



Thèse présentée pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Louis Pasteur
Strasbourg I

Discipline : Psychologie

Spécialité : Physiologie et Biologie des Organismes-Populations-Interactions

par Jérôme GRENECHE

Effet de perturbations respiratoires au cours du sommeil sur la vigilance et la mémoire à court terme pendant 24 heures de veille prolongée: exemple du syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) et efficacité d'un traitement ventilatoire

Soutenue publiquement le 07 juillet 2008 devant la commission d'examen :

Patricia TASSI

Maître de conférences, Université Louis Pasteur, Strasbourg

Pierrick POISBEAU

Professeur, Université Louis Pasteur, Strasbourg

Patrick LEVY

Professeur, CHU, Université de Grenoble

Isabelle ARNULF

Docteur, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Jean KRIEGER

Professeur, CHU, Faculté de médecine, Strasbourg

Directrice de thèse

Rapporteur interne

Rapporteur externe

Rapporteur externe

Examineur

"Le sommeil s'abat sur la fatigue comme un oiseau de proie".
(Victor Hugo, Les travailleurs de la mer (1866)).

A mes parents et mes grands parents

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier M. Poisbeau, M. Lévy et Mme Arnulf d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

J'adresse un grand merci et toute ma reconnaissance à Patricia Tassi qui m'a accordé sa confiance afin de mener ce projet dans le cadre de ma thèse effectuée au sein du Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives. Merci d'avoir accepté de superviser ce travail de thèse, merci également de m'avoir encouragé dans les moments difficiles et un grand merci pour m'avoir permis d'acquérir l'approche scientifique de la psychologie cognitive.

Je souhaite remercier Alain Muzet pour m'avoir permis de travailler dans le laboratoire anciennement appelé le Centre d'Etudes de Physiologie Appliquée et pour ses conseils fort utiles au cours de ma thèse.

Je tiens à remercier particulièrement Jean Krieger d'avoir accepté que je travaille au sein de son unité à l'hôpital civil, de m'avoir permis de recruter les sujets de cette étude, pour sa disponibilité ainsi que ses précieux conseils tout au long de ce travail de recherche.

J'adresse un merci tout particulier à toute l'équipe technique du Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives, notamment Alain Hoefl, Thierry Pebayle, Roland et Arnaud Eschenlauer ainsi que Francis Hinkel pour avoir été présents au cours de ce travail de thèse et particulièrement au cours des expérimentations qui les ont privés de sommeil pendant de nombreuses heures !

Merci également à Christine Erhardt, Bernadette Kowalski, Claire Sellal, Chantal Mansouri, Annie Wolf et à toute l'équipe de l'unité de Troubles du sommeil pour leur aide précieuse et leurs nombreux conseils au cours de ma thèse.

Un grand merci à Frédéric et Myriam Bertrand pour leur précieuse aide statistique tout au long cette thèse.

Je tiens à remercier Nadjette Crémel pour son aide ainsi que ses nombreux conseils nécessaires à une approche neuropsychologique rigoureuse.

Un grand merci également à Christian Kelche pour ses nombreux conseils au cours de cette thèse.

Merci, encore merci, bref mille mercis aux nombreux vacataires qui ont participé à la réalisation des expérimentations et d'avoir partagé une privation de sommeil cumulée de plusieurs semaines ! Merci à eux, sans qui cette étude n'aurait pas pu se faire, en particulier, Joseph, Maxime, Thomas, Bogdan, Borislav, Julien, Anthony, Véronique, Fanny, Nathalie, Angéline, David, Christine, Stéphanie....

Je tiens à remercier le Docteur Fischer d'avoir accepté d'effectuer les consultations médicales des sujets inclus dans cette étude.

Evidemment, je remercie les personnes qui ont accepté de participer à ces expérimentations en, tant que «sujets» mais qui ont fait de ce travail scientifique une aventure également humaine !

Merci à tous les chercheurs du LINC, en particulier à Anne Bonnefond, Luc Marlier, Sarah Schimchowitsch et Odile Rohmer pour leurs nombreux conseils et leur bonne humeur.

Merci à Françoise pour son aide précieuse et sa grande disponibilité.

Merci à Mahnaz pour sa bonne humeur et merci également à l'ensemble des thésards du LINC, en particulier, Pierre, Pascale, Sarah et tout ceux que j'ai eu l'occasion de rencontrer au fur et à mesure de ma thèse et qui m'ont soutenu avec une sincère compassion.

Je remercie l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, l'IFR de Neurosciences et l'École Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé, structures qui m'ont également permis de réaliser mes travaux de recherche.

Je souhaiterais également remercier la fondation MAIF qui a intégralement financé ce travail de recherche.

Merci à toute ma famille pour son soutien quotidien malgré la distance géographique, en particulier mes parents ainsi que mes frères pour leur confiance et leur amour.

Un grand merci à ma meilleure amie Emilie pour son soutien et son amitié depuis mon arrivée à Strasbourg. Merci également à mes amis et colocataires Ulysse, Sophie, Virginie, Marion, Stella, Charlotte, Stéphanie et Paulo, Nico, Julien, Corinne pour leur amitié et leur soutien à toute épreuve, les soirées bien remplies et évidemment enrichissantes...Merci également à la coloc' du 9 rue de Bischwiller pour avoir partagé ces moments de bonheur, de stress et de soutien en connaissance de cause, notamment Audrey, Ondrej et Josselin!

Enfin, j'adresse un merci singulier à Sabrina, pour tout... mais surtout pour le meilleur qui a été, qui est toujours et qui sera encore longtemps au goût du jour...

