique, psychologique, cognitif ou émotionnel :** L'exposition à un évènement producteur de stress provoque une augmentation des taux de sAA 10min post-exposition, pour revenir à un niveau de base après 30 à 45min ^{375,386,389}. Le stress chronique engendre une diminution des taux de base et de la réactivité ^{392,443}.
- **Tabagisme :** La consommation de tabac, dont la fumée inhiberait la production de sAA, donne lieu à des taux plus faibles chez les fumeurs ^{375,391}. Les fumeurs chroniques présentent des taux diminués, une décroissance et une ré-augmentation plus importantes jusqu'à la première heure suivant le réveil, bien que certaines études rapportent une absence d'influence de la consommation de tabac ^{375,382,435,436} ou des taux augmentés chez les fumeurs chroniques ⁴³⁷.
- **Consommation d'aliments/boissons :** Dans un court délai précédant le prélèvement salivaire (i.e., 30 min), la consommation d'aliments ou de boissons

peut augmenter les taux de sAA, stimulés par la mastication et le contact de la nourriture avec la cavité buccale ⁴³⁵. Certaines études rapportent une absence d'incidence lors de la consommation d'aliments ou de boissons sucrées une heure avant le prélèvement ^{382,391}. Un impact du type d'alimentation est également à considérer ; dans la mesure où la sAA a pour principale fonction la dégradation des macromolécules, il est possible qu'une alimentation riche en glucose/amidon (e.g., végétarisme ou véganisme) soit à l'origine d'une concentration plus élevée de sAA ^{375,386,391}. Un nombre élevé de copies du gène AMY1 a été observé chez les sujets dont les ancêtres présentaient une alimentation riche en amidon ³⁸⁷. De même, la consommation chronique d'alcool, de par son impact sur la salive, les glandes salivaires et les systèmes de réponse au stress, tend à diminuer les taux de base de la sAA, bien que les études ne soient pas consensuelles ^{375,391,413,435}. Enfin, la consommation de caféine et de thé vert semble augmenter de manière aiguë les taux de sAA ^{180,375,391} tandis que la consommation habituelle de caféine serait à l'origine d'une augmentation ou d'une absence de modification des taux de sAA ^{382,413,436}.

- **Médication:** Les agonistes ou antagonistes adrénergiques ont une influence sur la sAA ^{375,393,394,444}. Par leur action sur la NA (i.e., blocage de la diminution associée à la veille prolongée ; activation des neurones noradrénergiques du LC), les stimulants modifient les taux de sAA. L'influence de la consommation chronique de telles molécules n'est pas connue ⁴³⁵. En dehors des stimulants, toute forme de médication influençant la salivation (e.g., diurétiques, antidépresseurs, antihistaminiques, analgésiques) peuvent impacter les taux de sAA ³⁹¹.

L'absence de valeurs cliniques normatives ³⁷⁸ et l'hétérogénéité de la littérature quant à l'influence de ces différents facteurs peuvent conduire à des biais méthodologiques et expliquer certaines divergences en regard des liens entre sommeil et sAA. Toutefois, de par son lien étroit avec la NA et sa potentielle sensibilité à la pression de sommeil, la sAA constitue un biomarqueur séduisant de la perturbation du sommeil et de ses répercussions diurnes telles que la somnolence. D'autres biomarqueurs peuvent cependant s'avérer d'intéressants candidats pour l'étude objective de la somnolence.

Table 5. Table récapitulative de l'effet des facteurs impactant potentiellement les mesures de sAA tonique et phasique.

Facteur	Effet sur la sAA tonique	Effet sur la sAA phasique
Age	Apparition de sAA dans l'enfance, modification à la puberté Modulation des taux chez l'adulte, résultats contradictoires	Augmente dans l'enfance, maximale chez l'adulte, diminue chez la personne âgée
Sexe	Moindre augmentation diurne chez les hommes	-
IMC	Diminution des taux au réveil et augmentation rapide au cours de la journée chez les adultes et enfants avec un IMC élevé Résultats contradictoires	-
Santé bucco-dentaire	Taux très faibles associés à une atteinte de la cavité orale	-
Copies du gène AMY1	Corrélation positive entre les taux et le nombre de copies du gène	-
Troubles psychologiques, psychiatriques ou somatiques	Modulation des taux de sAA (<i>dépendante du type de trouble</i>)	Modulation des taux de sAA (<i>dépendante du type de trouble</i>)
Lumière	Augmentation de l'amplitude de la variation sur 24h	-
Travail de nuit	Aplatissement de la courbe diurne	-
Saisons	Augmentation des taux et diminution de la réponse d'éveil en hiver	-
Exposition à un stimulus stressant	-	Augmentation des taux 10 minutes après exposition
Stress chronique	Diminution des taux	Diminution de la réactivité
Tabagisme	Diminution des taux et augmentation de la réponse d'éveil chez les fumeurs Résultats contradictoires	Diminution chez les fumeurs
Alimentation	Augmentation des taux lors de la consommation d'aliments riches en glucose / amidon ou dans un court délai Résultats contradictoires	-
Alcool	Diminution des taux chez les consommateurs chroniques Résultats contradictoires	-
Caféine / Théine	Augmentation chez les consommateurs ponctuels et chroniques Résultats contradictoires	-
Médication	Modulation aiguë des taux par les médicaments influençant la salivation ou les mécanismes adrénergiques	-

3. Autres marqueurs salivaires

3.1. Oxalate

3.1.1. Généralités

L'oxalate -mesuré dans le sang- est un métabolite final provenant des érythrocytes, de l'alimentation, du foie et du métabolisme de l'ascorbate ⁴⁴⁵. Majoritairement dérivé de la dégradation du glyoxylate, impliqué dans la production de glucose par le foie et les érythrocytes ⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁸, l'oxalate peut également provenir de l'alimentation et son absorption est affectée, entre autres, par la présence de bactéries intestinales ⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁸. L'oxalate est généralement éliminé dans les urines ⁴⁴⁵.

3.1.2. Oxalate et sommeil

Dans une première étude conduite chez le rat et l'humain, l'oxalate sanguin était diminué après restriction de sommeil (i.e., 5 nuits de 4h) avec un retour aux seuils de base après récupération ⁴⁴⁶. Les auteurs ont alors proposé d'utiliser l'oxalate comme biomarqueur inter-espèces de la dette de sommeil, expliquant le lien entre privation de sommeil et dysfonctionnements métaboliques ^{446,447}. L'oxalate a ensuite fait l'objet d'un intérêt particulier chez les ornithologues mais l'hétérogénéité des protocoles engendre une incertitude quant à la direction de la variation des taux d'oxalate avec la perturbation du sommeil ⁴⁴⁹ et à son utilisation pour évaluer la dette de sommeil ⁴⁵⁰. Un résumé des méthodes et résultats de ces études est présenté en [Annexe 2](#).

Les protocoles réalisés chez les oiseaux perturbent le sommeil par exposition à la lumière artificielle nocturne. De manière concordante avec les résultats initiaux ⁴⁴⁶, deux études montrent une diminution des taux d'oxalate sanguins avec la perturbation du sommeil ^{449,451}. Cependant, la première étude évaluait les taux d'oxalate au niveau du groupe, sans mesure des taux de bases et la seconde, mesurait indirectement le sommeil par le biais de l'activité au cours de la nuit ⁴⁴⁷. A l'inverse, une augmentation des taux d'oxalate dans le sang a été rapportée chez les oisillons mâles exposés à de la lumière au cours de la nuit ⁴⁴⁷. Enfin, une absence de variation des taux d'oxalate suite à la perturbation du sommeil par exposition à la lumière au cours de 12 nuits a été rapportée chez des oiseaux ⁴⁵⁰. Cette absence d'effet peut être expliquée par une absence de perturbation du sommeil suite à l'exposition à la lumière nocturne mais questionne également l'utilisation de l'oxalate comme biomarqueur de la dette de sommeil. La diminution des taux d'oxalate suivant une restriction de sommeil peut être expliquée par une diminution de sa synthèse, un traitement augmenté du microbiote intestinal

ou une augmentation de la clairance urinaire ⁴⁴⁶. A l'inverse, une augmentation peut être liée à une dégradation de l'ascorbate, à une production augmentée par le foie et les érythrocytes ou par une augmentation de la prise alimentaire conduisant à une élévation des taux de manière exogène ⁴⁴⁵. Enfin, les études conduites sur les oisillons témoignent d'une différence entre mâles et femelles⁴⁴⁷, non retrouvé chez des oiseaux adultes ⁴⁵¹, permettant de questionner un potentiel effet de l'âge et de la maturation ⁴⁵⁰. D'autres recherches ont été conduites sur les métabolites présents chez l'humain après une atteinte du sommeil ^{452,453} mais aucune d'entre elles n'a étudié les variations de l'oxalate, dans le sang ou la salive. Dans la mesure où les effets de la perturbation du sommeil sur les taux d'oxalate peuvent varier selon les espèces, l'utilisation de l'oxalate comme marqueur potentiel des atteintes métaboliques liées à la dette de sommeil doit être répliquée chez l'humain.

3.2. Interleukine 6 (IL-6)

3.2.1. Généralités et facteurs confondants

L'interleukine-6 (IL-6) appartient aux cytokines, un groupe de protéines impliquées dans la réponse inflammatoire aiguë ou chronique ⁴⁵⁴. Les cytokines sont sécrétées par différentes cellules, immunitaires ou non, dans le tissu endocrinien ou adipeux, et par les cellules endothéliales, gliales, la microglie et les neurones ⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁶. L'IL-6 possède des caractéristiques pro- et anti- inflammatoires et exerce des effets paracrines et endocrines ^{454,457}. Dans les pathologies inflammatoires, l'IL-6 joue le rôle de médiateur entre le SNC et le système immunitaire pour les symptômes tels que la fatigue, la SDE et les troubles du sommeil ⁴⁵⁴. Elle participe également à la régulation physiologique du sommeil et du stress ⁴⁵⁴. Différentes variables sont susceptibles d'influencer les taux d'IL-6. Chez l'adulte, ils augmentent avec l'âge ^{458,459}, l'IMC ⁴⁵⁷ et l'obésité ⁴⁶⁰. Les effets de la consommation de tabac ne sont pas connus ⁴⁵⁹. La relation entre IL-6 et sommeil semble également modifiée selon le sexe indépendamment de l'âge ^{455,461}. Si aucun effet saisonnier n'est rapporté ^{455,462}, le chronotype doit être considéré : les enfants « du soir » présentent des taux d'IL-6 augmentés ⁴⁵⁵.

3.2.2. IL-6 et sommeil

Dans le sang

Chez l'humain, les taux d'IL-6 sont faibles en journée et augmentent au cours de la nuit (Figure 29), particulièrement en SLL et SP (i.e., ils diminuent au cours du sommeil à ondes lentes). Les taux sont élevés à l'endormissement et un décalage du sommeil conduit à un décalage des sécrétions^{454,463}. Le rythme de sécrétion peut également être altéré par la

perturbation expérimentale ou pathologique du sommeil. Chez l'individu sain, la majorité des études vont dans le sens d'une augmentation de l'IL-6 avec la perturbation du sommeil (i.e., qualité et quantité), d'une diminution avec une sieste et d'un retour aux niveaux de base après récupération^{454,456,464-467}. La perturbation du sommeil conduirait à une sursécrétion diurne, à l'origine de la somnolence, associée à une sous-sécrétion nocturne, favorisant la récupération par augmentation des ondes lentes^{454,463,467}. Les études conduites en situation pathologique confirment ces résultats. Les patients avec une SDE (i.e., SAOS, narcolepsie) présentent des taux plus élevés d'IL-6 comparativement à des sujets sains^{454,459,468-470}. De même, l'administration d'IL-6 chez l'humain conduit à un sentiment de fatigue associé à une modulation de la macrostructure du sommeil : diminution du sommeil à ondes lentes sur la première partie de la nuit (associée à une diminution de la qualité de sommeil) puis augmentation sur la 2nd partie, associée à une diminution du SP sur l'intégralité de la nuit⁴⁷¹. La souris IL-6 KO ne présente pas de modulation physiologique du SL en condition de base. Cependant, la privation de sommeil modifie l'architecture du sommeil, caractérisée par davantage de SP comparativement aux souris contrôles, et augmente la durée de sommeil nécessaire pour aboutir à la même quantité de SL, soulignant l'implication de l'IL-6 dans la régulation homéostatique^{456,472}.

Si la perturbation du sommeil semble associée à une augmentation de l'IL-6, une récente méta-analyse ne rapporte pas d'augmentation avec la réduction de la durée de sommeil, lors de privation ou restriction de sommeil voire en l'absence de manipulation⁴⁷³. L'investigation des relations entre perturbation du sommeil et inflammation doit ainsi être poursuivie.

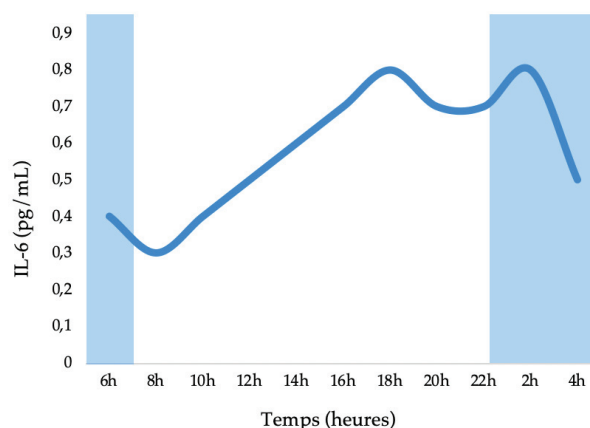


Figure 29. Profil journalier de l'IL-6. Représentation des profils circadiens d'IL-6 en fonction du temps (heures). Les périodes en bleu représentent la nuit. Figure adaptée de Vgontzas *et al.*, (1999)⁴⁶⁷ et Nilsson *et al.*, (2016)⁴⁶⁸.

Dans la salive

Les liens entre cytokines et sommeil ont majoritairement été explorés *via* les concentrations sanguines chez l'adulte, néanmoins, certaines études s'intéressent désormais à ces mêmes marqueurs d'inflammation dans la salive. Un résumé des méthodes et résultats de ces études est présenté en [Annexe 3](#).

Chez l'adulte, les taux d'IL-6 salivaires sont augmentés chez les sujets avec un SAOS comparativement à des contrôles sains ⁴⁷⁴, sont élevés après restriction de sommeil ⁴⁷⁵ et s'associent à l'index de sévérité de l'insomnie ⁴⁷⁶. Inversement, les taux d'IL-6 salivaires peuvent être diminués après restriction de sommeil et normalisés par une sieste ⁴⁶¹. Enfin, les taux d'IL-6 salivaires peuvent être influencés par une perturbation circadienne (e.g., travail de nuit) ⁴⁷⁷. Dans la population pédiatrique, les taux d'IL-6 sont augmentés chez des enfants avec des troubles respiratoires auto-rapportés et la réactivité augmentée de l'IL-6 (i.e., comparaison avant / après une série de tâches cognitives) était associée à une diminution de la somnolence, une quantité et qualité de sommeil plus importante ⁴⁵⁵. A l'inverse, les taux d'IL-6 peuvent également augmenter avec l'efficacité de sommeil pré-prélèvement et la diminution des éveils intra-nuit post-prélèvement, mesurés par actimétrie ⁴¹⁵. Ces contradictions peuvent être expliquées par les discordances méthodologiques et la faible quantité d'études réalisées sur les prélèvements salivaires (pour revue, ⁴⁶⁴).

Bien que certaines études échouent à mettre en évidence le lien entre perturbation du sommeil et IL-6 ⁴⁷³, l'augmentation conjointe de l'IL-6 et de la pression de sommeil, associée à l'augmentation de la somnolence ^{464,465} et leur diminution, proportionnelle à la période de récupération, a conduit certains auteurs à proposer que l'IL-6 soit considérée comme une cytokine « médiatrice » de somnolence ⁴⁵⁸.

En résumé :

- La **sAA** constitue une **mesure périphérique de l'activité du SNA** et possède une sensibilité à la **pression de sommeil** ;
- L'**oxalate** constitue un marqueur potentiel des **atteintes métaboliques** liées à la **dette de sommeil** ;
- L'**IL-6**, en tant que **médiateur de la somnolence**, constitue un marqueur des répercussions diurnes de la **perturbation du sommeil** ;
- Les mesures salivaires sont sensibles à un grand nombre de **facteurs confondants** dont l'effet doit être contrôlé.

4. Problématiques et hypothèses

La sAA et l'oxalate pourraient constituer un biomarqueur inter-espèces de la pression de sommeil^{184,446}, et l'IL-6 pourrait être utilisée comme biomarqueur de somnolence⁴⁵⁸.

- **sAA** : Bien que la sAA constitue un marqueur accessible et facilement dosable, dont l'attrait se fonde sur une utilisation potentielle dans un contexte de vie courante, elle n'a jamais été analysée dans une perspective de **diagnostic des troubles du sommeil et/ou de somnolence** et n'a jamais été étudiée dans de **larges cohortes en situation écologique**. Dans la lignée des travaux antérieurs, nous faisons l'hypothèse d'une modification des taux de sAA selon les caractéristiques de sommeil et d'une association de ces paramètres avec la vigilance et la somnolence diurne le jour suivant. Nous faisons l'hypothèse : 1) d'une **augmentation des taux de sAA avec une perturbation du sommeil, aiguë ou pathologique**, et 2) d'une **association entre les taux de sAA, la sévérité de la somnolence et les performances attentionnelles** le jour suivant.
- **Oxalate** : Si l'oxalate constitue un biomarqueur potentiel des répercussions métaboliques liées à une perturbation du sommeil, ce biomarqueur n'a jamais été **étudié au niveau salivaire chez l'humain**. Dans cette perspective, des analyses exploratoires sont nécessaires et aucune hypothèse ne peut être proposée quant à la direction des effets attendus. Nous émettons l'hypothèse d'une **modification des taux d'oxalate salivaire selon les caractéristiques du sommeil** la nuit précédente et en condition pathologique.
- **IL-6** : La faible quantité d'études conduites sur la salive et les résultats contradictoires témoignent de l'intérêt de poursuivre les études sur l'IL-6 afin de déterminer si ce marqueur d'inflammation peut être utile pour l'évaluation des répercussions des troubles du sommeil. Nous faisons l'hypothèse 1) d'une **augmentation des taux d'IL-6 avec la perturbation du sommeil**, et 2) d'une **corrélation positive avec la somnolence**.

5. Études

Contributions

L'**étude 1** a été financée par la Fondation Vinci Autoroutes. Patricia Franco, Laurent Seugnet, Aurore Guyon, Jean-Philippe Lachaux et Vania Herbillon ont conçu le protocole expérimental. J'ai participé aux 2 sessions de recueil de données en amont de ma thèse. Les analyses biologiques ont été réalisées sous la supervision de Laurent Seugnet. Les données ont été colligées par Lydie Merle. J'ai réalisé les analyses statistiques sous la supervision de Sabine Plancoulaine.

L'**étude 2** (pilote) a été réalisée dans le service d'épileptologie clinique, des troubles du sommeil et de neurologie fonctionnelle de l'enfant en amont de ma thèse. Le protocole expérimental a été conçu par Patricia Franco et Aurore Guyon. Les données ont été recueillies par Aurore Guyon et Clara Inocente. J'ai réalisé les analyses statistiques. Suite aux résultats préliminaires, j'ai participé à la rédaction d'un protocole de recherche sous la supervision d'Aurore Guyon, Laurent Seugnet et Patricia Franco, permettant d'étudier les marqueurs salivaires dans une cohorte plus large d'enfants avec une plainte d'hypersomnolence. J'ai participé, avec l'aide d'étudiants, au recueil des données de ces enfants.

5.1. Étude 1 : En conditions écologiques

Intérêt du BLAST[†] et des marqueurs salivaires pour l'évaluation de la somnolence chez les conducteurs

Marine Thieux^{1,2}, Aurore Guyon², Vania Herbillon^{1,2}, Lydie Merle¹, Jean-Philippe Lachaux¹, Sabine Plancoulaine³, Laurent Seugnet², Patricia Franco^{1,2}

1 Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL), INSERM, Lyon, France

2 CRMR Narcolepsie-Hypersomnies rares, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

3 Université Paris Cité, CRESS, INSERM, INRAE, Paris, France

Résumé

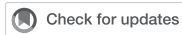
Objectifs : L'objectif principal de cette étude était d'explorer l'intérêt de nouveaux marqueurs pour l'évaluation objective de la somnolence chez les conducteurs.

Méthode : 186 conducteurs (âge médian 44 ans, allant de 20 à 74 ans, 73% d'hommes et 14% d'obèses) ont été inclus lors d'une pause sur une station-service autoroutière, lors de 2 week-ends de départ en vacances. Des questionnaires de somnolence et de sommeil (caractéristiques habituelles et de la veille du trajet), le test d'attention BLAST (Bron-Lyon Attention Stability Test) et deux prélèvements salivaires (α -amylase et oxalate) ont été recueillis. Les associations entre les mesures de somnolence (échelle de somnolence d'Epworth et de Stanford, ESS et SSS), les caractéristiques de sommeil, les marqueurs neurocognitifs et biologiques ont été analysées à l'aide de modèles de régression ajustés pour les facteurs confondants.

Résultats : La veille du départ, 83% des conducteurs ont réduit leur durée de sommeil et 30% ont dormi 5h ou moins. Plus la distance à parcourir était importante, plus massive était la réduction et plus court était le temps de sommeil. Concernant la nuit précédant le voyage, 18 et 24% des conducteurs ont rapporté une mauvaise qualité de sommeil et des difficultés d'endormissement. Les caractéristiques de sommeil la veille du départ étaient associées avec les caractéristiques de sommeil habituelles. Au moment de l'évaluation, 47% des conducteurs présentaient un score pathologique à la SSS. Une mauvaise qualité de sommeil et des difficultés d'endormissement la nuit précédant le départ étaient associées à une somnolence augmentée à la SSS et à une diminution des performances attentionnelles au BLAST. Aucune association entre les marqueurs salivaires et la somnolence aiguë n'était rapportée.

Conclusions : Les caractéristiques de sommeil la veille du départ étaient associées avec la somnolence et les performances attentionnelles. La SSS et le BLAST pourraient être utilisés par les conducteurs dans un contexte d'auto-évaluation. Les marqueurs biologiques présentaient une grande variabilité et une association limitée avec les paramètres de sommeil.

[†] Une description détaillée du test attentionnel BLAST est proposée dans le Chapitre 2.



OPEN ACCESS

EDITED BY

Andrew W. McHill,
Oregon Health and Science University,
United States

REVIEWED BY

Maryam Sadeghi,
University of Kansas Medical Center,
United States
Monika Zawadka-Kunikowska,
Nicolaus Copernicus University in
Toruń, Poland

*CORRESPONDENCE

Marine Thieux
marine.thieux@chu-lyon

SPECIALTY SECTION

This article was submitted to
Sleep and Circadian Rhythms,
a section of the journal
Frontiers in Neuroscience

RECEIVED 11 July 2022

ACCEPTED 22 August 2022

PUBLISHED 07 September 2022

CITATION

Thieux M, Guyon A, Herbillon V,
Merle L, Lachaux J-P, Plancoulaïne S,
Seugnet L and Franco P (2022) Interest
of the BLAST paradigm and salivary
markers for the evaluation of
sleepiness in drivers.
Front. Neurosci. 16:991528.
doi: 10.3389/fnins.2022.991528

COPYRIGHT

© 2022 Thieux, Guyon, Herbillon,
Merle, Lachaux, Plancoulaïne, Seugnet
and Franco. This is an open-access
article distributed under the terms of
the [Creative Commons Attribution
License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution
or reproduction in other forums is
permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s)
are credited and that the original
publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does
not comply with these terms.

Interest of the BLAST paradigm and salivary markers for the evaluation of sleepiness in drivers

Marine Thieux^{1,2*}, Aurore Guyon², Vania Herbillon^{1,2},
Lydie Merle¹, Jean-Philippe Lachaux¹, Sabine Plancoulaïne³,
Laurent Seugnet¹ and Patricia Franco^{1,2}

¹Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Lyon, France, ²Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) Narcolepsie-Hypersomnies Rares, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon (HCL), Lyon, France, ³CRESS, Inserm, INRAE, Université Paris Cité, Paris, France

Objectives: Sleepiness is associated with decreased cognitive abilities and remains one of the main causes of fatal road accidents. The tools currently available to assess sleepiness, such as questionnaires, are subject to intra- and inter-individual variability, while multiple sleep latency tests are only feasible in few sleep laboratories. The main objective of this study was to explore new potential markers (neurocognitive, biological) to objectively assess sleepiness in drivers.

Methods: A total of 186 drivers (median age 44 years, range 20–74 years, 73% men, 14% obese) were included during a break at a highway service area, in the morning, while on the road for vacation. Questionnaires on sleepiness and sleep characteristics (habitual and on the night before travel), the Bron-Lyon Attention Stability Test (BLAST), and two salivary samples (α -amylase and oxalate) were collected. Associations between measures of sleepiness [Epworth Sleepiness Scale (ESS), and Stanford Sleepiness Scale (SSS)], sleep characteristics, neurocognitive, and biological markers were tested using regression models adjusted for confounding factors.

Results: The night before travel, 83% of the drivers reduced their sleep time and 30% slept 5 h or less. The higher the number of miles to be traveled, the higher the decrease, and the shorter the sleep time. The night before travel, 18 and 24% of the drivers complained of poor sleep quality and difficulty falling asleep. The sleep characteristics on the night before travel were associated with the habitual sleep characteristics. At the time of the test, 47% of the drivers scored pathologically on the SSS. Poor sleep quality and difficulty falling asleep the night before travel were associated with increased sleepiness as assessed by the SSS and decreased attentional ability as assessed by the BLAST. No association between salivary markers and acute sleepiness was observed.

Conclusions: The sleep characteristics of the night before travel were associated with sleepiness and attentional performance. The SSS and the

BLAST could be used by individual drivers in a self-evaluation context. Biological markers showed a high variability and limited association with sleep parameters across subjects, emphasizing the need for within-subject designs to assess their usefulness.

KEYWORDS

attention, vigilance, sleep, saliva, α -amylase, oxalate, biomarkers

Introduction

One in five French person has an abnormal tendency to fall asleep or experiences sleepiness during the day (Léger et al., 2012). Among them, 11% report daily sleepiness and 7% report not being able to resist the urge to fall asleep during the day, at least three times a week. Sleepiness is not always perceived (Van Dongen et al., 2004; Schreier et al., 2015) and can even occur with a subjective feeling of vigilance. Sleepiness can result from sleep perturbations (e.g., poor sleep habits, shift work, sleep disordered breathing) and can be augmented by organic pathologies (e.g., obesity, chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular pathology). Today, sleep deprivation is commonplace, with major implications for the health of individuals (e.g., increased risks of metabolic, cardiovascular, psychiatric disorders) (Garbarino et al., 2016). While it is a very common phenomenon, sleepiness is also the leading cause of fatal road accidents (Léger and Ement, 2015). Even if sleep deprivation occurs only the night before travel, it can have a negative impact on driving ability the next day (Maia et al., 2013) as sleep deprivation is related to decreased visual, cognitive, and motor alertness (Connor, 2002). This decrease is similar to that induced by alcohol consumption (Powell and Chau, 2011). Importantly, sleep deprivation is common before leaving on vacation: 50% of drivers reduce their sleep time the night before departure, and the more miles to drive, the greater the decrease (Philip et al., 1997). Sleep hygiene and sleepiness management thus appear as major strategies to prevent road accidents.

Unlike what is available for alcohol consumption or speeding, there is currently no optimal tool to assess sleepiness in drivers (Pajcin et al., 2019a). Although subjective techniques, such as scales and questionnaires, are attractive due to their ease of use and low cost, they are sensitive to inter- and intra-individual variability. They also do not represent reliable

diagnostic tools as it has been shown that it is particularly difficult to correctly perceive and self-report sleepiness (Van Dongen et al., 2004; Schreier et al., 2015; Dauvilliers et al., 2017; Peter-Derex et al., 2020; Des Champs de Boishebert et al., 2021). Conversely, objective techniques such as the Multiple Sleep Latency Test (MSLT) or Maintenance of Wakefulness Test (MWT), which can only be performed in few sleep laboratories, are time-consuming, far from real-life conditions, and do not correlate with subjective measures (Wise, 2006; Peter-Derex et al., 2020). Moreover, while these different measures are sensitive to sleep propensity, they do not detect the rapid physiological changes (micro or local sleeps) associated with sleepiness and which can lead to brief attentional lapses under certain conditions, increasing performance instability (Doran et al., 2001; Peiris et al., 2006; Lim and Dinges, 2008; Andriillon et al., 2019, 2021; Des Champs de Boishebert et al., 2021). Other measures, such as the Psychomotor Vigilance Test (PVT), can assess the quality of vigilance and are sensitive to microsleeps (Lim and Dinges, 2008) but only provide an overall estimate of attentional performance, failing to capture the moment-to-moment attentional state (Petton et al., 2019; Thieux et al., 2019). The evaluation of the latter is particularly relevant as only a few seconds of sleepiness, and thus inattention, can be fatal on the road.

An easy-to-use attention test that could assess the micro-fluctuations in vigilance repeatedly during travel would therefore be of great value. The Bron-Lyon Attention Stability Test (BLAST), which measures variability on a second-by-second basis, can assess brief fluctuations of attention, and could thus be useful to assess the stability and efficiency of performance related to sleepiness in drivers (Petton et al., 2019; Thieux et al., 2019). In addition, salivary markers, which are easily accessible and can be collected in a non-invasive manner, could also be used to assess sleepiness. Salivary α -amylase (sAA) is an enzyme produced by the salivary glands (i.e., particularly the parotid glands) innervated by the autonomic nervous system, especially the sympathetic nervous system (SNS), involving noradrenaline (NA) (Rohleder and Nater, 2009; Faraut et al., 2020). NA is also implicated in the regulation of wakefulness and vigilance (Pajcin et al., 2019b), making sAA an indirect measure of noradrenergic activity, and therefore of vigilance (Rohleder and Nater, 2009; Pajcin et al., 2017, 2019b).

Abbreviations: BLAST, Bron-Lyon Attention Stability Test; BMI, Body Mass Index; DAG, Directed Acyclic Graphic; ESS, Epworth Sleepiness Scale; ISI, Insomnia Severity Index; MLA, Momentary Lapses of Attention; MSLT, Multiple Sleep Latency Test; MWT, maintenance of wakefulness test; PVT, psychomotor vigilance task; sAA, salivary α -amylase; SEL, Socioeconomic Level; SSS, Stanford Sleepiness Scale; TST, Total Sleep Time.

The expression of salivary α -amylase (sAA) has been shown to be related to sleep debt in animals and humans (Seugnet et al., 2006; Bachmann et al., 2012), although the results in humans are still contradictory regarding the exact association between sAA and sleep deprivation. In healthy subjects, decreased sAA levels were reported after sleep restriction or deprivation and were associated with diminished cognitive performances (Rabat et al., 2016; Pajcin et al., 2017, 2019a; Faraut et al., 2020). In contrast, increased sAA levels were reported with sleep debt (Nater et al., 2007; Figueiro and Rea, 2011; Bachmann et al., 2012; O'Leary et al., 2015; Van Lenten and Doane, 2016; Unno et al., 2017). Oxalate, on the other hand, was identified in a metabolomic study in sleep restricted rats and humans, and shown to be downregulated by sleep loss (Weljie et al., 2015). Thus, sAA and oxalate could be considered as biomarkers of sleep pressure. Although these markers may constitute innovative tools for the objective assessment of sleepiness, large-scale studies in real-life situations are needed to confirm their interest.

The main objective of this study was to explore new potential neurocognitive and biological markers to assess sleepiness in drivers. It was hypothesized that these markers would be modified according to sleep characteristics and sleepiness levels.

Materials and methods

Participants

During 2 study sessions on June 30 and October 20, 2018, drivers were included during a break at 2 different highway service areas (Montélimar and Saint-Rambert d'Albon, France) while on the road for vacation. They were at least 20 years old and had their driving license at least 2 years prior to their inclusion. They had not undergone a trans-meridian travel within the last month nor had eaten, drunk, or chewed gum in the past 30 min. They had no self-reported diagnosed medical disorders (e.g., central hypersomnolence, cancer, diabetes, cardiovascular or thyroid disease, chronic pain, autoimmune, neurodegenerative or mood disorders) or treatment (e.g., antihistaminic) that could impact vigilance levels at the time of the study.

Procedure

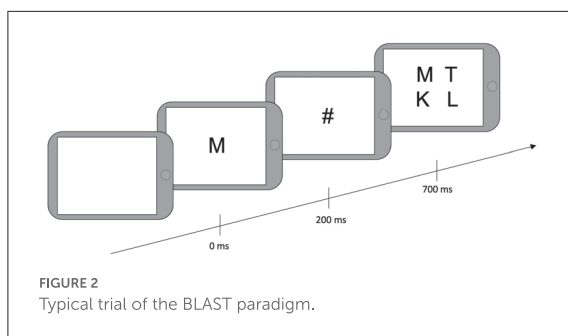
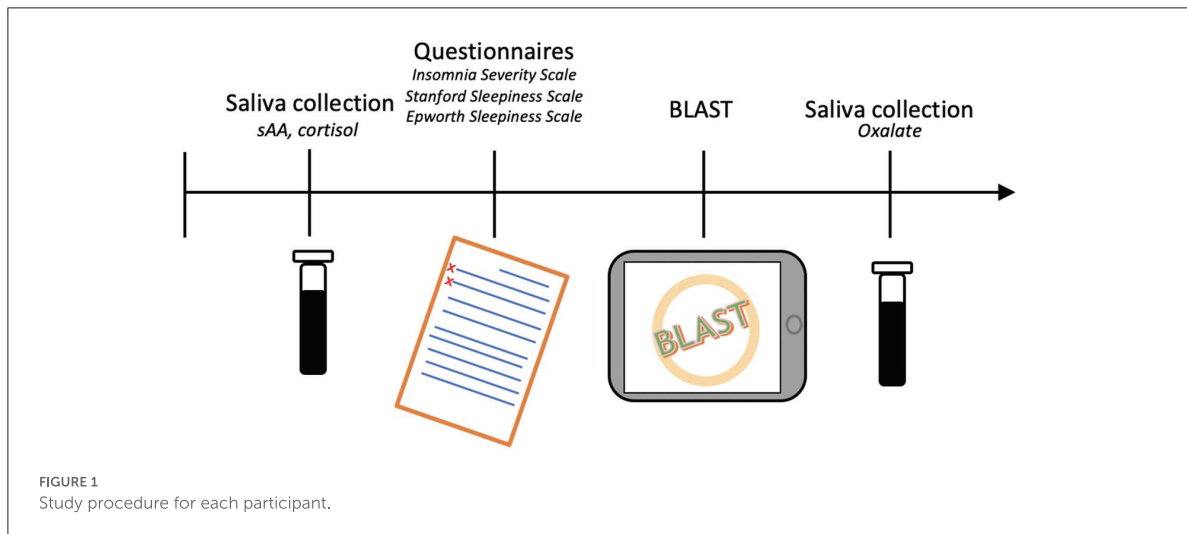
For each driver, the study began with the collection of an initial saliva sample. Next, questionnaires were filled in and the BLAST was performed (Petton et al., 2019). Finally, a second saliva sample was collected. The total procedure lasted approximately 20 min (Figure 1). Drivers were compensated with a coffee token and a bag containing gifts (neck pillow, earplugs, and sleep mask).

Saliva collection

Participants were asked to passively hold a piece of saliva-absorbing cotton in their mouth for one min. The first sample collected sAA and cortisol, whereas the second sample collected oxalate. For the second collection, 1 mL of RNA laterTM was added directly to the soaked cotton to stabilize the sample. The samples were immediately frozen, stored on dry ice, then entrusted to the transporter for transfer to the laboratories that performed the analyses. The assays were performed for sAA, oxalate, and cortisol. Cortisol levels were assessed to control for the potential effect of stress on sAA (Chatterton et al., 1996; Nater et al., 2007; Bright et al., 2014). No collection of the biological samples was performed. A logarithmic transformation was applied on sAA and cortisol levels while a square-root transformation was applied on oxalate levels to account for positively skewed distributions (Supplementary Figure S1) (Granger et al., 2007; Nater et al., 2007; Rohleder and Nater, 2009; Van Lenten and Doane, 2016; Pajcin et al., 2019a).

Questionnaires

Demographic characteristics were collected before starting the questionnaires: age (in years), sex, height (cm), weight (kg), smoking (yes/no), night work (yes/no), and socioeconomic level (SEL, according to the French National Institute of Statistics and Economic Studies classification). Participants were then asked about their sleep habits: total sleep time (TST), time of sleep onset and waking-up, snoring (yes/no). The sleep characteristics of the night before travel were also collected: TST, time of sleep onset and waking-up, sleep quality (good/bad), difficulty falling asleep (yes/no), and sleep latency greater than 30 min (yes/no). Participants were also asked about potential sleepiness experiences on the road within the last year: sleepiness on the road (yes/no), stops due to sleepiness (yes/no). Their management of rest during the travel was also collected: total number of miles to drive, number of miles already driven, and naps (yes/no). Finally, the participants filled in 3 questionnaires: (a) *The Epworth Sleepiness Scale* (ESS) which assesses long-term sleepiness (past months) by evaluating the likelihood of falling asleep in 8 daily-life situations estimated on a 4-point Likert scale. The total score is the sum of the scores of the 8 items, a higher score representing greater sleepiness and the pathological threshold being higher than 10 (Johns, 1991); (b) *The Stanford Sleepiness Scale* (SSS) which assesses the sleepiness at the time of the saliva collection. The subjective sleepiness level is quantified on a 7-point scale varying from "very alert" to "excessively sleepy". A higher score represents a greater sleepiness and the pathological threshold is set to be higher than 2 (Hoddes et al., 1973; Herscovitch and Broughton, 1981); and (c) *The Insomnia Severity Index* (ISI) which assesses insomnia severity via 7 items scored on a 5-point Likert scale. The higher the total score, the more severe the symptoms. The pathological threshold is set to be higher than 10 (Bastien et al., 2001; Morin et al., 2011).



BLAST

After filling out the questionnaires, drivers were told that they would play a game that aimed to find a balance between speed and accuracy. They were instructed to find a target letter in an array of four letters. First, the target letter appeared on the screen for 200 milliseconds (ms), followed by a mask (#) for 500 ms, followed by a 2-by-2 array of four letters (Figure 2). They were asked to provide responses manually on the tablet. “Yes” responses were given when one of the letters was the same as the target, using the non-dominant hand. “No” responses were provided when the target letter was not presented in the array, using the dominant hand. The next trial began 800 ms after array presentation if a response was given and 3800 ms after array presentation if no response was given. The total testing time was 2 min and 30 sec; the number of trials was not predefined.

Two specific behavioral measures of the BLAST were selected: BLAST-stability and BLAST-intensity, which were created to capture number, duration, and localization of Momentary Lapses of Attention (MLA) during the task (Petton et al., 2019) (Figure 3). BLAST-stability reveals the ability to produce long series of correct responses with a stable reaction

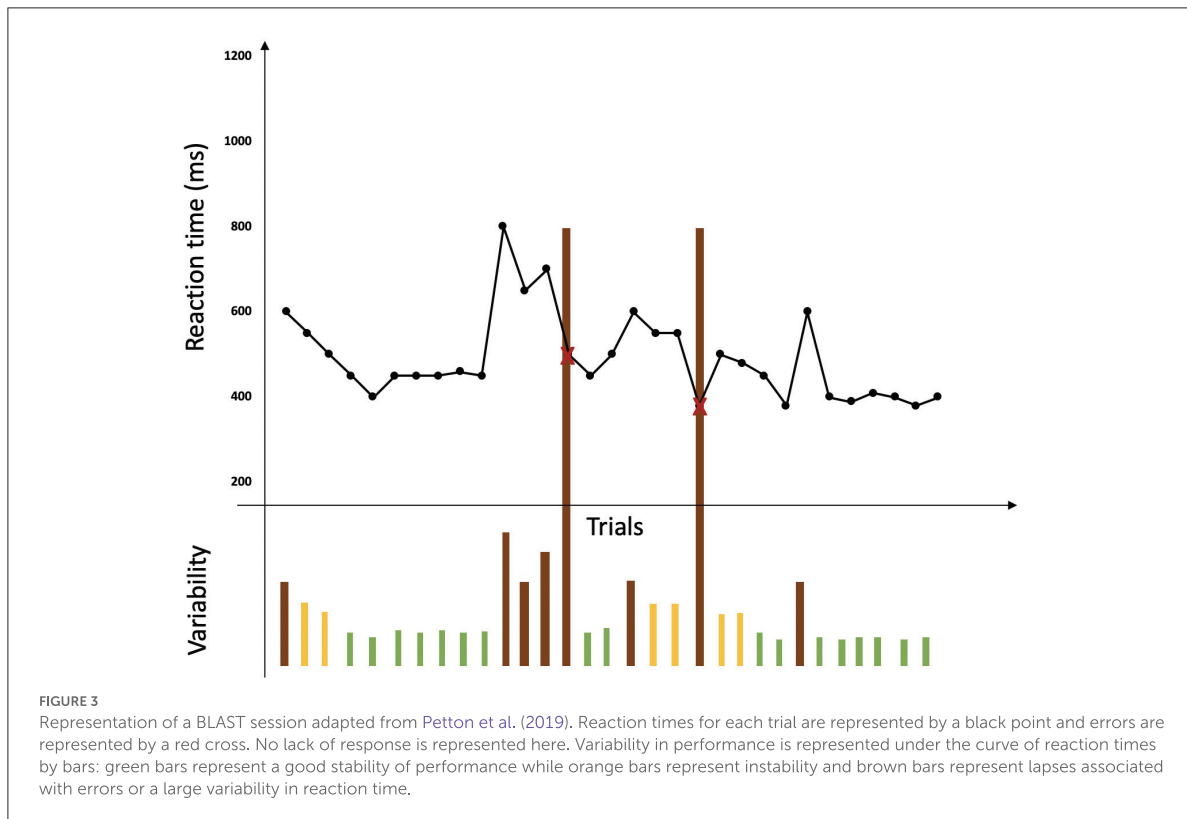
time, independently of speed. BLAST-intensity reveals the ability to produce long series of fast and correct responses. For both measures, the higher the score, the better the attention [for a more detailed description of these measures and of the psychometric properties of the BLAST, see (Petton et al., 2019; Thieux et al., 2019)].

Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using R software (R Core Team, 2020). Continuous measures were expressed as median and range; dichotomous and polytomous measures were expressed as *n* and percentage. Subjects with random BLAST performances (i.e., > 50% errors), with missing data for saliva levels or time of collection were excluded from the analysis.

The variables to explain were the new potential values of sleepiness: sAA and oxalate levels, BLAST-stability, and BLAST-intensity. Sleepiness measures (ESS total score and SSS total score) were used as explanatory variables. The co-variables were all the other collected values. Directed acyclic graphics (Textor et al., 2016) were produced to better visualize the necessary adjustments for estimating the effect of sleepiness on the variables to explain (Supplementary Figure S2).

First, using non-parametric tests, bivariate analyses were conducted to analyze the association between variables to explain, sleepiness measures, and each co-variable. Then, correlations and associations were analyzed between variables with significant effect in the bivariate analyses. Finally, multivariate models with each significant co-variable adjusted for the time of inclusion or total awake time were computed. To assess factors influencing the new markers, generalized linear models were applied. Logarithmic models were also computed



on sAA and oxalate divided into two categories (i.e., high and low) according to a median split. The choice of the best model was made according to the Akaike information criterion and Likelihood values. A false discovery rate correction for multiple comparisons was used. The statistical significance value was set to $p < 0.05$.

Results

Descriptive analysis

A total of 186 drivers were included in the cohort. Their median age was 44 years, 73% were men, and 14% were obese. Among all drivers, 22% were smokers (80% of whom were men), and 17% worked nights (84% of whom were men). In daily life, the median TST was 7:00 h, 51% slept 7:00 h or less, and 16% slept 6:00 h or less. Snoring was reported by 43% of the drivers (87% of whom were men) and 21% reported insomnia ($ISI > 10$, 67% were men; Tables 1, 2). In the past year, 49% reported at least one episode of sleepiness on the road, and 37% reported having stopped while driving due to sleepiness (Table 1). The ESS was pathological in 17% of the drivers (Table 2).

The night before travel, the median TST was 6:00 h and 30% slept 5:00 h or less (Table 1). A decrease in TST the night before travel compared with the habitual TST was found in

83% of the drivers, with a median (range) decrease of 1 h (-7 – $+4$ h; Figure 4A). Poor sleep quality was reported by 18% of the drivers, and 24% reported having had difficulty falling asleep (18% of whom declared a sleep latency > 30 min; Table 1).

The median (range) time of inclusion was 11:15 am (7:45 a.m.–2:40 p.m.). At the time of the test, drivers had been awake for a median (range) of 5.3 h (1–12.5 h), 12% had napped, and they had driven a median (range) of 186 miles (6–528 miles; Table 1). The SSS was pathological in 47%. Sleepiness score, BLAST-stability, and BLAST-intensity scores are reported in Table 2. A high number of drivers performed below normative values on the BLAST. Saliva concentrations for the entire sample and according to sex are reported in Table 3 (for saliva concentrations according to other factors, see Supplementary Table S1).

Associations

Associations between co-variables

There were significant associations between co-variables (Supplementary Figure S3).

Stopping while driving due to sleepiness in the past year was more common among those who reported sleepiness on the road or snoring than in drivers without sleepiness (91 vs. 1%, $p <$

TABLE 1 Demographic, habitual sleep, and pre-travel sleep characteristics.

Demographic characteristics	Median (range)	N
Age	44 (20–74)	186
Sex, men, % (N)	73% (135)	186
Body Mass Index (BMI)	25 (17–49)	184
Obesity, % (N)	14% (26)	184
Smokers, % (N)	22% (41)	186
Night work, % (N)	17% (31)	182
Socio-economic level, % (N)		184
<i>Farmers</i>	2% (3)	
<i>Artisans, shopkeepers and chief executive officers</i>	4% (8)	
<i>Executive and intellectual professions</i>	32% (58)	
<i>Intermediate professions</i>	16% (30)	
<i>Employees</i>	23% (42)	
<i>Workers</i>	11% (21)	
<i>Students, retired, and unemployed</i>	12% (22)	
Habitual sleep and sleepiness characteristics		
TST, hours	7 (4.5–10)	155
Time of sleep onset	11:00 pm (8:20 p.m.–4:00 a.m.)	154
Time of waking-up	7:15 am (4:00 a.m. – 11:00 a.m.)	155
Snoring, % (N)	43% (79)	183
Sleepiness on the road, % (N)	49% (91)	185
Stops while driving due to sleepiness, % (N)	37% (68)	184
Pre-travel sleep and sleepiness characteristics		
TST, hours	6 (1.5–11.5)	186
Time of sleep onset	1:00 am (9:00 p.m.–6:00 a.m.)	186
Time of waking-up	6:00 am (7:30 p.m.–11:30 a.m.)	186
Sleep quality, % (N)		185
<i>Good</i>	82% (152)	
<i>Bad</i>	18% (33)	
Difficulty falling asleep, % (N)	24% (45)	185
Sleep latency > 30 min, % (N)	18% (32)	177
Total awake time after wake up, hours	5.3 (1–12.5)	186
Number of miles traveled	186 (6–528)	184
Naps, % (N)	12% (21)	182

Values are reported as median (range) unless otherwise specified. BMI, Body Mass Index; TST, Total Sleep Time.

0.001) or snoring (59 vs. 41%, $p < 0.01$). Men snore more than women (53 vs. 18%, $p < 0.001$), and men or drivers who snore had a higher BMI than women (median BMI: 25.7 vs. 22.1, $p < 0.001$) or drivers who do not snore (median BMI: 26.3 vs. 24, $p < 0.001$).

The sleep characteristics of the night before travel were associated with the habitual sleep characteristics. The pre-travel TST was associated with habitual TST ($\rho = 0.31$, $p < 0.001$), and both were significantly higher in women than in men (median TST: 7 h vs. 6 h, $p = 0.02$ and 7 h 45 vs. 7 h, $p = 0.03$,

TABLE 2 Questionnaires and BLAST characteristics.

Questionnaires	Median (range)	N
Stanford Sleepiness Scale		182
SSS, total score	2 (1–6)	
SSS, pathological, % (N)	47% (85)	
Epworth Sleepiness Scale		183
ESS, total score	6 (0–17)	
ESS, pathological, % (N)	17% (31)	
Insomnia Severity Index		140
ISI, total score	6 (0–21)	
ISI, pathological, % (N)	21% (30)	
BLAST		186
BLAST-stability	28 (0–61)	
BLAST-intensity	54 (3–81)	

Values are reported as median (range) unless otherwise specified. SSS, Stanford Sleepiness Scale; ESS, Epworth Sleepiness Scale.

respectively). The time of sleep onset the night before travel was associated with habitual time of sleep onset ($\rho = -0.46$, $p < 0.001$) as was the time of waking up ($\rho = 0.24$, $p = 0.01$). The night before travel, drivers with poor sleep quality, difficulty falling asleep, or sleep latency > 30 min had higher ISI scores than drivers with good sleep quality (median ISI scores: 9 vs. 5, $p < 0.001$), no difficulty falling asleep (median ISI scores: 9 vs. 5, $p < 0.001$), or shorter sleep latency (median ISI scores: 9.5 vs. 5, $p < 0.001$). Poor sleep quality, difficulty falling asleep, and sleep latency > 30 min the night before travel were associated with each other ($p < 0.001$ for all the associations). Among drivers with poor sleep quality the night before travel, 63% also reported difficulties falling asleep and 45% a sleep latency > 30 min (compared to 16 and 12% in drivers with a good sleep quality, respectively). Among those with difficulties falling asleep, 64% reported a sleep latency > 30 min (vs. less than 1% in drivers without difficulties).

The sleep characteristics of the night before travel were associated with the travel characteristics. TST as well as the time of sleep onset and waking up were associated with the number of miles to drive (Figure 4B), the time of departure and thus, the number of miles already traveled, the time of inclusion, and the total time awake since wake up (Table 4). The more miles to drive, the earlier the time of departure ($\rho = -0.52$, $p < 0.001$). The number of miles to drive as well as the number of miles already traveled were lower for women than for men (median: 304 vs. 404 and 149 vs. 227 miles, respectively, $p = 0.03$ for both), and the departure time was later for women than for men (median: 8 a.m. vs. 6 a.m., $p = 0.03$). Drivers who napped had more miles to travel (median: 559 vs. 373 miles, $p < 0.001$), had already driven more miles (median: 373 vs. 186 miles, $p < 0.001$), and had started the trip earlier (median: 4 a.m. vs. 7 a.m., $p = 0.01$); they also reported more frequent sleepiness-related

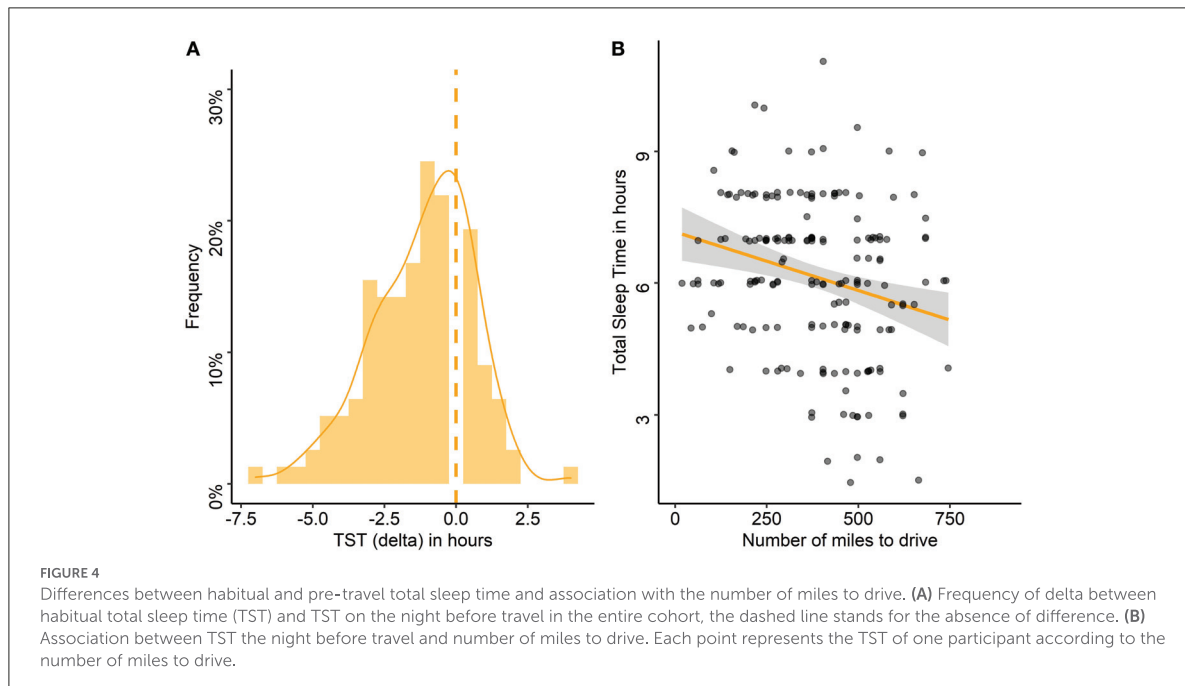


TABLE 3 Levels of saliva markers according to sex.

	Men	N	Women	N	Total	N
α -amylase, U/ml, mean (SD)	73.12 (80.38)	135	76.01 (72.43)	51	73.91 (78.10)	186
median (range)	41.23 (2.49–482)		57.83 (3.67–360.20)		50.09 (2.49–482)	
Oxalate, U/ml, mean (SD)	0.028 (0.025)	135	0.038 (0.029)	51	0.035 (0.028)	186
median (range)	0.020 (0.002–0.112)		0.031 (0.001–0.197)		0.029 (0.001–0.197)	
Cortisol, μ g/dL, mean (SD)	0.224 (0.145)	135	0.212 (0.105)	51	0.221 (0.135)	186
median (range)	0.193 (0.031–0.893)		0.178 (0.063–0.575)		0.19 (0.03–0.89)	

driving stops in the past year (67 vs. 32%, $p = 0.03$) than those who did not nap.

The delta between habitual and pre-travel TST was associated with the number of miles to drive ($\rho = -0.20$, $p = 0.03$), the time of waking up and of departure ($\rho = 0.59$, $p < 0.001$; $\rho = 0.40$, $p < 0.001$, respectively) and thus, with the number of miles already traveled ($\rho = -0.25$, $p = 0.01$) and the total awake time ($\rho = -0.48$, $p < 0.001$). The larger the delta between habitual and pre-travel TST, the lower the pre-travel TST, the higher the number of miles to drive, the earlier the wake-up and departure time, and thus the higher the number of miles already traveled and the total awake time. This delta in TST as well as the time of waking up on the day of departure were associated with cortisol levels ($\rho = -0.19$, $p = 0.04$ and $\rho = -0.23$, $p = 0.01$, respectively), which were also associated with the time of departure ($\rho = -0.22$, $p = 0.02$) and time of inclusion ($\rho = -0.37$, $p < 0.001$). The greater

the reduction of pre-travel compared to habitual TST and the earlier the wake-up time, the higher the cortisol levels. Thus, the earlier the departure and time of inclusion, the higher the cortisol levels.

Factors influencing chronic sleepiness

Smokers had higher levels of chronic sleepiness than non-smokers (median: 8 vs. 6, $p = 0.04$). Compared to those with ISI < 10, drivers with a pathological ISI score had a higher ESS score (median: 5 vs. 8, $p = 0.04$). The higher the ISI, the higher the ESS ($\rho = 0.26$, $p = 0.04$). Drivers who had difficulty falling asleep or poor sleep quality had higher ESS scores than those who had no difficulty (median: 8 vs. 6, $p = 0.04$) or good sleep quality (median: 8 vs. 6, $p = 0.04$).

TABLE 4 Correlations between pre-travel sleep characteristics and travel characteristics.

	TST	Time of sleep onset	Time of waking-up
Number of miles to drive	$\rho = -0.24$ $p = 0.003$	$\rho = 0.18$ $p = 0.04$	$\rho = -0.43$ $p < 0.001$
Departure time	$\rho = 0.49$ $p < 0.001$	$\rho = -0.33$ $p < 0.001$	$\rho = 0.75$ $p < 0.001$
Number of miles traveled	$\rho = -0.28$ $p < 0.001$	$\rho = 0.21$ $p = 0.01$	$\rho = -0.49$ $p < 0.001$
Time of inclusion	$\rho = 0.23$ $p = 0.01$	$\rho = -0.34$ $p < 0.001$	$\rho = 0.47$ $p < 0.001$
Total time awake since wake-up	$\rho = -0.48$ $p < 0.001$	$\rho = 0.18$ $p = 0.03$	$\rho = -0.63$ $p < 0.001$

Factors influencing acute sleepiness

ESS scores were positively correlated with SSS scores ($\rho = 0.23$, $p = 0.01$): the higher the chronic sleepiness, the higher the sleepiness at the time of the test. Over the past year, drivers who experienced sleepiness on the road or had to stop because of sleepiness had higher SSS scores than those who did not (median: 3 vs. 2 for both, $p < 0.001$ and $p = 0.01$, respectively). SSS scores were positively correlated with the ISI ($\rho = 0.39$, $p < 0.001$). The SSS was also associated with the sleep characteristics of the night before travel. Drivers with poor sleep quality (Figure 5A) or difficulty falling asleep had higher SSS scores than those with good sleep quality (median: 3 vs. 2, $p = 0.01$) or no difficulty falling asleep (median: 3 vs. 2, $p = 0.01$). Among drivers with poor sleep quality, 73% had a pathological SSS, and among those with difficulty falling asleep, 64% had a pathological SSS. Compared to those who did not nap, SSS was higher among drivers who had napped during the trip (median: 3 vs. 2, $p = 0.02$).

New potential markers of sleepiness

Neurocognitive markers

The models adjusted for the time of inclusion and for the total awake time showed that BLAST-stability was significantly associated with sleep quality ($p = 0.01$, for both models; Figure 5B) and sleep latency ($p = 0.04$, for both models). The models adjusted for the time of inclusion and for the total awake time showed that BLAST-intensity was associated with sleep quality ($p < 0.001$, for both models; Figure 5C). Drivers with a poor sleep quality or a sleep latency > 30 min had lower attention scores than those with a good sleep quality (median BLAST-stability: 24 vs. 30; median BLAST-intensity: 47 vs. 54) and a sleep latency < 30 min quality (median BLAST-stability: 23 vs. 30; median BLAST-intensity: 52 vs. 54) on the night before travel. There was no significant association between BLAST scores and sleepiness scales (ESS, SSS) or between BLAST scores and other co-variables.

Biological markers

Salivary α -amylase

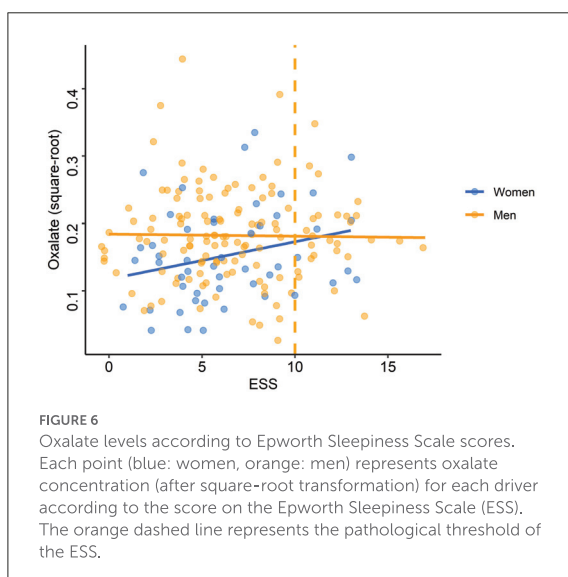
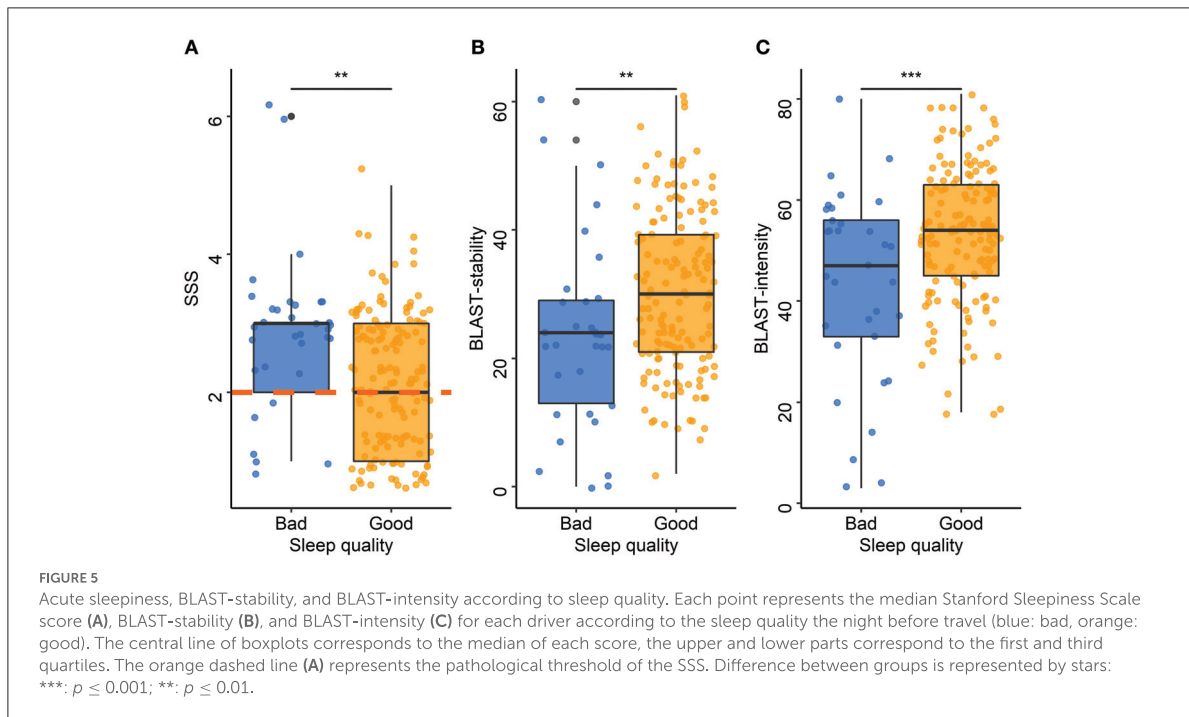
The adjusted models run with log-transformed sAA concentrations showed no significant association between sAA levels, sleepiness scores, or other co-variables.

The adjusted models run with median split sAA levels showed that sex ($p = 0.03$ for the adjusted model on the time of inclusion and $p = 0.05$ for total awake time), snoring ($p = 0.03$ for the adjusted model on the time of inclusion and $p = 0.05$ for the total awake time), and pre-travel sleep latency ($p = 0.03$ for the adjusted model on the time of inclusion and $p = 0.02$ for the total awake time) were independently associated with sAA concentrations. Low sAA concentrations were more common in men than in women (54 vs. 38%), in people who snore compared to those who do not (57 vs. 42%), and in drivers with a sleep latency < 30 min compared to those with a sleep latency > 30 min (54 vs. 31%). In multivariate analyses, these independent effects remained significant. There was no significant association between sAA concentrations and sleepiness scales (ESS, SSS), or between sAA concentrations, cortisol levels (Supplementary Figure S4), and other co-variables.

Salivary oxalate

The adjusted models run on square-root transformed oxalate concentrations showed that oxalate concentrations were significantly associated with sex ($p = 0.02$ for the adjusted model on time of inclusion and $p = 0.03$ for the total awake time) and smoking ($p < 0.001$ for both adjusted models). Smokers and men had significantly higher oxalate levels than non-smokers (median: 0.040 vs. 0.026 U/ml) (Supplementary Table S1) and women (median: 0.031 vs. 0.020 U/ml), respectively (Table 3). These independent effects remained significant at the multivariate level. In multivariate analyses, there was an interaction between ESS and sex: when the ESS was low, men had higher oxalate levels than women but, when the ESS was high, women had higher oxalate levels than men ($p = 0.02$ for both adjusted models; Figure 6).

The adjusted models conducted on median split oxalate levels confirmed the effect of sex ($p = 0.01$ for both adjusted models) and smoking ($p = 0.02$ for both adjusted



models) but not the interaction between ESS and sex (Supplementary Figure S5). Low oxalate levels were more commonly found in women than in men (67 vs. 44%) and in non-smokers compared to smokers (55 vs. 31%). These independent effects remained significant at the multivariate level. There was no other significant association between oxalate

levels and sleepiness scales (ESS, SSS) or between oxalate levels and other co-variables.

Discussion

The main findings highlight that, under ecological conditions, SSS and BLAST-scores reflect sleepiness and its attentional repercussions in drivers. However, salivary biomarkers showed a high variability, related to this real-life condition, which likely limited its association with sleep parameters.

In the past year, nearly half of the cohort reported at least one episode of sleepiness while driving and more than a third stopped while driving due to sleepiness, a result similar to that reported in the US population (Powell and Chau, 2011). Herein, the proportion of drivers with chronic sleepiness, as assessed by the ESS, was close to the 14–17% and 19% found in the French population (Meslier et al., 2007; Fuhrman et al., 2012). Drivers who experienced sleepiness while driving and those who usually snore were more likely to stop while driving due to sleepiness. Interestingly, the latter were predominantly men and / or people with a high BMI. Moreover, smokers also reported higher levels of sleepiness than non-smokers. This is noteworthy as it is well known that individuals who smoke, snore, or have a high BMI, particularly men, are at risk of sleep apnea syndrome (Wetter, 1994; Deegan and McNicholas, 1996). Chronic sleepiness may thus reflect the deleterious impact of

sleep fragmentation on daytime functioning. Chronic sleepiness was also strongly associated with acute sleepiness: drivers who scored high on the ESS and drivers who experienced sleepiness on the road or had to stop while driving because of sleepiness in the past year had high SSS scores. A pathological threshold for acute sleepiness has been reported in nearly half of the population, highlighting the need for regular breaks while driving. A nap could also be recommended (Reyner and Horne, 1997; Philip et al., 2006; Sagaspe et al., 2007) but as previously reported, subjective sleepiness does not systematically improve after a nap (Lenné et al., 2004). In fact, the SSS herein was higher in drivers who took a nap during the trip. This may be understood as a confounding effect, because they also had more miles to travel, had already driven more miles, and started the trip earlier. However, this may also reflect persistent sleep inertia after a nap (Lenné et al., 2004) or a better awareness of sleepiness, as drivers who napped also made frequent stops because of sleepiness in the past year.

The sleep characteristics of the night before travel were strongly associated with habitual sleep characteristics. Those with usual sleep impairment, as assessed by the ISI, had a higher risk of acute sleep impairment on the night before travel, such as poor sleep quality, difficulty falling asleep, and/or a sleep latency >30 min. In addition, the night before travel, a large majority of drivers reduced their sleep time and a third of them slept 5 h or less. In line with the study by Philip et al. who showed that sleep duration before departure is associated with the number of miles to be traveled (Philip et al., 1997), the present study further showed that the larger the delta between habitual and pre-travel TST, the more miles to be traveled. Hence, the longer the travel, the shorter the sleep time, and thus, the greater the decrease in sleep duration. Drivers also advanced their departure time as the number of miles to be traveled increased. This is of particular concern since lack of sleep has been related to decreased driving performances, when using driving simulations or real-life experiments, regardless of the perceived sleep sufficiency (Maia et al., 2013). These changes in sleep duration -which could lead to an increased sleep pressure- and in wake-up time -which could lead to a shift in the circadian rhythm of secretions- were transcribed in salivary cortisol concentrations. Consistent with studies that have reported elevated cortisol levels in healthy adults with insufficient sleep or longer wakefulness (Vgontzas et al., 2003; Guyon et al., 2014; Wright et al., 2015), cortisol levels increased with reduced sleep duration and in drivers who woke up earlier than usual on the day of departure. Given that drivers who participated in the study had been awake for more than 2 h, these results cannot be explained by a possible sampling during the cortisol awakening response, but it is questionable whether the afternoon cortisol quiescent period would be observed earlier due to earlier awakening.

The overall sleep characteristics studied herein were associated with daytime functioning. Chronic sleep

disturbances, as assessed by the ISI, were associated with chronic and acute sleepiness. Acute sleep disturbances, as measured by poor sleep quality and difficulty falling asleep, were reported by about a fifth of the drivers, a large proportion of whom also suffered from acute sleepiness. Furthermore, these acute sleep disturbances were associated with high ESS scores, highlighting their chronicity beyond the day before departure. They were also associated with decreased attentional performances, as assessed by the BLAST. Poor sleep quality and sleep latency >30 min were associated with lower BLAST-stability and BLAST-intensity scores, reflecting attentional fluctuation. Poor sleep quality has been linked to a decreased activation in the prefrontal cortex (Telzer et al., 2013) and diminished connectivity in the Default Mode Network (DMN) at rest (Tashjian et al., 2018). A disturbance in the DMN function related to sleep quality could explain the poor BLAST performances, which involve the functional balance between the Dorsal Attention Network (DAN) and the DMN (Corbetta and Shulman, 2002; Petton et al., 2019). This suggests that acute sleep disturbances might be able to disrupt this equilibrium, promoting MLA, a few seconds during which cognitive resources are allocated involuntarily to task-unrelated processes (Weissman et al., 2006; Petton et al., 2019; Su et al., 2020). Leading to high variability in reaction time and response accuracy (Thieux et al., 2019), MLA could have a deleterious impact on driving ability (Su et al., 2020). While some sleep characteristics appeared to be associated with both sleepiness and BLAST scores, subjective sleepiness did not appear to be a good predictor of attentional performance as assessed by BLAST-stability and BLAST-intensity. It is important to note that the BLAST scores herein were mostly below normative values (Petton et al., 2019). This may be related to the assessment context and the level of motivation involved in the task, in addition to the sleep-related impact. This floor effect may make it difficult to establish a relationship between BLAST scores and sleepiness factors. However, the BLAST seems to be a promising tool to assess the quality of attentional stability on the road.

With regard to salivary markers, low sAA levels appeared to be more common in men, in people who snore, and in those with a sleep latency shorter than 30 min. High oxalate levels appeared to be more common in men and in smokers. Oxalate levels increased with chronic sleepiness as assessed by the ESS, but only in women. Thus, no sleep or acute sleepiness variable appeared to have a significant impact on sAA or oxalate levels. The first hypothesis to explain this lack of relationship is that sleepiness scales are not sensitive enough because of their limited correlations with objective sleepiness (Johns, 2000; Danker-Hopfe et al., 2001; Van Dongen et al., 2004; Short et al., 2010; Schreier et al., 2015) and because self-reported sleep measures have low reliability (O'Leary et al., 2015). Moreover, although sAA levels have been linked to changes in vigilance, no direct association with subjective sleepiness has been reported in the literature (Rabat et al., 2016; Pajcin et al., 2017).

Regarding sAA, contradictory results have been reported regarding its relation with sleep duration in lab studies as well as in studies without experimental sleep manipulation (Seugnet et al., 2006; Figueiro and Rea, 2011; Unno et al., 2013; O'Leary et al., 2015; Rabat et al., 2016; Pradhan and Sinha, 2018; Faraut et al., 2020; Gomez-merino et al., 2022). One hypothesis is that a single moderate night sleep restriction might not be sufficient to influence sAA the following day. Chronic (i.e., several weeks, sleep pathology) or intense sleep disruption (i.e., sleep deprivation or restriction protocols) might be required to observe a change (Van Lenten and Doane, 2016). The results regarding the effects of sleep quality are more consistent, showing that sleep fragmentation due to various sleep pathological conditions induced higher sAA levels, reflecting the SNS stimulation (Park et al., 2014; Ding et al., 2017; Yan et al., 2019). Herein, low sAA levels were more common among drivers who snore and those with a time to sleep latency shorter than 30 min. Although, in some, short sleep latency reflects good sleep quality, herein it is more likely to translate a higher homeostatic pressure, and thus, higher proportion of slow-wave sleep the night before travel, which seems related to a decrease in sAA the following day (Bachmann et al., 2012; Unno et al., 2017; Wei et al., 2017). Together with snoring, which produces higher sleep fragmentation, sAA levels appear to be lower in drivers with higher sleep pressure related to chronic disruption. Moreover, herein low sAA levels were more common in men than in women. This observed difference should be interpreted with caution since men also appeared to have higher sleep pressure (i.e., lower TST and more snoring) and earlier circadian rhythm (i.e., waking-up earlier) compared to women. Thus, this difference could reflect a sensitivity of sAA to sleep pressure (Rabat et al., 2016; Pajcin et al., 2017; Faraut et al., 2020) or be solely attributable to different sampling times during the circadian secretion cycle (Grant et al., 2019) between men and women. Indeed, sAA levels increase throughout the day with a nadir at the time of awakening (Chatterton et al., 1996; Nater et al., 2007; Rohleder and Nater, 2009), with a pattern opposite to cortisol levels (Nater et al., 2007). Even with this opposite nycthemeral variation, there was no correlation between sAA and cortisol levels, as already reported (Nater et al., 2007; Wolf et al., 2008). This is probably due to the difference in the release duration time between noradrenaline by the sympathetic nervous system and adrenal activation in the hypothalamo-pituitary axis (Danilenko et al., 2021; Pérez-Valdecantos et al., 2021).

However, the difficulty in showing differences in sAA levels according to sleep characteristics is probably due to the several factors that influence sAA levels. Of note, sAA was first evaluated as a marker of physiological and psychological stress (Chatterton et al., 1996; Granger et al., 2007; Nater et al., 2007). Although stress may produce an additive effect or alter the impact of sleep on salivary markers (Chatterton et al., 1996; Nater et al., 2007), it is questionable whether sleep disturbance can be equated with

stress and therefore, whether sleep disruption can impact sAA independently of stress itself (LaVoy et al., 2020). Moreover, sAA levels can be modified by a large number of co-factors (Nater et al., 2007): those influencing the sympathetic system (e.g., stress, feelings, physical activity), those associated with saliva production (e.g., food, beverages), sampling method (i.e., active vs. passive) and location of collection (i.e., secretion from different glands) (Rohleder and Nater, 2009; Takeda et al., 2009), and other demographic factors (e.g., age, sex, BMI) (Granger et al., 2007; Nater et al., 2007; O'Leary et al., 2015). Indeed, the sAA variability has been reported before but remain largely unexplained. The number of copies of the sAA gene ranges from 1 to 15 between individuals, and positively influences the amount of protein, but this does not explain the full extent of the variability: two individuals with the same amount of protein can present very different levels of enzymatic activity and vice-versa (Mandel et al., 2010).

The relation between sAA levels and cognitive performances have also been investigated. During a sustained wake period (50h), the variation of sAA levels was evaluated in 11 healthy adults. The best performances on the psychomotor vigilance test and driving simulation were obtained with the higher sAA levels, but only the first day (Pajcin et al., 2017, 2019b). These results are in agreement with those observed in the absence of sleep restriction, higher levels of sAA before a target detection task were associated with shorter reaction times at the first trial (Muehlhan et al., 2013). Similarly, other studies reported an association between decreased sAA levels and impaired performances (Rabat et al., 2016; Pajcin et al., 2019a; Faraut et al., 2020), which is not the case here although a high number of drivers performed poorly on the BLAST. Furthermore, these studies were conducted on small samples with highly selected subjects (i.e., mainly men, not older than 40 years, non-smokers). It is possible that in the present study, the relationship between sAA levels and performance is masked by noise intrinsic to the real-life conditions.

Although the literature on the topic is much less abundant for oxalate than sAA, it is possible that the various factors discussed above also influence salivary oxalate levels. Oxalate could reflect glucose metabolism (Gamelin et al., 2007; Weljie et al., 2015; Raap et al., 2018). Herein, high oxalate levels appeared to be more common in men and in smokers, two conditions with higher metabolic demands. Since smokers also had high ESS scores, oxalate might be sensitive to chronic sleepiness. Moreover, while oxalate levels were not associated with chronic sleepiness in men, they increased with higher ESS scores in women. These results are not consistent with original findings suggesting that oxalate levels are higher in women and decrease after sleep restriction (Kasidas and Rose, 1986; Wahl and Kallee, 1994; Weljie et al., 2015). However, studies are mostly conducted using blood samples, and results might differ when using saliva samples (Takeda et al., 2009; LaVoy et al., 2020).

To conclude, sAA and oxalate levels are influenced by many factors that must be considered to understand their fluctuations. Although sAA seemed to be a seducing biomarker for the assessment of sleepiness, the results of this study conducted in a heterogeneous population cannot conclude to its usefulness as an objective marker in the context of acute sleepiness. However, sAA and salivary oxalate might be useful as diagnostic tools to assess chronic perturbation of sleep and vigilance as it is the case in obstructive apnea syndrome or excessive daytime sleepiness (Grant et al., 2019), most efficiently as within-subject comparison and in tightly controlled conditions.

The present study has some limitations. First, the social desirability bias may have influenced the assessment of subjective sleepiness (Des Champs de Boishebert et al., 2021) and the strong association between chronic and acute sleepiness precludes distinguishing the effect of each independently on neurocognitive and biological markers. Then, drivers' sleepiness could have been influenced by non-controlled confounding factors such as undiagnosed or unreported sleep or mood disorders (e.g., sleep-disordered breathing, depression). Finally, a single time point for salivary samples, without a baseline condition, did not allow to assess intra-individual changes. Due to the high inter-individual variability in the baseline levels of sAA (Mandel et al., 2010), the changes in sAA due to sleepiness may have been smoothed. Also, the cross-sectional design of this study limits causation interpretation. Future studies could be conducted in a more homogeneous cohort controlled for chronic sleepiness, with several sampling time-points throughout the day, to better understand the fluctuation in salivary markers. As subjective sleepiness measures are not well suited to evaluate sleepiness repercussions on attention functioning, a future study might also use EEG-recording to assess the relationship between EEG-sleepiness measurements, salivary markers, and attentional performances.

Conclusion

This study highlighted the relationship between sleep and sleepiness the next day, in a context of road-safety. Short TST was reported in more than one fourth of the drivers and, the higher the number of miles to travel, the shorter the sleep time. Poor sleep quality or difficulty falling asleep the night before travel were associated with increased sleepiness and decreased attentional abilities. Salivary markers were not found to be associated with acute sleepiness. Further studies are therefore needed to confirm their interests as objective markers to easily predict sleepiness, its repercussions, and the optimal timing of sleepiness countermeasures. Existing measures such as the SSS and the BLAST could be used by individual drivers to self-evaluate sleepiness.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by CPP Sud-Est II (ID-RCB 2016-A01511-50). Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

Author contributions

AG, VH, LM, LS, and PF conceived and designed the study. MT, AG, VH, LM, LS, and PF acquired the data. MT and SP analyzed the data. MT, AG, VH, LM, J-PL, SP, LS, and PF interpreted the data and wrote the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Funding

This research was supported by the Vinci Autoroutes Foundation. MT was supported by the French Sleep Research and Medicine Society. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Acknowledgments

We thank all the drivers for their participation in the study and gratefully acknowledge the team that helped recruit drivers on the highway. We thank Véréna Landel for her help in manuscript preparation.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by

its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2022.991528/full#supplementary-material>

SUPPLEMENTARY FIGURE S1

sAA, oxalate, and cortisol distributions before (A1–C1) and after (A2–C2) logarithmic (log) or square-root (sqrt) transformations.

SUPPLEMENTARY FIGURE S2

Directed acyclic graph model for salivary marker outcomes (salivary α -amylase and oxalate levels). In green, Sleepiness represents the explanatory variables (Epworth and Stanford total scores). In blue, Outcome represents variables to explain (herein, saliva outcomes based on the literature regarding α -amylase). In grey, collection time represents the adjusted variable. In white, all the other co-variables with a potential effect on Sleepiness and/or Outcome. BMI, Body Mass Index; ISI, Insomnia Severity Index; TST, Total Sleep Time.

SUPPLEMENTARY FIGURE S3

Co-variables correlation matrix with significant positive correlations in orange (+) and negative correlations in blue (-).

SUPPLEMENTARY FIGURE S4

Concentrations of salivary α -amylase (sAA) and cortisol according to time of inclusion and total awake time. Distribution of log-transformed sAA and cortisol concentrations according to the time of inclusion in hours (A) and to the total awake time in hours (B). Each point represents one the concentration of sAA (blue) and cortisol (orange) for one subject.

SUPPLEMENTARY FIGURE S5

Chronic sleepiness measure according to oxalate levels. Each point represents the Epworth Sleepiness Scale (ESS) score for each driver according to the oxalate group based on a median-split categorization (blue: high, orange: low) and sex (left: women, right: men). The central line of boxplots corresponds to the median of each score, the upper and lower parts correspond to the first and third quartiles. There is no significant difference between groups.

SUPPLEMENTARY TABLE S1

Levels of salivary markers according to sex, tobacco consumption, age group, and sleep duration.