LISTE DES ABBREVIATIONS

EEG Electroencéphalogramme

EKG Electrocardiogramme

EMG Electromyogramme

EOG Electrooculogramme

ERD Event-related desynchronization

ERS Event-related synchronization

ESS Epworth Sleepiness Scale

FFT Fast Fourier Transformation

IAH Index d'Apnées et Hypopnées du sommeil

IMC Indice de Masse Corporelle

KSS Karolinska Sleepiness Scale

MCT Mémoire à Court Terme

MI Mémoire Immédiate

MLT Mémoire à Long Terme

MT Mémoire de Travail

NREM Sommeil lent

PASAT Paced Auditory Serial Addition Task

Pcrit Pression critique

PPC Pression Positive Continue

PVT Psychomotor Vigilance Task

REM Sommeil paradoxal (Rapid Eyes Movements)

SAHOS Syndrome d'Apnées et Hypopnées Obstructives du Sommeil

SAS Supervisory Attentional System

SDE Somnolence Diurne Excessive

SNC Système Nerveux Central

SP Sommeil Paradoxal

Tc Température centrale

TILE Test Iteratif de Latence d'Endormissement

TME Test de Maintien de l'Eveil

VAS Visual Analog Scale

AVANT-PROPOS	11
Chapitre 1	
INTRODUCTION.....	13
I. La vigilance	15
1. Historique de la vigilance.....	15
2. Définition de la vigilance	16
3. Mesures de la vigilance	19
3.1. Evaluation subjective de la vigilance	19
3.2. Mesure physiologique de la vigilance.....	21
4. Cycle Veille-Sommeil, rythmicité circadienne et régulation homéostasique de la vigilance.....	29
5. Effets d'une privation de sommeil sur la vigilance et la mémoire.....	30
6. Le concept de somnolence	33
II. Le Syndrome d'Apnées/Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS)	34
1. Histoire du syndrome SAHOS	35
2. Caractéristiques générales et prévalence.....	36
3. Facteurs de risque.....	37
4. Mécanismes respiratoires et physiopathologie du SAHOS.....	40
4.1. Ventilation au cours du sommeil normal	40
4.2. Mécanismes physiopathologiques et diagnostic du SAHOS	42
5. Symptômes nocturnes et diurnes du SAHOS.....	45
5.1. Conséquences sur la ventilation nocturne et l'architecture du sommeil	45
5.2. Symptômes diurnes	46
5.3. Conséquences sociétales: l'endormissement au volant.....	48
III. Modèle théorique de la mémoire et déficits cognitifs associés au SAHOS	50
1. Modèle théorique de la mémoire à court terme.....	50
2. Déficits cognitifs associés au SAHOS	55
IV. Traitement ventilatoire nocturne par Pression Positive Continue	58
V. Objectifs principaux de l'étude	62
Chapitre 2	
METHODOLOGIE EXPERIMENTALE.....	66
1.1. Sujets.....	67
1.2. Procédure expérimentale	68
1.3. Mesures subjectives de la vigilance	69
1.4. Enregistrements de l'EEG de veille	70
1.5. Tâches cognitives d'évaluation des performances en mémoire à court terme.....	70
1.6. Enregistrements de l'EEG de sommeil	72
1.7. Analyses statistiques	72
Chapitre 3	
ALTERATION DU NIVEAU DE VIGILANCE ET ACTIVITE CORTICALE DES PATIENTS PORTEURS DU SAHOS AU COURS D'UNE PERIODE DE 24 HEURES DE VEILLE PROLONGEE ET EFFET DU TRAITEMENT PAR PRESSION POSITIVE CONTINUE	75
Article 1	
Puissance spectrale de l'EEG et somnolence pendant 24 heures de veille prolongée chez des patients porteurs du syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil.....	76

Article 2	
Sévérité du syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil et puissance spectrale de l'EEG de veille	91
Article 3	
Effet du traitement par pression positive continue (PPC) sur la puissance spectrale de l'EEG chez des patients porteurs du syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil en veille prolongée	101
Chapitre 4	
CONTRIBUTION DE LA DUREE DES APNEES ET DE L'OBESITE DANS LA SEVERITE DE L'HYPOXEMIE	134
Article 4	
La durée des apnées peut-elle contribuer à la sévérité de l'hypoxémie chez des patients apnéiques obèses?	135
Chapitre 5	
ALTERATION DE LA MEMOIRE DE TRAVAIL DES PATIENTS PORTEURS DU SAHOS AU COURS D'UNE PERIODE DE 24 HEURES DE VEILLE PROLONGEE ET EFFET DU TRAITEMENT PAR PRESSION POSITIVE CONTINUE	151
Article 5	
Evolution des performances en mémoire à court terme pendant 24 heures de veille prolongée chez des patients porteurs du syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil	152
Article 6	
Effet du traitement par pression positive continue (PPC) sur les performances en mémoire à court terme pendant 24 heures de veille prolongée chez des patients porteurs du syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS)	186
Chapitre 6	
DISCUSSION & PERSPECTIVES	224
I. Synthèse	225
II. Conséquences du SAHOS sur le niveau de vigilance	230
1. Deux processus neurophysiologiques associés au SAHOS : la propension à l'endormissement et la difficulté de maintien de l'éveil	230
2. L'hypoxémie nocturne intermittente et la sévérité du SAHOS : principaux déterminants de la difficulté de maintien de l'éveil	232
3. Hypoxémie nocturne intermittente versus fragmentation du sommeil	234
III. Effet du Traitement par PPC sur le niveau de vigilance	235
1. Effet du traitement sur l'activité corticale de veille des ondes lentes	236
2. Effet du traitement sur l'activité corticale de veille des ondes plus rapides	237
3. Facteurs contribuant à la difficulté persistante de maintien de l'éveil après traitement	237
IV. Relation entre l'hypoxémie, la durée des apnées et leur fréquence	239
V. Conséquences du SAHOS sur la mémoire à court terme	241
1. Conséquences sur la mémoire immédiate et la mémoire de travail	242
1.1. Différence d'altération selon le type de mémoire	242
1.2. Altération de la mémoire de travail rapide selon la complexité des tâches ...	243
1.3. Influence de la charge en mémoire sur la mémoire de travail rapide	244
2. Evolution de la mémoire à court terme au cours de la veille prolongée	246
3. Somnolence, hypoxémie nocturne et mémoire à court terme	248