References

- Andrillon, T., Burns, A., Mackay, T., Windt, J., and Tsuchiya, N. (2021). Predicting lapses of attention with sleep-like slow waves. *Nat. Commun.* 12, 1–12. doi: 10.1038/s41467-021-23890-7
- Andrillon, T., Windt, J., Silk, T., Drummond, S. P. A., Bellgrove, M. A., and Tsuchiya, N. (2019). Does the mind wander when the brain takes a break? local sleep in wakefulness, attentional lapses and mind-wandering. *Front. Neurosci.* 13, 949. doi: 10.3389/fnins.2019.00949
- Bachmann, V., Klaus, F., Bodenmann, S., Schäfer, N., Brugger, P., Huber, S., et al. (2012). Functional ADA polymorphism increases sleep depth and reduces vigilant attention in humans. *Cereb. Cortex* 22, 962–970. doi: 10.1093/cercor/bhr173
- Bastien, C. H., Vallières, A., and Morin, C. M. (2001). Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2, 297–307. doi: 10.1016/S1389-9457(00)00065-4
- Bright, M. A., Frick, J. E., Out, D., and Granger, D. A. (2014). Individual differences in the cortisol and salivary α -amylase awakening responses in early childhood: Relations to age, sex, and sleep. *Dev. Psychobiol.* 56, 1300–1315. doi: 10.1002/dev.21209
- Chatterton, R. T., Vogelsong, K. M., Lu, Y. C., Ellman, A. B., and Hudgens, G. A. (1996). Salivary α -amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin. Physiol.* 16, 433–448. doi: 10.1111/j.1475-097X.1996.tb00731.x
- Connor, J. (2002). Driver sleepiness and risk of serious injury to car occupants: population based case control study. *BMJ* 324, 1125–1125. doi: 10.1136/bmj.324.7346.1125
- Corbetta, M., and Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 201–215. doi: 10.1038/nrn755
- Danilenko, K. V., Kobelev, E., Zhanaeva, S. Y., and Aftanas, L. I. (2021). Winter-summer difference in post-awakening salivary α -amylase and sleepiness depending on sleep and melatonin. *Physiol. Behav.* 240, 113549. doi: 10.1016/j.physbeh.2021.113549
- Danker-Hopfe, H., Kraemer, S., Dorn, H., Schmidt, A., Ehlert, I., and Herrmann, W. M. (2001). Time-of-day variations in different measures of sleepiness (MSLT, pupilligraphy, and SSS) and their interrelations. *Psychophysiology* 38, 828–835. doi: 10.1111/1469-8986.3850828
- Dauvilliers, Y., Lopez, R., and Lecendreux, M. (2017). French consensus. Hypersomnolence: Evaluation and diagnosis. *Rev. Neurol.* 173, 19–24. doi: 10.1016/j.neurol.2016.09.017
- Deegan, P. C., and McNicholas, W. T. (1996). Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur. Respir. J.* 9, 117–124. doi: 10.1183/09031936.96.09010117
- Des Champs de Boishebert, L., Pradat, P., Bastuji, H., Ricordeau, F., Gormand, F., Le Cam, P., et al. (2021). Microsleep versus sleep onset latency during maintenance wakefulness tests: which one is the best marker of sleepiness? *Clocks Sleep* 3, 259–273. doi: 10.3390/clockssleep3020016
- Ding, H., Wang, M., Hu, K., Kang, J., Tang, S., Lu, W., et al. (2017). Adenotonsillectomy can decrease enuresis and sympathetic nervous activity in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J. Pediatr. Urol.* 13, 41.e1–41.e8. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.10.009
- Doran, S. M., Van Dongen, H. P., and Dinges, D. F. (2001). Sustained attention performance during sleep deprivation: evidence of state instability. *Arch. Ital. Biol.* 139, 253–67.
- Faraud, B., Andrillon, T., Drogou, C., Gauriau, C., Dubois, A., Servonnet, A., et al. (2020). Daytime exposure to blue-enriched light counters the effects of sleep restriction on cortisol, testosterone, alpha-amylase and executive processes. *Front. Neurosci.* 13, 1366. doi: 10.3389/fnins.2019.01366
- Figureiro, M. G., and Rea, M. S. (2011). Sleep opportunities and periodic light exposures: Impact on biomarkers, performance and sleepiness. *Light. Res. Technol.* 43, 349–369. doi: 10.1177/1477153511404175
- Fuhrman, C., Fleury, B., Nguyễn, X. L., and Delmas, M. C. (2012). Symptoms of sleep apnea syndrome: High prevalence and underdiagnosis in the French population. *Sleep Med.* 13, 852–858. doi: 10.1016/j.sleep.2012.04.005
- Gamelin, L., Capitain, O., Morel, A., Dumont, A., Traore, S., Anne, L. B., et al. (2007). Predictive factors of oxaliplatin neurotoxicity: The involvement of the oxalate outcome pathway. *Clin. Cancer Res.* 13, 6359–6368. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0660
- Garbarino, S., Lanteri, P., Durando, P., Magnavita, N., and Sannita, W. G. (2016). Co-morbidity, mortality, quality of life and the healthcare/welfare/social costs of disordered sleep: A rapid review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 13, 831. doi: 10.3390/ijerph13080831
- Gomez-merino, D., Drogou, C., Debellemiani, E., Erblang, M., Dorey, R., Guillard, M., et al. (2022). Strategies to limit cognitive impairments under sleep restriction: relationship to stress biomarkers. *Brain Sci.* 12, 229. doi: 10.3390/brainsci12020229
- Granger, D. A., Kivlighan, K. T., El-Sheikh, M., Gordis, E. B., and Stroud, L. R. (2007). Salivary α -amylase in biobehavioral research: Recent developments and applications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1098, 122–144. doi: 10.1196/annals.1384.008
- Grant, L. K., Ftouni, S., Nijagal, B., De Souza, D. P., Tull, D., McConville, M. J., et al. (2019). Circadian and wake-dependent changes in human plasma polar

- metabolites during prolonged wakefulness: A preliminary analysis. *Sci. Rep.* 9, 1–14. doi: 10.1038/s41598-019-40353-8
- Guyon, A., Balbo, M., Morselli, L. L., Tasali, E., Leproult, R., L'Hermite-Balériaux, M., et al. (2014). Adverse effects of two nights of sleep restriction on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 2861–2868. doi: 10.1210/jc.2013-4254
- Herscovitch, J., and Broughton, R. (1981). Sensitivity of the Stanford Sleepiness Scale to the effects of cumulative partial sleep deprivation and recovery oversleeping. *Sleep* 4, 83–92. doi: 10.1093/sleep/4.1.83
- Hoddes, E., Zarcone, V., Smythe, H., Phillips, R., and Dement, W. C. (1973). Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 10, 431–436. doi: 10.1111/j.1469-8986.1973.tb00801.x
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540–545. doi: 10.1093/sleep/14.6.540
- Johns, M. W. (2000). Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: Failure of the MSLT as a gold standard. *J. Sleep Res.* 9, 5–11. doi: 10.1046/j.1365-2869.2000.00177.x
- Kasidas, G. P., and Rose, G. A. (1986). Measurement of plasma oxalate in healthy subjects and in patients with chronic renal failure using immobilised oxalate oxidase. *Clin. Chim. Acta* 154, 49–58. doi: 10.1016/0009-8981(86)90087-2
- LaVoy, E. C., Palmer, C. A., So, C., and Alfano, C. A. (2020). Bidirectional relationships between sleep and biomarkers of stress and immunity in youth. *Int. J. Psychophysiol.* 158, 331–339. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2020.10.010
- Léger, D., and Ement, P. (2015). Somnolence et risque accidentel. *Press. Medicale* 44, 1022–1028. doi: 10.1016/j.lpm.2015.04.002
- Léger, D., Paquereau, J., Adrien, J., Philip, P., and Metlaine, A. (2012). La somnolence au quotidien en France: facteurs associés et conséquences. Enquête de l'Institut national du sommeil et de la vigilance (INSV-MGEN 2011). *Bull. Épidémiologie Hebdomadaire* 44–45, 518–521. Available online at: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/la-somnolence-au-quotidien-en-france-facteurs-associes-et-consquences-enquete-de-l-institut-national-du-sommeil-et-de-la-vigilance-insv-mgen-2> (accessed July 17, 2021).
- Lenné, M. G., Dwyer, F., Triggs, T. J., Rajaratnam, S., and Redman, J. R. (2004). The effects of a nap opportunity in quiet and noisy environments on driving performance. *Chronobiol. Int.* 21, 991–1001. doi: 10.1081/CBI-200035956
- Lim, J., and Dinges, D. F. (2008). Sleep deprivation and vigilant attention. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1129, 305–322. doi: 10.1196/annals.1417.002
- Maia, Q., Grandner, M. A., Findley, J., and Gurubhagavata, I. (2013). Short and long sleep duration and risk of drowsy driving and the role of subjective sleep insufficiency. *Accid. Anal. Prev.* 59, 618–622. doi: 10.1016/j.aap.2013.07.028
- Mandel, A. L., Des Gachons, C. P., Plank, K. L., Alarcon, S., and Breslin, P. A. S. (2010). Individual differences in AMY1 gene copy number, salivary α -amylase levels, and the perception of oral starch. *PLoS ONE* 5, e13352. doi: 10.1371/journal.pone.0013352
- Meslier, N., Vol, S., Balkau, B., Gagnadoux, F., Cailleau, M., Petrella, A., et al. (2007). Prévalence des symptômes du syndrome d'apnées du sommeil. Étude dans une population française d'âge moyen. *Rev. Mal. Respir.* 24, 305–313. doi: 10.1016/S0761-8425(07)91062-1
- Morin, C. M., Belleville, G., Bélanger, L., and Ivers, H. (2011). The insomnia severity index: Psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep* 34, 601–608. doi: 10.1093/sleep/34.5.601
- Muehlhan, M., Lueken, U., Siebert, J., Wittchen, H. U., Smolka, M. N., and Kirschbaum, C. (2013). Enhanced Sympathetic Arousal in Response to fMRI Scanning Correlates with Task Induced Activations and Deactivations. *PLoS ONE* 8, e72576. doi: 10.1371/journal.pone.0072576
- Nater, U. M., Rohleder, N., Schlotz, W., Ehlert, U., and Kirschbaum, C. (2007). Determinants of the diurnal course of salivary α -amylase. *Psychoneuroendocrinology* 32, 392–401. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.02.007
- O'Leary, É. D., Howard, S., Hughes, B. M., and James, J. E. (2015). Salivary α -amylase reactivity to laboratory social stress with and without acute sleep restriction. *J. Psychophysiol.* 29, 55–63. doi: 10.1027/0269-8803/a000134
- Pajcin, M., Banks, S., Dorrian, J., Gupta, C. C., Coates, A. M., Grant, C. L., et al. (2019a). Salivary levels of alpha-amylase are associated with neurobehavioral alertness during extended wakefulness, but not simulated night-shift work. *Physiol. Behav.* 204, 1–9. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.02.004
- Pajcin, M., Banks, S., White, J. M., Dorrian, J., Paech, G. M., Grant, C., et al. (2017). Decreased salivary alpha-amylase levels are associated with performance deficits during sleep loss. *Psychoneuroendocrinology* 78, 131–141. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.01.028
- Pajcin, M., White, J. M., Banks, S., Dorrian, J., Paech, G. M., Grant, C. L., et al. (2019b). Effects of strategic early-morning caffeine gum administration on association between salivary alpha-amylase and neurobehavioral performance during 50 h of sleep deprivation. *Accid. Anal. Prev.* 126, 160–172. doi: 10.1016/j.aap.2018.01.026
- Park, C. S., Guilleminault, C., Park, H. J., Cho, J. H., Lee, H. K., Son, H. L., et al. (2014). Correlation of salivary alpha amylase level and adenotonsillar hypertrophy with sleep disordered breathing in pediatric subjects. *J. Clin. Sleep Med.* 10, 559–566. doi: 10.5664/jcsm.3712
- Peiris, M. T. R., Jones, R. D., Davidson, P. R., Carroll, G. J., and Bones, P. J. (2006). Frequent lapses of responsiveness during an extended visuomotor tracking task in non-sleep-deprived subjects. *J. Sleep Res.* 15, 291–300. doi: 10.1111/j.1365-2869.2006.00545.x
- Pérez-Valdecantos, D., Caballero-García, A., Del Castillo-Sanz, T., Bello, H. J., Roche, E., Roche, A., et al. (2021). Variations in salivary stress biomarkers and their relationship with anxiety, self-efficacy and sleeping quality in emergency health care professionals. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 18, 1–14. doi: 10.3390/ijerph18179277
- Peter-Derex, L., Subtil, F., Lemaitre, G., Ricordeau, F., Bastuji, H., Bridoux, A., et al. (2020). Observation and interview-based diurnal sleepiness inventory for measurement of sleepiness in patients referred for narcolepsy or idiopathic hypersomnia. *J. Clin. Sleep Med.* 16, 1507–1515. doi: 10.5664/jcsm.8574
- Petton, M., Perrone-Bertolotti, M., Mac-Auliffe, D., Bertrand, O., Aguera, P. E., Sipp, F., et al. (2019). BLAST: A short computerized test to measure the ability to stay on task. Normative behavioral data and detailed cortical dynamics. *Neuropsychologia* 134, 107151. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2019.107151
- Philip, P., Ghorayeb, L., Leger, D., Menny, J. C., Bioulac, B., Dabadie, P., et al. (1997). Objective measurement of sleepiness in summer vacation long-distance drivers. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 102, 383–389. doi: 10.1016/S0921-884X(96)96511-X
- Philip, P., Taillard, J., Moore, N., Delord, S., Valtat, C., Sagaspe, P., et al. (2006). The effects of coffee and napping on nighttime highway driving. *Ann. Intern. Med.* 144, 785. doi: 10.7326/0003-4819-144-11-200606060-00004
- Powell, N. B., and Chau, J. K. M. (2011). Sleepy driving. *Sleep Med. Clin.* 6, 117–124. doi: 10.1016/j.jsmc.2010.12.006
- Pradhan, R. K., and Sinha, N. (2018). Level of alpha amylase activity in human saliva as a non-invasive biochemical marker of sleep deprivation. *Sleep Biol. Rhythms* 16, 357–364. doi: 10.1007/s41105-018-0165-7
- R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. Available online at: <https://www.r-project.org/> (accessed March 3, 2021).
- Raap, T., Pinxten, R., and Eens, M. (2018). Artificial light at night causes an unexpected increase in oxalate in developing male songbirds. *Conserv. Physiol.* 6, 1–7. doi: 10.1093/conphys/coy005
- Rabat, A., Gomez-Merino, D., Roca-Paixao, L., Bougard, C., van Beers, P., Dispersyn, G., et al. (2016). Differential kinetics in alteration and recovery of cognitive processes from a chronic sleep restriction in young healthy men. *Front. Behav. Neurosci.* 10, 95. doi: 10.3389/fnbeh.2016.00095
- Reyner, L. A., and Horne, J. A. (1997). Suppression of sleepiness in drivers: Combination of caffeine with a short nap. *Psychophysiology* 34, 721–725. doi: 10.1111/j.1469-8986.1997.tb02148.x
- Rohleder, N., and Nater, U. M. (2009). Determinants of salivary α -amylase in humans and methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology* 34, 469–485. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.12.004
- Sagaspe, P., Taillard, J., Chaumet, G., Moore, N., Bioulac, B., and Philip, P. (2007). Aging and nocturnal driving: Better with coffee or a nap? A randomized study. *Sleep* 30, 1808–1813. doi: 10.1093/sleep/30.12.1808
- Schreier, D. R., Roth, C., and Mathis, J. (2015). Subjective perception of sleepiness in a driving simulator is different from that in the Maintenance of Wakefulness Test. *Sleep Med.* 16, 994–998. doi: 10.1016/j.sleep.2015.01.023
- Seugnet, L., Boero, J., Gottschalk, L., Duntley, S. P., and Shaw, P. J. (2006). Identification of a biomarker for sleep drive in flies and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 19913–19918. doi: 10.1073/pnas.0609463104
- Short, M., Lack, L., and Wright, H. (2010). Does subjective sleepiness predict objective sleep propensity? *Sleep* 33, 123–129. doi: 10.1093/sleep/33.1.123
- Su, W., Guo, Q., Li, Y., Zhang, K., Zhang, Y., and Chen, Q. (2020). Momentary lapses of attention in multisensory environment. *Cortex* 131, 195–209. doi: 10.1016/j.cortex.2020.07.014
- Takeda, I., Stretch, C., Barnaby, P., Bhatnager, K., Rankin, K., Fub, H., et al. (2009). Understanding the human salivary metabolome. *NMR Biomed.* 22, 577–584. doi: 10.1002/nbm.1369

- Tashjian, S. M., Goldenberg, D., Monti, M. M., and Galván, A. (2018). Sleep quality and adolescent default mode network connectivity. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 13, 290–299. doi: 10.1093/scan/nsy009
- Telzer, E. H., Fuligni, A. J., Lieberman, M. D., and Galván, A. (2013). The effects of poor quality sleep on brain function and risk taking in adolescence. *Neuroimage* 71, 275–283. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.01.025
- Textor, J., van der Zander, B., Gilthorpe, M. S., Liškievicz, M., and Ellison, G. T. (2016). Robust causal inference using directed acyclic graphs: The R package “dagitty.” *Int. J. Epidemiol.* 45, 1887–1894. doi: 10.1093/ije/dyw341
- Thieux, M., Jung, J., Bouet, R., Gerard, D., Bauer, P. R., Bertrand, O., et al. (2019). BLAST paradigm: A new test to assess brief attentional fluctuations in children with epilepsy, ADHD, and normally developing children. *Epilepsy Behav.* 99, 106470. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106470
- Unno, K., Noda, S., Kawasaki, Y., Yamada, H., Morita, A., Iguchi, K., et al. (2017). Ingestion of green tea with lowered caffeine improves sleep quality of the elderly via suppression of stress. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 61, 210–216. doi: 10.3164/jcbn.17-6
- Unno, K., Tanida, N., Ishii, N., Yamamoto, H., Iguchi, K., Hoshino, M., et al. (2013). Anti-stress effect of theanine on students during pharmacy practice: Positive correlation among salivary α -amylase activity, trait anxiety and subjective stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 111, 128–135. doi: 10.1016/j.pbb.2013.09.004
- Van Dongen, H. P. A., Maislin, G., Mullington, J. M., and Dinges, D. F. (2004). Erratum: The cumulative cost of additional wakefulness: Dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation (Sleep (March 2003) 26, 2 (117-126)). *Sleep* 27, 600. doi: 10.1093/sleep/26.2.117
- Van Lenten, S. A., and Doane, L. D. (2016). Examining multiple sleep behaviors and diurnal salivary cortisol and alpha-amylase: Within- and between-person associations. *Psychoneuroendocrinology* 68, 100–110. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.02.017
- Vgontzas, A. N., Zoumakis, M., Bixler, E. O., Lin, H.-M., Prolo, P., Vela-Bueno, A., et al. (2003). Impaired Nighttime Sleep in Healthy Old Versus Young Adults Is Associated with Elevated Plasma Interleukin-6 and Cortisol Levels: Physiologic and Therapeutic Implications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 2087–2095. doi: 10.1210/jc.2002-021176
- Wahl, R., and Kallee, E. (1994). Oxalic Acid in Saliva, Teeth and Tooth Tartar. *Clin. Chem. Lab. Med.* 32, 821–826. doi: 10.1515/cclm.1994.32.11.821
- Wei, Q., Ta, G., He, W., Wang, W., and Wu, Q. (2017). Stilbene glucoside, a putative sleep promoting constituent from *Polygonum multiflorum* affects sleep homeostasis by affecting the activities of lactate dehydrogenase and salivary alpha amylase. *Chem. Pharm. Bull.* 65, 1011–1019. doi: 10.1248/cpb.c17-00275
- Weissman, D. H., Roberts, K. C., Visscher, K. M., and Woldorff, M. G. (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat. Neurosci.* 9, 971–978. doi: 10.1038/nn1727
- Weljie, A. M., Meerlo, P., Goel, N., Sengupta, A., Kayser, M. S., Abel, T., et al. (2015). Oxalic acid and diacylglycerol 36:3 are cross-species markers of sleep debt. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 2569–2574. doi: 10.1073/pnas.1417432112
- Wetter, D. W. (1994). Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch. Intern. Med.* 154, 2219. doi: 10.1001/archinte.1994.00420190121014
- Wise, M. S. (2006). Objective measures of sleepiness and wakefulness: Application to the real world? *J. Clin. Neurophysiol.* 23, 39–49. doi: 10.1097/01.wnp.0000190416.62482.42
- Wolf, J. M., Nicholls, E., and Chen, E. (2008). Chronic stress, salivary cortisol, and α -amylase in children with asthma and healthy children. *Biol. Psychol.* 78, 20–28. doi: 10.1016/j.biopsycho.2007.12.004
- Wright, K. P., Drake, A. L., Frey, D. J., Fleshner, M., Desouza, C. A., Gronfier, C., et al. (2015). Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. *Brain. Behav. Immun.* 47, 24–34. doi: 10.1016/j.bbi.2015.01.004
- Yan, Y. R., Zhang, L., Lin, Y. N., Wei, Y., Li, N., Sun, X. W., et al. (2019). The association of salivary biomarkers with the severity of obstructive sleep apnea and concomitant hypertension. *Am. J. Med. Sci.* 357, 468–473. doi: 10.1016/j.amjms.2019.03.004

Supplementary Material**Table S1.** Levels of salivary markers according to sex, tobacco consumption, age group, and sleep duration.

Sex	Men	N	Women	N	Total	N
α -amylase, U/ml, mean (SD) median (range)	73.12 (80.38) 41.23 (2.49-482)	135	76.01 (72.43) 57.83 (3.67-360.20)	51	73.91 (78.10) 50.09 (2.49-482)	186
oxalate, U/ml, mean (SD) median (range)	0.028 (0.025) 0.020 (0.002-0.112)	135	0.038 (0.029) 0.031 (0.001-0.197)	51	0.035 (0.028) 0.029 (0.001-0.197)	186
oxalate > 0.05, % (N)	16% (8)	135	22% (29)	51	20% (37)	186
cortisol, μ g/dL, mean (SD) median (range)	0.224 (0.145) 0.193 (0.031-0.893)	135	0.212 (0.105) 0.178 (0.063-0.575)	51	0.221 (0.135) 0.191 (0.031-0.893)	186
Tobacco	Smokers		Non-smokers		Total	
α -amylase, U/ml, mean (SD) median (range)	71.48 (63.88) 54.87 (2.53-250.3)	41	74.60 (81.86) 49.33 (2.49-482)	145	73.91 (78.10) 50.09 (2.49-482)	186
oxalate, U/ml, mean (SD) median (range)	0.050 (0.040) 0.040 (0.005-0.197)	41	0.031 (0.023) 0.027 (0.001-0.121)	145	0.035 (0.028) 0.029 (0.001-0.197)	186
oxalate > 0.05, % (N)	34% (14)	41	16% (23)	145	20% (37)	186
cortisol, μ g/dL, mean (SD) median (range)	0.195 (0.077) 0.192 (0.070-0.386)	41	0.228 (0.147) 0.185 (0.031-0.893)	145	0.221 (0.135) 0.191 (0.031-0.893)	186
Age group, years	(20, 47]		(47,74]		Total	
α -amylase, U/ml, mean (SD) median (range)	71.66 (78.68) 46.99 (2.49-482)	116	77.64 (77.55) 57.80 (2.53-380.7)	70	73.91 (78.10) 50.09 (2.49-482)	186
oxalate, U/ml, mean (SD) median (range)	0.035 (0.026) 0.028 (0.002-0.153)	116	0.036 (0.032) 0.029 (0.001-0.197)	70	0.035 (0.028) 0.029 (0.001-0.197)	186
oxalate > 0.05, % (N)	22% (25)	116	17% (12)	70	20% (37)	186
cortisol, μ g/dL, mean (SD) median (range)	0.228 (0.140) 0.192 (0.031-0.833)	116	0.209 (0.127) 0.177 (0.063-0.893)	70	0.221 (0.135) 0.191 (0.031-0.893)	186
Sleep duration	Short (< 400 min)		Normal (> 400 min)		Total	
α -amylase, U/ml, mean (SD) median (range)	87.18 (91.98) 60.55 (2.49-409)	46	74.62 (77.64) 51.3 (2.53-482)	109	78.34 (82.05) 54.87 (2.49-482)	155
oxalate, U/ml, mean (SD) median (range)	0.033 (0.023) 0.027 (0.001-0.089)	46	0.037 (0.032) 0.030 (0.002-0.197)	109	0.036 (0.029) 0.029 (0.001-0.197)	155
oxalate > 0.05, % (N)	24% (11)	46	22% (24)	109	23% (35)	155
cortisol, μ g/dL, mean (SD) median (range)	0.218 (0.121) 0.184 (0.076-0.634)	46	0.230 (0.135) 0.207 (0.031-0.893)	109	0.226 (0.130) 0.196 (0.031-0.893)	155

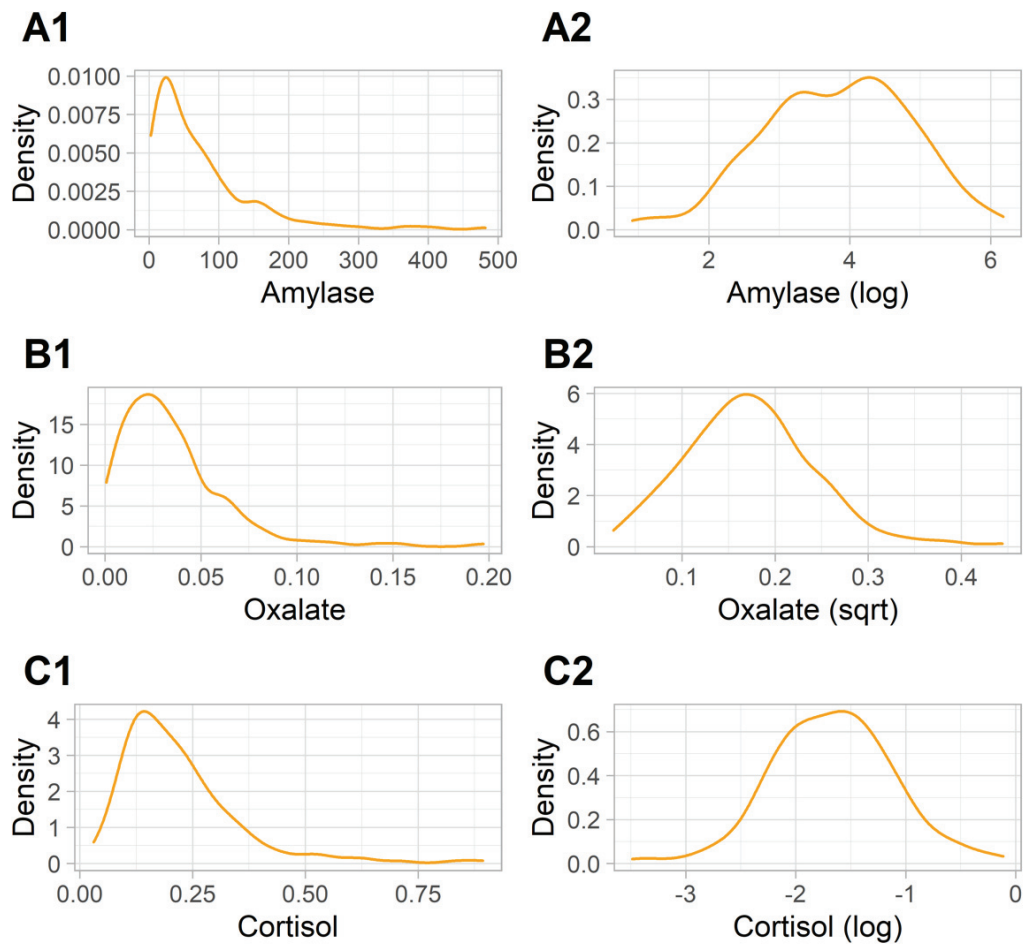


Figure S1. sAA, oxalate, and cortisol distributions before (A1, B1 and C1) and after (A2, B2 and C2) logarithmic (log) or square-root (sqrt) transformations.

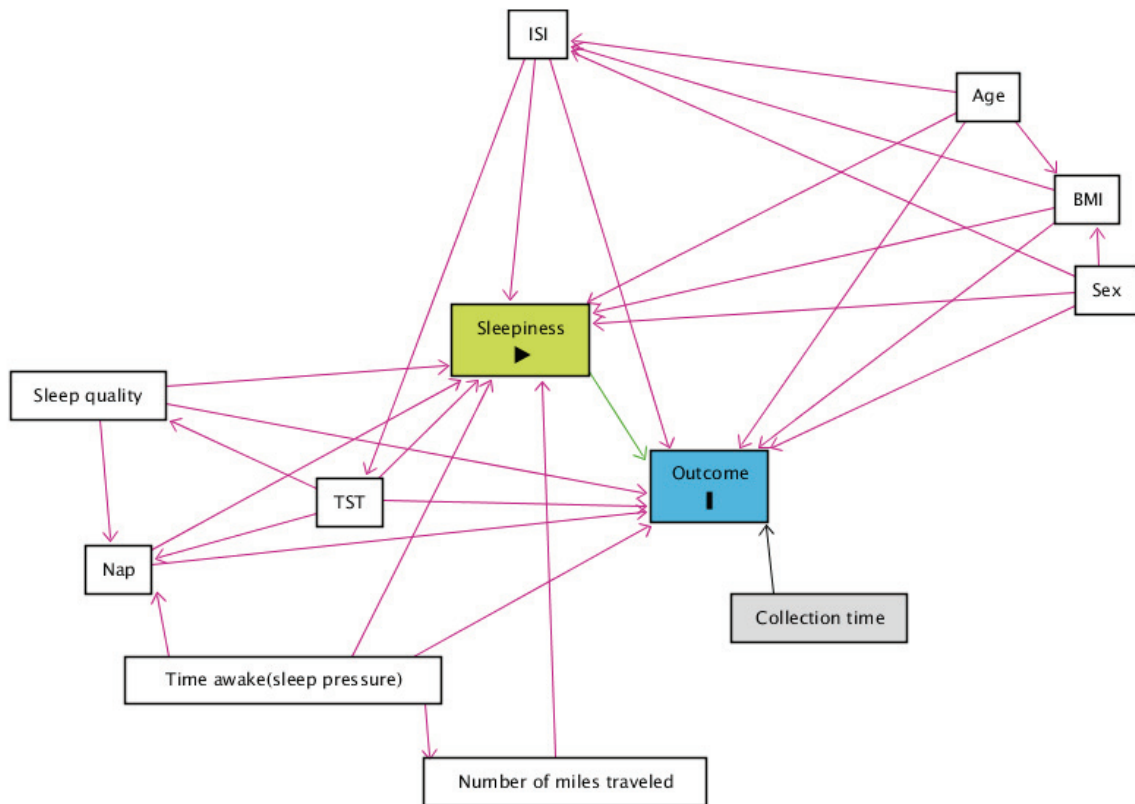


Figure S2. Directed acyclic graph model for salivary marker outcomes (salivary α -amylase and oxalate levels). In green, Sleepiness represents the explanatory variables (Epworth and Stanford total scores). In blue, Outcome represents variables to explain (herein, saliva outcomes based on the literature regarding α -amylase). In grey, collection time represents the adjusted variable. In white, all the other co-variables with a potential effect on Sleepiness and / or Outcome. BMI: Body Mass Index, ISI: Insomnia Severity Index, TST: Total Sleep Time.

		Demographics			Habitual sleep		Pre-travel sleep			Travel							
		Age	BMI	Cortisol	ISI	TST	Sleep onset	Waking-up time	TST	Sleep onset	Waking-up time	Delta TST	Miles to travel	Miles traveled	Departure time	Time of inclusion	Total awake time
Demographics	Age	hatched															
	BMI		hatched							+							
	Cortisol			hatched							-	-			+	-	
Habitual sleep	ISI				hatched												
	TST					hatched				+	+						
	Sleep onset						hatched			+	-	+					+
	Waking-up time							hatched		+	+						+
Pre-travel sleep	TST							hatched		+	+						
	Sleep onset								hatched								
	Waking-up time									hatched							
	Delta TST										hatched						
Travel	Miles to travel																
	Miles traveled																
	Departure time																
	Time of inclusion																
	Total awake time																

Figure S3. Co-variables correlation matrix with significant positive correlations in orange (+) and negative correlations in blue (-).

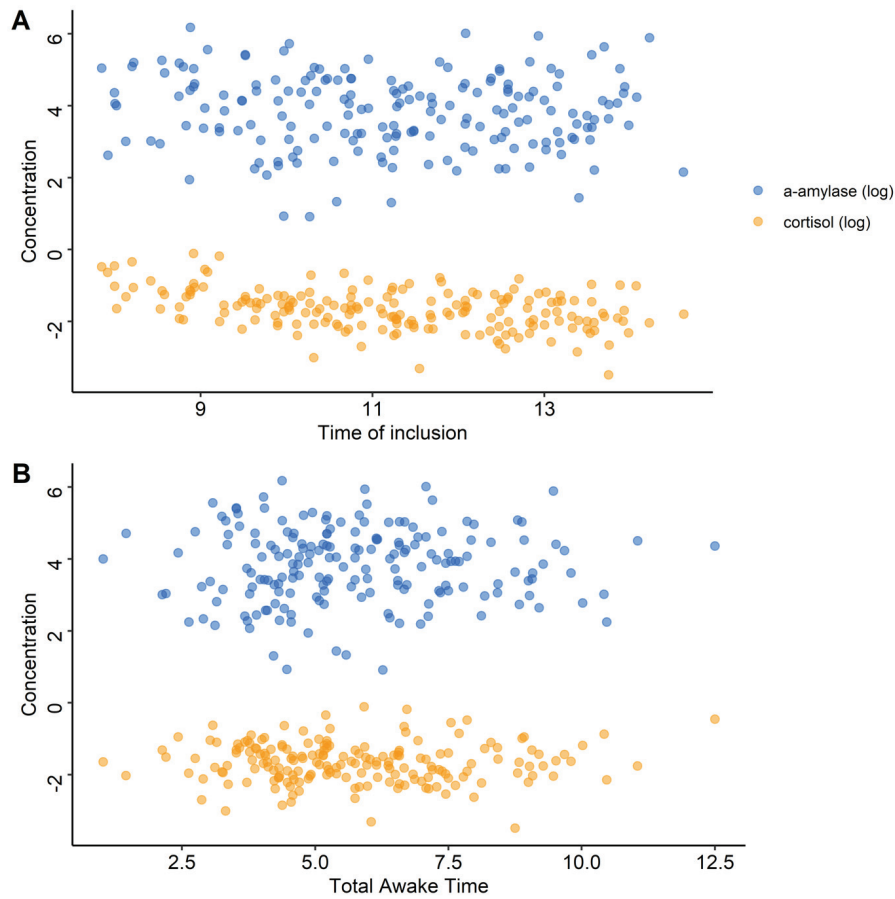


Figure S4. Concentrations of salivary α -amylase (sAA) and cortisol according to time of inclusion and total awake time. Distribution of log-transformed sAA and cortisol concentrations according to the time of inclusion in hours (A) and to the total awake time in hours (B). Each point represents one the concentration of sAA (blue) and cortisol (orange) for one subject.

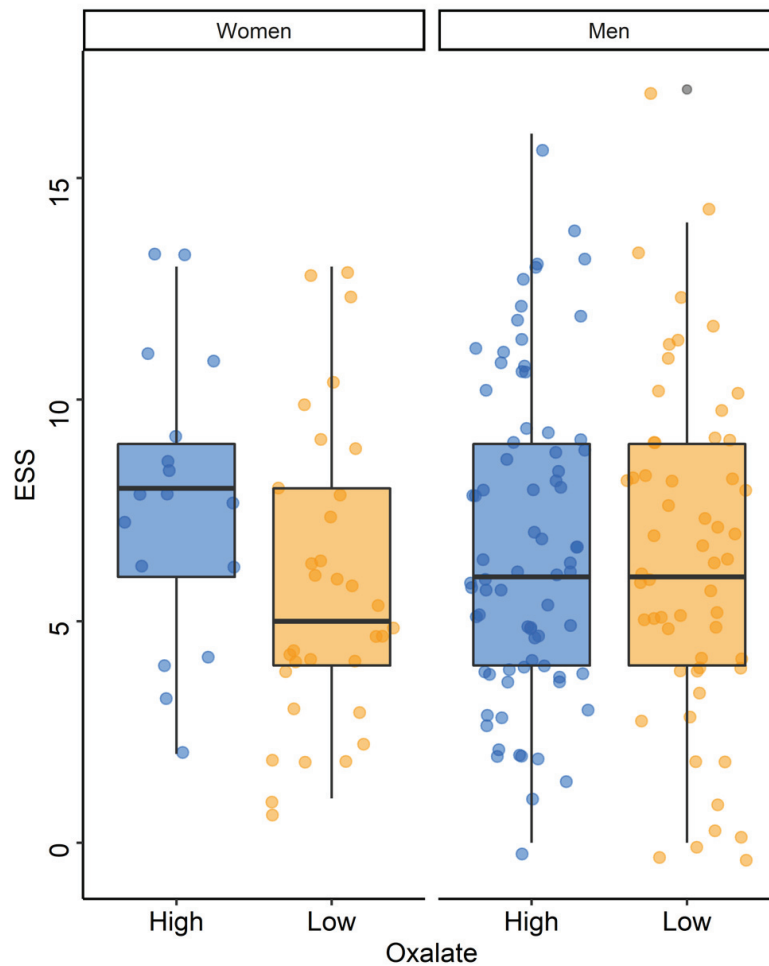


Figure S5. Chronic sleepiness measure according to oxalate levels. Each point represents the Epworth Sleepiness Scale (ESS) score for each driver according to the oxalate group based on a median-split categorization (blue: high, orange: low) and sex (left: women, right: men). The central line of boxplots corresponds to the median of each score, the upper and lower parts correspond to the first and third quartiles. There is no significant difference between groups.

5.2. Étude 2 : Chez les enfants avec hypersomnie

A-amylase salivaire chez les enfants avec hypersomnie : une étude pilote

Marine Thieux^{1,2}, Min Zhang², Aurore Guyon^{1,2}, Sabine Plancoulaine³, Clara Inocente^{1,2},
Vania Herbillon¹, Laurent Seugnet², Patricia Franco^{1,2}

1 Unité de sommeil pédiatrique, service d'épileptologie clinique, des troubles du sommeil et de neurologie fonctionnelle de l'enfant, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

2 Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon, France

3 Université de Paris, CRESS, INSERM, INRAE, F-75004 Paris, France

Étude pilote

Résultats préliminaires présentés au Congrès de l'Association Internationale de Sommeil Pédiatrique (IPSA) – Prix du meilleur poster Jeunes Chercheurs 2021

Résumé

Objectifs : Déterminer si l' α -amylase (sAA), l'oxalate et l'interleukine-6 (IL-6) salivaires constituent des biomarqueurs de pression de sommeil chez l'enfant avec hypersomnolence.

Méthode : 8 enfants avec narcolepsie (63% de cataplexies, âge médian 13.7 ans, 50% de filles) ont été appariés avec 8 enfants avec hypersomnolence d'une autre origine (âge médian 14.7 ans, 50% de filles) pour l'âge et le sexe. Tous les enfants ont bénéficié d'une hospitalisation de 48h comprenant la complétion de l'échelle de somnolence d'Epworth adaptée (AESS), une nuit de polysomnographie (PSG) suivie des tests itératifs de latence d'endormissement (TILE) et de prélèvements salivaires (sAA, oxalate et IL-6) à 8h et 13h. Les associations entre les prélèvements salivaires, le groupe et le moment de prélèvement ont été étudiées avec des modèles multivariés. Des corrélations entre les prélèvements salivaires, les mesures de sommeil et la somnolence ont été réalisées.

Résultats : Les taux des sAA étaient augmentés entre le matin et l'après-midi et les enfants avec narcolepsie présentaient des taux de sAA tendanciellement plus élevés que les enfants avec un hypersomnolence d'une autre origine. Les taux de sAA étaient positivement corrélés avec la durée et la proportion de sommeil paradoxal (SP), sans association avec la somnolence. Aucun effet du groupe ou du moment de prélèvement, et aucune corrélation avec les variables de sommeil ou de somnolence n'apparaissait pour les taux d'oxalate.

Conclusions : Ces résultats préliminaires renforcent l'intérêt d'explorer les marqueurs biologiques comme outil alternatif d'évaluation du sommeil et de la pression de sommeil. D'autres études sont nécessaires, avec un échantillon plus conséquent, un groupe contrôle et une prise en compte de l'effet confondant du stress, mesuré *via* le cortisol salivaire.

1. Matériels et méthode

1.1. Population

Huit enfants avec narcolepsie ont été appariés en âge et sexe avec 8 enfants présentant une hypersomnolence secondaire (i.e., 4 avec des troubles respiratoires en sommeil, 1 avec un retard de phase, 1 en privation de sommeil, 1 avec anxiété et 1 avec un profil de « long dormeur »). Les patients ont été inclus lors d'un bilan diagnostique d'hypersomnolence réalisé au cours d'une hospitalisation de 48h au sein de l'unité de sommeil pédiatrique de l'hôpital Femme-Mère-Enfant de Lyon, entre 2013 et 2016. Cette étude a été approuvée par le comité de protection des personnes (N°ID-RCB : 2012-A0776-37).

1.2. Procédure et matériel

Tous les enfants ont bénéficié d'un examen clinique réalisé par un pédiatre spécialiste du sommeil, d'une polysomnographie (PSG) de 20h à 7h, suivie de 4 ou 5 opportunités de siestes lors des tests itératifs de latence d'endormissement (TILE). Les prélèvements salivaires étaient réalisés à 8h00 et à 13h. Les patients complétaient également l'échelle de somnolence d'Epworth adaptée à l'enfant (AESS) [1] (Figure 1).

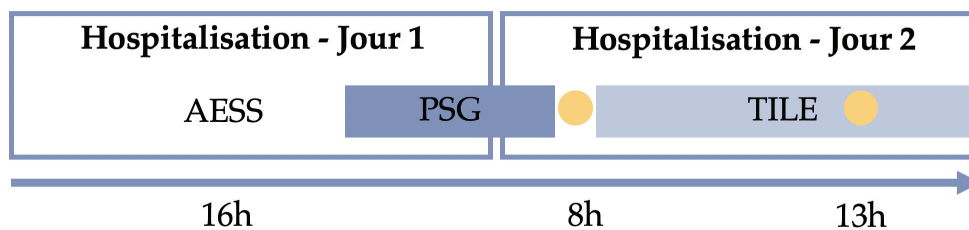


Figure 1. Protocole expérimental. Les prélèvements salivaires sont représentés par les cercles jaunes. AESS : Échelle de somnolence d'Epworth adaptée ; PSG : polysomnographie ; TILE : tests itératifs de latence d'endormissement.

1.2.1. Échelle de somnolence d'Epworth adaptée

L'échelle de somnolence d'Epworth adaptée [1] aux enfants permet d'évaluer la somnolence chronique (i.e., au cours du dernier mois) par le biais de l'évaluation de la propension au sommeil dans 8 situations de la vie quotidienne. La propension au sommeil est évaluée, pour chaque item, sur une échelle de Likert allant de 0 à 3. Plus le score est élevé, plus la somnolence est importante ; le seuil pathologique se situe au-delà de 10.

1.2.2. Polysomnographie

La PSG comprenait 8 EEG référencées sur les mastoïdes selon le système 10-20 international, 2 EOG, 1 EMG, un enregistrement de la pression nasale, des ceintures thoracique et abdominales, 1 ECG et une oxymétrie transcutanée. Le temps de sommeil total (TST), la latence d'endormissement et de sommeil paradoxal (SP), l'efficacité de sommeil, la durée et la

proportion des différents stades de sommeil (i.e., N1, N2, N3, SP), l'index d'éveils et d'apnées obstructives, ainsi que la saturation minimale ont été recueillies.

1.2.3. *Tests itératifs de latence d'endormissement*

Les TILE se composaient de 4 ou 5 opportunités de sieste (i.e., 9h00, 11h00, 13h00, 15h00 et 17h00) et se terminaient après 20 minutes en l'absence de sommeil ou après 15 minutes en cas d'endormissement. La latence d'endormissement moyenne et le nombre d'endormissement en SP (SOREMP) étaient recueillis.

1.2.4. *Diagnostic*

Le diagnostic de narcolepsie reposait sur les critères de l'ICSD-2 [2] comprenant une plainte de somnolence diurne excessive depuis au moins 3 mois, des symptômes non mieux expliqués par un trouble médical ou psychiatrique, absence de narcolepsie secondaire, présence de cataplexies et/ou latence d'endormissement aux TILE inférieure à 8 minutes et/ou au moins 2 SOREMP. Un typage HLA a été réalisé chez l'ensemble des patients. Une ponction lombaire a également été réalisée chez certains patients pour évaluer les taux d'hypocrétine dans le liquide céphalo-rachidien.

1.2.5. *Prélèvements biologiques*

Les prélèvements salivaires ont été réalisés à 8h et 13h. La consommation d'aliments ou de boissons (i.e., hormis l'eau) était proscrite moins de 30 minutes avant le prélèvement. Chaque prélèvement comportait une paire de Salivettes® : la première permettait le dosage enzymatique de l' α -amylase salivaire (sAA) et de l'interleukine-6 (IL-6) ; la seconde, 15 minutes plus tard, permettait le dosage d'oxalate (i.e., dont la dégradation était empêchée par ajout immédiat d'une solution de RNAlater). L'enfant devait garder en bouche un coton cylindrique absorbant jusqu'à ce qu'il soit totalement imbibé de salive (i.e., environ 1 à 2 minutes). Ce coton était ensuite replacé dans son tube et transféré pour congélation à -80°C . Les analyses ont été réalisées au sein de l'unité INSERM U1028.

1.3. *Analyses statistiques*

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 3.6.3)[3]. Les données qualitatives sont rapportées sous formes d'effectifs et de pourcentages. Les données quantitatives sont rapportées sous forme de médiane et rang. Les tests statistiques ont été conduits avec un risque de première espèce de 5% et des intervalles de confiance à 95%.

Les comparaisons des données de sommeil et de somnolence entre les groupes (i.e., narcolepsie vs hypersomnolence secondaire) ont été réalisées à l'aide de tests non-paramétriques corrigés pour les comparaisons multiples par le biais de la méthode FDR.

Un modèle multivarié (fonction lm, base R) a été utilisé pour évaluer l'association entre chaque prélèvement salivaire (sAA et oxalate), le groupe (narcolepsie vs hypersomnolence secondaire) et le moment de prélèvement (matin vs après-midi). Une transformation logarithmique a été appliquée sur les taux de sAA et une transformation racine carré a été

appliquée sur les taux d'oxalate. La distribution des données d'IL-6 ne permettait pas de réaliser un modèle multivarié ; un test non-paramétrique a été appliqué pour évaluer l'effet du groupe l'après-midi (i.e., 2 données manquantes le matin).

Des corrélations (fonction `rcorr`, package `Hmisc`) ont été réalisées afin d'évaluer le lien entre les prélèvements salivaires (i.e., sAA et oxalate), les mesures de sommeil (PSG, TILE) et la somnolence (AESS). La distribution des données d'IL-6 (i.e., effet plancher) ne permettait pas de réaliser des analyses de corrélations.

2. Résultats

2.1. Analyse descriptive et comparaisons des caractéristiques de sommeil

Aucune différence significative n'apparaissait entre les enfants avec narcolepsie et ceux avec hypersomnolence secondaire pour l'âge (médiane 13.7 vs 14.7, $p = 0.93$) ou le sexe (50% vs 50%, $p = 1.00$). L'IMC (z-score) était tendanciellement plus important chez les enfants avec narcolepsie comparativement aux avec hypersomnolence (médiane 2.7 vs -0.1, $p = 0.8$). Dans le groupe d'enfants avec narcolepsie, 6 enfants présentaient des cataplexies, tous étaient HLA DQB1 :06*02 positifs et les taux d'orexine dans le LCR étaient déficitaires (< 110 pg/ml) pour tous les dosages réalisés ($N = 3/8$).

Comparativement aux enfants présentant une hypersomnolence secondaire, les enfants avec narcolepsie présentaient une latence d'endormissement diminuée aux TILE et un pourcentage de SOREMP plus important. Aucune autre différence entre les groupes n'apparaissait significative. Chez les enfants avec narcolepsie, l'efficacité de sommeil et la quantité de N2 étaient tendanciellement diminuées, tandis que la proportion de N1 et l'AESS étaient tendanciellement augmentées par rapport aux enfants avec une hypersomnolence secondaire. Dans les deux groupes, les enfants présentaient des scores moyens de somnolence élevés (médiane > 10). Les caractéristiques de la PSG, des TILE et de l'AESS relatives aux deux groupes sont présentées en Table 1.

Table 1. Caractéristiques de la PSG et des TILE chez les enfants avec hypersomnolence

	Narcolepsie	Hypersomnolence secondaire	<i>p</i> -value
PSG			
TST, min	458 (399 - 535)	489 (405 - 520)	0.39
Efficacité de sommeil, %	83 (74 - 91)	94 (70 - 96)	0.06
Latence d'endormissement, min	5.1 (0 - 18)	9.4 (2.8 - 33.9)	0.30
Latence de SP, min	6.5 (1 - 190)	129 (72 - 180)	0.39
N1, min	57 (17 - 115)	30 (23 - 60)	0.10
N1, %	13 (3 - 25)	6 (5 - 12)	0.06
N2, min	190 (165 - 223)	232 (176 - 256)	0.06
N2, %	42 (33 - 54)	47 (40 - 50)	0.30
N3, min	84 (54 - 129)	112 (77 - 148)	0.24
N3, %	18 (13 - 25)	23 (16 - 32)	0.24
SP, min	103 (85 - 179)	124 (81 - 136)	1.00
SP, %	22 (20 - 34)	24 (18 - 28)	1.00
Index de micro-éveils, /h	16.4 (13.1 - 19.8)	11.6 (6.6 - 19.5)	0.14
IAHO	0.5 (0 - 2.1)	1.2 (0 - 12.3)	0.46
Saturation minimale,	92 (54 - 94)	93 (89 - 95)	0.97
TILE			
Latence d'endormissement, min	2.1 (0.8 - 8.7)	14 (10.7 - 16.6)	<0.001
SOREMP, %	100 (25 - 100)	0 (0 - 0)	<0.001
Questionnaire			
AESS	15.5 (10 - 20)	10 (4 - 17)	0.09
AESS > 10, % (N)	88 (7)	50 (4)	1.00

Les données sont rapportées en médiane (rang), hormis quand précisé autrement. PSG : polysomnographie ; TST : temps de sommeil total ; SP : sommeil paradoxal ; N1 : stade 1 ; N2 : stade 2 ; N3 : stade 3 ; IAHO : index d'apnées obstructives. La *p*-value est corrigée pour les comparaisons multiples (FDR).

2.1. Prélèvements biologiques

Le modèle multivarié réalisé sur les taux de sAA (log-transformés) témoigne d'un effet significatif du moment de prélèvement ($p = 0.01$) et tendanciel du groupe ($p = 0.07$) (R^2 ajusté = 0.26). L'interaction entre ces deux variables n'était pas significative. Les taux de sAA augmentent significativement entre le matin et l'après-midi et les patients avec narcolepsie présentent des taux de sAA tendanciellement supérieur aux enfants avec une hypersomnolence secondaire (Figure 2).

Le modèle multivarié réalisé sur les taux d'oxalate (sqrt-transformés) ne rapporte aucun effet significatif du groupe, du moment de prélèvement ou de l'interaction entre ces variables. Les taux d'IL-6 prélevés l'après-midi n'étaient pas significativement différents entre les groupes. Les valeurs brutes de sAA, oxalate et IL-6 sont rapportées à titre indicatif (Table 2).

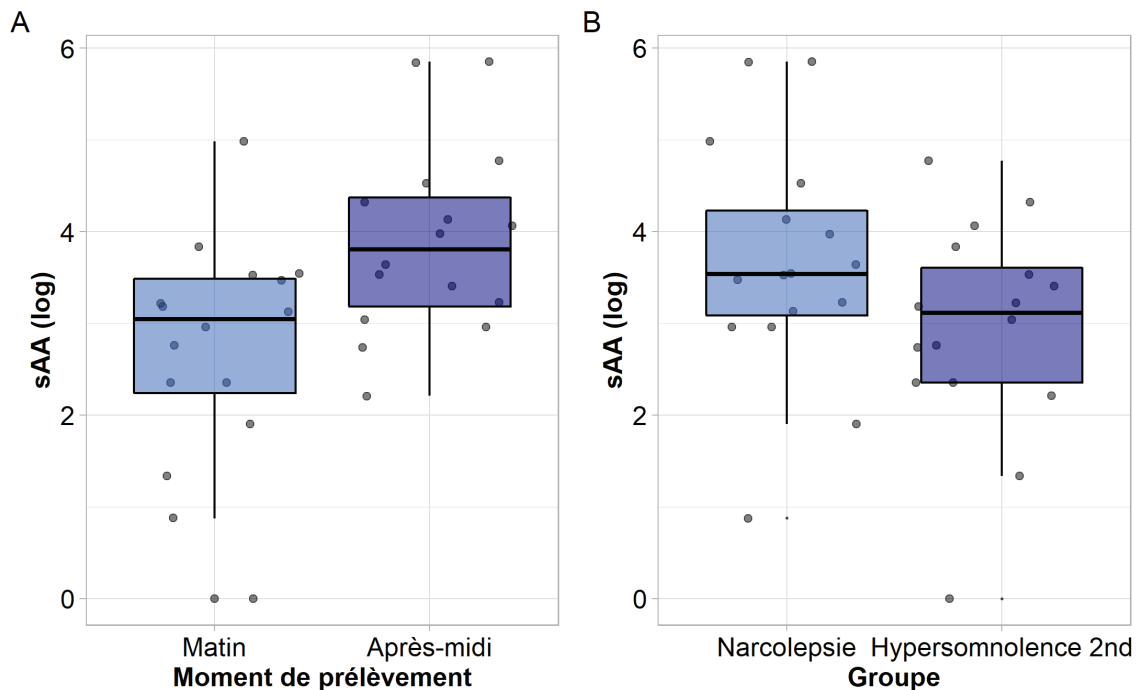


Figure 2. Taux de sAA (log-transformés) selon le moment de prélèvement (A) et le groupe (B). La ligne centrale des boîtes à moustaches représente la médiane des taux de sAA (log), la partie et la partie basse représente le 1^{er} et le 3^e quartile. Chaque point représente le taux de sAA pour un patient.

Table 2. Prélèvements biologiques.

	Narcolepsie	NA	Hypersomnolence secondaire	NA
sAA, matin	27.5 (2.4 – 146.2)	-	13.2 (1 – 46.3)	-
sAA, après-midi	57.7 (19.3 – 347.6)	-	32.2 (9.1 – 118.3)	-
Oxalate, matin	0.041 (0.013 – 0.096)	1	0.059 (0.020 – 0.111)	1
Oxalate, après-midi	0.061 (0.018 – 0.123)	1	0.038 (0.026 – 0.060)	1
IL-6, matin	0.32 (0 – 18.72)	2	0 (0 – 2.87)	-
IL-6, après-midi	0 (0 – 2.51)	1	0 (0 – 3.52)	-

Les données sont rapportées en médiane (rang). NA : données manquantes ; sAA : a-amylase salivaire ; IL-6 : interleukine-6.

2.2. Corrélations

Les taux de sAA étaient positivement corrélés avec la durée et la proportion de SP (Figure 3). Ces corrélations étaient significatives pour les prélèvements réalisés le matin (durée : $\rho = 0.60$, $p = 0.01$; proportion : $\rho = 0.51$, $p = 0.05$) comme l'après-midi (durée : $\rho = 0.60$, $p = 0.01$; proportion : $\rho = 0.56$, $p = 0.02$). Aucune autre corrélation n'apparaissait significative entre les taux de sAA, les TILE ou les autres paramètres de la PSG. Aucune corrélation n'apparaissait significative entre les taux d'oxalate et les paramètres de la PSG, des TILE ou le score à l'AESS.

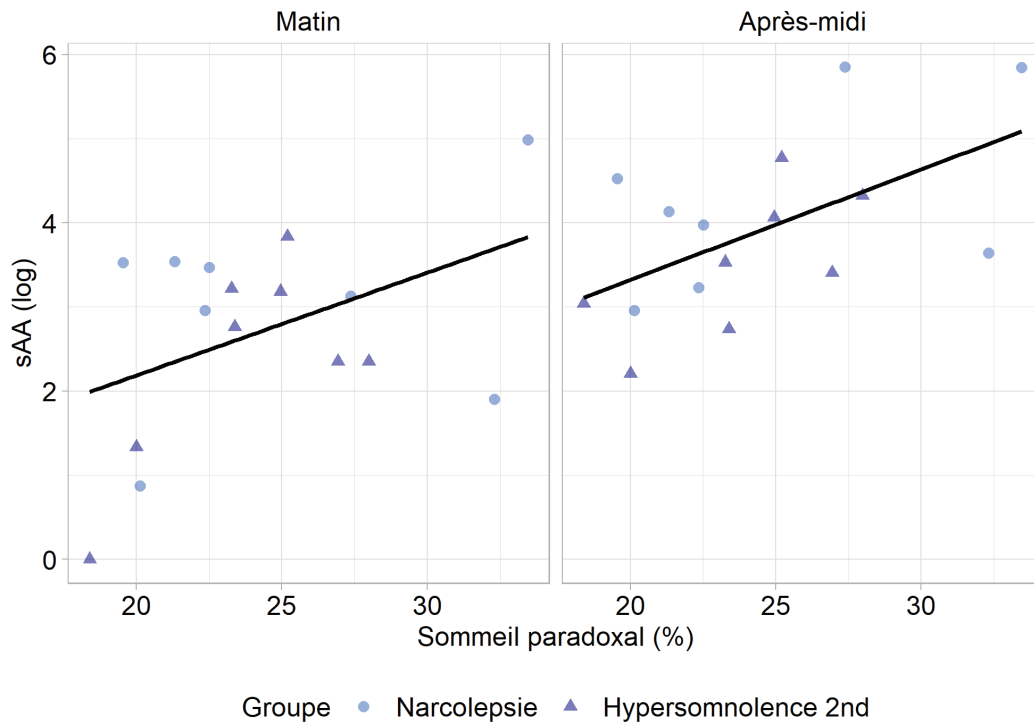


Figure 3. Corrélation entre les taux de sAA et la proportion de sommeil paradoxal en fonction du moment de prélèvement (panel gauche : matin ; panel droit : après-midi). Chaque point représente le taux de sAA (log) de chaque patient (rond : narcolepsie ; triangle : hypersomnolence secondaire).

3. Conclusions et considérations méthodologiques

Comme précédemment rapporté dans la littérature, les taux de sAA augmentaient au cours de la journée [4]. Les taux de sAA étaient tendanciellement plus élevés chez les enfants avec narcolepsie comparativement aux enfants présentant une hypersomnolence d'une autre origine. Les taux de sAA n'étaient pas associés à la somnolence évaluée à l'AESS mais étaient positivement corrélés avec la quantité de SP. Dans une étude récente conduite chez la souris, l'augmentation du SL associée à une diminution des éveils nocturnes et du SP étaient associés à une diminution des taux de sAA, qui corrélaient avec les taux de glucose dans le sang. Une plus grande demande métabolique au cours de l'éveil et du SP peut expliquer ces résultats [5]. Dans notre étude pilote, l'augmentation des taux de sAA avec le SP peut être le miroir de l'augmentation de la sAA au cours de l'éveil. Si ces premiers résultats sont prometteurs, d'autres études sont nécessaires, avec un échantillon plus important et incluant un groupe d'enfant sans trouble du sommeil, afin d'étudier l'usage de la sAA en tant que marqueur de la somnolence chez l'enfant. Enfin, les taux de cortisol n'ont pas été évalués ; il n'est donc pas possible de connaître l'influence du stress, qui constitue un facteur confondant.

4. Références

1. Snow, A.; Gozal, E.; Malhotra, A.; Tiosano, D.; Perlman, R.; Vega, C.; Shahar, E.; Gozal, D.; Hochberg, Z.; Pillar, G. Severe hypersomnolence after pituitary/hypothalamic surgery in adolescents: clinical characteristics and potential mechanisms. *Pediatrics* **2002**, *110*, doi:10.1542/peds.110.6.e74.
2. Iber, C.; Iber, C. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*; American Academy of Sleep Medicine Westchester, IL, **2007**; Vol. 1;.
3. R Core Team R: A language and environment for statistical computing. **2020**.
4. Nater, U. M., Rohleder, N., Schlotz, W., Ehlert, U. & Kirschbaum, C. Determinants of the diurnal course of salivary alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology* **2007**, *32*, 392–401.
5. Wei, Q., Ta, G., He, W., Wang, W. & Wu, Q. Stilbene glucoside, a putative sleep promoting constituent from *Polygonum multiflorum* affects sleep homeostasis by affecting the activities of lactate dehydrogenase and salivary alpha amylase. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 1011–1019.

6. Discussion

6.1. Résultats principaux

6.1.1. Étude 1

De faibles de taux de sAA étaient plus fréquents chez les conducteurs de sexe masculin, présentant des ronflements ou avec une latence d'endormissement supérieure à 30 minutes la veille du départ en vacances. Aucune association n'a été rapportée entre les taux de sAA, la somnolence subjective (i.e., mesurée *via* la SSS et l'ESS) et les performances attentionnelles. Des taux élevés d'oxalate étaient plus élevés chez les hommes et les fumeurs. Ces taux étaient associés à la somnolence chronique subjectivement rapportée (i.e., mesurée *via* l'ESS), uniquement chez les femmes.

En conditions écologiques, les prélèvements de sAA et d'oxalate présentaient une grande variabilité et des associations limitées avec les paramètres relatifs au sommeil.

6.1.2. Étude 2

Chez les enfants avec une hypersomnolence de différentes origines, les taux de sAA suivaient le pattern diurne classiquement observé (i.e., augmentation entre le matin et l'après-midi). Les taux de sAA étaient tendanciellement plus élevés chez les enfants avec narcolepsie comparativement aux enfants présentant une hypersomnolence d'une autre origine. Aucune association n'a été rapportée entre les taux de sAA et la somnolence chronique (i.e., évaluée à l'ESS) cependant, les taux de sAA étaient positivement corrélés à la quantité de SP (i.e., durée et proportion de TST).

6.2. Quelle perturbation du sommeil ?

Aucune association entre les taux salivaires (i.e., sAA et oxalate) et la perturbation aiguë du sommeil (i.e., la veille du départ) ou la somnolence au cours du trajet n'a été retrouvée chez les conducteurs (**Étude 1**).

6.2.1. Quelles mesures ?

La première hypothèse pour expliquer cette absence de relation est la faible fiabilité des mesures de somnolence et de sommeil subjectives^{370,478} dont les limites ont déjà été largement décrites en introduction (cf., section 3.4.1).

6.2.2. Intensité de la perturbation - Le cas de la sAA

De façon plus spécifique à la sAA, une autre hypothèse peut être considérée : étant donné la stabilité des rythmes diurnes, la perturbation d'une seule nuit de sommeil

n'est peut-être pas suffisante pour moduler les sécrétions (**Étude 1**). En revanche, une perturbation chronique (i.e., sur plusieurs semaines) ou intense (i.e., privation ou pathologie du sommeil) pourrait engendrer une activation plus importante du SNA et une augmentation des taux de sAA^{416,430,438}. Les travaux de LaVoy *et al.*⁴¹⁵ supportent cette hypothèse chez l'enfant : la relation entre sAA et perturbation du sommeil n'est retrouvée que pour les mesures subjectives, révélant potentiellement une atteinte plus chronique que celle mesurée par actigraphie sur une semaine. Il en est de même pour les troubles respiratoires, qui, par le biais d'une fragmentation du sommeil peuvent conduire à une atteinte chronique et sévère, à l'origine de l'augmentation des risques cardio-vasculaires et de répercussions cognitivo-comportementales (e.g., SDE, difficultés attentionnelles, irritabilité, anxiété, agressivité)^{365,418,479}. L'instabilité de l'activité autonome liée aux troubles respiratoires (i.e., augmentation) est appréhendable par le biais d'une régulation à la hausse de la sAA au cours de la nuit⁴²⁰. Les résultats de l'**Étude 2** vont également dans le sens d'une augmentation des taux de sAA avec une perturbation chronique du sommeil, plus marquée chez les enfants avec narcolepsie que chez ceux avec une hypersomnolence secondaire. Cependant, l'absence de groupe témoin ne permet pas de statuer sur cette hypothèse.

Dans la même lignée, les modifications de la sAA chez le rat n'apparaissent qu'en condition de privation totale de sommeil, tandis que la restriction de sommeil est assimilable à la condition contrôle (i.e., absence de manipulation). D'après les auteurs, quelques heures de sommeil chaque nuit seraient suffisantes pour limiter la perturbation des concentrations salivaires⁴³³. De même, les modifications de sAA chez l'adulte sont plus massivement rapportées en privation de sommeil, comparativement à une restriction ou à une condition contrôle⁴⁰⁷. Ainsi, une perturbation moins importante pourrait n'avoir aucune influence sur la sAA ou uniquement décaler le rythme de sécrétion, conduisant l'observation d'une modulation des concentrations des biomarqueurs, uniquement imputable à une mesure réalisée à un moment différent du cycle et non à la perturbation du sommeil^{416,480}. Cette hypothèse permettrait d'expliquer, en partie, les discordances de la littérature.

6.2.3. Perturbation de la macrostructure du sommeil - Le cas de la sAA

Chez l'humain, l'augmentation de la durée de sommeil et notamment de sommeil à ondes lentes, engendre une diminution des taux de sAA le jour suivant⁴¹⁰. Les sujets présentant un polymorphisme du gène qui code pour l'adénosine déaminase, sont plus sensibles à la pression de sommeil et réalisent davantage de sommeil à ondes

lentes que les sujets tout-venant. Chez ces sujets, on retrouve des taux de sAA augmentés au cours d'une privation de sommeil et davantage d'ondes lentes lors du sommeil de récupération⁴⁵⁴. Dans la même lignée, l'augmentation médicamenteuse de la durée de sommeil chez la souris, par le biais de la diminution du SP et des éveils nocturnes et de l'augmentation du SL conduit à une diminution des taux de sAA. Dans cette étude, les taux de sAA étaient positivement corrélés à la quantité de glucose plasmatique⁴³⁴. Ainsi, la sAA augmenterait au cours du SP et de l'éveil et diminuerait au cours du SL, parallèlement aux besoins métaboliques cérébraux : une diminution de l'absorption du glucose est présente au cours du SL, comparativement au SP et à l'éveil⁴⁸¹. Ces résultats semblent confirmés par l'**Étude 2** où les taux de sAA étaient positivement corrélés à la quantité de SP.

Ainsi, la privation de sommeil conduirait à une augmentation des taux de sAA par augmentation de l'éveil, tandis qu'une restriction de sommeil sur plusieurs jours, favoriserait le rebond des ondes lentes au cours des opportunités de sommeil conduisant à une diminution voire à une normalisation des taux de sAA. Les études réalisées en situation écologique semblent également aller dans cette direction : la perturbation de la qualité ou de l'efficacité de sommeil est associée à une augmentation de la sAA, potentiellement par le biais d'un sommeil plus fragmenté. Cette hypothèse permet d'expliquer l'absence d'effet de la quantité de sommeil sur les taux de sAA en situation écologique, hors pathologie ou situation extrême (i.e., privation de sommeil), par l'absence de modification massive de l'architecture du sommeil.

6.3. *Un marqueur indirect de somnolence ?*

6.3.1. **Vigilance, performances attentionnelles et sAA**

Chez le rat, l'atteinte des fonctions attentionnelles liée à la perturbation du sommeil s'associe à des changements de concentration de NA au niveau cortical⁴⁸². Les neurones noradrénergiques du LC sont impliqués dans le maintien de la vigilance (cf., section **1.2.3**), modulant ainsi le fonctionnement cognitivo-comportemental^{361,375,431,482,483}. Du fait de sa dépendance à l'activité noradrénergique, la sAA constituerait une mesure périphérique des répercussions des troubles du sommeil sur la vigilance et le fonctionnement cognitif (attentionnel). En faveur de cette hypothèse, les taux de NA, comme ceux de sAA, augmentent au cours de la journée et diminuent lors du sommeil nocturne⁴⁸². De même, l'administration de stimulants au cours d'une période d'éveil prolongé conduit à une modification des taux de sAA par blocage de la diminution de

la NA ou augmentation de l'activité des neurones noradrénergiques ³⁶¹. Le lien entre sAA et performances cognitives serait ainsi sous la dépendance de la NA ³⁶¹.

Dans cette perspective, l'absence d'association entre sAA et performances attentionnelles (**Étude 1**) paraît surprenante. Toutefois, en accord avec nos résultats, peu d'études témoignent d'un lien direct entre sAA et cognition. Une association positive entre sAA et performances cognitives était retrouvée au cours d'une restriction de sommeil ⁴²⁷, lors du premier jour de privation de sommeil ^{180,361,431} et avant un protocole d'imagerie en l'absence de modulation du sommeil ⁴³². Cependant, ces associations n'étaient pas retrouvées les jours suivants ou après habituation à la procédure d'imagerie, témoignant d'une modulation dissociée des concentrations de sAA et des performances avec l'augmentation de la pression de sommeil, et d'un potentiel effet confondant du stress. De même, l'association entre réactivité de la sAA et catécholamines sanguines -ayant conduit à l'utilisation de la sAA comme marqueur de l'activité du SNS ^{374,375,389,437}- n'a jamais été répliquée de façon consistante ⁴⁸⁴. La sécrétion de sAA ne serait pas exclusivement liée au SNS et à l'activité noradrénergique ^{370,390}, certaines études ont souligné la contribution du SNP sa libération ^{390,394,396,485}.

L'absence d'association directe entre sAA et catécholamines peut expliquer l'hétérogénéité des résultats de la littérature concernant les relations entre sAA et performances attentionnelles, et la complexité du lien entre sAA et vigilance.

6.3.2. Somnolence et marqueurs biologiques

La relation entre somnolence et marqueurs biologiques est un phénomène complexe : très peu d'études témoignent d'une association directe entre sAA et somnolence ^{361,378,417,427}.

En condition pathologique, chez des patientes avec dépression saisonnière, les auteurs associent les taux de sAA diminués en fin de matinée, à la diminution du tonus sympathique et à l'apathie caractéristique de cette affection ⁴⁸⁶. En condition physiologique, l'étude des variations saisonnières de la sAA et de la vigilance montre une augmentation des taux de sAA (avec une diminution de la réponse d'éveil) et une augmentation de la somnolence au cours de l'hiver, sans association directe entre ces deux composantes. En revanche, les changements saisonniers de sAA étaient associés à ceux de la mélatonine, probablement du fait de leur dépendance noradrénergique ³⁷⁸.

La somnolence possède d'autres mécanismes de régulation : l'association entre somnolence et activité sympathique dépendrait des circonstances, à savoir, si le sujet lutte ou non pour rester éveillé ³⁷⁸. En faveur de cette observation, les mesures classiquement utilisées pour évaluer le fonctionnement du SNA (i.e., variabilité

cardiaque de différentes fréquences) produisent des résultats hétérogènes lors de tentatives d'association avec la somnolence ^{487,488}. L'augmentation de la sAA traduirait un surinvestissement du SNA pour lutter contre la pression de sommeil quand la vigilance est requise ⁴³³. Ainsi, la variabilité interindividuelle de sensibilité à la pression de sommeil – et de concentration des biomarqueurs- pourrait expliquer l'hétérogénéité de la littérature quant à l'association entre sAA et somnolence.

6.4. Sommeil perturbé, stress augmenté

6.4.1. Effet de la perturbation du sommeil sur les systèmes de stress

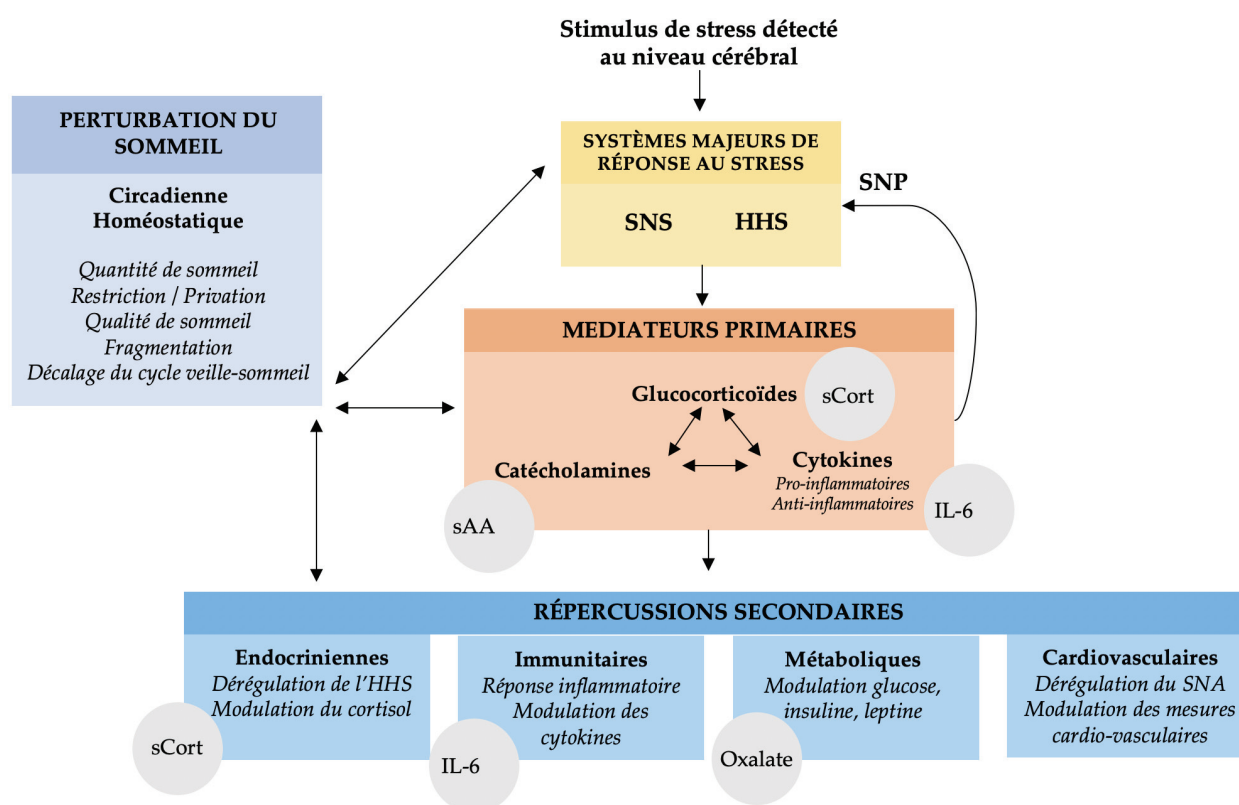


Figure 30. Représentation des liens réciproques entre sommeil et systèmes de stress. La détection d'un stimulus de stress active les deux systèmes majeurs de réponse au stress (jaune) : le système nerveux sympathique (SNS) et l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (HHS). Cette activation conduit à la libération de médiateurs primaires de la réponse au stress (orange) : les glucocorticoïdes (e.g., cortisol), les catécholamines (e.g., NA) et les cytokines (e.g., IL-6). Le système nerveux parasympathique (SNP) exerce un contrôle par le biais de boucles de rétroaction négative, depuis les médiateurs vers le SNS et l'HHS. La régulation de l'activation des médiateurs s'exerce également entre eux, par le biais d'interactions réciproques. Une réponse inadéquate de ces systèmes peut donner lieu à des répercussions secondaires (bleu) endocriniennes, immunitaires, métaboliques et cardiovasculaires. Des interactions réciproques existent entre sommeil (violet) et stress ; la perturbation du sommeil, aiguë ou chronique, influence les différents composants du système de réponse au stress. Les cercles gris représentent les mesures de ces différentes composantes évaluées au cours de cette thèse. Adaptée de McEwen *et al.*, (2015) ⁴⁸¹ et Ordway *et al.*, (2021) ⁴⁸².

La réponse au stress implique l'activation du SNS (i.e., SAM) et de l'HSS (**Figure 27**), conduisant à la libération des médiateurs primaires -glucocorticoïdes, catécholamines et cytokines-, dont la régulation dépend des rétroactions négatives du SNP sur les deux premiers systèmes et des interactions réciproques entre les médiateurs ^{359,402}. La réponse de stress aiguë constitue une réponse adaptative nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme. Cependant, une réponse prolongée et inadéquate peut donner lieu à un déséquilibre, par sur- ou sous- activation des médiateurs, avec une atteinte sur la santé par le biais de répercussions secondaires endocriniennes, immunitaires, métaboliques et cardiovasculaires ^{398,402} (**Figure 30**).

Stress et sommeil : quelles perturbations ?

Chez l'adulte, les liens réciproques entre le sommeil et les systèmes physiologiques de réponse au stress sont bien établis ^{401,402}. Par le biais de l'hypothalamus, les composantes circadiennes et homéostatiques influencent les systèmes physiologiques périphériques ⁴⁸¹. Le SNS et l'HHS présentent des oscillations liées aux cycles veille-sommeil : inhibés au cours du sommeil à ondes lentes, particulièrement présent en première partie de nuit, ils se réactivent au cours du SP, majoritairement en seconde partie de nuit ^{56,398,403,489}. Le stress possède une influence sur le sommeil (e.g., impossibilité à s'endormir la veille d'un rendez-vous important) et le sommeil influence réciproquement la réponse de stress. Une augmentation de la pression de sommeil ou un décalage circadien, peuvent conduire à une augmentation de l'activité et de la réactivité du SNA et de l'HHS ^{169,403-406}, à une modulation des différentes composantes du modèle, et ainsi, à différentes perturbations.

- **Les perturbations endocriniennes** se traduisent par une modulation des taux de cortisol (i.e., ralentissement de la diminution l'après-midi, augmentation globale ou augmentation salivaire lors de la réponse à un facteur de stress) ^{169,403,423,490}. Ces perturbations font suite à un dérèglement de l'HHS, dont l'activité augmentée par l'atteinte du sommeil peut réciproquement conduire à une fragmentation et une diminution de la durée de sommeil (i.e., particulièrement SL) ⁴⁹¹.
- **Les perturbations immunitaires** se traduisent par une augmentation des taux de cytokines et peuvent engendrer une inflammation systémique ^{401,402}. La perturbation du sommeil peut conduire à une moindre désactivation du tonus sympathique (normalement inhibé au cours du sommeil) et à l'augmentation de l'inclinaison pro-inflammatoire ^{473,489}. Le sommeil est un prérequis à l'immunocompétence, sa perturbation augmente la sensibilité aux infections. Réciproquement, lorsque le corps déclenche une réaction immunitaire, le sommeil s'en trouve modifié ⁴⁵⁴. En

condition physiologique et pathologique, les relations entre sommeil et système immunitaire sont médiées par les cytokines ⁴⁵⁶.

- **Les perturbations métaboliques** se traduisent, entre autres, par une altération de tolérance au glucose, de la sensibilité à l'insuline ou une diminution de la leptine ^{402,492,493}. Ces perturbations peuvent aboutir à une modification du métabolisme des lipides et du glucose ^{446,494}. Le métabolisme suit des fluctuations circadiennes et le sommeil interviendrait comme un processus réparateur ^{446,493}. Ainsi, une perturbation du sommeil est associée à une augmentation du risque de troubles métaboliques (i.e., prise de poids, diabète, obésité) ^{446,495}.
- **Les perturbations cardio-vasculaires** se traduisent par une modulation des mesures cardio-vasculaire (i.e., fréquence et variabilité cardiaque, pression artérielle) ^{404,405,409,490} suite à une dérégulation de l'activité du SNA, qui participe normalement à la diminution du rythme cardiaque et de la pression artérielle au cours du SL, et à leur augmentation au cours du SP. Une perturbation chronique du sommeil augmente ainsi le risque de pathologies cardio-vasculaires ⁴⁹².

Ces relations stress-sommeil sont déjà présentes chez l'enfant, particulièrement pour les médiateurs primaires, conduisant certains auteurs à suggérer que le stress « *se glisse sous la peau* », par le biais d'une atteinte du SNA et de l'HHS, créant un phénomène « *d'usure* » des systèmes cardiovasculaires et métaboliques avec le temps ⁴⁰², appréhendable par l'augmentation des risques métaboliques et cardio-vasculaires chez les travailleurs de nuit par exemple (cf., section **2.1.1**).

Les répercussions cognitivo-comportementales

De manière chronique, la perturbation des systèmes de stress peut aboutir à des répercussions cognitivo-comportementales. McEwen *et al.*, ⁴⁰¹ postulent qu'un décalage circadien pourrait être à l'origine d'une perte de cohérence entre les NSC et les horloges périphériques, conduisant à un état de désynchronisation interne, qui, à long terme, induirait des modifications cognitivo-comportementales et une plus grande vulnérabilité immunitaire et métabolique. L'atteinte chronique du sommeil peut conduire à la perturbation de la régulation rétroactive du cortisol et ainsi, à une dérégulation auto-entretenu de l'HHS, et peut également conduire à une perturbation cognitive liée à l'excès de glucocorticoïdes ³⁹⁸. L'implication du système immunitaire peut également être discutée : son action modulatrice de fatigue et de somnolence peut expliquer les répercussions diurnes d'une perturbation du sommeil.

6.4.2. Sommeil, stress et biomarqueurs : dépendance ou indépendance ?

Focus sur la sAA

Dans la mesure où la sAA constitue un marqueur de stress physiologique et psychologique ³⁸⁹, la question est de savoir si les troubles du sommeil peuvent être assimilés au stress, et si la perturbation du sommeil impacte la sAA indépendamment du stress ou si leurs effets se modulent ⁴¹⁶. Par exemple, une étude ne rapportait aucun effet du sommeil sur les taux de sAA hormis un impact du réveil avec une alarme (vs réveil naturel) ³⁸². Dans cette étude, l'augmentation des concentrations de sAA peut être associée à une réponse de stress ou à la perturbation du sommeil. De même, l'augmentation de la sAA chez les patients avec des troubles respiratoires en sommeil, peut être considérée comme le résultat de la perturbation du sommeil ou du stress généré par l'hypoxie et/ou les micro-éveils ⁴²⁰. Un sommeil inadéquat peut également agir en tant que potentialisateur des effets physiologiques du stress ⁴⁹⁰. En condition d'examen, un mauvais sommeil (i.e., durée, qualité, latence d'endormissement) était associé à des taux de sAA plus faibles le matin et à une augmentation plus rapide en journée, ce qui n'apparaissait pas en condition de stress faible ⁴³⁰. La compréhension de l'influence de chacun de ces facteurs et de leurs interactions permettrait de mieux comprendre les fluctuations de la sAA.

Des effets dissociés ?

La modulation des taux de cortisol suite à une privation de sommeil (i.e., réduction de l'amplitude de sécrétion, élévation des taux en soirée et décalage de la période de quiescence), tout comme la modification de la réponse immunitaire et de l'état général après une restriction de sommeil intense ou chronique, conduit certains auteurs à assimiler perturbation du sommeil et état de stress biologique ^{398,455,496}. Cependant, certaines conditions expérimentales (e.g., privation ou restriction de sommeil aiguës), témoignent parfois d'un effet indépendant du stress et de la perturbation du sommeil. Il est possible que les dispositions expérimentales, par anticipation de la perturbation et des possibilités de récupération, rendent possible cette dissociation ^{398,496}. Ainsi, l'effet indépendant du stress et du sommeil évalué dans les laboratoires ne témoignerait pas de l'interaction indissociable de ces deux facteurs en conditions de vie réelle.

Les résultats contradictoires observés dans la littérature pourraient ainsi être expliqués par l'absence de considération du facteur « stress ». Comme pour la sAA, l'augmentation des taux d'IL-6 avec le stress -physique ou psychologique- n'est plus à démontrer ⁴⁵⁴. L'objectif de prochaines études sera de distinguer les effets propres du

stress et du sommeil sur ces biomarqueurs afin de déterminer s'ils peuvent constituer une mesure « pure » de la somnolence et de son impact sur la vigilance.

6.5. *Considérations méthodologiques*

Les mesures salivaires présentent de nombreux avantages. Faciles à collecter, elles permettent de réaliser des prélèvements en situation écologique. Les prélèvements peuvent être rapprochés, sans induire de stress, d'anxiété ou de douleur, ce qui en fait une méthode intéressante pour la population pédiatrique ³⁷⁴. Cependant, les études concernant les 3 biomarqueurs d'intérêt présentent une hétérogénéité conséquente. Différentes considérations méthodologiques doivent ainsi être explorées.

6.5.1. **Salive vs sang**

De nombreuses études ont été conduites à l'aide de prélèvements sanguins, les études sur la salive sont rares et les résultats de ces deux types de prélèvements ne sont pas nécessairement interchangeables. Certaines études suggèrent une bonne corrélation entre les taux plasmatiques et salivaires en ce qui concerne l'IL-6 ⁴⁶⁴, mais d'autres rapportent une absence de relation ^{415,475}. Dans une étude s'intéressant au métabolisme circadien du métabolome salivaire et sanguin, une moindre proportion de métabolites était retrouvée dans la salive par rapport au sang et seule la moitié des métabolites salivaires était présente au niveau plasmatique ⁴⁹⁷. Si la salive recueillie au niveau des glandes parotides semble refléter la composition sanguine ^{373,497}, cela n'a pas été démontré pour les autres glandes salivaires. Enfin, dans le cas de la sAA et de l'IL-6, la sensibilité au stress peut expliquer une variation entre les taux obtenus par le biais de prélèvements sanguins et salivaires : le stress induit par la prise de sang pourrait conduire à une augmentation des concentrations ^{374,464,498}.

6.5.2. **Vers une méthode de recueil optimale**

La méthode de prélèvement peut influencer les concentrations. Collecter la salive dans différentes zones de la bouche peut conduire à une hétérogénéité des résultats du fait de la sécrétion par différentes glandes ^{373-375,435}. Les recommandations divergent quant à la méthode de prélèvement à utiliser ^{375,390}. Certaines favorisent une méthode passive ou « non-stimulée », car la stimulation de la salive (e.g., par mastication) augmente le flux salivaire et la sécrétion protéique de certaines glandes : la salive est majoritairement sécrétée par les glandes submandibulaires en condition passive et par les glandes parotides en condition active ³⁹⁰. L'utilisation des Salivettes est généralement préférée par les participants ³⁷⁵ mais présente le désavantage de stimuler

la production de salive même en l'absence de mastication et de ne pas restituer l'intégralité des protéines et de la salive recueillie ^{375,390}.

Le nombre et le moment de prélèvement (i.e., temporalité journalière voire saisonnière) exercent une influence critique sur les taux évalués, dans la mesure où ces 3 biomarqueurs suivent une variation plus ou moins circadienne. Dans le cas de la sAA, si certaines études suggèrent que deux prélèvements sont nécessaires (i.e., matin et soir) pour définir la pente, d'autres recherches soulignent l'intérêt des prélèvements multiples, notamment au réveil ^{438,499}.

Concernant la sAA, les unités de mesures constituent un facteur de variabilité. La majorité des études utilisent l'activité enzymatique de la sAA (U/ml) en tant que mesure de la concentration protéique, cependant, bien que corrélées, ces deux mesures ne sont pas totalement interchangeables ³⁹⁰ et ne tiennent pas compte du flux salivaire. La considération du taux de sécrétion (U/min) conjointement à la concentration (U/ml) permettrait d'obtenir une mesure plus réaliste de l'activité du SNA ^{370,390}.

Ces aspects méthodologiques ne sont que rarement considérés : la stimulation de la salive avant ou au cours du prélèvement ainsi que la durée du prélèvement ne sont que rarement rapportés, de nombreuses études sont réalisées sur un faible nombre de prélèvements, ce qui constitue un écueil majeur au potentiel de réplication.

En résumé :

- L'**intensité de la perturbation** du sommeil modifie la réponse des biomarqueurs. Une atteinte massive (i.e., intense ou chronique) du sommeil serait nécessaire pour observer une modulation des concentrations de sAA ;
- Les répercussions d'une perturbation du sommeil sur les biomarqueurs peuvent être confondues avec les **effets du stress** ;
- Développer des **protocoles standardisés** est nécessaire pour éviter les écueils méthodologiques qui entravent l'utilisation prometteuse de marqueurs salivaire.

7. Conclusions

Suite à cette revue de littérature et aux deux études conduites dans ce chapitre, nos hypothèses ne sont que partiellement validées. La sAA semble augmenter avec la perturbation chronique du sommeil (les taux de sAA sont tendanciellement plus élevés dans la narcolepsie, dont le sommeil est de moins bonne qualité, que chez les sujets avec une hypersomnolence 2nd) et varier selon la composition du sommeil. Toutefois, aucune association n'a pu être rapportée entre sAA et somnolence ou fonctionnement attentionnel. La sAA présente une sensibilité extrême à la variabilité interindividuelle et ne semble pas refléter une perturbation aiguë du sommeil. De même, les taux d'oxalate salivaire ne reflétaient pas l'atteinte aiguë ou pathologique du sommeil. Enfin, dans le cadre de l'étude pilote, les données relatives à l'IL-6 ne permettaient pas d'étudier le lien avec le sommeil.

La sensibilité de la sAA à la perturbation massive du sommeil pourrait faire de ce biomarqueur un outil intéressant dans un contexte de diagnostic de SDE (voire de narcolepsie), avant la réalisation d'un bilan complet, dans le cas d'une pathologie du sommeil. Hors contexte pathologique, la sAA ou tout autre biomarqueur sensible aux répercussions cognitives des troubles du sommeil pourrait permettre d'évaluer les répercussions attentionnelles de la somnolence, comme c'est le cas pour l'alcool à l'aide des éthylotests ⁴³¹. Par son lien avec la NA, son pattern circadien et sa sensibilité à la pression homéostatique, la sAA semble être le biomarqueur idéal. Certains auteurs suggèrent de l'utiliser pour déterminer les moments opportuns d'administration de contre-mesures à la pression de sommeil (e.g., caféine, stimulants) ³⁶¹, ce qui pourrait être appliqué à l'intérêt d'une pause voire d'une sieste lors de la conduite.

Bien que certaines équipes aient déjà développé des outils portatifs permettant d'évaluer rapidement et facilement les biomarqueurs salivaires d'intérêt ⁵⁰⁰, les difficultés méthodologiques doivent encore être adressées et l'influence de nombreux facteurs considérée. Dans cette perspective, il paraît nécessaire de conduire à nouveau des études contrôlées en laboratoire, afin de normaliser ces mesures, et peut-être ainsi de les utiliser, en vie courante, comme biomarqueur de somnolence.

CHAPITRE 2 : MARQUEURS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES & NEUROCOGNITIFS

Préambule	156
1. Répercussions attentionnelles de la somnolence	157
1.1. Les troubles cognitifs dans la narcolepsie	157
1.2. Bases neurobiologiques du déséquilibre de la vigilance	163
1.3. Marqueurs comportementaux et EEG des troubles attentionnels	168
2. Facteurs protecteurs	174
2.1. L'intelligence comme facteur protecteur ?	174
2.2. Sommeil et intelligence	177
3. Problématiques et hypothèses	181
4. Études	182
4.1. Étude 3 : Répercussions attentionnelles de la somnolence	183
4.2. Études 4 et 5 : Profil intellectuel des enfants avec narcolepsie	197
4.3. Études 6 et 7 : Le sommeil des enfants à hautes potentialités	227
5. Discussion	254
5.1. Résultats principaux	254
5.2. Répercussions attentionnelles de la somnolence	255
5.3. L'hypothèse compensatoire	261
5.4. Liens entre sommeil et intelligence	263
6. Conclusions	267

Préambule

La narcolepsie, dont la SDE constitue le principal symptôme, représente un modèle intéressant pour évaluer les répercussions attentionnelles qui découlent de l'état de veille instable associé à la somnolence. Si des plaintes attentionnelles sont fréquentes dans cette pathologie, elles ne sont que très peu objectivées, laissant suggérer l'existence d'une compensation. Dans ce chapitre, sont abordés les répercussions attentionnelles de la somnolence, les facteurs protecteurs contre de tels retentissements ainsi que les marqueurs permettant d'en faire l'évaluation.

1. Répercussions attentionnelles de la somnolence

1.1. *Les troubles cognitifs dans la narcolepsie*

Concentration, apprentissage, maintien de l'attention, vitesse de traitement ou mémoire pour les événements récents, ... Les plaintes concernant le fonctionnement cognitif sont courantes dans la narcolepsie et ont des conséquences délétères sur le fonctionnement quotidien ^{266,268,269,501-503}. Certaines de ces plaintes ont été objectivées *via* des tâches neuropsychologiques variées ^{263,269,504} avec des résultats toutefois hétérogènes ^{501,502}.

1.1.1. Profils cognitifs

Si aucun profil cognitif n'est clairement établi dans la narcolepsie, la littérature témoigne, avec consistance, d'une atteinte des processus attentionnels et exécutifs ^{268,502}.

Chez l'adulte

De légères difficultés concernent le rappel de mots immédiat ⁵⁰⁵ et différé ²⁶⁶. Certaines études ont attribué l'atteinte de la consolidation mnésique à l'altération de l'organisation du sommeil ⁵⁰⁶⁻⁵⁰⁸. Indépendamment de ces observations, les performances de mémoire et d'apprentissage sont généralement préservées ^{273,501,504,509,510}. Ainsi, plus qu'une perturbation de la mémoire en tant que telle, l'hypovigilance, les troubles de l'humeur et les ajustements psychosociaux relatifs à la maladie ont été incriminés dans l'expression des difficultés cognitives ²⁶⁷, particulièrement mnésiques ^{266,270,271,504,510-512}.

Les difficultés attentionnelles sont hétérogènes et concernent les tâches d'attention soutenue, sélective et divisée ⁵¹¹ (et d'alerte chez les patients avec NT1 ⁵¹³). Elles affectent la capacité à maintenir l'attention dans le temps ^{271,503,510,514}, avec un effet marqué pour les tâches longues et répétitives ^{501,515,516} et des performances globalement préservées lors de tâches courtes et stimulantes ^{263,517}. Ces perturbations sont caractérisées par un ralentissement ^{263,271,518} et une variabilité des TR ^{502,515}, tandis que l'efficacité des réponses dépend du type de tâche ⁵⁰² : erreurs et omissions sont rapportées lors de tâches d'attention soutenue et de contrôle exécutif ^{268,271,514,516,517,519}.

Les capacités de raisonnement et de planification sont globalement préservées ^{501,520}. Les difficultés concernent les processus d'initiation et d'inhibition de réponse, de fluence verbale ²⁶⁶, de flexibilité, de mémoire de travail ^{269,273} et de prise de décision ^{520,521}. L'origine exécutive de ces difficultés est cependant à nuancer : le ralentissement de la vitesse de traitement pourrait expliquer la diminution des performances ⁵¹¹.

Chez l'enfant

Plusieurs observations témoignent d'une perturbation des performances scolaires^{522,523}, de difficultés attentionnelles et exécutives⁵²³⁻⁵²⁵, qui se caractérisent -comme chez l'adulte- par un allongement et une variabilité des TR, des omissions, erreurs et persévérations^{524,526}.

1.1.2. Narcolepsie et TDA-H

Troubles attentionnels dans la narcolepsie : « TDA-H like » et co-pathologie

Quel que soit l'âge, la SDE constitue le symptôme cardinal de la narcolepsie. Dans la population pédiatrique, la réponse à la somnolence peut prendre la forme d'une hyperactivité, agitation, impulsivité, distractibilité, irritabilité, agressivité ou labilité émotionnelle^{522,527} ; parfois rapportée par les enseignants comme difficultés attentionnelles, d'apprentissage ou des résultats scolaires insuffisants en regard des capacités cognitives de l'enfant^{522,527,528}. Ces manifestations, qui imitent celles du TDA-H (**Encart 6**), peuvent traduire une tentative de lutte contre la somnolence par autostimulation^{522,528}. La variabilité de cette présentation conduit parfois à une errance diagnostique et à chronicisation des difficultés scolaires, psychologiques et sociales^{283,528}. Les co-pathologies telles que les troubles oppositionnels, la dépression ou le TDA-H sont répandues chez l'enfant avec narcolepsie^{522,529-531}. Des scores pathologiques à l'échelle d'évaluation du TDA-H (i.e., ADHD-RS) sont observés dans 15 à 30% cas^{529,532}. En France, ces symptômes concernent un quart des enfants avec narcolepsie²⁸⁰ et s'associent à des répercussions sur la qualité de vie⁵³². Chez l'adulte, des symptômes de TDA-H présents dans l'enfance sont fréquemment rapportés⁵³³ : environ un tiers des adultes présente un score pathologique à l'échelle d'auto-évaluation du TDA-H⁵¹³. Tous âges confondus, la prévalence des symptômes varie de 23 à 44%⁵³⁴, la forme « inattentive » est prépondérante et ces troubles débutent généralement secondairement à la somnolence^{529,535}.

Encart 6 : Critères diagnostics du TDA-H

Le **TDA-H** est un trouble du **neuro-développement** concernant environ 5% des enfants d'âge scolaire ^{536,537}. Les symptômes peuvent s'agencer en **différentes présentations** : inattention, hyperactivité-impulsivité ou mixte ; qui peuvent évoluer au cours du temps et s'expriment **indépendamment de l'environnement** (i.e., à la maison, à l'école, au cours des activités sportives ou de loisirs). Les symptômes sont d'apparition **précoce**, sont **durables** et à l'origine d'une **altération significative du fonctionnement** social, scolaire ou professionnel.

Le diagnostic repose sur des **critères cliniques évalués à l'aide du DSM** ⁵³⁷, au moins 6 des 9 symptômes par présentation doivent être présents depuis au moins 6 mois, à un degré inadapté et non conforme au niveau de développement de l'enfant.

Les symptômes peuvent être résumés comme suit :

Inattention

- Difficulté à prêter attention aux détails, fautes d'étourderie
- Difficulté à soutenir l'attention
- Semble ne pas écouter quand on lui parle
- Ne se conforme pas aux consignes, ne parvient pas à mener à terme ses activités
- Difficultés d'organisation
- Évitement ou réalisation à contrecœur des tâches nécessitant un effort mental soutenu
- Perte fréquente des outils nécessaires au travail ou aux activités
- Distraction fréquente par des stimuli externes
- Oublis fréquents dans la vie quotidienne

Hyperactivité

- Remue, se tortille sur son siège
- Se lève dans les situations où il faut rester assis
- Court, grimpe dans des situations inappropriées (impatience motrice)
- Difficulté à se tenir tranquille
- Fréquemment sur la brèche, monté sur ressorts
- Parle souvent trop
- Laisse échapper des réponses aux questions non entièrement posées
- Difficulté à attendre son tour
- Interruption des autres / imposition de sa présence

Trouble du sommeil dans le TDA-H : Une relation bidirectionnelle

Si les troubles du sommeil, et la somnolence qui en résulte, donnent lieu à des répercussions cognitivo-comportementales qui imitent les manifestations du TDA-H, les sujets avec un TDA-H présentent également des troubles du sommeil.

Les troubles du sommeil concernent de 25 à 90% des enfants avec TDA-H ⁵³⁸⁻⁵⁴⁰ mais ne sont pas toujours objectivés ⁵⁴¹. La variabilité du sommeil inter-nuits a été incriminée dans l'hétérogénéité des troubles rapportés ^{542,543}, qui peuvent se manifester par des difficultés d'initiation (i.e., augmentation de la latence d'endormissement, résistance au coucher), de maintien du sommeil (i.e., éveils nocturnes, sommeil non réparateur), de réveil et une SDE ^{538,541,544,545}. Cette dernière se caractérise par des difficultés à maintenir le niveau de vigilance requis pour la réalisation des activités quotidiennes et par des épisodes de sommeil non-intentionnels dans des situations inappropriées ⁵⁴⁵. Évaluée *via* une latence d'endormissement diminuée ^{544,546,547} ou variable aux TILE ⁵⁴⁸, elle n'est cependant pas toujours retrouvée ^{549,550}. Une SDE a également été rapportée chez presque

la moitié des adultes avec un TDA-H et a été objectivée *via* une latence d'endormissement pathologique aux TME chez 35 % d'entre eux⁵³⁰, soulignant le chevauchement entre somnolence et troubles attentionnels⁵³³⁻⁵³⁵.

Plusieurs phénotypes de troubles du sommeil ont été décrits chez les enfants avec un TDA-H. Miano *et al.*,^{539,551,552} distinguent 5 présentations non-exclusives : narcolepsie-like, insomnie d'endormissement (ou retard de phase), troubles respiratoires en sommeil (ou SAOS), mouvements périodiques des jambes (voire syndrome des jambes sans repos) et présence d'anomalies épileptiformes intercritiques (voire de certaines épilepsies). Ces présentations sont associées à une modulation du niveau d'éveil, possèdent des marqueurs EEG caractéristiques et répondent à stratégies thérapeutiques spécifiques (**Figure 31**).

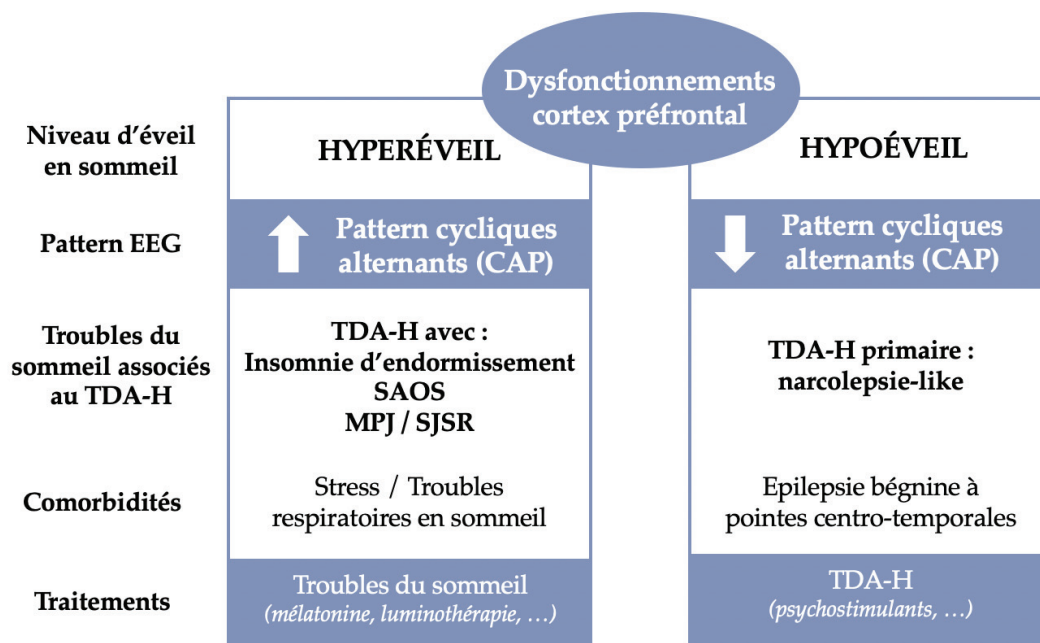


Figure 31. Phénotypes des troubles du sommeil dans le TDA-H. D'après le modèle de Miano *et al.*,^{539,551,552} les troubles du sommeil observés dans le TDA-H résultent de dysfonctionnements du cortex préfrontal. Ces troubles peuvent s'associer à un hyperéveil cortical en sommeil, comme c'est le cas de l'insomnie d'endormissement, du syndrome d'apnées obstructive (SAOS) ou des mouvements périodiques des jambes (MPJ) voire du syndrome des jambes sans repos (SJSR). Cet hyperéveil peut être observé à l'EEG via une augmentation de la proportion de patterns cycliques alternants (CAP) en SL. Dans ce contexte, les traitements visent les troubles du sommeil en première intention. Les dysfonctionnements du cortex préfrontal peuvent également engendrer un hypoéveil cortical, comme c'est le cas dans le TDA-H primaire, associé au trouble du sommeil narcolepsie-like. Cet hypoéveil se caractérise par une diminution de la proportion de CAP en SL et doit être pris en charge par le biais de traitements du TDA-H (e.g., psychostimulants).

Le trouble narcolepsie-like correspond à la forme « primaire » du TDA-H (i.e., sans autre trouble du sommeil) et se caractérise par un hypoéveil cortical, qui peut être mis en évidence à l'EEG par une réduction de la proportion des patterns cycliques alternants (CAP)[†] en SL -aussi retrouvé chez les sujets avec narcolepsie-⁵⁵²⁻⁵⁵⁵. Dans ce sous-type, l'hyperactivité motrice et l'impulsivité sont interprétées comme une tentative de lutte contre la somnolence^{522,528,544,551,556}. Les enfants avec le trouble narcolepsie-like présentent également des atteintes neuropsychologiques spécifiques telles qu'une tendance à l'impulsivité et un ralentissement de la vitesse de traitement⁵³⁹. Ce phénotype peut être rapproché d'un sous-type de NT2^{545,557}.

L'une des explications au recouvrement entre narcolepsie et TDA-H, repose sur la perturbation du sommeil⁵³⁴, dont découle la somnolence et les répercussions cognitivo-comportementales (i.e., inattention, hyperactivité-impulsivité). Une hypothèse alternative repose sur le dysfonctionnement des mécanismes de régulation des états de vigilance, à l'origine de la SDE et des symptômes du TDA-H⁵³⁵. Les troubles attentionnels peuvent ainsi apparaître en association avec la narcolepsie, par le biais d'une relation cause-conséquence ou par celui de mécanismes pathophysiologiques partagés, qu'il reste à définir.

1.1.3. Un modèle d'instabilité de la vigilance

Sont présentées ci-après les répercussions cognitivo-comportementales liées à un état de vigilance instable, dans la narcolepsie, le TDA-H et la privation de sommeil.

Hypothèse compensatoire dans la narcolepsie

Dans la narcolepsie, l'altération des mécanismes de régulation des états de vigilance engendre des fluctuations du niveau d'éveil, interférant avec l'intégrité et la continuité des processus cognitifs, à l'origine d'une atteinte sporadique des performances^{263,503,556}. Si ces dernières peuvent être préservées en condition de vigilance optimale²⁷⁰, les patients présentent généralement des troubles attentionnels et exécutifs dans des tâches nécessitant de hauts niveaux d'inhibition ou d'organisation^{266,269,271,272,511,520}. Ces difficultés traduisent un déficit de contrôle exécutif attentionnel^{268,272,273}, lié à la réduction des ressources cognitives disponibles, déjà allouées au maintien et à la stabilisation de la vigilance. Dans cette perspective, les tâches courtes ou stimulantes peuvent donner

[†] Pattern électrophysiologique typique du SL, les patterns cycliques alternants (CAP) constituent un marqueur de l'instabilité du sommeil⁷⁹³. Caractérisés par une modification brusque de l'EEG, ils se composent d'une succession de cycles incluant une phase d'activation cérébrale (phase A) interrompant transitoirement (<60s) l'activité de fond (phase B) qui réapparaît ensuite sur une durée équivalente. La phase A se divise en 3 sous-types : EEG d'aspect synchrone prédominant (A1), EEG d'aspect asynchrone (A3) et combinaison entre les deux (A2).

lieu à de bonnes performances ⁵⁰⁴, tandis que les tâches longues, monotones ou complexes sont perturbées, du fait de la sur-sollicitation des ressources cognitives. En faveur de cette hypothèse compensatoire, l'étude des PE chez les patients avec NT1 témoigne d'une atteinte des composantes tardives (i.e., N2, P3) et d'une préservation des composantes précoces (i.e., N1, P1), suggérant que le ralentissement global observé dans la narcolepsie n'est pas lié au traitement perceptif mais à une mauvaise attribution des ressources attentionnelles ^{273,512,558}. De même, l'hypermétabolisme de nombreuses régions cérébrales, qui corrèle avec les performances d'attention soutenue pourrait être le reflet de ce sur-engagement cognitif ^{273,524}.

Théorie de l'hypoéveil dans le TDA-H

L'hypothèse d'un état de vigilance insatisfaisant à l'origine de certaines manifestations du TDA-H a été proposée par Satterfield *et al.*, ⁵⁵⁹ et reprise par Weinberg & Harper ⁵⁶⁰, qui suggéraient que les relations entre TDA-H et troubles du sommeil reposaient sur l'hypovigilance ^{556,560,561}. Cette hypothèse est supportée par une somnolence augmentée, une conductance électrodermale diminuée et un hypoéveil cortical à l'EEG chez les sujets avec un TDA-H ^{539,551,552,562,563}. Ce niveau d'éveil diminué et instable a été confirmé *via* l'algorithme VIGALL ^{339,564} et serait à l'origine des déficits cognitifs (e.g., attention soutenue) et du syndrome d'auto-stabilisation (e.g., hyperactivité, impulsivité, volubilité), observés dans cette pathologie (**Figure 32**) ³³⁸. Selon cette hypothèse, les manifestations d'hyperactivité-impulsivité représentent, comme dans la narcolepsie, une méthode d'autostimulation pour lutter contre la somnolence ^{533,556}.

Par rapport à la privation de sommeil ?

Chez les sujets en privation de sommeil (voire chez une personne fatiguée, en fin de journée), l'instabilité de la vigilance donne lieu à une variabilité des performances ainsi qu'à des tentatives d'auto-stabilisation (cf., section 2.2.2). Chez l'enfant en restriction de sommeil, les troubles attentionnels apparaissent particulièrement pour les tâches impliquant des processus cognitifs de haut niveau (i.e., compensation pour les tâches simples) ⁵⁶⁵⁻⁵⁶⁹ et s'associent à des comportements d'auto-stabilisation (e.g., hyperactivité) ⁵⁶⁵. Enfin, la diminution des performances avec le temps passé sur la

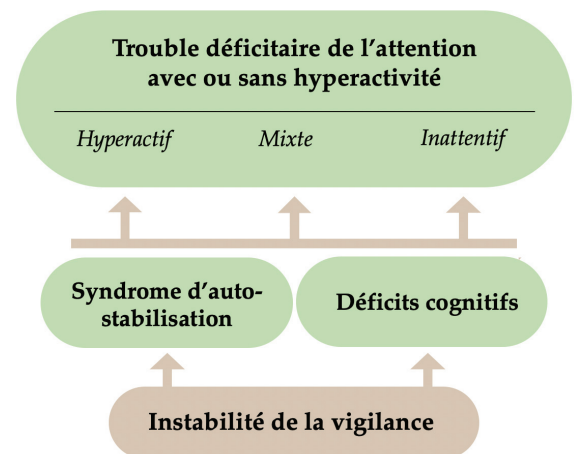


Figure 32. Relation entre l'instabilité de la vigilance et les symptômes du TDA-H. Figure adaptée de Arns et Kenemans, 2014 ³³⁸.

tâche (majoré pour celles qui nécessitent de maintenir l'attention en continu) reflète l'instabilité accrue de l'état d'éveil et l'effort croissant du sujet pour rester éveillé ⁵¹⁶.

Ainsi, lorsque le sommeil est perturbé, les performances des sujets sains peuvent s'apparenter -dans une certaine mesure- à celles des sujets avec TDA-H ⁵⁷⁰ ou narcolepsie. Bien que certaines études suggèrent un impact différencié de la somnolence en conditions physiologiques et pathologiques, avec notamment des difficultés plus marquées (i.e., TR plus lents et manquements attentionnels majorés) chez les sujets avec narcolepsie comparativement à des sujets avec une insuffisance chronique de sommeil ^{353,571} ; le modèle pathologique de la narcolepsie semble pertinent pour l'évaluation de la somnolence et de ses répercussions ⁵⁷⁰.

En résumé :

- Les patients avec narcolepsie présentent fréquemment des **troubles attentionnels et exécutifs** qui se manifestent généralement par un **allongement et une variabilité des TR** ;
- Une **relation réciproque** existe entre **narcolepsie et TDA-H** : l'atteinte de la **vigilance** conduit à des mécanismes compensatoires à l'origine de manifestations cognitivo-comportementales partagées ;
- Les difficultés attentionnelles des patients avec narcolepsie sont assimilables, bien que plus sévères, à celles qui résultent de la **privation de sommeil**.

1.2. Bases neurobiologiques du déséquilibre de la vigilance

Inattention, impulsivité, hyperactivité et SDE peuvent résulter de dysfonctionnements similaires relatifs à certains systèmes impliqués dans la régulation des états de vigilance ^{570,572}, suggérant le partage de caractéristiques pathophysiologiques entre narcolepsie et TDA-H. Sont présenté ci-après les dysfonctionnements supposés conduire aux troubles attentionnels dans ces deux pathologies.

1.2.1. Centres cérébraux impliqués dans le fonctionnement attentionnel

Les modélisations des systèmes impliqués le fonctionnement attentionnel et exécutif sont nombreuses et évolutives. Le modèle de Posner & Petersen ^{573,574} a donné lieu à de multiples raffinements et constitue, encore à ce jour, un pilier de la recherche sur le système attentionnel humain. Il implique 3 grandes composantes : alerte (i.e., modulant le niveau de vigilance physiologique), orientation attentionnelle (i.e., contribuant à la sélection d'information) et contrôle exécutif (i.e., participant à la

régulation des traitements nécessaires à une tâche donnée). Leurs corrélats anatomiques ont été secondairement modélisés (Figure 33).

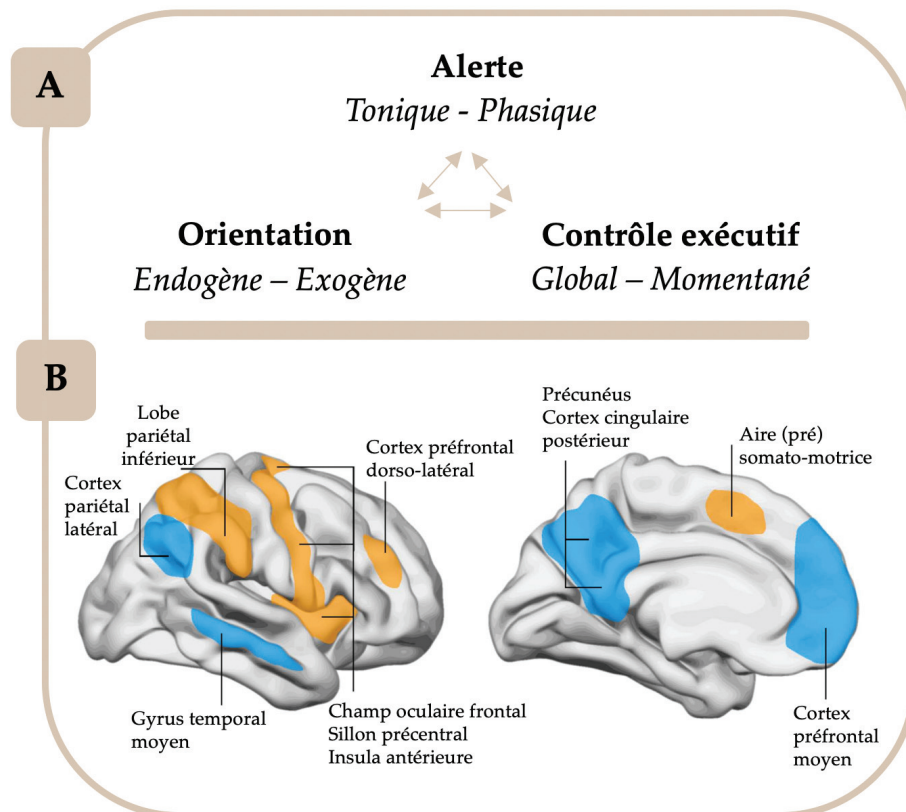


Figure 33. Modélisation du système attentionnel humain. Différentes composantes du modèle de Posner & Petersen ^{573,574} (Panel A) : le système d'alerte est impliqué dans la régulation du niveau de vigilance phasique et tonique, le système d'orientation contribue à la sélection (endogène ou exogène) de l'information et le système de contrôle attentionnel exécutif rend possible le maintien de l'attention tout au long de la tâche et moment-par-moment. Corrélats neuro-anatomiques (Panel B) en coupe latérale (gauche) et sagittale (droite) : le réseau « task-positive » (orange) regroupe le lobe pariétal inférieur, le champ oculaire frontal, le sillon précentral, l'insula antérieure, l'aire motrice et pré-motrice ainsi que le cortex préfrontal dorso-latéral ; le réseau « task-negative » ou réseau du mode par défaut (bleu) regroupe le cortex pariétal latéral, le gyrus temporal moyen, le précunéus, le cortex cingulaire postérieur et le cortex préfrontal moyen. Figure adaptée de Aboitiz *et al.*, (2014) ⁵⁷⁹.

Le système d'orientation peut être scindé en deux réseaux fronto-pariétaux interdépendants ⁵⁷⁵ : un réseau dorsal impliqué dans l'orientation attentionnelle (i.e., attention endogène, « volontaire », régulée par des processus top-down) et un réseau ventral impliqué dans la détection de stimuli saillants et inattendus mais pertinents, à l'origine d'une réorientation attentionnelle (i.e., attention exogène, « involontaire », régulée par des processus bottom-up) ^{575,576}. Le réseau dorsal se compose de régions du cortex frontal (i.e., champs oculomoteur frontal) et du cortex pariétal (i.e., régions situées niveau du sillon intra-pariétal, notamment le lobe pariétal supérieur) ; tandis que le réseau ventral, avec une large latéralisation hémisphérique droite, implique des régions ventrales du cortex frontal inférieur (i.e., gyrus frontal

moyen, inférieur, opercule frontale et insula antérieure) et des régions situées au niveau de la jonction temporo-pariétale (i.e., secteur postérieur du sillon et du gyrus temporal supérieur, gyrus supramarginal ventral)^{575,576}. Lors de la réorientation attentionnelle, le réseau ventral s'active transitoirement, parallèlement au réseau dorsal. Ces réseaux se chevauchent principalement au niveau préfrontal latéral^{575,576}.

Le système de contrôle exécutif peut, lui aussi, être divisé en 2 composantes : le maintien de l'attention tout au long de la tâche dépendrait de l'activation du système cingulo-operculaire, tandis que le contrôle attentionnel lié à la réponse (i.e., moment-par-moment) serait sous la dépendance du système de contrôle fronto-pariétal (dont les régions se chevauchent largement avec le système d'orientation)⁵⁷⁴. Ces deux systèmes (i.e., orientation et contrôle exécutif) sont activés lors de tâches cognitives et généralement regroupés sous le terme de réseau « task positive » (i.e., ou réseau « anti-corrélé ») par opposition au réseau « task negative » (i.e., réseau du mode par défaut), désactivé lors de tâches cognitives⁵⁷⁷ (cf. section 2.2.3) (Figure 33).

Le système d'alerte, comprenant les structures impliquées dans la régulation des états de vigilance, possède une influence (réciproque) sur les deux autres systèmes, qui interagissent ; suggérant que l'état (et la qualité) de la vigilance d'un individu influence directement les capacités attentionnelles à un instant T^{573,574}. Dans cette perspective, un hypo- ou hyperéveil conduit à une perturbation des performances attentionnelles⁵⁷⁸. Ce système peut également être divisé en deux sous-systèmes : tonique et phasique⁵⁷⁴. Le premier correspond à l'état d'éveil « basal » qui varie au cours de la journée (cf., section 2.2.1), tandis que le second réfère à une modulation transitoire du niveau d'éveil. Cette sous-division a notamment été théorisée à partir de l'implication du système noradrénergique et de l'activité du LC⁵⁷⁸.

D'après ce modèle et ses diverses élaborations, l'efficacité du fonctionnement attentionnel dépend de l'état de vigilance, permettant à la fois, l'activation optimale des régions attentionnelles et exécutives nécessaires à la réalisation de la tâche, et la diminution de l'activité dans les régions non pertinentes pour la tâche en cours.

1.2.2. Quand les systèmes dysfonctionnent

Des interactions dérégulées et/ou un fonctionnement aberrant au sein de ces réseaux ont été rapportés dans le TDA-H et la narcolepsie⁵⁷⁹⁻⁵⁸¹.

Les études en imagerie témoignent d'une perturbation de l'activité dans les régions préfrontales, pariétales et cingulaires antérieures (i.e., réseau de l'orientation et du contrôle attentionnel exécutif) chez les sujets avec un TDA-H^{580,581}, en concordance avec

les études en imagerie structurelle témoignant des diverses altérations du cortex préfrontal et du striatum ⁵⁸². À ces dérégulations de l'activité dans le réseau « task positive », s'associent des atteintes du réseau « task negative ». De façon générale, le réseau fronto-pariétal et attentionnel ventral présentent une hypoactivation, tandis que le réseau par-défaut présente une hyperactivation (ou une moindre désactivation), à l'origine d'une majoration des épisodes de vagabondage de l'esprit, parasitant ainsi les performances ^{579,581}. Une hyperactivation a également été retrouvée au niveau somato-moteur et visuel, suggérant une tentative de compensation ⁵⁸¹. Une modulation de la connectivité fonctionnelle dans et entre les réseaux « task negative » et « task positive » (i.e., fronto-pariétal, attentionnel ventral et dorsal ou de « saillance », selon les nomenclatures) a également été rapportée ^{583,584}.

Chez les sujets avec narcolepsie, une réduction de l'activation au niveau préfrontal a été rapportée ^{585,586}, parallèlement à un hypométabolisme frontal, associé à davantage d'omissions au cours d'une tâche d'attention soutenue ⁵²⁴. Un hypermétabolisme a également été mis en évidence dans de nombreuses régions (i.e., régions hippocampique et para-hippocampique, amygdale, gyrus fusiforme, lobe pariétal inférieur, lobe temporal supérieur gauche, striatum, thalamus, hypothalamus droit et pont) chez les patients avec NT1, témoignant d'une potentielle compensation ⁵²⁴. Bien qu'ils ne soient pas toujours répliqués ⁵⁸⁶, ces résultats concordent avec l'augmentation de l'activation au niveau cingulaire antérieur ⁵⁸⁷ et avec les activations diffuses du réseau exécutif (i.e., préfrontal latéral, pariétal postérieur et cingulaire antérieur) rapportées en IRMf au cours d'une tâche de mémoire de travail ⁵⁸⁵. Il est admis que les régions cérébrales dont la réponse augmente après une privation de sommeil (ou chez les patients avec hypersomnolence) sont impliquées dans le contrôle attentionnel ⁵⁸⁷.

Une altération du fonctionnement du réseau par défaut a été récemment confirmée chez les enfants et jeunes adultes avec narcolepsie, caractérisée par une augmentation de la désactivation au cours d'une tâche de mémoire de travail, soit un effort plus important pour « faire taire » le réseau par défaut et maintenir l'attention sur toute la durée de l'épreuve ⁵⁸⁸. Des altérations de la connectivité fonctionnelle entre le réseau par défaut et le gyrus cingulaire ⁵⁸⁹ et au sein des réseaux exécutifs et de saillance ont également été soulignées ⁵⁹⁰. Comme dans le TDA-H, l'augmentation de la connectivité fonctionnelle dans le cortex visuel suggère le recrutement compensatoire de cette région pour maintenir l'éveil ⁵⁸⁹.

1.2.3. Atteinte des systèmes de régulation de la vigilance

Implication de l'hypocrétine

Le système HCRT contribue au maintien et à la stabilisation de la vigilance (cf., section 1.2.3). Du fait de ses interactions avec d'autres systèmes de neurotransmetteurs ^{42,591}, l'atteinte du système HCRT peut conduire à leur dysfonctionnement et ainsi, à la somnolence et aux troubles cognitivo-comportementaux ²⁶⁶.

L'origine de l'atteinte cognitive dans la narcolepsie n'est pas établie et a été attribuée à la pathophysiologie (i.e., atteinte du système HCRT), à la perturbation du sommeil et la somnolence qui en résultent, aux symptômes dépressif ou au « fardeau de la maladie » ^{268,522,592}. Certaines études suggèrent que les répercussions cognitives font suite à la perturbation du fonctionnement du cortex préfrontal ⁵¹², sous l'effet du dysfonctionnement du système HCRT ⁵²⁴. D'autres, soulignent l'influence de la diminution de l'éveil cortical (marquée par la diminution du taux de CAP au cours du SL, particulièrement A1), également liée à l'atteinte du système HCRT, à l'origine d'une perturbation du sommeil et aux répercussions cognitives ⁵⁵⁵. Afin d'établir le rôle du système HCRT, certaines études ont comparé les performances des patients avec NT1 et NT2. Les premiers sont généralement plus impactés ⁵¹³ et présentent davantage d'anomalies fonctionnelles, notamment un hypométabolisme plus important dans les régions frontales, qui corrèle avec la diminution des performances d'attention soutenue ⁵⁹³. Cependant, le faible nombre d'études comparant ces deux populations ne permet pas de tirer de conclusion quant au rôle direct ou indirect du système HCRT sur les performances cognitives dans la narcolepsie.

La perturbation du système hypocrétinergique pourrait être un point commun entre narcolepsie et TDA-H ⁵⁸². L'état d'hypoéveil présenté par un sous-groupe de patients avec un TDA-H a conduit certains auteurs à suggérer un dysfonctionnement du système HCRT dans cette pathologie. Cette hypothèse est renforcée par la présence d'autres symptômes (e.g., compulsions alimentaires, dérégulation de la sensibilité à la récompense) impliquant le système HCRT ⁵⁹⁴. Une hypoactivation des neurones HCRT au niveau dorso-médial de l'hypothalamus (i.e., impliqués dans la stabilisation de l'éveil) et une hyperactivation de ceux situés dans l'hypothalamus latéral (i.e., impliqués dans le traitement de la récompense) sous-tendraient les symptômes du TDA-H ⁵⁹⁴. En faveur de cette hypothèse, une étude récente témoigne d'une diminution des taux d'HCRT dans le sérum des enfants avec TDA-H n'ayant jamais bénéficié d'un traitement, comparativement à des contrôles ⁵⁹⁵.

Implication des catécholamines

Dès la fin des années 1980, le TDA-H a été associé à une dérégulation de l'activité du système catécholaminergique⁵⁹⁶, particulièrement des systèmes à dopamine et NA^{597,598}. Cette dérégulation peut conduire à une modulation de l'activation des réseaux « task positive » et « task negative », et ainsi, à une perte de la balance entre les deux systèmes, indispensable à l'efficacité attentionnelle⁵⁷⁹. Dans la mesure où un niveau optimal de NA et de dopamine est nécessaire au bon fonctionnement cognitif^{578,580,598}, la perturbation de ces systèmes pourrait conduire à la pathophysiologie du TDA-H⁵⁸².

Bien que les mécanismes qui sous-tendent les relations entre narcolepsie et TDA-H doivent encore être précisés, la perturbation des systèmes impliqués dans la régulation de la vigilance pourrait expliquer les difficultés attentionnelles et de sommeil d'un sous-groupe de sujets avec TDA-H⁵⁸². Dans la mesure où ces répercussions ont été abondamment étudiées dans le TDA-H par le biais de différents marqueurs EEG et comportementaux, il paraît pertinent d'en étudier l'intérêt pour l'évaluation des troubles attentionnels dans la narcolepsie.

En résumé :

- L'**instabilité de la vigilance**, liée à la variabilité de la libération phasique et tonique des neurotransmetteurs impliqués dans l'éveil, conduit au **déséquilibre de la balance activation / désactivation** des réseaux qui sous-tendent le fonctionnement attentionnel et peut conduire à l'expression de la symptomatologie du TDA-H ;
- Narcolepsie et TDA-H présentent des **concordances pathophysiologiques** qui s'accompagnent de **répercussions cognitives** similaires ;
- Ces deux troubles constituent des **modèles pathologiques** pour l'évaluation des **répercussions attentionnelles de la somnolence**.

1.3. Marqueurs comportementaux et EEG des troubles attentionnels

La somnolence peut être mise en évidence à l'aide de mesures comportementales (i.e., répercussions attentionnelles) et EEG (i.e., témoins de l'hypoéveil cortical). Sont présentés ci-dessous les marqueurs étudiés dans le cadre de cette thèse.

1.3.1. Des marqueurs comportementaux : BLAST

La difficulté à mettre en évidence les répercussions attentionnelles dans la narcolepsie, peut tenir aux outils utilisés pour les évaluer. Au niveau comportemental, l'instabilité

de la vigilance se caractérise par de brefs manquements attentionnels, qui peuvent prendre la forme d'une impulsivité ou de difficultés à maintenir le focus. La majorité des tests disponibles ne permet pas d'évaluer les fluctuations brèves de la vigilance. Le test d'attention soutenue BLAST (Bron-Lyon Attention Stability Test), développé dans l'objectif de mesurer l'impact de micro-sources de distraction endogènes sur la concentration, pourrait permettre de pallier ces limites.

Généralités

Le BLAST est un test informatisé court permettant d'évaluer, seconde par seconde, la capacité des sujets à « rester sur la tâche » (i.e., à appliquer sélectivement et de manière répétée les processus cognitifs pertinents)⁵⁹⁹. Cette capacité requiert un investissement attentionnel continu et focalisé sur une durée reflétant celle d'un grand nombre de tâches de la vie quotidienne (e.g., écouter une explication, lire une ou deux pages d'un livre, rester concentré sur la résolution d'un problème arithmétique)⁶⁰⁰.

Ce test consiste à trouver une lettre cible parmi un ensemble de 4 lettres, de manière répétée (i.e., une nouvelle cible à chaque essai) pendant 2 à 3 minutes, avec une résolution temporelle de l'ordre d'1 seconde. Plus de 6000 individus sains âgés de 8 à 70 ans ont participé à la validation des différentes versions de cette épreuve (les données normatives stratifiées pour l'âge sont accessibles dans l'article princeps⁵⁹⁹).

Processus cognitifs et réseau cérébral

À chaque essai, cette tâche met en jeu différents processus cognitifs : encodage de la cible et maintien en mémoire de travail, recherche visuelle et réponse motrice (Figure 34). Le réseau cortical[§] sollicité au cours du BLAST a été cartographié en sEEG chez 30 sujets avec une épilepsie pharmaco-résistante⁵⁹⁹. Le BLAST implique une activation du réseau attentionnel dorsal⁵⁷⁵ (i.e., orientation attentionnelle) et du réseau de contrôle exécutif, parallèlement à la désactivation des régions du réseau par défaut. Plus précisément, la présentation de la cible conduit à l'activation transitoire des aires visuelles primaires, suivie par une augmentation de l'activité au niveau du gyrus

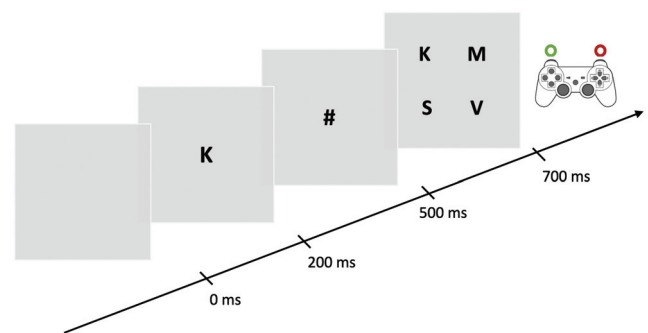


Figure 34. Représentation d'un essai du BLAST. La lettre cible, présentée pendant 200 ms, est suivie par un masque, pendant 300 ms, puis par la présentation des 4 lettres. L'essai suivant débute après 800 ms en cas de réponse correcte, 4800 ms en cas de réponse incorrecte (i.e. pénalité de 4 secondes) et 3800 ms en cas d'absence de réponse.

[§] Les régions sous-corticales n'ont pas été étudiées.

temporal inférieur gauche (i.e., aire de la forme visuelle du mot), qui se maintient tout au long de l'essai. En cas de répétition subvocale (i.e., stratégie pour maintenir la lettre en mémoire de travail), une activation apparaît au niveau de la partie ventrale gauche du cortex pré-moteur, en synergie avec l'activation d'une partie du sillon et du gyrus précentral droit et gauche. L'activation dans le réseau attentionnel dorsal, incluant le cortex préfrontal dorso-latéral droit et gauche (i.e., particulièrement au niveau du sillon frontal inférieur), le sillon intra-pariétal gauche et droit et l'opercule frontale droite, est impliquée dans la facilitation du maintien en mémoire de la cible et l'orientation de l'attention lors de la recherche visuelle. Le cortex préfrontal dorso-latéral jouerait également un rôle d'orchestration des processus d'encodage, de recherche visuelle et de décision précédant la réponse. Enfin, une augmentation de l'activité, au fur et à mesure de la tâche, dans une région à l'interface de l'aire pré-motrice supplémentaire et de la partie dorsale du gyrus cingulaire antérieur (i.e., contrôle exécutif) permettrait de maintenir l'attention sur la tâche. La réponse manuelle est, en définitive, produite *via* l'activation des régions motrices et pré-motrices. Ce pattern d'activation s'associe à la désactivation des régions du réseau par défaut (i.e., jonction temporo-pariétale, cortex cingulaire postérieur, cortex préfrontal médial et ventro-latéral et cortex temporal latéral) du fait de l'investissement actif dans la tâche. Une tentative de réactivation très brève de ce réseau survient entre chaque essai. La bonne performance au BLAST est donc dépendante de la victoire du réseau attentionnel sur celui du mode par défaut, à chaque seconde.

La somnolence pourrait désorganiser cette compétition, du fait du sur-engagement cognitif pour maintenir et stabiliser la vigilance, favorisant la réactivation intermittente du réseau par défaut, ou la moindre activation du réseau attentionnel, conduisant à la perturbation de la stabilité attentionnelle.

BLAST vs paradigmes classiques

Les tâches neuropsychologiques traditionnelles sont adaptées pour évaluer les dérives attentionnelles lentes et durables. Les brefs manquements attentionnels, de l'ordre de quelques secondes, peuvent passer inaperçus, particulièrement dans les tâches où seul un sous-type de stimulation nécessite une réponse attentive telles que le CPT ou le SART (i.e., « Continuous Performance Test » et « Sustained Attention Response Task »). Ces paradigmes impliquent l'automatisation de la réponse à une cible fréquente et une production différente lors d'un stimulus rare ; or, les brefs manquements attentionnels n'impactent que peu les processus automatisés ⁵⁹⁹. En ce

sens, seule une tâche impliquant le système attentionnel exécutif en continu permet de repérer les brèves fluctuations de l'attention.

De plus, les tâches d'attention soutenue sont généralement longues et mal tolérées par les enfants. Les performances au BLAST sur une version longue (i.e., 10 minutes) corrèlent avec celles de versions plus courtes, suggérant qu'il est possible de mesurer la stabilité de l'attention en 2 minutes ⁵⁹⁹.

Enfin, les paradigmes classiques évaluent généralement le fonctionnement attentionnel sur l'intégralité de la tâche par le biais des TR moyen et du pourcentage d'erreurs. Des approches plus récentes utilisent également la variabilité globale des TR (i.e., variabilité intra-individuelle) comme mesure de l'instabilité attentionnelle, notamment dans l'évaluation et le suivi du TDA-H ^{601,602}. Cependant, cette dernière ne permet pas de capturer la dynamique attentionnelle à chaque instant (i.e., un participant alternant entre des périodes de concentration et de distractibilité peut présenter une mesure de variabilité similaire à un participant moyennement concentré tout au long de la tâche) ⁵⁹⁹. De plus, aucune de ces mesures conventionnelles ne rend compte, à elle-seule, du fait qu'une bonne concentration se traduit généralement par une tendance à réagir rapidement, avec moins d'erreurs et une performance plus homogène dans le temps ⁶⁰⁰. Le BLAST possède 2 mesures composites permettant de tenir compte de ces différents aspects.

Mesures composites : BLAST-Stabilité et BLAST-Intensité

Comme dans les tâches classiques, les capacités attentionnelles sont évaluées *via* les TR et le pourcentage d'erreurs (i.e., omissions et fausses alarmes). L'évaluation de la dynamique attentionnelle au cours du temps est rendue possible par le calcul de deux mesures, calculées à partir des TR et de l'efficacité des réponses. Ces mesures rendent compte des fluctuations spontanées de l'attention tout au long de la tâche en mesurant le nombre, la durée et la stabilité locale des épisodes où l'attention est optimale. Leur représentation graphique (**Figure 35**) permet de distinguer des profils de réponse et de calculer les valeurs des indices. Pour le calcul détaillé des mesures, voir ⁵⁹⁹.

BLAST-Intensité correspond à la capacité du sujet à répondre de façon rapide et précise (i.e., en tant que reflet d'une forte concentration) : plus les TR et les erreurs sont faibles et plus le score est élevé. Cet indice correspond au pourcentage cumulé de séries de 5 essais corrects consécutifs dont le TR se situe sous un seuil diminuant progressivement (de 1500 à 300 ms).

BLAST-Stabilité correspond à la capacité du sujet à répondre de façon correcte et régulière (i.e., en tenant compte de la vitesse intrinsèque du sujet) : plus les erreurs sont faibles et les TR stables, plus le score est élevé. Cet indice correspond au pourcentage cumulé de séries de 5 essais corrects consécutifs pour lesquels le score d'instabilité (i.e., la déviation du TR à l'essai par rapport au TR médian) se trouve en dessous d'un seuil critique.

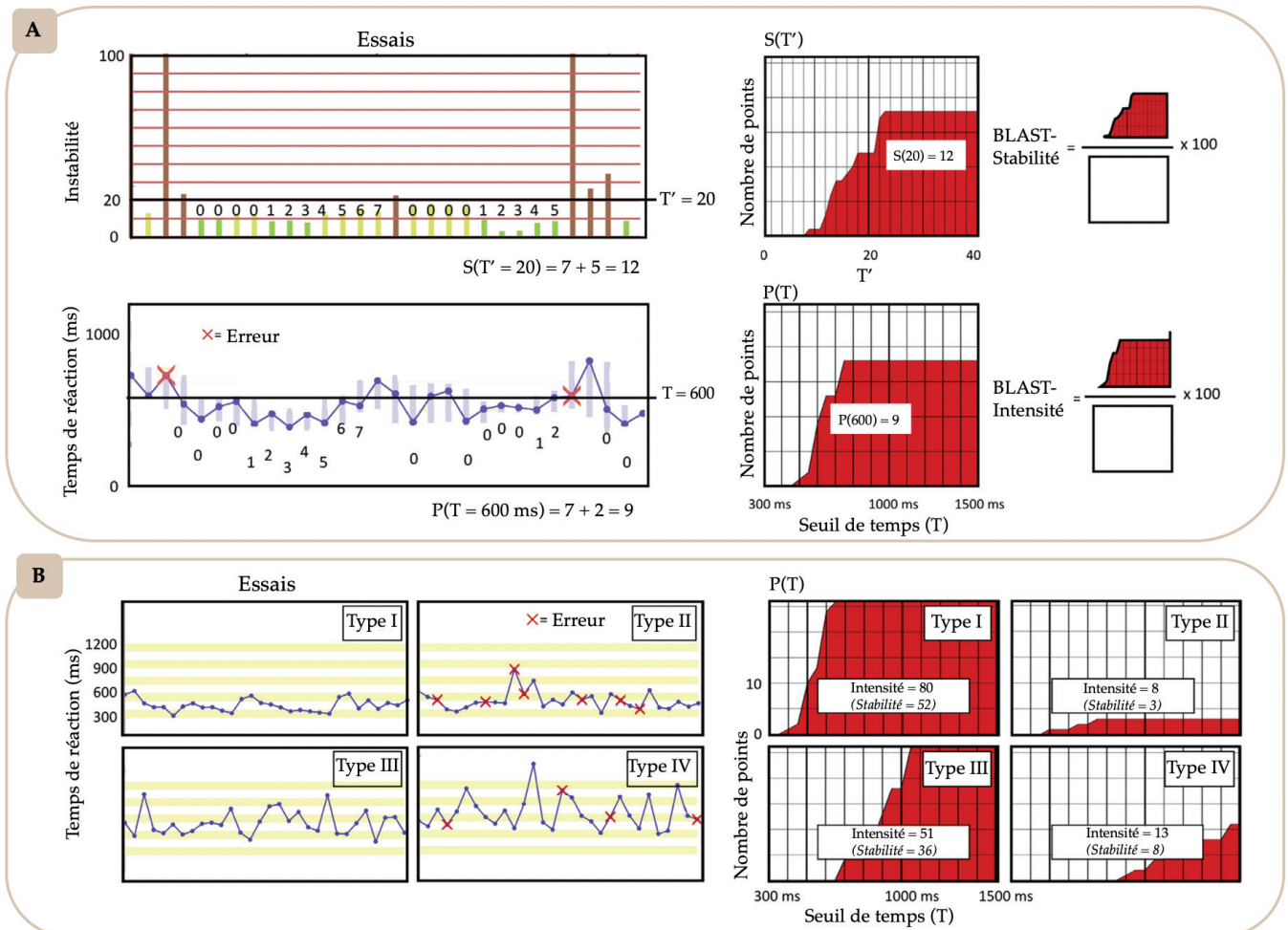


Figure 35. Indices et profils de réponse au BLAST. Panel A : méthode d'obtention des indices BLAST-Stabilité (haut) et BLAST-Intensité (bas), calculés à partir de l'aire sous la courbe (rouge) divisée par l'aire maximale théorique (blanc) (i.e., le score maximal). Pour BLAST-Stabilité, l'aire sous la courbe (i.e., $S(T')$) est calculée à partir de l'instabilité (S) de chaque temps de réaction (TR) normalisé (i.e., TR exprimé en pourcentage du TR médian). S est représenté sous forme de barre verticale (vert <10, jaune <20 ou rouge ; les erreurs comptent comme $S = 40$). $S(T')$ correspond au nombre de points pour chaque série de > 4 essais valides, calculé pour chaque seuil T' compris entre 0 et 40. Dans le panel A, en haut à gauche, est représenté un exemple de calcul pour $T' = 20$. Pour BLAST-Intensité, l'aire sous la courbe (i.e., $P(T)$) est calculée à partir du TR sous un seuil de temps (T). $P(T)$ correspond au nombre de de points pour chaque série >4 essais valides, calculé pour chaque seuil T compris entre 300 et 1500 ms. Dans le panel A, en bas à gauche, est représenté un exemple de calcul pour $T = 600$ ms. Panel B : Représentation graphique d'exemple de profils attentionnels au BLAST. TR et erreurs (gauche) et $P(T)$ (droite, i.e., BLAST-Intensité) pour 4 types de profils. Type I : rapide et concentré ; Type II : impulsif (i.e., rapide mais avec de nombreuses erreurs) ; Type III : méticuleux (i.e., privilégiant la précision à la vitesse) ; et Type IV : inattentif lent (i.e., lent et nombreuses erreurs). Les scores BLAST-Stabilité sont donnés à titre indicatif mais ne sont pas représentés. Figure adaptée de Petton et al., (2019) ⁹⁹.

BLAST et TDA-H

Les mesures du BLAST possèdent une bonne corrélation avec la vitesse de traitement de l'information, évaluée *via* le subtest « Code » de l'échelle d'Intelligence de Wechsler (voir [ci-dessous](#)), ainsi qu'une forte sensibilité à la composante « inattention » de l'ADHD-RS⁵⁹⁹. Enfin, des enfants présentant un TDA-H avec ou sans épilepsie (avec un cursus scolaire ordinaire) ont réalisé la version simplifiée BLAST-Couleur et présentaient une atteinte de la stabilité attentionnelle comparativement à des enfants au développement normo-typique. Les mesures composites du BLAST (i.e., BLAST-Stabilité et BLAST-Intensité) permettaient de mettre en évidence des difficultés qui n'étaient pas capturées par les mesures classiques (i.e., RT, pourcentage d'erreurs)⁶⁰⁰.

1.3.2. Des marqueurs EEG

Au cours des dernières décennies, l'étude de l'activité physiologique a conduit au développement de plusieurs méthodes, permettant de déterminer des activités cérébrales caractéristiques dans diverses pathologies ou situations.

Ralentissement de l'EEG

La somnolence peut être objectivement évaluée *via* le ralentissement de l'EEG de veille (e.g., augmentation de l'activité thêta) (cf., section [2.3.2](#)). Dans la population pédiatrique, l'excès d'activités lentes et/ou la diminution des rythmes rapides dans les régions fronto-centrales au repos, constitue la signature EEG du TDA-H^{545,603-605}. Cette spécificité EEG, a été associée à un état d'hypoéveil cortical⁶⁰⁴, à la somnolence⁵⁴⁵, et se retrouve également au cours de la transition vers le sommeil ou des épisodes de « rêverie diurne » (i.e., vagabondage de l'esprit)^{606,607}. Ce pattern EEG peut être modélisé à l'aide du ratio thêta/bêta (RTB)⁶⁰⁸.

Ratio thêta / beta (RTB)

Chez l'enfant avec TDA-H, le RTB est généralement plus élevé que chez les enfants tout-venants^{563,604}, conduisant la FDA (US Food and Drug Administration) à approuver, en 2013, l'utilisation du RTB mesuré en Cz comme biomarqueur du TDA-H dans la population pédiatrique⁶⁰⁹. La spécificité du RTB a été secondairement débattue : un RTB excessif ne concernerait qu'un tiers des enfants avec un TDA-H et une différence avec les contrôles n'est pas toujours mise en évidence^{545,610}. L'hétérogénéité du RTB dans le TDA-H peut être mise en exergue avec celles des profils observés dans cette pathologie⁵⁴⁵. Plusieurs sous-divisions ont été alternativement proposées afin de distinguer des phénotypes du TDA-H en fonction de l'EEG. Ces modélisations ont conduit à individualiser un groupe avec hypoéveil cortical, un retard de maturation

ou un hyperéveil, associés à des manifestations comportementales typiques ^{545,604,605}. Récemment, deux groupes ont été distingués sur la base d'un RTB normal ou élevé ⁶¹¹. Bien que ces modélisations soient relativement disparates, un sous-groupe avec hypoéveil cortical semble émerger et se caractérise par une meilleure réponse aux psychostimulants ^{604,612} et au neurofeedback centré sur le RTB ^{545,611}. Ces résultats doivent toutefois être nuancés : bien que le RTB soit plus élevé chez les enfants avec TDA-H, il ne corrèle pas directement avec les mesures de conductance de la peau (i.e., comme marqueur de vigilance) ⁵⁶³. L'absence de distinction entre les contrôles et les sujets avec un TDA-H dans les études plus récentes a été expliquée par une diminution du temps de sommeil dans la population générale, conduisant à une somnolence plus importante en journée et ainsi, à une augmentation de l'activité thêta et à un RTB moins discriminant. La disparition de la différence tient à l'augmentation du RTB chez les contrôles, sans modification chez les enfants avec un TDA-H ⁶¹³.

L'augmentation de l'activité thêta -et du RTB-, semble être un marqueur pertinent de somnolence et d'hypoéveil cortical, et pourrait constituer un outil intéressant pour l'évaluation de la SDE dans d'autres pathologies.

En résumé :

- Les **mesures composites du BLAST** (BLAST-Intensité et BLAST-Stabilité) peuvent constituer des indicateurs fiables de la **stabilité attentionnelle** en condition de somnolence ;
- La somnolence et ses répercussions attentionnelles peuvent être évaluées *via* les **marqueurs EEG** classiquement déficitaires dans le TDA-H : puissance thêta et ratio thêta/beta.

2. Facteurs protecteurs

2.1. *L'intelligence comme facteur protecteur ?*

2.1.1. Réserve cognitive

L'intelligence est un terme parapluie ⁶¹⁴, utilisé pour définir l'association de divers composants du fonctionnement cognitivo-émotionnel qui sous-tendent la compréhension, l'apprentissage et l'adaptation à de nouvelles situations ⁶¹⁵. Selon Wechsler, l'intelligence renvoie à « *une capacité globale ou agrégée englobant les aspects cognitifs, émotionnels ainsi que la capacité d'un individu à agir selon un but, à penser rationnellement et à interagir efficacement avec son environnement* » ²⁶⁹. L'intelligence peut

ainsi s'apparenter à une réserve cognitive, reflétant la capacité à engager des ressources alternatives afin de contrecarrer les effets néfastes d'une pathologie ou l'adversité d'une situation ⁶¹⁶. Un fonctionnement intellectuel normal-à-élevé constituerait un facteur protecteur en termes de rétablissement et d'adaptation, chez l'adulte en cas de pathologie neurologique ou psychiatrique ^{269,617,618}, comme chez l'enfant avec une affection chronique ⁶¹⁹. De même, les enfants avec un fonctionnement intellectuel faible sont davantage à risque de troubles cognitivo-comportementaux ^{620,621}. Dans la mesure où la narcolepsie débute souvent dans l'enfance -qui constitue une période critique pour le développement neurobiologique, psychologique, social et cognitif-, les répercussions sur la qualité de vie et le fonctionnement psycho-social (e.g., difficultés scolaires, redoublement, absentéisme) sont parfois majeures ^{274,282,283,531,622}. Ces difficultés peuvent, dans une certaine mesure, être attribuées aux troubles cognitifs. Un niveau intellectuel normal-à-élevé pourrait ainsi permettre de pallier ces difficultés et aux répercussions de la somnolence. Cependant, les profils intellectuels des patients avec narcolepsie n'ont été que peu investigués.

2.1.2. Profil intellectuel

Le Quotient Intellectuel (QI) est une mesure composite dérivant des performances dans plusieurs domaines, permettant de définir forces et faiblesses du profil cognitif. Bien que l'intelligence ne soit pas réductible à un ensemble de scores, son approximation par le biais l'évaluation psychométrique possède une praticité remarquable (e.g., prédiction de la réussite scolaire et professionnelle, mise en place de stratégies de remédiation) ⁶¹⁵. En neuropsychologie, la méthode la plus communément utilisée pour déterminer le profil intellectuel passe par la réalisation des échelles d'intelligence de Wechsler.

Ces échelles permettent d'évaluer le QI à partir d'un ensemble d'indices obtenus sur la base de scores à différents sous-tests. Chaque sous-test permet d'obtenir une note brute, transformée en note standard selon l'âge du sujet. La distribution des indices et du QI suit une loi normale (moyenne = 100, écart-type = 15). Les scores situés à plus de 2 écart-type de la moyenne sont considérés comme extrêmes (et ne concernent respectivement que 2.5% de la population) : un QI < 70 ou un QI > 130 permettent d'appuyer le diagnostic de déficience intellectuelle et de haute potentialité (**Figure 36**).

Les études de cette thèse ont été conduites sur des données rétrospectives, impliquant majoritairement l'utilisation de la 4^e version de l'échelle d'Intelligence de Wechsler pour Enfants et Adolescent (WISC IV) ⁶²³. Cette échelle se compose de 4 grand indices

permettant de calculer le QI : indice de compréhension verbale (ICV), indice de raisonnement perceptif (IRP), indice de mémoire de travail (IMT) et indice de vitesse de traitement (IVT). Dans le cas où une différence supérieure ou égale à 15 points apparaît entre l'ICV et l'IRP, le QI est considéré comme hétérogène.

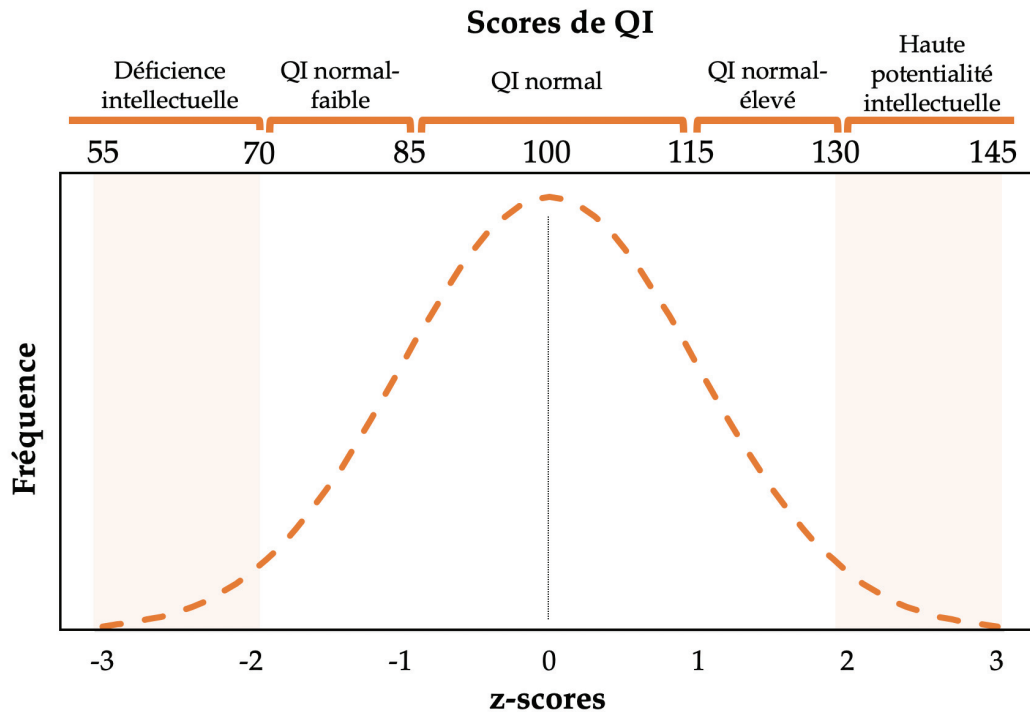


Figure 36. Distribution des scores des échelles d'Intelligence de Wechsler. Le quotient intellectuel (QI) ainsi que les index sont distribués selon une loi normale (moyenne = 100, écart-type = 15). Un score extrême (zone orange pâle), situé à plus de 2 écart-types de la moyenne de la distribution, concerne 5% de la population. Un score de QI ≤ 70 ou ≥ 130 est couramment utilisé pour définir la déficience intellectuelle ou la zone de haute potentialité, respectivement.

2.1.3. Profils intellectuels dans la narcolepsie

Les adultes avec narcolepsie présentent généralement une efficacité intellectuelle dans la norme (Table 6)^{266,268,269,208,624-627}. Un QI normal-à-élevé a été associé à de moindres difficultés cognitives (i.e., attention auditive, fluence verbale) et un risque de trouble de l'humeur diminué, comparativement à des patients avec un QI normal-à-faible, pour des niveaux de somnolence subjective (i.e., ESS) et objective (i.e., TILE) similaires, suggérant que les patients avec un QI normal-à-élevé disposent de davantage de ressources pour lutter contre la somnolence et ses répercussions²⁶⁹.

Dans la population pédiatrique, le QI se situe dans la norme. Une hétérogénéité des profils est fréquemment rapportée (Table 7)^{523,526,527,529,628,629}. Aucun profil de forces ou faiblesses spécifique à pathologie n'a été mis en évidence. Dans une étude récente, les QI évalués avant de débiter une prise en charge pharmacologique se situaient globalement dans la norme et étaient augmentés lors d'une seconde évaluation, un an

après le début des traitements, sans modification concernant l'hétérogénéité des profils ⁵²⁶. Comme chez l'adulte, les enfants avec un QI normal-à-faible sont davantage sujets aux troubles comportementaux et psychiatriques ⁵²⁹.

Table 6. Profils intellectuels des adultes avec narcolepsie

Étude	N	Échelle	QI	QIV	QIP
Bayard <i>et al.</i> ²⁶⁸	22 (avec cataplexies)	NART	108 ± 6	-	-
	22 (sans cataplexie)		107 ± 8		
Cipolli <i>et al.</i> ⁶²⁴	17 *	WAIS-R	114 ± 11	114 ± 12	111 ± 11
Cipolli <i>et al.</i> ⁵⁰⁶	22 *	WAIS-R	113 ± 12	114 ± 13	109 ± 12
Mazzetti <i>et al.</i> ⁶²⁷	12 *	WAIS-R	115 ± 10	115 ± 8	112 ± 12
Mazzetti <i>et al.</i> ⁶²⁶	14 *	WAIS-R	115 ± 12	116 ± 13	111 ± 11
Mazzetti <i>et al.</i> ⁶²⁵	14 *	WAIS-R	109 ± 11	109 ± 10	104 ± 15
Naumann <i>et al.</i> ²⁶⁶	15	WAIS (abrégée)	111 ± 8	-	-
Naumann <i>et al.</i> ²⁶⁶	21	WAIS (abrégée)	109 ± 7	-	-
Yoon <i>et al.</i> ²⁶⁹	33	KWIS (abrégée)	113 ± 12	-	-

Les valeurs sont rapportées sous forme de moyennes ± écarts-types. QI : Quotient intellectuel ; QIV : Quotient intellectuel verbal ; QIP : Quotient intellectuel performance ; WAIS : échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes ; NART : Test de lecture national pour adulte ; KWIS : échelle d'intelligence de Wechsler (version coréenne). * Un score anormal aux tests d'intelligence constituait un critère d'exclusion.

Table 7. Profils intellectuels des enfants avec narcolepsie

Étude	N	Échelle	QI	QIV	QIP	Hétérogénéité
Dorris <i>et al.</i> ⁶²⁸	12	WISC-III	84-116	88-122	77-123	42%
Posar <i>et al.</i> ⁵²³	13	WISC-R	87-115	91-117	85-118	38%
Szakacs <i>et al.</i> ⁵²⁹	35	WPPSI-III	-	-	-	49%
		WISC-IV				
		WAIS-IV				
Janssens <i>et al.</i> ⁵²⁶	15	WISC-III	72-122	69-118	71-123	26%

Les valeurs sont rapportées sous forme de rangs. QI : Quotient intellectuel ; QIV : Quotient intellectuel verbal ; QIP : Quotient intellectuel performance. WISC / WAIS / WPPSI : échelles d'intelligence de Wechsler adaptées pour l'âge.

2.2. Sommeil et intelligence

2.2.1. Sommeil et efficacité cognitive

L'implication active du sommeil dans l'efficacité cognitive, émotionnelle et comportementale est supportée par différentes hypothèses ⁶³⁰ (**Encart 7**). Chez l'enfant au développement normo-typique, certaines caractéristiques de la macro- et microarchitecture de sommeil sont associées au fonctionnement cognitif ^{14,630-632}.

Encart 7 : « En théorie », les liens entre sommeil et fonctionnement cognitif

Ci-après sont brièvement présentées les hypothèses sur les liens entre sommeil et cognition.

Par le biais de la **réactivation des traces neuronales** des informations stockées au cours de la journée, et de leur transfert de l'hippocampe (i.e., stockage à court terme) vers le cortex (i.e., stockage à long terme), le sommeil jouerait un rôle majeur dans la consolidation mnésique^{633,634}. Le sommeil participerait également au **maintien de l'homéostasie** par le biais d'une diminution de la force synaptique, préservant ainsi l'efficacité des réseaux neuronaux⁶. Ces mécanismes sont majoritairement sous-tendus par le SL. Enfin, la **régulation de la réactivité et le traitement de l'information émotionnelle** impliqueraient majoritairement le SP^{635,636}. Ces différentes hypothèses ne sont ni exclusives, ni exhaustives⁶³⁰, se basent sur un modèle adulte, et peuvent présenter des variations dans les cerveaux en développement⁶³⁰.

Intelligence et réussite scolaire

Dans leur méta-analyse conduite chez des enfants âgés de 5 à 12 ans, Astill *et al.*⁶³⁰, ont rapporté une association positive entre durée de sommeil et performances cognitives (particulièrement exécutives) et scolaires, sans association avec les mesures d'intelligence, de mémoire ou d'attention soutenue. En concordance avec ces observations, l'amélioration du sommeil (i.e., qualité et quantité) va de pair avec l'augmentation des performances scolaires, négativement associées à la somnolence⁶³⁷ et positivement associées avec le chronotype matinal⁶³⁸. Dans une méta-analyse plus récente, chez des enfants âgés de 5 à 13 ans, la durée de sommeil était positivement associée au fonctionnement intellectuel⁶³². Inversement, Geiger *et al.*⁶³⁹ ont rapporté une association négative entre durée de sommeil et QI, suggérant que les courts dormeurs, pouvaient bénéficier d'un temps d'éveil plus long et/ou que leurs besoins de sommeil étaient diminués, du fait d'une récupération plus efficace.

Au cours du développement, l'intelligence a été associée à diverses activités EEG du SL. Les capacités de raisonnement varient selon les caractéristiques des CAP⁶⁴⁰, tandis que l'intelligence est associée à la puissance dans les bandes de fréquences rapides au niveau centro-pariétal^{641,642}. La plasticité cérébrale et les apprentissages ont également été associés à l'activité à ondes lentes, dont la trajectoire développementale suit celle de la densité synaptique et du volume de matière grise¹⁴. L'activité à ondes lentes serait un marqueur de la maturation, potentiellement impliquée dans la plasticité cérébrale cours du développement¹⁴. Enfin, les différences intra- et interindividuelles relatives à l'activité des fuseaux reflèteraient, respectivement, la consolidation mnésique et l'efficacité cognitive⁶⁴⁴. En pédiatrie, une relation a été rapportée entre différentes

caractéristiques des fuseaux (i.e., amplitude, durée, fréquence, densité) et du fonctionnement cognitif, avec parfois des modulations selon le sexe ^{14,614,643}.

Mémoire, attention et fonctionnement exécutif

Chez les adolescents ⁶⁴⁴, les enfants d'âge scolaire et préscolaire ⁶⁴⁵, les performances mnésiques sont améliorées suite à une période de sommeil. L'influence du sommeil sur la consolidation mnésique reposerait sur la proportion de N3, la quantité d'activité à ondes lentes et les fuseaux de sommeil ^{14,614,645}. L'activité thêta en SP pourrait aussi être impliquée ¹⁴, particulièrement dans le traitement des informations émotionnelles ¹⁴.

Chez les adolescents, l'amélioration du sommeil (i.e., qualité, quantité) est conjointe à celle des performances de mémoire de travail ⁶⁴⁴, tandis que la privation de sommeil aiguë impacte les performances au PVT ⁶⁴⁴. Chez les enfants et adolescents, une diminution de la durée de sommeil s'accompagne d'une augmentation de l'activation dans le réseau « task-positive » et de la désactivation dans le réseau « task-negative » au cours de tâches d'attention, reflétant potentiellement un mécanisme compensatoire pour maintenir la performance ⁶⁴⁵, similaire aux mécanismes rapportés dans la narcolepsie ⁵⁸⁸. La stabilité de l'attention serait dépendante des caractéristiques de sommeil (i.e., durée, régularité, horaires) et la force de ces relations fluctuerait au cours du développement ⁶⁴⁶; corroborant les observations selon lesquelles l'atteinte du sommeil conduit à une dérégulation de la balance entre le réseau « task positive » et « task negative », et ainsi, à une facilitation des épisodes de vagabondage de l'esprit et de fluctuation attentionnelle.

Répercussions comportementales et émotionnelles

Chez les enfants d'âge scolaire, une association négative a été rapportée entre durée de sommeil, troubles comportementaux ⁶³⁰ et mesures psychopathologiques (i.e., troubles de l'humeur, impulsivité) ⁶³¹. Dans cette population et jusqu'à l'adolescence, une diminution de la durée de sommeil s'associe à une perturbation de la réactivité émotionnelle, sous-tendue par une modification de la connectivité fonctionnelle, notamment au niveau du cortex cingulaire antérieur ⁶⁴⁵. De même, un sommeil inadéquat (i.e., quantité, qualité, horaires) est associé à une augmentation de la connectivité fonctionnelle dans les régions préfrontales dorso-médiales et dorso-latérales impliquées dans les comportements impulsifs et de prise de risques ⁶⁴⁵.

L'hétérogénéité de ces résultats peut tenir aux différences méthodologiques (e.g., évaluation subjective ou objective du sommeil, tâches cognitives, considération des facteurs de médiation tels que la somnolence), aux stades de développement analysés

et aux mécanismes compensatoires mis en place pour faire face aux répercussions liées à la perturbation du sommeil ^{14,645}. Si les relations entre sommeil et intelligence restent à définir, ces études soulignent l'effet délétère d'un sommeil inadéquat sur différentes fonctions et structures cérébrales au cours du développement ^{630,632,638}.

Bien que différents facteurs influencent, chaque nuit, les caractéristiques de sommeil, l'EEG de sommeil constitue une mesure physiologique hautement héritable et peut ainsi être assimilé à un trait ou « une empreinte neurophysiologique » ^{614,647,648}. Ses liens avec le fonctionnement intellectuel ont conduit certains auteurs à suggérer que l'EEG de sommeil et l'intelligence, constituent 2 faces d'une même pièce ^{14,641}. Dans cette perspective, l'EEG de sommeil pourrait constituer un biomarqueur d'intégrité cérébrale, d'intelligence ou de dysfonctionnement cognitif ⁶¹⁴.

2.2.2. Architecture du sommeil

Étant donné les liens entre sommeil et intelligence, l'étude combinée de l'architecture du sommeil et du potentiel intellectuel chez les enfants avec narcolepsie pourrait permettre d'identifier des marqueurs de compensation et de protection en regard des répercussions de la maladie. Ces marqueurs peuvent être identifiés parmi les caractéristiques de la macro- et de la microarchitecture du sommeil, évaluées à l'aide de la PSG. Au cours du développement, les liens entre sommeil et intelligence ont été majoritairement étudiés *via* la durée et l'efficacité de sommeil mais d'autres composantes du sommeil peuvent constituer des marqueurs d'intérêt. De même, l'étude des liens entre le fonctionnement cognitif et la microarchitecture s'est porté sur des composantes oscillatoires bien définies au cours du SL. D'autres composantes du QEEG, telle que la puissance spectrale, dans différents stades de sommeil et différentes bandes de fréquences pourrait renseigner sur d'autres mécanismes à l'origine des relations entre sommeil et efficacité cognitive.

En résumé :

- Certaines caractéristiques du **fonctionnement intellectuel** peuvent jouer le rôle de **facteur protecteur** contre les répercussions cognitives et psychosociales dans la narcolepsie ;
- Étant donné les liens entre **intelligence et sommeil**, il paraît pertinent d'évaluer l'**architecture du sommeil** chez les enfants avec narcolepsie, en lien avec leur fonctionnement cognitif, comparativement à des enfants contrôles ;
- Ces analyses pourraient permettre d'identifier des **facteurs de compensation ou de protection**, contre les répercussions de la maladie.

3. Problématiques et hypothèses

Si les plaintes sont fréquentes, les difficultés cognitives ne sont pas toujours objectivées chez les patients avec narcolepsie. Chez l'enfant, les études concernant le fonctionnement attentionnel et intellectuel sont encore peu nombreuses et ont été conduites dans des échantillons limités. Investiguer le profil intellectuel et le fonctionnement attentionnel de cette population devrait permettre de comprendre les mécanismes d'attribution des ressources cognitives et de compensation.

- **Concernant le fonctionnement attentionnel**, l'atteinte des systèmes impliqués dans la régulation des états de vigilance, dans le TDA-H comme dans la narcolepsie, suggère des bases pathophysiologiques partagées aux troubles attentionnels. Dans cette perspective, nous suggérons que les marqueurs EEG et comportementaux altérés dans le TDA-H pourraient constituer des outils diagnostics rapides et objectifs des troubles de la vigilance et de l'attention dans d'autres pathologies ou situations. Dans cette perspective, nous faisons l'hypothèse : 1) d'une **diminution des performances attentionnelles au BLAST, associée à une augmentation de l'activité thêta et du RTB**, avec l'augmentation de la somnolence, 2) d'une **absence de différence entre les enfants avec une hypersomnolence et un TDA-H** concernant les marqueurs EEG et comportementaux et, 3) d'une **atteinte majorée des performances attentionnelles chez les enfants avec hypersomnolence comparativement aux contrôles**.
- **Concernant le profil intellectuel**, nous supposons qu'un haut QI pourrait permettre de disposer de davantage de ressources cognitives, permettant de compenser plus efficacement l'état de veille instable engendré par la somnolence. Dans cette perspective, nous faisons l'hypothèse d'une **moindre sensibilité aux répercussions cognitives et psycho-sociales de la somnolence chez les enfants avec un haut QI**. Enfin, étant donné l'intrication entre sommeil et intelligence, nous faisons l'hypothèse d'une **modulation de l'architecture du sommeil selon le profil intellectuel**. Certaines caractéristiques du sommeil pourraient ainsi constituer des marqueurs de protection contre les répercussions de la somnolence.

4. Études

Contributions

L'**étude 3** est supportée par la fondation Neurodis. Elle a été réalisée dans le service d'épileptologie clinique, des troubles du sommeil et de neurologie fonctionnelle de l'enfant. J'ai participé, avec Vania Herbillon, Patricia Franco et Aurore Guyon à la conception du protocole expérimental. J'ai participé au recueil des données des patients avec un TDA-H en amont de ma thèse. J'ai recueilli les données du groupe « hypersomnolence » entre janvier 2021 et juillet 2022. J'ai réalisé le prétraitement, l'analyse des données comportementales et EEG ainsi que les analyses statistiques préliminaires sous la supervision de Vania Herbillon et de Romain Bouet.

Les **études 4, 5, 6 et 7** ont été réalisées de façon rétrospective. Les protocoles expérimentaux ont été conçus par Patricia Franco, Aurore Guyon et Anne Guignard-Perret (étude 6). Les données des témoins ont été recueillies Anne Guignard-Perret, celles des enfants avec narcolepsie ont été recueillies par Patricia Franco et Aurore Guyon. J'ai participé à la collection des données dans les dossiers patients avec l'aide d'étudiants en master 1 et 2 ainsi qu'en 5^e année de pharmacie. L'analyse spectrale des données a été réalisée par Min Zhang. J'ai réalisé les analyses statistiques sous la supervision de Sabine Plancoulaine.

4.1. Étude 3 : Répercussions attentionnelles de la somnolence

Synchronisation des marqueurs comportementaux et électrophysiologiques de vigilance chez l'enfant

Marine Thieux¹, Aurore Guyon^{1,2}, Romain Bouet, Daniel Gérard², Julitta De Bellecize², Jean-Philippe Lachaux¹, Patricia Franco^{1,2}, Vania Herbillon^{1,2}

1 Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon, France

2 Unité de sommeil pédiatrique, service d'épileptologie clinique, des troubles du sommeil et de neurologie fonctionnelle de l'enfant, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

En préparation

Résultats préliminaires

Résumé

Objectifs : Décrire les performances attentionnelles des enfants avec hypersomnolence et leurs relations avec les mesures traditionnelles de somnolence.

Méthode : 38 enfants avec hypersomnolence (HYP) ont été inclus lors de leur bilan diagnostique comprenant une nuit de polysomnographie suivie des tests itératifs de latence d'endormissement (TILE), la complétion de l'échelle de somnolence d'Epworth (AESS) et de Stanford (SSS) et la réalisation du protocole BLAST-EEG (EEG de repos suivi d'une session du test attentionnel BLAST-Classique et de 3 sessions du BLAST-Couleur). Les associations entre la somnolence subjective (questionnaires) et objective (latence d'endormissement aux TILE) avec les mesures comportementales et EEG ont été évaluées à l'aide de modèles de régression linéaire ajustés pour l'âge. À l'aide de modèles similaires, les performances au BLAST-Couleur de 35 enfants avec HYP ont été comparées à celles de 33 enfants contrôles ; les performances au BLAST-Classique et les marqueurs EEG (ratio thêta/beta et activité thêta) de 23 enfants avec HYP ont été comparées à celles de 23 enfants avec TDA-H.

Résultats : Chez les enfants avec HYP, le pourcentage d'erreur et le score BLAST-Intensité étaient associés à l'AESS. Aucune autre association n'était retrouvée entre les mesures de somnolence et les marqueurs EEG ou comportementaux, qui n'étaient pas associés entre eux. Au BLAST-Couleur, les enfants avec HYP avaient des temps de réaction et des scores BLAST-Stabilité diminués comparativement aux contrôles. Les résultats au BLAST-Classique et les marqueurs EEG des enfants avec HYP étaient assimilables à ceux des enfants avec un TDA-H.

Conclusions : Le protocole BLAST-EEG est un outil prometteur pour l'évaluation des fluctuations attentionnelles chez les enfants avec hypersomnolence. Une population plus homogène et les résultats d'un groupe contrôle concernant les marqueurs EEG et comportementaux au BLAST-Classique permettraient de mieux définir les mécanismes de la relation entre somnolence et attention.

1. Méthode

1.1. Population

Inclusion

Quarante enfants avec une plainte d'hypersomnolence diurne excessive ont été inclus lors d'une hospitalisation de 48h pour la réalisation d'un bilan diagnostique. Trente-neuf enfants avec un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA-H) et 53 enfants sains ont été inclus dans le cadre du protocole COGNIT-AIC (COGNI-AIC-38RC14.374). Cette étude a reçu les autorisations CNIL (19-087), chaque enfant (et son représentant légal) a été informé des objectifs de l'étude et a donné son accord pour participer. Pour tous les enfants, les critères d'inclusion étaient les suivants : 1) âge compris entre 6 et 18 ans ; 2) cursus scolaire ordinaire ; 3) absence de trouble visuel ou auditif majeur ; 4) absence de trouble moteur des membres supérieurs ; 5) absence de traitement impactant la vigilance lors de la réalisation de l'étude (e.g., psychostimulant, antidépresseur, antihistaminique).

Procédure diagnostique

Pour les enfants avec hypersomnolence (HYP), la procédure diagnostique comprenait la complétion d'un agenda de sommeil 15 jours avant l'hospitalisation, une nuit de polysomnographie (PSG) suivie de tests itératifs de latence d'endormissement (TILE) composés de 4 ou 5 opportunités de sieste (i.e., 9h00, 11h00, 13h00, 15h00 et 17h00) qui se terminaient après 20 minutes en l'absence de sommeil ou après 15 minutes en cas d'endormissement. La PSG comprenait 8 EEG référencées sur les mastoïdes selon le système 10-20 international, 2 EOG, 1 EMG, un enregistrement de la pression nasale, des ceintures thoracique et abdominales, 1 ECG et une oxymétrie transcutanée. Les stades de sommeil, l'éveil et les événements respiratoires étaient cotés visuellement par un médecin spécialiste du sommeil selon les normes en vigueur [1]. Les critères pour le diagnostic de narcolepsie idiopathique étaient les suivants [2] : 1) plainte de somnolence diurne excessive depuis au moins 3 mois ; 2) symptômes non expliqués par un autre trouble médical ou psychiatrique ; 3) absence de narcolepsie secondaire ; 4) présence ou absence de cataplexie ou taux d'hypocrétine dans le liquide céphalo-rachidien < 110 pg/ml ; 5) latence d'endormissement aux TILE ≤ 8 minutes et ≥ 2 endormissements en sommeil paradoxal (SP, SOREMP) aux TILE ou à la PSG. Ce dernier critère a été récemment redéfini, une latence d'endormissement aux TILE ≤ 8.2 minutes et ≥ 2 SOREMP aux TILE ou à la PSG est considéré comme pathologique [3]. Les enfants étaient inclus dans le groupe « hypersomnolence 2nd » s'ils ne remplissaient pas les critères diagnostiques de narcolepsie idiopathique ou secondaire ; si une autre cause permettait d'expliquer la somnolence.

Pour les enfants avec TDA-H, le diagnostic a été confirmé par un neuropsychiatre et un neuropsychologue sur la base des critères diagnostiques du TDA-H du DSM-V [4] et à l'aide de l'échelle d'évaluation des symptômes de TDA-H (i.e., ADHD-RS).

1.2. Procédure

Chaque enfant a bénéficié d'un électroencéphalogramme (EEG) au cours duquel, le test d'attention soutenue BLAST [5,6] était réalisé (i.e., une session de BLAST-Classique suivi de 3 sessions de BLAST-Couleur). Pour les enfants HYP et TDA-H, le BLAST était précédé d'un enregistrement de l'activité cérébrale au repos pendant 2 minutes les yeux ouverts (YO) puis 2 minutes les yeux fermés (YF) et de la complétion de l'échelle de somnolence de Karolinska (KSS). Les enfants du groupe HYP ont réalisé le protocole en intégralité (i.e., EEG de repos, 1 BLAST-Classique et 3 BLAST-Couleur), les enfants avec TDA-H n'ont réalisé que la 1^{re} partie (i.e., EEG de repos et 1 BLAST-Classique) et les enfants contrôles n'ont réalisés que la dernière partie (i.e., 3 BLAST-Couleur) (**Figure 1**).

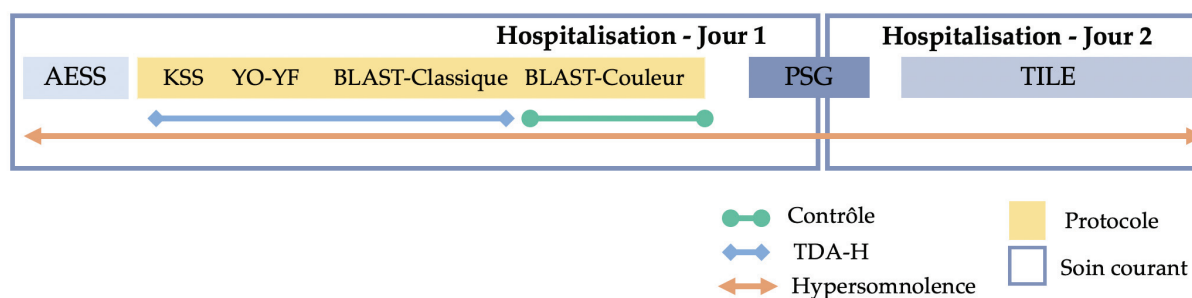


Figure 1. Protocole expérimental. Implication de chaque groupe d'enfant (vert : contrôle ; bleu : TDA-H et orange : hypersomnolence) au protocole expérimental (en jaune) et autres mesures réalisées lors du bilan d'hypersomnolence (en bleu). AESS : échelle de somnolence d'Epworth adaptée ; KSS : échelle de somnolence de Karolinska ; YO-YF : électroencéphalogramme de repos les yeux ouverts et fermés ; PSG : polysomnographie ; TILE : tests itératifs de latence d'endormissement.

1.2.1. EEG de repos et BLAST

EEG de repos

Les enfants des groupes HYP et TDA-H ont bénéficié d'un EEG de scalp positionné selon le système 10-20 international. La fréquence d'échantillonnage était de 1024Hz et l'impédance des électrodes était < 10KΩ. L'EEG était réalisé avec le logiciel Système + de Micromed® et était synchronisé à l'ordinateur d'acquisition du BLAST.

Chaque enfant était assis face à l'écran d'ordinateur et était informé qu'il allait participer à un jeu. En amont du BLAST, les enfants HYP et TDA-H réalisaient un enregistrement de repos. Dans la condition YO, ils devaient fixer une croix de fixation centrale. Ils avaient pour consigne d'essayer d'être calme, de se détendre et de bouger le moins possible.

BLAST

Le BLAST était présenté sur un écran d'ordinateur via le logiciel Présentation®. Après explication de la tâche et quelques essais d'entraînement, la consigne était donnée de « trouver un juste équilibre entre vitesse et précision » et le jeu débutait pour une session de BLAST-Classique d'environ 3 minutes (i.e., groupe HYP et TDA-H).

Dans la version BLAST-Classique une lettre (i.e. la cible) apparaissait au centre de l'écran (i.e. en vision fovéale) pendant 200 ms, en noir sur fond gris. Cette cible était sélectionnée aléatoirement parmi 12 lettres. Elle était ensuite remplacée par un masque (i.e. un dièse), puis, au bout de 300 ms, par un ensemble de quatre lettres sélectionnées aléatoirement dans l'alphabet (**Figure 2A**). Le participant devait déterminer la présence de la lettre initiale en répondant "oui, la lettre est présente" avec sa main non dominante (et inversement), permettant de contrebalancer la capacité plus rapide et automatique de réponse avec la main dominante et ainsi, d'accroître la sensibilité à la fluctuation attentionnelle engendrée par des sources de distraction endogènes. Il répondait à l'aide d'une manette de console en appuyant avec son index sur les touches « L » ou « R ». L'essai suivant débutait après 800 ms en cas de réponse correcte, 4800 ms en cas de réponse incorrecte (i.e. pénalité de 4 secondes) et 3800 ms en cas d'absence de réponse.

Trois sessions de la version simplifiée BLAST-Couleur étaient ensuite réalisées (i.e., groupe HYP et contrôle). Dans cette version, l'ensemble de 4 lettres comporte une lettre rouge dans 50% des cas. La tâche du participant est de décider si l'une des lettres est rouge, sans tenir compte de la lettre cible, selon le même système de réponse que dans la version classique (i.e., « oui » avec la main non dominante) (**Figure 2B**).

Indépendamment de la version du BLAST, les capacités attentionnelles étaient mesurées par le biais du temps de réaction (TR) en ms, du pourcentage d'erreurs (i.e., erreurs et omissions) et de deux mesures spécifiques : BLAST-Intensité et BLAST-Stabilité (**Annexe, Figure A1**). BLAST-Intensité correspond à la capacité du sujet à répondre de façon rapide et précise : plus les TR et les erreurs sont faibles et plus le score est élevé. Cet indice correspond au pourcentage cumulé de séries de 5 essais corrects consécutifs dont le TR se situe sous un seuil diminuant progressivement. BLAST-Stabilité correspond à la capacité du sujet à répondre de façon correcte et régulière : plus les erreurs sont faibles et les TR stables, plus le score est élevé. Cet indice correspond au pourcentage cumulé de séries de 5 essais corrects consécutifs pour lesquels le score d'instabilité (i.e., la déviation du TR à l'essai par rapport au TR médian) se trouve en dessous d'un seuil critique. Ces deux scores permettent de capturer la dynamique attentionnelle au cours du temps en mesurant la régularité, la vitesse et la précision des réponses (pour davantage de détails concernant le calcul des scores, voir [5]).

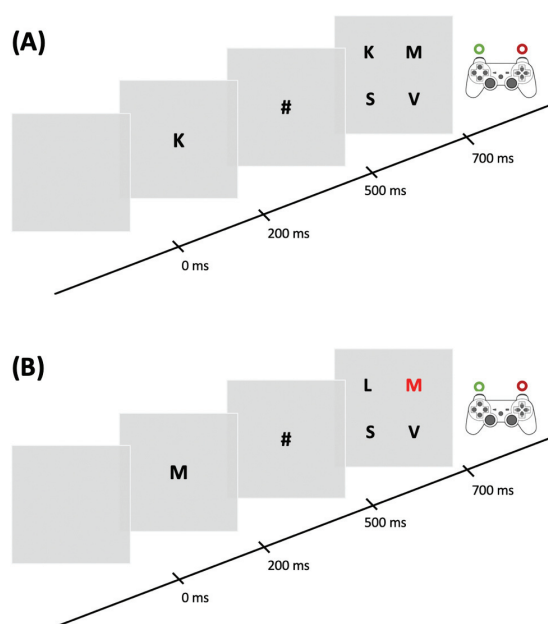


Figure 2. Représentation d'un essai des différentes versions du BLAST. BLAST-Classique (A) et BLAST-Couleur (B).