VI.	Effet du traitement par PPC sur la mémoire à court terme	251
1.	Restauration de la capacité d'apprentissage en mémoire immédiate.....	251
2.	Effet du traitement par PPC sur la mémoire de travail.....	252
VII.	Conclusion.....	257
VIII.	Perspectives.....	258
1.	Perspectives expérimentales du traitement par PPC sur la vigilance.....	259
2.	Perspectives expérimentales des déficits neurocognitifs associés au SAHOS ..	259
3.	Perspectives expérimentales du traitement par PPC sur les fonctions neurocognitives associées au SAHOS.....	261
BIBLIOGRAPHIE		263

AVANT-PROPOS

Le travail de recherche présenté ici porte sur l'évolution de la vigilance et des performances en mémoire à court terme pendant 24 heures de veille prolongée chez des patients dont le sommeil et la respiration nocturne sont altérés par le syndrome d'apnées et d'hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Cette étude a donc été organisée en deux expérimentations utilisant le même paradigme de veille prolongée après une nuit de sommeil auprès de groupes distincts de patients apnéiques modérés à sévères, avant et après l'introduction d'un traitement ventilatoire par pression positive continue (PPC). La première expérimentation a été réalisée avec des mesures électrophysiologiques de l'activité corticale pendant 24 heures de veille afin d'étudier l'évolution du niveau de vigilance des patients apnéiques au cours d'une veille prolongée avant et après introduction d'un traitement par PPC. La seconde expérimentation a été réalisée avec des mesures objectives de performances à des tests de mémoire à court terme pendant 24 heures de veille, afin d'analyser l'évolution des capacités cognitives chez des patients apnéiques en veille prolongée également avant et après introduction d'un traitement par PPC. Ce travail est donc organisé en 6 chapitres principaux.

Le premier et le dernier chapitre constitueront respectivement l'introduction et la discussion générale. La méthodologie expérimentale utilisée au cours de cette thèse est détaillée dans le chapitre 2. Le chapitre 3 s'intéressera à l'effet du traitement par PPC sur les fluctuations de la vigilance de patients apnéiques modérés à sévères au cours de la veille prolongée. Le chapitre 4 se proposera de vérifier les contributions de la durée des apnées et de l'obésité au degré d'hypoxémie. La capacité cognitive de traitement de l'information étant dépendante du niveau de vigilance qui conditionne la disponibilité des ressources attentionnelles notamment lors des processus mnésiques, le chapitre 5 examinera l'effet du traitement par PPC sur les fluctuations de la mémoire immédiate et de la mémoire de travail de patients apnéiques modérés à sévères au cours de la veille prolongée. Tout au long de cette recherche, nous avons tenté d'évaluer les contributions respectives de la fragmentation du sommeil et de l'hypoxémie intermittente associées au SAHOS dans l'émergence de la somnolence diurne d'une part et des fluctuations de performances en mémoire à court terme d'autre part.

Les 6 articles suivants constituent la base de ce manuscrit:

Article 1: Grenèche J., Krieger J., Erhardt C., Bonnefond A., Tassi P. EEG Spectral Power during 24 hours of sustained wakefulness in Obstructive Sleep Apnea Patients. Clinical Neurophysiology 2008; 119(2):418-428.

Article 2: Grenèche J., Erhardt C., Hoefl A., Eschenlauer A., Muzet A., Tassi P. Severity of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome and subsequent waking EEG spectral power. European Respiratory Journal 2008; 32(3):705-9.

Article 3: Grenèche J., Krieger J., Bertrand F., Erhardt C., Hoefl A., Eschenlauer A., Muzet A., Tassi P. Effect of CPAP treatment on the EEG spectral power over sustained wakefulness in OSAHS. European Respiratory Journal, soumis.

Article 4: Grenèche J., Krieger J., Bertrand F., Tassi P. Does sleep apnea duration predict severity of hypoxemia in obese OSAHS patients? Respiratory Medicine, soumis.

Article 5: Grenèche J., Krieger J., Bertrand F., Erhardt C., Eschenlauer A., Maumy M., Tassi P. Evolution in short-term memory performance during 24 hours of sustained wakefulness in patients with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAHS). Neuropsychology, soumis.

Article 6: Grenèche J., Krieger J., Bertrand F., Erhardt C., Eschenlauer A., Maumy M., Tassi P. Effect of CPAP treatment on the short-term memory performances during 24 hours of sustained wakefulness in patients with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAHS). Chest, soumis.

Articles supplémentaires non intégrés dans ce manuscrit:

Grenèche J., Tassi P., Krieger J., Bertrand F., Erhardt C., Eschenlauer A., Muzet A. Effect of CPAP treatment on sleep inertia in patients with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *En préparation.*

Tassi P., **Grenèche J.,** Pebayle T., Eschenlauer A., Hoefl A., Bonnefond A., Muzet A. Are OSA patients impaired in driving ability on a circuit with medium traffic density ? *Accident Analysis and Prevention, sous presse.*

Saremi M., **Grenèche J.,** Bonnefond A., Rohmer O., Eschenlauer A. and Tassi P. Effects of nocturnal railway noise on sleep fragmentation in young and middle-aged subjects as a function of type of train and noise intensity. *International journal of psychophysiology, Soumis*

Bertrand F., Maumy M., **Grenèche J.** Utilisation de modèles mixtes et de P-splines dans le cadre d'une étude de la vigilance chez des patients atteints par le syndrome d'apnées du sommeil. *Revue de statistique appliquée, Soumis*

Chapitre 1

INTRODUCTION

Besoin de dormir, envie de se reposer quelques minutes, encore faut-il en avoir l'opportunité lorsque la somnolence survient dans des situations inopportunes voire dangereuses comme c'est souvent le cas notamment chez les personnes souffrant d'apnées du sommeil. Ils subissent tous les jours des diminutions de leur propre niveau de vigilance et peuvent même s'y habituer. Pourtant, les conséquences de ces assoupissements peuvent se révéler dramatiques, certainement parce qu'ils relèvent d'une somnolence pathologique pouvant s'exprimer à tout moment.