1.2.2. Mesures de somnolence

Somnolence subjective

Les enfants du groupe HYP ont complété l'échelle de somnolence de Karolinska (KSS) [7] afin d'évaluer l'état de somnolence subjectif au moment de la passation *via* une échelle en 9 points. Le score augmente parallèlement à la somnolence. Chaque enfant du groupe HYP répondait également à des questions (sous supervision du représentant légal) concernant son sommeil la veille de l'examen (i.e., latence d'endormissement, durée et qualité de sommeil, heure de coucher et de réveil, présence d'une sieste dans la journée et durée de la sieste) et complétait l'échelle de somnolence d'Epworth adaptée aux enfants (AESS) [8]. L'AESS permet d'évaluer la somnolence chronique (i.e., au cours du dernier mois) par le biais de l'évaluation de la propension au sommeil dans 8 situations de la vie quotidienne. La propension au sommeil est évaluée, pour chaque item, sur une échelle de Likert allant de 0 à 3. Plus le score est élevé, plus la somnolence est importante ; le seuil pathologique se situe au-delà de 10.

Somnolence objective

La réalisation des TILE par les enfants du groupe HYP permettait de recueillir la latence d'endormissement moyenne et le nombre d'endormissement en SP (SOREMP).

1.3. Analyses EEG

Le prétraitement et le traitement des données EEG ont été réalisés avec un logiciel « home-made » dans MATLAB à partir du signal recueilli en C3, les YO et YF.

Les périodes compromises par des artéfacts musculaires ont été rejetées selon un seuil propre à chaque patient, confirmé par analyse visuelle (et automatiquement au-dessus d'un seuil de 400 μ V). Un pourcentage minimal de 30% de signal était conservé pour chaque enregistrement. Le prétraitement comprenait un filtrage passe-bas à 1Hz. Une transformée discrète de Fourier était ensuite appliquée sur des fenêtres temporelles de 8 secondes, chevauchantes à 87.5%. La puissance spectrale était ensuite décomposée en bande de fréquence (δ : 1-4Hz ; θ : 4-8Hz ; α : 8-12Hz ; β : 12-25Hz).

Le ratio thêta/beta (RTB) était calculé pour chaque sujet, sur chaque fenêtre. Les 5 premières secondes de chaque enregistrement étaient systématiquement rejetées car jugées non stables. Une analyse visuelle était réalisée pour chaque enregistrement et permettait d'observer une normalisation de la médiane cumulée du RTB sur l'ensemble des époques (**Annexe, Figure A2**). La moyenne du RTB sur l'ensemble des époques conservées constitue la valeur finale du ratio. Les enregistrements dont la quantité de signal conservée n'était pas estimée suffisante ou dont le RTB était jugé instable n'ont pas été inclus dans les analyses.

** https://github.com/rbouet/Tool_BLAST_EEG

1.4. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 3.6.3) [9]. Les tests statistiques ont été conduits avec un risque de première espèce de 5%.

Dans un premier temps, les analyses ont été réalisées uniquement chez les enfants du groupe HYP. Les associations entre les performances au BLAST Classique et Couleur (RT, pourcentage d'omissions et de fausses alarmes, BLAST-Stabilité et BLAST-Intensité) et les mesures de somnolence subjective (AESS, KSS) et objective (latence d'endormissement aux TILE) ont été évaluées à l'aide de modèles de régression linéaires ajustés pour l'âge, dans la mesure où les performances au BLAST évoluent au cours du développement [5,6]. Les associations entre les mesures électrophysiologiques (RTB et puissance θ , log-transformés) avec la somnolence et les performances au BLAST Classique et Couleur ont également été évaluées dans un sous-groupe d'enfants HYP pour lesquels le RTB était disponible (i.e., 20 pour les enregistrements les YO et 25 pour les enregistrements les YF). Ces analyses ont été conduites dans le groupe HYP total et dans le groupe HYP en ne considérant que les enfants avec une hypersomnolence 2nd (i.e., sans narcolepsie).

Dans un second temps, les scores au BLAST des enfants du groupe HYP ont été comparés à un groupe d'enfants contrôle (BLAST-Couleur) et avec TDA-H (BLAST-Classique) appariés pour l'âge, à l'aide de modèles de régression linéaire ajustés pour l'âge et tenant compte de la variabilité interindividuelle (R-lme4). A l'aide d'une méthode similaire, les données EEG (log-transformées) des patients des groupes HYP et TDA-H ont été comparées. Les analyses ont été conduites sur l'ensemble du groupe HYP et en ne considérant que les enfants avec une hypersomnolence 2nd, du fait du nombre insuffisant de données pour réaliser une analyse dans chaque sous-groupe. Les représentations graphiques permettent de visualiser la dispersion des données des patients avec narcolepsie ou hypersomnolence 2nd.

2. Résultats

Les patients avec un TR < 200ms ou un pourcentage d'erreurs > 50% au BLAST ont été exclus des analyses statistiques ; 2 patients avec hypersomnolence ont été exclus des analyses statistiques du fait de données manquantes concernant leur diagnostic.

2.1. Association BLAST, EEG et somnolence

- **Analyse descriptive**

Les enfants présentant une hypersomnolence (N = 38) étaient âgés de 12.9 ans en moyenne (de 6.7 à 17.8 ans) et le groupe était composé de 66% de filles. Parmi eux, 8 ont reçu le diagnostic final de narcolepsie (âge moyen 12.4 ans, 50% de filles, pour les 5 patients pour lesquels toutes les données étaient disponibles dans le dossier médical, 100% étaient HLA DQB1*06:02 positifs, 100% avaient des taux d'hypocrétine dans le LCR < 110 pg/mL et 40% rapportaient des cataplexies). Les 30 autres participants présentaient une hypersomnolence 2nd, due à un SAOS (N = 3), un retard de phase (N = 7), une privation de sommeil (N = 7), un trouble

d'origine psychiatrique et/ou neurodéveloppementale ($N = 8$), une insomnie ($N = 2$), un syndrome des jambes sans repos ($N = 1$) ou dont l'origine n'a pas été établie ($N = 2$). Ce groupe était composé de 70% de filles et l'âge moyen était 13.1 ans. Les données relatives à la somnolence et au sommeil sont présentées en **Annexe, Table A1**.

- **Association BLAST et somnolence**

Ci-après sont rapportées les associations significatives à la fois dans le groupe HYP total et dans le sous-groupe avec hypersomnolence 2nd ; le détail des associations dans chaque groupe est rapporté en **Table 1**. Concernant les mesures subjectives, le score à l'AESS était associé au pourcentage d'erreurs et au score d'Intensité du BLAST-Classique : plus la somnolence chronique est importante, plus le pourcentage d'erreurs est élevé et le score d'Intensité diminué. Aucune association significative n'a été rapportée pour les scores de somnolence aiguë évalués *via* la KSS, pour la somnolence objective évaluée *via* la latence d'endormissement aux TILE ou pour les autres mesures du BLAST-Classique ou Couleur.

Table 1. Associations significatives entre les mesures de somnolence et du BLAST (Classique et Couleur) dans le groupe total ($N = 38$) et dans le groupe avec hypersomnolence 2nd ($N = 30$).

		Groupe total			Hypersomnolence 2 nd		
		F	η^2	<i>p</i>	F	η^2	<i>p</i>
BLAST-Classique	Somnolence						
Erreurs (%)		5.99	0.23	0.02	11.20	0.36	0.01
Stabilité	AESS	-	-	-	5.20	0.21	0.03
Intensité		4.23	0.33	0.05	9.65	0.44	0.01
BLAST-Couleur							
TR (ms)	AESS	-	-	-	6.42	0.44	0.02

F : coefficient de Fisher F, η^2 (ajusté) : taille d'effet du modèle ajusté pour l'âge, *p* : p-value, AESS : échelle de somnolence d'Epworth adaptée, TR : temps de réaction.

- **Association EEG, BLAST et somnolence**

Les modèles ajustés pour l'âge n'ont pas permis de mettre en évidence d'association entre l'activité EEG YO et YF et les mesures de somnolence subjectives, objectives ou les performances au BLAST-Classique ou Couleur.

2.2. Comparaisons

- **Hypersomnolence vs contrôle : BLAST-Couleur**

Les groupes appariés pour l'âge étaient composés de 35 enfants avec hypersomnolence (dont 7 avec narcolepsie) et 33 contrôles. Les modèles ajustés pour l'âge ont mis en évidence des TR plus rapides (médiane : 570 vs 683 ms, $p = 0.01$) et des scores BLAST-Stabilité diminués (médiane : 33 vs 39, $p = 0.02$) chez les enfants du groupe HYP comparativement aux enfants contrôles. Aucune différence n'apparaissait pour le pourcentage d'erreurs (médiane : 3 vs 3%, $p = 0.28$) ou le score BLAST-Intensité (médiane : 70 vs 74, $p = 0.24$) (**Figure 3**). Ces résultats ont été répliqués en ne considérant que les patients avec hypersomnolence 2nd (TR médian : 574 vs

683 ms, $p = 0.02$; pourcentage d'erreurs médian : 3 vs 3%, $p = 0.22$; BLAST-Stabilité médiane : 32 vs 39, $p = 0.01$ et BLAST-Intensité médiane : 70 vs 74, $p = 0.10$).

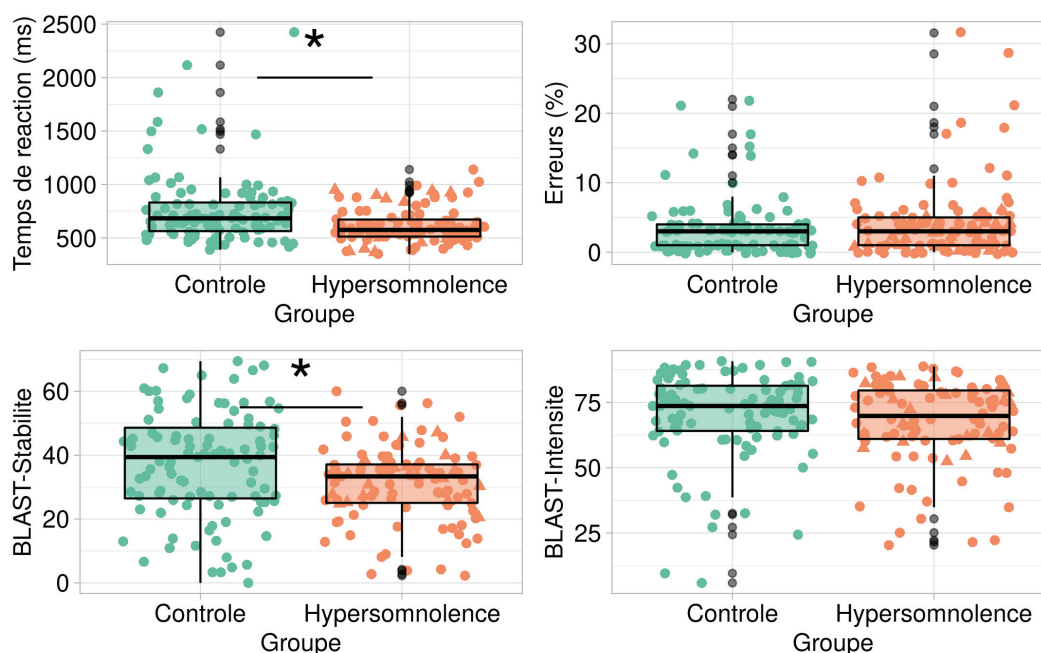


Figure 3. Performances au BLAST-Couleur en fonction du groupe. Comparaison des TR (en ms), des erreurs (en %) et des indices BLAST-Stabilité et BLAST-Intensité chez les enfants contrôles (vert) et avec hypersomnolence (orange). Chaque point représente le score d'un participant aux 3 sessions du BLAST-Couleur (TR en haut à gauche, pourcentage d'erreurs en haut à droite, BLAST-Stabilité en bas à gauche, BLAST-Intensité en bas à droite). La ligne centrale de chaque boîte à moustaches correspond à la médiane, les parties hautes et basses correspondent au 1^{er} et 3^e quartiles. Les enfants du groupe hypersomnolence avec narcolepsie sont représentés par des triangles. Les différences significatives entre les groupes sont représentées par une étoile : * : $p < 0.05$ (R-ggplot2).

- **Hypersomnolence vs TDA-H : BLAST-Classique et EEG**

Les groupes appariés pour l'âge étaient composés de 23 enfants avec hypersomnolence (dont 4 avec narcolepsie) et 23 enfants avec un TDA-H. Chez ces derniers, 11 enfants présentaient le sous-type « inattention », 1 présentait le sous-type « hyperactivité » et 11 présentaient le sous-type « mixte » (i.e., inattention et hyperactivité).

Les modèles ajustés pour l'âge ne permettaient pas de mettre en évidence de différence significative entre les enfants avec hypersomnolence et TDA-H pour les TR (médiane : 898 vs 934 ms, $p = 0.96$), le pourcentage d'erreurs (médiane : 12 vs 17%, $p = 0.88$), le BLAST-Stabilité (médiane : 14 vs 15, $p = 0.74$) et le BLAST-Intensité (médiane : 25 vs 32, $p = 0.75$) (**Figure 4**). Ces résultats ont été répliqués en ne considérant que les patients avec hypersomnolence 2nd (TR médian : 834 vs 934 ms, $p = 0.74$; pourcentage d'erreurs médian : 12 vs 17%, $p = 0.89$; BLAST-Stabilité médiane : 10 vs 15, $p = 0.69$ et BLAST-Intensité médiane : 27 vs 32, $p = 0.83$).

Concernant l'EEG, 19 enfants avec un TDA-H et 12 enfants avec HYP (dont 2 avec narcolepsie) avaient des données analysables YO ; 20 enfants avec un TDA-H et 15 enfants avec HYP (dont 3 avec narcolepsie) avaient des données analysables les YF. Les deux groupes

n'étaient pas significativement différents pour l'âge ($p > 0.05$, YO et YF). Les modèles ajustés pour l'âge n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les enfants avec HYP et TDA-H pour les marqueurs EEG au repos les yeux ouverts : RTB (médiane : 5.43 vs 5.47, $p = 0.63$) et puissance θ (médiane : 38.04 vs 36.54, $p = 0.14$) ou les yeux fermés : RTB (médiane : 5.49 vs 5.42, $p = 0.56$) et puissance θ (médiane : 37.31 vs 37.44, $p = 0.22$) (**Annexes, Figure A3 et A4**). Ces résultats ont été répliqués en ne considérant que les patients avec hypersomnolence 2nd (YO RTB : 5.42 vs 5.47, $p = 0.49$; puissance θ : 37.59 vs 36.54, $p = 0.18$ et YF RTB : 5.48 vs 5.42, $p = 0.28$; puissance θ : 37.30 vs 37.44, $p = 0.22$).

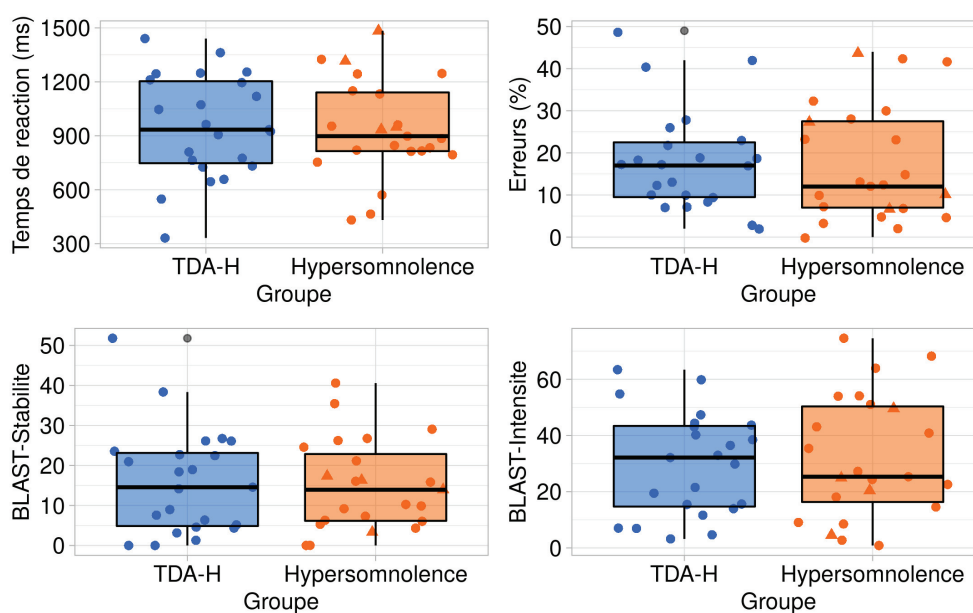


Figure 4. Performances au BLAST-Classique en fonction du groupe. Comparaison des TR (ms), des erreurs (%) et des indices BLAST-Stabilité et BLAST-Intensité chez les enfants avec un TDA-H (bleu) et avec hypersomnolence (orange). Chaque point représente le score d'un participant au BLAST-Couleur (TR en haut à gauche, erreurs en haut à droite, BLAST-Stabilité en bas à gauche, BLAST-Intensité en bas à droite). La ligne centrale de chaque boîte à moustaches correspond à la médiane, les parties hautes et basses correspondent au 1^{er} et 3^e quartiles. Les enfants du groupe hypersomnolence avec narcolepsie sont représentés par des triangles (R-ggplot2).

3. Conclusions, considérations méthodologiques et perspectives

Hormis le lien entre l'AESS et certains scores du BLAST-Classique (i.e., pourcentage d'erreur et BLAST-Intensité), les mesures de somnolence n'étaient pas associées aux performances attentionnelles, comme souvent rapporté dans la littérature [10]. Au BLAST-Couleur, les enfants avec hypersomnolence ont des TR et des scores BLAST-Stabilité diminués comparativement aux contrôles, témoignant d'une potentielle impulsivité et d'une moindre stabilité de l'attention. Ces résultats sont en faveur de l'hypothèse selon laquelle la somnolence engendre un état de veille instable [11], conduisant les sujets à engager des ressources cognitives pour maintenir et stabiliser un niveau de vigilance optimal, avec un surcoût cognitif et des répercussions sur les performances. Cette hypothèse semble également confirmée par l'absence de différence entre les sujets avec un TDA-H et hypersomnolence au BLAST-

Classique et à l'EEG (i.e., RTB et activité thêta). Du fait de sa capacité à capturer les brefs manquements attentionnels avec une excellente résolution temporelle, le BLAST semble être un outil pertinent pour mettre en évidence les perturbations attentionnelles -pas toujours objectivées- chez les enfants avec hypersomnolence. L'EEG pourrait également être un outil intéressant, toutefois, l'absence d'association avec les mesures du BLAST pose question quant à sa validité en tant que mesure prédictive des répercussions de la somnolence.

La limitation majeure de cette étude préliminaire tient au recueil de données dans un cadre clinique, conduisant à une grande hétérogénéité des groupes et à l'absence de groupe contrôle. La poursuite des inclusions d'enfants avec hypersomnolence permettra d'obtenir un échantillon plus conséquent pour réaliser des comparaisons en fonction du diagnostic final (i.e., narcolepsie vs hypersomnolence 2nd) et étudier les liens entre les performances au BLAST, l'EEG et les caractéristiques de sommeil. Des comparaisons pourront également être réalisées en fonction du sous-type de TDA-H. Enfin, les données EEG obtenues au cours du BLAST-Couleur permettront de réaliser une analyse de la P300 chez les enfants avec hypersomnolence et des comparaisons avec les enfants contrôles.

Références

1. Iber, C.; Iber, C. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*; American Academy of Sleep Medicine Westchester, IL, **2007**; Vol. 1.
2. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3)*. Darien, Am. Acad. Sleep Med. **2014**, doi:10.1002/ejoc.201200111.
3. Pizza, F.; Barateau, L.; Jaussent, I.; Vandi, S.; Antelmi, E.; Mignot, E.; Dauvilliers, Y.; Plazzi, G. Validation of Multiple Sleep Latency Test for the diagnosis of pediatric narcolepsy type 1. *Neurology* **2019**, 93, e1034–e1044, doi:10.1212/WNL.0000000000008094.
4. American Psychiatric Association *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*; American Psychiatric Pub, 2013; ISBN 0890425574.
5. Petton, M.; Perrone-Bertolotti, M.; Mac-Auliffe, D.; Bertrand, O.; Aguera, P.E.; Sipp, F.; Batthacharjee, M.; Isnard, J.; Minotti, L.; Rheims, S.; et al. BLAST: A short computerized test to measure the ability to stay on task. Normative behavioral data and detailed cortical dynamics. *Neuropsychologia* **2019**, 134, doi:10.1016/j.neuropsychologia.2019.107151.
6. Thieux, M.; Jung, J.; Bouet, R.; Gerard, D.; Bauer, P.R.; Bertrand, O.; Perrone-Bertolotti, M.; Arzimanoglou, A.; Kahane, P.; Lachaux, J.P.; et al. BLAST paradigm: A new test to assess brief attentional fluctuations in children with epilepsy, ADHD, and normally developing children. *Epilepsy Behav.* **2019**, 99, 106470, doi:10.1016/j.yebeh.2019.106470.
7. Åkerstedt, T.; Gillberg, M. Subjective and Objective Sleepiness in the Active Individual. *Int. J. Neurosci.* **1990**, 52, 29–37, doi:10.3109/00207459008994241.
8. Snow, A.; Gozal, E.; Malhotra, A.; Tiosano, D.; Perlman, R.; Vega, C.; Shahar, E.; Gozal, D.; Hochberg, Z.; Pillar, G. Severe hypersomnolence after pituitary/hypothalamic surgery in adolescents: clinical characteristics and potential mechanisms. *Pediatrics* **2002**, 110, doi:10.1542/peds.110.6.e74.
9. R Core Team R: A language and environment for statistical computing. 2020.
10. Fronczek, R., Middelkoop, H. A. M., Gert Van Dijk, J. & Lammers, G. J. Focusing on vigilance instead of sleepiness in the assessment of narcolepsy: High sensitivity of the Sustained Attention to Response Task (SART). *Sleep* **29**, 187–191 (2006).
11. Doran, S. M., Van Dongen, H. P. & Dinges, D. F. Sustained attention performance during sleep deprivation: evidence of state instability. *Arch. Ital. Biol.* **139**, 253–67 (2001).

Annexes

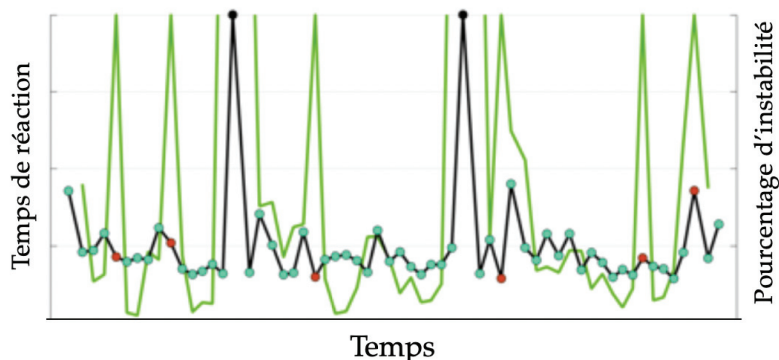


Figure A1. Représentation graphique simplifiée des performances au BLAST. La courbe noire représente les temps de réaction des réponses correctes (point bleu), des erreurs (point rouge) et des omissions (point noir). La courbe verte représente le niveau local d'instabilité des réponses exprimé en pourcentage.

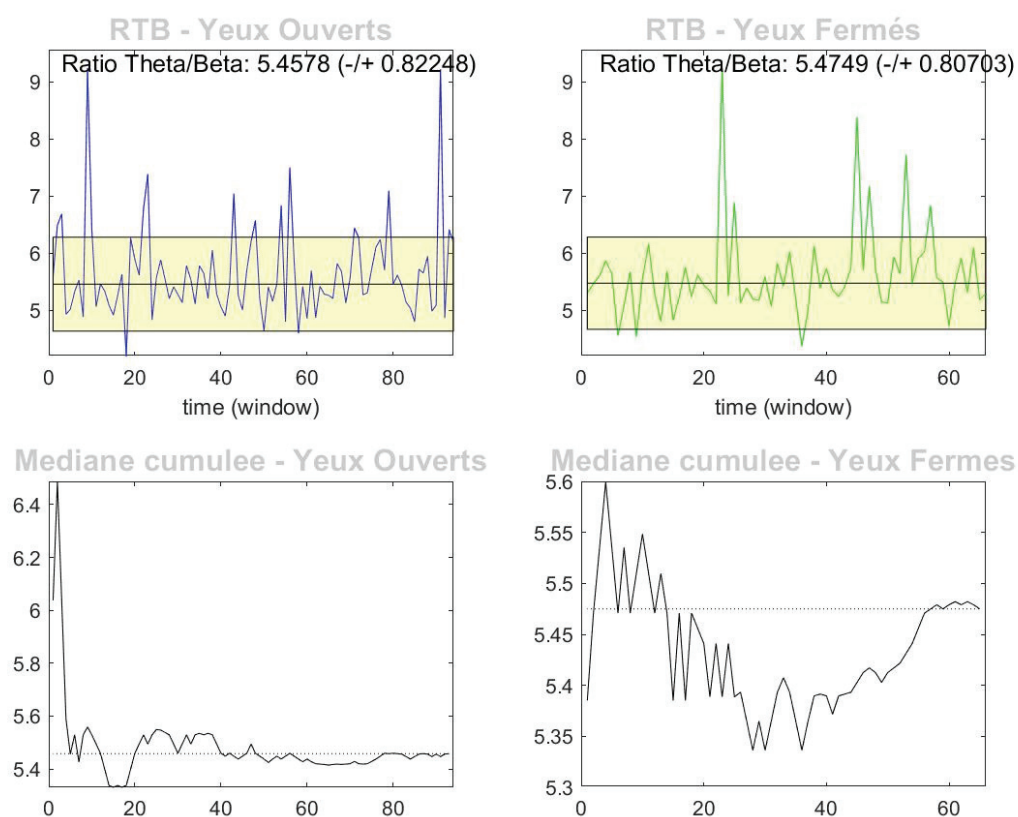


Figure A2. Variation du RTB chez un patient. La variation temporelle du RTB est représentée en haut pour les yeux ouverts (gauche) et fermés (droite). La médiane cumulée des RTB est représentée en bas, dans la condition yeux ouverts (gauche) et fermés (droite). Différents seuils de rejet pour les artéfacts étaient testés jusqu'à aboutir à un compromis entre RTB stable et conservation d'une quantité suffisante de signal (i.e., >30%). Le RTB était jugé stable lorsque la courbe présentait un aplatissement sur la période de temps d'intérêt.

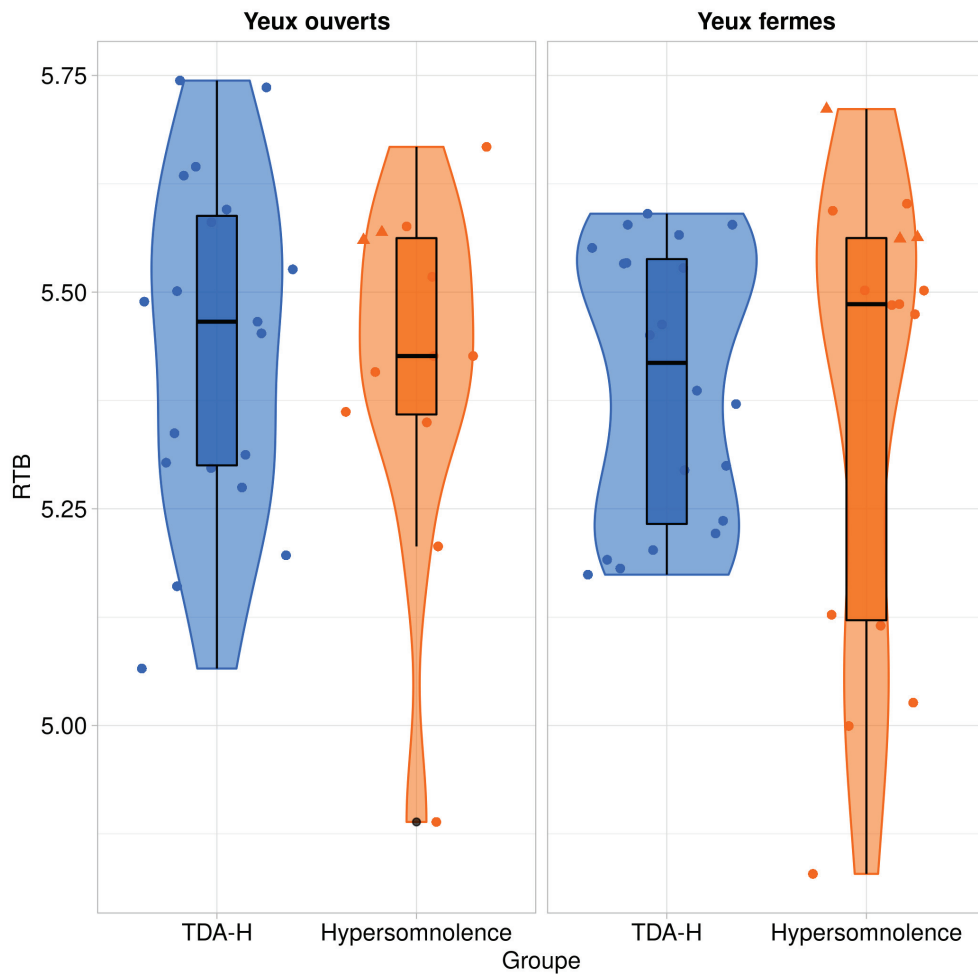


Figure A3. Ratio thêta/beta en fonction du groupe. Comparaison ratio thêta/beta (RTB) entre les enfants TDA-H (bleu) et avec hypersomnolence (orange), les yeux ouverts (gauche) et fermés (droite). Chaque point représente le RTB d'un enfant, les enfants du groupe hypersomnolence avec narcolepsie sont représentés par un triangle. La ligne centrale de chaque boîte à moustaches correspond à la médiane, les parties hautes et basses correspondent au 1^{er} et 3^e quartiles. La distribution du RTB dans chaque groupe (TDA-H et hypersomnolence), selon la condition (yeux ouverts et fermés) est représentée autour de chaque boîte à moustache (R-ggplot2).

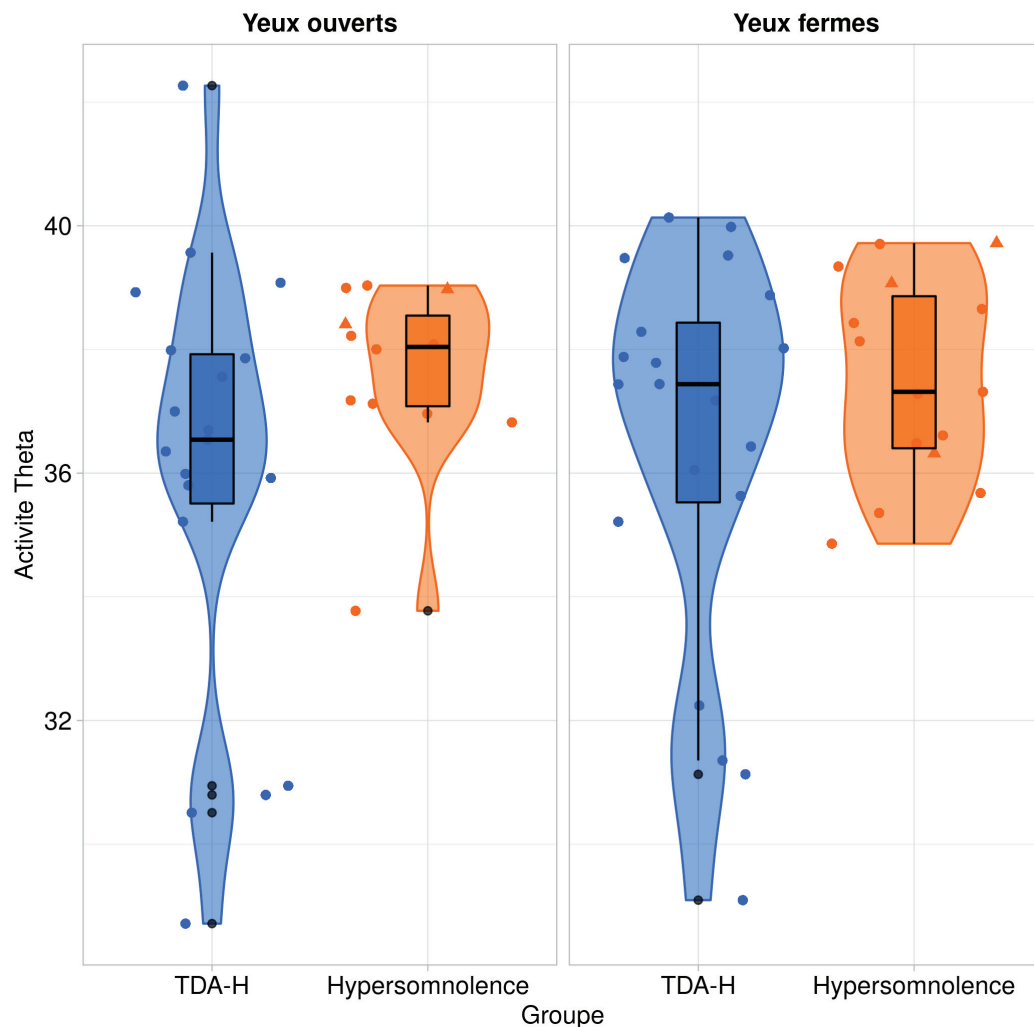


Figure A4. Activité thêta en fonction du groupe. Comparaison de l'activité thêta (μV) entre les enfants TDA-H (bleu) et avec hypersomnolence (orange), les yeux ouverts (gauche) et fermés (droite). Chaque point représente l'activité thêta médiane d'un participant. Les enfants du groupe hypersomnolence avec narcolepsie sont représentés par un triangle. La ligne centrale de chaque boîte à moustaches correspond à la médiane, les parties hautes et basses correspondent au 1^{er} et 3^e quartiles. La distribution de l'activité thêta dans chaque groupe (TDA-H et hypersomnolence), selon la condition (yeux ouverts et fermés) est représentée autour de chaque boîte à moustache (R-ggplot2).

Table A1. Caractéristiques de sommeil et somnolence du groupe hypersomnolence

	Total (N = 38)	NA	Hypersomnolence 2 nd (N = 30)	NA	Narcolepsie (N = 8)	NA
Sommeil auto-rapporté (J-1 et J)						
TST, h	8.7 (5.2-11.4)	3	8.6 (5.2-11.4)	2	8.7 (6.4-11.3)	1
Efficacité de sommeil, %	95 (57-100)	3	95 (57-100)	2	98 (89-100)	1
Qualité de sommeil, % (N)		3		2		1
Bonne	77 (27)		79 (22)		71 (5)	
Moyenne	11 (4)		14 (4)		0 (0)	
Mauvaise	11 (4)		7 (2)		29 (2)	
Sieste, % (N)	49 (18)	1	37 (11)	-	100 (7)	1
Somnolence subjective						
Somnolence chronique (AESS)	14 (0-24)	3	12 (0-22)	3	19 (14-24)	-
AESS pathologique, % (N)	71 (25)	3	63 (17)	3	100 (8)	-
Somnolence aigüe (KSS)	3 (1-7)	-	3 (1-7)	-	4.5 (3-7)	-
Sommeil (J+1)						
PSG						
TST, min	539 (393-628)	1	534 (393-628)	1	560 (399-627)	-
Latence d'endormissement, min	11 (0-146)	1	18.4 (0-146)	1	0.5 (0-4.7)	-
Latence de SP, min	127 (0-272)	1	146 (1.5-271.5)	1	2.5 (0-114)	-
Efficacité de sommeil, %	91 (73-99)	1	91 (73-99)	1	91 (77-98)	-
N1, %	6.9 (1.4-19.5)	1	6.9 (1.4-19.5)	1	7.9 (2.8-15.6)	-
N2, %	53.1 (29.2-72.6)	1	53.1 (32.8-68)	1	49 (29.2-72.6)	-
N3, %	17.6 (6.8-31.8)	1	18 (6.8-31)	1	16.7 (7.2-31.8)	-
SP, %	21.9 (10.4-40.8)	1	21.2 (10.6-32.8)	1	23.6 (10.4-40.8)	-
Index d'éveils et de micro-éveils, n/h	11.8 (6.2-45)	1	10.8 (6.2-45)	1	15.7 (9.2-30.9)	-
TILE						
Latence d'endormissement, min	15.9 (2.3-20)	1	17.4 (3.6-20)	1	4.5 (2.3-13.9)	-
Latence d'endormissement < 8.2 min, % (N)	24 (9)	1	10 (3)	1	75 (6)	-
SOREMP, %	0 (0-100)	3	0 (0-50)	3	88 (25-100)	-

Les données sont rapportées sous forme de médiane (minimum-maximum) sauf quand cela est spécifié différemment. NA : données manquantes ; TST : temps de sommeil total ; AESS : échelle de somnolence d'Epworth adaptée ; KSS : échelle de somnolence de Karolinska ; PSG : polysomnographie ; SP : sommeil paradoxal ; N1 : sommeil de stade 1 ; N2 : sommeil de stade 2 ; N3 : sommeil de stade 3 ; TILE : tests itératifs de latence d'endormissement ; SOREMP : endormissements en sommeil paradoxal

4.2. Études 4 et 5 : Profil intellectuel des enfants avec narcolepsie

4.2.1. Étude 4

Capacités intellectuelles des enfants avec narcolepsie

Marine Thieux ^{1,2}, Min Zhang ³, Agathe Marcastel ¹, Vania Herbillon ¹, Anne Guignard-Perret ¹, Laurent Seugnet ², Jian-Sheng Lin ², Aurore Guyon ^{1,2}, Sabine Plancoulaine ³ et Patricia Franco ^{1,2}

1 Unité de sommeil pédiatrique, service d'épileptologie clinique, des troubles du sommeil et de neurologie fonctionnelle de l'enfant, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

2 Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon, France

3 Université de Paris, CRESS, INSERM, INRAE, F-75004 Paris, France

Résumé

Objectifs : Décrire les capacités intellectuelles des enfants avec narcolepsie et caractériser les facteurs qui influencent ces capacités. Déterminer si ces capacités constituent un facteur protecteur contre les répercussions psychosociales de la narcolepsie.

Méthode : 74 enfants avec narcolepsie (43 garçons, d'âge médian 11.7 ans au diagnostic, 91% avec des cataplexies, 64% d'obèses, 100% HLA DQB1*06 :02 positifs) ont réalisé une nuit de polysomnographie suivie des tests itératifs de latence d'endormissement, une évaluation psychométrique et ont complété des questionnaires (sommolence, insomnie, symptômes dépressifs, troubles attentionnels et comportementaux).

Résultats : 38% des enfants présentaient un profil intellectuel dans la zone de haute potentialité (haut quotient intellectuel, HQI) et 48% rapportaient des difficultés scolaires.

Les enfants avec un HQI présentaient moins de difficultés scolaires et tendanciellement moins d'impulsivité, de troubles des conduites et des apprentissages que les enfants avec un profil intellectuel dans la norme (QI normal, NQI). Les enfants avec un HQI étaient tendanciellement moins obèses et faisaient moins de désaturations au cours du sommeil.



Le QI était positivement associé à la quantité de sommeil paradoxal (SP).

Conclusions : Le SP pourrait être impliqué dans les changements dynamiques qui contribuent à l'équilibre du fonctionnement intellectuel. En dépit des fréquentes difficultés scolaires rapportées par les enfants avec narcolepsie, cette étude souligne que la maladie, en elle-même, ne semble pas être une cause de déficience intellectuelle. Un diagnostic précoce et une prise en charge rapide des comorbidités pourraient améliorer les performances cognitives et scolaires de ces enfants.



Article

Intellectual Abilities of Children with Narcolepsy

Marine Thieux^{1,2}, Min Zhang², Agathe Marc Castel¹, Vania Herbillon¹, Anne Guignard-Perret¹, Laurent Seugnet², Jian-Sheng Lin², Aurore Guyon^{1,2}, Sabine Plancoulaine³  and Patricia Franco^{1,2,*} 

- ¹ Pediatric Sleep Unit, Department of Pediatric Clinical Epileptology, Sleep Disorders and Functional Neurology, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, 69500 Lyon, France; marine.thieux@chu-lyon.fr (M.T.); agathe.marc Castel@chu-lyon.fr (A.M.); vania.herbillon@chu-lyon.fr (V.H.); anne.guignard-perret@chu-lyon.fr (A.G.-P.); aurore.guyon@chu-lyon.fr (A.G.)
- ² INSERM, U1028, CNRS, UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, 69500 Lyon, France; min.zhang@etu.univ-lyon1.fr (M.Z.); laurent.seugnet@inserm.fr (L.S.); jian-sheng.lin@univ-lyon1.fr (J.-S.L.)
- ³ Université de Paris, CRESS, INSERM, INRAE, 75004 Paris, France; sabine.plancoulaine@inserm.fr
- * Correspondence: patricia.franco@univ-lyon1.fr; Tel./Fax: +33-4-27-85-60-52

Received: 13 November 2020; Accepted: 14 December 2020; Published: 17 December 2020



Abstract: High cognitive functioning could be a protective factor for school difficulties, behavioral and mood impairments in children with narcolepsy. To investigate this factor, we studied the intellectual abilities of 74 children with narcolepsy (43 boys, 11.7 years old at diagnosis, 91% of cataplexies, 64% obese, 100% HLA positive for DR-DQB1*06:02). All children underwent a one-night polysomnography followed by Multiple Sleep Latency Tests, an evaluation of intelligence quotient (IQ), and filled standardized questionnaires. Thirty-eight percent had high potentialities (HP defined by IQ > 130) and 48% had school difficulties. Using non-parametric tests, we found that HP children reported less difficulties at school and tended to have less impulsivity, conduct, and learning disorders than those without HP. They also tended to be less obese and had less desaturation. Using a multivariate regression analysis, we found an association between the REM sleep percentage and the IQ. REM sleep could be involved in the dynamic changes contributing to the equilibrium of intellectual functioning. This study highlights that despite their frequent school difficulties, narcolepsy per se is unlikely to be a cause of intellectual disability in children. Prompt diagnosis and management of comorbidities such as obesity and obstructive sleep apnea (OSA) could improve cognitive and school performances in these children.

Keywords: cognition; children; REM; intelligence quotient; narcolepsy; obesity; obstructive sleep apnea

1. Introduction

Narcolepsy is a rare disabling sleep disorder characterized by excessive daytime sleepiness (EDS) and abnormal rapid eye movement sleep (REM) manifestations including cataplexy (sudden loss of muscle tone triggered by emotions), hypnagogic hallucinations, sleep paralysis, and disturbed nocturnal sleep [1,2]. Narcolepsy with cataplexy is caused by a deficiency of hypocretin-1 (also called as orexin) peptides released from the dorso-lateral hypothalamic neurons (also called narcolepsy type 1 or hypocretin deficient) [3,4]. Hypocretin is involved in the regulation of sleep–wake cycle [4], in cognitive functioning [5], and in the processes promoted by the limbic system (i.e., involved in stress, reward, emotions, and motivation control) [6]. If the etiology of hypocretin cells' death is still unknown, multiple factors have been implicated: genetic, autoimmune, and environmental [2–4].

More than half of the patients have a disease onset prior to 18 years old [7]. At diagnostic time, the clinical picture is quite different in children compared to adults [8]. Children present more frequently

obesity, night eating, parasomnia, sleep talking, sleep drunkenness and Attention Deficit Hyperactivity Disorders' symptoms than adults [8]. Although depressive feelings affect similarly children and adults, they have a higher impact on adults' quality of life [8].

Compared to healthy children, those with narcolepsy have more school difficulties, grade repetition, and absenteeism [9,10]. School difficulties might be related to cognitive impairment, which has also been described in patients with narcolepsy. Historically, these cognitive alterations were mainly based on subjective complaints or clinical observations [7]. Then, several studies in adults with narcolepsy assessed the existence of objective cognitive disorders. Some of these studies suggested that while patients may attain high performances in several neuropsychological subdomains, they can have difficulties in areas such as working memory, executive functioning, reward processing, and decision making [11–13]. In adults with narcolepsy with cataplexy, attention and executive disorders, especially for long and complex cognitive tasks, have been reported [12,14–18] with a deleterious impact on quality of life.

Very few studies have addressed this issue, usually in small groups of children with narcolepsy [11,19,20]. Although the authors found normal intelligence quotient (IQ) abilities, some of them reported that those with low intellectual abilities had more behavioral and psychiatric pathologies [11]. Indeed, previous studies have suggested that mid to high intellectual functioning acts as a protective factor in terms of recovery, adaptation, and psychological states in people with psychiatric and neurological conditions and in children with chronic disorders [14,21]. In adults with narcolepsy, a mid-to-high IQ is associated with less cognitive impairment and less mood disorders [14]. Such an assessment remains to be done in children with narcolepsy.

Therefore, the aims of the present study were to describe the intellectual abilities in a large group of children with narcolepsy and to characterize which factors could influence these abilities. Another objective was to investigate whether these abilities constitute a protective factor for school difficulties, behavioral, and mood impairments in these children.

2. Material and Methods

2.1. Patients

All children presenting idiopathic narcolepsy with or without cataplexy (age < 18 years old) seen in our national reference center for narcolepsy between 2010 and 2019 were included in this retrospective study ($n = 74$). This study was approved by the French National Information science and Liberties Commission (HCL CNIL register no 19-087).

2.2. Procedure

2.2.1. General Data Collection

All children (and parents) had a systematic interview with a pediatric sleep specialist (PF, AGP) in order to assess the sleep disorders and to control the wake–sleep schedule before the recording night. In addition, parents were asked about the presence of school difficulties for her/his child, with a status of yes/no to categorize the answer. Socioeconomical level (SEL) was evaluated based on the parents' occupational level. Data about narcolepsy history, current cataplexy symptoms, hypnagogic hallucinations, and sleep paralysis (with a yes/no answer for all these characteristics) were also collected by the pediatric sleep specialists.

2.2.2. Diagnostic Procedure

The sleep and wake monitoring procedure included: (1) a complete clinical examination; (2) a polysomnography (PSG) from 8 pm to 7 am; (3) followed by 4 or 5 standard Multiple Sleep Latency Tests (MSLT) at 9 am, 11 am, 1 pm, 3 pm, and 5 pm, which were terminated after 20 min if no sleep occurred, and after 15 min asleep if sleep occurred [22]. The PSG included 8 EEG

referenced to the mastoids according to the 10–20 system, 2 electro-oculograms, 1 levator menti surface electromyography, nasal pressure through cannulae, thoracic and abdominal belts, 1 ECG, transcutaneous oximetry during the night. Sleep stages, arousals, and respiratory events were scored visually according to standard pediatric criteria [22]. Total sleep time (TST), sleep and rapid eye movement (REM) latency, sleep efficiency, duration and percentage of stage 1 (N1), stage 2 (N2), stage 3 (N3), and REM sleep, arousal index, obstructive apnea hypopnea index (OAHI), index of desaturation $\geq 3\%$, and minimal saturation were collected.

2.2.3. Criteria for Idiopathic Narcolepsy

All patients met the criteria for idiopathic narcolepsy [23], including: (1) complaints of excessive daytime sleepiness for at least 3 months; (2) symptoms not better explained by other medical or psychiatric disorders; (3) absence of secondary narcolepsy; (4) presence of clear-cut cataplexy; and/or (5) mean sleep latency on Multiple Sleep Latency Test (MSLT) lower than 8 min and/or two or more sleep-onset REM periods (SOREM) [22]. Indeed, the presence of two or more sleep-onset REM sleep periods is a more specific finding than the mean sleep latency of less than 8 min [24]. HLA-DR-DQB1*06:02 genotyping was performed in most patients ($n = 71$). Hypocretin-1 was also determined in 40 patients, in duplicate, from cerebral spinal fluid (CSF) samples as previously described [25]. Low CSF hypocretin-1 levels were considered when <110 pg/mL, intermediate when ≥ 110 and $200 \leq$, and normal when >200 .

2.2.4. Anthropometric Measurements

Height and weight were obtained in each child, and the body mass index ($BMI = \text{weight}/\text{height}^2$) was calculated. The BMI z-score representing a measure of weight, adjusted for height, sex, and age, relative to a smoothed reference distribution, was computed. Overweight was defined when the BMI z-score was ≥ 1.6 and ≤ 1.99 and obesity when the BMI z-score was ≥ 2 [26].

2.2.5. Questionnaires

Four questionnaires were filled in by parents or by children under parental supervision: (a) The Adapted Epworth Sleepiness Scale for children in which the item “falling asleep while in a car stopped in traffic” was replaced by “falling asleep at school” assesses the risk of falling asleep in 8 daily-life situations estimated on a 4-point Likert scale. The total score is the sum of the scores for the 8 items: a higher score represents greater sleepiness and the pathological threshold is higher than 10 [27]; (b) The Insomnia Severity Index (ISI) [28] assess insomnia severity via 7 items scored on a 5-point Likert scale. The higher the total score, the more severe symptoms. The total score is considered pathological when it is higher than 10; (c) The Child Depression Inventory (CDI) assesses depressive symptomatology using 27 items based on a 3-point Likert scale, its abnormal cut-off score is 16 or higher [29]; and; (d) The Revised Conners Parents Rating Scale assesses behavioral and attention disorders using 48 items. This version is divided in 6 components (i.e., conduct, learning, psychosomatic, impulsivity, anxiety, and hyperactivity), and each component is standardized within age groups. Moderate to severe symptoms were defined with a cut-off above 65, severe symptoms were defined with a cut-off above 75 [30].

2.2.6. Neuropsychological Evaluation

The children’s psychometric assessments were performed by experienced neuropsychologists (AM, VH, MT) using the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC IV) [31]. The total IQ is the combination of the following 4 indexes: verbal comprehension index (VCI), perceptual reasoning index (PRI), working memory index (WMI), and processing speed index (PSI). Each score is standardized within each age group: the mean is 100 and the standard deviation is 15. The heterogeneity of the cognitive profile is defined by an absolute difference between VCI and PRI ≥ 15 , which is known as the Significant Verbal Performance Discrepancy (SVPD). When the cognitive profile is heterogeneous,

the IQ is not calculated, and the General Aptitude Index (GAI), calculated from VCI and PRI, can be an alternative to IQ. GAI is less influenced by processing speed and working memory.

An IQ ≥ 130 is commonly accepted to define high potential (i.e., more than 2SD from the mean of the normal distribution) [32,33]. Intellectual disability is defined according to the WISC criteria by IQ ≤ 70 . Based on their WISC scores, children were divided into two groups, those with high potential (HP) with an IQ, GAI, VCI, and/or PRI ≥ 130 and those without HP (No-HP). Before 2015, the WISC IV test was performed after the PSG diagnostic evaluation, and the children were already under a psychostimulant treatment during the neuropsychological test. After 2015, the WISC IV was performed during the diagnostic procedure without any treatment.

2.2.7. Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted by M.T. using the R software (version 3.6.3, Vienna, Austria) [34].

Continuous measures were expressed as median and range. Dichotomous and polytomous measures were expressed as *n* and percentage. Comparison between groups (HP vs. No-HP) was performed using Wilcoxon tests for continuous measures, Fisher's exact test for dichotomous measures, and the Chi2 test for polytomous measures. A false discovery rate (FDR) correction for multiple comparisons was used. Statistical significance value was set to a *p*-value below 0.05.

In a recent study, our team found that children with HP had more REM sleep than children without HP [35]. In order to evaluate this assertion in children with narcolepsy, a Pearson correlation between IQ and REM sleep was computed because of the normality of the distributions assessed by the Shapiro–Wilk test. Therefore, we computed a multivariate linear model assessing the association between IQ and percentage of REM sleep adjusting for BMI-z score, index of desaturations $\geq 3\%$, and group (HP vs. No-HP). These factors were chosen according to the results of the bivariate analysis in order to understand which factors may have an influence on IQ.

3. Results

The cohort was composed of 74 children (43 boys) with a median age of 11.7 years at diagnosis (Tables 1 and 2). Thirty-two (43%) were under 11 years old at diagnosis. Using the BMI z-score, 47 were obese (64%) and 7 were overweight (10%; Table 1). Thirty-four children had school difficulties (48%) (Table 1). Median age at disease onset was 9.6 years old with a median diagnosis delay of 1.4 years. Sixty-seven children had cataplexies (91%), 13 had sleep paralysis (18%), and 29 had hypnagogic hallucinations (39%). All the patients were positive for HLA-DR-DQB1*06:02 (Table 2). All the children evaluated had low hypocretin-1 levels, except one who had an intermediate level. The girl with the intermediate level was 11 years old at diagnosis, with a diagnosis delay of 4.5 years, cataplexies and a median sleep latency of 10 min and 3 SOREM on MSLT.

Concerning PSG characteristics, median OAH1 was 0.5/h with a minimal saturation value of 93%. On the MSLT, children had a median sleep latency of 2.5 min with 4 SOREM (Table 3). Pathological scores were found on the Epworth, ISI, and CDI scales in 96%, 71%, and 21%, respectively. The Conners median total score was 18 (Table 4). Forty-three children (58%) were under treatment at the time of the WISC evaluation: 30 children underwent a monotherapy (19 with Modafinil, 10 with Methylphenidate, and 1 with Mazindol), 13 children underwent a bi-therapy (8 with Methylphenidate and Venlafaxine, 4 with Methylphenidate and Modafinil, and 1 with Modafinil and Venlafaxine; Table 5). The WISC median scores were dispersed as follows: 118 for VCI, 109 for PRI, 103 for WMI, 100 for PSI, 115 for GAI, and 114 for IQ (Table 5). There were 28 children with HP (38%) and there were 13 children with a heterogeneous IQ (18%) measured by SVPD.

Table 1. Demographic characteristics of children with and without high potential (HP).

	Global	<i>n</i>	HP	<i>n</i>	No-HP	<i>n</i>	<i>p</i>
		74		28		46	
Age, years	11.5 (5.5–17.4)	74	11.3 (6.6–17.1)	28	11.7 (5.5–17.4)	46	0.87
Sex, male % (<i>n</i>)	58 (43)	74	46 (13)	28	65 (30)	46	0.61
BMI z-score	2.8 (−1.8–9)	73	2.2 (−0.5–7.6)	28	3.3 (−1.8–9)	45	0.18
BMI z- score classification		73		28		45	0.28
Normal, % (<i>n</i>)	26 (19)		43 (12)		16 (7)		
Obesity, % (<i>n</i>)	64 (47)		50 (14)		73 (33)		
Overweight, % (<i>n</i>)	10 (7)		7 (2)		11 (5)		
SEL, % (<i>n</i>)		66		26		40	0.64
Farmers	3 (2)		4 (1)		3 (1)		
Artisans, shopkeepers, CEOs	5 (3)		4 (1)		5 (2)		
Executive and intellectual professions	20 (13)		31 (8)		12 (5)		
Intermediate professions	24 (16)		27 (7)		22 (9)		
Employees	27 (18)		27 (7)		28 (11)		
Workers	6 (4)		0 (0)		10 (4)		
Students and unemployed	15 (10)		7 (2)		20 (8)		
School difficulties, % (<i>n</i>)	48 (34)	71	21 (6)	28	65 (28)	43	0.01

Values are reported as median (range) except otherwise indicated. BMI: Body mass index; SEL: Socioeconomic level.

Table 2. Narcolepsy characteristics in children with and without HP.

	Global	<i>n</i>	HP	<i>n</i>	No-HP	<i>n</i>	<i>p</i>
		74		28		46	
Age at diagnosis, years	11.7 (5.5–17.6)	74	11 (6.7–7.5)	28	12 (5.5–17.4)	46	0.86
Age at onset, years	9.6 (4.2–15.8)	71	10 (5.9–15.6)	28	8.5 (4.2–15.8)	43	0.54
H1N1 vaccine, % (<i>n</i>)	23 (13)	56	33 (7)	21	17 (6)	35	0.61
Cataplexies, % (<i>n</i>)	91 (67)	74	96 (27)	28	87 (40)	46	0.61
Sleep paralysis, % (<i>n</i>)	18 (13)	74	18 (5)	28	17 (8)	46	1.00
Hypnagogic hallucinations, % (<i>n</i>)	39 (29)	74	39 (11)	28	39 (18)	46	1.00
HLA +, % (<i>n</i>)	100 (71)	71	100 (28)	28	100 (43)	43	1.00
Hypocretin, pg/mL	21 (0–178)	40	20 (0–178)	11	22 (1–90)	29	0.71

Values are reported as median (range) except otherwise indicated.

Table 3. Sleep and respiratory characteristics of children with and without HP.

	Global	<i>n</i>	HP	<i>n</i>	No-HP	<i>n</i>	<i>p</i>
PSG				28		46	
Total sleep time, min	478 (270–615)	72	463 (324–561)	27	485 (270–615)	45	0.45
Sleep efficiency, %	84.1 (52.5–95.2)	71	83.7 (56.6–91.4)	27	84.1 (52.5–95.2)	44	0.54
Sleep latency, min	4.8 (0–78)	72	6 (0–78)	27	4 (0–77)	45	0.64
REM latency, min	5.8 (0–225)	72	10.3 (0–225)	27	4.5 (0–215.5)	45	0.86
Stage 1, %	15.3 (0.2–32)	72	16 (0.2–28.3)	27	15.3 (2.8–32)	45	0.90
Stage 1, min	67 (1–173)	72	64 (1–137)	27	68 (11–173)	45	0.64
Stage 2, %	41.4 (17.4–64.7)	72	39 (26.3–64.7)	27	42.4 (17.4–56.7)	45	0.64
Stage 2, min	191 (23.5–293)	72	178 (23.5–293)	27	201 (72–291)	45	0.35
Stage 3, %	19.6 (0.2–59.5)	72	19.8 (9.1–34.6)	27	19.4 (0.2–59.5)	45	0.55
Stage 3, min	94 (1–246)	72	93 (28.2–145.5)	27	95 (1–246)	45	0.94
REM sleep, %	22.3 (10.5–39.3)	72	22.7 (10.5–39.3)	27	21.4 (10.7–31.6)	45	0.90
REM sleep, min	110 (17.9–190)	72	102 (17.9–190)	27	112.5 (29–178)	45	0.54
Total arousal index, %	11.8 (0–66.6)	69	12.3 (6.2–66.6)	26	11.5 (0–37.4)	43	0.90
Desaturation ≥3% index, %	0.05 (0–19.3)	68	0 (0–1.5)	25	0.4 (0–19.3)	43	0.01
Minimal saturation, %	93 (30–98)	70	92.8 (69.3–97)	25	93 (30–98)	45	0.88
OAHl	0.5 (0–7.5)	68	0.40 (0–3.6)	26	0.55 (0–7.5)	42	0.54
MSLT							
MSLT, <i>n</i>	4 (4,5)	74	4 (4,5)	28	4 (4,5)	46	0.59
SOREM, %	100 (25–100)	74	100 (25–100)	28	100 (25–100)	46	0.97
Sleep latency, min	2.5 (0–10)	74	2 (0–10)	28	3.3 (0.4–8)	46	0.54

Values are reported as median (range) except otherwise indicated. PSG: Polysomnography; REM: Rapid eye movement; OAHl: Obstructive apnea hypopnea index; MSLT: Multiple sleep latency test; SOREM: Sleep onset in REM.

Table 4. Questionnaire scores in children with and without HP.

	Global	<i>n</i>	HP	<i>n</i>	No-HP	<i>n</i>	<i>p</i>
Epworth total score	17 (9–23)	71	16 (9–23)	27	18 (9–23)	44	0.63
Epworth pathologic score, % (<i>n</i>)	96 (68)	71	96 (26)	27	96 (42)	44	1.00
ISI total score	12 (2–22)	62	12 (4–22)	23	12 (2–21)	39	0.86
ISI pathologic score, % (<i>n</i>)	71 (44)	62	70 (16)	23	72 (28)	39	1.00
CDI total score	10 (0–38)	62	9 (0–38)	25	10 (2–30)	37	0.63
CDI pathologic score, % (<i>n</i>)	21 (13)	62	20 (5)	25	22 (8)	37	1.00
Conners Total Score	18 (1–58)	54	14.5 (1–58)	20	21 (1–44)	34	0.24
Conners pathologic score, % (<i>n</i>)	0 (0)	54	0 (0)	20	0 (0)	34	1.00
<i>Conduct disorders</i>	49 (9–92)	54	43.5 (39–92)	20	50 (9–78)	34	0.20
<i>Learning disorders</i>	57 (36–107)	54	45 (36–98)	20	57 (38–107)	34	0.18
<i>Psychosomatization</i>	53 (42–106)	54	45 (42–106)	20	53 (42–83)	34	0.62
<i>Impulsivity</i>	46 (35–75)	54	43 (35–68)	20	47 (35–75)	34	0.24
<i>Anxiety</i>	50 (39–78)	54	51 (40–78)	20	49 (39–68)	34	0.63
<i>Hyperactivity</i>	52 (33–88)	54	48.5 (35–88)	20	54 (33–76)	34	0.41

Values are reported as median (range) except otherwise indicated. ISI: Insomnia severity scale; CDI: Children depression inventory.

Table 5. WISC characteristics in children with and without HP.

	Global	<i>n</i>	HP	<i>n</i>	No-HP	<i>n</i>	<i>p</i>
VCI	118 (76–155)	74	136.5 (118–155)	28	113 (76–128)	46	<0.0001
PRI	109 (72–142)	74	116 (99–142)	28	103 (72–128)	46	<0.0001
WMI	103 (58–130)	65	109 (76–130)	25	95.5 (58–118)	40	<0.0001
PSI	100 (64–151)	72	112 (76–151)	27	96 (64–124)	45	0.006
GAI	115 (80–148)	74	128 (115–148)	28	107 (80–123)	46	<0.0001
IQ	114 (73–148)	74	128.5 (110–148)	28	105 (73–123)	46	<0.0001
SVPD, % (<i>n</i>)	18 (13)	74	25 (7)	28	13 (6)	46	0.61
Treatment, % (<i>n</i>)	58 (43)	74	57 (16)	28	59 (27)	46	1.00
Therapy type		74		28		46	1.00
<i>None</i>	42 (31)		43 (12)		41 (19)		
<i>Monotherapy</i>	41 (30)		39 (11)		41 (19)		
<i>Bi-therapy</i>	17 (13)		18 (5)		17 (8)		

Values are reported as median (range) except otherwise indicated. VCI: Verbal comprehension index; PRI: Perceptual reasoning index; WMI: Working memory index; PSI: Processing speed index; GAI: General abilities index; IQ: Intelligence quotient; SVPD: Significant verbal performance discrepancy.

Children were separated into two groups according to their IQ: 28 children with HP and 46 children without HP (No-HP) (Figure 1). There was no significant difference between groups concerning sex, age, and SEL. In the No-HP group, there were more obese and overweight children than in the HP group but without reaching the significance level. Children with HP reported significantly fewer difficulties at school than No-HP children (Table 1). There was no difference concerning the clinical and electrophysiological characteristics between groups (Tables 2 and 3). Children with HP had significantly less desaturations $\geq 3\%$ than children with No-HP. There was no significant difference between HP and No-HP children concerning the Epworth, CDI, or ISI total score. No-HP children tended to have a higher Conners total score, especially, they had more conduct disorders, learning disorders, and impulsivity than those with HP, but no significant difference was found after accounting for multiple comparisons (Table 4). There was no significant difference in the proportion of SVPD between groups (Table 5). The delay between PSG diagnosis and WISC tests was not significantly different between HP and No-HP children (4 vs. 3 months, $p = 0.47$). There were 43 treated patients at the time of the WISC evaluation and no significant difference in the proportion of treated patients nor in the type of therapy (mono vs. bi-therapy) between the HP and No-HP groups.

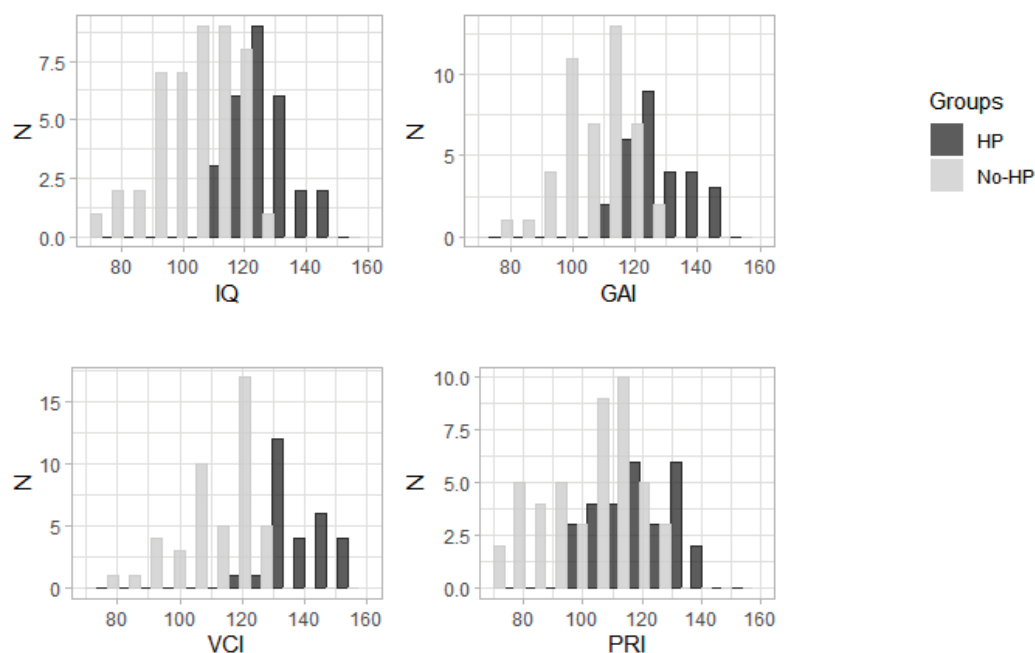


Figure 1. Histograms of intelligence quotient (IQ), GAI, VCI, and PRI in the two groups of children (HP and No-HP).

There was a significant correlation between IQ and the percentage of REM sleep in children with narcolepsy ($r = 0.25$, $p = 0.04$) (Figure 2). The higher the IQ, the higher the REM sleep percentage of TST. There was a trend for this correlation in children with HP ($r = 0.37$, $p = 0.06$) and in those with No-HP ($r = 0.29$, $p = 0.05$).

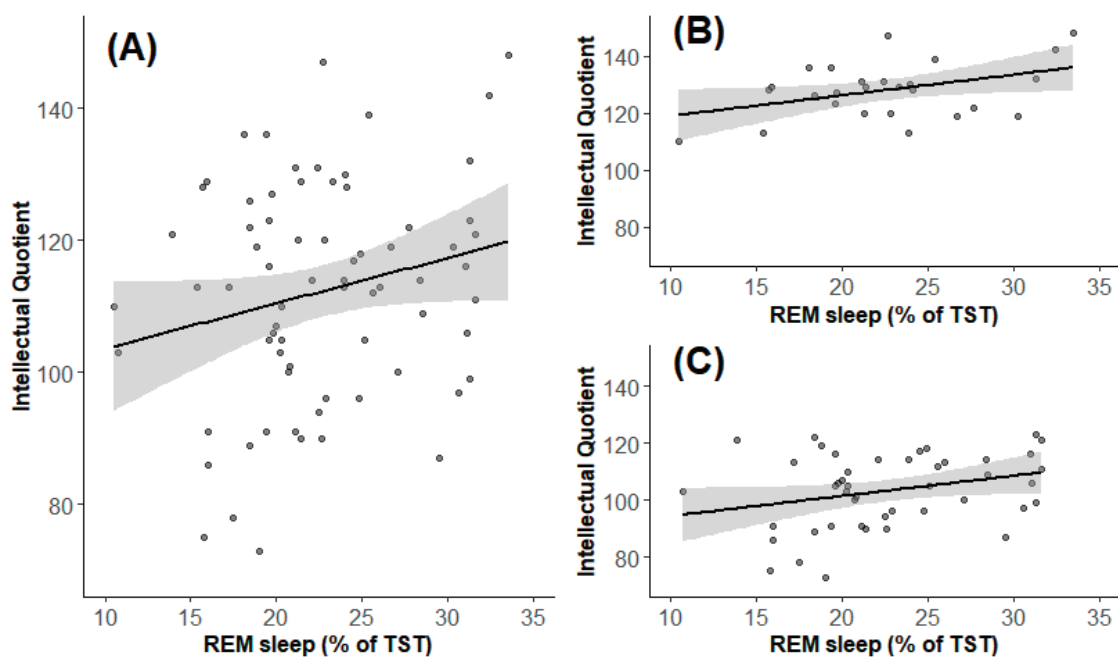


Figure 2. Correlation between IQ and the percentage of REM in the entire group of children with narcolepsy (A), in children with HP (B) and in children without HP (C). Each point represents the percentage of REM sleep for each subject according to the IQ. IQ: Intellectual quotient; REM sleep: Rapid eye movement sleep; HP: High potential.

The multivariate regression model using percentage of REM sleep, BMI-z score, index of desaturations $\geq 3\%$, and group (HP vs. No-HP) as independent variables “explained” 52% of the IQ variability. The model explains that an increase of 1% in REM sleep is associated to an increase of the IQ by 0.58 points ($p = 0.02$, 95% confidence interval 0.09–1.06). The same trend between IQ and the percentage of REM sleep also appeared in HP (with an increase of 0.54 points of IQ, $p = 0.08$) and in No-HP (with an increase of 0.62 points of IQ, $p = 0.11$) children but without reaching the significance threshold. At the multivariate level, there was a significant IQ difference between groups ($p < 0.001$), but there was no significant IQ difference depending on the BMI z-score ($p = 0.68$) and on the index of desaturations $\geq 3\%$ ($p = 0.55$).

4. Discussion

One of the study’s objectives was to investigate whether intellectual ability constitutes a protective factor for school difficulties, behavioral, and mood impairments in our population. Children with narcolepsy with HP reported fewer difficulties at school than those with No-HP. Even if they also tended to have less impulsivity, conduct disorders, and learning disorders than children without HP, no significant difference was found between these children after accounting for multiple testing. This could be due to the small number of children.

High intellectual abilities seem to be a protective factor against school difficulties in children with narcolepsy. Although many definitions exist, Wechsler defined intelligence as an “aggregate or global capacity encompassing cognitive, emotional, and characteristics aspects, that is, the ability of an individual to act purposefully, to think rationally and to deal effectively with his environment”. This could be understood as a cognitive reserve or, in other terms, as an ability to engage alternative brain networks to compensate for neurological pathologies and behavioral impairments [14,36]. Previous research has suggested that mid-to-high intellectual abilities act as a protective factor on mood, cognitive, and social aspects in patients with neurological or psychiatric disorders [14,21,36,37]. These results are consistent with a previous study suggesting that a mid-to-high IQ is associated with less cognitive impairments and less mood disorders in adults with narcolepsy [14]. In the general population, it is also well known that children with a low IQ are at higher risk for cognitive and behavioral disorders [21,38,39]. However, only few studies investigated whether intelligence plays the same role in children with narcolepsy [11,19,20].

Another study’s objective was to describe the intellectual abilities in a large group of children with narcolepsy and to characterize which factors could influence these abilities. In the present cohort of children with narcolepsy, more than one-third of them were found to be HP, whereas the prevalence of HP is estimated to represent 2.3% in the general pediatric population [32,33]. In the literature, normal IQ performance was found in children with narcolepsy. We do not know how to explain this difference.

The neuropsychological tests used to evaluate intelligence varied in previous studies concerning both adults and children [19,20]. However, compared to other studies (12, 13, and 38 patients) [11,19,20], the present sample of children is larger.

The mid-to-high SEL of the parents herein could represent a recruitment bias. Although the present study took place in one of the two public health national reference centers for children with narcolepsy in France, which recruits half of the children with narcolepsy in this country, families with a mid-to-high SEL could be more likely to consult in such a reference center [40]. It is well known that high potentiality has been previously related to a better SEL [41]. However, no significant difference for SEL was found herein between children with and without HP.

Other factors could also contribute to influence the cognitive profiles of these patients such as the disease’s severity, presence of cataplexies, obesity, diagnosis delay, and presence of treatment. Nevsimalova et al. found that a large proportion of university graduates with narcolepsy with cataplexy had lower Epworth score, fewer sleep attacks, and were usually without treatment compared to those with lower levels of education [7]. In our study, more than half of the children had

psychostimulant treatments, which has been shown to improve cognitive performances, especially alertness and executive functions [42–44]. However, the same proportion of patients treated with mono and bi-therapy was found in children with HP and No-HP. Ingravello et al. reported that the level of education attained by patients with narcolepsy was above that of the Italian population [45]. These findings are consistent with those of the few studies that have investigated this topic, highlighting that people with narcolepsy achieve an equivalent educational level to those without and had an overall high educational level [7,44,46]. These studies assumed that narcolepsy per se does not prevent the achievement of a good educational level, reflecting the good cognitive profile of these patients.

Hypocretin deficit could also be implicated in the cognitive performance found in patients with narcolepsy type 1. Hypocretin-1 system has widespread interactions with the brain's neurotransmitters network, including the prefrontal cortex involved in executive and attentional functioning [11]. Knowing that narcolepsy with cataplexy is caused by a deficit in hypocretin-1 cells, these circuits might be destabilized, causing sleepiness, attention, and executive disorders. However, no difference was found between narcoleptic children with and without HP for the disease characteristics.

Compared to children with HP, children with No-HP were more frequently obese and were thus more at risk of obstructive sleep apnea (OSA), which could be reflected by their higher desaturation indexes. We can hypothesize that children without HP have more repercussions of their obesity on their gas exchanges (reflected by desaturations) than those with HP, even if it is not sufficiently severe to impact their minimal saturation. It was previously related that OSA in children might produce cognitive and behavioral sequelae [19,47]. This could indicate that the No-HP group represents a more severe expression of the disease. Obesity is found in more than 50% of children with narcolepsy [8,48]. In our study, we did not find a statistically significant difference for obesity/overweight between groups after corrections for multiple comparisons, which was probably due to our limited number of patients. The mechanisms responsible for obesity in children with narcolepsy are not well known and could involve a severe hypothalamic involvement, decreased metabolism, and subtle changes in eating behavior [8,48].

Interestingly, we found a positive correlation between the percentage of REM sleep and IQ in children with narcolepsy. Indeed, the higher the percentage of REM sleep, the higher the IQ. These results are concordant with a previous study from our team suggesting that children with HP have more REM sleep than children with a normal IQ [35]. The loss of excitatory hypocretin neurons reduces the activity of the GABA neurons of the ventrolateral periaqueductal gray matter in the midbrain, which trigger the presence of REM sleep in patients with narcolepsy [49]. REM sleep is implicated in memory consolidation, learning, and creativity [50–52]. REM sleep could herein be involved in the dynamic changes contributing to the equilibrium of intellectual functioning between genes, brain, behavior, cognition, and environment [53].

In the other hand, we might ask if individuals with superior IQ could be at risk to develop narcolepsy. Individuals of superior IQ (compared to average and high) show more intense and prolonged frontal and parietal cortical thickening, followed by more rapid thinning. This distinct trajectory may reflect prolonged synaptogenesis and an extended sensitive period, during which the brain is particularly responsive to environmental input [54,55]. Despite extensive research, the etiology of narcolepsy is still unclear. Narcolepsy with cataplexy is a multifactorial disease caused by both genetic and environmental factors. Several genetic factors including HLA-DR-DQB1*06:02 or other new narcolepsy-associated genes have been identified [56]. Genetic variation in the HLA region has been associated with cognitive ability in pathological contexts [57,58]. However, since all the patients in the present study were positive for the HLA-DR-DQB1*06:02, this factor alone is unlikely to explain the high incidence of HP. The HLA-DR-DQB1*06:02 variant could provide a sensitized genetic background for other genetic and epigenetic factors such as DNA methylation, which have been suggested to play an important role in the pathogenesis of complex diseases such as narcolepsy [59]. In addition, environmental factors such as exposure to H1N1 ASO3 adjuvanted pandemic vaccine or streptococcus pyogenes infections could interfere in the pathophysiology of narcolepsy [56].

The present study has some limitations.

The first limitation is due to the design: a cross-sectional study cannot infer the direction of the relationship between IQ and sleep characteristics, and no causality can be drawn. Moreover, the addition of a control group composed by healthy children with and without HP could have allowed us to distinguish the effects related to HP from those related to narcolepsy itself. Second, we could assume that these results concerned children with narcolepsy type 1, but not all children with narcolepsy had cataplexy and/or CSF hypocretin measurements in our study. However, among the seven children without cataplexy, four had CSF hypocretin measurements, and all of them were hypocretin deficient (<50 pg/mL). Third, a majority of children were under treatment, which may improve their cognitive abilities. Indeed, animal models of hypocretin deficiency suggest that the pathology could be associated with a deficit of dopamine, which may be at least partially corrected by a treatment such as methylphenidate [60]. However, we did not find an IQ difference between patients with and without treatment. Fourth, if the relationship between the REM sleep percentage and the IQ was significant, the value of the correlation was low. Moreover, only one-night PSG was recorded, and it may not reflect the usual sleep characteristics of children. If these results must be considered knowing this aspect, it is interesting to highlight that we found the same correlation in healthy children with and without HP [35]. Another limitation is that we do not report information about parents IQ or educational levels, which are two factors that play a major role in both the genetic and hereditary characteristics of children's IQ. Moreover, our analysis concerns only the sleep macrostructure; it would be interesting to study the microstructure of sleep by spectral analysis [61] to deepen our understanding of the relation between sleep and cognitive performances. In the present study, the evaluation of depressive feelings, attention, and school difficulties were done by questionnaires, it would be interesting to evaluate them objectively and further to assess the relation between the cognitive performances and the social and professional integration of these children in adult life [7]. Finally, even with a normal-to-high IQ, children with narcolepsy have school difficulties. Herein, attentional and executive performances were not especially assessed at the time of the test. It would be appropriate to supplement the assessment of IQ with other neuropsychological tests of specific cognitive functions.

5. Conclusions

The present results suggest that narcolepsy in children is unlikely to be a cause of intellectual disability despite their frequent school difficulties. Neuropsychological evaluation could help these children to find adapted support. The prompt diagnosis and management of comorbidity such as obesity and OSA could improve cognitive performances and decrease school and behavioral difficulties in these children.

Author Contributions: Conceptualization, P.F., J.-S.L. and V.H.; Methodology, P.F., J.-S.L., S.P. and V.H.; Software, M.T.; Validation, P.F., L.S., V.H., S.P., J.-S.L.; Formal Analysis, M.T. and S.P.; Investigation, M.Z., A.G., M.T., A.M., V.H., P.F., A.G.-P.; Data Curation, M.T.; Writing—Original Draft Preparation, M.T.; Writing—Review & Editing, M.T., M.Z., A.M., A.G., L.S., V.H., J.-S.L., A.G.-P., S.P. and P.F.; Visualization, M.T.; Supervision, A.G., P.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: We thank all children and their parents for their participation in the study. We also thank Véréna Landel for her help in proofreading the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

(BMI)	Body mass index
(CDI)	Child depression inventory
(GAI)	General aptitude index
(HP)	High potential

(ISI)	Insomnia severity index
(IQ)	Intelligence quotient
(MSLT)	Multiple sleep latency test
(OAHl)	Obstructive apnea hypopnea index
(OSA)	Obstructive sleep apnea
(PRI)	Perceptual reasoning index
(PSG)	Polysomnography
(PSI)	Processing speed index
(REM)	Rapid eye movement
(SVPD)	Significant verbal performance discrepancy
(VCI)	Verbal comprehension index
(WISC)	Wechsler Intelligence Scale for Children
(WMI)	Working memory index

References

- Ohayon, M.M.; Priest, R.G.; Zully, J.; Smirne, S.; Paiva, T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* **2002**, *58*, 1826–1833. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bassetti, C.; Adamantidis, A.; Burdakov, D.; Han, F.; Gay, S.; Kallweit, U.; Khatami, R.; Koning, F.; Kornum, B.R.; Lammers, G.J.; et al. Narcolepsy—Clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Neurol.* **2019**, *15*, 519–539. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Peyron, C.; Tighe, D.K.; Pol, A.N.V.D.; De Lecea, L.; Heller, H.C.; Sutcliffe, J.G.; Kilduff, T.S. Neurons Containing Hypocretin (Orexin) Project to Multiple Neuronal Systems. *J. Neurosci.* **1998**, *18*, 9996–10015. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Taheri, S.; Zeitzer, J.M.; Mignot, E. The Role of Hypocretins (Orexins) in Sleep Regulation and Narcolepsy. *Annu. Rev. Neurosci.* **2002**, *25*, 283–313. [[CrossRef](#)]
- Zamarian, L.; Högl, B.; Delazer, M.; Hingerl, K.; Gabelia, D.; Mitterling, T.; Brandauer, E.; Frauscher, B. Subjective deficits of attention, cognition and depression in patients with narcolepsy. *Sleep Med.* **2015**, *16*, 45–51. [[CrossRef](#)]
- Zald, D.H. The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res. Rev.* **2003**, *41*, 88–123. [[CrossRef](#)]
- Nevsimalova, S.; Bušková, J.; Kemlink, D.; Sonka, K.; Skibova, J. Does age at the onset of narcolepsy influence the course and severity of the disease? *Sleep Med.* **2009**, *10*, 967–972. [[CrossRef](#)]
- Zhang, M.; Inocente, C.O.; Villanueva, C.; Lecendreux, M.; Dauvilliers, Y.; Lin, J.S.; Arnulf, I.; Gustin, M.P.; Thieux, M.; Franco, P. Narcolepsy with cataplexy: Does age at diagnosis change the clinical picture? *CNS Neurosci. Ther.* **2020**, *26*, 1092–1102. [[CrossRef](#)]
- Inocente, C.O.; Gustin, M.-P.; Lavault, S.; Guignard-Perret, A.; Raoux, A.; Christol, N.; Gérard, D.; Dauvilliers, Y.; Reimão, R.; Bat-Pitault, F.; et al. Quality of Life in Children with Narcolepsy. *CNS Neurosci. Ther.* **2014**, *20*, 763–771. [[CrossRef](#)]
- Blackwell, J.E.; Alamm, H.A.; Weighall, A.R.; Kellar, I.; Nash, H.M. A systematic review of cognitive function and psychosocial well-being in school-age children with narcolepsy. *Sleep Med. Rev.* **2017**, *34*, 82–93. [[CrossRef](#)]
- Szakács, A.; Hallböök, T.; Tideman, P.; Darin, N.; Wentz, E. Psychiatric Comorbidity and Cognitive Profile in Children with Narcolepsy with or without Association to the H1N1 Influenza Vaccination. *Sleep* **2015**, *38*, 615–621. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Naumann, A.; Bellebaum, C.; Daum, I. Cognitive deficits in narcolepsy. *J. Sleep Res.* **2006**, *15*, 329–338. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Aguirre, M.; Broughton, R.; Stuss, D. Does memory impairment exist in Narcolepsy-Cataplexy? *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **1985**, *7*, 14–24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Yoon, S.-M.; Joo, E.Y.; Kim, J.Y.; Hwang, K.J.; Hong, S.B. Is High IQ Protective Against Cognitive Dysfunction in Narcoleptic Patients? *J. Clin. Neurol.* **2013**, *9*, 118–124. [[CrossRef](#)]

15. Bayard, S.; Langenier, M.C.; De Cock, V.C.; Scholz, S.; Dauvilliers, Y. Executive Control of Attention in Narcolepsy. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e33525. [[CrossRef](#)]
16. Hood, B.; Bruck, D. Sleepiness and performance in narcolepsy. *J. Sleep Res.* **1996**, *5*, 128–134. [[CrossRef](#)]
17. Ha, K.S.; Yoo, H.K.; Lyoo, I.K.; Jeong, D.U. Computerized assessment of cognitive impairment in narcoleptic patients. *Acta Neurol. Scand.* **2007**, *116*, 312–316. [[CrossRef](#)]
18. Ramm, M.; Boentert, M.; Lojewsky, N.; Jafarpour, A.; Young, P.; Heidebreder, A. Disease-specific attention impairment in disorders of chronic excessive daytime sleepiness. *Sleep Med.* **2019**, *53*, 133–140. [[CrossRef](#)]
19. Dorris, L.; Zuberi, S.M.; Scott, N.; Moffat, C.; McArthur, I. Psychosocial and intellectual functioning in childhood narcolepsy. *Dev. Neurorehabilit.* **2008**, *11*, 187–194. [[CrossRef](#)]
20. Posar, A.; Pizza, F.; Parmeggiani, A.; Plazzi, G. Neuropsychological Findings in Childhood Narcolepsy. *J. Child. Neurol.* **2013**, *29*, 1370–1376. [[CrossRef](#)]
21. Ryland, H.K.; Lundervold, A.J.; Elgen, I.; Hysing, M. Is there a protective effect of normal to high intellectual function on mental health in children with chronic illness? *Child. Adolesc. Psychiatry Ment. Heal.* **2010**, *4*, 3. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Iber, C. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*; American Academy of Sleep Medicine: Westchester, IL, USA, 2007; Volume 1.
23. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*, 3rd ed.; American Academy of Sleep Medicine: Darien, CT, USA, 2014. [[CrossRef](#)]
24. Pizza, F.; Barateau, L.; Jaussent, I.; Vandi, S.; Antelmi, E.; Mignot, E.; Dauvilliers, Y.; Plazzi, G.; for the MonBo Study Group. MonBo Study Group Validation of Multiple Sleep Latency Test for the diagnosis of pediatric narcolepsy type 1. *Neurology* **2019**, *93*, e1034–e1044. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Mignot, E.; Lammers, G.J.; Ripley, B.; Okun, M.; Nevsimalova, S.; Overeem, S.; Vankova, J.; Black, J.; Harsh, J.; Bassetti, C.; et al. The Role of Cerebrospinal Fluid Hypocretin Measurement in the Diagnosis of Narcolepsy and Other Hypersomnias. *Arch. Neurol.* **2002**, *59*, 1553–1562. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Cole, T.J.; Bellizzi, M.C.; Flegal, K.M.; Dietz, W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ* **2000**, *320*, 1240. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Snow, A.; Gozal, E.; Malhotra, A.; Tiosano, D.; Perlman, R.; Vega, C.; Shahar, E.; Gozal, D.; Hochberg, Z.; Pillar, G. Severe Hypersomnolence After Pituitary/Hypothalamic Surgery in Adolescents: Clinical Characteristics and Potential Mechanisms. *Pediatrics* **2002**, *110*, e74. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Bastien, C.H.; Vallières, A.; Morin, C.M. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* **2001**, *2*, 297–307. [[CrossRef](#)]
29. Kovacs, M. The Children's Depression Inventory (CDI). *Psychopharmacol. Bull.* **1985**, *21*, 995–998.
30. Goyette, C.H.; Conners, C.K.; Ulrich, R.F. Normative data on Revised Conners Parent and Teacher Rating Scales. *J. Abnorm. Child. Psychol.* **1978**, *6*, 221–236. [[CrossRef](#)]
31. Wechsler, D. *Wechsler Intelligence Scale for Children*, 4th ed.; The Psychological Corporation: San Antonio, TX, USA, 2003.
32. Newman, T.M. Assessment of Giftedness in School-Age Children Using Measures of Intelligence or Cognitive Abilities. In *Handbook of Giftedness in Children*; Springer: Boston, MA, USA, 2008; pp. 161–176.
33. Guenole, F.; Louis, J.; Creveuil, C.; Baleyte, J.-M.; Montlahuc, C.; Fournere, P.; Revol, O. Behavioral Profiles of Clinically Referred Children with Intellectual Giftedness. *BioMed Res. Int.* **2013**, *2013*, 540153. [[CrossRef](#)]
34. Team 2009. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; Vienna University of Economics and Business: Vienna, Austria, 2012. Available online: <http://www.R-project.org2012> (accessed on 6 June 2020).
35. Guignard-Perret, A.; Thieux, M.; Guyon, A.; Mazza, S.; Zhang, M.; Revol, O.; Plancoulaine, S.; Franco, P. Sleep of Children with High Potentialities: A Polysomnographic Study. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 3182. [[CrossRef](#)]
36. Corral, M.; Rodriguez, M.; Amenedo, E.; Sanchez, J.L.; Díaz, F. Cognitive Reserve, Age, and Neuropsychological Performance in Healthy Participants. *Dev. Neuropsychol.* **2006**, *29*, 479–491. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Barnett, J.H.; Salmond, C.H.; Jones, P.B.; Sahakian, B.J. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol. Med.* **2006**, *36*, 1053–1064. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Goodman, R.; Simonoff, E.; Stevenson, J. The Impact of Child IQ, Parent IQ and Sibling IQ on Child Behavioural Deviance Scores. *J. Child. Psychol. Psychiatry* **1995**, *36*, 409–425. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Dekker, M.C.; Koot, H.M. DSM-IV Disorders in Children with Borderline to Moderate Intellectual Disability. I: Prevalence and Impact. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* **2003**, *42*, 915–922. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

40. Stormacq, C.; Broucke, S.V.D.; Wosinski, J. Does health literacy mediate the relationship between socioeconomic status and health disparities? Integrative review. *Health Promot. Int.* **2019**, *34*, e1–e17. [[CrossRef](#)]
41. Von Stumm, S.; Plomin, R. Socioeconomic status and the growth of intelligence from infancy through adolescence. *Intelligence* **2015**, *48*, 30–36. [[CrossRef](#)]
42. Raggi, A.; Plazzi, G.; Pennisi, G.; Tasca, D.; Ferri, R. Cognitive evoked potentials in narcolepsy: A review of the literature. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2011**, *35*, 1144–1153. [[CrossRef](#)]
43. Kayaalp, D.; Yaman, M.; Karakaya, F.; Aydin, T.; Mayda, H.; Güzel, H.I. Evaluation of the Effect of Modafinil on Cognitive Functions in Patients with Idiopathic Hypersomnia with P300. *Med. Sci. Monit.* **2015**, *21*, 1850–1855. [[CrossRef](#)]
44. Leonard, B.E.; McCartan, D.; White, J.; King, D.J. Methylphenidate: A review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* **2004**, *19*, 151–180. [[CrossRef](#)]
45. Ingravallo, F.; Gnucci, V.; Pizza, F.; Vignatelli, L.; Govi, A.; Dormi, A.; Pelotti, S.; Cicognani, A.; Dauvilliers, Y.; Plazzi, G. The burden of narcolepsy with cataplexy: How disease history and clinical features influence socio-economic outcomes. *Sleep Med.* **2012**, *13*, 1293–1300. [[CrossRef](#)]
46. Broughton, R.; Ghanem, Q.; Hishikawa, Y.; Sugita, Y.; Nevsimalova, S.; Roth, B. Life Effects of Narcolepsy in 180 Patients from North America, Asia and Europe Compared to Matched Controls. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Des. Sci. Neurol.* **1981**, *8*, 299–304. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Lewin, D.S.; Rosen, R.C.; England, S.J.; Dahl, R.E. Preliminary evidence of behavioral and cognitive sequelae of obstructive sleep apnea in children. *Sleep Med.* **2002**, *3*, 5–13. [[CrossRef](#)]
48. Ponziani, V.; Gennari, M.; Pizza, F.; Balsamo, A.; Bernardi, F.; Plazzi, G. Growing Up with Type 1 Narcolepsy: Its Anthropometric and Endocrine Features. *J. Clin. Sleep Med.* **2016**, *12*, 1649–1657. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Luppi, P.-H.; Clément, O.; Sapin, E.; Gervasoni, D.; Peyron, C.; Léger, L.; Salvert, D.; Fort, P. The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. *Sleep Med. Rev.* **2011**, *15*, 153–163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Rasch, B.; Born, J. About Sleep's Role in Memory. *Physiol. Rev.* **2013**, *93*, 681–766. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Li, W.; Ma, L.; Yang, G.; Gan, W.-B. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nat. Neurosci.* **2017**, *20*, 427–437. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Lacaux, C.; Izabelle, C.; Santantonio, G.; De Villèle, L.; Frain, J.; Lubart, T.; Pizza, F.; Plazzi, G.; Arnulf, I.; Oudiette, D. Increased creative thinking in narcolepsy. *Brain* **2019**, *142*, 1988–1999. [[CrossRef](#)]
53. Rinaldi, L.; Karmiloff-Smith, A. Intelligence as a Developing Function: A Neuroconstructivist Approach. *J. Intell.* **2017**, *5*, 18. [[CrossRef](#)]
54. Shaw, P.; Greenstein, D.; Lerch, J.; Clasen, L.; Lenroot, R.; Gogtay, N.; Evans, A.; Rapoport, J.; Giedd, J. Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nat. Cell Biol.* **2006**, *440*, 676–679. [[CrossRef](#)]
55. Brant, A.M.; Munakata, Y.; Boomsma, D.I.; DeFries, J.C.; Haworth, C.M.A.; Keller, M.C.; Martin, N.G.; McGue, M.; Petrill, S.A.; Plomin, R.; et al. The Nature and Nurture of High IQ. *Psychol. Sci.* **2013**, *24*, 1487–1495. [[CrossRef](#)]
56. Latorre, D.; Kallweit, U.; Armentani, E.; Foglierini, M.; Mele, F.; Cassotta, A.; Jovic, S.; Jarrossay, D.; Mathis, J.; Zellini, F.; et al. T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons. *Nat. Cell Biol.* **2018**, *562*, 63–68. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Payton, A.; Boogerd, E.V.D.; Davidson, Y.; Gibbons, L.; Ollier, W.; Rabbitt, P.; Worthington, J.; Horan, M.; Pendleton, N. Influence and interactions of cathepsin D, HLA-DRB1 and APOE on cognitive abilities in an older non-demented population. *Genes Brain Behav.* **2006**, *5*, 23–31. [[CrossRef](#)]
58. Megarbane, A.; Noguier, F.; Stora, S.; Manchon, L.; Mircher, C.; Bruno, R.; Dorison, N.; Pierrat, F.; Réthoré, M.-O.; Trentin, B.; et al. The intellectual disability of trisomy 21: Differences in gene expression in a case series of patients with lower and higher IQ. *Eur. J. Hum. Genet.* **2013**, *21*, 1253–1259. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Shimada, M.; Miyagawa, T.; Toyoda, H.; Tokunaga, K.; Honda, M. Epigenome-wide association study of DNA methylation in narcolepsy: An integrated genetic and epigenetic approach. *Sleep* **2018**, *41*, 1–9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

J. Clin. Med. **2020**, *9*, 4075

14 of 14

60. Shaw, J.K.; Ferris, M.J.; Locke, J.L.; Brodnik, Z.D.; Jones, S.R.; España, R.A. Hypocretin/orexin knock-out mice display disrupted behavioral and dopamine responses to cocaine. *Addict. Biol.* **2016**, *22*, 1695–1705. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Geiger, A.; Huber, R.; Kurth, S.; Ringli, M.; Jenni, O.G.; Achermann, P. The Sleep EEG as a Marker of Intellectual Ability in School Age Children. *Sleep* **2011**, *34*, 181–189. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

4.2.2. Étude 5

Sommeil et caractéristiques psychosociales des enfants avec narcolepsie en fonction de leur profil intellectuel : une étude cas-témoin

Marine Thieux ^{1,2}, Min Zhang ¹, Agathe Marcastel ², Alice Poitrinal ², Fanny Vassias ¹, Aurore Guyon ², Olivier Revol ³, Stephanie Mazza ⁴, Anne Guignard-Perret ² and Patricia Franco ^{1,2}

1 Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon, France

2 Unité de sommeil pédiatrique, service d'épileptologie clinique, des troubles du sommeil et de neurologie fonctionnelle de l'enfant, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

3 Service de psychologie développementale, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

4 Research on Healthcare Performance RESHAPE, INSERM U1290, Université Claude Bernard Lyon 1, 69500 Lyon, France

Résumé

Objectifs : Évaluer les capacités cognitives, le sommeil et les caractéristiques psychosociales des enfants avec narcolepsie par rapport à des enfants contrôles, selon leur profil intellectuel.

Méthode : Les enfants ont réalisé une polysomnographie, une évaluation de leurs capacités intellectuelles et ont complété des questionnaires (sommolence, insomnie, symptômes dépressifs, troubles attentionnels et comportementaux). Le groupe avec un quotient intellectuel (QI) dans la zone de haute potentialité (haut QI, HQI) était composé de 25 enfants avec narcolepsie (HQI-N, 40% de garçons, âge médian 11.5 ans, 48% avec obésité et 60% sous traitement) et de 25 contrôles (HQI-C, 68% de garçons, âge médian 11.7 ans). Le groupe avec un QI dans la norme (NQI) était composé de 22 enfants avec narcolepsie (NQI-N, 55% de garçons, âge médian 12.1 ans, 59% avec obésité, 64% sous traitement) et de 21 contrôles (NQI-C, 68% de garçons, âge médian 10 ans).

Résultats : Par rapport au groupe HQI-C, le groupe HQI-N présentait un indice de raisonnement perceptif diminué et moins de troubles du comportement. Les enfants du groupe NQI-N présentaient le même profil intellectuel que les enfants du groupe NQI-C mais rapportaient davantage de difficultés scolaires.

Conclusions : Dans le groupe avec HQI, le profil cognitif diffère entre les contrôles et les enfants avec narcolepsie. Un NQI semble prédire un impact plus important de la narcolepsie sur le fonctionnement dans la vie quotidienne.

Communication

Sleep and Psychosocial Characteristics of Children with Narcolepsy According to Their Intellectual Profile: A Case–Control Study

Marine Thieux ^{1,*}, Min Zhang ¹, Agathe Marcastel ², Alice Poitral ², Fanny Vassias ¹, Aurore Guyon ², Olivier Revol ³, Stephanie Mazza ⁴, Anne Guignard-Perret ² and Patricia Franco ^{1,2}

- ¹ Lyon Neuroscience Research Center, INSERM, U1028, CNRS, UMR5292, 69500 Lyon, France
 - ² Pediatric Sleep Unit, Department of Pediatric Clinical Epileptology, Sleep Disorders and Functional Neurology, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, 69500 Lyon, France
 - ³ Department of Developmental Psychology, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, 69500 Lyon, France
 - ⁴ Research on Healthcare Performance RESHAPE, INSERM U1290, Université Claude Bernard Lyon 1, 69500 Lyon, France
- * Correspondence: marine.thieux@chu-lyon.fr

Abstract: Adequate intellectual abilities are a protective factor for psychosocial adjustments in chronic disorders. The main objective of this study was to assess the cognitive abilities, sleep, and psychosocial characteristics of children with narcolepsy compared to controls, according to their intellectual profile. Children underwent a polysomnography, completed an intellectual ability assessment, and filled out standardized questionnaires. The group with an intelligence quotient (IQ) in the area of high intellectual potential (high IQ, HIQ) consisted of 25 children with narcolepsy (HIQ-N, 40% boys, median age 11.5 years, 48% with obesity, 60% under treatment) and 25 controls (HIQ-C, 68% boys, median age 11.7 years). Compared to HIQ-C, HIQ-N had a lower perceptual reasoning index and fewer conduct disorders. The group with an IQ in the normal range (NIQ) consisted of 22 children with narcolepsy (NIQ-N, 55% boys, median age 12.1 years, 59% with obesity, 64% under treatment) and 21 controls (NIQ-C, 68% boys, median age 10 years). NIQ-N presented the same intellectual profile as NIQ-C but reported more school difficulties. In children with HIQ, those with narcolepsy appear to have a different cognitive profile than controls. NIQ seems to predict a greater impact of narcolepsy on daily-life functioning.

Keywords: cognition; sleepiness; polysomnography; intellectual quotient



Citation: Thieux, M.; Zhang, M.; Marcastel, A.; Poitral, A.; Vassias, F.; Guyon, A.; Revol, O.; Mazza, S.; Guignard-Perret, A.; Franco, P. Sleep and Psychosocial Characteristics of Children with Narcolepsy According to Their Intellectual Profile: A Case–Control Study. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 4681. <https://doi.org/10.3390/jcm11164681>

Academic Editor: Serge Brand

Received: 29 July 2022

Accepted: 9 August 2022

Published: 10 August 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Narcolepsy is a rare chronic sleep disorder characterized by excessive diurnal sleepiness and irresistible sleep attacks associated with cataplexies, hypnagogic and hypnopompic hallucinations, sleep paralysis, and disturbed nocturnal sleep [1,2]. In more than half of the cases, narcolepsy begins before the age of 18 years [3]. The prevalence of obesity, night eating, sleep talking and drunkenness, parasomnia, and symptoms of attention deficit hyperactivity disorders at diagnosis is higher in children than in adults [4]. Due to this wide range of manifestations, children are at risk of being misdiagnosed [5], with a delay in diagnosis typically exceeding 10 years after symptom onset [6].

Since childhood is a critical period for neurobiological, cognitive, social, and psychological development, narcolepsy can have serious consequences in children, leading to a decrease in quality of life [7–9]. Cognitive abilities could play a major role in coping with narcolepsy and its repercussions, as it is the case in neurological, psychiatric, and chronic disorders [10]. Indeed, while the intelligence quotient (IQ) of children with narcolepsy is within the normal range [11–13], those with normal-to-low IQ have more psychiatric

comorbidities [14], a feature also present in adults [15]. Our group has previously studied the characteristics of children with narcolepsy and those of controls according to their intellectual profile, i.e., high IQ (HIQ) versus normal IQ (NIQ) [16,17]. In children with narcolepsy, those with HIQ tended to have less school and behavioral difficulties than those with NIQ and Rapid Eye Movement (REM) sleep was positively correlated with IQ [16]. Furthermore, control children with HIQ had more REM sleep during the night than controls with NIQ [17]. To further decipher the impact of narcolepsy on sleep characteristics and its psychosocial repercussions while controlling for intellectual profile, children with narcolepsy were compared to controls using the same IQ range (i.e., HIQ and NIQ).

2. Materials and Methods

2.1. Population

Two groups of children were included in this retrospective study: 46 controls and 47 children with idiopathic narcolepsy [18–20] with or without cataplexy (Supplementary Materials, Figure S1).

2.1.1. Control Children

Control children were recruited from both the ENSOM study ($n = 26$) and from the department of developmental psychology of the Lyon university hospitals, France ($n = 20$), where they consulted mainly for school orientation issues.

2.1.2. Children with Narcolepsy

Children with narcolepsy were included at diagnosis, between 2010 and 2019, in the reference center for narcolepsy and rare hypersomnia of the department of pediatric clinical epileptology, sleep disorders and functional neurology of the Lyon university hospitals, France. The diagnostic procedure included sleep and wake monitoring as follows: a clinical examination with a pediatric sleep specialist, a polysomnography from 8 pm to 7 am followed by 4 or 5 standard Multiple Sleep Latency Tests (MSLT) at 9 am, 11 am, 1 pm, 3 pm, and 5 pm, which were ended after 20 min if no sleep occurred and after 15 min if sleep occurred [19]. Given that some patients were diagnosed before the validation of the international classification of sleep disorders (ICSD-3), the diagnosis of narcolepsy was consistent with the ICSD-2 criteria: complaints of excessive daytime sleepiness for at least 3 months, symptoms not better explained by other medical or psychiatric disorders, absence of secondary narcolepsy, presence of clear cut cataplexy and/or mean sleep latency during MSLT lower than 8 min and/or two or more sleep-onset REM periods [19]. Forty-two children with narcolepsy experienced cataplexies, 6 had sleep paralysis, and 16 experienced hallucinations. All the patients (except one with missing data) were HLA-DR-DQB1*06:02 positive, and hypocretin-1 was determined in 24 patients, in duplicate, from cerebral spinal fluid (CSF) samples [21]. They all had low CSF hypocretin-1 levels (i.e., <110 pg/mL) except one with intermediate levels (i.e., <200 pg/mL).

2.2. Procedure and Material

All children benefited from an interview with a pediatric sleep specialist (PF, AGP), a psychometric evaluation, and a one-night polysomnography (PSG). Age, sex, BMI (for children with narcolepsy) [22], socio-economic level of the parents, and school difficulties estimated by parents were collected.

2.2.1. Psychometric Evaluation

The psychometric evaluations were performed by experienced neuropsychologists using the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) [23] providing the IQ which is the combination of the Verbal Comprehension Index (VCI), Perceptual Reasoning Index (PRI), Working Memory Index (WMI), and Processing Speed Index (PSI). Each score is normalized within each age group (mean 100, standard deviation 15). An absolute difference ≥ 15 between VCI and PRI is known as Significant Verbal Performance Discrepancy

(SVPD). When the IQ is in the area of high intellectual potential (i.e., with a VCI, PRI, or $IQ \geq 130$, representing more than 2 standard deviations from the mean of the normal distribution) [24,25] children were included in the HIQ group, otherwise children were included in the NIQ group (Figure 1).

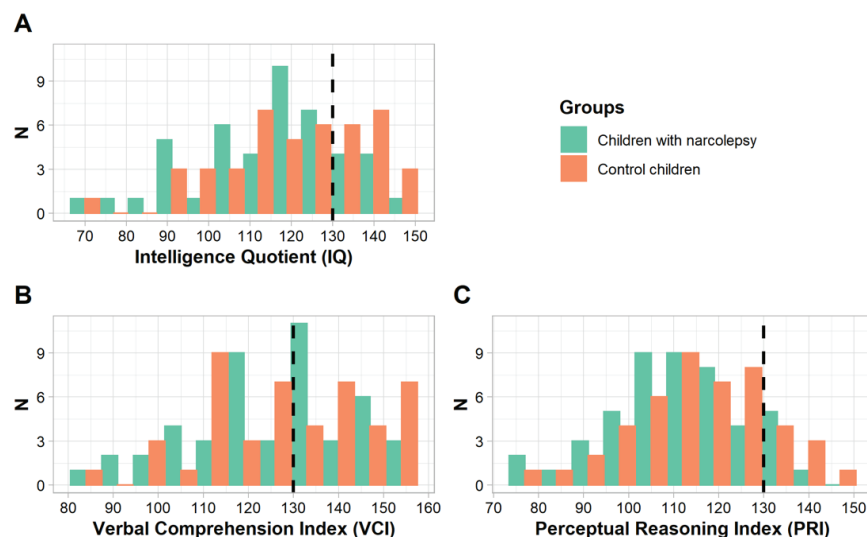


Figure 1. Histograms of the Weschler Intelligence Scale for Children (WISC) scores ((A) Intellectual Quotient; (B) Verbal Comprehension Index; (C) Perceptual Reasoning Index) in children with narcolepsy (green) and in control children (orange). The dashed lines represent the threshold scores for the area of high intellectual potential.

2.2.2. Questionnaires

Four questionnaires were used: the Adapted Epworth Sleepiness Scale (AESS) to assess sleepiness [26], the Insomnia Severity Index (ISI) for insomnia [27], the Child Depression Inventory (CDI) to assess depressive symptomatology [28], and the Revised Conners Parents Rating Scale (Conners) for behavioral and attention disorders [29] (Supplementary Materials). Apart from CDI, which was completed by children under parental supervision, all questionnaires were filled out by the parents. Questionnaires were then analyzed by experienced neuropsychologists under the supervision of sleep certified specialists (PF, AGP, AG).

2.2.3. Polysomnography

The PSG of the first hospitalization night was used for children with narcolepsy. For control children, the PSG was set up in the hospital and they were sent home to sleep overnight. The PSG included 8 electrodes referenced to the mastoids according to the 10–20 system, 2 electro-oculograms, 1 electromyography on the levator menti surface and left and right anterior tibialis muscles, an oral thermistor, thoracic and abdominal belts, an electrocardiogram, a transcutaneous oximeter, and a nasal cannula. The oral thermistor and nasal cannula were not used in controls as these children did not present clinical signs of obstructive sleep apnea. The pediatric criteria from the American Academy of Sleep Medicine were used for the visual scoring of sleep [19]. Total sleep time (TST), sleep efficiency, sleep and rapid eye movement (REM) latency, duration and percentage of each stage (N1, N2, N3, REM), arousal index, and wake after sleep onset (WASO) were collected. Obstructive apnea hypopnea index (OAH), minimal oxygen saturation, index of desaturation $\geq 3\%$, periodic limb movement sleep index (PLMSI), and PLMSI $\geq 5/h$ were collected for children with narcolepsy.

2.3. Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted using R software version 3.6.3 (Vienna, Austria) [30]. Continuous measures were expressed as median and range. Dichotomous and polytomous measures were expressed as number and percentage. Comparisons between groups of HIQ children with narcolepsy (HIQ-N) and HIQ controls (HIQ-C) or between NIQ with narcolepsy (NIQ-N) and NIQ controls (NIQ-C) were performed using Wilcoxon (W) or *t*-tests (t) for continuous measures according to the results of the Shapiro–Wilk tests (i.e., for the evaluation of the normality of the distribution) and the evaluation of the variance equality. Fisher's exact tests (F) were used for dichotomous measures and the Chi2 test (χ^2) for polytomous measures. Results are reported with their 95% confidence intervals (CI) and statistical significance value was set to a *p*-value below 0.05.

3. Results

3.1. Children with HIQ

Fifty children were categorized in the HIQ group: 25 HIQ in the narcolepsy group (HIQ-N, 40% boys, median age 11.5 years) and 25 HIQ in the control group (HIQ-C, 68% boys, median age 11.7 years). There was no significant difference between groups in terms of age, sex, and parental socio-economic levels.

Compared to HIQ-C, HIQ-N had a lower PRI (median 116 vs. 124, $p = 0.047$) (Figure 2), a higher AESS score (median 16 vs. 2, $p < 0.001$), more AESS pathological score (96% vs. 4%, $p < 0.01$), a lower Conners total score (median 15 vs. 33, $p = 0.03$), and a lower Conners subcomponent of conduct disorders score (median 43 vs. 51, $p = 0.03$).

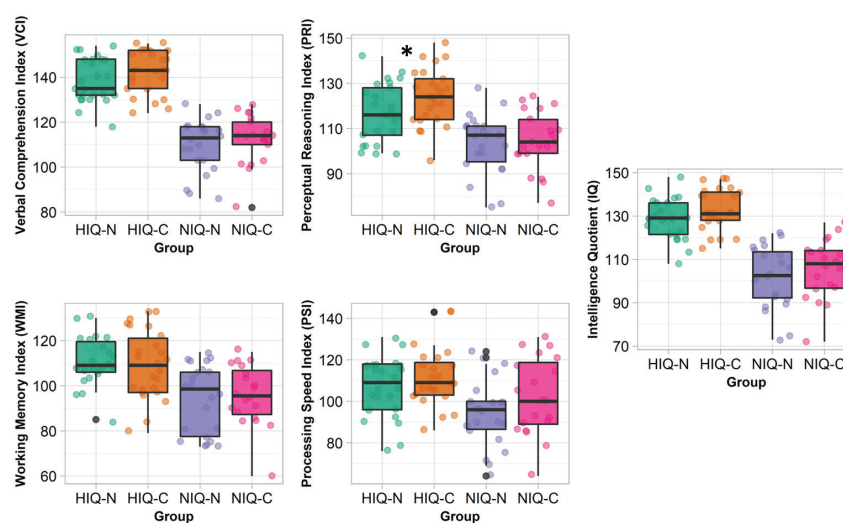


Figure 2. Verbal comprehension index (VCI), perceptual reasoning index (PRI), working memory index (WMI), processing speed index (PSI) and intelligence quotient (IQ) of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) in each group (green: HIQ-N, orange: HIQ-C, purple: NIQ-N, and pink: NIQ-C). The central line of the boxplots represents the median of each score, the upper and lower parts represent the first and third quartiles. Each point represents the score of one child. Significant differences between groups of the same IQ range (HIQ-N vs. HIQ-C and NIQ-N vs. NIQ-C) are represented by a star: * $p < 0.05$.

HIQ-N had less TST (median 463 min vs. 522 min, $p < 0.001$), lower sleep efficiency (84% vs. 96%, $p < 0.001$), less stage 2 (median 178 min vs. 234 min, $p < 0.001$ and 39% vs. 45%, $p = 0.04$), more stage 1 (median 14% vs. 10%, $p = 0.01$), less stage 3 (median 90 min vs. 111 min, $p = 0.02$), shorter sleep (median 6 min vs. 28 min, $p < 0.001$) and REM (median

17 min vs. 131 min, $p < 0.001$) latencies, higher arousal index (median 12/h vs. 10/h, $p = 0.04$) and more WASO (median 92 min vs. 23 min, $p < 0.001$) than HIQ-C.

There was no other significant difference between groups. All characteristics are reported in Supplementary Material, Table S1.

3.2. Children with NIQ

Forty-three children were categorized in the NIQ group: 22 NIQ with narcolepsy (NIQ-N, 55% boys, median age 12.1 years) and 21 NIQ from the control group (NIQ-C, 67% boys, median age 10 years). There was no significant difference between groups in terms of age, sex, and parental socio-economic levels, nor regarding WISC characteristics.

Compared to NIQ-C, NIQ-N had more school difficulties (77% vs. 29%, $p < 0.01$), higher AESS (median 17 vs. 2, $p < 0.001$) and ISI (median 13 vs. 4, $p < 0.001$) total scores, and higher pathological scores for AESS (96% vs. 14%, $p < 0.001$) and ISI (64% vs. 21%, $p = 0.01$).

NIQ-N had lower sleep efficiency (median 84% vs. 96%, $p < 0.001$), less N2 (median 214 min vs. 254 min, $p = 0.04$), shorter sleep (median 6 min vs. 16 min, $p < 0.01$) and REM (median 4 min vs. 156 min, $p < 0.001$) latencies, and more WASO (median 87 min vs. 22 min, $p < 0.001$) than NIQ-C.

There was no other significant difference between groups. All characteristics are reported in Supplementary Material, Table S2.

3.3. Children with HIQ Versus NIQ According to Their Pathological Status

3.3.1. Control Children

In the HIQ-C group, one child complained of agitated sleep, eight children had insomnia (associated with phase shift in one child), one child had phase shift, and two had night terrors (associated with enuresis in one child). In the NIQ-C group, three children complained about insomnia. Overall, HIQ-C had more sleep complaints than NIQ-C (48% vs. 14%, $p = 0.03$).

3.3.2. Children with Narcolepsy

There was no significant difference between HIQ-N and NIQ-N regarding cataplexies (24 vs. 18, $p = 0.17$), sleep paralysis (4 vs. 2, $p = 0.67$), and hallucinations (9 vs. 7, $p = 1$). Regarding sleep comorbidities, 30 children reported parasomnia, 16 complained about insomnia, 6 had experienced somnambulism, and 2 had night terrors. There was no significant difference between HIQ-N and NIQ-N regarding sleep comorbidities (64% vs. 68% had at least one comorbidity, $p = 0.70$).

There was no significant difference between HIQ-N and NIQ-N regarding obesity (48% vs. 59%, $p = 0.56$), BMI (median 21.7 vs. 22.4, $p = 0.24$), BMI z-score (median 1.7 vs. 2.9, $p = 0.27$), OAH1 (median 0.5 vs. 0.6, $p = 0.95$), minimal saturation (92.8% vs. 93%, $p = 1.00$), arousal index (median 12 vs. 12, $p = 0.13$), PLMSI (median 0.6 vs. 2.9, $p = 0.28$), PLMSI ≥ 5 (30 vs. 45%, $p = 0.51$). There were 2 children with an OHAI ≥ 5 , 1 in each IQ group. HIQ-N had a lower index of desaturation $\geq 3\%$ than NIQ-N (median 0 vs. 0.05, $p = 0.04$).

There was no significant difference between groups regarding medication at the time of the psychometric evaluation (60% vs. 64%, $p = 1.00$). In the HIQ-N group, 10 children underwent a monotherapy (6 with Modafinil and 4 with Methylphenidate) and 5 underwent a bi-therapy (3 with Methylphenidate and Venlafaxine, 1 with Methylphenidate and Modafinil, and 1 with Modafinil and Venlafaxine). In the NIQ-N groups, 11 children underwent a monotherapy (8 with Modafinil, 2 with Methylphenidate, and 1 with Mazindol) and 3 children underwent a bi-therapy (2 with Methylphenidate and Venlafaxine, and 1 with Methylphenidate and Modafinil).

4. Discussion

Regardless of their cognitive profile, children with narcolepsy exhibited sleep and wakefulness characteristics commonly observed in this condition. Both HIQ-N and NIQ-N children had higher sleepiness scores, lower sleep efficiency, shorter sleep and REM latencies, and less stage 2 (in duration and proportion) than HIQ-C and NIQ-C children. In addition, compared to HIQ-C, HIQ-N had less TST and N3 (in duration), more N1 (in proportion), and sleep fragmentation. The two groups of children with narcolepsy were comparable in terms of cataplexies, sleep paralysis, hallucinations, sleep comorbidities, anthropometric characteristics (i.e., obesity, BMI, BMI z-score), PSG parameters (OHAI, minimal saturation, arousal index, and PLMSI) and medication. As previously reported, NIQ-N children had a higher index of desaturation $\geq 3\%$, [16].

HIQ-N children did not have the same intellectual profile as HIQ-C children. Their PRI was lower, suggesting a deleterious impact of the pathology, namely of excessive daytime sleepiness and sluggishness, on cognitive functioning. Sleepiness creates an unstable state of vigilance, requiring these children to engage more cognitive resources to maintain an optimal level of vigilance, with an extra-cognitive cost [31] and thus fewer resources available for the other dimensions of the task. This misallocation of cognitive resources due to their constant investment in maintaining adequate attention levels has been explained in functional terms: adolescents with narcolepsy are able to perform as well as healthy controls on a cognitive task, but at the cost of an increased deactivation of the default-mode network [32]. When compensation is no longer possible, sleepiness can result in microsleeps [2], leading to omissions or increased reaction times [33,34], which may be considered as attentional disorders in this population [35,36]. These cognitive specificities could influence the PRI, which involves a combination of complex cognitive processes, with no impact on the PSI, which only includes simple and easily compensated tasks. As has been suggested in adults, individuals with narcolepsy may have cognitive impairments in various subdomains, independently of their IQ [15,33]. However, because HIQ-C perform better, the distinction with HIQ-N might be clearer. This could explain why no differences in the cognitive profile of NIQ children was observed herein, whether they had narcolepsy or not. Another hypothesis is that the developmental characteristics leading to high intellectual functioning and/or functional characteristics are different between HIQ children with and without narcolepsy. Studies in fMRI are needed to explore the differences between children with narcolepsy and controls according to their cognitive profile.

Cognitive abilities seem to interfere with psychosocial adjustment in children with narcolepsy. School difficulties appear to be higher in NIQ-N compared to NIQ-C, which is not the case in children with HIQ. This may be related to the impact of sleepiness on daytime cognitive functioning. The cognitive profile of NIQ-N children could reflect less compensation possibilities than HIQ-N, resulting in a pervasive impact on daily-life [37]. Interestingly, HIQ-N reported fewer conducts disorders than HIQ-C, suggesting that their intellectual abilities might be considered as a “protective factor”—as has been reported regarding the mental health of children with chronic diseases [10]—helping them to better cope with their chronic pathology [38], developing more mature behaviors compared to their peers and thus promoting psychosocial adjustments. Another possibility is that the HIQ-C children who were referred to our center had more psychosocial problems. The HIQ-C group was mostly composed of children who came for school orientation related issues, whereas most NIQ-C children were enrolled in a research study because they did not have sleep disorders. However, this may be representative of what is found in the general population: children with HIQ are at risk of sleep disorders [17]. A recent study found that this risk is increased by 4.67 times in children with higher intellectual potential [39].

The present study has other limitations. The control children underwent their PSG at home, which may not be comparable to the hospital sleep experienced by the children with narcolepsy. Moreover, only a single-night PSG was recorded, which may not reflect usual sleep characteristics. Furthermore, 62% of the children with narcolepsy were on medication at the time of the psychometric assessment, with nevertheless an equal repre-

sensation of treated subjects in HIQ-N and NIQ-N groups. A recent study explored the evolution of cognitive abilities from diagnosis (without treatment) to one-year follow-up under medication [13] and reported an increase in IQ (especially processing speed and perceptual reasoning) to levels comparable to that of control children. Because treatment decreases symptoms and improves vigilance levels, their performances under treatment can be considered to reflect their full cognitive abilities. Finally, although there was no significant difference between groups concerning parental socio-economic levels, there was a significant prevalence of high socio-economic levels in the overall cohort, which may not be representative of the general population. To conclude, although these results provide a better understanding of the cognitive functioning of children with narcolepsy, it may be specific to this sample. Studies conducted on the intellectual capacities of children with narcolepsy (including this one) are few and carried out on small samples [11,12,14]. Additional studies are needed to validate these initial observations.

5. Conclusions

In children with HIQ, those with narcolepsy appear to have a different cognitive profile than controls. A high intellectual potential could act as a protective factor against the impact of the disease on cognitive and adaptive functioning. Conversely, NIQ could predict a greater impact of the condition on children's daily-life functioning, highlighting the need for a multifactorial management of narcolepsy.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm11164681/s1>, Table S1: Characteristics of children with HIQ according to their narcolepsy (HIQ-N) or control (HIQ-C) status; Table S2: Characteristics of children with NIQ according to their narcolepsy (NIQ-N) or control (NIQ-C) status; Figure S1: Flowchart of children selection in each group; Brief description of questionnaires. References [26–29] are cited in Supplementary Materials.

Author Contributions: Conceptualization, P.F., A.G.-P., O.R. and A.G.; methodology, P.F. and M.T.; software, M.T.; validation, P.F., M.Z., A.G., A.M., S.M., O.R. and M.T.; formal analysis, M.T.; investigation, A.G.-P., A.M., A.P., F.V. and M.T.; resources, P.F. and A.G.-P.; data curation, A.P., F.V. and M.T.; writing—original draft preparation, M.T.; writing—review and editing, A.G.-P., A.G., M.Z., O.R., P.F., F.V., A.P., A.M. and M.T.; visualization, M.T.; supervision, P.F. and A.G.; project administration, A.G., A.G.-P. and P.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the French National Agency for Research (ANR, grant n° ANR-15-CE33-0003), Marine Thieux was supported by a French Grant from the SFRMS, and Min Zhang was supported by a Chinese Grant “China Scholarship Council”.

Institutional Review Board Statement: This retrospective study was conducted using medical records. All patients were informed of the study and had the opportunity to refuse the use of their medical data. The database was approved by the French data protection agency (HCL CNIL register no 19-087) for the children with narcolepsy. An ethics committee approved the study regarding the control children (ENSOM N°2015-A00703-46) and the latter was registered in Clinicaltrials.gov (NCT02785328).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data are not available do to ethical and privacy restrictions: consents forms do not allow data utilization by other research teams. Data may be available on request from the corresponding author and after additional and documented consent of parents involved in this study.

Acknowledgments: We thank all children and their parents for their participation in the study. We also thank Véréna Landel for her help in proofreading the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Bassetti, C.L.A.; Adamantidis, A.; Burdakov, D.; Han, F.; Gay, S.; Kallweit, U.; Khatami, R.; Koning, F.; Kornum, B.R.; Lammers, G.J.; et al. Narcolepsy—Clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Neurol.* **2019**, *15*, 519–539. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Plazzi, G.; Clawges, H.M.; Owens, J.A. Clinical Characteristics and Burden of Illness in Pediatric Patients with Narcolepsy. *Pediatr. Neurol.* **2018**, *85*, 21–32. [[CrossRef](#)]
3. Nevsimalova, S.; Buskova, J.; Kemlink, D.; Sonka, K.; Skibova, J. Does age at the onset of narcolepsy influence the course and severity of the disease? *Sleep Med.* **2009**, *10*, 967–972. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Zhang, M.; Inocente, C.O.; Villanueva, C.; Lecendreux, M.; Dauvilliers, Y.; Lin, J.S.; Arnulf, I.; Gustin, M.P.; Thieux, M.; Franco, P. Narcolepsy with cataplexy: Does age at diagnosis change the clinical picture? *CNS Neurosci. Ther.* **2020**, *26*, 1092–1102. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Blackwell, J.E.; Alamar, H.A.; Weighall, A.R.; Kellar, I.; Nash, H.M. A systematic review of cognitive function and psychosocial well-being in school-age children with narcolepsy. *Sleep Med. Rev.* **2017**, *34*, 82–93. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Morrish, E.; King, M.A.; Smith, I.E.; Shneerson, J.M. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med.* **2004**, *5*, 37–41. [[CrossRef](#)]
7. Inocente, C.O.; Gustin, M.P.; Lavault, S.; Guignard-Perret, A.; Raoux, A.; Christol, N.; Gerard, D.; Dauvilliers, Y.; Reimão, R.; Bat-Pitault, F.; et al. Quality of Life in Children with Narcolepsy. *CNS Neurosci. Ther.* **2014**, *20*, 763–771. [[CrossRef](#)]
8. Stores, G.; Montgomery, P.; Wiggs, L. The psychosocial problems of children with narcolepsy and those with excessive daytime sleepiness of uncertain origin. *Pediatrics* **2006**, *118*, e1116–23. [[CrossRef](#)]
9. Lecendreux, M.; Lavault, S.; Lopez, R.; Inocente, C.O.; Konofal, E.; Cortese, S.; Franco, P.; Arnulf, I.; Dauvilliers, Y. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms in Pediatric Narcolepsy: A Cross-Sectional Study. *Sleep* **2015**, *38*, 1285–1295. [[CrossRef](#)]
10. Ryland, H.K.; Lundervold, A.J.; Elgen, I.; Hysing, M. Is there a protective effect of normal to high intellectual function on mental health in children with chronic illness? *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health* **2010**, *4*, 2–9. [[CrossRef](#)]
11. Posar, A.; Pizza, F.; Parmeggiani, A.; Plazzi, G. Neuropsychological findings in childhood narcolepsy. *J. Child Neurol.* **2014**, *29*, 1370–1376. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Dorris, L.; Zuberi, S.M.; Scott, N.; Moffat, C.; McArthur, I. Psychosocial and intellectual functioning in childhood narcolepsy. *Dev. Neurorehabil.* **2008**, *11*, 187–194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Janssens, K.A.M.; Quaedackers, L.; Lammers, G.J.; Amesz, P.; Van Mierlo, P.; Aarts, L.; Peeters, E.; Hendriks, D.; Vandenbussche, N.; Overeem, S.; et al. Effect of treatment on cognitive and attention problems in children with narcolepsy type 1. *Sleep* **2020**, *43*, zsa114. [[CrossRef](#)]
14. Szakács, A.; Hallböök, T.; Tideman, P.; Darin, N.; Wentz, E. Psychiatric Comorbidity and Cognitive Profile in Children with Narcolepsy with or without Association to the H1N1 Influenza Vaccination. *Sleep* **2015**, *38*, 615–621. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Yoon, S.M.; Joo, E.Y.; Kim, J.Y.; Hwang, K.J.; Hong, S.B. Is high IQ protective against cognitive dysfunction in narcoleptic patients? *J. Clin. Neurol.* **2013**, *9*, 118–124. [[CrossRef](#)]
16. Thieux, M.; Zhang, M.; Marcastel, A.; Herbillon, V.; Guignard-Perret, A.; Seugnet, L.; Lin, J.-S.; Guyon, A.; Plancouline, S.; Franco, P. Intellectual Abilities of Children with Narcolepsy. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 4075. [[CrossRef](#)]
17. Guignard-Perret, A.; Thieux, M.; Guyon, A.; Mazza, S.; Zhang, M.; Revol, O.; Plancouline, S.; Franco, P. Sleep of Children with High Potentialities: A Polysomnographic Study. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 3182. [[CrossRef](#)]
18. American Academy of Sleep Medicine. *The International Classification of Sleep Disorders [ICSD] Diagnostic and Coding Manual*, 3rd ed.; American Academy of Sleep Medicine: Westchester, IL, USA, 2014.
19. Iber, C.; Iber, C. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*; American Academy of Sleep Medicine: Westchester, IL, USA, 2007; Volume 1.
20. Pizza, F.; Barateau, L.; Jaussent, I.; Vandi, S.; Antelmi, E.; Mignot, E.; Dauvilliers, Y.; Plazzi, G. Validation of Multiple Sleep Latency Test for the diagnosis of pediatric narcolepsy type 1. *Neurology* **2019**, *93*, e1034–e1044. [[CrossRef](#)]
21. Mignot, E.; Lammers, G.J.; Ripley, B.; Okun, M.; Nevsimalova, S.; Overeem, S.; Vankova, J.; Black, J.; Harsh, J.; Bassetti, C.; et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch. Neurol.* **2002**, *59*, 1553–1562. [[CrossRef](#)]
22. Cole, T.J.; Bellizzi, M.C.; Flegal, K.M.; Dietz, W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International Survey. *BMJ* **2000**, *320*, 1240. [[CrossRef](#)]
23. Wechsler, D. *Wechsler Intelligence Scale for Children—Fourth Edition (WISC-IV)*; Pearson: San Antonio, TX, USA, 2003.
24. Nusbaum, F.; Hannoun, S.; Kocevar, G.; Stamile, C.; Fournier, P.; Revol, O.; Sappey-Marini, D. Hemispheric differences in white matter microstructure between two profiles of children with high intelligence quotient vs. controls: A tract-based spatial statistics study. *Front. Neurosci.* **2017**, *11*, 173. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Cuhe, C.; Brasseur, S. *Le Haut Potentiel en Questions: Psychologie Grand Public*; Mardaga: Brussels, Belgium, 2017; ISBN 2804704157.
26. Snow, A.; Gozal, E.; Malhotra, A.; Tiosano, D.; Perlman, R.; Vega, C.; Shahar, E.; Gozal, D.; Hochberg, Z.; Pillar, G. Severe hypersomnolence after pituitary/hypothalamic surgery in adolescents: Clinical characteristics and potential mechanisms. *Pediatrics* **2002**, *110*, e74. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

27. Bastien, C.H.; Vallières, A.; Morin, C.M. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* **2001**, *2*, 297–307. [[CrossRef](#)]
28. Kovacs, M. The children's depression inventory (CDI). *Psychopharmacol. Bull.* **1985**, *21*, 995–998.
29. Goyette, C.H.; Conners, C.K.; Ulrich, R.F. Normative data on Revised Conners Parent and Teacher Rating Scales. *J. Abnorm. Child Psychol.* **1978**, *6*, 221–236. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2020.
31. Naumann, A.; Bellebaum, C.; Daum, I. Cognitive deficits in narcolepsy. *J. Sleep Res.* **2006**, *15*, 329–338. [[CrossRef](#)]
32. Witt, S.T.; Drissi, N.M.; Tapper, S.; Wretman, A.; Szakács, A.; Hallböök, T.; Landtblom, A.M.; Karlsson, T.; Lundberg, P.; Engström, M. Evidence for cognitive resource imbalance in adolescents with narcolepsy. *Brain Imaging Behav.* **2018**, *12*, 411–424. [[CrossRef](#)]
33. Ha, K.S.; Yoo, H.K.; Lyoo, I.K.; Jeong, D.U. Computerized assessment of cognitive impairment in narcoleptic patients. *Acta Neurol. Scand.* **2007**, *116*, 312–316. [[CrossRef](#)]
34. Naumann, A.; Daum, I. Narcolepsy: Pathophysiology and neuropsychological changes. *Behav. Neurol.* **2003**, *14*, 89–98. [[CrossRef](#)]
35. Fulda, S.; Schulz, H. Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep Med. Rev.* **2001**, *5*, 423–445. [[CrossRef](#)]
36. Ramm, M.; Boentert, M.; Lojewsky, N.; Jafarpour, A.; Young, P.; Heidbreder, A. Disease-specific attention impairment in disorders of chronic excessive daytime sleepiness. *Sleep Med.* **2019**, *53*, 133–140. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Wise, M.S.; Lynch, J. Narcolepsy in children. *Semin. Pediatr. Neurol.* **2001**, *8*, 198–206. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Northam, E.A. Psychosocial impact of chronic illness in children. *J. Paediatr. Child Health* **1997**, *33*, 369–372. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Bastien, L.; Théoret, R.; Gagnon, K.; Chicoine, M.; Godbout, R. Sleep Characteristics and Socio-Emotional Functioning of Gifted Children. *Behav. Sleep Med.* **2021**. [[CrossRef](#)]

Supplementary Materials

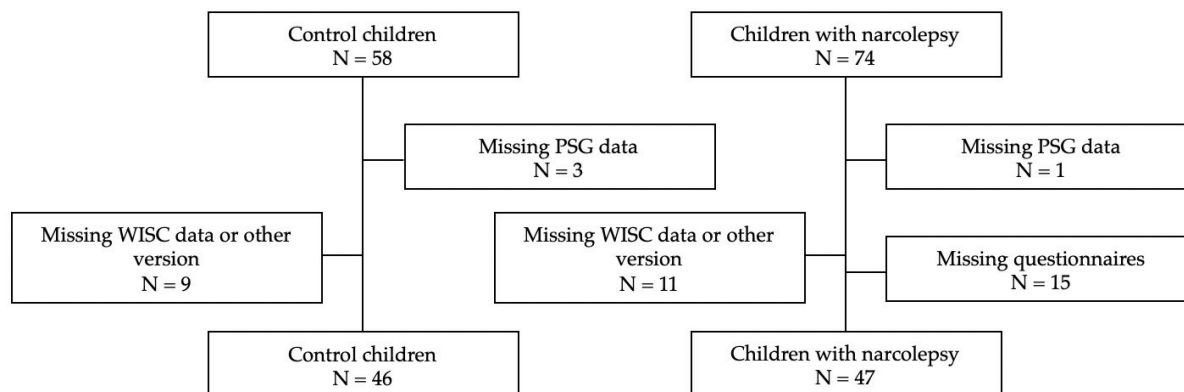


Figure S1. Flowchart describing children selection in each group.

Questionnaires

The Adapted Epworth Sleepiness Scale (AESS) [26]

Evaluation of the daytime sleepiness by an assessment of the risk of falling asleep in 8 daily life situations estimated on a 4-point Likert scale. The total score is the sum of the scores for the 8 items: a higher score represents greater sleepiness and the pathological threshold is higher than 10.

The Insomnia Severity Index (ISI) [27]

Assessment of the insomnia severity in 7 items scored on a 5-point Likert scale ranging from “not at all” to “extremely.” The higher the total score, the more severe symptoms. The total score is considered pathological when it is higher than 10.

The Child Depression Inventory (CDI) [28]

Assessment of the depression symptomatology using 27 items scored on a 3-point Likert scale. The abnormal cut-off score is higher or equal to 16.

The Revised Conners Parents Rating Scale (Conners) [29]

Assessment of the behavioral and attention disorders using 48 items. This version is divided in 6 components (i.e., conduct, learning, psychosomatic, impulsivity, anxiety, and hyperactivity), and each component is standardized within age groups. Moderate to severe symptoms were defined with a cut-off above 65, severe symptoms were defined with a cut-off above 75.

Table S1. Characteristics of children with HIQ according to their narcolepsy (HIQ-N) or control (HIQ-C) status

	HIQ-N N=25	NA	HIQ-C N=25	NA	Statistics	95%CI	<i>p</i> - value
Demographic characteristics							
Sex, male, N (%)	10 (40)	0	17 (68)	0	F = 3.11	[0.87; 11.97]	0.09
Age, years	11.5 (6.7-17.6)	0	11.7 (7-15.1)	0	t = 0.69	[-0.90; 1.83]	0.55
Body Mass Index (BMI)	21.7 (15.4-31.6)	0	-	25	-	-	-
BMI z-score	1.7 (-0.5-7.6)	0	-	25	-	-	-
Obesity (BMI z-score > 2), N (%)	12 (48)	0	-	25	-	-	-
Socio-economic level, N (%)		0		5	X ² = 4.25	-	0.51
<i>Farmers</i>	1 (4)		0 (0)				
<i>Artisans, shopkeepers, CEOs</i>	1 (4)		0 (0)				
<i>Executive and intellectual professions</i>	9 (36)		6 (30)				
<i>Intermediate professions</i>	6 (24)		7 (35)				
<i>Employees</i>	6 (24)		7 (35)				
<i>Workers</i>	0 (0)		0 (0)				
<i>Students and unemployed</i>	2 (8)		0 (0)				
School difficulties, N (%)	5 (20)	0	10 (42)	1	FE = 2.79	[0.69; 12.88]	0.13
Psychometric characteristics							
VCI	135 (118-154)	0	143 (124-155)	0	W = 234	[-10.99; 1.99]	0.13
PRI	116 (99-142)	0	124 (96-148)	0	t = -2.04	[-14.39; -0.09]	0.047
WMI	109 (85-130)	2	109 (79-133)	0	t = 0.33	[-6.31; 8.74]	0.75
PSI	109 (76-131)	1	109 (86-143)	1	t = -1.05	[-12.74; 3.99]	0.30
IQ	129 (108-148)	2	131 (115-147)	1	t = -1.67	[-10.33; 0.95]	0.10
SVPD > 15, N (%)	19 (76)	0	16 (64)	0	F = 0.57	[0.13; 2.25]	0.54
SVPD, VCI > PRI	19 (100)	0	16 (100)	0	F = 0	-	1.00
SVPD	22 (5-50)	0	19 (0-44)	0	t = 1.08	[-2.96; 9.76]	0.30
Sleep characteristics							
TST, min	463 (324-561)	0	522 (349-623)	0	t = -3.92	[-97.38; -31.34]	<0.001
N1, min	64 (1-137)	0	55 (23-93)	0	t = 1.43	[-4.28; 24.96]	0.16
N1, %	14 (0-28)	0	10 (4-18)	0	t = 2.69	[1.06; 7.46]	0.01
N2, min	178 (24-293)	0	234 (137-333)	0	t = -4.10	[-78.64; -26.76]	<0.001
N2, %	39 (28-65)	0	45 (38-57)	0	t = -2.16	[-7.63; -0.25]	0.04
N3, min	90 (28-142)	0	111 (65-151)	0	t = -2.42	[-32.67; -3.04]	0.02
N3, %	20 (9-33)	0	21 (12-29)	0	t = -0.18	[-3.26; 2.75]	0.86
REM, min	102 (18-190)	0	124 (64-225)	0	t = -1.89	[-40.70; 1.30]	0.07
REM, %	23 (11-39)	0	24 (17-36)	0	t = -0.04	[-3.22; 3.08]	0.97
Efficiency, %	84 (57-91)	0	96 (68-99)	0	W = 55.5	[-15.70; -8.80]	<0.001
Latency, min	6 (0-78)	0	28 (7-103)	0	W = 99.5	[-27; -9]	<0.001
REM latency, min	17 (0-225)	0	131 (56-209)	0	W = 146.5	[-111.50; -45]	<0.001
Arousal index, /h of TST	12 (6-22)	2	10 (5-14)	0	W = 389.5	[0.10; 5.30]	0.04
WASO, min	92 (30-260)	0	23 (7-118)	0	W = 603	[52; 94]	<0.001

OAH1, /h of TST	0.5 (0-19.9)	0	-	25	-	-	-
Minimal oxygen saturation, %	92.8 (69.3-96.3)	1	-	25	-	-	-
Desaturation >3% index, /h	0 (0-1.5)	1	-	25	-	-	-
Periodic limb movement index, /h of TST	0.6 (0-33.9)	5	-	25	-	-	-
Periodic limb movement index > 5 / h, N (%)	6 (30)	5	-	25	-	-	-
Questionnaires							
AESS, total	16 (9-23)	0	2 (0-21)	0	W = 602	[12; 16]	<0.001
AESS pathological, N (%)	24 (96)	0	1 (4)	0	F = 0.002	[0; 0.04]	<0.001
ISI, total	12 (4-22)	2	11 (2-18)	2	t = 1.91	[-0.14; 5.80]	0.06
ISI pathological, N (%)	17 (74)	2	12 (52)	2	F = 0.393	[0.09; 1.55]	0.22
CDI, total	9 (0-38)	1	12 (0-36)	1	W = 264.5	[-7; 4]	0.63
CDI pathological, N (%)	5 (21)	1	10 (42)	1	F = 2.66	[0.65; 12.30]	0.21
Conners, total	15 (1-58)	5	33 (1-75)	3	W = 134.5	[-25; -1]	0.03
Conners pathological (>65), N (%)	0 (0)	5	2 (9)	3	F = 0	[0; 5.29]	0.49
Conners pathological (>75), N (%)	0 (0)	5	1 (5)	3	F = 0	[0; 39]	1.00
<i>Conducts disorders, total</i>	43 (39-92)	6	51 (40-99)	3	W = 123	[-14; 0]	0.03
<i>Learning disorders, total</i>	45 (36-98)	6	63 (38-91)	3	W = 141.5	[-21; 0]	0.08
<i>Psychosomatic disorders, total</i>	45 (42-106)	6	62 (42-101)	3	W = 147.5	[-18; 1]	0.11
<i>Impulsivity, total</i>	41 (35-68)	6	53 (35-86)	3	W = 136.5	[-20; 3]	0.06
<i>Anxiety, total</i>	50 (40-78)	6	57 (40-84)	3	W = 149	[-16; 2]	0.12
<i>Hyperactivity, total</i>	48 (35-88)	6	57 (33-92)	3	W = 156.5	[-18; 3]	0.17

CI: confidence intervals; NA: non-available data; F: Fisher Exact Test; t: t-test; X²: Chi-squared test; W: Wilcoxon test. Values are reported as median (range) and n (%). VCI: Verbal comprehension index; PRI: Perceptual reasoning index; WMI: Working memory index; PSI: Processing speed index; GAI: General abilities index; IQ: Intelligence quotient; SVDP: Significant verbal performance discrepancy; N1: stage 1; N2: stage 2; N3: stage 3; REM: rapid eyes movements; min: minutes; WASO: Wake after sleep inset; OAH1: Obstructive Apnea Hypopnea Index (OAH1); ISI: Insomnia severity scale; CDI: Children depression inventory.

Table S2. Characteristics of children with NIQ according to their narcolepsy (NIQ-N) or control (NIQ-C) status

	NIQ-N N=22	NA	NIQ-C N=21	NA	Statistics	95%CI	p-value
Demographic characteristics							
Sex, male, N (%)	12 (55)	0	14 (67)	0	F = 1.65	[0.41; 6.90]	0.54
Age, years	12.1 (6.6-14.9)	0	10 (7.3-15.1)	0	W = 278	[-0.60; 2.70]	0.26
BMI	22.4 (15.5-31.6)	0	-	21	-	-	-
BMI z-score	2.9 (-1.8-9)	0	-	21	-	-	-
Obesity (BMI z-score > 2), N (%)							
Socio-economic level, N (%)		0		2	X ² = 9.33	-	0.14
<i>Farmers</i>	1 (4)		0 (0)				
<i>Artisans, shopkeepers, CEOs</i>	0 (0)		0 (0)				
<i>Executive and intellectual professions</i>	4 (18)		9 (47)				
<i>Intermediate professions</i>	5 (23)		3 (16)				
<i>Employees</i>	6 (27)		7 (37)				
<i>Workers</i>	3 (14)		0 (0)				
<i>Students and unemployed</i>	3 (14)		0 (0)				
School difficulties, N (%)	17 (77)	0	6 (29)	0	F = 0.12	[0.02; 0.55]	0.002
Psychometric characteristics							
VCI	113 (86-128)	0	114 (82-128)	0	W = 207.5	[-10; 4]	0.58
PRI	107 (75-128)	0	104 (77-124)	0	t = -0.35	[-9.47; 6.70]	0.73
WMI	99 (73-115)	0	96 (60-115)	1	W = 208	[-12; 9]	0.77
PSI	96 (64-124)	0	100 (64-131)	1	t = -1.44	[-18.74; 3.16]	0.16
IQ	103 (73-122)	0	108 (72-127)	1	t = -0.84	[-12.37; 5.08]	0.40
SVPD > 15, N (%)	6 (27)	0	6 (29)	0	F = 1.07	[0.23; 4.99]	1.00
SVPD, VCI > PRI	5 (83)	0	5 (83)	0	F = 0.94	[0.18; 4.96]	1.00
SVPD	11 (1-26)	0	10 (1-30)	0	t = 0.59	[-3.09; 5.68]	0.55
Sleep characteristics							
TST, min	485 (269-616)	0	526 (348-654)	0	t = -1.80	[-85.92; 4.85]	0.08
N1, min	66 (23-136)	0	58 (27-149)	0	W = 266	[-9; 21]	0.40
N1, %	14 (7-27)	0	11 (5-27)	0	W = 290.5	[-0.80; 4.90]	0.15
N2, min	214 (94-291)	0	254 (140-299)	0	t = -2.08	[-62.84; -0.96]	0.04
N2, %	43 (28-56)	0	46 (33-58)	0	t = -1.34	[-6.80; 1.39]	0.19
N3, min	98 (46-198)	0	113 (73-149)	0	t = -1.89	[-31.80; 1.08]	0.07
N3, %	20 (10-44)	0	21 (13-35)	0	W = 194	[-5.60; 2]	0.38
REM, min	102 (29-176)	0	100 (62-178)	0	t = 0.26	[-17.48; 22.69]	0.79
REM, %	20 (11-31)	0	18 (12-32)	0	t = 1.17	[-1.33; 4.98]	0.25
Efficiency, %	84 (53-95)	1	96 (83-98)	0	W = 35.5	[-14; -6]	<0.001
Latency, min	6 (0-77)	0	16 (7-61)	0	W = 109	[-17; -5]	0.003
REM latency, min	4 (0-211)	0	156 (50-243)	0	W = 57	[-153.5; -71]	<0.001
Arousal index, /h of TST	12 (5-19)	2	9 (5-15)	0	t = 1.48	[-0.59; 3.77]	0.15
WASO, min	87 (26-216)	0	22 (9-88)	0	W = 426	[36; 79]	<0.001
OAHI, /h of TST	0.6 (0-9.4)	0	-	21	-	-	-

Minimal oxygen saturation, %	93 (50.4-96)	0	-	21	-	-	-
Desaturation >3% index, /h	0.1 (0-19.3)	0	-	21	-	-	-
Periodic limb movement index, /h of TST	2.9 (0-25.6)	2	-	21	-	-	-
Periodic limb movement index > 5 / h, N (%)	9 (45)	2	-	21	-	-	-
Questionnaires							
AESS, total	17 (9-23)	0	2 (0-16)	0	W = 452	[11; 16]	<0.001
AESS pathological, N (%)	21 (96)	0	3 (14)	0	F = 0.01	[0; 0.1]	<0.001
ISI, total	13 (2-20)	0	4 (1-17)	2	W = 341.5	[3; 10]	0.001
ISI pathological, N (%)	14 (64)	0	4 (21)	2	F = 0.16	[0.03; 0.73]	0.01
CDI, total	10 (5-30)	1	10 (1-27)	2	W = 222.5	[-3; 5]	0.54
CDI pathological, N (%)	4 (19)	1	6 (32)	2	F = 1.93	[0.37; 11.37]	0.47
Conners, total	19 (1-41)	0	13 (0-75)	0	W = 267	[-4; 12]	0.39
Conners pathological (>65), N (%)	0 (0)	0	2 (10)	0	F = 0	[0; 5.04]	0.23
Conners pathological (>75), N (%)	0 (0)	0	1 (5)	0	F = 0	[0; 35.46]	0.48
<i>Conducts disorders, total</i>	51 (39-78)	0	46 (19-99)	0	W = 299.5	[-1; 11]	0.10
<i>Learning disorders, total</i>	57 (38-78)	0	47 (12-95)	0	W = 293.5	[-3; 18]	0.13
<i>Psychosomatic disorders, total</i>	53 (42-82)	0	45 (2-94)	0	W = 266.5	[-2; 10]	0.39
<i>Impulsivity, total</i>	47 (35-72)	0	45 (10-76)	0	W = 247.5	[-6; 8]	0.70
<i>Anxiety, total</i>	50 (40-68)	0	49 (8-89)	0	W = 214.5	[-12; 6]	0.70
<i>Hyperactivity, total</i>	50 (33-76)	0	43 (24-90)	0	W = 290	[-2; 14]	0.16

CI: confidence intervals; NA: non-available data; F: Fisher Exact Test; t: t-test; X²: Chi-squared test; W: Wilcoxon test. Values are reported as median (range) and n (%). BMI: Body Mass Index; VCI: Verbal comprehension index; PRI: Perceptual reasoning index; WMI: Working memory index; PSI: Processing speed index; GAI: General abilities index; IQ: Intelligence quotient; SVPD: Significant verbal performance discrepancy; N1: stage 1; N2: stage 2; N3: stage 3; REM: rapid eyes movements; min: minutes; OAH: Obstructive Apnea Hypopnea Index (OAH); ISI: Insomnia severity scale; CDI: Children depression inventory.

4.3. Études 6 et 7 : Le sommeil des enfants à hautes potentialités

4.3.1. Étude 6

Le sommeil des enfants à hautes potentialités intellectuelles : une étude en polysomnographie

Anne Guignard-Perret^{1,*}, Marine Thieux^{1,2,*}, Aurore Guyon^{1,2}, Stephanie Mazza³,
Min Zhang², Olivier Revol⁴, Sabine Plancoulaine⁵ and Patricia Franco^{1,2}

1 Unité de sommeil pédiatrique, service d'épileptologie clinique, des troubles du sommeil et de neurologie fonctionnelle de l'enfant, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

2 Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon, France

3 Laboratoire HESPER, 8 Avenue Rockefeller, 69003 Lyon, Université de Lyon, France

4 Service de psychologie développementale, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

5 Université de Paris, CRESS, INSERM, INRAE, F-75004 Paris, France

* Les auteurs ont contribué également.

Résumé

Objectifs / Méthode : Comparer les caractéristiques de sommeil de 33 enfants avec un quotient intellectuel (QI) dans la zone de haute potentialité (haut QI, HQI, âge médian 10 ans, 64% de garçons) à celles de 25 enfants avec un QI dans la norme (QI normal, NQI, âge médian 10 ans, 64% de garçons). Tous les enfants ont réalisé une nuit de polysomnographie, une évaluation psychométrique et ont complété des questionnaires (somnolence, insomnie, symptômes dépressifs).




Résultats : Les enfants avec un HQI présentaient plus fréquemment un QI hétérogène (différence d'au moins 15 points entre le QI verbal et non-verbal), faisaient davantage de sommeil paradoxal (SP) et tendanciellement moins de sommeil de stade 1 que les enfants avec un NQI. Ils avaient également des scores d'insomnie plus élevés et davantage de plaintes concernant leur sommeil.

Conclusions : Une quantité importante de SP chez les enfants avec HQI pourrait être avantageuse pour leurs apprentissages et expliquer, en partie, leur fonctionnement intellectuel. Cette étude souligne l'intérêt d'investiguer les troubles du sommeil chez les enfants avec un HQI et renforce l'hypothèse d'une implication du sommeil nocturne, particulièrement du SP, dans le fonctionnement cognitivo-comportemental diurne.



Article

Sleep of Children with High Potentialities: A Polysomnographic Study

Anne Guignard-Perret ^{1,†}, Marine Thieux ^{1,2,†} , Aurore Guyon ^{1,2}, Stephanie Mazza ³ ,
Min Zhang ², Olivier Revol ⁴, Sabine Plancoulaine ⁵  and Patricia Franco ^{1,2,*}

- ¹ Pediatric Sleep Unit, Department of Pediatric Clinical Epileptology, Sleep Disorders and Functional Neurology, Hôpital-Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69500 Lyon, France; anne.guignard-perret@chu-lyon.fr (A.G.-P.); marine.thieux@chu-lyon.fr (M.T.); aurore.guyon@chu-lyon.fr (A.G.)
 - ² INSERM U1028-CNRS UMR5292, Neuroscience Research Center, Centre Hospitalier Le Vinatier-Bâtiment 462 Neurocampus, 95 boulevard Pinel, University Lyon, 69675 Bron CEDEX, France; min.zhang@etu.univ-lyon1.fr
 - ³ HESPER laboratory, 8 Avenue Rockefeller, University of Lyon, 69003 Lyon, France; stephanie.mazza@univ-lyon1.fr
 - ⁴ Department of Developmental Psychopathology, Hôpital-Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69500 Lyon, France; olivier.revol@chu-lyon.fr
 - ⁵ Université de Paris, CRESS, INSERM, INRAE, 16 Avenue Paul Vaillant Couturier 94807 Villejuif CEDEX, F-75004 Paris, France; sabine.plancoulaine@inserm.fr
- * Correspondence: patricia.franco@chu-lyon.fr; Tel.: +33-427856052; Fax: +33-427869230
† These authors contributed equally to this work.

Received: 17 September 2020; Accepted: 28 September 2020; Published: 30 September 2020



Abstract: The involvement of sleep in cognitive functioning is well known, but only a few studies have examined objective sleep parameters in children with high intellectual potential (HP). The main objective of this study was to compare sleep characteristics of 33 children with high intellectual potentialities (HP) (median 10 years old, 64% of boys) compared to 25 controls (median 11 years old, 64% of boys) and assess the difference between children with a homogeneous vs. a heterogeneous intelligence quotient (IQ) (i.e., a difference ≥ 15 points between verbal and non-verbal IQ). All children underwent a one-night polysomnography, an evaluation of intellectual quotient (IQ) and filled standardized questionnaires. Using non-parametric tests to compare groups' characteristics, we found that children with HP had more heterogeneous IQ, more rapid eyes movement (REM) sleep and tended to have less stage 1 sleep than controls. They also had more insomnia and sleep complaints. The high amount of REM sleep in children with HP could be advantageous for learning and could partially explain their gift. This study highlights the necessity of investigating sleep disorders in children with HP during clinical routine and reinforces the hypothesis of the involvement of nocturnal sleep, and especially REM sleep, in daytime cognition and behavior.

Keywords: high potential; polysomnography; REM; sleep; anxiety; gifted children; intelligence quotient

1. Introduction

Nowadays, the most widely used measure of intelligence in children is based on the results of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) [1]. It determines a level of intelligence quotient (IQ) based on performances at several subdomains (verbal, perceptual reasoning, processing speed, working memory) compared to performances of same age peers [2]. Two types of IQ can be distinguished: homogeneous and heterogeneous (i.e., a difference ≥ 15 points between verbal and perceptual reasoning IQ) [3–5]. Intelligence in the general population follows a normal distribution, with slight excesses at

the extremes represented by individuals with extremely poor or high cognitive abilities. An IQ ≥ 130 is commonly accepted to define high potentialities (HP) [6]. About 2.3% of children reach this criterion.

Various neurobiological markers have been associated with particular IQ differences. A positive correlation was shown between WISC subscales and spectral power of different Electroencephalogram (EEG) bands (especially in central and parietal regions), as well as between these subscales and fast EEG frequencies [7]. Features of sleep EEG may represent functional aspects of the underlying brain anatomy [8] including total brain volume, cortical thickness, white matter tract integrity, and brain activity during both task performance and rest [2]. A study showed a greater distribution of higher diffusivity regions in the right hemisphere in HP children with a homogeneous IQ and in the left hemisphere in those with a heterogeneous one. The left hemispheric specialization (HS) could underlie better verbal capacities but also self-centered behavior, while right HS could lead to greater adaptation capacities [5]. These changes in brain anatomy and brain functioning could result partly from genetic origin but also from environmental inputs. Indeed, a specific IQ depends on various factors such as motivation, health, sleep or socio-economic level of parents [2,9]. The involvement of sleep in humans cognitive processes [10], and especially in learning and memory [11], is supported by various hypotheses: the trace reactivation hypothesis suggests that sleep is involved in memory consolidation [12]; the synaptic homeostasis hypothesis suggests that sleep prevents saturation and preserves efficiency of neuronal networks [13]; and some evidences point out the role of sleep in maintaining functional integrity of the fronto-parietal networks [14]. With its slow-waves and spindles, non-rapid eyes movement (NREM) sleep represents the key-phenomena in these mechanisms. However, rapid eyes movement (REM) sleep per se might favor spreading the activation of a memory trace within cortical regions, leading to a reorganization of associative networks, helping to form new associations and reaching new solutions [15,16].

Despite their HP, children may display developmental asynchrony (intellectual development faster than affective or biological development) which can lead to repercussions on their daily life [3,6,17–19]. They commonly present mood and behavioral disorders, anxiety, somatization or social withdrawal and also are at risk for sleep disorders [20,21]. Indeed, HP children often complain about their sleep, especially difficulties falling asleep and night-awakenings, with a “short-sleeper” profile [21,22]. According to a French study, 17.4% of children with HP ($n = 86$, mean 9.3 years) have unspecified sleep disorders and 15.1% have enuresis [23]. However, these complaints are not always evaluated in clinical routine and almost never with objective measures.

Contrary to the large number of studies in children with intellectual or neurological disorders, only a few authors have examined objective sleep parameters in this population. There were only two studies in small samples of children and one in adolescents with HP. Moreover, these results were sparse and contradictory. The first study [24] looked at the sleep macrostructure of six children with HP compared to five controls (boys, aged 8–12 years). Compared to controls, children with HP displayed longer total sleep time, NREM stage 2 and NREM stage 3 (in min), and fewer eye movement density during REM sleep. There was a negative correlation between global IQ score and REM density. In another study, children with HP ($n = 5$) presented a higher duration of REM sleep than controls ($n = 5$, 10–13 years) [25]. More recently, Berdina et al., in a Russian journal, reported that adolescents with high intellectual abilities (evaluated by the Raven’s progressive matrices) ($n = 44$, 14–15 years) had higher percentage of REM sleep associated with a lower REM latency and a lower percentage of N3 [26].

The main objectives of this study were to analyze the subjective and objective sleep characteristics of a large group of children with HP compared to controls: (1) to assess the existence of a difference in brain function during sleep in these children; (2) to evaluate if there is a relationship with their sleep complaints; and (3) to compare these characteristics according to their homogeneous or heterogeneous cognitive profile.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

Two groups of children were included in this retrospective case-control study: 33 children with HP and 25 control children. For both groups, inclusion criteria were: (a) age ≥ 5 and ≤ 15 years old, (b) ordinary school curriculum, (c) no major visual or auditory impairment, (d) no medical disease and (e) no psychiatric disorder. None had medical treatment at the time of the examination.

Children with HP (IQ ≥ 130) were recruited from both the ENSOM study ($n = 4$) (ENSOM N°2015-A00703-46, NCT02785328) and from the Reference Center for Gifted Children ($n = 29$) of the Department of Developmental Psychopathology, Hospices Civils de Lyon, France between 2013 and 2015. These children were referred to this center, essentially for school orientation.

Control children (IQ < 130) were recruited from the ENSOM study ($n = 25$) between 2015 and 2018, and were selected according to inclusion criteria.

2.2. Procedure

2.2.1. General Data Collection

All children and parents had a systematic interview with a pediatric sleep specialist (P.F., A.G.-P.) in order to assess the presence of sleep disorders and to control the wake-sleep schedule before the recording night, as well as with a child psychiatrist (O.R.) to exclude psychopathological diagnoses. Information was collected on parental socio-economic level, on child demographics (age, sex) and school characteristics (presence of difficulties estimated by parents, grade repetition, and grade skipping, with a yes/no answer).

2.2.2. Psychometric Assessment

Children's psychometric assessments were performed by experienced neuropsychologists using the Wechsler intelligence scales according to the age: the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI) was used for 3 children (normalized from 4 to 7 years old) [27], while the WISC IV was used for other children (normalized from 7 to 16 years old) [1]. The IQ is the combination of the following 4 indexes: verbal comprehension index (VCI), perceptual reasoning index (PRI), working memory index (WMI) and processing speed index (PSI). Each score is standardized within each age group: the mean is 100 and the standard deviation is 15. The heterogeneity of the cognitive profile is defined by an absolute difference between VCI and PRI ≥ 15 , known as the Significant Verbal Performance Discrepancy (SVPD). When the cognitive profile is heterogeneous, the IQ is not calculated and the general aptitude index (GAI), calculated from VCI and PRI, can be an alternative to IQ. GAI is less influenced by processing speed and working memory and is better suited to estimate the general cognitive functioning of children with HP [28]. Based on the WISC scores, children are classified as HP when they have a VCI, a PRI, an IQ and/or a GAI ≥ 130 (more than 2 SD from the mean of the normal distribution).

2.2.3. Questionnaires

Three questionnaires were filled in, depending on the age, by parents or children under parental supervision: (a) Epworth Sleepiness Scale (ESS) for children: the most widely used scale which evaluates daytime sleepiness by an assessment of the risk of falling asleep in 8 daily life situations estimated on a 4-point Likert scale. The total score is the sum of the scores for the 8 items: a higher score represents greater sleepiness and the pathological threshold is higher than 10. The ESS has a good test-retest reliability ($r > .89$) and a good internal consistency (Cronbach $\alpha > .73$) [29]; (b) Insomnia Severity Index (ISI): assessment of the insomnia severity in 7 items scored on a 5-point Likert scale ranging from "not at all" to "extremely." The higher the total score, the more severe symptoms. The total score is considered pathological when it is higher than 10. The ISI has a good internal

consistency (Cronbach $\alpha > 74$) and a good reliability ($r > 36$) [30]; and (c) Child Depression Inventory (CDI): assessment of the depression symptomatology using 27 items scored on a 3-point Likert scale. The abnormal cut-off score is higher or equal to 16. The CDI has a good test-retest reliability ($r > 38$), a good internal consistency (Cronbach $\alpha > 80$) and a good validity [31].

2.2.4. Recordings

All children benefited from a single night ambulatory polysomnography (portative sleep recording system, DREAM, Medatec, Brussels, Belgium). The Polysomnography (PSG) was set up in the pediatric sleep department of the teaching hospital of Lyon (France) and children were sent home to sleep overnight. Parents were asked to supervise their child's sleeping timetable (e.g., bedtime, lights-out, lights-on) as usual. Recordings were interrupted after awakening or at 8:00 a.m. maximum. The PSG included 8 encephalography electrodes referenced to the mastoids according to the 10–20 system, 2 electro-oculograms, a levator menti surface electromyography, inductance respiratory belts (thoracic and abdominal), and electrocardiography. The pediatric criteria of the American Sleep Disorders Association was used for the visual scoring of the PSG [32] by an experienced specialist (AGP). Total sleep time (TST), sleep and REM latency, sleep efficiency, duration and percentage of stage 1 (N1), stage 2 (N2), stage 3 (N3), REM sleep and wake after sleep onset (WASO), fragmentation and arousal indexes, number and mean duration of sleep cycles were collected.

2.3. Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted by M.T. using the R software (version 3.6.3, Vienna, Austria) [33]. Continuous measures were expressed as median and range. Dichotomous and polytomous measures were expressed as n and percentage. Comparison between groups (children with HP vs. controls) were performed using unpaired Wilcoxon tests for continuous measures because of the non-normality of the distribution assessed by Shapiro-Wilk test. Fisher's exact test was used for dichotomous measures. The same analysis was performed comparing children with HP with heterogeneous vs. homogeneous IQ. A false discovery rate (FDR) correction for multiple comparisons was used. Statistical significance value was set to a p -value below 0.05 for each test.

3. Results

Fifty-eight children were included in this retrospective case-control study: 33 children with HP and 25 controls without HP. There was no significant difference between groups concerning age, sex nor in socio-economic level of parents ($p > 0.05$). As suggested by our groups' repartition, children with HP had significantly higher WISC scores than controls, except for PSI and with a trend for WMI (Table 1). The frequency of heterogeneous IQ was higher in children with HP than in controls (60% vs. 24%, $p = 0.04$).

Twenty children had at least one sleep complaint: 15 had insomnia (associated with enuresis in one child and with phase shifts in another), two had night terrors (associated with enuresis in one case), two had phase shifts and one had complaints for agitated sleep. Sleep complaints were more common in children with HP than in controls (52% vs. 12%, $p = 0.02$).

Nine children with HP experienced grade skipping, while it never occurred in control children (33% vs. 0%, $p = 0.02$). Children with HP tended to report school difficulties more frequently, but not significantly, than controls (44% vs. 18%, $p = 0.13$). There was no difference between the two groups concerning grade repetition ($p = 0.31$).

Children with HP had more common pathological scores at the ISI than controls (55% vs. 14%, $p = 0.02$). The ISI median score was also higher in children with HP compared to controls. There was no difference between groups concerning the Epworth (7% vs. 15%, $p = 0.72$) and the CDI (43% vs. 23%, $p = 0.31$) scores (Table 1).

Table 1. Demographic, questionnaires and neuropsychological characteristics for children with HP and controls.

	Controls		HP		P_{Wilcoxon}
	$n = 25$	missing	$n = 33$	missing	
Demographic characteristics					
Sex (male), (n, percentage)	16 (64)	0	21 (64)	0	1.00
Age at the PSG, years (median) [min-max]	10 [5.5-15]	0	11 [6.5-15]	0	0.39
Neuropsychological characteristics					
VCI (median) [min-max]	114 [82-128]	0	143 [122-155]	0	<0.001
PRI (median) [min-max]	104 [77-124]	0	128 [96-148]	0	<0.001
WMI (median) [min-max]	100 [60-133]	0	111 [79-133]	3	0.07
PSI (median) [min-max]	106 [64-143]	0	106 [86-143]	2	0.58
GAI (median) [min-max]	110 [80-125]	2	139 [121-156]	2	<0.001
IQ (median) [min-max]	111 [89-127]	6	139 [115-147]	13	<0.001
VCI-PRI ≥ 15 (n, percentage)	7 (24)	0	20 (60)	0	0.04
Questionnaires					
ISI (median) [min-max]	4 [1-17]	4	11 [0-19]	6	0.03
CDI (median) [min-max]	10 [1-25]	4	11 [0-36]	5	0.63
Epworth (median) [min-max]	2 [0-16]	2	3 [0-21]	4	0.76

HP: high potential; PSG: polysomnography; VCI: verbal comprehension index; PRI: perceptual reasoning index; WMI: working memory index; PSI: processing speed index; GAI: general ability index; IQ: intellectual quotient; ISI: insomnia severity index; CDI: children depression inventory.

Concerning sleep characteristics, both duration and proportion of REM sleep (expressed as percentage of TST) were significantly higher in children with HP compared to controls (Figure 1), while stage 1 (N1) sleep duration and percentage tended to be lower in children with HP. Analyses of main parameters of sleep continuation (TSP, TST, efficiency, latency and REM latency, WASO, fragmentation index and micro-arousal index) did not show any significant difference between groups. Both duration and proportion of N2 and N3 as well as the number and duration of sleep cycles did not reveal any significant difference (Table 2).

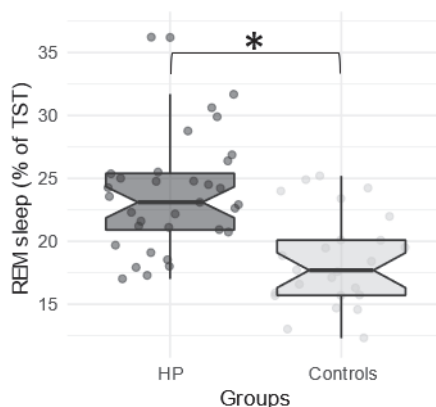


Figure 1. Each point represents the median Rapid Eye Movement (REM) sleep percentage for each subject according to the group (High Potential (HP) vs. controls). The central line of the boxplot corresponds to the median; the upper and lower parts correspond to the first and third quartiles. Difference between groups is represented by a star: * $p < 0.05$.

Comparing children with HP with heterogeneous or homogeneous IQ, we found that even if sleep complaints were more common in children with a heterogeneous IQ compared to those with a homogeneous one, statistical significance was not reached (65% vs. 31%, $p = 0.52$). The most common complaint was insomnia in 12 children (associated with enuresis in one child, with phase shifts in another one). There were also two complaints for night terrors (with an association with enuresis in one case), two complaints for phase shifts and one complaint for agitated sleep. However,

there were no other differences between these groups concerning demographic, questionnaire nor sleep characteristics evaluated by the PSG.

Table 2. Characteristics of the Polysomnography (PSG) for children with HP and controls.

	Controls		HP		p-Value
	n = 25	missing	n = 33	missing	
	median		median		
	[min–max]		[min–max]		
Total sleep period (TSP), min	564 [395–671]	0	541 [479–633]	1	0.56
Total sleep time (TST), min	528 [348–655]	0	522 [349–623]	0	0.57
Sleep efficiency, %	95.7 [82.7–98]	0	96 [68–98.7]	1	0.57
Sleep latency, min	16 [6–61]	0	22 [6–103]	2	0.57
REM latency, min	148 [50–243]	0	143 [56–209]	0	0.51
N1, min	58 [27–168]	0	54 [23–93]	1	0.09
N1, %	12.1 [5.1–30.8]	0	10.1 [4.4–18.1]	1	0.05
N2, min	256 [140–299]	0	234 [137–333]	1	0.26
N2, %	45.5 [30.1–57.4]	0	43.8 [19.4–56.9]	1	0.36
N3, min	115 [73–149]	0	111 [65–151]	0	0.69
N3, %	22 [13.3–35.3]	0	21.3 [12.1–29]	0	0.81
REM sleep, min	100 [62–143]	0	124 [64–225]	0	0.009
REM sleep, %	17.7 [12.3–25.2]	0	23.1 [17–36.2]	0	<0.001
WASO	22 [9–88]	0	21.5 [7–118]	1	0.58
Fragmentation index/h	10.3 [2.1–17.7]	0	11.9 [6.3–18.4]	1	0.22
Arousal index/h	8.7 [4.8–14.8]	0	9.3 [4.6–15.7]	1	0.82
Number of cycles	5 [3–6]	0	5 [4–6]	1	0.56
Mean cycle duration, min	105 [81–126]	1	98 [77–131]	5	0.27

HP: high potential; N1: stage 1; N2: stage 2; N3: stage 3; REM: rapid eyes movements; WASO: wake after sleep onset; h: hour; min: minutes.

4. Discussion

First of all, children with HP frequently expressed sleep complaints. Insomnia is the most commonly reported sleep disorder and children with HP presented pathological ISI scores more frequently than controls. It was previously shown that, compared to a control population, children with HP have more sleep disorders [23], especially difficulties in falling asleep [21,22]. These complaints might be related to anxiety which is overrepresented in children with HP [34,35]. Differences in hemispheric specialization (HS) were suggested between children with HP according to their cognitive profile in favor of a right HS in those with a homogeneous IQ. The right HS could underlie greater capacities of adaptation [5], leading to less anxiety and sleep disorders. In our study, even if the children with heterogeneous IQ reported more sleep complaints, no significant differences were found between these children and those with a homogenous profile after accounting for multiple testing. This could be due to the small number of children.

In our study, no significant difference was found concerning sleep characteristics measured by PSG between HP children according to their cognitive profile. Moreover, no significant difference was found between HP children and controls for most sleep parameters including cycle number and duration, arousals or REM and sleep latency, although HP children tended to have lower percentage of N1, which could reflect a better sleep quality than controls. PSG parameters between HP and controls did not differ drastically except for REM sleep. Except in Busby & Pivik's study based on a small sample of children [24], our results are in line with some previous studies [25,26,36]. A relationship between REM sleep and cognition was previously reported in children with intellectual deficits and in gifted children [25,26,36]. Indeed, a low percentage of REM sleep was found in 54 children (9.8 years) with intellectual deficits compared to 17 controls (9.0 years), with a negative correlation between REM sleep and IQ parameters. Inversely, a higher percentage of REM sleep was shown in children with HP compared to controls [25]. The recent Russian study conducted by Berdina et al. confirmed that adolescents with high intellectual abilities had a higher percentage of REM sleep [26].

The high amount of REM sleep in HP children could be understood in phylogenetic and ontogenetic ways, with studies showing that more immature species on neurodevelopment at birth have a higher percentage of REM sleep than the more mature ones [25,37,38]. Human newborns have more than 50% of REM sleep and this percentage decreases progressively during the first years of life, reaching 20% in adults. This percentage of REM sleep could be a marker of cerebral plasticity, helping the subject to collect and store information [38–42], which is particularly useful in memory consolidation and learning [39,40,42,43].

Studies in functional MRI suggest that children with HP have brain networks with less segregation, less modularization and more global integration than controls. In children with HP, the connectivity is especially high in the associative cortex. The inter- and intra-hemispheric white matter integrity are also enhanced in these children [5,44]. Since problem-solving and creativity involve the associative cortex during REM sleep, HP children could be favored compared to controls. This higher amount of REM sleep could partially explain their gift.

In a neuropsychological view, we could hypothesize that children with higher IQ have more REM sleep during the night because of their brain functioning and that could be advantageous for learning. In clinical routines, we have to consider that the cognitive profile may influence the perception of sleep reflected by higher ISI scores in HP without altering sleep quality. In this perspective, when the HP is diagnosed, it is necessary to investigate the existence of sleep disorders and consider a possible cognitive-behavioral or psychological therapy to overcome anxiety and sleep disorders, and thus offer appropriate support to these children.

To the best of our knowledge, this is the first comparative study of sleep macrostructure in HP children based on a large sample. However, our study has some limitations. First of all, only one night of PSG data was collected. Thus, these acute measurements of sleep may not reflect general and usual characteristics. However, children had the opportunity to sleep at home in a less stressful environment than a sleep lab. These conditions were reflected by the good sleep parameters (i.e., sleep duration, good sleep efficiency and low sleep fragmentation indexes). Herein, we did not record the respiratory parameters during PSG. However, no children in our study presented Obstructive Sleep Apnea (OSA) clinical symptoms or paradoxal breathing on thoraco-abdominal belts. On the other hand, the respiratory parameters like nasal canulae or thermistors were more susceptible to altering sleep structure or to be removed in an ambulatory recording. Another limitation is due to the cross-sectional design of the study, which cannot permit us to draw a causality relationship between IQ and REM sleep. Moreover, it was not possible on this limited sample to conduct multivariate analyses which could lead to a better understanding of the relationship between the cognitive profile, mood and sleep parameters. A quantitative and spectral analysis of sleep structure could also be relevant to deepen our understanding of the relation between sleep and cognitive performances.

5. Conclusions

This study reinforces the hypothesis of the involvement of nocturnal sleep, and especially REM sleep, in daytime cognition and behavior and highlights the necessity of investigating sleep disorders in children with HP in clinical routine.

Author Contributions: Conceptualization, P.F., A.G.-P., O.R., A.G. and S.M.; methodology, P.F., A.G., S.P. and M.T.; software, M.T.; validation, P.F., M.Z. and S.P.; formal analysis, M.T. and S.P.; investigation, A.G.-P., S.M., M.Z., O.R.; resources, A.G.-P., S.M., O.R. and P.F.; data curation, A.G., M.T.; writing—original draft preparation, A.G.-P. and M.T.; writing—review & editing, A.G.-P., A.R., M.T., M.Z., S.P. and P.F.; visualization, M.T.; supervision, P.F., A.G.; project administration, P.F., A.G.-P. and O.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: French National Agency for Research (ANR, grant ANR-15-CE33-0003).

Acknowledgments: We thank all children and their parents for their participation in the study and gratefully acknowledge the ENSOM study students for the help in recruiting participants.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

Child Depression Inventory (CDI); Electrocardiogram (ECG); Electroencephalogram (EEG); Electromyogram (EMG); Electrooculogram (EOG); General Ability Index (GAI); Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD); High Potential (HP) Insomnia Severity Index (ISI); Intellectual Quotient (IQ); Multiple Imputation with Chained Equations (MICE); Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA); Perceptual Reasoning Index (PRI); Polysomnography (PSG); Processing Speed Index (PSI); Rapid Eye Movement sleep (REM); Significant Verbal Performance Discrepancy (SVPD); Stage 1 (S1); Stage 2 (S2); Stage 3 (S3); Total Sleep Period (TSP); Total Sleep Time (TST); Verbal Comprehension Index (VCI); Verbal Performance Discrepancy (VPD); Wake After Sleep Onset (WASO); Working Memory Index (WMI). **Clinical Trials:** ENSOM: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02785328?cond=sleep&cntry=FR&city=lyon&rank=4>.