Au cours des dernières années, le syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) qui constitue un des troubles respiratoires les plus fréquents, a été classé problème de santé publique (Phillipson, 1993) du fait de sa fréquence et des morbidités neuropsychiques et cardiovasculaires (Strohl et Redline, 1996) qui lui sont attribuées. De nombreux organismes responsables de la gestion des risques notamment dans les pays industrialisés signalent une augmentation des accidents mettant en cause une baisse de la vigilance pouvant aller jusqu'à la somnolence diurne excessive (SDE), l'un des principaux signes cliniques du SAHOS. Cette somnolence pathologique serait en effet impliquée dans 20 % des accidents de la circulation. On estime, que plus de 80 % des personnes souffrant d'apnées du sommeil ne sont pas encore diagnostiquées ou pas encore traitées, d'où l'importance de mieux comprendre les causes, les mécanismes et les conséquences de cette pathologie respiratoire survenant pendant le sommeil.

De nombreuses études ont été menées pour tenter de comprendre l'origine et les facteurs influençant les fluctuations du niveau de vigilance chez l'Homme. Qu'ils portent sur la sphère physiologique ou psychologique, de nombreux travaux de recherche ont examiné les mécanismes de la transition veille-sommeil. L'état d'éveil est ainsi défini par des capacités spécifiques de perception et de réponse à notre environnement tandis que l'état de sommeil est plutôt caractérisé par notre absence relative de réaction face aux modifications extérieures. Parmi les différentes approches possibles, c'est à l'approche électrophysiologique que nous nous sommes intéressés dans le cadre de la première partie de cette étude. Parmi les grandeurs électrophysiologiques étudiées, c'est à l'activité électrique corticale que nous nous intéresserons le plus particulièrement dans la mesure où cette approche physiologique effectuée en analyse spectrale nous permet une mesure objective du niveau de vigilance. Bien que la neurophysiologie des états de vigilance soit un domaine d'étude très développé, notamment dans le cadre du sommeil, nul ne peut encore prétendre aujourd'hui savoir pourquoi notre cerveau s'endort, pourquoi notre perception du monde extérieur disparaît et pourquoi notre conscience s'évanouit temporairement.

I. La vigilance

1. *Historique de la vigilance*

La vigilance en tant que concept hypothétique est souvent perçue comme un état du système nerveux central entre éveil et sommeil. Le terme «vigilance» est avant tout utilisé pour désigner un état d'alerte permettant de détecter et répondre à des changements de l'environnement ou à des stimuli difficiles à percevoir, rares, ou qui se produisent à des intervalles irréguliers (Cohen, 1993; Ballard, 1996). Bien que Mackworth (1950) ait habituellement été considéré comme le précurseur de la recherche sur la vigilance, notamment dans la recherche expérimentale, le phénomène de performances réduites dans des tâches monotones d'inspection a été observé beaucoup plus tôt dans la production industrielle (Wyatt et Langdon, 1932). En effet, les recherches à la fois sur la diminution des performances avec la durée de la tâche en conditions monotones, mais également sur la fatigue et la monotonie peuvent, dans une certaine mesure, être considérées comme les prémices de la recherche sur la vigilance.

Selon Mackworth, le problème de la vigilance apparaît lorsque les opérateurs doivent détecter des signaux aléatoires ou imprévisibles, des «signaux critiques» qui sont facilement détectés en conditions d'alerte, des signaux avec une faible probabilité contre un arrière-plan de «signaux non critiques» (ou bruit de fond), au cours d'une période prolongée de temps ou en conditions monotones. Dans de telles conditions, la performance est réduite et diminue de façon caractéristique à mesure que la durée de la tâche augmente, et avec le nombre de signaux correctement détectés qui diminue très tôt (dans le premier quart d'heure de la veille). Cette détérioration, typique pour les tâches de vigilance, est appelée *diminution de la vigilance ou hypovigilance*. Le problème de l'hypovigilance peut ainsi être caractérisé comme une performance sous optimale à une tâche de détection avec une diminution des performances en fonction de la durée de la tâche (Craig, 1984).

Notre étude aborde en premier lieu les fluctuations du niveau de vigilance d'un point de vue électrophysiologique pendant une période de 24 heures de veille prolongée chez des personnes atteintes du SAHOS (également appelées patients apnéiques). Si la définition de l'électrophysiologie est commune à tous, il n'en est pas de même de celle de la vigilance.

2. *Définition de la vigilance*

La notion de vigilance qui traduit le niveau d'alerte du système nerveux central (SNC) représente un état physiologique qui nécessite le maintien prolongé d'une sensibilité optimale aux stimuli externes (sensibilité perceptive). Préalablement à toute étude portant sur la vigilance, il est indispensable de préciser le sens donné à ce terme. En effet, la littérature scientifique étant majoritairement anglophone, la définition de nombreux termes ne recouvre pas toujours celle de leurs équivalents français. Cette limite de vocabulaire nous impose de définir quelles sont les associations à respecter entre les termes anglais et français afin d'éviter toute confusion entre les différents concepts.

Historiquement, le terme de vigilance - *vigilance* – est utilisé par les psychologues pour désigner des notions de performances ou d'attention lors de tâches monotones répétitives de faible charge mentale (attention soutenue). Le terme de vigilance tel qu'il est utilisé actuellement désigne plutôt un état d'activation physiologique alors que le terme d'attention désigne plutôt une fonction cognitive mettant en œuvre des processus de mobilisation des ressources attentionnelles.