References

1. Wechsler, D. *Wechsler Intelligence Scale for Children—Fourth Edition (WISC-IV)*; Pearson, The Psychological Corporation: San Antonio, TX, USA, 2003.
2. Rinaldi, L.; Karmiloff-Smith, A. Intelligence as a Developing Function: A Neuroconstructivist Approach. *J. Intell.* **2017**, *5*, 18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Vaivre-Douret, L. Developmental and Cognitive Characteristics of “High-Level Potentialities” (Highly Gifted) Children. *Int. J. Pediatr.* **2011**, *2011*, 1–14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Mueller, H.H.; Dash, U.N.; Matheson, D.W.; Short, R.H. WISC—R subtest patterning of below average, average, and above average IQ children: A meta-analysis. *Alta. J. Educ. Res.* **1984**, *30*, 68–85.
5. Nusbaum, F.; Hannoun, S.; Kocevar, G.; Stamile, C.; Fournier, P.; Revol, O.; Sappey-Mariniere, D. Hemispheric differences in white matter microstructure between two profiles of children with high intelligence quotient vs. controls: A tract-based spatial statistics study. *Front. Neurosci.* **2017**, *11*, 1–11. [[CrossRef](#)]
6. Guénolé, F.; Louis, J.; Creveuil, C.; Baleyte, J.M.; Montlahuc, C.; Fournier, P.; Revol, O. Behavioral profiles of clinically referred children with intellectual giftedness. *Biomed Res. Int.* **2013**, *2013*. [[CrossRef](#)]
7. Geiger, A.; Huber, R.; Kurth, S.; Ringli, M.; Jenni, O.G.; Achermann, P. The sleep EEG as a marker of intellectual ability in school age children. *Sleep* **2011**, *34*, 181–189. [[CrossRef](#)]
8. Colom, R.; Karama, S.; Jung, R.E.; Haier, R.J. Human intelligence and brain networks. *Dialogues Clin. Neurosci.* **2010**, *12*, 489–501.
9. Joseph, A.; Buckhalt, J.; Mona El-Sheikh, P.; Peggy Keller. Children’s Sleep and Cognitive Functioning: Race and Socioeconomic Status as Moderators of Effects. *Child Dev.* **2007**, *78*, 213–231.
10. Cheng, W.; Rolls, E.; Gong, W.; Du, J.; Zhang, J.; Zhang, X.-Y.; Li, F.; Feng, J. Sleep duration, brain structure, and psychiatric and cognitive problems in children. *Mol. Psychiatry* **2020**. [[CrossRef](#)]
11. Astill, R.G.; Van der Heijden, K.B.; Van Ijzendoorn, M.H.; Van Someren, E.J.W. Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: A century of research meta-analyzed. *Psychol. Bull.* **2012**, *138*, 1109–1138. [[CrossRef](#)]
12. Wilson, M.; McNaughton, B. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* **1994**, *265*, 676–679. [[CrossRef](#)]
13. Tononi, G.; Cirelli, C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med. Rev.* **2006**, *10*, 49–62. [[CrossRef](#)]
14. Weissman, D.H.; Roberts, K.C.; Visscher, K.M.; Woldorff, M.G. The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat. Neurosci.* **2006**, *9*, 971–978. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Cai, D.J.; Mednick, S.A.; Harrison, E.M.; Kanady, J.C.; Mednick, S.C. REM, not incubation, improves creativity by priming associative networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 10130–10134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Lacaux, C.; Isabelle, C.; Santantonio, G.; De Villèle, L.; Frain, J.; Lubart, T.; Pizza, F.; Plazzi, G.; Arnulf, I.; Oudiette, D. Increased creative thinking in narcolepsy. *Brain* **2019**, *142*, 1988–1999. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Terrassier, J.-C. Dyssynchrony-uneven development. *Psychol. Gift. Child.* **1985**, 265–274.
18. Silverman, L.K. The construct of asynchronous development. *Charting New Course Gift. Educ. Parts I II Peabody J. Educ.* **2017**, *72*, 36–58.
19. Alsop, G. Asynchrony: Intuitively valid and theoretically reliable. *Roepers Rev.* **2003**, *25*, 118–127. [[CrossRef](#)]
20. Vanmeerbeek, M.; Van Onckelen, S.; Bouüaert, C.; Burette, P. Gifted children and the family physician. *Presse Med.* **2006**, *35*, 86–90. [[CrossRef](#)]
21. Revol, O.; Louis, J.; Fournier, P. L’enfant précoce: Signes particuliers. *Neuropsychiatr. Enfance. Adolesc.* **2004**, *52*, 148–153. [[CrossRef](#)]

22. Louis, J.; Revol, O.; Noir, F.; De Magneval, F.; Amato, M.T.; Fournier, P. Sommeil et précocité. *ANAE Approche Neuropsychologique des Apprentissages Chez l'Enfant* **2003**, *73*, 151–158.
23. Bessou, A.; Yzique, M. Enquête auprès de l'Association d'Aide à la Reconnaissance des Enfants Intellectuellement Précoces (AAREIP): A propos de 86 cas. *ANAE Approche Neuropsychologique des Apprentissages Chez l'Enfant* **2002**, *14*, 125–131.
24. Busby, K.; Pivik, R.T. Sleep Patterns in Children of Superior Intelligence. *J. Child Psychol. Psychiatry* **1983**, *24*, 587–600. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Grubar, J. Sleep and Mental Efficiency. In *Psychol. Gift. Child.*; Wiley & Sons. Ltd.: Hoboken, NJ, USA, 1985; pp. 141–157.
26. Berdina, O.N.; Rychkova, L.V.; Madaeva, I.M. Особенности структурной организации сна у школьников с высокими интеллектуальными способностями. *Журнал Неврологии Психиатрии ИмСС Корсакова* **2018**, *118*, 78–81.
27. Wechsler, D. *The Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, (WPPSI-III)*; Pearson, The Psychological Corporation: San Antonio, TX, USA, 2002.
28. Lecerf, T.; Reverte, I.; Coleaux, L.; Favez, N.; Rossier, J. General ability index for the WISC-IV: French norms. *Prat. Psychol.* **2010**, *16*, 109–121. [[CrossRef](#)]
29. Janssen, K.C.; Phillipson, S.; O'Connor, J.; Johns, M.W. Validation of the Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents using Rasch analysis. *Sleep Med.* **2017**, *33*, 30–35. [[CrossRef](#)]
30. Smith, M.T.; Wegener, S.T. Measures of sleep: The Insomnia Severity Index, Medical Outcomes Study (MOS) Sleep Scale, Pittsburgh Sleep Diary (PSD), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Arthritis Rheum.* **2003**, *49*, S184–S196. [[CrossRef](#)]
31. Kovacs, M. The children's depression inventory (CDI). *Psychopharmacol. Bull.* **1985**, *21*, 995–998.
32. Iber, C.; Chesson, A.L.; Ancoli-Israel, S.; Quan, S.F. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*; American Academy of Sleep Medicine: Westchester, IL, USA, 2007; Volume 1.
33. TEAM 2009. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; Vienna University of Economics and Business: Vienna, Austria, 2012. Available online: <http://www.R-project.org> (accessed on 6 June 2020).
34. Kaplan, L.S. Helping Gifted Students with Stress Management. ERIC Dig. E488. 1990. Available online: <https://files.eric.ed.gov/fulltext/ED321493.pdf> (accessed on 10 December 2019).
35. Webb, J.T. *Nurturing Social Emotional Development of Gifted Children*; ERIC Clearinghouse: Reston, VA, USA, 1994; pp. 525–538.
36. Grubar, J. Sleep and mental deficiency. *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.* **1983**, *13*, 107–113. [[CrossRef](#)]
37. Jouvet-Mounier, D.; Astic, L.; Lacote, D. Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat, and guinea pig during the first postnatal month. *Dev. Psychobiol.* **1969**, *2*, 216–239. [[CrossRef](#)]
38. Siegel, J.M. Phylogeny and the function of REM sleep. *Behav. Brain Res.* **1995**, *69*, 29–34. [[CrossRef](#)]
39. Rasch, B.; Born, J. About sleep's role in memory. *Physiol. Rev.* **2013**, *93*, 681–766. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Li, W.; Ma, L.; Yang, G.; Gan, W.-B. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nat. Neurosci.* **2017**, *20*, 427–437. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Seibt, J.; Frank, M.G. Primed to sleep: The dynamics of synaptic plasticity across brain states. *Front. Syst. Neurosci.* **2019**, *13*, 1–19. [[CrossRef](#)]
42. Stickgold, R.; Hobson, J.A.; Fosse, R.; Fosse, M. Sleep, learning, and dreams: Off-line memory reprocessing. *Science* **2001**, *294*, 1052–1057. [[CrossRef](#)]
43. Walker, M.P.; Liston, C.; Hobson, J.A.; Stickgold, R. Cognitive flexibility across the sleep-wake cycle: REM-sleep enhancement of anagram problem solving. *Cogn. Brain Res.* **2002**, *14*, 317–324. [[CrossRef](#)]
44. Solé-Casals, J.; Serra-Grabulosa, J.M.; Romero-García, R.; Vilaseca, G.; Adan, A.; Vilaró, N.; Bargalló, N.; Bullmore, E.T. Structural brain network of gifted children has a more integrated and versatile topology. *Brain Struct. Funct.* **2019**, *224*, 2373–2383. [[CrossRef](#)]



4.3.2. Étude 7

L'architecture du sommeil varie-t-elle selon les capacités intellectuelles ?

Marine Thieux¹, Min Zhang¹, Anne Guignard-Perret², Olivier Revol³, Stéphanie Mazza⁴, Sabine Plancoulaine^{1,5}, Aurore Guyon², Patricia Franco^{1,2}

1 Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM, U1028, CNRS, UMR5292, 69500 Lyon, France

2 Unité de sommeil pédiatrique, service d'épileptologie clinique, des troubles du sommeil et de neurologie fonctionnelle de l'enfant, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

3 Service de psychologie développementale, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

4 Research on Healthcare Performance, INSERM U1290, Université Claude Bernard Lyon 1, 69500 Lyon, France

5 CRESS, Inserm, INRAE, Université Paris Cité, Paris, France

En préparation

Résumé

Objectifs : Comparer l'architecture du sommeil des enfants en fonction leur profil intellectuel.

Méthode : Les enfants ont réalisé une nuit de polysomnographie à partir de laquelle l'analyse spectrale a été réalisée. Les enfants ont été séparés en deux groupes sur la base de leurs résultats à l'échelle d'intelligence de Wechsler (WISC) : 24 enfants présentaient un quotient intellectuel (QI) dans la zone de haute potentialité (haut QI, HQI, 67% de garçons, âge moyen 10.8 ans) et 17 enfants présentaient un QI dans la norme (NQI, 71% de garçons, âge moyen 10.1 ans). Des modèles de régression linéaire, ajustés pour l'âge et le sexe, ont été utilisés pour comparer la puissance spectrale en sommeil lent (SL) et paradoxal (SP) entre les deux groupes et pour évaluer la relation entre les puissances spectrales dans différentes bandes de fréquences et les scores à la WISC.

Résultats : Les puissances relatives moyennes dans les bandes de fréquences δ -rapide and θ -lent au cours du SP étaient plus élevées chez les enfants avec un HQI comparativement à ceux avec un NQI, tout au long de la nuit. Il n'y avait pas de différence significative au cours du SL. Des associations positives ont été mises en évidence entre l'indice de vitesse de traitement de l'information (IVT) de la WISC et les puissances relatives moyennes dans la bande β -lent en SL et dans les bandes de fréquence α , σ , β et γ en SP. Ces associations étaient dissimilaires entre les enfants avec un HQI et un NQI.

Conclusions : Les enfants avec un HQI ont davantage de fréquences lentes en SP, qui coïncident avec les oscillations du SP impliquées dans la consolidation mnésique des informations émotionnelles. L'association dissimilaire entre l'IVT et différentes bandes de fréquences entre les groupes pourrait sous-tendre des différences fonctionnelles associées à l'efficacité cognitive.

Does the brain sleep differently depending on intellectual abilities?

Marine Thieux¹, Min Zhang¹, Anne Guignard-Perret², Olivier Revol³, Stéphanie Mazza⁴,
Sabine Plancoulaine^{1,5}, Aurore Guyon², Patricia Franco^{1,2}

1 Lyon Neuroscience Research Center, INSERM, U1028, CNRS, UMR5292, 69500 Lyon, France

2 Pediatric Sleep Unit, Department of Pediatric Clinical Epileptology, Sleep Disorders and Functional Neurology, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, 69500 Lyon, France

3 Department of Developmental Psychology, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, 69500 Lyon, France

4 Research on Healthcare Performance RESHAPE, INSERM U1290, Université Claude Bernard Lyon 1, 69500 Lyon, France

5 CRESS, Inserm, INRAE, Université Paris Cité, Paris, France

Abstract

Introduction: While the involvement of sleep in efficient cognitive functioning is well established, only a few studies have examined sleep in children with high cognitive abilities. The main objective of this study was to compare the sleep EEG spectral power in children according to their intellectual profile.

Methods: EEG spectral power analysis was computed after children underwent one-night polysomnography. Children were separated into two groups according to the results of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC): 24 children had an intelligence quotient (IQ) in the area of high intellectual potential, defined by either a Verbal Comprehension Index (VCI), a Perceptual Reasoning Index (PRI), or an IQ \geq 130 (high IQ, HIQ, 67% of boys, mean age, 10.8 years) and 17 children had an IQ in the normal range (NIQ, 71% of boys, mean age, 10.1 years). Linear regression models, adjusted for age and sex, were computed to assess the EEG spectral power in REM and NREM sleep between groups and to assess the relationship between the spectral power and WISC scores.

Results: Children with HIQ had more REM sleep than children with NIQ, especially during the third part of the night. Comparisons adjusted for age and sex showed that children with HIQ had more mean relative power in δ -fast (2.5-4.5Hz) and θ -slow (4.5-6.5Hz) frequency bands than children with NIQ during REM sleep, all along the night. There was no significant difference between groups during NREM sleep. Significant associations were found between the Processing Speed Index (PSI) and the mean relative power in the β -slow (15.5-22.5Hz) frequency bands during NREM sleep and with α -slow (8.5-10.5Hz), α -fast (10.5-12.5Hz), σ (12.5-15.5Hz), β -slow, β -fast (22.5-35.5Hz), and γ (35.5-45Hz) during REM sleep. The association between the PSI and the mean relative power in the β -slow frequency band during NREM sleep was stronger for the HIQ group while the associations during REM sleep were stronger in the NIQ group.

Conclusions: During REM sleep, children with HIQ had more mean relative power in the δ -fast and θ -slow frequency bands, which overlap with typical REM sleep oscillations thought to be involved in emotional memory consolidation. The dissimilar association of the PSI with different frequency bands between groups may underlie functional differences in brain activity related to cognitive efficiency. This study reinforces the importance of REM sleep in cognition and questions the direction of the relationship between sleep and cognitive functioning.

Keywords: children; spectral analysis; EEG; polysomnography; cognition

1. Introduction

Adequate sleep is a prerequisite for efficient daytime functioning. During childhood, sleep quality and quantity have been associated with academic, general, and specific cognitive performances such as memory and attention. [1-7] Although the mechanisms of these associations have been well theorized, [8-10] the relationship between sleep and intellectual abilities in developing brains remains unclear. [2,4,11,12]

The sleep electroencephalogram (EEG) constitutes the visible part of the underlying brain anatomy and thus reflects the functional efficiency of neuronal networks in relation to maturational aspects. [12] A wide range of studies have focused on non-rapid eye movement (NREM) sleep spindles, as intra- and inter-individual differences in spindle activity are thought to reflect memory consolidation and cognitive abilities, respectively. [12] After nearly two decades of research focusing on EEG markers of intellectual skills from childhood-adolescence [13–25] to adulthood, [26–34] a recent meta-analysis confirmed the modest positive association between general cognitive abilities and spindle amplitude (for both fast and slow spindles), without significant correlation for spindle duration or frequency, and ambiguous results for slow spindle density. [35] Apart from spindles, other sleep EEG oscillations, such as cycling alternating pattern (CAP), theta, and slow-wave activity (SWA), have been associated with several cognitive domains during maturation. [36,37] In toddlers, δ -slow and θ -fast in various locations during NREM sleep (i.e., combining the sleep stages N2 and N3) were related to language, fine motor skills, and social skills, [14] highlighting the multifactorial aspect of intelligence. Similarly, SWA development paralleled that of visuomotor skills in childhood, [38] and that of various skills depending on topographic parameters in subjects aged 2 to 26 years. [39] In typically developing school-aged children, positive associations have been found between CAP (i.e., CAP rate and A1 index) and fluid reasoning abilities, when controlling for age, [40] and between the spectral power of fast EEG frequency bands in NREM sleep, especially in central and parietal regions, and subscales of the Wechsler Intelligence Scales for Children (WISC) (i.e., intellectual quotient (IQ), fluid IQ, and working-memory index). [41,42]

Surprisingly, although the aforementioned studies have shown promising results, only a few studies have examined sleep, especially its EEG spectral components, in children with high cognitive abilities. Early studies, conducted in small samples, have reported conflicting results. One study has suggested that, compared to controls with an IQ in the normal range (normal IQ, NIQ), children with a high IQ (HIQ) had a longer total sleep time (TST) and NREM sleep, and lower eye movement density during REM sleep (REM density). [43] A negative correlation between REM density and IQ (i.e., total and verbal IQ) was reported. [43] The other study suggested that children with HIQ had more REM sleep with higher REM density. [44] More recently, two investigations reported that children and adolescents with HIQ had more REM sleep, [45,46] a lower REM latency, and less N3 [46] compared to those with NIQ.

To bridge this gap, the main objective of the present study was to compare the sleep EEG power density spectra of children with HIQ to that of children with NIQ. Since intelligence is considered a stable construct [41] and sleep EEG spectrum a neurophysiological fingerprint, [12,47,48] they can be considered as two facets of the same individual trait. [41] For this reason, we hypothesized that: a) children with HIQ and those with NIQ would differ in terms of sleep EEG power density spectra; b) these differences would be pregnant in REM sleep; c) EEG power density spectra will be associated with different IQ components.

2. Methods

2.1. Participants

Forty-one children were included in this retrospective study. Inclusion criteria were: (a) age ≥ 6 and ≤ 16 years old, (b) no medical disease, (c) no psychiatric disorder, (d) medication-free at the time of the examination. Children were recruited from the ENSOM study (N°2015-A00703-46, NCT02785328) and from the department of developmental psychology of the Lyon University Hospital, France, where they consulted mainly for school orientation issues.

2.2. Procedure

All children underwent a systematic interview with a pediatric sleep specialist and a pediatric psychiatrist, a psychometric assessment, and one-night polysomnography. The EEG power spectral analysis was computed afterwards.

2.2.1. Psychometric assessment

The psychometric assessments were performed by experienced psychologists using the French version of the WISC [49] providing the IQ which is the combination of the Verbal Comprehension Index (VCI), Perceptual Reasoning Index (PRI), Working Memory Index (WMI), Processing Speed Index (PSI). Each index is normalized within each age group (mean 100, standard deviation 15). When the IQ was in the area of high intellectual potential [50,51] (i.e., VCI, PRI, or IQ ≥ 130 , representing more than 2 standard deviations from the mean of the normal distribution), children were included in the HIQ group, otherwise children were included in the NIQ group. An absolute difference ≥ 15 between VCI and PRI is known as Significant Verbal Performance Discrepancy (SVPD) and highlights the heterogeneity of the cognitive profile. In this case, the IQ is not calculated and an alternative score can be computed from the VCI and PRI alone. Reducing the influence of processing speed and working memory, this score is better suited to estimate the general cognitive functioning of children with HIQ. [52]

Three questionnaires were also used: the Adapted Epworth Sleepiness Scale (AESS), [53] the Insomnia Severity Index (ISI), [54] and the Child Depression Inventory (CDI), [55] to assess sleepiness, insomnia, and depressive symptomatology, respectively.

2.2.2. Polysomnography

Single-night ambulatory polysomnography (PSG) was conducted with a portable sleep recording system (DREAM, Medatec, Brussels, Belgium). The PSG included 8 EEG leads referenced to the mastoids according to the 10-20 system (F1-A2, F2-A1, C3-A2, C4-A1, T3-A2, T4-A1, O1-A2, and O2-A1), right and left electrooculograms, electromyography on the levator menti surface and left and right anterior tibialis muscle, thoracic and abdominal respiratory belts, and an electrocardiogram. The EEG signal was sampled at 256Hz; impedances were kept below 10 k Ω . Sleep was scored visually by an experienced specialist according to the pediatric criteria of the American Academy of Sleep Medicine. [56] TST, sleep efficiency, sleep and REM latency, duration and percentage of stage 1 (N1), N2, N3, and REM sleep, wake after sleep onset (WASO), arousal index, number and duration of sleep cycles were collected.

2.3. *Spectral analysis*

Spectral analysis was conducted by M.Z. using PRANA (PhiTools, Grenoble, France). A pre-treatment before the analysis was performed by an automatic rejection of the epochs containing eye and body movements, muscular activity, sweating, and electrode artifacts, and was followed by a visual inspection. Epochs with less than 50% of artifacts were then analyzed to obtain the spectral data in each sleep stage. The study was conducted on the C3-A2 signal. Absolute EEG power spectra ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$) were computed using the fast Fourier transform (FFT) method using 4s Hanning-tapered windows with a 50% overlap between consecutive epochs (i.e., 0.25Hz resolution). The power spectra was then divided into frequency bands: delta (δ -slow: 0.75-2.5Hz and fast: 2.5-4.5Hz), theta (θ -slow: 4.5-6.5Hz and fast: 6.5-8.5Hz), alpha (α -slow: 8.5-10.5Hz and fast: 10.5-12.5Hz), sigma (σ : 12.5-15.5Hz), beta (β -slow: 15.5-22.5Hz and fast: 22.5-35.5Hz), and gamma (γ : 35.5-45Hz) and averaged over 30-second epochs. The relative power density (%) was calculated by dividing the absolute power of each frequency band by the sum of the power of all the frequency bands. The average value for each frequency band was calculated for each subject in NREM and REM. For each subject, the night was also divided into three equal parts and the average value for each frequency band was computed in each part for both REM and NREM sleep. During REM sleep, an automatic detection of rapid eye movements, followed by a visual inspection to reject REM related to micro-arousals was conducted to compute REM density.

2.4. *Statistical analysis*

Statistical analysis was conducted by M.T. using R (version 4.1.2). [57] The statistical significance was set to a p-value below 0.05 for all tests and effect sizes were calculated from standard eta squared (η^2).

First, to compare age, sex, WISC index, questionnaires, and sleep macrostructure between groups (HIQ vs NIQ), Fisher's exact test for dichotomous variables and Wilcoxon or t-test for continuous variables were computed according to the results of the Shapiro-Wilk tests.

Then, type II variance analyses (R-car package) were applied to linear models (R-stats package). For these analyses, the variables to be explained were the mean relative power, REM density, and delta absolute power (mean and total) in NREM sleep. A logarithmic transformation was applied to power values in each frequency band to account for non-normal distributions. The first analysis focused on the group as the explanatory variable, adjusted for age and sex. According to the results of this analysis, a similar method was used to assess the effect of the group on each part of the night. The second analysis focused on WISC characteristics, taking each index as the explanatory variable, accounting for age, sex, and group. Age and sex were included because of their influence on sleep EEG parameters during typical development. [1,58–62]

3. Results

3.1. *Participants' characteristics and sleep macrostructure*

Children were separated into two groups according to the IQ assessment: 17 with NIQ and 24 with HIQ. There was no significant difference between groups in terms of age and sex. Compared to children with NIQ, children with HIQ had a higher IQ, VCI, PRI, WMI, and a higher proportion of SVPD. There was no significant difference between groups for the PSI (Table 1) or the questionnaire results (Supp. Mat., Table S1). Regarding sleep macrostructure, there was no significant difference between groups except that

children with HIQ had a higher proportion of REM sleep than children with NIQ (23% vs 20%, $p = 0.03$; Supp. Mat., Table S2).

Table 1. Demographic and WISC characteristics of children with HIQ and NIQ

	NIQ	N	HIQ	N	<i>p</i>
Sex, boys, n (%)	12 (71)	17	16 (67)	24	1.00
Age	9.1 (7.3-15.1)	17	11.3 (7-13.8)	24	0.28
VCI	114 (82-128)	17	143 (123-155)	24	< 0.001
PRI	104 (77-124)	17	126 (96-148)	24	< 0.001
WMI	102 (60-124)	16	115 (85-133)	23	0.01
PSI	103 (64-131)	16	106 (86-143)	22	0.29
IQ	111 (72-127)	16	131 (115-147)	22	< 0.001
SVPD, n (%)	4 (24)	17	15 (63)	24	0.03

Values are reported as median (range) and n (%) when specified. VCI: Verbal comprehension index; PRI: Perceptual reasoning index; WMI: Working memory index; PSI: Processing speed index; IQ: Intelligence quotient; SVPD: Significant verbal performance discrepancy

When assessing the sleep dynamics across the night, there was no significant difference between HIQ and NIQ regarding the proportion of NREM (1st: 90% vs 91%, $p = 0.67$; 2nd: 69% vs 69%, $p = 0.64$) and REM sleep (1st: 4% vs 7%, $p = 0.13$, 2nd: 27% vs 23%, $p = 0.09$) during the 1st and 2nd parts of the night. For the 3rd part, children with HIQ had significantly less NREM (60% vs 67%, $p < 0.01$) and significantly more REM sleep (30% vs 19%, $p < 0.01$) than children with NIQ (Figure 1).

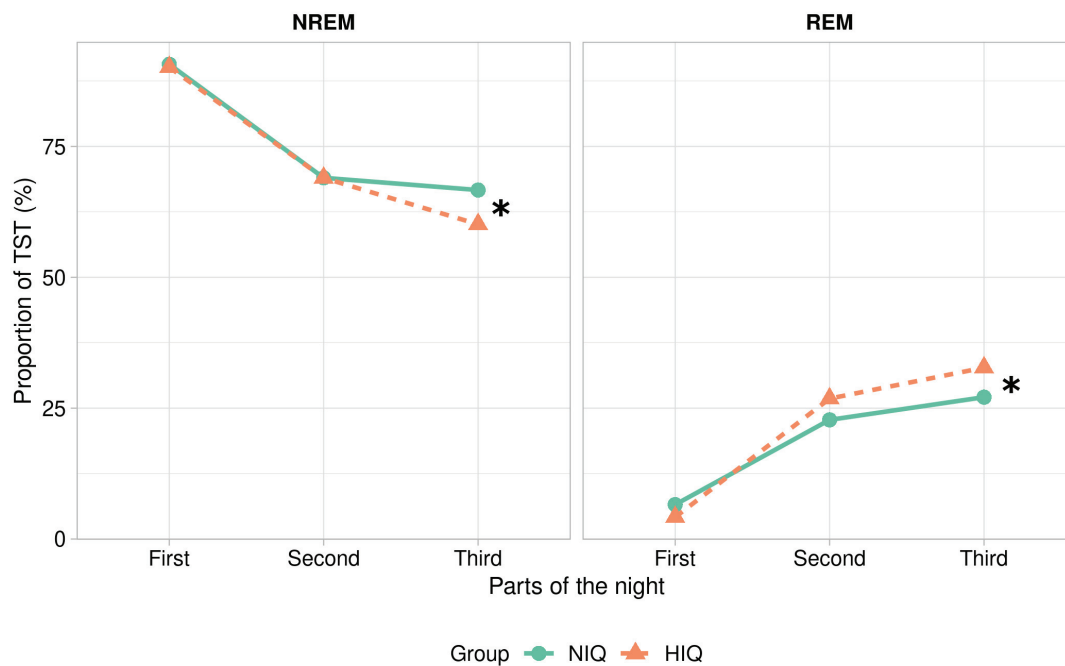


Figure 1. Across-night sleep dynamics. Proportion (/ TST) of NREM and REM sleep in each part of the night, in children with NIQ (green) and HIQ (orange) (R-ggplot2).

3.2. Sleep EEG power spectra in children with HIQ and NIQ

3.2.1. Comparisons for NREM sleep

There was no significant difference between groups for the mean relative power in each frequency band (Figure 2) nor for the absolute power (mean and total) in the δ frequency bands in NREM, after adjusting for age and sex (Supp. Mat., Table S3).

3.2.2. Comparisons for REM sleep

There were significant differences between groups for the mean relative power in the δ -fast and θ -slow frequency bands which were significantly higher in children with HIQ compared to those with NIQ (Figure 2), after adjusting for age and sex (Table 2). When looking at the REM sleep dynamics across the night, the mean relative power in the δ -fast frequency band was significantly higher in children with HIQ compared to children with NIQ in the 1st and 2nd parts of the night (part 1: 21 vs 20, $p = 0.03$, $\eta^2 = .167$; part 2: 20.8 vs 19.1, $p = 0.01$, $\eta^2 = .167$) and a similar tendency for the 3rd part (19.7 vs 17.8, $p = 0.06$, $\eta^2 = .119$), after adjusting for age and sex. When adjusted for age and sex, the mean relative power in the θ -slow frequency band during REM sleep was significantly higher in children with HIQ compared to children with NIQ in every parts of the night (part 1: 9.7 vs 8.3, $p < 0.01$, $\eta^2 = .239$; part 2: 10.3 vs 9.1, $p = 0.01$, $\eta^2 = .174$; and part 3: 12.1 vs 10.4, $p = 0.02$, $\eta^2 = .207$). There was no other significant difference between groups during REM sleep.

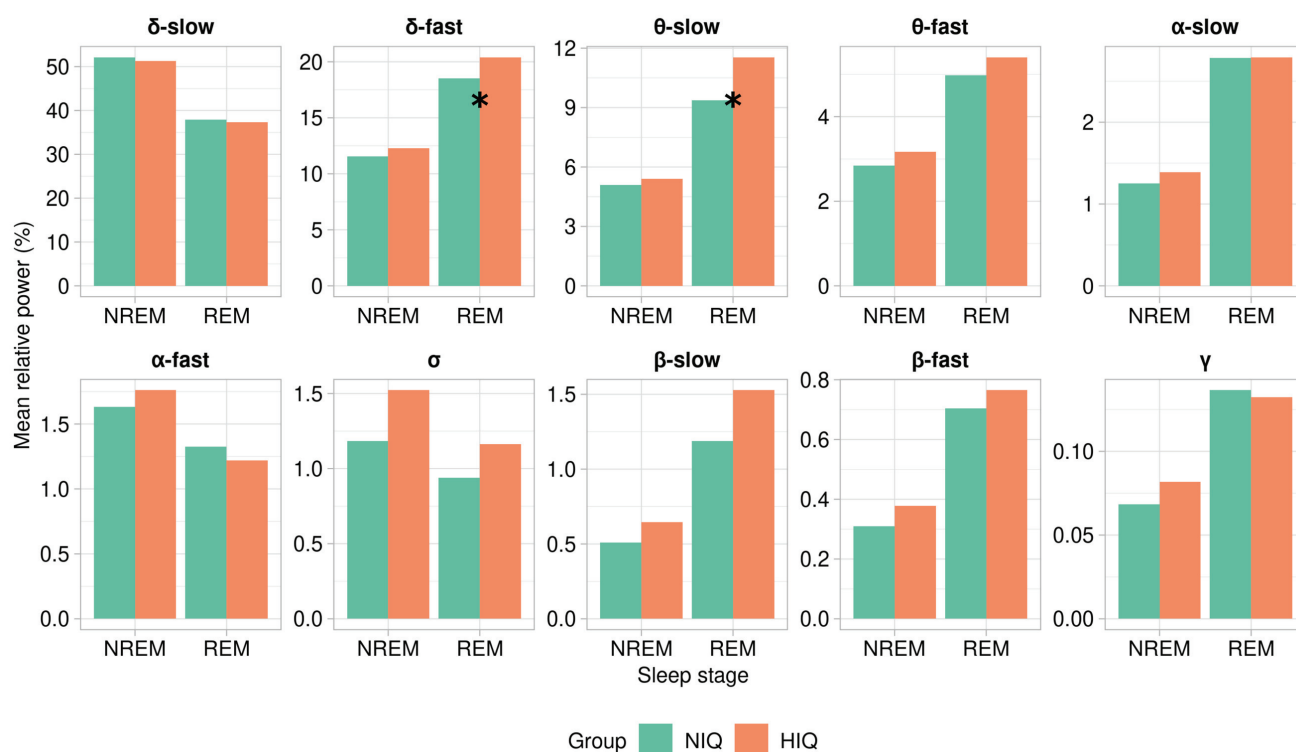


Figure 2. Power spectra between groups. Mean relative spectral power (%) in each frequency band in NREM and REM sleep, in children with NIQ (green) and HIQ (orange) unadjusted (R-ggplot2). Significant differences are reported with a star: * $p < 0.05$.

Table 2. EEG spectral characteristics of children with HIQ and NIQ during REM sleep

	NIQ	HIQ	$p^{unadjusted}$	p	η^2
Relative power					
δ -slow	37.5 (28.2-48.9)	38 (31.1-42.2)	0.67	0.89	.109
δ -fast	18.8 (12-26.7)	20.1 (17.5-25.3)	0.02	0.02	.158
θ -slow	9.8 (4.8-12)	11.1 (8-21.2)	0.01	< 0.01	.211
θ -fast	4.6 (2.7-8.4)	5.2 (3.6-7.7)	0.23	0.37	.147
α -slow	2.2 (1.3-6.5)	2.5 (1.3-5.5)	0.87	0.74	.187
α -fast	0.9 (0.7-6.1)	1.2 (0.7-2.4)	0.74	0.82	.262
σ	0.8 (0.6-1.6)	1.1 (0.6-2.6)	0.10	0.21	.346
β -slow	1 (0.7-2)	1.4 (0.6-3.7)	0.09	0.16	.314
β -fast	0.7 (0.4-1.2)	0.8 (0.4-1.4)	0.54	0.69	.084
γ	0.1 (0.1-0.2)	0.1 (0.1-0.3)	0.58	0.45	.045
Eye movements					
REM density, n/min	3.3 (0.3-12.7)	3.8 (0.5-8.8)	0.58	0.78	.082

Values are reported as median (range), p-values are reported for unadjusted (p -unadjusted) and adjusted (p) models. Analyses were conducted on log-transformed values, η^2 stands for the effect size of the model adjusted for age and sex.

3.3. Relationship between WISC characteristics and sleep EEG power spectra

In NREM sleep, when adjusting for age, sex, and group, the PSI was significantly associated with the mean relative power in the β -slow frequency band ($F = 4.56$, $p = 0.04$, $\eta^2 = .319$): the higher the PSI, the higher β -slow mean relative power. This association tended to be significant in children with HIQ ($F = 3.48$, $p = 0.08$, $\eta^2 = .369$) but was not significant in children with NIQ ($F = 1.63$, $p = 0.23$, $\eta^2 = .237$). There was no significant association between WISC scores and the mean relative power in the other frequency bands during NREM sleep.

Table 3. Associations between relative sleep EEG frequency bands (log-transformed) during REM sleep and the PSI in the entire group of children, and in the NIQ and HIQ groups.

	Entire group			NIQ			HIQ			
	Band	F	η^2	p	F	η^2	p	F	η^2	p
PSI	α -slow	5.72	.412	0.02*	3.87	.387	0.07#	1.80	.506	0.20
	α -fast	9.60	.516	<0.01*	5.28	.501	0.04*	2.51	.589	0.13
	σ	10.95	.619	<0.01*	12.10	.723	<0.01*	4.27	.572	0.05*
	β -slow	7.41	.515	0.01*	4.18	.562	0.06#	4.12	.451	0.06#
	β -fast	8.85	.324	0.01*	6.70	.470	0.02*	2.85	.220	0.11
	γ	4.29	.196	0.05*	7.25	.455	0.02*	0.35	.106	0.56

Significant associations ($p \leq 0.05$) are reported with a * and trends ($p \leq 0.10$) are reported with a #. F stands for Fisher's F test coefficient, η^2 stands for the effect size of the model adjusted for age, sex (and group for the "entire group" analysis), and p stands for the p-value. PSI: Processing speed index; NIQ: Normal intellectual quotient; HIQ: High intellectual quotient.

In REM sleep, when adjusting for age, sex, and group, there were significant associations between the PSI and the mean relative power in the α -slow, α -fast, σ , β -slow, β -fast, and γ frequency bands (Table 3). The higher the PSI, the higher the mean relative power in these bands (Figure 3). In the NIQ group, the PSI was significantly associated, or at least tended to be, with the mean relative

power in all these frequency bands. In the HIQ group, the PSI was only significantly associated with the mean relative power in the σ frequency band and tended to be associated with the β -slow frequency band (Table 3). There was no other significant association between WISC scores and the mean relative power in the other frequency bands during REM sleep.

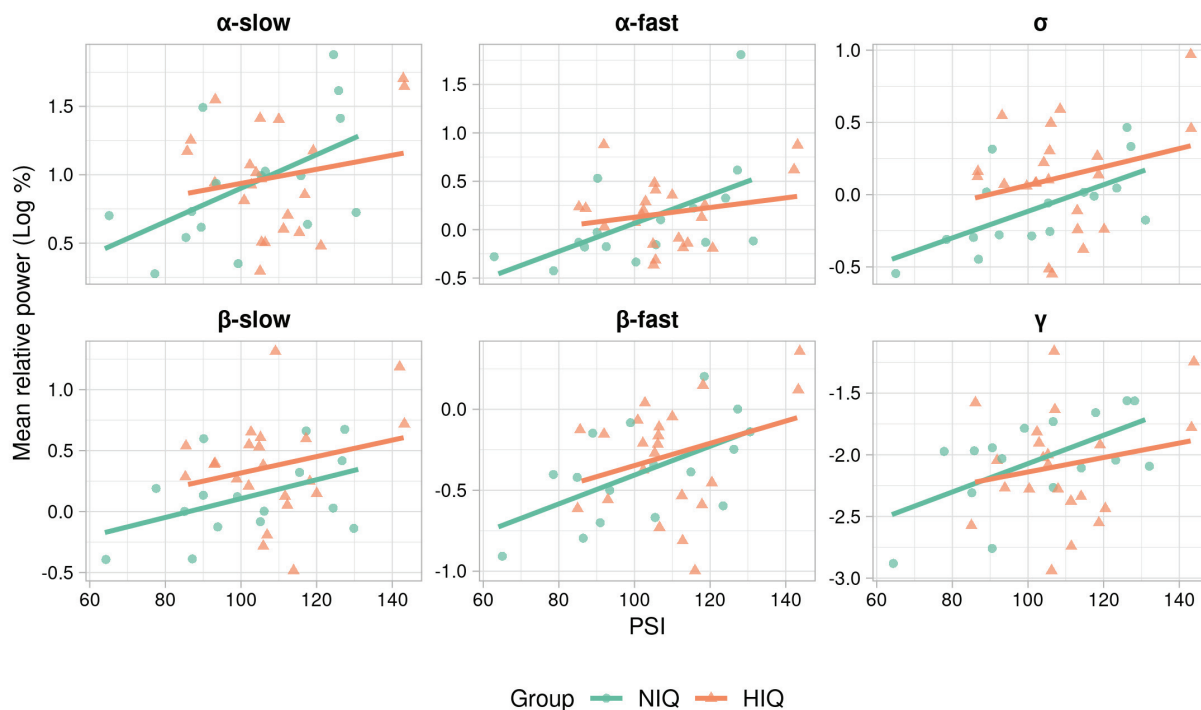


Figure 3. Associations between mean relative power in REM sleep and PSI. Each point represents the logarithmic transformation of the mean relative spectral power (%) according to the PSI in each frequency band in REM sleep for children with NIQ (green) and HIQ (orange) (R-ggplot2).

4. Discussion

While reaffirming the relationship between sleep and cognition, the present study also suggests that sleep microstructure aspects other than sleep spindles vary with intellectual abilities. To our knowledge, this is the first attempt to compare the EEG spectral power of children's sleep according to their intelligence profile.

Children with HIQ exhibit more δ -fast and θ -slow mean relative power during REM sleep

According to our first and second hypotheses, children with HIQ differ from those with NIQ in terms of certain spectral characteristics and these differences are prominent in REM sleep. Throughout the night, children with HIQ had more mean relative power in the δ -fast and θ -slow frequency bands during REM sleep than children with NIQ. Theta activity in REM sleep has been associated with the emotional aspect of memory consolidation, [63,64] in both adults [65,66] and children. [1,67,68] Interestingly, the range of the frequency bands for which the mean relative power was increased in children with HIQ, coincides with the frequency of typical REM sleep oscillations. Sawtooth waves (STW) [69] are generally described as bursts of medium amplitude, triangular-shaped waves, between 2 and 6Hz, with maximum amplitude in the frontocentral regions. [56,70–72] They usually precede or accompany the onset of REM sleep, [73]

often increase in density before/during REM, [74–76] may reflect the transition between tonic and phasic REM sleep, [76] and are more frequent late at night. [70,72] Little is known about the mechanisms by which they are generated and their functional role. Their occurrence has been associated with an in-phase increase in fast-frequency activity, suggesting an activating effect. [74] In a recent study evaluating the intracranial correlates of scalp STW using stereo-EEG-PSG, STW were associated with a generalized increase in 2-4Hz power (i.e., except in the occipital cortex) and were concomitant with fast-frequency activities, including ripples. [76] By driving fast activities, STW could be involved in the synchronized reactivations that underlie REM sleep memory consolidation, and more specifically that with an emotional component. [76] It has been proposed that STW may be related to ponto-geniculo-occipital oscillations because of their common characteristics, [72,74,75] and that STW may be understood as cortical correlates of ascending activation associated with phasic events, reflecting a widespread activation state. [76] Thus, along with the increased activation of thalamocortical networks that underlie sleep spindles in higher-performing individuals, [12,16,28] a trait-like neurological specificity for STW generation could be suggested in individuals with HIQ. As has been suggested for NREM sleep spindle activity, [12] one could hypothesize that a possible night-to-night difference in REM sleep δ/θ activity could predict memory consolidation while inter-individual differences could forecast intellectual abilities.

Associations between processing speed and EEG power spectra

Rather in line with our third hypothesis, the PSI was positively associated with the mean relative power in the α , σ , β , and γ frequency bands during REM sleep and in the β -slow frequency band during NREM sleep, after adjusting for age and sex. As the literature in this area is not extensive, some of these results are in line with previous studies, while others are new. In children, the EEG absolute power in α , σ , and β frequency bands in the central regions during NREM sleep has been positively correlated with the IQ, PRI, and WMI, as was the REM sleep although details were not provided. [41] In another study conducted in adults, after adjusting for age, the relative power in the anterior regions during REM sleep was associated with intelligence (i.e., a measure of fluid intelligence, close to the PRI). [77] This association was negative for the power in the 2.25-5.25Hz frequency range and positive for the 10.25-26.75Hz frequency range, with a sexual dimorphism. Together with the present study, these observations suggest that EEG frequencies in the ranges of 8.5 to 45Hz are somehow related to intellectual abilities.

EEG spectral power according to intelligence: differential patterns of associations

The study of the relationships between PSI and EEG spectral power showed different patterns according to the group. The associations observed during REM sleep were mainly found to be significant in children with NIQ, while in NREM sleep, the association appeared to be driven by the HIQ group. The lower dispersion of PSI scores among children with HIQ might explain these discrepancies.

Taken together, the differential association according to the IQ group between EEG activities and PSI as well as the specificities in sleep macro- and micro-structure might underline functional differences in brain activity between both groups. First, it is believed that individuals with high cognitive efficiency generate a lower cortical activation and require fewer brain regions to cope with a task. [78,79] Second, in line with the present results, high cognitive abilities have previously been related to fast frequencies during NREM sleep, without any association with slow frequencies. [41] This could suggest a less cognitive demands during wakefulness or a more efficient recuperation, characterized by a diminished need for slow activity

during NREM sleep in children with high cognitive abilities. Supporting this idea, the shorter sleep duration classically found in this population has been explained in terms of a more efficient neuronal recovery. [11,80] This short sleeper profile was not found in the present study, but the results herein regarding sleep macrostructure may support these observations. Compared to NIQ, children with HIQ have more REM sleep [45,46] and this difference is mainly based on the third part of the night, where children with HIQ trade NREM for REM sleep. From another perspective, this difference could be understood as a higher need for REM sleep. It has been proposed that the intellectual abilities of children with HIQ reflect a faster development that does not apply to affective domains, leading to a “developmental asynchrony”, [81] with a pervasive impact on daily life. [80,82–84] The dysregulation of emotional processing in children with HIQ might lead to a higher need for emotional regulation, which could be achieved during REM sleep, as the latter enables the strengthening of emotional memories and the progressive fading of their affective tone. [85,86] These hypotheses must be further investigated.

Limitations and perspectives

This study has some limitations. To begin with, solely one-night PSG were recorded, which may not reflect usual sleep characteristics and does not allow to control for the time awake. However, children were sleeping at home and had a median total sleep time of almost 9h with good efficiency (i.e., >95%). Moreover, since there was no significant difference in the δ absolute power during NREM sleep across the night between both groups, this suggests that the other results were not driven by sleep deprivation or time spent awake. Moreover, while the analyses considered age and sex, no adjustment was made for puberty, which is known to influence sleep EEG; [87] future studies may consider Tanner stages. In addition, WISC scores were used as a proxy for intellectual abilities. Each index is a combination of subtests, themselves involving different cognitive processes, which may have led to overlook potential relationships between intelligence specificities and sleep EEG parameters. In this perspective, a previous study also found a relationship between spindle density and the PSI, without association with the IQ. [24] The PSI might represent the purest measure compared to other WISC indexes, highlighting the need to examine specific cognitive subcomponents. Furthermore, the EEG power spectrum was only computed from the C3-A2 signal. Although central electrodes have been widely used from a developmental perspective, [20,24,41,42] other regional changes need to be evaluated, in line with the theory of local regulation of vigilance states, which suggests that regional changes in the sleep EEG may be use-dependent. [36,88,89] Finally, although the study was conducted using a rigorous methodology (i.e., visual rejection of artifacts, spectral analysis in multiple frequency bands calculated for NREM and REM sleep), the size of the dataset provides limited statistical power, [35] and the results need to be replicated to consolidate our understanding of the relationship between sleep EEG and intellectual abilities. Future studies could use a longitudinal design to address the maturation effect, and specific cognitive tasks, taking into account topographic parameters. [1,42]

Conclusion

In this study, children with HIQ had more REM sleep, especially during the latter part of the night, with an increase in the mean relative power of the δ -fast and θ -slow frequency bands corresponding to the frequency of typical REM sleep oscillations (i.e. STW). This study reinforces the importance of REM sleep

in various aspects of cognition [85,90–95] and questions the significance of STW in the genesis and functional role of REM sleep.

The differences in associations between the PSI and the sleep frequency bands between groups suggest the existence of an alternative functioning in those with HIQ, particularly during REM sleep. This raises questions about the direction of the relationship between sleep and intellectual efficiency and, about the mechanisms underlying these sleep particularities. To conclude, according to previous evidence in children [40,41] and adults, [77] this study reaffirms that, apart from sleep spindles, there is a wide range of relevant biomarkers of intellectual abilities that must be studied in the developing brain during sleep.

Funding: This work was supported by the French National Agency for Research (ANR, grant n° ANR-15-CE33-0003), MT was supported by a French Grant from the SFRMS, and MZ was supported by a Chinese Grant “China Scholarship Council”.

Institutional Review Board Statement: This retrospective study was conducted using medical records. All patients were informed of the study and had the opportunity to refuse the use of their medical data. An ethics committee approved the study (ENSOM N°2015-A00703-46) and the latter was registered in Clinicaltrials.gov (NCT02785328).

Acknowledgments: We thank Véréna Landel for her help in manuscript preparation.

References

1. Gorgoni M, D’Atri A, Scarpelli S, Reda F, De Gennaro L. Sleep electroencephalography and brain maturation: developmental trajectories and the relation with cognitive functioning. *Sleep Med.* 2020;66:33-50. doi:10.1016/j.sleep.2019.06.025
2. Astill RG, Van der Heijden KB, Van Ijzendoorn MH, Van Someren EJW. Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: A century of research meta-analyzed. *Psychol Bull.* 2012;138(6):1109-1138. doi:10.1037/a0028204
3. de Bruin EJ, van Run C, Staaks J, Meijer AM. Effects of sleep manipulation on cognitive functioning of adolescents: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;32:45-57. doi:10.1016/j.smr.2016.02.006
4. Short MA, Blunden S, Rigney G, et al. Cognition and objectively measured sleep duration in children: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Heal.* 2018;4(3):292-300. doi:10.1016/j.sleh.2018.02.004
5. Spruyt K. A review of developmental consequences of poor sleep in childhood. *Sleep Med.* 2019;60:3-12. doi:10.1016/j.sleep.2018.11.021
6. Cheng W, Rolls E, Gong W, et al. Sleep duration, brain structure, and psychiatric and cognitive problems in children. *Mol Psychiatry.* 2020. doi:10.1038/s41380-020-0663-2
7. Dutil C, Walsh JJ, Featherstone RB, et al. Influence of sleep on developing brain functions and structures in children and adolescents: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2018;42:184-201. doi:10.1016/j.smr.2018.08.003
8. Wilson M, McNaughton B. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science (80-).* 1994;265(5172):676-679. doi:10.1126/science.8036517
9. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev.* 2006;10(1):49-62. doi:10.1016/j.smr.2005.05.002
10. Weissman DH, Roberts KC, Visscher KM, Woldorff MG. The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci.* 2006;9(7):971-978. doi:10.1038/nn1727
11. Geiger A, Achermann P, Jenni OG. Association Between Sleep Duration and Intelligence Scores in Healthy Children. *Dev Psychol.* 2010;46(4):949-954. doi:10.1037/a0019679
12. Smith D, Fang Z, Thompson K, Fogel S. Sleep and individual differences in intellectual abilities. *Curr Opin Behav Sci.* 2020;33:126-131. doi:10.1016/j.cobeha.2020.02.011
13. Pesonen AK, Ujma P, Halonen R, Räikkönen K, Kuula L. The associations between spindle characteristics and cognitive ability in a large adolescent birth cohort. *Intelligence.* 2019;72(July 2018):13-19. doi:10.1016/j.intell.2018.11.004
14. Page J, Lustenberger C, Fr Hlich F. Social, motor, and cognitive development through the lens of sleep network dynamics in infants and toddlers between 12 and 30 months of age. *Sleep.* 2018;41(4):1-10. doi:10.1093/sleep/zsy024

15. Hahn M, Joechner AK, Roell J, et al. Developmental changes of sleep spindles and their impact on sleep-dependent memory consolidation and general cognitive abilities: A longitudinal approach. *Dev Sci.* 2019;22(1):1-16. doi:10.1111/desc.12706
16. Reynolds CM, Short MA, Gradisar M. Sleep spindles and cognitive performance across adolescence: A meta-analytic review. *J Adolesc.* 2018;66(January):55-70. doi:10.1016/j.adolescence.2018.04.003
17. Tessier S, Lambert A, Chicoine M, Scherzer P, Soulières I, Godbout R. Intelligence measures and stage 2 sleep in typically-developing and autistic children. *Int J Psychophysiol.* 2015;97(1):58-65. doi:10.1016/j.ijpsycho.2015.05.003
18. Bódizs R, Gombos F, Ujma PP, Kovács I. Sleep Spindling and Fluid intelligence across adolescent development: Sex matters. *Front Hum Neurosci.* 2014;8(NOV):1-11. doi:10.3389/fnhum.2014.00952
19. Ujma PP, Sándor P, Szakadát S, Gombos F, Bódizs R. Sleep spindles and intelligence in early childhood-developmental and trait-dependent aspects. *Dev Psychol.* 2016;52(12):2118-2129. doi:10.1037/dev0000233
20. Chatburn A, Coussens S, Lushington K, Kennedy D, Baumert M, Kohler M. Sleep spindle activity and cognitive performance in healthy children. *Sleep.* 2013;36(2):237-243. doi:10.5665/sleep.2380
21. Gruber R, Wise MS, Frenette S, et al. The association between sleep spindles and IQ in healthy school-age children. *Int J Psychophysiol.* 2013;89(2):229-240. doi:10.1016/j.ijpsycho.2013.03.018
22. Hoedlmoser K, Heib DPJ, Roell J, et al. Slow sleep spindle activity, declarative memory, and general cognitive abilities in children. *Sleep.* 2014;37(9):1501-1512. doi:10.5665/sleep.4000
23. Sulkamo S, Hagström K, Huupponen E, et al. Sleep Spindle Features and Neurobehavioral Performance in Healthy School-Aged Children. *J Clin Neurophysiol.* 2021;38(2):149-155. doi:10.1097/WNP.0000000000000655
24. Nader RS, Smith CT. Correlations between adolescent processing speed and specific spindle frequencies. *Front Hum Neurosci.* 2015;9(FEB):1-8. doi:10.3389/fnhum.2015.00030
25. Goldstone A, Willoughby AR, de Zambotti M, et al. Sleep spindle characteristics in adolescents. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(6):893-902. doi:10.1016/j.clinph.2019.02.019
26. Fang Z, Ray LB, Owen AM, Fogel SM. Brain activation time-locked to sleep spindles associated with human cognitive abilities. *Front Neurosci.* 2019;13(FEB):1-16. doi:10.3389/fnins.2019.00046
27. Fogel SM, Nader R, Cote KA, Smith CT. Sleep spindles and learning potential. *Behav Neurosci.* 2007;121(1):1-10. doi:10.1037/0735-7044.121.1.1
28. Fogel SM, Smith CT. The function of the sleep spindle: A physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(5):1154-1165. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.12.003
29. Fang Z, Sergeeva V, Ray LB, Viczko J, Owen AM, Fogel SM. Sleep Spindles and Intellectual Ability: Epiphenomenon or Directly Related? *J Cogn Neurosci.* 2017;29(1):167-182. doi:10.1162/jocn_a_01034
30. Schabus M, Hödlmoser K, Gruber G, et al. Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *Eur J Neurosci.* 2006;23(7):1738-1746. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04694.x
31. Bódizs R, Kis T, Lázár AS, et al. Prediction of general mental ability based on neural oscillation measures of sleep. *J Sleep Res.* 2005;14(3):285-292. doi:10.1111/j.1365-2869.2005.00472.x
32. Lustenberger C, Maric A, Dürr R, Achermann P, Huber R. Triangular Relationship between Sleep Spindle Activity, General Cognitive Ability and the Efficiency of Declarative Learning. *PLoS One.* 2012;7(11). doi:10.1371/journal.pone.0049561
33. Ujma PP, Konrad BN, Genzel L, et al. Sleep spindles and intelligence: Evidence for a sexual Dimorphism. *J Neurosci.* 2014;34(49):16358-16368. doi:10.1523/JNEUROSCI.1857-14.2014
34. Schabus M, Hoedlmoser K, Pecherstorfer T, et al. Interindividual sleep spindle differences and their relation to learning-related enhancements. *Brain Res.* 2008;1191:127-135. doi:10.1016/j.brainres.2007.10.106
35. Ujma PP. Sleep spindles and general cognitive ability – A meta-analysis. *Sleep Spindl Cortical Up States.* 2018;2(1):1-17. doi:10.1556/2053.2.2018.01
36. Gorgoni M, Scarpelli S, Reda F, De Gennaro L. Sleep EEG oscillations in neurodevelopmental disorders without intellectual disabilities. *Sleep Med Rev.* 2020;49:101224. doi:10.1016/j.smrv.2019.101224
37. Page JM, Wakschlag LS, Norton ES. Nonrapid eye movement sleep characteristics and relations with motor, memory, and cognitive ability from infancy to preadolescence. *Dev Psychobiol.* 2021;63(8). doi:10.1002/dev.22202
38. Lustenberger C, Mouthon AL, Tesler N, et al. Developmental trajectories of EEG sleep slow wave activity as a marker for motor skill development during adolescence: a pilot study. *Dev Psychobiol.* 2017;59(1):5-14. doi:10.1002/dev.21446
39. Kurth S, Ringli M, LeBourgeois MK, et al. Mapping the electrophysiological marker of sleep depth reveals skill maturation in children and adolescents. *Neuroimage.* 2012;63(2):959-965. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.03.053
40. Bruni O, Kohler M, Novelli L, et al. The Role of NREM Sleep Instability in Child Cognitive Performance. *Sleep.* 2012;35(8):1183. doi:10.5665/sleep.1824
41. Geiger A, Huber R, Kurth S, Ringli M, Jenni OG, Achermann P. The sleep EEG as a marker of intellectual ability in school age children. *Sleep.* 2011;34(2):181-189. doi:10.1093/sleep/34.2.181
42. Geiger A, Huber R, Kurth S, Ringli M, Achermann P, Jenni OG. Sleep electroencephalography topography and children's intellectual ability. *Neuroreport.* 2012;23(2):93-97. doi:10.1097/WNR.0b013e32834e7e8f

43. Busby K, Pivik RT. Sleep Patterns in Children of Superior Intelligence. *J Child Psychol Psychiatry*. 1983;24(4):587-600. doi:10.1111/j.1469-7610.1983.tb00134.x
44. Grubar J. Sleep and Mental Efficiency, *Psychology of Gifted Children*. 1985.
45. Guignard-Perret A, Thieux M, Guyon A, et al. Sleep of Children with High Potentialities: A Polysomnographic Study. *J Clin Med*. 2020;9(10):3182. doi:10.3390/jcm9103182
46. Berdina ON, Rychkova L V, Madaeva IM. Особенности структурной организации сна у школьников с высокими интеллектуальными способностями. 2018:78-81.
47. Adamczyk M, Ambrosius U, Lietzenmaier S, Wichniak A, Holsboer F, Friess E. Genetics of rapid eye movement sleep in humans. *Transl Psychiatry*. 2015;5(7):e598-7. doi:10.1038/tp.2015.85
48. Ong JL, Lo JC, Patanaik A, Chee MWL. Trait-like characteristics of sleep EEG power spectra in adolescents across sleep opportunity manipulations. *J Sleep Res*. 2019;28(5):1-8. doi:10.1111/jsr.12824
49. Wechsler D. Wechsler intelligence scale for children—Fourth Edition (WISC-IV). San Antonio, TX Psychol Corp. 2003.
50. Nusbaum F, Hannoun S, Kocevar G, et al. Hemispheric differences in white matter microstructure between two profiles of children with high intelligence quotient vs. controls: A tract-based spatial statistics study. *Front Neurosci*. 2017;11(APR):1-11. doi:10.3389/fnins.2017.00173
51. Cuche C, Brasseur S. Le Haut Potentiel En Questions: Psychologie Grand Public. Mardaga; 2017.
52. Lecerf T, Reverte I, Coleaux L, Favez N, Rossier J. General ability index for the WISC-IV: French norms. *Prat Psychol*. 2010;16(1):109-121. doi:10.1016/j.prps.2009.04.001
53. Snow A, Gozal E, Malhotra A, et al. Severe hypersomnolence after pituitary/hypothalamic surgery in adolescents: clinical characteristics and potential mechanisms. *Pediatrics*. 2002;110(6). doi:10.1542/peds.110.6.e74
54. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. 2001;2(4):297-307. doi:10.1016/S1389-9457(00)00065-4
55. Kovacs M. The children's depression inventory (CDI). *Psychopharmacol bull*. 1985;21:995-998.
56. Iber C, Iber C. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Vol 1. American Academy of Sleep Medicine Westchester, IL; 2007.
57. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. 2020. <https://www.r-project.org/>.
58. Campbell IG, Feinberg I. Maturation patterns of sigma frequency power across childhood and adolescence: A longitudinal study. *Sleep*. 2016;39(1):193-201. doi:10.5665/sleep.5346
59. Kurth S, Ringli M, Geiger A, LeBourgeois M, Jenni OG, Huber R. Mapping of cortical activity in the first two decades of life: A high-density sleep electroencephalogram study. *J Neurosci*. 2010;30(40):13211-13219. doi:10.1523/JNEUROSCI.2532-10.2010
60. Franco P, Putois B, Guyon A, et al. Sleep during development: Sex and gender differences. *Sleep Med Rev*. 2020;51:101276. doi:10.1016/j.smrv.2020.101276
61. Jenni OG, Carskadon MA. Spectral analysis of the sleep electroencephalogram during adolescence. *Sleep*. 2004;27(4):774-783. doi:10.1093/sleep/27.4.774
62. Campbell IG, Feinberg I. Longitudinal trajectories of non-rapid eye movement delta and theta EEG as indicators of adolescent brain maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(13):5177-5180. doi:10.1073/pnas.0812947106
63. Genzel L, Spooemaker VI, Konrad BN, Dresler M. The role of rapid eye movement sleep for amygdala-related memory processing. *Neurobiol Learn Mem*. 2015;122:110-121. doi:10.1016/j.nlm.2015.01.008
64. Scarpelli S, Bartolacci C, D'Atri A, Gorgoni M, De Gennaro L. The functional role of dreaming in emotional processes. *Front Psychol*. 2019;10(MAR):1-16. doi:10.3389/fpsyg.2019.00459
65. Nishida M, Pearsall J, Buckner RL, Walker MP. REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cereb Cortex*. 2009;19(5):1158-1166. doi:10.1093/cercor/bhn155
66. Sopp MR, Michael T, Weeß HG, Mecklinger A. Remembering specific features of emotional events across time: The role of REM sleep and prefrontal theta oscillations. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2017;17(6):1186-1209. doi:10.3758/s13415-017-0542-8
67. Prehn-Kristensen A, Munz M, Molzow I, Wilhelm I, Wiesner CD, Baving L. Sleep Promotes Consolidation of Emotional Memory in Healthy Children but Not in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *PLoS One*. 2013;8(5):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0065098
68. Tessier S, Lambert A, Scherzer P, Jemel B, Godbout R. REM sleep and emotional face memory in typically-developing children and children with autism. *Biol Psychol*. 2015;110:107-114. doi:10.1016/j.biopsycho.2015.07.012
69. Berger RJ, Olley P, Oswald I. The EEC, Eye-Movements and Dreams of the Blind. *Q J Exp Psychol*. 1962;14(3):183-186. doi:10.1080/17470216208416534
70. Rodenbeck A, Binder R, Geisler P, et al. A review of sleep EEG patterns. Part I: A compilation of amended rules for their visual recognition according to Rechtschaffen and Kales. *Somnologie*. 2006;10(4):159-175. doi:10.1111/j.1439-054X.2006.00101.x

71. Geisler P, Meier-Ewert K, Matsubayashi K. Rapid eye movements, muscle twitches and sawtooth waves in the sleep of narcoleptic patients and controls. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1987;67(6):499-507. doi:10.1016/0013-4694(87)90051-4
72. Pearl PL, LaFleur BJ, Reigle SC, et al. Sawtooth wave density analysis during REM sleep in normal volunteers. *Sleep Med.* 2002;3(3):255-258. doi:10.1016/S1389-9457(01)00142-3
73. Sato S, McCutchen C, Graham B, Freeman A, von Albertini-Carletti I, Alling DW. Relationship between muscle tone changes, sawtooth waves and rapid eye movements during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;103(6):627-632. doi:10.1016/S0013-4694(97)00072-2
74. Bernardi G, Betta M, Ricciardi E, Pietrini P, Tononi G, Siclari F. Regional Delta Waves In Human Rapid Eye Movement Sleep. *J Neurosci.* 2019;39(14):2686-2697. doi:10.1523/JNEUROSCI.2298-18.2019
75. Takahara M, Kanayama S, Hori T. Co-occurrence of Sawtooth Waves and Rapid Eye Movements during REM Sleep. *Int J Bioelectromagn.* 2009;11(3):144-148.
76. Frauscher B, von Ellenrieder N, Dolezalova I, Bouhadoun S, Gotman J, Peter-Derex L. Rapid eye movement sleep sawtooth waves are associated with widespread cortical activations. *J Neurosci.* 2020;40(46):8900-8912. doi:10.1523/JNEUROSCI.1586-20.2020
77. Ujma PP, Konrad BN, Gombos F, et al. The sleep EEG spectrum is a sexually dimorphic marker of general intelligence. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-10. doi:10.1038/s41598-017-18124-0
78. Haier RJ, Siegel B V., Nuechterlein KH, et al. Cortical glucose metabolic rate correlates of abstract reasoning and attention studied with positron emission tomography. *Intelligence.* 1988;12(2):199-217. doi:10.1016/0160-2896(88)90016-5
79. Neubauer AC, Fink A. Intelligence and neural efficiency. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(7):1004-1023. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.04.001
80. Bastien L, Théoret R, Gagnon K, Chicoine M, Godbout R. Sleep Characteristics and Socio-Emotional Functioning of Gifted Children. *Behav Sleep Med.* 2021;00(00):1-12. doi:10.1080/15402002.2021.1971984
81. Terrassier J-C. Dyssynchrony-uneven development. *Psychol Gift Child.* 1985:265-274.
82. Vaivre-Douret L. Developmental and Cognitive Characteristics of "High-Level Potentialities" (Highly Gifted) Children. *Int J Pediatr.* 2011;2011:1-14. doi:10.1155/2011/420297
83. Guénolé F, Louis J, Creveuil C, et al. Behavioral profiles of clinically referred children with intellectual giftedness. *Biomed Res Int.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/540153
84. Silverman LK. The construct of asynchronous development. *Peabody J Educ.* 1997;72(3-4):36-58. doi:10.1080/0161956X.1997.9681865
85. Walker MP. The role of sleep in cognition and emotion. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1156:168-197. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04416.x
86. Langille JJ. Remembering to forget: A dual role for sleep oscillations in memory consolidation and forgetting. *Front Cell Neurosci.* 2019;13(March):1-21. doi:10.3389/fncel.2019.00071
87. Campbell IG, Grimm KJ, De Bie E, Feinberg I. Sex, puberty, and the timing of sleep EEG measured adolescent brain maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(15):5740-5743. doi:10.1073/pnas.1120860109
88. Siclari F, Tononi G. Local aspects of sleep and wakefulness. *Curr Opin Neurobiol.* 2017;44:222-227. doi:10.1016/j.conb.2017.05.008
89. Krueger JM, Nguyen JT, Dykstra-Aiello CJ, Taishi P. Local sleep. *Sleep Med Rev.* 2019;43:14-21. doi:10.1016/j.smrv.2018.10.001
90. Walker MP, Liston C, Hobson JA, Stickgold R. Cognitive flexibility across the sleep-wake cycle: REM-sleep enhancement of anagram problem solving. *Cogn Brain Res.* 2002;14(3):317-324. doi:10.1016/S0926-6410(02)00134-9
91. Cai DJ, Mednick SA, Harrison EM, Kanady JC, Mednick SC. REM, not incubation, improves creativity by priming associative networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(25):10130-10134. doi:10.1073/pnas.0900271106
92. Lacaux C, Izabelle C, Santantonio G, et al. Increased creative thinking in narcolepsy. *Brain.* 2019;142(7):1988-1999. doi:10.1093/brain/awz137
93. Barsky MM, Tucker MA, Stickgold R. REM sleep enhancement of probabilistic classification learning is sensitive to subsequent interference. *Neurobiol Learn Mem.* 2015;122(March):63-68. doi:10.1016/j.nlm.2015.02.015
94. Izawa S, Chowdhury S, Miyazaki T, et al. REM sleep active MCH neurons. 2020;365(6459):1308-1313. doi:10.1126/science.aax9238.REM
95. Whalley K. Sleep to forget. *Nat Rev Neurosci.* 2019;20(12):716-717. doi:10.1038/s41583-019-0232-3

Supplementary Material

Table S1. Questionnaire results for children with NIQ and HIQ

	NIQ	N	HIQ	N	<i>p</i>
AESS, total	4 (0-11)	17	2 (0-21)	21	0.43
AESS pathological (> 10), n (%)	2 (12)	17	1 (5)	21	0.58
ISI, total	4 (1-15)	15	11 (0-18)	20	0.08
ISI pathological (> 10), n (%)	3 (20)	15	9 (45)	20	0.16
CDI, total	11 (1-27)	17	9 (0-36)	21	0.62
CDI pathological (> 16), n (%)	6 (35)	17	7 (33)	21	1.00

Values are reported as median (range) and n (%) when specified. Comparisons were computed using Fisher's Exact test or Wilcoxon test according to the results of the Shapiro-Wilk tests.

Table S2. Sleep macrostructure of children with NIQ and HIQ

	NIQ	N	HIQ	N	<i>p</i>
TST, min	532 (348-655)	17	524 (349-623)	24	0.49
Sleep latency, min	16 (7-61)	17	28 (6-68)	23	0.36
REM latency, min	135 (50-243)	17	141 (56-209)	24	0.96
Sleep efficiency, %	95 (83-98)	17	96 (68-99)	23	0.06
N1, min	58 (27-149)	17	53 (23-95)	24	0.16
N1, %	12 (5-27)	17	10 (4-18)	24	0.09
N2, min	253 (140-296)	17	235 (137-333)	24	0.36
N2, %	45 (33-57)	17	46 (36-57)	24	0.64
N3, min	113 (73-149)	17	109 (65-146)	24	0.54
N3, %	20 (13-35)	17	21 (13-28)	24	0.54
REM, min	105 (66-178)	17	122 (64-225)	24	0.12
REM, %	20 (15-32)	17	23 (18-36)	24	0.03
WASO	24 (9-88)	17	21 (7-118)	24	0.22
Arousals, /h	8.9 (4.8-14.8)	17	10 (4.6-13.5)	24	0.60
Cycles, n	5 (3-6)	17	6 (4-6)	24	0.40
Cycle duration, mean	107 (81-126)	16	99 (79-131)	23	0.25

Values are reported as median (range). Comparisons were computed using a t-test or Wilcoxon test according to the results of the Shapiro-Wilk tests. TST: Total Sleep Time; REM: Rapid Eye Movements; N1: Sleep stage 1; N2: Sleep stage 2; N3: Sleep stage 3; WASO: Wake After Sleep Onset

Table 3. EEG spectral characteristics of children with HIQ and NIQ during NREM sleep

	NIQ N = 17	HIQ N = 24	$p^{unadjusted}$	p	η^2
Relative power					
δ -slow	53.1 (42-58.4)	50.4 (45.1-58.5)	0.50	0.45	.020
δ -fast	11 (9.4-14.8)	12.6 (9.4-14.9)	0.16	0.25	.098
θ -slow	5.1 (3.8-6.5)	5.4 (4-7)	0.32	0.21	.117
θ -fast	2.8 (1.6-4.1)	2.9 (1.8-7.3)	0.42	0.44	.032
α -slow	1.1 (0.7-1.9)	1.1 (0.6-2.7)	0.55	0.76	.169
α -fast	1.4 (0.7-4.1)	1.6 (0.7-5.4)	0.64	0.52	.163
σ	1 (0.5-2.9)	1.3 (0.5-3.9)	0.13	0.30	.326
β -slow	0.5 (0.2-1)	0.6 (0.3-1.5)	0.11	0.18	.185
β -fast	0.3 (0.1-0.6)	0.3 (0.2-0.9)	0.28	0.34	.043
γ	0.1 (0-0.1)	0.1 (0-0.3)	0.77	0.89	.025
Absolute power					
Mean					
δ -slow	1134 (445-2134)	851 (414-2477)	0.44	0.54	.039
δ -fast	162 (69-243)	156 (81-307)	0.91	0.81	.152
Total					
δ -slow	856904 (355837-1705221)	657690 (233097-1942273)	0.25	0.26	.040
δ -fast	136389 (63474-225966)	120726 (45597-220116)	0.43	0.43	.051

Values are reported as median (range), p-values are reported for unadjusted (p -unadjusted) and adjusted (p) models. Analyses were conducted on log-transformed values, η^2 stands for the effect size of the model adjusted for age and sex.

5. Discussion

5.1. Résultats principaux

5.1.1. Étude 3

Au BLAST-Couleur, les enfants avec hypersomnolence étaient plus rapides et moins stables que les contrôles (i.e., TR et BLAST-Stabilité diminués). Leurs scores au BLAST-Classique, tout comme les marqueurs EEG (i.e., activité thêta et RTB), étaient comparables à ceux des enfants avec un TDA-H. Hormis l'association entre l'AESS et certaines mesures du BLAST-Classique (i.e., pourcentage d'erreurs et BLAST-Intensité), les mesures de somnolence subjectives et objectives n'étaient pas significativement associées aux mesures EEG et comportementales, qui n'étaient pas corrélées entre elles.

5.1.2. Étude 4 et 5

Environ un tiers des enfants avec narcolepsie présentait un QI dans la zone de haute potentialité (i.e., haut QI, HQI). Plus le QI était élevé, plus la quantité de SP était importante (**Étude 4**).

La moitié des enfants avec narcolepsie présentait des difficultés dans le cadre scolaire (**Étude 4**). Ces difficultés étaient surreprésentées chez les enfants avec un QI dans la norme (NQI), comparativement à ceux avec un HQI, et s'associaient à une tendance majorée à l'impulsivité, aux troubles du comportement et des apprentissages. Les enfants avec un NQI présentaient davantage des comorbidités (i.e., obésité et désaturations au cours du sommeil). Appariés à des contrôles pour le QI (**Étude 5**), les enfants avec narcolepsie avec HQI ne présentaient pas le même profil cognitif : l'IRP était diminué. Les enfants avec narcolepsie avec NQI présentaient le même profil intellectuel que les enfants tout-venants, mais davantage de difficultés scolaires.

5.1.3. Étude 6 et 7

Les enfants au développement normo-typique avec un HQI présentaient davantage de SP que les enfants avec un NQI (**Étude 6**). Ils étaient également plus à risque d'avoir un QI hétérogène et des plaintes concernant leur sommeil que leurs pairs avec un NQI. Chez les enfants avec HQI, la quantité de SP est plus importante sur la dernière partie de la nuit et le SP se compose d'une activité lente plus importante que chez les enfants avec un NQI (**Étude 7**). L'activité rapide au cours du sommeil était associée à l'IVT, avec des spécificités en fonction du groupe.

5.2. Répercussions attentionnelles de la somnolence

5.2.1. Modèle de la narcolepsie

Instabilité de la vigilance

D'après les résultats de l'**Étude 3**, les marqueurs EEG et comportementaux au BLAST-Classique des enfants avec hypersomnolence sont assimilables à ceux des enfants avec un TDA-H. Au BLAST-Couleur, les enfants avec hypersomnolence sont plus impulsifs (i.e., TR diminués) et ont des performances attentionnelles moins stables que les contrôles. Une diminution de la stabilité attentionnelle au BLAST-Couleur a précédemment été rapportée chez les enfants avec un TDA-H comparativement aux contrôles⁶⁰⁰. Ces résultats soulignent la relation entre répercussions attentionnelles et instabilité de la vigilance, et sont en faveur de l'hypothèse selon laquelle les répercussions cognitives liées à la somnolence résultent du surcoût cognitif pour stabiliser et maintenir un niveau de vigilance optimal.

Sommeil local : du TDA-H à l'hypersomnolence

La somnolence diurne associée à la dérégulation de la vigilance chez les sujets avec un TDA-H peut être le résultat de l'intrusion locale de sommeil, conduisant à des manifestations d'inattention, d'impulsivité voire de vagabondage de l'esprit²⁰⁶. Chez ces patients, l'existence d'îlots de sommeil est supportée par les études en EEG qui rapportent une augmentation des activités oscillatoires lentes et une diminution des activités oscillatoires rapides au cours de l'éveil calme⁵⁵¹. Dans la mesure où les marqueurs EEG et comportementaux des enfants avec hypersomnolence sont assimilables à ceux des enfants avec TDA-H (**Étude 3**), la présence d'épisodes de sommeil local pourrait également être à l'origine des manifestations cognitivo-comportementales observées dans cette population. Toutefois, l'absence de groupe contrôle pour les mesures EEG et comportementales (BLAST-Classique) ne permet pas de statuer sur leur caractère « pathologique ». Si l'hypothèse du sommeil local peut constituer un mécanisme neuronal intéressant pour la compréhension des répercussions (attentionnelles) cognitives et comportementales dans les pathologies (situations) où la vigilance n'est pas régulée de manière optimale ; des preuves directes de tels mécanismes doivent encore être mises à jour.

Relations ambiguës avec la somnolence

Contrairement à nos hypothèses, la majorité des performances au BLAST n'étaient pas corrélées aux mesures subjectives ou objectives de somnolence (**Étude 3**). Ces observations sont toutefois en accord avec la littérature. En condition de privation de

sommeil comme dans la narcolepsie, les performances cognitives ne corrèlent pas (ou peu) et ne varient pas avec la somnolence auto-rapportée (i.e., ESS, SSS et échelle analogique)^{266,267,269,514,517,520}. Concernant l'évaluation objective de la somnolence *via* les TILE, les résultats sont contradictoires. Certaines études présentent une absence de variation (et de corrélation) entre les performances et la somnolence^{269,272,514} ; tandis que d'autres témoignent d'une majoration des troubles exécutifs et attentionnels avec la diminution de la latence d'endormissement et l'augmentation des SOREMP^{268,516,523}. Ces résultats réaffirment la limite des échelles dans des conditions où les capacités de réponse du sujet sont impactées par la somnolence et de certaines mesures objectives pour discriminer des niveaux de somnolence élevés (cf., section 3.4.1).

5.2.2. De l'intérêt du BLAST-EEG pour l'évaluation de la somnolence

BLAST vs PVT

Les fluctuations attentionnelles liées à la perturbation du sommeil sont généralement évaluées *via* le PVT. Ce test a fait l'objet de plusieurs décennies de recherche ayant illustré sa sensibilité au processus circadien, à la pression de sommeil, aux pathologies et aux agents qui influencent la vigilance (cf., section 3.3.2). D'autres études sont nécessaires pour évaluer la sensibilité du BLAST à ces différentes variables.

En tant que tâche de TR simples, le PVT est sensible à l'automatisation des réponses et peut conduire à une sous-estimation des brefs manquements attentionnels. De plus, les performances sont évaluées sur l'intégralité de la tâche (e.g., TR moyens, 10% des TR les plus rapides) ne permettant pas d'évaluer le fonctionnement attentionnel seconde par seconde. Toutefois, le caractère monotone et automatisé du PVT promeut l'apparition de la somnolence, contrairement au BLAST qui favorise l'engagement attentionnel en continu. En ce sens, le BLAST serait un outil complémentaire au PVT, dont la pertinence repose sur son excellente résolution temporelle et sa capacité à détecter les répercussions attentionnelles liées à l'instabilité locale et très transitoire de la vigilance. Les mesures BLAST-Stabilité et BLAST-Intensité peuvent également être calculées dans d'autres tâches qui évaluent les TR et les erreurs, et pourraient permettre d'améliorer la capacité de détection des difficultés attentionnelles qui échappent aux mesures « classiques » (e.g., TR, variabilité des TR).

BLAST : Stabilité de l'attention

Le BLAST permet de détecter les micro-sources de distractions internes à l'origine d'une perturbation de la stabilité attentionnelle. Cette instabilité reflèterait le déséquilibre entre les réseaux attentionnels et par défaut⁵⁹⁹. En faveur de cette

hypothèse, la réactivation intempestive du réseau par défaut, au détriment de l'activation des systèmes attentionnels et moteurs, accompagne les TR les plus lents au PVT chez des sujets bien reposés comme en privation de sommeil ²¹⁶. La dérégulation de l'activation dans ces réseaux chez les sujets avec une perturbation de la vigilance ainsi que l'amélioration des performances sous l'effet des traitements qui améliorent l'éveil supportent cette hypothèse ⁵⁷⁹⁻⁵⁸¹. Selon cette approche, les différences inter- et intra-individuelles liées à la privation de sommeil résulteraient de la capacité à mettre en place des mécanismes de compensation ⁶⁴⁹ permettant de recruter des régions alternatives ou de maintenir l'équilibre entre ces réseaux.

Une perspective locale peut également être considérée ⁶⁵⁰. Chez des patients avec une épilepsie pharmaco-résistante en condition de privation de sommeil, les manquements attentionnels au PVT étaient immédiatement précédés d'une réponse atténuée, retardée et allongée des neurones individuels dans le lobe temporal médian ²⁴⁰ ; soulignant le lien entre instabilité de la vigilance, sommeil local et augmentation de la variabilité des réponses au PVT. La variabilité des réponses au BLAST pourrait résulter de mécanismes similaires. Selon cette approche, la stimulation répétée d'un circuit, au cours d'une période d'éveil prolongé ou par répétition de la tâche, favorise l'apparition locale de sommeil ¹⁹⁷. Bien que le traitement de l'information repose sur un nombre étendu de colonnes corticales, certaines régions circonscrites sont impliquées dans une variété de tâches ¹⁹⁷. L'utilisation prolongée ou intensive de ces régions faciliterait l'entrée en sommeil des populations neuronales sous-jacentes, conduisant à la dégradation du traitement de l'information et à l'instabilité des performances ; permettant d'expliquer la majoration de l'atteinte cognitive lors de tâches monotones et l'effet du temps passé sur la tâche ¹⁹⁷. Selon cette perspective, les différences interindividuelles reposeraient sur la sensibilité des régions à la redondance, qui peut être variable, pour un même individu, d'un circuit neuronal à l'autre ^{197,650}. Enfin, en faveur de l'utilisation de BLAST, cette théorie souligne l'intérêt des tâches courtes, avec une densité de stimuli élevée pour évaluer l'instabilité de la vigilance ¹⁹⁷.

Activité thêta, RTB et déséquilibre attentionnel

Positivement associés à la somnolence ^{228,232,238,545,604} et au vagabondage de l'esprit ^{606,607}, l'activité thêta et le RTB pourraient constituer des marqueurs de l'altération de la désactivation du réseau par défaut ^{606,607} et/ou de l'activation défaillante des réseaux attentionnels. Ces marqueurs ont été négativement corrélés au contrôle attentionnel auto-rapporté chez les adultes sains ^{651,652} et positivement corrélés avec les symptômes d'inattention dans un sous-groupe d'enfants avec un TDA-H ⁶¹⁰. De plus, le

ralentissement de l'EEG avant et au cours de tâches attentionnelles a été associé à la perturbation des performances chez l'adulte sains en conditions de privation de sommeil ^{231,232} et chez l'enfant au développement normo-typique ²³⁶. En accord avec nos hypothèses, les enfants avec TDA-H et hypersomnolence présentaient une activité EEG de repos globalement assimilable (**Étude 3**), faisant de l'activité thêta et du RTB des marqueurs pertinents de perturbation de la vigilance. Toutefois, l'absence d'association entre EEG de repos et performances comportementales (**Étude 3**) est en contradiction avec la littérature ^{231,232,653} et remet en cause la validité de l'EEG comme mesure prédictive des répercussions attentionnelles de la somnolence. Ces résultats peuvent être le fait de biais méthodologiques : la poursuite des analyses dans un échantillon plus conséquent et la dichotomisation de l'EEG entre les sujets avec narcolepsie et hypersomnolence 2nd, tout comme l'ajout d'un groupe contrôle, permettra d'approfondir ces observations préliminaires. Des mécanismes de compensation, mis en œuvre par les sujets pour contrecarrer l'effet de la somnolence, pourraient également expliquer cette absence de corrélation. Bien que certains auteurs aient suggéré que les différences de QI n'étaient pas à même d'expliquer les résultats électrophysiologiques chez les sujets avec un TDA-H ^{610,654}, il paraît pertinent de questionner l'effet de l'efficacité intellectuelle.

Bien que certains raffinements soient nécessaires, le protocole BLAST-EEG, comprenant l'évaluation des marqueurs en EEG (i.e., activité thêta, RTB) en amont de la réalisation du BLAST, semble être un outil intéressant pour améliorer la qualité et la rapidité du diagnostic des troubles de la vigilance, l'évaluation de la réponse aux psychostimulants ou la réceptivité au neurofeedback. Néanmoins, l'utilisation des marqueurs EEG possède des limites qu'il convient de considérer.

5.2.3. Limites et considérations méthodologiques

Le paradoxe de l'activité thêta

L'activité thêta augmente conjointement à la pression de sommeil et reflète la somnolence. Toutefois, son augmentation dans les régions fronto-médiales (fm-thêta) traduit également l'augmentation du contrôle attentionnel ^{604,655}. L'activité dans la bande thêta renverrait ainsi à différents phénomènes, initialement distingués selon les circonstances d'enregistrement ⁶⁰⁴ : l'augmentation de l'activité thêta associée à la somnolence apparaît en condition de repos (i.e., thêta tonique) tandis que celle de fm-thêta apparaît au cours de tâches cognitives (i.e., thêta phasique) ⁶⁵⁶. Cependant, la réalisation d'une tâche cognitive ne permet pas d'évincer la somnolence. Une récente

étude comparant les oscillations thêta au cours d'une tâche cognitive, avant ou après une privation de sommeil, montre que l'activité thêta post-privation de sommeil est présente dans un ensemble plus vaste de régions corticales⁶⁵⁵. Dans cette perspective, les activités thêta au cours d'une tâche cognitive peuvent refléter à la fois des intrusions de sommeil et un mécanisme compensatoire mais ces deux types d'oscillations peuvent également refléter le même processus neuronal (i.e., inhibition des réseaux non pertinents pour la tâche ou désengagement cortical)⁶⁵⁵. Ces observations soulignent la nécessité d'investiguer l'activité thêta dans différentes conditions (e.g., repos, tâches cognitives) afin d'améliorer la compréhension de l'influence des états de vigilance sur le fonctionnement cognitif et les corrélats EEG associés ; et suggèrent la prudence quant à l'interprétation de l'activité thêta comme marqueur objectif de somnolence.

Facteurs de confusion : apports des études conduites dans le TDA-H

Les études conduites dans le TDA-H apportent des éclairages quant aux biais méthodologiques qu'il convient de surmonter pour l'utilisation de marqueurs EEG.

L'EEG est sensible à divers facteurs biologiques, techniques et artéfactuels^{657,658}. La procédure (i.e., YO, YF), la durée d'enregistrement, le nombre d'électrodes, les critères de prétraitement du signal (e.g., seuil et type de rejet des artéfacts, analyse automatique ou manuelle) ainsi que les paramètres d'analyse spectrale (e.g., taille des fenêtres, chevauchement, définition des bandes) font varier le QEEG et diffèrent considérablement d'une étude à l'autre^{603,609,657,659,660}.

L'absence de relation entre les mesures comportementales et l'EEG (**Étude 3**) peut résulter de certains biais méthodologiques. Le temps d'enregistrement était plus court que dans la littérature (i.e., 2 min contre une médiane de 5 min⁶⁰³), ce qui peut conduire à une moindre stabilité des ratios. Cependant, l'enregistrement sur une période plus longue paraît difficile, particulièrement en population pédiatrique, avec un trouble attentionnel ou une SDE (e.g., agitation, non-respect des consignes, endormissement). La validité du RTB serait meilleure en condition YF⁶⁶¹ car les enregistrements YO sont plus variables et peuvent être contaminés par des micromouvements oculaires. Dans notre étude, les sujets avaient pour consigne de fixer une croix de fixation centrale, cependant, ces mouvements peuvent ne pas être détectés lors du nettoyage du signal et parasiter le RTB. L'utilisation des puissances relatives pour l'étude de l'activité thêta permettrait également de contrôler pour les différences interindividuelles (e.g., épaisseur du crâne, géométrie de la tête)^{603,609}. Enfin, individualiser les bandes de

fréquences, à partir du le pic d'alpha, permettrait d'éviter la confusion entre les bandes au niveau interindividuel ^{609,658,662}.

5.2.4. D'autres marqueurs ?

Les analyses EEG préliminaires du protocole BLAST-EEG se sont focalisées sur l'étude de l'activité thêta et le RTB. D'autres marqueurs constituent des candidats pertinents pour l'évaluation de la somnolence et de ses répercussions attentionnelles. Sont présentés ci-après les marqueurs qui pourront faire l'objet d'analyses ultérieures.

Activité alpha

L'activité alpha et le ratio thêta/alpha présentent un intérêt pour l'évaluation de la somnolence ^{229,663}. L'augmentation de l'activité thêta, en association avec à une diminution de l'alpha, reflèterait la somnolence chez les sujets en privation de sommeil qui n'essaient pas de stabiliser leur vigilance, *a contrario*, un effort pour se maintenir éveillé se traduirait par une augmentation de l'activité alpha lente ⁶⁵⁸. Chez les enfants avec un TDA-H et contrôles, l'activité alpha corrèle avec la conductance de la peau et constituerait un marqueur de vigilance plus adapté que l'activité thêta ou beta, pour lesquelles la corrélation n'est pas retrouvée ⁵⁶³. Enfin, l'activité alpha, permettrait de prédire les fluctuations attentionnelles ⁶⁶⁴ quelques secondes avant leur apparition ^{665,666}.

Potentiel évoqué P300

L'apparition de la P300 dépend des ressources attentionnelles impliquées dans la tâche, elles-mêmes dépendantes du niveau d'éveil général et des changements d'excitation phasique ⁶⁶⁷. Classiquement étudiée à l'aide d'un paradigme de *oddball*, la P300 est produite par le biais d'un réseau distribué entre les régions frontales et temporo-pariétales ⁶⁶⁷. Les modulations de la P300 constituent un marqueur de l'inertie de sommeil et de la somnolence (cf., section 3.3.1). Une modulation de l'amplitude et de la latence est généralement rapportée chez les sujets avec narcolepsie ^{122,263,512,558,668}, témoignant d'une altération des processus attentifs et de l'engagement des ressources attentionnelles ^{273,512}. En ce sens, la P300 constituerait un marqueur EEG complémentaire des répercussions attentionnelles de la somnolence. Les modulations de la P300 pendant le BLAST ont été étudiées chez les enfants avec épilepsie (données personnelles), attestant d'une bonne faisabilité chez les enfants avec hypersomnolence.

A ce jour, aucun outil ne permet l'évaluation objective d'un trouble de la vigilance et de ses répercussions cognitives, synchronisant les marqueurs comportementaux et électrophysiologiques en temps réel. Dans cette perspective, le BLAST-EEG constitue

un outil intéressant, particulièrement chez les enfants jeunes, avec des difficultés à communiquer ou une sensation altérée de leur somnolence.

En résumé :

- En faveur de l'hypothèse de l'instabilité de la vigilance, les **performances attentionnelles** des enfants avec hypersomnolence se caractérisent par une **instabilité** et sont assimilables à celles des enfants avec TDA-H ;
- Les performances attentionnelles ne sont pas associées aux **mesures subjectives et objectives de somnolence** ;
- Le **BLAST-EEG** est un outil intéressant pour l'évaluation des **répercussions attentionnelles de la somnolence** dans différentes pathologies ou situations.

5.3. L'hypothèse compensatoire

5.3.1. Le profil intellectuel comme facteur protecteur

Les patients avec narcolepsie sont généralement capables d'accéder à un niveau éducatif similaire à leurs pairs sans pathologie ^{669,670}. En dépit de fréquentes difficultés scolaires ^{531,671,672}, il est peu probable que la narcolepsie *per se* ne constitue un obstacle à l'atteinte d'un bon niveau éducatif ou une cause de déficience intellectuelle. En faveur de cette hypothèse, malgré des difficultés scolaires présentes dans la moitié des cas, l'**Étude 4** souligne l'efficacité intellectuelle des enfants avec narcolepsie.

Les performances cognitives peuvent être influencées par les caractéristiques de la maladie (i.e., atteinte du système HCRT), la présence de cataplexies, l'obésité ou le délai diagnostique. Les enfants avec narcolepsie avec un HQI présentent un moindre risque d'obésité et de SAOS, que ceux avec un NQI (**Étude 4**). Le SAOS peut induire des séquelles cognitives et comportementales ^{673,674}, par le biais de la fragmentation du sommeil. De même, l'obésité -très fréquente chez les enfants avec narcolepsie ^{280,675} - est associée à une diminution du métabolisme, à des changements dans les comportements alimentaires et à une atteinte hypothalamique sévère ²⁷⁶. Ainsi, un QI normal-faible pourrait traduire des répercussions plus sévères de la maladie. En faveur de ces observations, parmi les adultes avec NT1, ceux présentant un diplôme universitaire présentent moins d'attaques de sommeil, une somnolence moins importante et n'ont généralement pas de traitement, comparativement à ceux ayant un niveau éducatif inférieur ²⁸¹. De même, un âge de début et un diagnostic avant 30 ans, a été associé à un haut niveau éducatif et professionnel ⁶⁶⁹. Dans cette perspective, un

diagnostic et une prise en charge précoce des comorbidités telles que l'obésité et le SAOS pourraient favoriser les performances cognitives et scolaires.

Comme chez l'adulte ²⁶⁹, un HQI constitue un facteur protecteur contre la sévérité de la maladie et contre les difficultés scolaires chez les enfants avec narcolepsie (**Étude 4 et 5**). Les enfants avec un HQI disposeraient de plus de ressources cognitives pour compenser les effets délétères de la somnolence dans la vie quotidienne, limitant ainsi les répercussions psycho-sociales de la maladie ⁵²⁸. Cependant, cette compensation peut avoir un prix : certaines observations ont suggéré que, si lutter contre la somnolence permet d'aboutir à une normalisation des performances sur de courtes périodes, cet effort cognitif peut également s'associer à un accroissement de la pression de sommeil voire à des cataplexies immédiatement après la tâche ⁵¹⁷. Ainsi, l'utilisation de contre-mesures (e.g. siestes) permettant de diminuer la pression de sommeil, peut constituer une stratégie de préservation du fonctionnement cognitif du sujet ⁵¹⁷.

5.3.2. Caractéristiques du profil intellectuel

Un QI particulièrement élevé ...

Dans la cohorte de 74 enfants avec narcolepsie (**Étude 4**), plus d'un tiers présentait un QI dans la zone de haute potentialité, contre environ 2.3% dans la population pédiatrique générale. Chez les enfants avec narcolepsie ^{523,529,628} -comme chez l'adulte-, les données de la littérature, obtenues dans des échantillons de taille limitée, témoignent d'un QI dans la norme (cf., section **2.1.3**). Toutefois, la prudence est de rigueur quant à l'interprétation des tests d'intelligence, qui, au cours du développement, peuvent être sensibles à différents facteurs ⁶¹⁵ tels que la relation avec l'examineur, le tempérament, la motivation, la santé, le sommeil, les besoins nutritionnels, le statut socio-économique des parents ou encore les attitudes parentales ⁶¹⁵. Plusieurs hypothèses ont ainsi été proposées afin d'expliquer la prévalence de ce profil cognitif dans notre cohorte, tels qu'un biais de recrutement en faveur de familles à haut niveau socio-économique ⁶⁷⁶ ou l'influence des traitements ⁶⁷⁷⁻⁶⁷⁹. Cependant, aucun de ces facteurs ne permettait de différencier les enfants avec un HQI de ceux avec un NQI.

... mais non comparable à celui des contrôles

Comparant les sous-groupes d'enfants avec un HQI, les enfants avec narcolepsie présentent un profil cognitif non comparable à celui des contrôles, caractérisé par un PRI inférieur (**Étude 5**). Cette spécificité peut être le reflet de l'effet délétère de la somnolence sur le fonctionnement cognitif. L'investissement de ressources cognitives pour pallier l'état de veille instable -marqué par une sur-désactivation du réseau par

défaut⁵⁸⁸- conduirait à un surcoût, limitant les ressources nécessaires à la réalisation (de certains aspects) de la tâche²⁶⁶. En faveur de cette hypothèse, Janssens *et al.*⁵²⁶ avaient présenté une amélioration des scores de QI, dont certains situés dans la zone de haute potentialité, un an après l'introduction du traitement médicamenteux, à l'origine d'une stabilisation de la vigilance chez les enfants avec narcolepsie.

Si les sujets avec narcolepsie sont capables de performer efficacement sur des tâches simples ou routinières, au prix d'un effort compensatoire, les tâches de plus haut niveau peuvent être impactées²⁶⁶. Le PRI reflète l'intelligence « fluide », soit les capacités de raisonnement, et se compose de sous-tests impliquant une combinaison de processus cognitifs complexes. Le PRI serait plus sensible aux répercussions de la somnolence que les autres indices de la WISC, plus efficacement compensés chez les enfants avec un HQI. La différence de profil cognitif entre les enfants avec narcolepsie et contrôles n'est présente que dans le cas d'un QI élevé (**Étude 5**). L'absence de différence entre les groupes avec un NQI peut résulter d'une augmentation du « bruit » sur les autres sous-tests, lié à la variabilité individuelle des forces et faiblesses caractérisant le profil cognitif. Cependant, l'hypothèse d'une trajectoire développementale spécifique chez les sujets avec narcolepsie, conduisant à un fonctionnement intellectuel élevé ne peut être écartée. Des études en imagerie fonctionnelle sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes d'attribution des ressources et de compensation chez ces enfants, comparativement à ceux ayant un développement normo-typique, pour un profil intellectuel comparable.

Ainsi, les mesures d'intelligence peuvent prédire les possibilités d'adaptation d'un individu et les ressources cognitives disponibles pour faire face aux défis de l'environnement quotidien. Cependant, ces mesures ne constituent pas un déterminisme et peuvent évoluer avec des prises en charge adaptées.

5.4. Liens entre sommeil et intelligence

Chez les enfants avec narcolepsie, le QI est positivement associé avec le SP (**Étude 4**). Chez les contrôles, les enfants avec un HQI présentent davantage de SP et une plus grande sensibilité aux troubles du sommeil que leurs pairs avec un NQI (**Étude 6**). Chez les contrôles, la microarchitecture du SP diffère en fonction du QI et certaines caractéristiques corrélerent avec l'IVT (**Étude 7**). Ces observations, conjuguées avec la proportion augmentée de HQI chez les enfants avec narcolepsie, laissent suggérer une association entre sommeil (paradoxal) et intelligence.

5.4.1. SP et efficacité cognitive

Rôles du SP dans la cognition

Les recherches sur les liens entre sommeil et fonctionnement cognitif se sont grandement focalisées sur le SL. Pourtant, au moyen d'un élagage synaptique sélectif, de la diffusion de l'activation des traces mnésiques et de la réorganisation de certaines régions, notamment associatives, le SP est un élément clé de l'efficacité de différents processus cognitifs^{635,680}. De par son implication dans la mémorisation et l'oubli des informations non-pertinentes^{681,682}, la formation de nouvelles associations conduisant à de meilleures performances créatives^{683,684}, de résolution de problème⁶⁸⁵ et d'apprentissage probabiliste⁶⁸⁶, le SP semble jouer un rôle particulier dans les relations entre sommeil et cognition^{680,687}. Il pourrait ainsi être impliqué dans les changements dynamiques contribuant à l'équilibre du fonctionnement intellectuel.

Au niveau macroscopique

La structure de sommeil des enfants sains avec un HQI et NQI ne diffère pas drastiquement : seules la quantité et la proportion de SP sont majorées chez les enfants avec HIQ (Étude 6) et cette augmentation est particulièrement marquée en fin de nuit (Étude 7). La relation entre SP et cognition a déjà été ébauchée : les enfants avec une déficience intellectuelle présentent une proportion de SP diminuée⁶⁸⁸, tandis que les enfants⁶⁸⁹ et adolescents⁶⁹⁰ avec un HQI présentent une proportion augmentée, comparativement à des contrôles.

Divers marqueurs neurobiologiques ont été associés aux caractéristiques individuelles du QI dans les cerveaux en développement⁶¹⁵. Le QI est positivement corrélé au volume cérébral⁶⁹¹ (i.e., la matière grise sous-corticale contribue à la variance du QI mais dans une moindre mesure que volume de matière grise corticale, notamment dans les régions préfrontales⁶⁹²) et à l'épaisseur du cortex^{693,694}. Ces associations sont -en partie- sous-tendues par des facteurs génétiques^{615,691}. Plus que la structure cérébrale en elle-même, ce sont les trajectoires développementales (i.e., l'ampleur et les moments de modulation) qui sont associées aux capacités cognitives^{615,695}. Chez les enfants avec des QI élevés, le cortex est particulièrement plastique et la trajectoire développementale relative à l'épaisseur corticale est précoce et prolongée⁶⁹⁵. Le SP pourrait ainsi constituer un indicateur de la plasticité cérébrale⁶⁹⁶ et du fonctionnement cognitif. Les arguments phylogénétiques et ontogénétiques sont en faveur de cette hypothèse : les espèces les plus immatures à la naissance présentent davantage de SP que les plus matures^{697,698}. De même, les nouveaux nés humains présentent plus de 50% de SP, et cette proportion

diminue progressivement au cours des premières années de vie, jusqu'à atteindre les 20% classiquement observé chez l'adulte (cf., section 1.2.2).

Chez les enfants avec narcolepsie, aucune différence de SP n'apparaît entre les groupes avec HQI ou NQI (Étude 4). L'atteinte des neurones à HCRT conduit à la réduction de l'activité des neurones GABAergiques au niveau de la matière grise ventro-latérale périaqueducale dans le mésencéphale, à l'origine du SP chez les patients avec narcolepsie (cf., section 2.4.2). Dans la mesure où le SP renvoie à une dimension pathologique de la narcolepsie, il est possible qu'une différence entre les deux groupes ne soit pas appréhendable à l'échelle d'une seule nuit de sommeil. Toutefois, l'association positive entre SP et QI suggère l'existence de liens entre sommeil et intelligence, comme chez les contrôles, potentiellement sous-tendus par des mécanismes similaires.

Zoom sur la microarchitecture

La proportion augmentée de SP chez les enfants avec un HQI, dont la microstructure se caractérise par une augmentation de l'activité lente (i.e., delta/thêta) (Étude 7), pourrait être impliquée dans la consolidation mnésique^{14,699,700}. Cette architecture spécifique pourrait expliquer, au moins partiellement, le fonctionnement cognitif de enfants avec un HQI. Il est aussi possible de considérer que les enfants avec un HQI ont des besoins de régulation émotionnelle majorés, particulièrement lorsqu'ils présentent une asymétrie de développement (i.e., développement intellectuel accéléré comparativement au développement biologique et affectif)⁷⁰¹⁻⁷⁰³. L'augmentation du SP répondrait alors au besoin augmenté de traitement de l'information émotionnelle^{635,704}.

Parallèlement, des corrélations positives ont été mises en évidence entre l'IVT et les fréquences rapides au cours du SL et du SP. Ces associations présentaient des divergences en fonction du profil intellectuel : les corrélations en SL étaient principalement observées chez les enfants avec un HQI, tandis que celles au cours du SP étaient majoritairement observées chez ceux avec un NQI (Étude 7).

Les divergences relatives à la macro- et microarchitecture du sommeil selon le profil intellectuel pourraient sous-tendre des différences d'activité fonctionnelle. Les individus avec un QI élevé auraient un fonctionnement cognitif plus efficace, nécessitant une activation cérébrale moindre et plus circonscrite^{705,706}. Ces individus pourraient également bénéficier d'une récupération plus performante, caractérisée par un besoin diminué d'activité lente au cours du SL. En faveur de cette hypothèse, certaines études ont précédemment suggéré que les enfants avec un QI élevé

présentaient un profil de « court dormeur »⁷⁰⁷, sous tendu par une récupération neuronale plus efficiente^{639,707}. Aucune différence n'a été mise en évidence concernant la durée de sommeil (**Étude 6 et 7**), cependant, l'augmentation du SP en fin de nuit, au détriment du SL, pourrait refléter un mécanisme similaire. L'étude de la microarchitecture du sommeil, chez les enfants avec narcolepsie, selon le profil intellectuel, permettrait de mieux comprendre les liens entre SP et intelligence.

5.4.2. SP et troubles du sommeil

Il est possible de se questionner sur le risque des individus avec un QI élevé de développer des troubles du sommeil.

Troubles du sommeil et QI

En accord avec nos résultats (**Étude 5 et 6**), les plaintes relatives au sommeil sont fréquentes chez les enfants avec un QI dans la zone de haute potentialité, et concernent généralement l'insomnie et les difficultés d'endormissement⁷⁰⁷⁻⁷¹⁹. Bien qu'elles ne soient pas toujours liées à une atteinte objective du sommeil évalué à la PSG (**Étude 6**), ces plaintes peuvent avoir des répercussions majeures sur la qualité de vie et peuvent être associées aux troubles socio-émotionnels⁶³⁰, surreprésentés chez ces enfants⁷⁰⁷.

Une relation bidirectionnelle

La population d'individus avec un HQI présente une trajectoire développementale distincte des enfants avec un NQI^{695,698}, reflétant une plasticité cérébrale plus importante. Cette extension de la période développementale, au cours de laquelle le cerveau est particulièrement sensible à l'influence environnementale⁶⁹⁶, pourrait conduire à une susceptibilité augmentée aux facteurs de risques de la narcolepsie, chez des individus prédisposés. L'étiologie de la narcolepsie est multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques et environnementaux (cf., section **2.4.2**). Par exemple, les variations génétiques dans la région HLA, peuvent constituer une sensibilité à d'autres facteurs génétiques et épigénétiques^{40,311,710}.

Les relations entre SP et QI sont bidirectionnelles. L'augmentation conjointe du SP et du QI semble traduire des spécificités fonctionnelles, reflétant un fonctionnement efficace et un moindre besoin de récupération et ou une majoration de la nécessité de régulation émotionnelle. De même, un QI élevé semble favoriser la disposition à une variété de troubles du sommeil. Dans leur ensemble, ces résultats soulignent l'intrication entre sommeil et fonctionnement cognitif diurne, renforçant la nécessité de questionner le sommeil lors de l'évaluation de troubles cognitifs, particulièrement

attentionnels, et inversement ; d'évaluer le fonctionnement cognitif de manière systématique dans le cas de troubles du sommeil.

En résumé :

- La narcolepsie n'est pas, en elle-même, cause de de déficience intellectuelle ; la **prise en charge précoce des troubles associés** permettrait de limiter les répercussions cognitives et psycho-sociales ;
- Un **QI élevé** constitue un **facteur protecteur** contre les répercussions scolaires et psycho-sociales de la maladie ;
- Un QI dans la **zone de haute potentialité** concerne **1/3 des enfants avec narcolepsie**, mais ce profil diffère de celui des contrôles, témoignant d'un **effet délétère de la somnolence** ;
- **Sommeil paradoxal et intelligence** entretiennent une relation bidirectionnelle dont les mécanismes restent à définir.

6. Conclusions

Suite aux différentes études de ce chapitre, nos hypothèses ne sont que relativement validées. Des troubles attentionnels peuvent être mis en évidence dans les pathologies impliquant une perturbation de la vigilance, à l'aide de mesures précises permettant d'évaluer l'instabilité attentionnelle seconde par seconde, comme le protocole BLAST-EEG. Toutefois, l'absence d'association entre les marqueurs neurocognitifs et EEG, et avec les mesures classiques de somnolence mettent l'accent sur le manque de sensibilité des mesures classiques et l'implication d'autres mécanismes interférant dans la relation entre la somnolence et ses répercussions.

Un fonctionnement intellectuel élevé pourrait, par exemple, être à l'origine d'une compensation, s'appliquant à la fois aux performances cognitives et aux répercussions psycho-sociales de la narcolepsie. Ce facteur de protection semble être associé à des caractéristiques de sommeil spécifiques, aussi retrouvées chez les sujets contrôles.

La poursuite de l'étude 3 et l'étude de la microstructure du sommeil chez les enfants avec narcolepsie, en lien avec le profil intellectuel, permettrait d'affiner la compréhension des mécanismes qui sous-tendent les liens entre somnolence et fonctionnement cognitif (attentionnel), et de développer ainsi des marqueurs tenant compte de ces différentes composantes.

PARTIE 3 : DISCUSSION GÉNÉRALE

« *Détendu, pas pleinement alerte, tendance à se laisser aller, nébuleux, ralenti, engourdi, pas en pleine forme, combat le sommeil, presque en train de rêver, ne cherche pas à rester éveillé, ...* » tels sont les termes employés pour décrire le (même) niveau de somnolence, selon l'échelle de Stanford ^{320,321}. L'hétérogénéité de la terminologie témoigne de la difficulté à décrire le caractère multidimensionnel de cet état transitionnel, entre veille et sommeil.

Dans cette thèse, l'objectif principal était d'étudier de « nouveaux » marqueurs de somnolence (i.e., biologiques, électrophysiologiques et neurocognitifs) dans le modèle pathologique de la narcolepsie de l'enfant, afin de développer un modèle global de somnolence, en population pédiatrique.

1. Modèle de somnolence

Un « profil » de somnolence

En accord avec l'idée selon laquelle le marqueur idéal s'apparente à « un profil de somnolence » ³⁶⁹, les résultats de cette thèse soulignent l'intérêt d'utiliser différents marqueurs (biologiques, électrophysiologiques et neurocognitifs) pour l'évaluation des diverses facettes de la somnolence et de ses répercussions (**Figure 37**).

Parmi les marqueurs biologiques, la sAA était spécifiquement augmentée chez les enfants avec narcolepsie, comparativement à des contrôles avec une hypersomnolence 2nd. Chez l'adulte, en condition écologique, aucun lien entre sAA et somnolence n'a pu être mis en évidence. En accord avec la littérature, la sAA pourrait constituer un biomarqueur de la perturbation chronique et/ou intense du sommeil, voire de la narcolepsie. **Parmi les marqueurs EEG et neurocognitifs**, l'activité thêta, le RTB et les performances attentionnelles au BLAST étaient relativement équivalents entre les enfants avec hypersomnolence et TDA-H. Les performances au BLAST-Couleur des enfants avec hypersomnolence étaient plus instables que celles des contrôles. Ces mesures pourraient ainsi constituer des marqueurs pertinents de l'instabilité de la vigilance. Enfin, un QI élevé, en tant que réserve cognitive, permettait de compenser pour les répercussions psychosociales de la narcolepsie. Le QI présentait une association avec certaines caractéristiques de l'architecture du sommeil, profilant un fonctionnement alternatif selon le profil intellectuel.

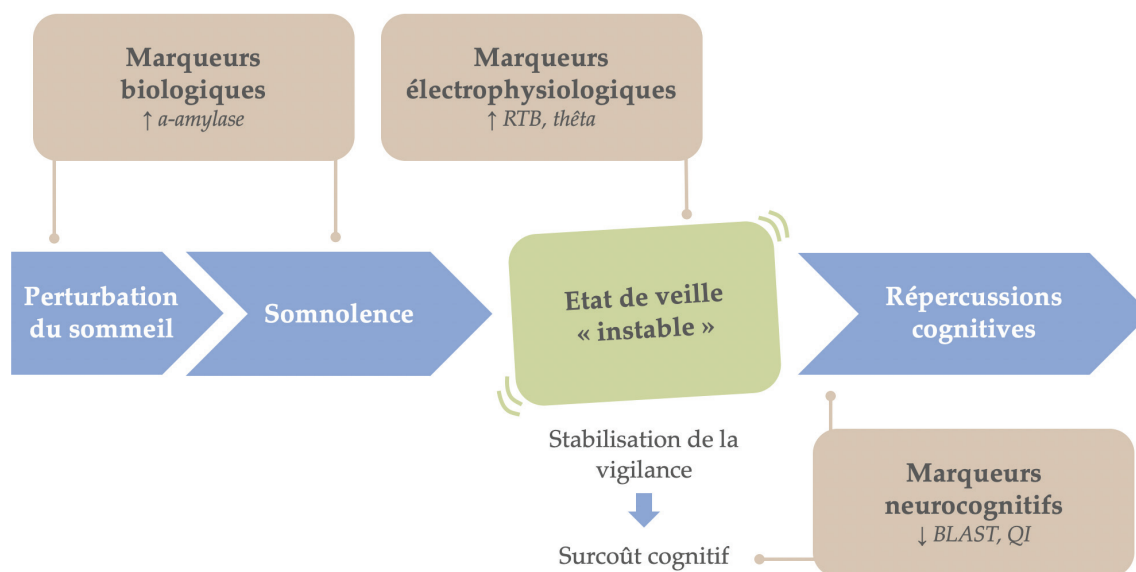


Figure 37. Marqueurs appliqués au modèle « global » de somnolence.

La **limitation majeure** de ces travaux réside en l'utilisation de données majoritairement issues de la pratique courante, conduisant à une grande hétérogénéité entre les groupes et, dans certains cas, à l'absence de population contrôle. Un protocole évaluant l'ensemble de ces marqueurs chez un même sujet, dans différentes pathologies et dans un groupe témoin semble fondamental pour évaluer la pertinence des 3 marqueurs de somnolence, leur variabilité et sensibilité à divers facteurs confondants. Cette première étape facilitera ensuite leur étude en situation écologique.

Du normal au pathologique, et vice-versa

Un nombre croissant de preuves suggère que la somnolence *per se* représenterait un composé de veille et de sommeil, aussi théorisé comme un état de veille instable^{75,85,196}. Ce modèle permet de réunir différents aspects du fonctionnement cognitivo-comportemental normal et pathologique, jusqu'alors jugés antithétiques : somnolence, impulsivité, hyperactivité, inattention, vagabondage de l'esprit, ... Ces manifestations peuvent être comprises comme le résultat de l'instabilité de la vigilance et des stratégies compensatoires mises en œuvre. Elles s'expriment selon un continuum d'intensité, débutant chez l'individu bien reposé, passant par la privation de sommeil, pour atteindre leur paroxysme dans la narcolepsie, affection prototypique de l'instabilité des frontières entre veille et sommeil. Dans cette perspective, bien que nécessitant d'autres raffinements, les marqueurs évalués dans cette thèse ont vocation de faciliter l'évaluation et le suivi de la somnolence dans la narcolepsie et d'être transposés à toutes les pathologies ou situations où la vigilance n'est pas optimale (e.g., privation ou restriction de sommeil, TDA-H).

Ouvrir le champ : vers de nouvelles mesures de somnolence

Une altération de la régulation des états de vigilance peut donner lieu à une somnolence et à de brefs manquements attentionnels sous la forme d'états mentaux et de comportements spécifiques (e.g., inattention, impulsivité, vagabondage de l'esprit). Les neuromodulateurs impliqués dans la régulation des états de vigilance sont également impliqués dans le fonctionnement attentionnel ⁶⁶⁴. Pourtant, attention et vigilance sont généralement étudiées en parallèle. Les théories sur les états dissociés, expliquant la somnolence et (certaines de) ses répercussions par l'intrusion d'îlots de sommeil au cours de l'éveil ⁷⁵ peuvent restaurer la communication entre ces champs de recherche et apporter de nouveaux éclairages. Selon cette conception, les manifestations dissonantes peuvent influencer à la fois les performances cognitivo-comportementales (i.e., en tenant compte de leur dimension spatio-temporelle) ^{76,100,205,206,231}, mais également la perception des états de vigilance ^{88,102,711}. Dans cette perspective, les mesures de somnolence subjectives paraissent limitées. De même, les mesures objectives actuellement utilisées, telles que les TILE ou les TME, n'évaluent que les transitions veille-sommeil mais ne tiennent pas compte de l'instabilité de la vigilance (bien qu'une plus forte instabilité puisse conduire à des transitions plus rapides). Ainsi, considérant les limites bien connues des mesures actuelles ¹²¹, ce nouveau cadre théorique paraît être un terrain propice au développement de nouveaux marqueurs.

2. Perspectives

Outrepasser les fausses croyances

L'association entre somnolence et paresse a la peau dure ; les enfants avec narcolepsie font souvent l'objet d'une stigmatisation qui donne lieu à des répercussions considérables sur l'estime de soi et la qualité de vie ¹²⁵. Hors contexte pathologique, la somnolence et ses répercussions sont généralement perçues comme surmontables, au prix d'un simple effort de volonté ou de motivation. Ces fausses croyances viennent s'ajouter à la difficulté à estimer subjectivement la somnolence. Dans cette perspective, des stratégies de prévention, centrées sur l'explication des mécanismes physiologiques qui sous-tendent la somnolence ainsi qu'une sensibilisation à la conscience parfois amoindrie de cet état, amenant pourtant à des répercussions quelquefois dramatiques, constituent un axe majeur de santé publique.

Agenda de recherche

Le marqueur idéal de somnolence s'apparente à un éthylotest ¹²¹, avec un seuil critique « universellement partagé » au-delà duquel les performances sont significativement

impactées. Bien que le développement d'un tel outil semble de l'ordre de la fiction, la combinaison de différents marqueurs simples d'utilisation est relativement accessible. Les prélèvements salivaires et le BLAST possèdent une portabilité immédiate en situation écologique. En revanche, l'aspect circadien de leur fluctuation a été éludé. L'évaluation de la variation circadienne des marqueurs salivaires, EEG et comportementaux, en lien avec la somnolence, permettrait de renforcer leur potentiel de prédiction. Si ces marqueurs suivent effectivement la variation circadienne de la vigilance, ils pourront être utilisés comme *proxy* pour la définition de périodes propices à la réalisation de certaines activités et la mise en place de contre-mesures.

La narcolepsie constitue un modèle pathologique idéal pour étudier les états dissonants. L'évaluation précise des aspects locaux des états de vigilance et de leurs liens avec les symptômes observés dans cette pathologie tels que la SDE (mais également les hallucinations, les cataplexies et les rêves lucides)¹⁰² pourrait permettre de mieux comprendre les bases neuronales et les répercussions cognitivo-comportementales de l'instabilité de la vigilance. De même, l'analyse parallèle des pathologies dans laquelle la vigilance est impactée semble être un modèle intéressant pour identifier des caractéristiques partagées de la somnolence et de ses répercussions. L'étude des marqueurs EEG et comportementaux chez les enfants avec TDA-H et hypersomnolence pourrait permettre d'améliorer le phénotypage du TDA-H, de mieux comprendre les liens entre somnolence et attention et de proposer des stratégies de remédiations (e.g., neurofeedback centré sur le RTB ou sur la P300).

3. Conclusions

La somnolence constitue le régulateur biologique prépondérant des performances de l'espèce humaine. Dans une société au rythme toujours plus effréné, considérer le sommeil comme un état non-productif, ignorer la somnolence et ses répercussions constitue un pari, pour le moins, périlleux¹²⁸. Une meilleure compréhension des mécanismes qui sous-tendent la somnolence et de ses répercussions a ouvert la voie au développement d'outils permettant d'en faire des mesures directes ou indirectes et à la mise en place de stratégies de prévention pour en contrer efficacement les répercussions. D'autres études sont nécessaires pour affiner notre représentation de cet état transitionnel, entre veille et sommeil.

« *Ma vie se passe à m'éveiller, puis à me rendormir. Tantôt je dors ; tantôt je veille* »

Les Vagues, Virginia Woolf, 1931

RÉFÉRENCES

1. Joiner, W. J. The neurobiological basis of sleep and sleep disorders. *Physiology* **33**, 317–327 (2018).
2. Mignot, E. Why we sleep: The temporal organization of recovery. *PLoS Biol.* **6**, 661–669 (2008).
3. Joiner, W. J. Unraveling the Evolutionary Determinants of Sleep. *Curr. Biol.* **26**, R1073–R1087 (2016).
4. Aulsebrook, A. E., Jones, T. M., Rattenborg, N. C., Roth, T. C. & Lesku, J. A. Sleep Ecophysiology: Integrating Neuroscience and Ecology. *Trends Ecol. Evol.* **31**, 590–599 (2016).
5. Siegel, J. M. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature* **437**, 1264–1271 (2005).
6. Tononi, G. & Cirelli, C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med. Rev.* **10**, 49–62 (2006).
7. Hobson, J. A. Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature* **437**, 1254–1256 (2005).
8. Tononi, G. & Cirelli, C. Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron* **81**, 12–34 (2014).
9. Beersma, D. G. M. & Gordijn, M. C. M. Circadian control of the sleep-wake cycle. *Physiol. Behav.* **90**, 190–195 (2007).
10. Siegel, J. M. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nat. Rev. Neurosci.* **10**, 747–753 (2009).
11. Jenni, O. G. & Carskadon, M. A. Sleep Behavior and Sleep Regulation from Infancy through Adolescence: Normative Aspects. *Sleep Med. Clin.* **2**, 321–329 (2007).
12. Hirshkowitz, M. *et al.* National Sleep Foundation’s updated sleep duration recommendations: Final report. *Sleep Heal.* **1**, 233–243 (2015).
13. Iglowstein, I., Jenni, O. G., Molinari, L. & Largo, R. H. Sleep duration from infancy to adolescence: Reference values and generational trends. *Pediatrics* **111**, 302–307 (2003).
14. Gorgoni, M., D’Atri, A., Scarpelli, S., Reda, F. & De Gennaro, L. Sleep electroencephalography and brain maturation: developmental trajectories and the relation with cognitive functioning. *Sleep Med.* **66**, 33–50 (2020).
15. Price, A. M. H. *et al.* Children’s sleep patterns from 0 to 9 years: Australian population longitudinal study. *Arch. Dis. Child.* **99**, 119–125 (2014).
16. Spilsbury, J. C. *et al.* Sleep behavior in an urban US sample of school-aged children. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **158**, 988–994 (2004).
17. Sinton, C. M. & McCarley, R. W. Neurophysiological mechanisms of sleep and wakefulness: A question of balance. *Semin. Neurol.* **24**, 211–223 (2004).
18. Luppi, P. H. & Fort, P. Neuroanatomical and Neurochemical Bases of Vigilance States. *Handb. Exp. Pharmacol.* **253**, 35–58 (2019).
19. De Gennaro, L. & Ferrara, M. Sleep spindles: An overview. *Sleep Med. Rev.* **7**, 423–440 (2003).
20. Purcell, S. M. *et al.* Characterizing sleep spindles in 11,630 individuals from the National Sleep Research Resource. *Nat. Commun.* **8**, 1–16 (2017).
21. Steriade, M. The corticothalamic system in sleep. *Front. Biosci.* **8**, d878-99 (2003).
22. Latreille, V. *et al.* The human K-complex: Insights from combined scalp-intracranial EEG recordings. *Neuroimage* **213**, (2020).
23. Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C. & Vitiello, M. V. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* **27**, 1255–1273 (2004).
24. Siegel, J. M. REM sleep: A biological and psychological paradox. *Sleep Med. Rev.* **15**, 139–142 (2011).
25. Iber, C. & Iber, C. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications.* **1**, (American Academy of Sleep Medicine Westchester, IL, 2007).
26. Garcia-Rill, E., Charlesworth, A., Heister, D., Ye, M. & Hayar, A. The developmental decrease in REM sleep: The role of transmitters and electrical coupling. *Sleep* **31**, 673–690 (2008).
27. Saper, C. B., Scammell, T. E. & Lu, J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* **437**, 1257–1263 (2005).
28. Economo, C. V. Sleep as a problem of localization. *J. Nerv. Ment. Dis.* **71**, 249–259 (1930).
29. Moruzzi, G. & Magoun, H. W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1**, 455–473 (1949).
30. Saper, C. B., Chou, T. C. & Scammell, T. E. The sleep switch: Hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci.* **24**, 726–731 (2001).
31. Bridoux, A. & Monaca, C. Sommeil normal et neurobiologie. **24**, 5–11 (2010).
32. Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P., Lu, J. & Scammell, T. E. Sleep State Switching. *Neuron* **68**, 1023–1042 (2010).
33. Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E. & McCarley, R. W. Control of sleep and wakefulness. *Physiol. Rev.* **92**, 1087–1187 (2012).
34. España, R. A. & Scammell, T. E. Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep* **34**, 845–858

- (2011).
35. Soya, A. *et al.* CSF histamine levels in rats reflect the central histamine neurotransmission. *Neurosci. Lett.* **430**, 224–229 (2008).
 36. Lin, J. S. *et al.* An inverse agonist of the histamine H3 receptor improves wakefulness in narcolepsy: Studies in orexin-/- mice and patients. *Neurobiol. Dis.* **30**, 74–83 (2008).
 37. John, J. *et al.* Greatly increased numbers of histamine cells in human narcolepsy with cataplexy. *Ann. Neurol.* **74**, 786–793 (2013).
 38. Bassetti, C. L. *et al.* Cerebrospinal fluid histamine levels are decreased in patients with narcolepsy and excessive daytime sleepiness of other origin. *J. Sleep Res.* **19**, 620–623 (2010).
 39. Nishino, S. *et al.* Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls. *Sleep* **32**, 175–180 (2009).
 40. Latorre, D., Federica, S., Bassetti, C. L. A. & Kallweit, U. Narcolepsy: a model interaction between immune system, nervous system, and sleep-wake regulation. *Semin. Immunopathol.* (2022). doi:10.1007/s00281-022-00933-9
 41. Jacobson, L. H., Hoyer, D. & de Lecea, L. Hypocretins (orexins): The ultimate translational neuropeptides. *J. Intern. Med.* **291**, 533–556 (2022).
 42. Peyron, C. *et al.* Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J. Neurosci.* **18**, 9996–10015 (1998).
 43. Taheri, S., Zeitzer, J. M. & Mignot, E. The Role of Hypocretins (Orexins) in Sleep Regulation and Narcolepsy. *Annu. Rev. Neurosci.* **25**, 283–313 (2002).
 44. Sutcliffe, J. G. & de Lecea, L. The hypocretins: Setting the arousal threshold. *Nat. Rev. Neurosci.* **3**, 339–349 (2002).
 45. Lee, M. G., Hassani, O. K. & Jones, B. E. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *J. Neurosci.* **25**, 6716–6720 (2005).
 46. Sarasso, S. *et al.* Fluid boundaries between wake and sleep: Experimental evidence from Stereo-EEG recordings. *Arch. Ital. Biol.* **152**, 169–177 (2014).
 47. Schwartz, M. D. & Kilduff, T. S. The Neurobiology of Sleep and Wakefulness. *Psychiatr. Clin. North Am.* **38**, 615–644 (2015).
 48. Borbély, A. A. A Two Process Model of Sleep Regulation. *Hum. Neurobiol.* **1**, 195–204 (1982).
 49. Borbély, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A. & Deboer, T. The two-process model of sleep regulation: A reappraisal. *J. Sleep Res.* **25**, 131–143 (2016).
 50. Fuller, P. M., Gooley, J. J. & Saper, C. B. Neurobiology of the sleep-wake cycle: Sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J. Biol. Rhythms* **21**, 482–493 (2006).
 51. Porkka-Heiskanen, T. *et al.* Adenosine: A Mediator of the Sleep-Inducing. *Science (80-)*. **276**, 1265–1268 (1997).
 52. Landolt, H. P. Sleep homeostasis: A role for adenosine in humans? *Biochem. Pharmacol.* **75**, 2070–2079 (2008).
 53. Achermann, P. & Borbély, A. A. Mathematical models of sleep regulation. *Front. Biosci.* **8**, s683–93 (2003).
 54. Vyazovskiy, V. V. *et al.* Cortical Firing and Sleep Homeostasis. *Neuron* **63**, 865–878 (2009).
 55. Finelli, L. A., Baumann, H., Borbély, A. A. & Achermann, P. Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: Correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. *Neuroscience* **101**, 523–529 (2000).
 56. Hastings, M. H., Reddy, A. B. & Maywood, E. S. A clockwork web: Circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* **4**, 649–661 (2003).
 57. Duffy, J. F. *et al.* Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108**, 15602–15608 (2011).
 58. Czeisler, C. A. & Gooley, J. J. Sleep and circadian rhythms in humans. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* **72**, 579–597 (2007).
 59. Mistlberger, R. E. Circadian regulation of sleep in mammals: Role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res. Rev.* **49**, 429–454 (2005).
 60. Hastings, M. H., Maywood, E. S. & Brancaccio, M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat. Rev. Neurosci.* **19**, 453–469 (2018).
 61. Reinberg, A. *et al.* Chronobiologic perspectives of black time - Accident risk is greatest at night: An opinion paper. *Chronobiol. Int.* **32**, 1005–1018 (2015).
 62. Gronfier, C., Wright, K. P., Kronauer, R. E. & Czeisler, C. A. Entrainment of the human circadian pacemaker to longer-than-24-h days. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **104**, 9081–9086 (2007).
 63. Fisk, A. S. *et al.* Light and cognition: Roles for circadian rhythms, sleep, and arousal. *Front. Neurol.* **9**, 1–18 (2018).
 64. Najjar, R. P. *et al.* Chronic artificial blue-enriched white light is an effective countermeasure to delayed circadian phase and neurobehavioral decrements. *PLoS One* **9**, (2014).
 65. Zisapel, N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br. J. Pharmacol.* **175**, 3190–3199 (2018).

66. Claustrat, B. & Leston, J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie* **61**, 77–84 (2015).
67. Tordjman, S. *et al.* Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr. Neuropharmacol.* **15**, 434–443 (2017).
68. Edgar, D. M., Dement, W. C. & Fuller, C. A. Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: Evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J. Neurosci.* **13**, 1065–1079 (1993).
69. Burgess, H. J. Partial sleep deprivation reduces phase advances to light in humans. *J. Biol. Rhythms* **25**, 460–468 (2010).
70. van Diepen, H. C. *et al.* Caffeine increases light responsiveness of the mouse circadian pacemaker. *Eur. J. Neurosci.* **40**, 3504–3511 (2014).
71. Lazar, A. S., Lazar, Z. I. & Dijk, D. J. Circadian regulation of slow waves in human sleep: Topographical aspects. *Neuroimage* **116**, 123–134 (2015).
72. Williams, J. A., Zimmerman, F. J. & Bell, J. F. Norms and trends of sleep time among US children and adolescents. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **167**, 53–60 (2013).
73. Chang, A. M. *et al.* Chronotype Genetic Variant in PER2 is Associated with Intrinsic Circadian Period in Humans. *Sci. Rep.* **9**, 1–10 (2019).
74. Russo, P. M., Bruni, O., Lucidi, F., Ferri, R. & Violani, C. Sleep habits and circadian preference in Italian children and adolescents. *J. Sleep Res.* **16**, 163–169 (2007).
75. D'Ambrosio, S. *et al.* Sleepiness as a Local Phenomenon. *Front. Neurosci.* **13**, 1–11 (2019).
76. Quercia, A., Zappasodi, F., Committeri, G. & Ferrara, M. Local Use-Dependent Sleep in Wakefulness Links Performance Errors to Learning. **12**, 1–17 (2018).
77. Krueger, J. M., Nguyen, J. T., Dykstra-Aiello, C. J. & Taishi, P. Local sleep. *Sleep Med. Rev.* **43**, 14–21 (2019).
78. Krueger, J. M. *et al.* Sleep as a fundamental property of neuronal assemblies. *Nat. Rev. Neurosci.* **9**, 910–919 (2008).
79. Terzaghi, M. *et al.* Evidence of dissociated arousal states during nrem parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. *Sleep* **32**, 409–412 (2009).
80. Zadra, A., Pilon, M., Joncas, S., Rompré, S. & Montplaisir, J. Analysis of postarousal EEG activity during somnambulistic episodes. *J. Sleep Res.* **13**, 279–284 (2004).
81. Bassetti, C., Vella, S., Donati, F., Wielepp, P. & Weder, B. SPECT during sleepwalking. *Lancet* **356**, 484–485 (2000).
82. Terzaghi, M. *et al.* Dissociated local arousal states underlying essential clinical features of non-rapid eye movement arousal parasomnia: An intracerebral stereo-electroencephalographic study. *J. Sleep Res.* **21**, 502–506 (2012).
83. Flamand, M. *et al.* Confusional arousals during non-rapid eye movement sleep: Evidence from intracerebral recordings. *Sleep* **41**, 1–11 (2018).
84. Castelnovo, A. *et al.* Scalp and source power topography in sleepwalking and sleep terrors: A high-density EEG study. *Sleep* **39**, 1815–1825 (2016).
85. W. Mahowald, M., A. Cramer Bornemann, M. & H. Schenck, C. State Dissociation, Human Behavior, and Consciousness. *Curr. Top. Med. Chem.* **11**, 2392–2402 (2012).
86. Scarpelli, S. & Alfonsi, V. Parasomnias and Disruptive Sleep-Related Disorders: Insights from Local Sleep Findings. 10–12 (2022).
87. Krueger, J. M. & Obal, F. A neuronal group theory of sleep function. *J. Sleep Res.* **2**, 63–69 (1993).
88. Stålesen Ramfjord, L. *et al.* Local sleep and wakefulness—the concept and its potential for the understanding and treatment of insomnia disorder. *Somnologie* **24**, 116–120 (2020).
89. Hinard, V. *et al.* Key electrophysiological, molecular, and metabolic signatures of sleep and wakefulness revealed in primary cortical cultures. *J. Neurosci.* **32**, 12506–12517 (2012).
90. Jewett, K. A. *et al.* Tumor necrosis factor enhances the sleep-like state and electrical stimulation induces a wake-like state in co-cultures of neurons and glia. *Eur. J. Neurosci.* **42**, 2078–2090 (2015).
91. Saberi-Moghadam, S., Simi, A., Setareh, H., Mikhail, C. & Tafti, M. In vitro Cortical Network Firing is Homeostatically Regulated: A Model for Sleep Regulation. *Sci. Rep.* **8**, 1–14 (2018).
92. Pigarev, I. N., Nothdurft, H. C. & Kastner, S. Evidence for asynchronous development of sleep in cortical areas. *Neuroreport* **8**, 2557–2560 (1997).
93. Rector, D. M., Topchiy, I. A., Carter, K. M. & Rojas, M. J. Local functional state differences between rat cortical columns. *Brain Res.* **1047**, 45–55 (2005).
94. Vyazovskiy, V. V. *et al.* Local sleep in awake rats. *Nature* **472**, 443–447 (2011).
95. Nobili, L. *et al.* Dissociated wake-like and sleep-like electro-cortical activity during sleep. *Neuroimage* **58**, 612–619 (2011).
96. Tamaki, M., Bang, J. W., Watanabe, T. & Sasaki, Y. Night Watch in One Brain Hemisphere during Sleep Associated with the First-Night Effect in Humans. *Curr. Biol.* **26**, 1190–1194 (2016).
97. Mascetti, L. *et al.* The impact of visual perceptual learning on sleep and local slow-wave initiation. *J. Neurosci.* **33**, 3323–3331 (2013).
98. De Gennaro, L. *et al.* Cortical plasticity induced by transcranial magnetic stimulation during

- wakefulness affects electroencephalogram activity during sleep. *PLoS One* **3**, (2008).
99. Huber, R. *et al.* Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. *Nat. Neurosci.* **9**, 1169–1176 (2006).
 100. Hung, C. S. *et al.* Local experience-dependent changes in the wake EEG after prolonged wakefulness. *Sleep* **36**, 59–72 (2013).
 101. Nir, Y. *et al.* Regional Slow Waves and Spindles in Human Sleep. *Neuron* **70**, 153–169 (2011).
 102. Siclari, F. & Tononi, G. Local aspects of sleep and wakefulness. *Curr. Opin. Neurobiol.* **44**, 222–227 (2017).
 103. De Carli, F. *et al.* Activation of the motor cortex during phasic rapid eye movement sleep. *Ann. Neurol.* **79**, 326–330 (2016).
 104. Nobili, L. *et al.* Local aspects of sleep: Observations from intracerebral recordings in humans. *Progress in Brain Research* **199**, (Elsevier B.V., 2012).
 105. Vyazovskiy, V. V., Olcese, U., Cirelli, C. & Tononi, G. Prolonged wakefulness alters neuronal responsiveness to local electrical stimulation of the neocortex in awake rats. *J. Sleep Res.* **22**, 239–250 (2013).
 106. Sarasso, S. *et al.* Hippocampal sleep spindles preceding neocortical sleep onset in humans. *Neuroimage* **86**, 425–432 (2014).
 107. Muto, V. *et al.* Local modulation of human brain responses by circadian rhythmicity and sleep debt. *Science (80-)*. **353**, 687–690 (2016).
 108. Magnin, M. *et al.* Thalamic deactivation at sleep onset precedes that of the cerebral cortex in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **107**, 3829–3833 (2010).
 109. Marzano, C. *et al.* How we fall asleep: Regional and temporal differences in electroencephalographic synchronization at sleep onset. *Sleep Med.* **14**, 1112–1122 (2013).
 110. De Gennaro, L., Ferrara, M., Curcio, G. & Cristiani, R. Antero-posterior EEG changes during the wakefulness-sleep transition. *Clin. Neurophysiol.* **112**, 1901–1911 (2001).
 111. Strauss, M., Sitt, J. D., Naccache, L. & Raimondo, F. Predicting the loss of responsiveness when falling asleep in humans. *Neuroimage* **251**, (2022).
 112. Balkin, T. J. *et al.* The process of awakening: A PET study of regional brain activity patterns mediating the re-establishment of alertness and consciousness. *Brain* **125**, 2308–2319 (2002).
 113. Vyazovskiy, V. V. *et al.* The dynamics of cortical neuronal activity in the first minutes after spontaneous awakening in rats and mice. *Sleep* **37**, 1337–1347 (2014).
 114. Ferrara, M. *et al.* The electroencephalographic substratum of the awakening. *Behav. Brain Res.* **167**, 237–244 (2006).
 115. Bastuji, H., Perrin, F. & Garcia-Larrea, L. Event-related potentials during forced awakening: A tool for the study of acute sleep inertia. *J. Sleep Res.* **12**, 189–206 (2003).
 116. Marzano, C., Ferrara, M., Moroni, F. & De Gennaro, L. Electroencephalographic sleep inertia of the awakening brain. *Neuroscience* **176**, 308–317 (2011).
 117. Vallat, R., Meunier, D., Nicolas, A. & Ruby, P. Hard to wake up? The cerebral correlates of sleep inertia assessed using combined behavioral, EEG and fMRI measures. *Neuroimage* **184**, 266–278 (2019).
 118. Trotti, L. M. Waking up is the hardest thing I do all day: Sleep inertia and sleep drunkenness. *Sleep Med. Rev.* **35**, 76–84 (2017).
 119. Kleitman, N. *Sleep and wakefulness*. (University of Chicago Press, 1987).
 120. James, W., Burkhardt, F., Bowers, F. & Skrupskelis, I. K. *The principles of psychology*. **1**, (Macmillan London, 1890).
 121. Mullington, J. M. *et al.* Panel discussion: Current status of measuring sleepiness. *J. Clin. Sleep Med.* **7**, 5–8 (2011).
 122. Cluydts, R., De Valck, E., Verstraeten, E. & Theys, P. Daytime sleepiness and its evaluation. *Sleep Med. Rev.* **6**, 83–96 (2002).
 123. Dement, W. C. & Mitler, M. M. It's time to wake up to the importance of sleep disorders. *Jama* **269**, 1548–1550 (1993).
 124. Dauvilliers, Y., Lopez, R. & Lecendreux, M. French consensus. Hypersomnolence: Evaluation and diagnosis. *Rev. Neurol. (Paris)*. **173**, 19–24 (2017).
 125. Wise, M. S. Objective measures of sleepiness and wakefulness: Application to the real world? *J. Clin. Neurophysiol.* **23**, 39–49 (2006).
 126. Arand, D. *et al.* The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep* **28**, 123–144 (2005).
 127. Guilleminault, C. & Brooks, S. N. Excessive daytime sleepiness a challenge for the practising neurologist. *Brain* **124**, 1482–1491 (2001).
 128. Dinges, D. F. An overview of sleepiness and accidents. *J. Sleep Res.* **4**, 4–14 (1995).
 129. Bioulac, S. *et al.* Risk of motor vehicle accidents related to sleepiness at the wheel: A systematic review and meta-analysis. *Sleep* **40**, (2017).
 130. Leger, D. The cost of sleep-related accidents: A report for the National Commission on Sleep Disorders Research. *Sleep* **17**, 84–93 (1994).

131. Drake, C. *et al.* The pediatric daytime sleepiness scale (PDSS): Sleep habits and school outcomes in middle-school children. *Sleep* **26**, 455–458 (2003).
132. Léger, D., Paquereau, J., Adrien, J., Philip, P. & Metlaine, A. La somnolence au quotidien en France: facteurs associés et conséquences. Enquête de l'Institut national du sommeil et de la vigilance (INSV-MGEN 2011). *Bull. épidémiologique Hebd.* 518–521 (2012).
133. Ohayon, M. M. From wakefulness to excessive sleepiness: What we know and still need to know. *Sleep Med. Rev.* **12**, 129–141 (2008).
134. Carrot, B. & Lecendreux, M. Évaluation D'Une Somnolence Diurne Excessive En Psychopathologie De L'Enfant Et De L'Adolescent. *Arch. Pediatr.* **18**, 891–901 (2011).
135. Johns, M. Rethinking the assessment of sleepiness. *Sleep Med. Rev.* **2**, 3–15 (1998).
136. Akerstedt, T. & Folkard, S. Validation of the S and C components of the three-process model of alertness regulation. *Sleep* **18**, 1–6 (1995).
137. Åkerstedt, T., Folkard, S. & Portin, C. Predictions from the Three-Process Model of Alertness. *Aviat. Sp. Environ. Med.* **75**, 2015–2021 (2004).
138. Wyatt, J. K., Ritz-De Cecco, A., Czeisler, C. A. & Dijk, D. J. Circadian temperature and melatonin rhythms, sleep, and neurobehavioral function in humans living on a 20-h day. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* **277**, (1999).
139. Jewett, M. E. & Kronauer, R. E. Interactive mathematical models of subjective alertness and cognitive throughput in humans. *J. Biol. Rhythms* **14**, 588–597 (1999).
140. Achermann, P. & Borbély, A. A. Simulation of daytime vigilance by the additive interaction of a homeostatic and a circadian process. *Biol. Cybern.* **71**, 115–121 (1994).
141. Dijk, D. J., Duffy, J. F. & Czeisler, C. A. Circadian and sleep/wake dependent aspects of subjective alertness and cognitive performance. *J. Sleep Res.* **1**, 112–117 (1992).
142. Cajochen, C., Khalsa, S. B. S., Wyatt, J. K., Czeisler, C. A. & Dijk, D. J. EEG and ocular correlates of circadian melatonin phase and human performance decrements during sleep loss. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* **277**, (1999).
143. Folkard, S., Macdonald, I., Tucker, P., Åkerstedt, T. & Spencer, M. B. Beyond the Three-Process Model of Alertness: Estimating Phase, Time on Shift, and Successive Night Effects. *J. Biol. Rhythms* **14**, 579–589 (1999).
144. Chapotot, F., Jouny, C., Muzet, A., Buguet, A. & Brandenberger, G. High frequency waking EEG: Reflection of a slow ultradian rhythm in daytime arousal. *Neuroreport* **11**, 2223–2227 (2000).
145. De Valck, E. & Cluydts, R. Sleepiness as a state-trait phenomenon, comprising both a sleep drive and a wake drive. *Med. Hypotheses* **60**, 509–512 (2003).
146. Van Dongen, H. P. A., Baynard, M. D., Maislin, G. & Dinges, D. F. Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: Evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep* **27**, 423–433 (2004).
147. Carskadon, M. A. & Dement, W. C. Nocturnal determinants of daytime sleepiness. *Sleep* **5**, (1982).
148. Bonnet, M. H. ACNS clinical controversy: MSLT and MWT have limited clinical utility. *J. Clin. Neurophysiol.* **23**, 50–58 (2006).
149. Aeschbach, D. *et al.* Evidence from the waking electroencephalogram that short sleepers live under higher homeostatic sleep pressure than long sleepers. *Neuroscience* **102**, 493–502 (2001).
150. Rupp, T. L., Wesensten, N. J. & Balkin, T. J. Trait-like vulnerability to total and partial sleep loss. *Sleep* **35**, 1163–1172 (2012).
151. Lo, J. C. *et al.* Effects of Partial and Acute Total Sleep Deprivation on Performance across Cognitive Domains, Individuals and Circadian Phase. *PLoS One* **7**, (2012).
152. Kuna, S. T. *et al.* Heritability of performance deficit accumulation during acute sleep deprivation in twins. *Sleep* **35**, 1223–1233 (2012).
153. Gaggioni, G., Maquet, P., Schmidt, C., Dijk, D. J. & Vandewalle, G. Neuroimaging, cognition, light and circadian rhythms. *Front. Syst. Neurosci.* **8**, 1–12 (2014).
154. Bachmann, V. *et al.* Functional ADA polymorphism increases sleep depth and reduces vigilant attention in humans. *Cereb. Cortex* **22**, 962–970 (2012).
155. Rétey, J. V. *et al.* Adenosinergic mechanisms contribute to individual differences in sleep deprivation-induced changes in neurobehavioral function and brain rhythmic activity. *J. Neurosci.* **26**, 10472–10479 (2006).
156. Satterfield, B. C., Wisor, J. P., Field, S. A., Schmidt, M. A. & Van Dongen, H. P. A. TNF α G308A polymorphism is associated with resilience to sleep deprivation-induced psychomotor vigilance performance impairment in healthy young adults. *Brain. Behav. Immun.* **47**, 66–74 (2015).
157. Holst, S. C. *et al.* Functional Polymorphisms in Dopaminergic Genes Modulate Neurobehavioral and Neurophysiological Consequences of Sleep Deprivation. *Sci. Rep.* **7**, 1–11 (2017).
158. Van Dongen, H. P. A., Maislin, G., Mullington, J. M. & Dinges, D. F. Erratum: The cumulative cost of additional wakefulness: Dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation (*Sleep* (March 2003) **26**, 2 (117-126)). *Sleep* **27**, 600 (2004).

159. Santamaria, J. & Chiappa, K. H. The EEG of drowsiness in normal adults. *Journal of Clinical Neurophysiology* **4**, 327–382 (1987).
160. Maric, A. *et al.* Insufficient sleep: Enhanced risk-seeking relates to low local sleep intensity. *Ann. Neurol.* **82**, 409–418 (2017).
161. Basner, M., Rao, H., Goel, N. & Dinges, D. F. Sleep deprivation and neurobehavioral dynamics. *Curr. Opin. Neurobiol.* **23**, 854–863 (2013).
162. Blatter, K. & Cajochen, C. Circadian rhythms in cognitive performance: Methodological constraints, protocols, theoretical underpinnings. *Physiol. Behav.* **90**, 196–208 (2007).
163. Des Champs de Boishebert, L. *et al.* Microsleep versus Sleep Onset Latency during Maintenance Wakefulness Tests: Which One Is the Best Marker of Sleepiness? *Clocks & Sleep* **3**, 259–273 (2021).
164. Lim, J. & Dinges, D. F. Sleep deprivation and vigilant attention. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1129**, 305–322 (2008).
165. Killgore, W. D. S. *Effects of sleep deprivation on cognition. Progress in Brain Research* **185**, (Elsevier B.V., 2010).
166. Rosekind, M. R. Underestimating the societal costs of impaired alertness: Safety, health and productivity risks. *Sleep Med.* **6**, 25–29 (2005).
167. Rajaratnam, S. M. & Arendt, J. Time-of-day influences. *Lancet* **358**, 999–1005 (2001).
168. Hanlon, E. C. & Van Cauter, E. Quantification of sleep behavior and of its impact on the cross-talk between the brain and peripheral metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108**, 15609–15616 (2011).
169. Spiegel, K., Leproult, R. & Van Cauter, E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* **354**, 1435–1439 (1999).
170. Garbarino, S., Lanteri, P., Durando, P., Magnavita, N. & Sannita, W. G. Co-morbidity, mortality, quality of life and the healthcare/welfare/social costs of disordered sleep: A rapid review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **13**, (2016).
171. Barger, L. K. *et al.* Extended Work Shifts and the Risk of Motor Vehicle Crashes among Interns. *N. Engl. J. Med.* **352**, 125–134 (2005).
172. Lockley, S. W. *et al.* Effect of Reducing Interns' Weekly Work Hours on Sleep and Attentional Failures. *N. Engl. J. Med.* **351**, 1829–1837 (2004).
173. Arnedt, J. T., Owens, J., Crouch, M., Stahl, J. & Carskadon, M. A. Neurobehavioral performance of residents after heavy night call vs after alcohol ingestion. *Obstet. Gynecol. Surv.* **61**, 17–19 (2006).
174. Patterson, P. D. *et al.* Association between poor sleep, fatigue, and safety outcomes in emergency medical services providers. *Prehospital Emerg. Care* **16**, 86–97 (2012).
175. Ohayon, M. M., Lemoine, P., Arnaud-Briant, V. & Dreyfus, M. Prevalence and consequences of sleep disorders in a shift worker population. *J. Psychosom. Res.* **53**, 577–583 (2002).
176. Nakata, A. *et al.* Sleep-related risk of occupational injuries in Japanese small and medium-scale enterprises. *Ind. Health* **43**, 89–97 (2005).
177. Lieberman, H. R. *et al.* Severe decrements in cognition function and mood induced by sleep loss, heat, dehydration, and undernutrition during simulated combat. *Biol. Psychiatry* **57**, 422–429 (2005).
178. Petrie, K. J., Powell, D. & Broadbent, E. Fatigue self-management strategies and reported fatigue in international pilots. *Ergonomics* **47**, 461–468 (2004).
179. Torsvall, L. & Åkerstedt, T. Sleepiness on the job: continuously measured EEG changes in train drivers. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **66**, 502–511 (1987).
180. Pajcin, M. *et al.* Effects of strategic early-morning caffeine gum administration on association between salivary alpha-amylase and neurobehavioural performance during 50 h of sleep deprivation. *Accid. Anal. Prev.* **126**, 160–172 (2019).
181. Åkerstedt, T., Peters, B., Anund, A. & Kecklund, G. Impaired alertness and performance driving home from the night shift: A driving simulator study. *J. Sleep Res.* **14**, 17–20 (2005).
182. Philip, P. & Åkerstedt, T. Transport and industrial safety, how are they affected by sleepiness and sleep restriction? *Sleep Med. Rev.* **10**, 347–356 (2006).
183. Léger, D. & Ement, P. Somnolence et risque accidentel. *Press. Medicale* **44**, 1022–1028 (2015).
184. Seugnet, L., Boero, J., Gottschalk, L., Duntley, S. P. & Shaw, P. J. Identification of a biomarker for sleep drive in flies and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103**, 19913–19918 (2006).
185. Jones, C. B., Dorrian, J. & Rajaratnam, S. M. W. Fatigue and the criminal law. *Ind. Health* **43**, 63–70 (2005).
186. Kyriacou, C. P. & Hastings, M. H. Circadian clocks: genes, sleep, and cognition. *Trends Cogn. Sci.* **14**, 259–267 (2010).
187. Ly, J. Q. M. *et al.* Circadian regulation of human cortical excitability. *Nat. Commun.* **7**, (2016).
188. Mitler, M. M. *et al.* Catastrophes, Sleep, and Public Policy: Consensus Report. *Sleep* **11**, 100–109 (1988).
189. Folkard, S. Black times: Temporal determinants of transport safety. *Accid. Anal. Prev.* **29**, 417–430

- (1997).
190. Strogatz, S. H., Kronauer, R. E. & Czeisler, C. A. Circadian pacemaker interferes with sleep onset at specific times each day: Role in insomnia. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* **253**, (1987).
 191. Shekleton, J. A. *et al.* Improved neurobehavioral performance during the wake maintenance zone. *J. Clin. Sleep Med.* **9**, 353–362 (2013).
 192. Dawson, D. & Reid, K. Fatigue, alcohol and performance impairment. *Nature* **388**, 235–235 (1997).
 193. Lim, J. & Dinges, D. F. A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. *Psychol. Bull.* **136**, 375–389 (2010).
 194. Krause, A. J. *et al.* The sleep-deprived human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* **18**, 404–418 (2017).
 195. Lo, J. C., Ong, J. L., Leong, R. L. F., Gooley, J. J. & Chee, M. W. L. Cognitive performance, sleepiness, and mood in partially sleep deprived adolescents: The need for sleep Study. *Sleep* **39**, 687–698 (2016).
 196. Doran, S. M., Van Dongen, H. P. & Dinges, D. F. Sustained attention performance during sleep deprivation: evidence of state instability. *Arch. Ital. Biol.* **139**, 253–67 (2001).
 197. Hudson, A. N., Van Dongen, H. P. A. & Honn, K. A. Sleep deprivation, vigilant attention, and brain function: a review. *Neuropsychopharmacology* **45**, 21–30 (2020).
 198. Makeig, S., Jung, T. P. & Sejnowski, T. J. Awareness during drowsiness: Dynamics and electrophysiological correlates. *Can. J. Exp. Psychol.* **54**, 266–273 (2000).
 199. Goupil, L. & Bekinschtein, T. A. Cognitive processing during the transition to sleep. *Arch. Ital. Biol.* **150**, 140–154 (2012).
 200. Horowitz, T. S., Cade, B. E., Wolfe, J. M. & Czeisler, C. A. Searching Night and Day: A Dissociation of Effects of Circadian Phase and Time Awake on Visual Selective Attention and Vigilance. *Psychol. Sci.* **14**, 549–557 (2003).
 201. Smallwood, J. & Schooler, J. W. The science of mind wandering: Empirically navigating the stream of consciousness. *Annu. Rev. Psychol.* **66**, 487–518 (2015).
 202. Ward, A. F. & Wegner, D. M. Mind-blanking: When the mind goes away. *Front. Psychol.* **4**, 1–15 (2013).
 203. Madiouni, C., Lopez, R., Gély-Nargeot, M. C., Lebrun, C. & Bayard, S. Mind-wandering and sleepiness in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* **287**, (2020).
 204. Poh, J. H., Chong, P. L. H. & Chee, M. W. L. Sleepless night, restless mind: Effects of sleep deprivation on mind wandering. *J. Exp. Psychol. Gen.* **145**, 1312–1318 (2016).
 205. Andrillon, T., Burns, A., Mackay, T., Windt, J. & Tsuchiya, N. Predicting lapses of attention with sleep-like slow waves. *Nat. Commun.* **12**, (2021).
 206. Andrillon, T. *et al.* Does the Mind Wander When the Brain Takes a Break? Local Sleep in Wakefulness, Attentional Lapses and Mind-Wandering. *Front. Neurosci.* **13**, 1–10 (2019).
 207. Peiris, M. T. R., Jones, R. D., Davidson, P. R., Carroll, G. J. & Bones, P. J. Frequent lapses of responsiveness during an extended visuomotor tracking task in non-sleep-deprived subjects. *J. Sleep Res.* **15**, 291–300 (2006).
 208. Chee, M. W. L. *et al.* Lapsing during sleep deprivation is associated with distributed changes in brain activation. *J. Neurosci.* **28**, 5519–5528 (2008).
 209. Weissman, D. H., Roberts, K. C., Visscher, K. M. & Woldorff, M. G. The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat. Neurosci.* **9**, 971–978 (2006).
 210. Thiffault, P. & Bergeron, J. Monotony of road environment and driver fatigue: A simulator study. *Accid. Anal. Prev.* **35**, 381–391 (2003).
 211. Balkin, T. J. *et al.* Comparative utility of instruments for monitoring sleepiness-related performance decrements in the operational environment. *J. Sleep Res.* **13**, 219–227 (2004).
 212. Chee, M. W. L. & Tan, J. C. Lapsing when sleep deprived: Neural activation characteristics of resistant and vulnerable individuals. *Neuroimage* **51**, 835–843 (2010).
 213. Tomasi, D. *et al.* Impairment of attentional networks after 1 night of sleep deprivation. *Cereb. Cortex* **19**, 233–240 (2009).
 214. Poudel, G. R., Innes, C. R. H., Bones, P. J., Watts, R. & Jones, R. D. Losing the struggle to stay awake: Divergent thalamic and cortical activity during microsleeps. *Hum. Brain Mapp.* **35**, 257–269 (2014).
 215. Raichle, M. E. *et al.* A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **98**, 676–682 (2001).
 216. Drummond, S. P. A. *et al.* The neural basis of the psychomotor vigilance task. *Sleep* **28**, 1059–1068 (2005).
 217. Ward, A. M. *et al.* Daytime sleepiness is associated with decreased default mode network connectivity in both young and cognitively intact elderly subjects. *Sleep* **36**, 1609–1615 (2013).
 218. De Havas, J. A., Parimal, S., Soon, C. S. & Chee, M. W. L. Sleep deprivation reduces default mode network connectivity and anti-correlation during rest and task performance. *Neuroimage* **59**, 1745–1751 (2012).

219. Yeo, B. T. T., Tandi, J. & Chee, M. W. L. Functional connectivity during rested wakefulness predicts vulnerability to sleep deprivation. *Neuroimage* **111**, 147–158 (2015).
220. Sämann, P. G. *et al.* Increased sleep pressure reduces resting state functional connectivity. *Magn. Reson. Mater. Physics, Biol. Med.* **23**, 375–389 (2010).
221. Kaufmann, T. *et al.* The brain functional connectome is robustly altered by lack of sleep. *Neuroimage* **127**, 324–332 (2016).
222. Jouvet, M. La somnolence. Modules experimentaux. *Neurophysiol. Clin.* **23**, 291–303 (1993).
223. Tanaka, H., Hayashi, M. & Hori, T. Topographical characteristics and principal component structure of the hypnagogic EEG. *Sleep* **20**, 523–534 (1997).
224. Hori, T., Hayashi, M. & Morikawa, T. Topographical EEG changes and the hypnagogic experience. (1994).
225. Nittono, H., Momose, D. & Hori, T. The vanishing point of the mismatch negativity at sleep onset. *Clin. Neurophysiol.* **112**, 732–739 (2001).
226. Ogilvie, R. D., Wilkinson, R. T. & Allison, S. The detection of sleep onset: Behavioral, physiological, and subjective convergence. *Sleep* **12**, 458–474 (1989).
227. Jagannathan, S. R. *et al.* Tracking wakefulness as it fades: Micro-measures of alertness. *Neuroimage* **176**, 138–151 (2018).
228. Strijkstra, A. M., Beersma, D. G. M., Dramer, B., Halbesma, N. & Daan, S. Subjective sleepiness correlates negatively with global alpha (8-12 Hz) and positively with central frontal theta (4-8 Hz) frequencies in the human resting awake electroencephalogram. *Neurosci. Lett.* **340**, 17–20 (2003).
229. Comsa, I. M., Bekinschtein, T. A. & Chennu, S. Transient Topographical Dynamics of the Electroencephalogram Predict Brain Connectivity and Behavioural Responsiveness During Drowsiness. *Brain Topogr.* **32**, 315–331 (2019).
230. Vyazovskiy, V. V. & Tobler, I. Theta activity in the waking EEG is a marker of sleep propensity in the rat. *Brain Res.* **1050**, 64–71 (2005).
231. Bernardi, G. *et al.* Neural and behavioral correlates of extended training during sleep deprivation in humans: Evidence for local, task-specific effects. *J. Neurosci.* **35**, 4487–4500 (2015).
232. Gorgoni, M. *et al.* Topographic electroencephalogram changes associated with psychomotor vigilance task performance after sleep deprivation. *Sleep Med.* **15**, 1132–1139 (2014).
233. Cajochen, C., Brunner, D. P., Krauchi, K., Graw, P. & Wirz-Justice, A. Power density in theta/alpha frequencies of the waking EEG progressively increases during sustained wakefulness. *Sleep* **18**, 890–894 (1995).
234. Aeschbach, D. *et al.* Dynamics of the human EEG during prolonged wakefulness: Evidence for frequency-specific circadian and homeostatic influences. *Neurosci. Lett.* **239**, 121–124 (1997).
235. De Gennaro, L. *et al.* Neurophysiological correlates of sleepiness: A combined TMS and EEG study. *Neuroimage* **36**, 1277–1287 (2007).
236. Fattinger, S., Kurth, S., Ringli, M., Jenni, O. G. & Huber, R. Theta waves in children's waking electroencephalogram resemble local aspects of sleep during wakefulness. *Sci. Rep.* **7**, 1–10 (2017).
237. Cajochen, C., Wyatt, J. K., Czeisler, C. A. & Dijk, D. J. Separation of circadian and wake duration-dependent modulation of EEG activation during wakefulness. *Neuroscience* **114**, 1047–1060 (2002).
238. Åkerstedt, T. & Gillberg, M. Subjective and Objective Sleepiness in the Active Individual. *Int. J. Neurosci.* **52**, 29–37 (1990).
239. Tinguely, G., Finelli, L. A., Landolt, H. P., Borbély, A. A. & Achermann, P. Functional eeg topography in sleep and waking: State-dependent and state-independent features. *Neuroimage* **32**, 283–292 (2006).
240. Nir, Y. *et al.* Selective neuronal lapses precede human cognitive lapses following sleep deprivation. *Nat. Med.* **23**, 1474–1480 (2017).
241. Massimini, M. *et al.* Neuroscience: Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science (80-.)*. **309**, 2228–2232 (2005).
242. Leproult, R. *et al.* Individual differences in subjective and objective alertness during sleep deprivation are stable and unrelated. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* **284**, 280–290 (2003).
243. Kaida, K. *et al.* Validation of the Karolinska sleepiness scale against performance and EEG variables. *Clin. Neurophysiol.* **117**, 1574–1581 (2006).
244. Putilov, A. A. & Donskaya, O. G. Construction and validation of the EEG analogues of the Karolinska sleepiness scale based on the Karolinska drowsiness test. *Clin. Neurophysiol.* **124**, 1346–1352 (2013).
245. Tirunahari, V. L., Zaidi, S. A., Sharma, R., Skurnick, J. & Ashtyani, H. Microsleep and sleepiness: a comparison of multiple sleep latency test and scoring of microsleep as a diagnostic test for excessive daytime sleepiness. *Sleep Med.* **4**, 63–67 (2003).

246. Harrison, Y. & Horne, J. A. Occurrence of 'microsleeps' during daytime sleep onset in normal subjects. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **98**, 411–416 (1996).
247. Hertig-Godeschalk, A. *et al.* Microsleep episodes in the borderland between wakefulness and sleep. *Sleep* **43**, 1–11 (2020).
248. Skorucak, J., Hertig-Godeschalk, A., Achermann, P., Mathis, J. & Schreier, D. R. Automatically Detected Microsleep Episodes in the Fitness-to-Drive Assessment. *Front. Neurosci.* **14**, 1–12 (2020).
249. Blaivas, A. J., Patel, R., Hom, D., Antigua, K. & Ashtyani, H. Quantifying microsleep to help assess subjective sleepiness. *Sleep Med.* **8**, 156–159 (2007).
250. Poudel, G. R., Innes, C. R. H. & Jones, R. D. Temporal evolution of neural activity and connectivity during microsleeps when rested and following sleep restriction. *Neuroimage* **174**, 263–273 (2018).
251. Innes, C. R. H., Poudel, G. R. & Jones, R. D. Efficient and regular patterns of nighttime sleep are related to increased vulnerability to microsleeps following a single night of sleep restriction. *Chronobiol. Int.* **30**, 1187–1196 (2013).
252. Buckley, R. J., Helton, W. S., Innes, C. R. H., Dalrymple-Alford, J. C. & Jones, R. D. Attention lapses and behavioural microsleeps during tracking, psychomotor vigilance, and dual tasks. *Conscious. Cogn.* **45**, 174–183 (2016).
253. Moller, H. J., Kayumov, L., Bulmash, E. L., Nhan, J. & Shapiro, C. M. Simulator performance, microsleep episodes, and subjective sleepiness: normative data using convergent methodologies to assess driver drowsiness. *J. Psychosom. Res.* **61**, 335–342 (2006).
254. Boyle, L. N., Tippin, J., Paul, A. & Rizzo, M. Driver performance in the moments surrounding a microsleep. *Transp. Res. Part F Traffic Psychol. Behav.* **11**, 126–136 (2008).
255. Ong, J. L. *et al.* Co-activated yet disconnected-Neural correlates of eye closures when trying to stay awake. *Neuroimage* **118**, 553–562 (2015).
256. Wang, C., Ong, J. L., Patanaik, A., Zhou, J. & Chee, M. W. L. Spontaneous eyelid closures link vigilance fluctuation with fMRI dynamic connectivity states. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **113**, 9653–9658 (2016).
257. Plazzi, G. Dante's description of narcolepsy. *Sleep Med.* **14**, 1221–1223 (2013).
258. Gelineau, J. De la narcolepsie. *Gaz hôpitaux* **53**, 626–628 (1880).
259. Westphal, C. Eigtumliche mit Einschlafen verbundene Anfälle. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* **7**, 631–635 (1877).
260. Fischer, F. Epileptoide schlafzustände. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* **8**, 200–203 (1878).
261. Löwenfeld, L. Ueber narkolepsie. *Münch Med Wochenschr* **49**, 1041–1045 (1902).
262. Bassetti, C. L. A. *et al.* Narcolepsy — clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Neurol.* **15**, 519–539 (2019).
263. Naumann, A. & Daum, I. Narcolepsy: Pathophysiology and neuropsychological changes. *Behav. Neurol.* **14**, 89–98 (2003).
264. Franco, P. *et al.* L'enfant et l'adolescent hypersomniaque : Diagnostic et prise en charge. *Med. Ther. Pédiatr.* **16**, 70–80 (2013).
265. Dauvilliers, Y. & Arnulf, I. Narcolepsie avec cataplexie. *Rev. Neurol. (Paris)*. **164**, 634–645 (2008).
266. Naumann, A., Bellebaum, C. & Daum, I. Cognitive deficits in narcolepsy. *J. Sleep Res.* **15**, 329–338 (2006).
267. Zamarian, L. *et al.* Subjective deficits of attention, cognition and depression in patients with narcolepsy. *Sleep Med.* **16**, 45–51 (2015).
268. Bayard, S., Croisier Langenier, M., Cochen De Cock, V., Scholz, S. & Dauvilliers, Y. Executive control of attention in narcolepsy. *PLoS One* **7**, 1–8 (2012).
269. Yoon, S. M., Joo, E. Y., Kim, J. Y., Hwang, K. J. & Hong, S. B. Is high IQ protective against cognitive dysfunction in narcoleptic patients? *J. Clin. Neurol.* **9**, 118–124 (2013).
270. Hood, B. & Bruck, D. Sleepiness and performance in narcolepsy. *J. Sleep Res.* **5**, 128–134 (1996).
271. Ha, K. S., Yoo, H. K., Lyoo, I. K. & Jeong, D. U. Computerized assessment of cognitive impairment in narcoleptic patients. *Acta Neurol. Scand.* **116**, 312–316 (2007).
272. Ramm, M. *et al.* Disease-specific attention impairment in disorders of chronic excessive daytime sleepiness. *Sleep Med.* **53**, 133–140 (2019).
273. Filardi, M. *et al.* *Cognitive dysfunction in central disorders of hypersomnolence: A systematic review.* *Sleep Medicine Reviews* **59**, (Elsevier Ltd, 2021).
274. Blackwell, J. E., Alamar, H. A., Weighall, A. R., Kellar, I. & Nash, H. M. A systematic review of cognitive function and psychosocial well-being in school-age children with narcolepsy. *Sleep Med. Rev.* **34**, 82–93 (2017).
275. Kornum, B. R. *et al.* Narcolepsy. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **3**, (2017).
276. Zhang, M. *et al.* Characterization of rapid weight gain phenotype in children with narcolepsy. 1–13 (2022). doi:10.1111/cns.13811
277. Poli, F. *et al.* High Prevalence of Precocious Puberty and Obesity in Childhood Narcolepsy with

- Cataplexy. *Sleep* **36**, 175–181 (2013).
278. Ohayon, M. M., Priest, R. G., Zully, J., Smirne, S. & Paiva, T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* **58**, 1826–1833 (2002).
279. Pizza, F. *et al.* Primary progressive narcolepsy type 1: the other side of the coin. *Neurology* **83**, 2189–2190 (2014).
280. Zhang, M. *et al.* Narcolepsy with cataplexy: does age at diagnosis change the clinical picture? *CNS Neurosci. Ther.* (2020).
281. Nevsimalova, S., Buskova, J., Kemlink, D., Sonka, K. & Skibova, J. Does age at the onset of narcolepsy influence the course and severity of the disease? *Sleep Med.* **10**, 967–972 (2009).
282. Inocente, C. O. *et al.* Quality of Life in Children with Narcolepsy. *CNS Neurosci. Ther.* **20**, 763–771 (2014).
283. Stores, G., Montgomery, P. & Wiggs, L. The psychosocial problems of children with narcolepsy and those with excessive daytime sleepiness of uncertain origin. *Pediatrics* **118**, (2006).
284. Peyron, C. *et al.* A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat. Med.* **6**, 991–997 (2000).
285. Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., Lammers, G. J. & Mignot, E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* **355**, 39–40 (2000).
286. Thannickal, T. C. *et al.* Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* **27**, 469–474 (2000).
287. Thannickal, T. C., Nienhuis, R. & Siegel, J. M. Localized loss of hypocretin (orexin) cells in narcolepsy without cataplexy. *Sleep* **32**, 993–998 (2009).
288. Gerashchenko, D. *et al.* Relationship between CSF hypocretin levels and hypocretin neuronal loss. *Exp. Neurol.* **184**, 1010–1016 (2003).
289. Seifinejad, A. *et al.* Narcolepsy with cataplexy is caused by epigenetic silencing of hypocretin neurons. *Biorxiv [Preprint]* (2021). doi:10.1101/2021.09.21.461046
290. Valko, P. O. *et al.* Increase of histaminergic tuberomammillary neurons in narcolepsy. *Ann. Neurol.* **74**, 794–804 (2013).
291. Dauvilliers, Y. *et al.* Normal Cerebrospinal Fluid Histamine and tele-Methylhistamine Levels in Hypersomnia Conditions. *Sleep* **35**, 1359–1366 (2012).
292. Croyal, M. *et al.* Histamine and tele-methylhistamine quantification in cerebrospinal fluid from narcoleptic subjects by liquid chromatography tandem mass spectrometry with precolumn derivatization. *Anal. Biochem.* **409**, 28–36 (2011).
293. Franco, P. *et al.* Impaired histaminergic neurotransmission in children with narcolepsy type 1. *CNS Neurosci. Ther.* **25**, 386–395 (2019).
294. Hallmayer, J. *et al.* Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat. Genet.* **41**, 708–711 (2009).
295. Cvetkovic-Lopes, V. *et al.* Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J. Clin. Invest.* **120**, 713–719 (2010).
296. Nevšimalová, S., Mignot, E., Šonka, K. & Arrigoni, J. L. Familial aspects of narcolepsy-cataplexy in the Czech Republic. *Sleep* **20**, 1021–1026 (1997).
297. Ohayon, M. M. & Okun, M. L. Occurrence of sleep disorders in the families of narcoleptic patients. *Neurology* **67**, 703–705 (2006).
298. Mignot, E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* **50**, S16–S22 (1998).
299. Tafti, M. *et al.* DQB1 Locus alone explains most of the risk and protection in narcolepsy with cataplexy in Europe. *Sleep* **37**, 19–25 (2014).
300. Mignot, E., Hayduk, R., Black, J., Grumet, F. C. & Guilleminault, C. HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep* **20**, 1012–1020 (1997).
301. Mignot, E., Young, T., Lin, L., Finn, L. & Palta, M. Reduction of REM sleep latency associated with HLA-DQB1*0602 in normal adults. *Lancet* **351**, 727 (1998).
302. Aran, A. *et al.* Elevated Anti-Streptococcal Antibodies in Patients with Recent Narcolepsy Onset. *Sleep* **32**, 979–983 (2009).
303. Han, F. *et al.* Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in china. *Ann. Neurol.* **70**, 410–417 (2011).
304. Han, F., Lin, L., Li, J., Dong, X. S. & Mignot, E. Decreased incidence of childhood narcolepsy 2 years after the 2009 H1N1 winter flu pandemic. *Ann. Neurol.* **73**, 560 (2013).
305. Wu, H. *et al.* Symptoms and occurrences of narcolepsy: A retrospective study of 162 patients during a 10-year period in Eastern China. *Sleep Med.* **15**, 607–613 (2014).
306. Sarkanen, T. O., Alakuijala, A. P. E., Dauvilliers, Y. A. & Partinen, M. M. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* **38**, 177–186 (2018).
307. Dauvilliers, Y. *et al.* Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain* **136**, 2486–2496 (2013).