L'attention - *attention* – diffuse ou focalisée, est plutôt associée à certains processus cognitifs très spécifiques dans le cadre de la psychologie, et implique la mise en jeu de substrats cérébraux spécifiques et spécialisés (Posner, 1994). Le terme d'attention recouvre diverses fonctions, étudiées de manière relativement indépendantes, mais ces différentes capacités attentionnelles dépendent bien évidemment du niveau de vigilance. On divise généralement l'étude de l'attention en trois composantes: d'intensité, de sélectivité et de contrôle. En référence aux fonctions exécutives, le contrôle attentionnel de la réponse ou de l'activité désigne la capacité à organiser de manière efficace l'orientation de l'attention vers différents stimuli, en vue de la réalisation d'un objectif. Cette capacité attentionnelle particulière permettant le maintien cohérent d'une activité mentale implique un équilibre souple entre deux processus dont les effets sont antagonistes: la flexibilité cognitive à partir du partage des ressources attentionnelles et la résistance à la distraction à partir de la focalisation attentionnelle. La concentration ou attention focalisée désigne la capacité à se concentrer sur une source d'informations, plutôt qu'une autre (focus attentionnel), tandis que la capacité à traiter simultanément deux ou plusieurs catégories d'informations pertinentes, désigne l'attention divisée (ou attention partagée) qui dépend de l'état de vigilance et des processus cognitifs du contrôle de l'attention.

Le terme *alertness* est utilisé lors des études neuroanatomiques pour désigner le niveau d'activation des structures corticales. Oken (1992) en donne la définition suivante : « activation soutenue, endogène du cortex cérébral transitant par des projections diffuses non spécifiques des structures sous corticales ». Posner (1978) partage l'*alertness* en deux composantes : tonique et phasique ; la différence se faisant sur la durée de l'activation. La composante phasique désignant l'*alertness*, la composante tonique est alors comparable à l'éveil. Certains psychologues ont également utilisé le terme *alertness* pour désigner les performances du sujet ou la sensation subjective de l'état d'éveil. On parle plus communément de la capacité d'attention soutenue qui correspond à la capacité à maintenir une efficacité élevée de traitement d'une série de stimulations fréquentes sur une période relativement longue.

L'activation, traduit de *activation*, a ici le sens que lui donna Bremer en 1935 et repris par Stériade en 1990, c'est-à-dire une préparation des réseaux neuronaux amenant les circuits près de leur seuil de déclenchement (dépolariation), assurant ainsi une transmission synaptique optimale et une réponse cellulaire rapide. L'activation est alors le mécanisme nécessaire à l'éveil comportemental et conscient. Elle permet une réponse aux signaux extérieurs lors de la veille et aux signaux intérieurs lors du sommeil paradoxal (SP) que Stériade rassemble sous le terme de « *Brain activated state* ».

Oken regrette l'usage élargi du terme *vigilance* par certains auteurs tels que Matousek (1979) et Steitberg (1987) pour désigner des notions plutôt relatives à *alertness* et *arousal*. En français, c'est le terme de vigilance qui a été utilisé pour traduire ces mêmes notions ; ainsi nous garderons cette utilisation et le mot vigilance désignera, pour nous, l'activation physiologique de *alertness* et représentera la vigilance physiologique. Bien que le terme vigilance désigne généralement un état éveillé, l'expression «les états de vigilance» permet de décrire toute l'échelle des états, de la veille active à la mort. L'articulation de ces différents états de vigilance a longtemps été perçue comme un continuum (Figure 1) allant d'un état d'activation maximale lors de processus cognitifs jusqu'au sommeil profond, puis au coma et à la mort cérébrale.

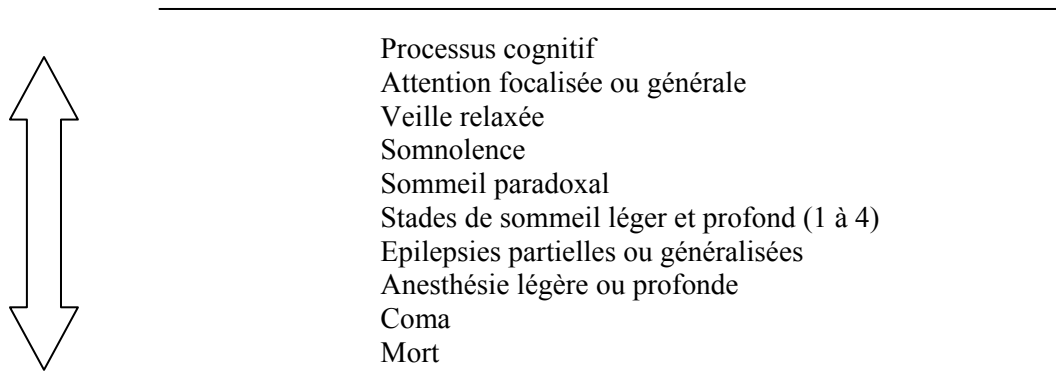


Figure 1: Continuum unidimensionnel des états de vigilance chez l'homme (D'après Lindsley 1987)

Cependant, l'élaboration de ce continuum est basée sur le seul critère électrophysiologique de l'activation corticale. Il est certainement possible qu'une autre échelle de mesure donne un classement différent des états de vigilance, à partir de la mesure de performances ou de l'engagement d'un individu dans une tâche de vigilance par exemple. Le cas du sommeil paradoxal constitue un exemple typique à cet égard. Ses caractéristiques électrophysiologiques cérébrales sont proches de celles de l'état d'éveil alors que le niveau de sensibilité du sujet à un stimulus extérieur lors de ce stade de sommeil désigne un état plus proche du sommeil profond. Les deux critères, activation électroencéphalographique et seuil d'éveil, ne donnant pas le même classement, aucun ne peut donc prétendre décrire totalement l'échelle des états de vigilance. L'idée est alors apparue de représenter les états de vigilance, non pas comme des niveaux le long d'un axe unique, mais plutôt comme une mosaïque à plusieurs dimensions. Hobson (1989) donne ainsi une représentation symbolique de la conscience comme un repère multidimensionnel avec la mort à l'origine et les vecteurs des différents états possibles (Figure 2).