308. Partinen, M. *et al.* Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS One* **7**, (2012).
309. Szakacs, A., Darin, N. & Hallbook, T. Increased childhood incidence of narcolepsy in western Sweden after H1N1 influenza vaccination. *Neurology* **80**, 1315–1321 (2013).
310. Zhang, Z. *et al.* New 2013 incidence peak in childhood narcolepsy: more than vaccination? *Sleep* **44**, 1–10 (2021).
311. Latorre, D. *et al.* T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons. *Nature* **562**, 63–68 (2018).
312. Cogswell, A. C. *et al.* Children with Narcolepsy type 1 have increased T-cell responses to orexins. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **6**, 2566–2572 (2019).
313. Luo, G. *et al.* Autoimmunity to hypocretin and molecular mimicry to flu in type 1 narcolepsy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **115**, E12323–E12332 (2018).
314. Pedersen, N. W. *et al.* CD8 + T cells from patients with narcolepsy and healthy controls recognize hypocretin neuron-specific antigens. *Nat. Commun.* **10**, (2019).
315. Jiang, W. *et al.* In vivo clonal expansion and phenotypes of hypocretin-specific CD4+ T cells in narcolepsy patients and controls. *Nat. Commun.* **10**, 1–17 (2019).
316. Bernard-Valnet, R. *et al.* CD8 T cell-mediated killing of orexinergic neurons induces a narcolepsy-like phenotype in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **113**, 10956–10961 (2016).
317. Lammers, G. J. *et al.* Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: A reappraisal by European experts. *Sleep Med. Rev.* **52**, 101306 (2020).
318. American Academy of Sleep Medicine. *The International Classification of Sleep Disorders [ICSD] diagnostic and coding manual. 3rd ed.* (2014).
319. Luca, G. *et al.* Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: A European Narcolepsy Network study. *J. Sleep Res.* **22**, 482–495 (2013).
320. Hoddes, E., Zarcone, V., Smythe, H., Phillips, R. & Dement, W. C. Quantification of Sleepiness: A New Approach. *Psychophysiology* **10**, 431–436 (1973).
321. Herscovitch, J. & Broughton, R. Sensitivity of the Stanford Sleepiness Scale to the effects of cumulative partial sleep deprivation and recovery oversleeping. *Sleep* **4**, 83–92 (1981).
322. Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* **14**, 540–545 (1991).
323. Janssen, K. C., Phillipson, S., O'Connor, J. & Johns, M. W. Validation of the Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents using Rasch analysis. *Sleep Med.* **33**, 30–35 (2017).
324. Snow, A. *et al.* Severe hypersomnolence after pituitary/hypothalamic surgery in adolescents: clinical characteristics and potential mechanisms. *Pediatrics* **110**, (2002).
325. Pizza, F. *et al.* Daytime continuous polysomnography predicts MSLT results in hypersomnias of central origin. *J. Sleep Res.* **22**, 32–40 (2013).
326. Evangelista, E. *et al.* Characteristics associated with hypersomnia and excessive daytime sleepiness identified by extended polysomnography recording. *Sleep* **44**, 1–11 (2021).
327. Carskadon, M. A. *et al.* Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): A standard measure of sleepiness. *Sleep* **9**, 519–524 (1987).
328. Medicine, A. A. of S. *International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual* (American Academy of Sleep Medicine, 2005).
329. Pizza, F. *et al.* Validation of Multiple Sleep Latency Test for the diagnosis of pediatric narcolepsy type 1. *Neurology* **93**, e1034–e1044 (2019).
330. Mütler, M. M., Gujavarty, K. S. & Browman, C. P. Maintenance of wakefulness test: A polysomnographic technique for evaluating treatment efficacy in patients with excessive somnolence. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **53**, 658–661 (1982).
331. Doghramji, K. *et al.* A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT). *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **103**, 554–562 (1997).
332. Littner, M. R. *et al.* Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep* **28**, 113–121 (2005).
333. Peter-Derex, L., Perrin, F., Petitjean, T., Garcia-Larrea, L. & Bastuji, H. Discriminating neurological from psychiatric hypersomnia using the forced awakening test. *Neurophysiol. Clin.* **43**, 171–179 (2013).
334. Stampi, C., Stone, P. & Michimori, A. A new quantitative method for assessing sleepiness: The alpha attenuation test. *Work Stress* **9**, 368–376 (1995).
335. Sander, C., Ulke, C., Böttger, D., Mauche, N. & Olbrich, S. Vigilance Algorithm Leipzig (VIGALL). 1–58 (2017).
336. Rechtschaffen, A. A manual for standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects. *Brain Inf. Serv.* (1968).
337. Olbrich, S. *et al.* EEG-vigilance and BOLD effect during simultaneous EEG/fMRI measurement. *Neuroimage* **45**, 319–332 (2009).
338. Arns, M. & Kenemans, J. L. Neurofeedback in ADHD and insomnia: Vigilance stabilization

- through sleep spindles and circadian networks. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **44**, 183–194 (2014).
339. Sander, C., Arns, M., Olbrich, S. & Hegerl, U. EEG-vigilance and response to stimulants in paediatric patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *Clin. Neurophysiol.* **121**, 1511–1518 (2010).
340. Ulke, C. *et al.* Sleep disturbances and upregulation of brain arousal during daytime in depressed versus non-depressed elderly subjects. *World J. Biol. Psychiatry* **18**, 633–640 (2017).
341. Olbrich, S. *et al.* Objective markers for sleep propensity: Comparison between the Multiple Sleep Latency Test and the Vigilance Algorithm Leipzig. *J. Sleep Res.* **24**, 450–457 (2015).
342. Lowenstein, O. Electronic Pupillography. *AMA. Arch. Ophthalmol.* **59**, 352 (1958).
343. Lowenstein, O. Pupillography. *AMA. Arch. Ophthalmol.* **55**, 565 (1956).
344. Daguet, I., Bouhassira, D. & Gronfier, C. Baseline pupil diameter is not a reliable biomarker of subjective sleepiness. *Front. Neurol.* **10**, (2019).
345. Yüzgeç, Ö., Prsa, M., Zimmermann, R. & Huber, D. Pupil Size Coupling to Cortical States Protects the Stability of Deep Sleep via Parasympathetic Modulation. *Curr. Biol.* **28**, 392–400.e3 (2018).
346. Eggert, T., Sauter, C., Popp, R., Zeitlhofer, J. & Danker-Hopfe, H. The pupillographic sleepiness test in adults: Effect of age, gender, and time of day on pupillometric variables. *Am. J. Hum. Biol.* **24**, 820–828 (2012).
347. Wilhelm, H. The pupil. *Curr. Opin. Neurol.* **21**, 36–42 (2008).
348. Danker-Hopfe, H. *et al.* Time-of-day variations in different measures of sleepiness (MSLT, pupillography, and SSS) and their interrelations. *Psychophysiology* **38**, 828–835 (2001).
349. Dinges, D. F. & Powell, J. W. Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. *Behav. Res. Methods, Instruments, Comput.* **17**, 652–655 (1985).
350. Canisius, S. & Penzel, T. Vigilance monitoring - Review and practical aspects. *Biomed. Tech.* **52**, 77–82 (2007).
351. Basner, M. *et al.* Repeated administration effects on psychomotor vigilance test performance. *Sleep* **41**, (2018).
352. Dinges, D. F. *et al.* Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4–5 hours per night. *Sleep* **20**, 267–277 (1997).
353. Thomann, J., Baumann, C. R., Landolt, H. P. & Werth, E. Psychomotor Vigilance Task demonstrates impaired vigilance in disorders with excessive daytime sleepiness. *J. Clin. Sleep Med.* **10**, 1019–1024 (2014).
354. Trotti, L. M. *et al.* The Psychomotor Vigilance Test as a measure of alertness and sleep inertia in people with central disorders of hypersomnolence. *J. Clin. Sleep Med.* **18**, 1395–1403 (2022).
355. Zhou, X. *et al.* Sleep, wake and phase dependent changes in neurobehavioral function under forced desynchrony. *Sleep* **34**, 931–941 (2011).
356. Grant, D. A., Honn, K. A., Layton, M. E., Riedy, S. M. & Van Dongen, H. P. A. 3-Minute Smartphone-Based and Tablet-Based Psychomotor Vigilance Tests for the Assessment of Reduced Alertness Due To Sleep Deprivation. *Behav. Res. Methods* **49**, 1020–1029 (2017).
357. Basner, M., Mollicone, D. & Dinges, D. F. Validity and sensitivity of a brief psychomotor vigilance test (PVT-B) to total and partial sleep deprivation. *Acta Astronaut.* **69**, 949–959 (2011).
358. McCauley, P. *et al.* A new mathematical model for the homeostatic effects of sleep loss on neurobehavioral performance. *J. Theor. Biol.* **256**, 227–239 (2009).
359. McEwen, B. S. Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: allostasis and allostatic load. *Metabolism.* **55**, 23–26 (2006).
360. Larue, G. S., Rakotonirainy, A. & Pettitt, A. N. Driving performance impairments due to hypovigilance on monotonous roads. *Accid. Anal. Prev.* **43**, 2037–2046 (2011).
361. Pajcin, M. *et al.* Decreased salivary alpha-amylase levels are associated with performance deficits during sleep loss. *Psychoneuroendocrinology* **78**, 131–141 (2017).
362. Peter-Derex, L. *et al.* Observation and interview-based diurnal sleepiness inventory for measurement of sleepiness in patients referred for narcolepsy or idiopathic hypersomnia. *J. Clin. Sleep Med.* **16**, 1507–1515 (2020).
363. Bixler, E. O. *et al.* Excessive daytime sleepiness in a general population sample: The role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 4510–4515 (2005).
364. Schreier, D. R., Roth, C. & Mathis, J. Subjective perception of sleepiness in a driving simulator is different from that in the Maintenance of Wakefulness Test. *Sleep Med.* **16**, 994–998 (2015).
365. Chervin, R. D., Dillon, J. E., Bassetti, C., Ganoczy, D. A. & Pituch, K. J. Symptoms of sleep disorders, inattention, and hyperactivity in children. *Sleep* **20**, 1185–1192 (1997).
366. Sangal, R. B., Sangal, J. M. & Belisle, C. Subjective and Objective Indices of Sleepiness (ESS and MWT) are Not Equally Useful in Patients with Sleep Apnea. *Clin. EEG Neurosci.* **30**, 73–75 (1999).
367. Zhang, M., Thieux, M., Vieux, N., Guyon, A. & Franco, P. Multiple sleep latency test. in *Pediatric*

- Sleep Medicine* 259–270 (Springer, 2021).
368. Mitler, M. M. Nocturnal Polysomnography, Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test in Narcolepsy. in *Narcolepsy and Hypersomnia* 257–268 (CRC Press, 2006).
 369. Quan, S. F. *et al.* Panel discussion: Can there be a biomarker for sleepiness? *J. Clin. Sleep Med.* **7**, 5–8 (2011).
 370. O’Leary, É. D., Howard, S., Hughes, B. M. & James, J. E. Salivary α -amylase reactivity to laboratory social stress with and without acute sleep restriction. *J. Psychophysiol.* **29**, 55–63 (2015).
 371. Mandel, I. D. The diagnostic uses of saliva. *J. Oral Pathol. Med.* **19**, 119–125 (1990).
 372. Proctor, G. B. & Carpenter, G. H. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* **133**, 3–18 (2007).
 373. Takeda, I. *et al.* Understanding the human salivary metabolome. *NMR Biomed.* **22**, 577–584 (2009).
 374. Schumacher, S., Kirschbaum, C., Fydrich, T. & Ströhle, A. Is salivary alpha-amylase an indicator of autonomic nervous system dysregulations in mental disorders?—A review of preliminary findings and the interactions with cortisol. *Psychoneuroendocrinology* **38**, 729–743 (2013).
 375. Rohleder, N. & Nater, U. M. Determinants of salivary α -amylase in humans and methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology* **34**, 469–485 (2009).
 376. Aps, J. K. M. & Martens, L. C. Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci. Int.* **150**, 119–131 (2005).
 377. Bosch, J. A., Ring, C., de Geus, E. J. C., Veerman, E. C. I. & Nieuw Amerongen, A. V. Stress and secretory immunity. in 213–253 (2002). doi:10.1016/S0074-7742(02)52011-0
 378. Danilenko, K. V., Kobelev, E., Zhanaeva, S. Y. & Aftanas, L. I. Winter-summer difference in post-awakening salivary α -amylase and sleepiness depending on sleep and melatonin. *Physiol. Behav.* **240**, 113549 (2021).
 379. Zakowski, J. J. & Bruns, D. E. Biochemistry of human alpha amylase isoenzymes. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* **21**, 283–322 (1985).
 380. Azzopardi, E., Lloyd, C., Teixeira, S. R., Conlan, R. S. & Whitaker, I. S. Clinical applications of amylase: Novel perspectives. *Surg. (United States)* **160**, 26–37 (2016).
 381. Movahedpour, A. *et al.* A brief overview on the application and sources of α -amylase and expression hosts properties in order to production of recombinant α -amylase. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **69**, 650–659 (2022).
 382. Nater, U. M., Rohleder, N., Schlotz, W., Ehlert, U. & Kirschbaum, C. Determinants of the diurnal course of salivary alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology* **32**, 392–401 (2007).
 383. Arhakis, A., Karagiannis, V. & Kalfas, S. Salivary Alpha-Amylase Activity and Salivary Flow Rate in Young Adults. *Open Dent. J.* **7**, 7–15 (2013).
 384. Scannapieco, F. A., Torres, G. & Levine, M. J. Salivary α -amylase: Role in dental plaque and caries formation. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* **4**, 301–307 (1993).
 385. Bosch, J. A. *et al.* Stress as a determinant of saliva-mediated adherence and coadherence of oral and nonoral microorganisms. *Psychosom. Med.* **65**, 604–612 (2003).
 386. Granger, D. A., Kivlighan, K. T., El-Sheikh, M., Gordis, E. B. & Stroud, L. R. Salivary α -amylase in biobehavioral research: Recent developments and applications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1098**, 122–144 (2007).
 387. Peyrot des Gachons, C. & Breslin, P. A. S. Salivary Amylase: Digestion and Metabolic Syndrome. *Curr. Diab. Rep.* **16**, (2016).
 388. Bright, M. A., Frick, J. E., Out, D. & Granger, D. A. Individual differences in the cortisol and salivary α -amylase awakening responses in early childhood: Relations to age, sex, and sleep. *Dev. Psychobiol.* **56**, 1300–1315 (2014).
 389. Chatterton, R. T., Vogelsong, K. M., Lu, Y. C., Ellman, A. B. & Hudgens, G. A. Salivary α -amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin. Physiol.* **16**, 433–448 (1996).
 390. Bosch, J. A., Veerman, E. C. I., de Geus, E. J. & Proctor, G. B. A-Amylase As A Reliable And Convenient Measure Of Sympathetic Activity: Don’t start salivating just yet! *Psychoneuroendocrinology* **36**, 449–453 (2011).
 391. Strahler, J., Skoluda, N., Kappert, M. B. & Nater, U. M. Simultaneous measurement of salivary cortisol and alpha-amylase: Application and recommendations. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **83**, 657–677 (2017).
 392. Wolf, J. M., Nicholls, E. & Chen, E. Chronic stress, salivary cortisol, and α -amylase in children with asthma and healthy children. *Biol. Psychol.* **78**, 20–28 (2008).
 393. Van Stegeren, A., Rohleder, N., Everaerd, W. & Wolf, O. T. Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: Effect of betablockade. *Psychoneuroendocrinology* **31**, 137–141 (2006).
 394. Ehlert, U., Erni, K., Hebisch, G. & Nater, U. Salivary α -amylase levels after yohimbine challenge in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**, 5130–5133 (2006).
 395. Räikkönen, K. *et al.* Poor sleep and altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical and sympatho-adrenal-medullary system activity in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, 2254–2261

- (2010).
396. Miller, A. L. *et al.* Salivary alpha amylase diurnal pattern and stress response are associated with body mass index in low-income preschool-aged children. *Psychoneuroendocrinology* **53**, 40–48 (2015).
 397. Doane, L. D. & Van Lenten, S. A. Multiple time courses of salivary alpha-amylase and dimensions of affect in adolescence. *Psychoneuroendocrinology* **49**, 47–53 (2014).
 398. Van Reeth, O. *et al.* Interactions between stress and sleep: From basic research to clinical situations. *Sleep Med. Rev.* **4**, 201–219 (2000).
 399. Pérez-Valdecantos, D. *et al.* Variations in salivary stress biomarkers and their relationship with anxiety, self-efficacy and sleeping quality in emergency health care professionals. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **18**, 1–14 (2021).
 400. Parkkila, S., Parkkila, A.-K. & Rajaniemi, H. Circadian periodicity in salivary carbonic anhydrase VI concentration. *Acta Physiol. Scand.* **154**, 205–211 (1995).
 401. McEwen, B. S. & Karatsoreos, I. N. Sleep deprivation and circadian disruption: Stress, allostasis, and allostatic load. *Sleep Med. Clin.* **10**, 1–10 (2015).
 402. Ordway, M. R. *et al.* A systematic review of the association between sleep health and stress biomarkers in children. *Sleep Med. Rev.* **59**, 101494 (2021).
 403. Vgontzas, A. N. *et al.* Chronic insomnia and activity of the stress system: A preliminary study. *J. Psychosom. Res.* **45**, 21–31 (1998).
 404. Zhong, X. *et al.* Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J. Appl. Physiol.* **98**, 2024–2032 (2005).
 405. van Leeuwen, W. M. A. *et al.* Physiological and autonomic stress responses after prolonged sleep restriction and subsequent recovery sleep in healthy young men. *Sleep Biol. Rhythms* **16**, 45–54 (2018).
 406. van Dalsen, J. H. & Markus, C. R. The influence of sleep on human hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis reactivity: A systematic review. *Sleep Med. Rev.* **39**, 187–194 (2018).
 407. Figueiro, M. G. & Rea, M. S. Sleep opportunities and periodic light exposures: Impact on biomarkers, performance and sleepiness. *Light. Res. Technol.* **43**, 349–369 (2011).
 408. Skoluda, N., Linnemann, A. & Nater, U. M. The role of week(end)-day and awakening time on cortisol and alpha-amylase awakening responses. *Stress* **19**, 333–338 (2016).
 409. Castro-Diehl, C. *et al.* Sleep duration and quality in relation to autonomic nervous system measures: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Sleep* **39**, 1927–1940 (2016).
 410. Unno, K. *et al.* Reduced stress and improved sleep quality caused by green tea are associated with a reduced caffeine content. *Nutrients* **9**, (2017).
 411. Unno, K. *et al.* Ingestion of green tea with lowered caffeine improves sleep quality of the elderly via suppression of stress. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **61**, 210–216 (2017).
 412. Unno, K. *et al.* Anti-stress effect of theanine on students during pharmacy practice: Positive correlation among salivary α -amylase activity, trait anxiety and subjective stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **111**, 128–135 (2013).
 413. Strahler, J., Nater, U. M. & Skoluda, N. Associations between Health Behaviors and Factors on Markers of Healthy Psychological and Physiological Functioning: A Daily Diary Study. *Ann. Behav. Med.* **54**, 22–35 (2020).
 414. Lipschitz, D. L., Kuhn, R., Kinney, A. Y., Donaldson, G. W. & Nakamura, Y. Reduction in salivary α -amylase levels following a mind-body intervention in cancer survivors—an exploratory study. *Psychoneuroendocrinology* **38**, 1521–1531 (2013).
 415. LaVoy, E. C., Palmer, C. A., So, C. & Alfano, C. A. Bidirectional relationships between sleep and biomarkers of stress and immunity in youth. *Int. J. Psychophysiol.* **158**, 331–339 (2020).
 416. Van Lenten, S. A. & Doane, L. D. Examining multiple sleep behaviors and diurnal salivary cortisol and alpha-amylase: Within- and between-person associations. *Psychoneuroendocrinology* **68**, 100–110 (2016).
 417. Pradhan, R. K. & Sinha, N. Level of alpha amylase activity in human saliva as a non-invasive biochemical marker of sleep deprivation. *Sleep Biol. Rhythms* **16**, 357–364 (2018).
 418. Yan, Y. R. *et al.* The Association of Salivary Biomarkers With the Severity of Obstructive Sleep Apnea and Concomitant Hypertension. *Am. J. Med. Sci.* **357**, 468–473 (2019).
 419. Ding, H. *et al.* Adenotonsillectomy can decrease enuresis and sympathetic nervous activity in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J. Pediatr. Urol.* **13**, 41.e1–41.e8 (2017).
 420. Park, C. S. *et al.* Correlation of salivary alpha amylase level and adenotonsillar hypertrophy with sleep disordered breathing in pediatric subjects. *J. Clin. Sleep Med.* **10**, 559–566 (2014).
 421. Michaud, D. S. *et al.* Waking levels of salivary biomarkers are altered following sleep in a lab with no further increase associated with simulated night-time noise exposure. *Noise Health* **8**, 30–39 (2006).
 422. Figueiro, M. G. & Rea, M. S. The effects of red and blue lights on circadian variations in cortisol, alpha amylase, and melatonin. *Int. J. Endocrinol.* **2010**, (2010).

423. Minkel, J. *et al.* Sleep deprivation potentiates HPA axis stress reactivity in healthy adults. *Heal. Psychol.* **33**, 1430–1434 (2014).
424. Schwarz, J. *et al.* Does sleep deprivation increase the vulnerability to acute psychosocial stress in young and older adults? *Psychoneuroendocrinology* **96**, 155–165 (2018).
425. Patacchioli, F. R. *et al.* Salivary biomarkers of obstructive sleep apnea syndrome in children. *Pediatr. Pulmonol.* **49**, 1145–1152 (2014).
426. Karakoulaki, S., Tortopidis, D., Andreadis, D. & Koidis, P. Relationship Between Sleep Bruxism and Stress Determined by Saliva Biomarkers. *Int. J. Prosthodont.* **28**, 467–474 (2015).
427. Rabat, A. *et al.* Differential kinetics in alteration and recovery of cognitive processes from a chronic sleep restriction in young healthy men. *Front. Behav. Neurosci.* **10**, 1–18 (2016).
428. Gomez-merino, D. *et al.* Strategies to Limit Cognitive Impairments under Sleep Restriction: Relationship to Stress Biomarkers. *Brain Sci.* **12**, (2022).
429. Faraut, B. *et al.* Daytime Exposure to Blue-Enriched Light Counters the Effects of Sleep Restriction on Cortisol, Testosterone, Alpha-Amylase and Executive Processes. *Front. Neurosci.* **13**, 1–15 (2020).
430. Klaus, K. *et al.* Poor night's sleep predicts following day's salivary alpha-amylase under high but not low stress. *Psychoneuroendocrinology* **101**, 80–86 (2019).
431. Pajcin, M. *et al.* Salivary levels of alpha-amylase are associated with neurobehavioral alertness during extended wakefulness, but not simulated night-shift work. *Physiol. Behav.* **204**, 1–9 (2019).
432. Muehlhan, M. *et al.* Enhanced Sympathetic Arousal in Response to fMRI Scanning Correlates with Task Induced Activations and Deactivations. *PLoS One* **8**, (2013).
433. Lasisi, D. T. J., Shittu, S. T., Meludu, C. C. & Salami, A. A. Differential effects of total and partial sleep deprivation on salivary factors in Wistar rats. *Arch. Oral Biol.* **73**, 100–104 (2017).
434. Wei, Q., Ta, G., He, W., Wang, W. & Wu, Q. Stilbene glucoside, a putative sleep promoting constituent from *Polygonum multiflorum* affects sleep homeostasis by affecting the activities of lactate dehydrogenase and salivary alpha amylase. *Chem. Pharm. Bull.* **65**, 1011–1019 (2017).
435. Veen, G. *et al.* Determinants of salivary evening alpha-amylase in a large sample free of psychopathology. *Int. J. Psychophysiol.* **84**, 33–38 (2012).
436. Wingenfeld, K. *et al.* The diurnal course of salivary alpha-amylase in nurses: An investigation of potential confounders and associations with stress. *Biol. Psychol.* **85**, 179–181 (2010).
437. Thoma, M. V., Kirschbaum, C., Wolf, J. M. & Rohleder, N. Acute stress responses in salivary alpha-amylase predict increases of plasma norepinephrine. *Biol. Psychol.* **91**, 342–348 (2012).
438. Out, D., Granger, D. A., Sephton, S. E. & Segerstrom, S. C. Disentangling sources of individual differences in diurnal salivary α -amylase: Reliability, stability and sensitivity to context. *Psychoneuroendocrinology* **38**, 367–375 (2013).
439. Mandel, A. L. & Breslin, P. A. S. High endogenous salivary amylase activity is associated with improved glycemic homeostasis following starch ingestion in adults. *J. Nutr.* **142**, 853–858 (2012).
440. Mandel, A. L., Des Gachons, C. P., Plank, K. L., Alarcon, S. & Breslin, P. A. S. Individual differences in AMY1 gene copy number, salivary α -amylase levels, and the perception of oral starch. *PLoS One* **5**, (2010).
441. Amato, J. N., Tuon, R. A., Castelo, P. M., Gavião, M. B. D. & Barbosa, T. D. S. Assessment of sleep bruxism, orthodontic treatment need, orofacial dysfunctions and salivary biomarkers in asthmatic children. *Arch. Oral Biol.* **60**, 698–705 (2015).
442. Wong, I. S., Ostry, A. S., Demers, P. A. & Davies, H. W. Job strain and shift work influences on biomarkers and subclinical heart disease indicators: A pilot study. *J. Occup. Environ. Hyg.* **9**, 467–477 (2012).
443. Teixeira, R. R. *et al.* Chronic stress induces a hyporeactivity of the autonomic nervous system in response to acute mental stressor and impairs cognitive performance in business executives. *PLoS One* **10**, 1–14 (2015).
444. Kuebler, U. *et al.* Norepinephrine infusion with and without alpha-adrenergic blockade by phentolamine increases salivary alpha amylase in healthy men. *Psychoneuroendocrinology* **49**, 290–298 (2014).
445. Marengo, S. R. & Romani, A. M. P. Oxalate in renal stone disease: The terminal metabolite that just won't go away. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* **4**, 368–377 (2008).
446. Weljie, A. M. *et al.* Oxalic acid and diacylglycerol 36:3 are cross-species markers of sleep debt. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **112**, 2569–2574 (2015).
447. Raap, T., Pinxten, R. & Eens, M. Artificial light at night causes an unexpected increase in oxalate in developing male songbirds. *Conserv. Physiol.* **6**, 1–7 (2018).
448. Gamelin, L. *et al.* Predictive factors of oxaliplatin neurotoxicity: The involvement of the oxalate outcome pathway. *Clin. Cancer Res.* **13**, 6359–6368 (2007).
449. Batra, T., Malik, I., Prabhat, A., Bhardwaj, S. K. & Kumar, V. Sleep in unnatural times: Illuminated night negatively affects sleep and associated hypothalamic gene expressions in diurnal zebra finches: DLAN-effects on sleep behaviour. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* **287**, (2020).

450. Ulgezen, Z. N. *et al.* The preference and costs of sleeping under light at night in forest and urban great tits. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* **286**, (2019).
451. Ouyang, J. Q. *et al.* Restless roosts: Light pollution affects behavior, sleep, and physiology in a free-living songbird. *Glob. Chang. Biol.* **23**, 4987–4994 (2017).
452. Xiao, Q. *et al.* Habitual sleep and human plasma metabolomics. *Metabolomics* **13**, 63 (2017).
453. Depner, C. M. *et al.* Developing preliminary blood metabolomics-based biomarkers of insufficient sleep in humans. *Sleep* **43**, 1–13 (2020).
454. Rohleder, N., Aringer, M. & Boentert, M. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1261**, 88–96 (2012).
455. El-Sheikh, M., Buckhalt, J. A., Granger, D. A., Erath, S. A. & Acebo, C. The association between children's sleep disruption and salivary interleukin-6. *J. Sleep Res.* **16**, 188–197 (2007).
456. Rothaug, M., Becker-Pauly, C. & Rose-John, S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* **1863**, 1218–1227 (2016).
457. Papanicolaou, D. A. & Vgontzas, A. N. Editorial: Interleukin-6: The endocrine cytokine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **85**, 1331–1333 (2000).
458. Vgontzas, A. N. *et al.* Impaired Nighttime Sleep in Healthy Old Versus Young Adults Is Associated with Elevated Plasma Interleukin-6 and Cortisol Levels: Physiologic and Therapeutic Implications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88**, 2087–2095 (2003).
459. Imani, M. M. *et al.* Evaluation of Serum and Plasma Interleukin-6 Levels in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Front. Immunol.* **11**, (2020).
460. Roytblat, L. *et al.* Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes. Res.* **8**, 673–675 (2000).
461. Faraut, B. *et al.* Napping Reverses the Salivary Interleukin-6 and Urinary Norepinephrine Changes Induced by Sleep Restriction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100**, E416–E426 (2015).
462. Kanikowska, D. *et al.* Seasonal differences in rhythmicity of salivary cortisol in healthy adults. *J. Appl. Physiol.* **126**, 764–770 (2018).
463. Redwine, L., Hauger, R. L., Gillin, J. C. & Irwin, M. Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **85**, 3597–3603 (2000).
464. Ibáñez-del Valle, V., Navarro-Martínez, R., Ballestar-Tarín, M. L. & Cauli, O. Salivary Inflammatory Molecules as Biomarkers of Sleep Alterations: A Scoping Review. *Diagnostics* **11**, 278 (2021).
465. Vgontzas, A. N. *et al.* Daytime napping after a night of sleep loss decreases sleepiness, improves performance, and causes beneficial changes in cortisol and interleukin-6 secretion. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* **292**, 253–261 (2007).
466. Pejovic, S. *et al.* Effects of recovery sleep after one work week of mild sleep restriction on interleukin-6 and cortisol secretion and daytime sleepiness and performance. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* **305**, 890–896 (2013).
467. Vgontzas, A. N. *et al.* Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **84**, 2603–2607 (1999).
468. Okun, M. L. *et al.* Exploring the cytokine and endocrine involvement in narcolepsy. *Brain. Behav. Immun.* **18**, 326–332 (2004).
469. Vgontzas, A. N. *et al.* Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: Role of sleep disturbance and obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **82**, 1313–1316 (1997).
470. Motamedi, V. *et al.* Elevated tau and interleukin-6 concentrations in adults with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* **43**, 71–76 (2018).
471. Späth-Schwalbe, E. *et al.* Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83**, 1573–1579 (1998).
472. Morrow, J. D. & Opp, M. R. Sleep-wake behavior and responses of interleukin-6-deficient mice to sleep deprivation. *Brain. Behav. Immun.* **19**, 28–39 (2005).
473. Irwin, M. R., Olmstead, R. & Carroll, J. E. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biol. Psychiatry* **80**, 40–52 (2016).
474. Nizam, N., Basoglu, O. K., Tasbakan, M. S., Nalbantsoy, A. & Buduneli, N. Salivary Cytokines and the Association Between Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Periodontal Disease. *J. Periodontol.* **85**, e251–e258 (2014).
475. Reinhardt, É. L., Fernandes, P. A. C. M., Markus, R. P. & Fischer, F. M. Short sleep duration increases salivary IL-6 production. *Chronobiol. Int.* **33**, 780–782 (2016).
476. Zhang, L. *et al.* Shimian granules improve sleep, mood and performance of shift nurses in association changes in melatonin and cytokine biomarkers: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Chronobiol. Int.* **37**, 592–605 (2020).
477. Reinhardt, É. L., Fernandes, P. A. C. M., Markus, R. P. & Fischer, F. M. Night work effects on salivary cytokines TNF, IL-1 β and IL-6. *Chronobiol. Int.* **36**, 11–26 (2019).
478. Lauderdale, D. S., Knutson, K. L., Yan, L. L., Liu, K. & Rathouz, P. J. Self-reported and measured

- sleep duration: How similar are they? *Epidemiology* **19**, 838–845 (2008).
479. O'Brien, L. M. *et al.* Neurobehavioral correlates of sleep-disordered breathing in children. *J. Sleep Res.* **13**, 165–172 (2004).
480. Grant, L. K. *et al.* Circadian and wake-dependent changes in human plasma polar metabolites during prolonged wakefulness: A preliminary analysis. *Sci. Rep.* **9**, 1–14 (2019).
481. Leproult, R. & Van Cauter, E. Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. *Endocr. Dev.* **17**, 11–21 (2009).
482. Bellesi, M., Tononi, G., Cirelli, C. & Serra, P. A. Region-specific dissociation between cortical noradrenaline levels and the sleep/wake cycle. *Sleep* **39**, 143–154 (2016).
483. Chamberlain, S. R. & Robbins, T. W. Noradrenergic modulation of cognition: Therapeutic implications. *J. Psychopharmacol.* **27**, 694–718 (2013).
484. Nater, U. M. *et al.* Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity - Associations with adrenergic activity. *Psychoneuroendocrinology* **31**, 49–58 (2006).
485. Ditzen, B., Ehler, U. & Nater, U. M. Associations between salivary alpha-amylase and catecholamines - A multilevel modeling approach. *Biol. Psychol.* **103**, 15–18 (2014).
486. Ivanova, I. A., Danilenko, K. V. & Aftanas, L. I. Investigation of an Immediate Effect of Bright Light on Oxygen Consumption, Heart Rate, Cortisol, and α -Amylase in Seasonal Affective Disorder Subjects and Healthy Controls. *Neuropsychobiology* **74**, 219–225 (2017).
487. Persson, A., Jonasson, H., Fredriksson, I., Wiklund, U. & Ahlstrom, C. Heart Rate Variability for Classification of Alert Versus Sleep Deprived Drivers in Real Road Driving Conditions. *IEEE Trans. Intell. Transp. Syst.* **22**, 3316–3325 (2021).
488. Persson, A., Jonasson, H., Fredriksson, I., Wiklund, U. & Ahlstrom, C. Heart Rate Variability for Driver Sleepiness Classification in Real Road Driving Conditions. *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS* 6537–6540 (2019). doi:10.1109/EMBC.2019.8857229
489. Irwin, M. R. & Opp, M. R. Sleep Health: Reciprocal Regulation of Sleep and Innate Immunity. *Neuropsychopharmacology* **42**, 129–155 (2017).
490. Massar, S. A. A., Liu, J. C. J., Mohammad, N. B. & Chee, M. W. L. Poor habitual sleep efficiency is associated with increased cardiovascular and cortisol stress reactivity in men. *Psychoneuroendocrinology* **81**, 151–156 (2017).
491. Buckley, T. M. & Schatzberg, A. F. Review: On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: Normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 3106–3114 (2005).
492. Tobaldini, E. *et al.* Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **74**, 321–329 (2017).
493. Huang, W., Ramsey, K. M., Marcheva, B. & Bass, J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J. Clin. Invest.* **121**, 2133–2141 (2011).
494. Humer, E., Pieh, C. & Brandmayr, G. Metabolomics in sleep, insomnia and sleep apnea. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 1–17 (2020).
495. Aho, V. *et al.* Prolonged sleep restriction induces changes in pathways involved in cholesterol metabolism and inflammatory responses. *Sci. Rep.* **6**, 1–14 (2016).
496. Besedovsky, L., Lange, T. & Born, J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* **463**, 121–137 (2012).
497. Dallmann, R., Viola, A. U., Tarokh, L., Cajochen, C. & Brown, S. A. The human circadian metabolome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **109**, 2625–2629 (2012).
498. Nilsson, G., Lekander, M., Åkerstedt, T., Axelsson, J. & Ingre, M. Diurnal Variation of Circulating Interleukin-6 in Humans: A Meta-Analysis. *PLoS One* **11**, e0165799 (2016).
499. Ghiciuc, C. M. *et al.* Awakening responses and diurnal fluctuations of salivary cortisol, DHEA-S and alpha-amylase in healthy male subjects. *Neuroendocrinol. Lett.* **32**, 475–480 (2011).
500. Yamaguchi, M. *et al.* Hand-held monitor of sympathetic nervous system using salivary amylase activity and its validation by driver fatigue assessment. *Biosens. Bioelectron.* **21**, 1007–1014 (2006).
501. Fulda, S. & Schulz, H. Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep Med. Rev.* **5**, 423–445 (2001).
502. Rieger, M., Mayer, G. & Gauggel, S. Attention deficits in patients with narcolepsy. *Sleep* **26**, 36–43 (2003).
503. Schulz, H. & Wilde-Frenz, J. The disturbance of cognitive processes in narcolepsy. *Journal of Sleep Research* **4**, 10–14 (1995).
504. Aguirre, M., Broughton, R. & Stuss, D. Does memory impairment exist in narcolepsy-cataplexy? *J. Clin. Neuropsychol.* **7**, 14–24 (1985).
505. Henry, G. K., Satz, P. & Heilbronner, R. L. Evidence of a perceptual-encoding deficit in narcolepsy? *Sleep* **16**, 123–127 (1993).
506. Cipolli, C. *et al.* Sleep and time course of consolidation of visual discrimination skills in patients with narcolepsy-cataplexy. *J. Sleep Res.* **18**, 209–220 (2009).
507. Cipolli, C., Mazzetti, M. & Plazzi, G. Sleep-dependent memory consolidation in patients with sleep disorders. *Sleep Med. Rev.* **17**, 91–103 (2013).

508. Strauss, M. *et al.* Order matters: sleep spindles contribute to memory consolidation only when followed by rapid-eye-movement sleep. *Sleep* **45**, 1–30 (2022).
509. Medrano-Martínez, P., Gómez-Sacristan, A. & Peraíta-Adrados, R. Is memory impaired in narcolepsy type 1? *J. Sleep Res.* (2022). doi:10.1111/jsr.13593
510. Rogers, A. E. & Rosenberg, R. S. Tests of memory in narcoleptics. *Sleep* **13**, 42–52 (1990).
511. Medrano-Martínez, P. & Peraíta-Adrados, R. Neuropsychological alterations in narcolepsy with cataplexy and the expression of cognitive deficits. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* **26**, 587–595 (2020).
512. Naumann, A., Bierbrauer, J., Przuntek, H. & Daum, I. Attentive and preattentive processing in narcolepsy as revealed by event-related potentials (ERPs). *Neuroreport* **12**, 2807–2811 (2001).
513. Filardi, M. *et al.* Attention impairments and ADHD symptoms in adult narcoleptic patients with and without hypocretin deficiency. *PLoS One* **12**, 1–12 (2017).
514. Fronczek, R., Middelkoop, H. A. M., Gert Van Dijk, J. & Lammers, G. J. Focusing on vigilance instead of sleepiness in the assessment of narcolepsy: High sensitivity of the Sustained Attention to Response Task (SART). *Sleep* **29**, 187–191 (2006).
515. Godbout, R. & Montplaisir, J. All-day performance variations in normal and narcoleptic subjects. *Sleep* **9**, 200–204 (1986).
516. Findley, L. J., Suratt, P. M. & Dinges, D. F. Time-on-task decrements in ‘steer clear’ performance of patients with sleep apnea and narcolepsy. *Sleep* **22**, 804–809 (1999).
517. Valley, V. & Broughton, R. Daytime performance deficits and physiological vigilance in untreated patients with narcolepsy-cataplexy compared to controls. *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.* **11**, 133–139 (1981).
518. Pollak, C. P., Wagner, D. R., Moline, M. L. & Monk, T. H. Cognitive and motor performance of narcoleptic and normal subjects living in temporal isolation. *Sleep* **15**, 202–211 (1992).
519. Van Schie, M. K. M. *et al.* Sustained attention to response task (SART) shows impaired vigilance in a spectrum of disorders of excessive daytime sleepiness. *J. Sleep Res.* **21**, 390–395 (2012).
520. Delazer, M. *et al.* Executive Functions, Information Sampling, and Decision Making in Narcolepsy With Cataplexy. *Neuropsychology* **25**, 477–487 (2011).
521. Bayard, S. & Dauvilliers, Y. Decision Making in Narcolepsy. *Sleep* **34**, 99–104 (2011).
522. Plazzi, G., Clawges, H. M. & Owens, J. A. Clinical Characteristics and Burden of Illness in Pediatric Patients with Narcolepsy. *Pediatr. Neurol.* **85**, 21–32 (2018).
523. Posar, A., Pizza, F., Parmeggiani, A. & Plazzi, G. Neuropsychological findings in childhood narcolepsy. *J. Child Neurol.* **29**, 1370–1376 (2014).
524. Huang, Y. S., Liu, F. Y., Lin, C. Y., Hsiao, I. T. & Guilleminault, C. Brain imaging and cognition in young narcoleptic patients. *Sleep Med.* **24**, 137–144 (2016).
525. Avis, K. T., Gamble, K. L. & Schwebel, D. C. Does Excessive Daytime Sleepiness Affect Children’s Pedestrian Safety? *Sleep* **37**, 283–287 (2014).
526. Janssens, K. A. M. *et al.* Effect of treatment on cognitive and attention problems in children with narcolepsy type 1. *Sleep* **43**, 1–8 (2020).
527. Wise, M. S. Childhood narcolepsy. *Neurology* **50**, (1998).
528. Wise, M. S. & Lynch, J. Narcolepsy in children. *Semin. Pediatr. Neurol.* **8**, 198–206 (2001).
529. Szakács, A., Hallböök, T., Tideman, P., Darin, N. & Wentz, E. Psychiatric Comorbidity and Cognitive Profile in Children with Narcolepsy with or without Association to the H1N1 Influenza Vaccination. *Sleep* **38**, 615–621 (2015).
530. Ohayon, M. M. Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities: a comparison with the general population. *Sleep Med.* **14**, 488–492 (2013).
531. Inocente, C. O. *et al.* Depressive feelings in children with narcolepsy. *Sleep Med.* **15**, 309–314 (2014).
532. Lecendreux, M. *et al.* Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms in Pediatric Narcolepsy: A Cross-Sectional Study. *Sleep* **38**, 1285–1295 (2015).
533. Modestino, E. J. & Winchester, J. A Retrospective Survey of Childhood ADHD Symptomatology Among Adult Narcoleptics. *J. Atten. Disord.* **17**, 574–582 (2013).
534. Kim, J., Lee, G. H., Sung, S. M., Jung, D. S. & Pak, K. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder symptoms in narcolepsy: a systematic review. *Sleep Med.* **65**, 84–88 (2020).
535. Lopez, R. *et al.* Association of Inattention, Hyperactivity, and Hypersomnolence in Two Clinic-Based Adult Cohorts. *J. Atten. Disord.* **24**, 555–564 (2018).
536. Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J. & Rohde, L. A. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *Am. J. Psychiatry* **164**, 942–948 (2007).
537. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. (American Psychiatric Pub, 2013).
538. Sung, V., Hiscock, H., Sciberras, E. & Efron, D. Sleep Problems in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **162**, 336 (2008).
539. Miano, S. *et al.* Sleep phenotypes in attention deficit hyperactivity disorder. *Sleep Med.* **60**, 123–

- 131 (2019).
540. Corkum, P., Tannock, R. & Moldofsky, H. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **37**, 637–646 (1998).
541. Cortese, S., Faraone, S. V., Konofal, E. & Lecendreux, M. Sleep in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Subjective and Objective Studies. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **48**, 894–908 (2009).
542. Melegari, M. G. *et al.* Actigraphic Sleep Pattern of Preschoolers With ADHD. *J. Atten. Disord.* **24**, 611–624 (2016).
543. Bundgaard, A. K. F., Asmussen, J., Pedersen, N. S. & Bilenberg, N. Disturbed sleep and activity in toddlers with early signs of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J. Sleep Res.* **27**, 1–9 (2018).
544. Lecendreux, M., Konofal, E., Bouvard, M., Falissard, B. & Mouren-Siméoni, M. C. Sleep and alertness in children with ADHD. *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip.* **41**, 803–812 (2000).
545. Bioulac, S., Taillard, J., Philip, P. & Sagaspe, P. Excessive Daytime Sleepiness Measurements in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Front. Psychiatry* **11**, 1–10 (2020).
546. Palm, L., Persson, E., Bjerre, I., Elmqvist, D. & Blennow, G. Sleep and wakefulness in preadolescent children with deficits in attention, motor control and perception. *Acta Pædiatrica* **81**, 618–624 (1992).
547. Golan, N., Shahar, E., Ravid, S. & Pillar, G. Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactive disorder. *Sleep* **27**, 261–266 (2004).
548. Prihodova, I. *et al.* Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A two-night polysomnographic study with a multiple sleep latency test. *Sleep Med.* **11**, 922–928 (2010).
549. Wiebe, S., Carrier, J., Frenette, S. & Gruber, R. Sleep and sleepiness in children with attention deficit/hyperactivity disorder and controls. *J. Sleep Res.* **22**, 41–49 (2013).
550. Bioulac, S., Micoulaud-Franchi, J. A. & Philip, P. Excessive Daytime Sleepiness in Patients With ADHD—Diagnostic and Management Strategies. *Curr. Psychiatry Rep.* **17**, (2015).
551. Miano, S. *et al.* Sleep-Related Disorders in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Preliminary Results of a Full Sleep Assessment Study. *CNS Neurosci. Ther.* **22**, 906–914 (2016).
552. Miano, S., Parisi, P. & Villa, M. P. The sleep phenotypes of attention deficit hyperactivity disorder: The role of arousal during sleep and implications for treatment. *Med. Hypotheses* **79**, 147–153 (2012).
553. Ferri, R. *et al.* NREM sleep alterations in narcolepsy/cataplexy. *Clin. Neurophysiol.* **116**, 2675–2684 (2005).
554. Miano, S. *et al.* NREM sleep instability is reduced in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sleep* **29**, 797–803 (2006).
555. Ferri, R. *et al.* Sleep polygraphic study of children and adolescents with narcolepsy/cataplexy. *Dev. Neuropsychol.* **34**, 523–538 (2009).
556. Weinberg, W. A. & Harper, C. R. Vigilance and Its Disorders. *Neurol. Clin.* **11**, 59–78 (1993).
557. Ito, W., Honda, M., Ueno, T. & Kato, N. Hypersomnia with ADHD: a possible subtype of narcolepsy type 2. *Sleep Biol. Rhythms* **16**, 205–210 (2018).
558. Saletu, M. *et al.* Event-related-potential low-resolution brain electromagnetic tomography (ERP-LORETA) suggests decreased energetic resources for cognitive processing in narcolepsy. *Clin. Neurophysiol.* **119**, 1782–1794 (2008).
559. Satterfield, J. H., Cantwell, D. P. & Satterfield, B. T. Pathophysiology of the Hyperactive Child Syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry* **31**, 839–844 (1974).
560. Weinberg, W. A. & Brumback, R. A. Primary disorder of vigilance: A novel explanation of inattentiveness, daydreaming, boredom, restlessness, and sleepiness. *J. Pediatr.* **116**, 720–725 (1990).
561. Brown, T. E. & McMullenjr, W. J. Attention deficit disorders and sleep/arousal disturbance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **931**, 271–286 (2001).
562. Konofal, E., Lecendreux, M. & Cortese, S. Sleep and ADHD. *Sleep Med.* **11**, 652–658 (2010).
563. Barry, R. J., Clarke, A. R., Johnstone, S. J., McCarthy, R. & Selikowitz, M. Electroencephalogram θ/β Ratio and Arousal in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Evidence of Independent Processes. *Biol. Psychiatry* **66**, 398–401 (2009).
564. Strauß, M. *et al.* Brain arousal regulation in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Psychiatry Res.* **261**, 102–108 (2018).
565. Beebe, D. W. *et al.* Feasibility and behavioral effects of an at-home multi-night sleep restriction protocol for adolescents. *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip.* **49**, 915–923 (2008).
566. Beebe, D. W., Rose, D. & Amin, R. Attention, learning, and arousal of experimentally sleep-restricted adolescents in a simulated classroom. *J. Adolesc. Heal.* **47**, 523–525 (2010).
567. Sadeh, A., Gruber, R. & Raviv, A. The Effects of Sleep Restriction and Extension on School-Age

- Children: What a Difference an Hour Makes. *Child Dev.* **74**, 444–455 (2003).
568. Fallone, G., Acebo, C., Seifer, R. & Carskadon, M. A. Experimental restriction of sleep opportunity in children: Effects on teacher ratings. *Sleep* **28**, 1561–1567 (2005).
569. Randazzo, A. C., Muehlbach, M. J., Schweitzer, P. K. & Walsh, J. K. Cognitive function following acute sleep restriction in children ages 10–14. *Sleep* **21**, 861–868 (1998).
570. Owens, J. *et al.* Future Research Directions in Sleep and ADHD: Report of a Consensus Working Group. *J. Atten. Disord.* **17**, 550–564 (2013).
571. Hood, B. & Bruck, D. A comparison of sleep deprivation and narcolepsy in terms of complex cognitive performance and subjective sleepiness. *Sleep Med.* **3**, 259–266 (2002).
572. BaHammam, A. S., Alnakshabandi, K. & Pandi-Perumal, S. R. Neuropsychiatric Correlates of Narcolepsy. *Curr. Psychiatry Rep.* **22**, (2020).
573. Posner, M. I. & Petersen, S. E. The attention system of the human brain. *Annu. Rev. Neurosci.* **13**, 25–42 (1990).
574. Petersen, S. E. & Posner, M. I. The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annu. Rev. Neurosci.* **35**, 73–89 (2012).
575. Corbetta, M. & Shulman, G. L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* **3**, 201–215 (2002).
576. Corbetta, M., Patel, G. & Shulman, G. L. The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron* **58**, 306–324 (2008).
577. Fox, M. D. *et al.* The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **102**, 9673–9678 (2005).
578. Aston-Jones, G. & Cohen, J. D. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: Adaptive gain and optimal performance. *Annu. Rev. Neurosci.* **28**, 403–450 (2005).
579. Aboitiz, F., Ossandón, T., Zamorano, F., Palma, B. & Carrasco, X. Irrelevant stimulus processing in ADHD: Catecholamine dynamics and attentional networks. *Front. Psychol.* **5**, (2014).
580. Kohn, M. & Griffiths, K. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). in *Reference Module in Biomedical Sciences* **16**, 235–266 (Elsevier, 2021).
581. Cortese, S. *et al.* Toward systems neuroscience of ADHD: A meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am. J. Psychiatry* **169**, 1038–1055 (2012).
582. Claret, A. *et al.* Sleepiness, Sleep Disorders and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Pathophysiological Rationale and Future Perspectives. *Curr. Psychiatry Rev.* **10**, 248–257 (2014).
583. Castellanos, F. X. & Aoki, Y. Intrinsic Functional Connectivity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Science in Development. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging* **1**, 253–261 (2016).
584. Gao, Y. *et al.* Impairments of large-scale functional networks in attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Psychol. Med.* **49**, 2475–2485 (2019).
585. Thomas, R. J. Fatigue in the executive cortical network demonstrated in narcoleptics using functional magnetic resonance imaging - A preliminary study. *Sleep Med.* **6**, 399–406 (2005).
586. Joo, E. Y. *et al.* Cerebral perfusion abnormality in narcolepsy with cataplexy. **28**, 410–416 (2005).
587. Dauvilliers, Y. *et al.* A brain PET study in patients with narcolepsy-cataplexy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **81**, 344–348 (2010).
588. Witt, S. T. *et al.* Evidence for cognitive resource imbalance in adolescents with narcolepsy. *Brain Imaging Behav.* **12**, 411–424 (2018).
589. Xiao, F. *et al.* Resting-state brain network topological properties and the correlation with neuropsychological assessment in adolescent narcolepsy. *Sleep* **1–40** (2020). doi:10.1093/sleep/zsaa018
590. Xiao, F. *et al.* Independent Component Analysis and Graph Theoretical Analysis in Patients with Narcolepsy. *Neurosci. Bull.* **35**, 743–755 (2019).
591. Li, S. Bin & de Lecea, L. The hypocretin (orexin) system: from a neural circuitry perspective. *Neuropharmacology* **167**, 107993 (2020).
592. Zamarian, L. *et al.* Authors response to 'Deficits of attention and cognition in narcoleptic patients - Is it hypocretin dependent?' *Sleep Med.* **16**, 1025 (2015).
593. Huang, Y. S. *et al.* Neurocognition, sleep, and PET findings in type 2 vs type 1 narcolepsy. *Neurology* **90**, E1478–E1487 (2018).
594. Cortese, S., Konofal, E. & Lecendreux, M. Alertness and feeding behaviors in ADHD: Does the hypocretin/orexin system play a role? *Med. Hypotheses* **71**, 770–775 (2008).
595. Baykal, S. *et al.* Decreased serum orexin A levels in drug-naive children with attention deficit and hyperactivity disorder. *Neurol. Sci.* **40**, 593–602 (2019).
596. Gruber, R. Sleep Characteristics of Children and Adolescents with Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* **18**, 863–876 (2009).
597. Del Campo, N., Chamberlain, S. R., Sahakian, B. J. & Robbins, T. W. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder.

- Biol. Psychiatry* **69**, e145–e157 (2011).
598. Pliszka, S. R. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry* **57**, 1385–1390 (2005).
599. Petton, M. *et al.* BLAST: A short computerized test to measure the ability to stay on task. Normative behavioral data and detailed cortical dynamics. *Neuropsychologia* **134**, (2019).
600. Thieux, M. *et al.* BLAST paradigm: A new test to assess brief attentional fluctuations in children with epilepsy, ADHD, and normally developing children. *Epilepsy Behav.* **99**, 106470 (2019).
601. Gmehlin, D. *et al.* Attentional lapses of adults with attention deficit hyperactivity disorder in tasks of sustained attention. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **31**, 343–357 (2016).
602. Kofler, M. J. *et al.* Reaction time variability in ADHD: A meta-analytic review of 319 studies. *Clin. Psychol. Rev.* **33**, 795–811 (2013).
603. Newson, J. J. & Thiagarajan, T. C. EEG Frequency Bands in Psychiatric Disorders: A Review of Resting State Studies. *Front. Hum. Neurosci.* **12**, 1–24 (2019).
604. Loo, S. K. & Makeig, S. Clinical Utility of EEG in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Research Update. *Neurotherapeutics* **9**, 569–587 (2012).
605. Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R. & Selikowitz, M. EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin. Neurophysiol.* **112**, 2098–2105 (2001).
606. Braboszcz, C. & Delorme, A. Lost in thoughts: Neural markers of low alertness during mind wandering. *Neuroimage* **54**, 3040–3047 (2011).
607. van Son, D. *et al.* Frontal EEG theta/beta ratio during mind wandering episodes. *Biol. Psychol.* **140**, 19–27 (2019).
608. Lubar, J. F. Discourse on the development of EEG diagnostics and biofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorders. *Biofeedback Self. Regul.* **16**, 201–225 (1991).
609. Saad, J. F., Kohn, M. R., Clarke, S., Lagopoulos, J. & Hermens, D. F. Is the Theta/Beta EEG Marker for ADHD Inherently Flawed? *J. Atten. Disord.* **22**, 815–826 (2018).
610. Ogrim, G., Kropotov, J. & Hestad, K. The quantitative EEG theta/beta ratio in attention deficit/hyperactivity disorder and normal controls: Sensitivity, specificity, and behavioral correlates. *Psychiatry Res.* **198**, 482–488 (2012).
611. Bussalib, A. *et al.* Is there a cluster of high theta-beta ratio patients in attention deficit hyperactivity disorder? *Clin. Neurophysiol.* **130**, 1387–1396 (2019).
612. Kirkland, A. E. & Holton, K. F. Measuring Treatment Response in Pharmacological and Lifestyle Interventions Using Electroencephalography in ADHD: A Review. *Clin. EEG Neurosci.* **50**, 256–266 (2019).
613. Arns, M., Conners, C. K. & Kraemer, H. C. A Decade of EEG Theta/Beta Ratio Research in ADHD: A Meta-Analysis. *J. Atten. Disord.* **17**, 374–383 (2013).
614. Smith, D., Fang, Z., Thompson, K. & Fogel, S. Sleep and individual differences in intellectual abilities. *Curr. Opin. Behav. Sci.* **33**, 126–131 (2020).
615. Rinaldi, L. & Karmiloff-Smith, A. Intelligence as a Developing Function: A Neuroconstructivist Approach. *J. Intell.* **5**, 18 (2017).
616. Stern, Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* **47**, 2015–2028 (2009).
617. Barnett, J. H., Salmund, C. H., Jones, P. B. & Sahakian, B. J. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol. Med.* **36**, 1053–1064 (2006).
618. Corral, M., Rodriguez, M., Amenedo, E., Sanchez, J. L. & Diaz, F. Cognitive reserve, age, and neuropsychological performance in healthy participants. *Dev. Neuropsychol.* **29**, 479–491 (2006).
619. Ryland, H. K., Lundervold, A. J., Elgen, I. & Hysing, M. Is there a protective effect of normal to high intellectual function on mental health in children with chronic illness? *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health* **4**, 2–9 (2010).
620. Goodman, R., Simonoff, E. & Stevenson, J. The Impact of Child IQ, Parent IQ and Sibling IQ on Child Behavioural Deviance Scores. *J. Child Psychol. Psychiatry* **36**, 409–425 (1995).
621. Foley, J., Garcia, J., Shaw, L. & Golden, C. IQ predicts neuropsychological performance in children. *Int. J. Neurosci.* **119**, 1830–1847 (2009).
622. Avis, K. T., Shen, J., Weaver, P. & Schwebel, D. C. Psychosocial characteristics of children with central disorders of hypersomnolence versus matched healthy children. *J. Clin. Sleep Med.* **11**, 1281–1288 (2015).
623. Wechsler, D. Wechsler intelligence scale for children—Fourth Edition (WISC-IV). *San Antonio, TX Psychol. Corp.* (2003).
624. Cipolli, C. *et al.* Story-like organization of REM-dreams in patients with narcolepsy-cataplexy. *Brain Res. Bull.* **77**, 206–213 (2008).
625. Mazzetti, M. *et al.* Sleep-dependent consolidation of motor skills in patients with narcolepsy-cataplexy. *Arch. Ital. Biol.* **150**, 185–193 (2012).
626. Mazzetti, M. *et al.* REM-dreams recall in patients with narcolepsy-cataplexy. *Brain Res. Bull.* **81**, 133–140 (2010).
627. Mazzetti, M. *et al.* Semantic priming effect during REM-sleep inertia in patients with narcolepsy.

- Brain Res. Bull.* **71**, 270–278 (2006).
628. Dorris, L., Zuberi, S. M., Scott, N., Moffat, C. & McArthur, I. Psychosocial and intellectual functioning in childhood narcolepsy. *Dev. Neurorehabil.* **11**, 187–194 (2008).
 629. Guilleminault, C. & Pelayo, R. Narcolepsy in prepubertal children. *Ann. Neurol.* **43**, 135–142 (1998).
 630. Astill, R. G., Van der Heijden, K. B., Van Ijzendoorn, M. H. & Van Someren, E. J. W. Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: A century of research meta-analyzed. *Psychol. Bull.* **138**, 1109–1138 (2012).
 631. Cheng, W. *et al.* Sleep duration, brain structure, and psychiatric and cognitive problems in children. *Mol. Psychiatry* (2020). doi:10.1038/s41380-020-0663-2
 632. Short, M. A. *et al.* Cognition and objectively measured sleep duration in children: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Heal.* **4**, 292–300 (2018).
 633. Wilson, M. & McNaughton, B. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* (80-.). **265**, 676–679 (1994).
 634. Born, J. & Wilhelm, I. System consolidation of memory during sleep. *Psychol. Res.* **76**, 192–203 (2012).
 635. Walker, M. P. The role of sleep in cognition and emotion. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1156**, 168–197 (2009).
 636. Helm, E. Van Der & Walker, M. P. Overnight Therapy? The Role of Sleep in Emotional. *Psychol. Bull.* **135**, 731–748 (2010).
 637. Dewald, J. F., Meijer, A. M., Oort, F. J., Kerkhof, G. A. & Bögels, S. M. The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: A meta-analytic review. *Sleep Med. Rev.* **14**, 179–189 (2010).
 638. Spruyt, K. A review of developmental consequences of poor sleep in childhood. *Sleep Med.* **60**, 3–12 (2019).
 639. Geiger, A., Achermann, P. & Jenni, O. G. Association Between Sleep Duration and Intelligence Scores in Healthy Children. *Dev. Psychol.* **46**, 949–954 (2010).
 640. Bruni, O. *et al.* The Role of NREM Sleep Instability in Child Cognitive Performance. *Sleep* **35**, 1183 (2012).
 641. Geiger, A. *et al.* The sleep EEG as a marker of intellectual ability in school age children. *Sleep* **34**, 181–189 (2011).
 642. Geiger, A. *et al.* Sleep electroencephalography topography and children's intellectual ability. *Neuroreport* **23**, 93–97 (2012).
 643. Reynolds, C. M., Short, M. A. & Gradisar, M. Sleep spindles and cognitive performance across adolescence: A meta-analytic review. *J. Adolesc.* **66**, 55–70 (2018).
 644. de Bruin, E. J., van Run, C., Staaks, J. & Meijer, A. M. Effects of sleep manipulation on cognitive functioning of adolescents: A systematic review. *Sleep Med. Rev.* **32**, 45–57 (2017).
 645. Dutil, C. *et al.* Influence of sleep on developing brain functions and structures in children and adolescents: A systematic review. *Sleep Med. Rev.* **42**, 184–201 (2018).
 646. Spruyt, K., Herbillon, V., Putois, B., Franco, P. & Lachaux, J. P. Mind-wandering, or the allocation of attentional resources, is sleep-driven across childhood. *Sci. Rep.* **9**, 1–9 (2019).
 647. Adamczyk, M. *et al.* Genetics of rapid eye movement sleep in humans. *Transl. Psychiatry* **5**, e598-7 (2015).
 648. Ong, J. L., Lo, J. C., Patanaik, A. & Chee, M. W. L. Trait-like characteristics of sleep EEG power spectra in adolescents across sleep opportunity manipulations. *J. Sleep Res.* **28**, 1–8 (2019).
 649. Whitney, P., Hinson, J. M. & Nusbaum, A. T. A dynamic attentional control framework for understanding sleep deprivation effects on cognition. *Progress in Brain Research* **246**, (Elsevier B.V., 2019).
 650. P.A. Van Dongen, H., Belenky, G. & M. Krueger, J. A Local, Bottom-Up Perspective on Sleep Deprivation and Neurobehavioral Performance. *Curr. Top. Med. Chem.* **11**, 2414–2422 (2011).
 651. Angelidis, A., van der Does, W., Schakel, L. & Putman, P. Frontal EEG theta/beta ratio as an electrophysiological marker for attentional control and its test-retest reliability. *Biol. Psychol.* **121**, 49–52 (2016).
 652. Putman, P., Verkuil, B., Arias-Garcia, E., Pantazi, I. & Van Schie, C. EEG theta/beta ratio as a potential biomarker for attentional control and resilience against deleterious effects of stress on attention. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* **14**, 782–791 (2014).
 653. van Dongen-Boomsma, M. *et al.* Relation between resting EEG to cognitive performance and clinical symptoms in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci. Lett.* **469**, 102–106 (2010).
 654. Nazari, M. A., Wallois, F., Aarabi, A. & Berquin, P. Dynamic changes in quantitative electroencephalogram during continuous performance test in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int. J. Psychophysiol.* **81**, 230–236 (2011).
 655. Snipes, S., Krugliakova, E., Meier, E. & Huber, R. The theta paradox: 4-8 Hz EEG oscillations

- reflect both local sleep and cognitive control. *bioRxiv* 2022.04.04.487061 (2022). doi:10.1101/2022.04.04.487061
656. Enriquez-Geppert, S., Huster, R. J., Figge, C. & Herrmann, C. S. Self-regulation of frontal-midline theta facilitates memory updating and mental set shifting. *Front. Behav. Neurosci.* **8**, 1–13 (2014).
657. Kanda, P. A. de M., Anghinah, R., Smidh, M. T. & Silva, J. M. The clinical use of quantitative EEG in cognitive disorders. *Dement. Neuropsychol.* **3**, 195–203 (2009).
658. Klimesch, W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: A review and analysis. *Brain Res. Rev.* **29**, 169–195 (1999).
659. van Dijk, H. *et al.* Different Spectral Analysis Methods for the Theta/Beta Ratio Calculate Different Ratios But Do Not Distinguish ADHD from Controls. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* **45**, 165–173 (2020).
660. Kaiser, D. A. Basic principles of quantitative EEG. *J. Adult Dev.* **12**, 99–104 (2005).
661. Newman, T. M. Assessment of giftedness in school-age children using measures of intelligence or cognitive abilities. in *Handbook of giftedness in children* 161–176 (Springer, 2008).
662. Lansbergen, M. M., Arns, M., van Dongen-Boomsma Martine, M., Spronk, D. & Buitelaar, J. K. The increase in theta/beta ratio on resting-state EEG in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder is mediated by slow alpha peak frequency. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **35**, 47–52 (2011).
663. Noreika, V. *et al.* Alertness fluctuations when performing a task modulate cortical evoked responses to transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage* **223**, 117305 (2020).
664. Pinggal, E., Dockree, P. M., Connell, R. G., Bellgrove, M. A. & Drillon, T. Pharmacological manipulations of physiological arousal and sleep-like slow waves modulate sustained attention. *bioRxiv* 2022.03.25.485866 (2022). doi:10.1101/2022.03.25.485866
665. O'Connell, R. G. *et al.* Uncovering the neural signature of lapsing attention: Electrophysiological signals predict errors up to 20 s before they occur. *J. Neurosci.* **29**, 8604–8611 (2009).
666. Dockree, P. M. *et al.* The Effects of Methylphenidate on the Neural Signatures of Sustained Attention. *Biol. Psychiatry* **82**, 687–694 (2017).
667. Polich, J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol.* **118**, 2128–2148 (2007).
668. Sangal, R. B., Sangal, J. M. & Belisle, C. Longer Auditory and Visual P300 Latencies in Patients with Narcolepsy. *Clin. EEG Neurosci.* **30**, 28–32 (1999).
669. Ingravallo, F. *et al.* The burden of narcolepsy with cataplexy: how disease history and clinical features influence socio-economic outcomes. *Sleep Med.* **13**, 1293–1300 (2012).
670. Broughton, R. *et al.* Life Effects of Narcolepsy in 180 Patients from North America, Asia and Europe Compared to Matched Controls. *Can. J. Neurol. Sci. / J. Can. des Sci. Neurol.* **8**, 299–304 (1981).
671. Daniels, E., King, M. A., Smith, I. E. & Shneerson, J. M. Health-related quality of life in narcolepsy. *J. Sleep Res.* **10**, 75–81 (2001).
672. Teixeira, V. G., Faccenda, J. F. & Douglas, N. J. Functional status in patients with narcolepsy. *Sleep Med.* **5**, 477–483 (2004).
673. Zhou, J., Camacho, M., Tang, X. & Kushida, C. A. A review of neurocognitive function and obstructive sleep apnea with or without daytime sleepiness. *Sleep Med.* **23**, 99–108 (2016).
674. Lewin, D. S., Rosen, R. C., England, S. J. & Dahl, R. E. Preliminary evidence of behavioral and cognitive sequelae of obstructive sleep apnea in children. *Sleep Med.* **3**, 5–13 (2002).
675. Ponziani, V. *et al.* Growing Up with Type 1 narcolepsy: Its anthropometric and endocrine features. *J. Clin. Sleep Med.* **12**, 1649–1657 (2016).
676. von Stumm, S. & Plomin, R. Socioeconomic status and the growth of intelligence from infancy through adolescence. *Intelligence* **48**, 30–36 (2015).
677. Leonard, B. E., McCartan, D., White, J. & King, D. J. Methylphenidate: A review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum. Psychopharmacol.* **19**, 151–180 (2004).
678. Raggi, A., Plazzi, G., Pennisi, G., Tasca, D. & Ferri, R. Cognitive evoked potentials in narcolepsy: A review of the literature. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **35**, 1144–1153 (2011).
679. Yaman, M. *et al.* Evaluation of the effect of modafinil on cognitive functions in patients with idiopathic hypersomnia with P300. *Med. Sci. Monit.* **21**, 1850–1855 (2015).
680. Li, W., Ma, L., Yang, G. & Gan, W.-B. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nat. Neurosci.* **20**, 427–437 (2017).
681. Izawa, S. *et al.* REM sleep active MCH neurons. **365**, 1308–1313 (2020).
682. Whalley, K. Sleep to forget. *Nat. Rev. Neurosci.* **20**, 716–717 (2019).
683. Cai, D. J., Mednick, S. A., Harrison, E. M., Kanady, J. C. & Mednick, S. C. REM, not incubation, improves creativity by priming associative networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **106**, 10130–10134 (2009).
684. Lacaux, C. *et al.* Increased creative thinking in narcolepsy. *Brain* **142**, 1988–1999 (2019).

685. Walker, M. P., Liston, C., Hobson, J. A. & Stickgold, R. Cognitive flexibility across the sleep-wake cycle: REM-sleep enhancement of anagram problem solving. *Cogn. Brain Res.* **14**, 317–324 (2002).
686. Barsky, M. M., Tucker, M. A. & Stickgold, R. REM sleep enhancement of probabilistic classification learning is sensitive to subsequent interference. *Neurobiol. Learn. Mem.* **122**, 63–68 (2015).
687. Stickgold, R., Hobson, J. A., Fosse, R. & Fosse, M. Sleep, learning, and dreams: Off-line memory reprocessing. *Science (80-.)*. **294**, 1052–1057 (2001).
688. Grubar, J. Sleep and mental deficiency. *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.* **13**, 107–113 (1983).
689. Grubar, J. Sleep and Mental Efficiency, Psychology of Gifted Children. (1985).
690. Berdina, O. N., Rychkova, L. V & Madaeva, I. M. Особенности структурной организации сна у школьников с высокими интеллектуальными способностями. 78–81 (2018).
691. van Leeuwen, M. *et al.* A genetic analysis of brain volumes and IQ in children. *Intelligence* **37**, 181–191 (2009).
692. Reiss, A. L., Abrams, M. T., Singer, H. S., Ross, J. L. & Denckla, M. B. Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain* **119**, 1763–1774 (1996).
693. Karama, S. *et al.* Cortical thickness correlates of specific cognitive performance accounted for by the general factor of intelligence in healthy children aged 6 to 18. *Neuroimage* **55**, 1443–1453 (2011).
694. Menary, K. *et al.* Associations between cortical thickness and general intelligence in children, adolescents and young adults. *Intelligence* **41**, 597–606 (2013).
695. Shaw, P. *et al.* Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature* **440**, 676–679 (2006).
696. Brant, A. M. *et al.* The Nature and Nurture of High IQ: An Extended Sensitive Period for Intellectual Development. *Psychol. Sci.* **24**, 1487–1495 (2013).
697. Jouvett-Mounier, D., Astic, L. & Lacote, D. Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat, and guinea pig during the first postnatal month. *Dev. Psychobiol.* **2**, 216–239 (1969).
698. Grubar, J.-C. Approche psychophysiologique du potentiel intellectuel. *Enfance* **38**, 85–90 (1985).
699. Prehn-Kristensen, A. *et al.* Sleep Promotes Consolidation of Emotional Memory in Healthy Children but Not in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *PLoS One* **8**, 1–10 (2013).
700. Tessier, S., Lambert, A., Scherzer, P., Jemel, B. & Godbout, R. REM sleep and emotional face memory in typically-developing children and children with autism. *Biol. Psychol.* **110**, 107–114 (2015).
701. Vaivre-Douret, L. Developmental and Cognitive Characteristics of “High-Level Potentialities” (Highly Gifted) Children. *Int. J. Pediatr.* **2011**, 1–14 (2011).
702. Guérolé, F. *et al.* Behavioral profiles of clinically referred children with intellectual giftedness. *Biomed Res. Int.* **2013**, (2013).
703. Terrassier, J.-C. Dyssynchrony-uneven development. *Psychol. Gift. Child.* 265–274 (1985).
704. Langille, J. J. Remembering to forget: A dual role for sleep oscillations in memory consolidation and forgetting. *Front. Cell. Neurosci.* **13**, 1–21 (2019).
705. Haier, R. J. *et al.* Cortical glucose metabolic rate correlates of abstract reasoning and attention studied with positron emission tomography. *Intelligence* **12**, 199–217 (1988).
706. Neubauer, A. C. & Fink, A. Intelligence and neural efficiency. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **33**, 1004–1023 (2009).
707. Bastien, L., Théoret, R., Gagnon, K., Chicoine, M. & Godbout, R. Sleep Characteristics and Socio-Emotional Functioning of Gifted Children. *Behav. Sleep Med.* **00**, 1–12 (2021).
708. Louis, J. *et al.* Sommeil et précocité. *ANAE. Approch. Neuropsychol. des apprentissages chez l'enfant* 151–158 (2003).
709. Revol, O., Louis, J. & Fournier, P. L'enfant précoce: Signes particuliers. *Neuropsychiatr. Enfance. Adolesc.* **52**, 148–153 (2004).
710. Shimada, M., Miyagawa, T., Toyoda, H., Tokunaga, K. & Honda, M. Epigenome-wide association study of DNA methylation in narcolepsy: an integrated genetic and epigenetic approach. *Sleep* **41**, 1–9 (2018).
711. Lecci, S. *et al.* Electroencephalographic changes associated with subjective under- And overestimation of sleep duration. *Sleep* **43**, 1–12 (2020).
712. Andrillon, T. Sleep: Feeling awake while asleep. *Curr. Biol.* **31**, R1578–R1580 (2021).
713. Parrino, L., Ferri, R., Bruni, O. & Terzano, M. G. Cyclic alternating pattern (CAP): The marker of sleep instability. *Sleep Med. Rev.* **16**, 27–45 (2012).
714. Rasch, B. & Born, J. About sleep's role in memory. *Physiol. Rev.* **93**, 681–766 (2013).
715. Proctor, G. B. & Shaalan, A. M. Disease-Induced Changes in Salivary Gland Function and the Composition of Saliva. *J. Dent. Res.* **100**, 1201–1209 (2021).
716. Rocchi, C. & Emmerson, E. Mouth-Watering Results: Clinical Need, Current Approaches, and

- Future Directions for Salivary Gland Regeneration. *Trends Mol. Med.* **26**, 649–669 (2020).
717. Bosch, J. A., Ring, C., de Geus, E. J. C., Veerman, E. C. I. & Nieuw Amerongen, A. V. Stress and secretory immunity. in 213–253 (2002). doi:10.1016/S0074-7742(02)52011-0

ANNEXES

Annexe 1. Études chez l'humain sur les relations entre sAA et sommeil

Référence	Population	Prélèvements salivaires	Sommeil	Résultats principaux
Augmentation des taux de sAA avec la perturbation du sommeil				
Seugnet <i>et al.</i> , (2006) ³⁸⁴	9 adultes sains (7 hommes)	2 Salivettes Pré et post- privation de sommeil	Privation de sommeil (28h) PSG	Augmentation des concentrations de sAA avec la dette de sommeil (indépendamment du stress)
Nater <i>et al.</i> , (2007) ³⁸²	76 adultes sains (32 hommes)	15 Salivettes (au réveil, 30 et 60 minutes post-réveil, toutes les heures entre 9h et 20h)	Absence de manipulation Réveil avant 9h Mesures non spécifiées	Augmentation des concentrations de sAA au réveil et après 30 minutes chez les sujets qui utilisent une alarme (vs réveil naturel) Absence d'effet de l'heure de réveil, de la qualité ou durée de sommeil
Raikkonen <i>et al.</i> , (2010) ³⁹⁵	276 enfants sains (133 garçons)	7 Salivettes (entre 12 et 14h, avant et après la tâche, 10, 20, 30 et 45 minutes post-tâche)	Absence de manipulation Actimétrie	Augmentation des concentrations et de la réactivité de la sAA à une tâche de stress (TSST) chez les enfants avec une mauvaise efficacité de sommeil
Figueiro & Rea (2011) ⁴⁰⁷	10 adultes sains (5 femmes)	14 Salivettes (8h, 9h, 12h, 13h, 16h, 17h, 20h, 21h, 00h, 1h, 4h, 5h, 8h, 9h)	Privation de sommeil (une nuit) vs restriction de sommeil (3h de sommeil, de 1h à 4h) vs nuit complète (7h de sommeil, de 1h à 8h) Absence de mesure	Diminution des taux de sAA au réveil avec augmentation de la durée de sommeil (privation de sommeil > restriction de sommeil > nuit complète)
Bachmann <i>et al.</i> , (2012) ⁴⁵⁴	22 adultes sains (12 hommes)	20 Salivettes (toutes les 2h pendant 40, à partir de 8h)	Privation de sommeil (40h) EEG	Augmentation des taux de sAA avec augmentation de la pression de sommeil (groupe avec mutation génétique)
Lipschitz <i>et al.</i> , (2013) ⁴¹¹	57 adultes sains, survivants de cancer (14 hommes)	5 Salivettes (30 minutes après le réveil, 12h, 17h, 22h et 8h)	Absence de manipulation Mesures auto-rapportées	Diminution des taux de sAA au réveil lors d'une intervention réduisant le stress au cours du sommeil Pas d'association sAA / troubles du sommeil
Unno <i>et al.</i> , (2013) ⁴¹²	20 étudiants sains (14 hommes)	20 prélèvements à l'aide d'un système colorimétrique (matin et soir pendant 10 jours)	Absence de manipulation Mesures auto-rapportées	Augmentation des concentrations de sAA avec diminution de la durée de sommeil
Park <i>et al.</i> , (2014)	41 enfants avec SAOS (30 garçons) et 26 enfants sains (9 garçons)	2 crachats passifs (22h et 7h, dans l'heure suivant le réveil)	Absence de manipulation PSG	Augmentation du ratio 22h/7h de sAA avec la sévérité du SAOS Absence de différence entre les groupes pour les concentrations brutes de sAA

O'Leary <i>et al.</i> , 2015 ³⁰	108 jeunes adultes sains (28 hommes)	2 crachats passifs (pré- et post-stresseur, entre 9h et 12h)	Restriction de sommeil (40% du TST) vs nuit complète Actimétrie	Augmentation des taux de sAA dans le groupe avec restriction de sommeil Augmentation de la réactivité de la sAA au cours d'une tâche de stress dans les deux groupes (plus importante chez les contrôles)
Skoluda <i>et al.</i> , (2016) ³⁸	44 adultes sains (19 hommes)	6 crachats (au réveil, 30 minutes après le réveil, 11h, 14h, 18h et 21h)	Absence de manipulation Mesures auto-rapportées	Augmentation de la réponse d'éveil avec la diminution de l'heure de réveil
Van Lenten & Doane (2016) ³⁶	76 adolescents sains (18 garçons)	15 crachats passifs (au réveil, 30 minutes post-réveil, 3h et 8h après le réveil, au coucher pendant 3 jours)	Absence de manipulation Actimétrie et mesures auto-rapportées	Augmentation des concentrations de sAA au réveil avec diminution de la qualité de sommeil auto-rapportée Absence de relation entre quantité de sommeil et pente diurne de sAA
Castro-Diehl <i>et al.</i> , (2016) ³⁹	454 adultes tous venants (sexe non précisé)	4 Salivettes (avant une tâche de stress, 38, 55 et 85 minutes après, heures non rapportées)	Absence de manipulation Actimétrie	Augmentation des concentrations de sAA avec diminution de l'efficacité de sommeil Absence d'association entre réactivité de la sAA, qualité et durée de sommeil
Ding <i>et al.</i> , (2017) ⁴⁹	146 enfants (101 garçons) dont 112 avec troubles du sommeil et 32 contrôles	2 prélèvements (22h et dans les 30 minutes suivant le réveil) Méthode non précisée	Absence de manipulation PSG	Augmentation des concentrations de sAA chez enfants avec SAOS vs contrôles Association positive entre sAA, index d'apnées-hypopnées et index de désaturations
Unno <i>et al.</i> , (2017) ⁴¹	10 sujets âgés sains (1 homme)	42 prélèvements à l'aide d'un système colorimétrique (au cours des 60 minutes suivant le réveil et soir pendant 3 semaines)	Absence de manipulation EEG	Diminution de la concentration de sAA le matin avec augmentation de la qualité de sommeil
Unno <i>et al.</i> , (2017) ⁴⁰	20 adultes sains (11 hommes)	10 prélèvements à l'aide d'un système colorimétrique (dans les 30 minutes suivant le réveil et après le travail avant le dîner pendant 5 jours)	Absence de manipulation Électrode unique	Diminution des concentrations de sAA le soir et amélioration de la qualité de sommeil dans le groupe avec consommation thé avec faible taux de caféine
Pradhan <i>et al.</i> , (2018) ⁴⁷	168 adolescents sains (94 garçons)	2 crachats (entre 11h et 11h30 en janvier, sur 2 ans)	Absence de manipulation Mesures auto-rapportées	Association négative entre les concentrations de sAA et la durée de sommeil Association positive entre les concentrations de sAA et la somnolence Augmentation des concentrations de sAA chez les sujets qui ont cours le matin (avec une durée de sommeil diminuée) vs en journée
Yan <i>et al.</i> , (2019) ⁴⁸	58 adultes avec SAOS (41 hommes)	1 Salivette (au cours des 30 minutes suivant le réveil)	Absence de manipulation PSG	Augmentation des concentrations de sAA avec l'intensité du SAOS Association positive entre concentrations de sAA, index d'apnées-hypopnées et index de micro-éveils

LaVoy <i>et al.</i> , (2020) ⁴¹⁵	55 enfants et adolescents sains (26 garçons)	1 crachat passif (au réveil)	Absence de manipulation Actimétrie et mesures auto-rapportées	Augmentation des concentrations de sAA avec augmentation de la perturbation subjective du sommeil Absence d'association avec les mesures objectives
Strahler <i>et al.</i> , (2020) ⁴¹³	77 adultes sains (39 hommes)	6 crachats passifs (au réveil, 30 minutes post-réveil, 11h, 14h, 18h et 21h)	Absence de manipulation Mesures auto-rapportées	Diminution de la concentration de sAA avec augmentation de la qualité de sommeil
Danilenko <i>et al.</i> , (2021) ³⁸⁸	45 adultes sains (12 hommes)	8 crachats stimulés (au réveil, 10, 20 et 30 minutes après le réveil) en été et en hiver	Absence de manipulation Mesures auto-rapportées	Augmentation des concentrations de sAA et diminution de la réponse d'éveil en hiver vs été Diminution de la réponse d'éveil de la sAA avec diminution de la durée de sommeil Augmentation des concentrations de sAA avec augmentation de la mélatonine Absence d'association directe entre sAA et somnolence

Absence de modification de la sAA avec la perturbation du sommeil

Michaud <i>et al.</i> , (2006) ⁴²¹	12 adultes sains (7 hommes)	24 Salivettes (au réveil, 30 et 90 minutes après le réveil, 12h, 17h et avant le coucher pendant 4 jours)	Perturbation du sommeil par du bruit vs contrôle Mesures auto-rapportées	Absence de modification des concentrations de sAA avec la perturbation du sommeil
Figueiro & Rea (2010) ⁴²²	12 adultes sains (8 hommes)	14 Salivettes (8h, 9h, 12h, 13h, 16h, 17h, 20h, 21h, 00h, 1h, 4h, 5h, 8h, 9h)	Privation de sommeil (27h) Absence de mesure	Absence de modification des concentrations de sAA mesurés à 8h avec la privation de sommeil
Bright <i>et al.</i> , (2014) ³⁸⁸	47 jeunes enfants sains (30 garçons)	2 Salivettes (au réveil et 30 à 45 minutes post-réveil)	Absence de manipulation Actimétrie	Absence de modification des concentrations de sAA au réveil et la pente diurne avec les caractéristiques de sommeil
Patacchioli <i>et al.</i> , (2014) ⁴²⁵	27 enfants avec SAOS (12 garçons) et 7 contrôles (3 garçons)	3 Salivettes (1h après le réveil soit entre 8h30 et 9h, 12h et 19h)	Absence de manipulation Caractéristiques respiratoires de la PSG	Absence de modification de la pente et de l'aire sous la courbe de sAA chez les enfants avec un SAOS vs contrôles
Minkel <i>et al.</i> , (2014) ⁴²³	26 adultes sains (14 hommes)	5 Salivettes (entre 17h et 17h30, 20 et 5 minutes avant le TSST et 5, 20, 40 minutes après)	Privation de sommeil (une nuit) vs contrôle Mesures non spécifiées	Absence de modification des taux de base ou de la réactivité de la sAA au TSST en condition de privation de sommeil vs contrôle
Karakoulaki <i>et al.</i> , (2015) ⁴²⁶	45 adultes (20 hommes) dont 30 avec bruxisme	1 Salivette (au réveil, entre 7h et 9h)	Absence de manipulation Absence de mesure	Absence de modification des concentrations de sAA chez les sujets avec bruxisme vs contrôles
Schwarz <i>et al.</i> , (2018) ⁴²⁴	124 jeunes adultes sains (72 hommes) et 94 adultes âgés sains (32 hommes)	5 crachats passifs (avant TSST à 13h ou 16h, 28, 46, 66 et 86 minutes après le premier prélèvement)	Privation de sommeil (une nuit) vs contrôle Absence de mesure	Absence de modification de la concentration et de la réactivité de la sAA en condition de privation de sommeil vs contrôle

Diminution des taux de sAA avec la perturbation du sommeil

Rabat et al., (2016) ²⁷	12 hommes sains	4 crachats passifs (au réveil à 7h avant et à 6h après 7 jours de restriction de sommeil, au réveil à 7h après 2 et 7 jours de récupération)	Restriction de sommeil (4h de sommeil, de 2h à 6h, pendant 7 jours) PSG	Diminution des concentrations de sAA au réveil après restriction de sommeil Association positive entre sAA et performances cognitives
Pajcin et al., (2017) ²⁸¹	11 adultes sains (7 hommes)	15 Salivettes (toutes les 3h à partir de 9h, pendant 50h)	Privation de sommeil (50h) Mesures non spécifiées	Association positive entre sAA et performances cognitives au cours du 1 ^{er} jour de privation de sommeil Absence de comparaison des concentrations de sAA avant / après privation de sommeil
Pajcin et al., (2019) ²⁸¹	10 hommes sains	17 Salivettes (11h, puis 17h30, 20h30, 0h et 3h pendant 4 jours)	Privation de sommeil (28h) puis simulation de travail de nuit (opportunités de sommeil de 10h à 16h) Mesures non spécifiées	Association positive entre sAA et performances cognitives au cours du 1 ^{er} jour de privation de sommeil Maintien de l'association pour la vitesse de traitement Absence de comparaison des concentrations de sAA avant / après privation de sommeil
Pajcin et al., (2019) ¹⁸⁰	12 adultes sains (8 hommes)	15 Salivettes (toutes les 3h à partir de 9h, pendant 50h)	Privation de sommeil (50h) + caféine Absence de mesure, EEG pendant récupération	Association positive entre sAA et performances cognitives au cours du 1 ^{er} jour de privation de sommeil Absence de comparaison des concentrations de sAA avant / après privation de sommeil
Klaus et al., (2019) ²⁸⁰	50 jeunes adultes (19 hommes)	60 crachats passifs (30 minutes après le réveil, 10h, 14h, 18h et 21h pendant 5 jours, 2 fois par an)	Absence de manipulation du sommeil Mesures auto-rapportées (sous-groupe avec actimétrie)	Diminution des concentrations au réveil et augmentation de la pente diurne de sAA avec perturbation du sommeil (qualité, durée, latence d'endormissement) en condition de stress élevée Absence d'association entre sAA et sommeil en condition de stress faible
Faraut et al., (2020) ²⁸²	16 jeunes hommes sains	24 crachats passifs (11h, 13h30, 16h, 18h30, pendant 2 sessions de 3 jours)	Restriction de sommeil (2 nuits de 3h, opportunités de sommeil de 3h à 6h) Actimétrie	Diminution des concentrations de sAA à 16h après restriction de sommeil
Gomez-Merino et al., (2022) ²⁸³	13 adultes sains (7 hommes)	12 crachats passifs (à 8h30 avant et après 5 nuits de restriction, après 2 et 5 nuits de récupération pendant 3 sessions)	Restriction de sommeil (5 nuits de 3h, opportunités de sommeil de 4h à 7h) PSG	Diminution des concentrations de sAA après restriction de sommeil (sans retour aux taux de base post-récupération) Association positive entre sAA et performances cognitives

EEG : électroencéphalogramme ; PSG : polysomnographie ; SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil ; TSST : trier Social Stress Test ; TST : temps de sommeil total

Annexe 2. Études sur les relations entre oxalate et sommeil

Référence	Population	Prélèvements	Sommeil	Résultats principaux
Augmentation des taux d'oxalate avec la perturbation du sommeil				
Raap <i>et al.</i> , (2018) ⁴⁷	88 oisillons	Sanguin	Perturbation du sommeil par exposition à la lumière artificielle nocturne (3 nuits)	Augmentation des concentrations d'oxalate chez les mâles lors de l'exposition à la lumière nocturne
Absence de modification des taux d'oxalate avec la perturbation du sommeil				
Ulgezen <i>et al.</i> , (2019) ⁵⁰	35 oiseaux	Sanguin	Perturbation du sommeil par exposition à la lumière nocturne (12 nuits)	Absence de modification des concentrations d'oxalate lors de l'exposition à la lumière nocturne
Diminution des taux d'oxalate avec la perturbation du sommeil				
Weljie <i>et al.</i> , (2015) ⁴⁸	40 rats et 10 adultes humains (5 hommes)	Sanguin	Restriction de sommeil (5 nuits de 4h, opportunité de sommeil de 4h à 8h)	Diminution des concentrations d'oxalate après restriction de sommeil et retour aux taux de base après récupération
Ouyang <i>et al.</i> , (2017) ⁵¹	44 oiseaux	Sanguin	Perturbation du sommeil par exposition à la lumière nocturne	Diminution des concentrations d'oxalate avec augmentation de l'activité au cours de la nuit
Batra <i>et al.</i> , (2020) ⁴⁹	6 oiseaux	Sanguin	Perturbation du sommeil par exposition à la lumière artificielle nocturne	Diminution des concentrations d'oxalate avec la fragmentation du sommeil

Annexe 3. Études chez l'humain sur les relations entre IL-6 salivaire et sommeil

Référence	Population	Prélèvements	Sommeil	Résultats principaux
Augmentation des taux d'IL-6 avec la perturbation du sommeil				
El-Sheikh <i>et al.</i> , (2007)	64 enfants sains (28 garçons)	2 prélèvements salivaires (20 minutes avant et après les tests, environ 15h et environ 17h ; méthode non précisée)	Absence de manipulation Actimétrie et mesures auto-rapportées	Augmentation de l'IL-6 avec augmentation de la somnolence subjective Augmentation de la réactivité de l'IL-6 lors du TSST avec augmentation de la durée et de la qualité de sommeil
Nizam <i>et al.</i> , (2014) ⁴⁵¹	52 adultes (13 contrôles, 5 hommes et 39 avec SAOS, 27 hommes)	1 Crachats passif (matin)	Absence de manipulation PSG	Augmentation des taux d'IL-6 chez les patients avec un SAOS comparativement aux contrôles
Reinhardt <i>et al.</i> (2016) ⁴⁷⁵	21 hommes sains	9 Salivettes (3 par jour, (5h, 14h et 23h)	Absence de manipulation Agenda de sommeil et actimétrie	Augmentation des taux d'IL-6 l'après-midi chez les sujets avec une courte durée de sommeil (vs longue, 6h vs plus de 6h)
Zhang <i>et al.</i> , (2020) ⁴⁵⁶	44 femmes saines	4 Salivettes (au coucher, tous les 7 jours pendant 1 mois)	Absence de manipulation Mesures auto-rapportées	Association entre les taux d'IL-6 et les scores de sévérité de l'insomnie
Absence de modification des taux d'IL-6 avec la perturbation du sommeil				
Reinhardt <i>et al.</i> (2019) ⁴⁷⁷	38 hommes sains	9 Salivettes (3 par jour, un réveil soit 9h pour l'équipe de jour et 15h pour l'équipe de nuit, au milieu de la journée de travail soit à 14h et 3h et au coucher, soit 22h30 ou 5h15)	Absence de manipulation : travailleurs de nuit vs jour (3 jours) Agenda de sommeil et actimétrie	Absence de différence entre les travailleurs de jour et de nuit Modification des variations journalières chez les travailleurs de nuit : absence de pic après le réveil
Diminution des taux d'IL-6 avec la perturbation du sommeil				
Faraut <i>et al.</i> , (2015) ⁴⁶¹	11 hommes sains	Salive (prélèvement toutes les 2h, méthode non spécifiée)	Restriction de sommeil (1 nuit de 2h, opportunité de sommeil de 2h à 4h) Présence ou absence de sieste (2 x 30 minutes, à 9h30 et 15h30) PSG et actimétrie	Diminution des taux d'IL-6 le matin et le soir après restriction de sommeil et normalisation après la sieste
LaVoy <i>et al.</i> (2020) ⁴¹⁵	55 enfants et adolescents sains (26 garçons)	1 crachat passif (au réveil)	Absence de manipulation Actimétrie et mesures auto-rapportées	Augmentation des taux d'IL-6 avec augmentation de l'efficacité de sommeil la nuit précédente et diminution des éveils intra-nuits la nuit suivante

PSG : Polysomnographie, SAOS : Syndrome d'apnées obstructives du sommeil