Cette caractéristique multidimensionnelle des états de vigilance chez l'homme peut aussi être appliquée aux critères électrophysiologiques. En effet, la continuité relative des caractéristiques de l'électroencéphalogramme (EEG) entre les différents stades de sommeil et de la veille n'implique pas nécessairement un axe unique pour représenter l'échelle de ces modifications. Plus précisément, l'existence d'un axe unique permettant la projection des différents états de vigilance mesurés à l'aide de critères électrophysiologiques, impliquerait que toute transition entre deux états suive une trajectoire similaire et systématique définie par l'ensemble des états intermédiaires placés sur cet axe.

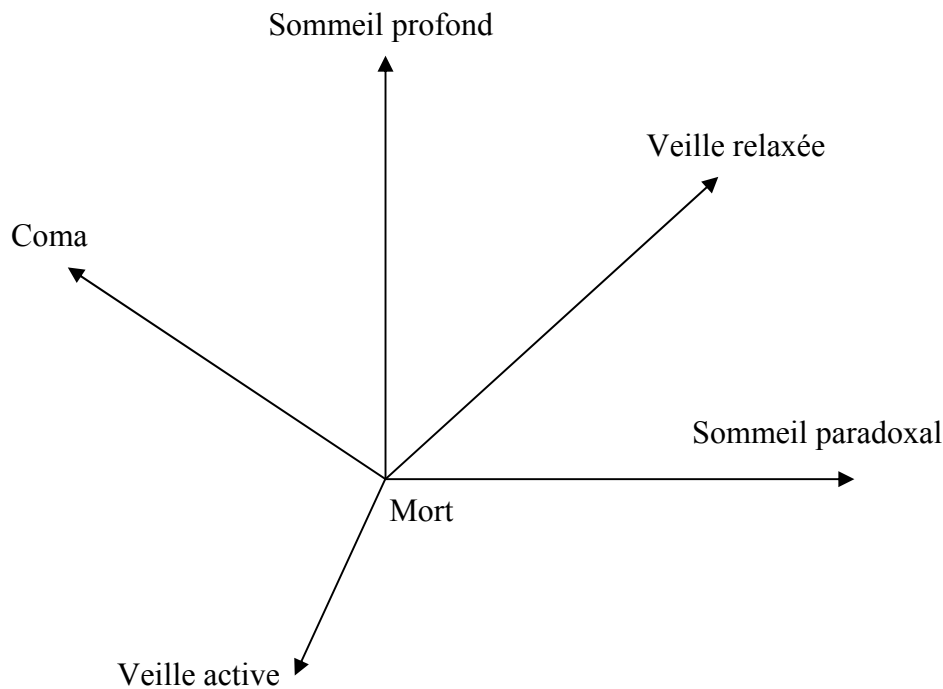


Figure 2: Représentation multidimensionnelle de la conscience (d'après Hobson 1989)

Ce point de vue a été pendant longtemps entretenu par la simplicité de la représentation graphique, mais ne suffit plus à décrire précisément la grande diversité des états de vigilance, notamment lors de la veille. En revanche, l'analyse spectrale de l'EEG qui constitue une technique de mesure et d'analyse plus fine a permis de mettre en évidence cette diversité.

3. Mesures de la vigilance

Les mesures de performances et les mesures physiologiques de la vigilance constituent des méthodes objectives de mesure de la vigilance, mais des évaluations subjectives à l'aide de questionnaires peuvent également être utilisées.

3.1. Evaluation subjective de la vigilance

Les tests de mesure objective de la vigilance tels que le test itératif de latence d'endormissement (TILE) ou le test de maintien de l'éveil (TME) étant relativement coûteux et nécessitant beaucoup de temps, ils n'ont donc pas toujours pu être réalisés auprès des populations cliniques (Johns, 1993). Pour ces raisons, les auto-évaluations subjectives de la somnolence et de la vigilance sont souvent les seules méthodes possibles d'évaluation de la plainte subjective de la somnolence manifeste, notamment dans les études cliniques (Gillberg

et coll., 1994). Dans des situations professionnelles, l'individu n'a pas continuellement un retour sur la qualité de ses performances (Gillberg et coll., 1994). Pourtant, ces mesures subjectives de somnolence et de vigilance sont les seules informations sur lesquelles l'individu va baser ses décisions de cesser le travail afin d'éviter la survenue d'erreurs voire d'accidents.

Afin de mesurer subjectivement le niveau général de SDE, Johns (1991) a conçu un questionnaire simple appelé l'Echelle de Somnolence d'Epworth (ESS pour Epworth Sleepiness Scale) qui consiste à demander au sujet d'évaluer ses chances de s'endormir dans huit situations différentes. Johns (1993) a ensuite montré que la somnolence mesurée par l'ESS, était positivement corrélée à la sévérité du SAHOS et à la survenue de ronflements. Johns a ainsi trouvé une augmentation des scores de l'ESS avec la sévérité du SAHOS, permettant de distinguer les patients apnéiques des ronfleurs sains sur la base des scores obtenus à l'ESS. Il a ainsi été conclu que l'échelle d'Epworth était un outil utile pour évaluer subjectivement la somnolence, comparé à d'autres méthodes, certes objectives mais plus coûteuses (Johns, 1993). L'Echelle Visuelle Analogue (VAS pour Visual Analog Scale) élaborée par Monk (1989) désigne également une méthode d'évaluation subjective de la vigilance et de la somnolence. Afin d'indiquer leur sensation immédiate de somnolence, les sujets doivent en effet placer une marque sur une ligne horizontale de 100 mm de longueur, allant d'un état dit « très somnolent » à un état dit « pas somnolent du tout ». L'Echelle en neuf points de Somnolence de Karolinska (KSS pour Karolinska Sleepiness Scale) représente un outil supplémentaire qui a été élaboré par Akerstedt et Gillberg (1990) pour évaluer subjectivement le niveau de somnolence en demandant aux sujets d'évaluer leur sensation immédiate de somnolence. Le KSS nécessite que le sujet intègre et interprète un certain nombre de sensations sur un continuum relativement abstrait malgré ses descriptions verbales (Gillberg et coll., 1994 ; Kaida et coll., 2007). Akerstedt et Gillberg (1990) ont ainsi évalué les niveaux de somnolence des conducteurs de train et des travailleurs postés, en utilisant à la fois les mesures subjective et objective de la somnolence et de la vigilance. Leurs résultats ont montré que le KSS était étroitement associé aux marqueurs de l'EEG de veille ainsi qu'aux mouvements oculaires issus de l'électro-oculogramme (EOG), qui sont les principaux signes observables de la somnolence (Akerstedt et Gillberg, 1990).

Bien que les mesures subjectives de somnolence telles que l'ESS, le VAS et le KSS aient été utilisées expérimentalement avec succès dans l'évaluation de la somnolence, ces mesures ne

semblent pas bien corrélées avec les mesures objectives, notamment auprès de populations cliniques comme les patients apnéiques (Kingshott et coll., 1995 ; Desai). Ces patients pourraient être peu enthousiastes à révéler que leur difficulté à conduire par exemple serait due à une somnolence chronique, soit parce qu'ils n'ont pas conscience des risques que cela implique soit en raison du risque potentiel de perte du permis de conduire et pour leur situation professionnelle (George et coll., 1997; Horstmann et coll., 2000). Même si l'ESS, le VAS et le KSS sont des outils importants pour évaluer la plainte subjective de somnolence, plusieurs études ont montré que les patients souffrant de pathologies respiratoires au cours du sommeil sous-estimaient souvent leur degré de somnolence (Kingshott et coll., 1995 ; Engleman et coll., 1997; Dement et coll., 2003; Breugelmans et coll., 2004). Dement et collègues (2003) ont ainsi suggéré que les patients ayant vécu pendant longtemps avec une somnolence sévère pouvaient la minimiser et la banaliser. Ces auteurs ont ainsi suggéré qu'il pouvait y avoir des variations dans la sensibilité à la somnolence, de telle sorte que certaines personnes seraient incapables de déceler les indices de leur propre état de somnolence. Des mesures plus objectives et plus rigoureuses pourraient donc se révéler importantes afin d'évaluer précisément le niveau de vigilance et plus largement la capacité à travailler et à conduire en toute sécurité, notamment auprès des populations cliniques comme les patients apnéiques.

3.2. Mesure physiologique de la vigilance

Alors que les décharges électriques spontanées dans les cerveaux des animaux ont été observées dès 1875 par le physiologiste anglais Richard Caton, les premiers enregistrements à partir de cerveaux humains ont été réalisés par le neuropsychiatre autrichien Hans Berger en 1929 (Bear et coll., 2001). Ce dernier a ainsi démontré qu'il était possible de recueillir, au moyen d'électrodes placées sur le scalp et reliées à un galvanomètre, une activité électrique spontanée du cortex cérébral ; il démontra par ailleurs que cette activité variait selon l'état de vigilance du sujet. Il a ensuite été confirmé que l'activité électrique cérébrale était dérivée des tissus neuronaux, en réponse aux stimulations sensorielles de même que des décharges anormales pouvaient se présenter lors des crises d'épilepsie (Mendelson, 1987). Berger utilisa ensuite le terme d'électroencéphalogramme (EEG) pour désigner les enregistrements de l'activité électrique du cortex cérébral, technique qui par la suite a permis d'étudier le sommeil et ses différents stades mais également l'état de veille à partir d'ondes cérébrales spécifiques.

Description des états de vigilance :

L'état de veille

Veille active (maintien de l'éveil)

L'activité cérébrale d'un sujet éveillé ayant les yeux ouverts, est désynchronisée et formée principalement d'ondes bêta prédominantes dans les régions frontales et pariétales. Elles possèdent un très faible voltage et leur fréquence est comprise entre 12 et 29 Hertz (Hz). Un rythme encore plus rapide (30 à 80 Hz) peut également apparaître, les ondes gamma, qui témoignent d'une activité cérébrale intense, comme pendant les processus créatifs ou de résolution de problèmes. Des ondes thêta plus lentes (4-8 Hz) peuvent toutefois être observées au niveau des régions temporales.

Veille relaxée (hypovigilance)

Chez le sujet au repos avec les yeux clos, un tracé caractéristique formé d'ondes alpha, de fréquence plus faible (8 à 12 Hz), mais avec un voltage cinq fois plus élevé, apparaît, plus particulièrement dans la région occipitale. Ce rythme disparaît généralement dès l'ouverture des yeux ainsi que lors de l'exécution de tâches mentales complexes. Il peut également être combiné avec des ondes bêta irrégulières et de faible amplitude. Pendant la veille, le tonus musculaire est élevé ; les mouvements oculaires sont présents et adaptés à l'environnement. Lorsque la somnolence augmente, les ondes alpha peuvent s'étendre dans la partie antérieure du scalp, avec une activité bêta qui devient frontalement prédominante. De lents mouvements oculaires constituent une caractéristique bien visible de somnolence.

NB. Pour des raisons de concordance avec les termes utilisés dans la littérature scientifique anglophone, les notions d'hypovigilance et d'efforts de maintien de l'éveil respectivement mesurées par l'augmentation de l'activité des ondes alpha et bêta en condition de veille prolongée seront regroupées sous le terme de difficulté de maintien de l'éveil.

Le sommeil à ondes lentes (ou sommeil non REM ou NREM)

Sommeil lent léger

Les stades 1 et 2 représentent 50 % du sommeil total, et sont nommés sommeil léger car le dormeur est encore sensible à l'environnement extérieur. Lors du stade 1 (Figure 3), l'activité alpha de faible amplitude est significativement réduite à moins de 50 % de l'enregistrement. Des mouvements oculaires lents peuvent être observés sur l'EOG au début du sommeil lent de stade 1. L'endormissement se manifeste par une diminution progressive du tonus musculaire et la disparition des ondes alpha ; ces dernières sont remplacées par des ondes thêta de bas voltage et de fréquence de 4 à 8 Hz qui traduisent un ralentissement progressif de l'EEG.

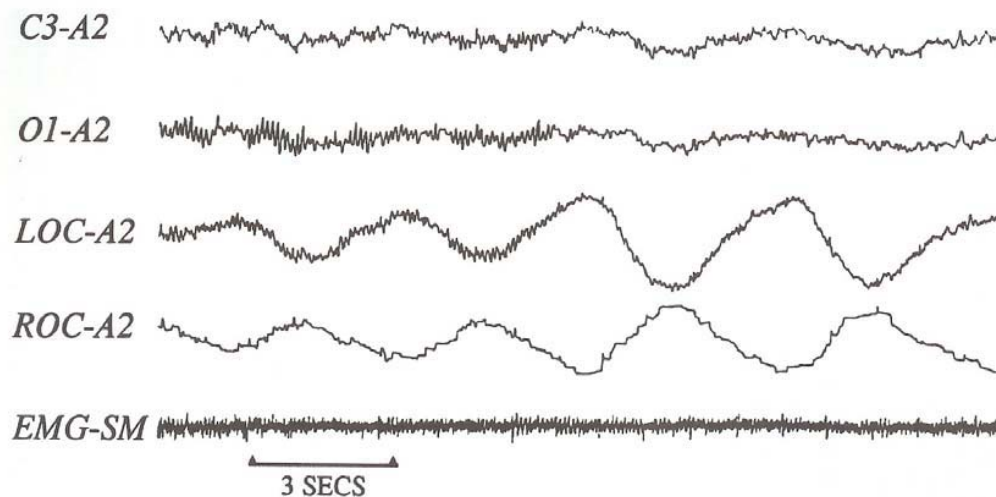


Figure 3: Début du sommeil en stade 1 avec la disparition des ondes alpha et la présence de mouvements oculaires lents. Les deux tracés du haut représentent l'activité électrique des dérivations centrale (C3) et occipitale (O1) référencées à une dérivation mastoïde (A2). Les mouvements oculaires sont mesurés par LOC-A2 et ROC-A2, qui désignent les EOG gauche et droit. L'activité électromyographique mesurant le tonus musculaire est représentée par EMG-SM. (Hirshkowitz et coll., 1997)

Le stade 2 consiste en un tracé d'ondes thêta combiné à l'apparition intermittente d'événements phasiques particuliers d'une durée minimale de 0.5 secondes chacun (Figure 4), les complexes K de haute amplitude et les fuseaux de sommeil plus rapides avec un voltage élevé (ondes sigma de 12 à 14 Hz). Cette phase dure en moyenne 20 minutes.

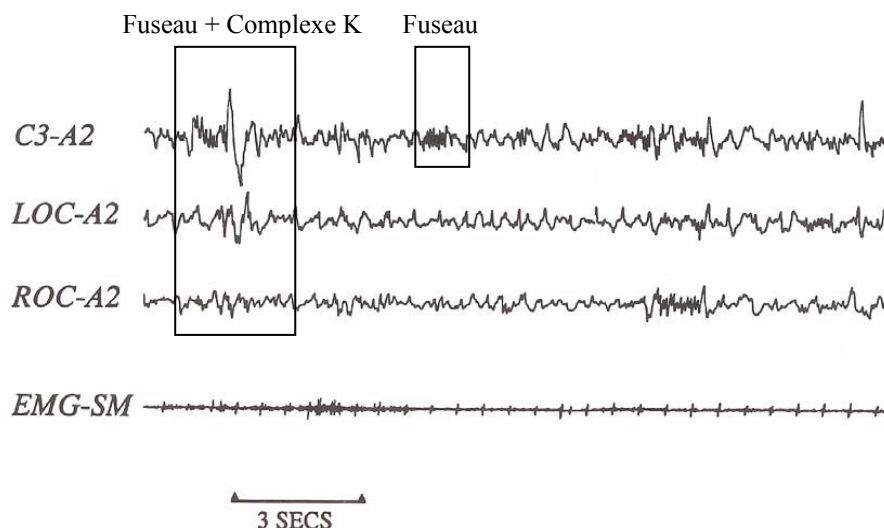


Figure 4: Complexes K et fuseaux de sommeil lors du stade 2 du sommeil. Le segment enregistré illustre un complexe K précédé par un fuseau de sommeil (les 3 premières secondes de l'enregistrement sur la dérivation centrale C3-A2).

Sommeil lent profond (Sommeil semi-profond en stade 3 et profond en stade 4)

L'approfondissement du sommeil se caractérise par un ralentissement de la fréquence des ondes cérébrales et par une augmentation de leur amplitude (Figure 5). Lors du stade 3, les ondes appelées delta sont très lentes (0.5 à 4 Hz), mais de très forte amplitude (75 μ V au minimum) et occupent plus de 30 % de l'activité corticale. L'EEG est dit synchronisé, les ondes amples et lentes recueillies au niveau du scalp reflétant la synchronisation des générateurs d'ondes cérébrales. Le pourcentage d'ondes delta définit le sommeil de stade 3 caractérisé par 30 à 50 % d'activité delta et de stade 4 caractérisé par plus de 50 % d'activité delta. Pendant ces deux stades, les mouvements oculaires lents sont absents, le tonus musculaire est aussi réduit que lors du stade 2 et les fonctions vitales sont au plus bas (respiration, rythme cardiaque, etc....).

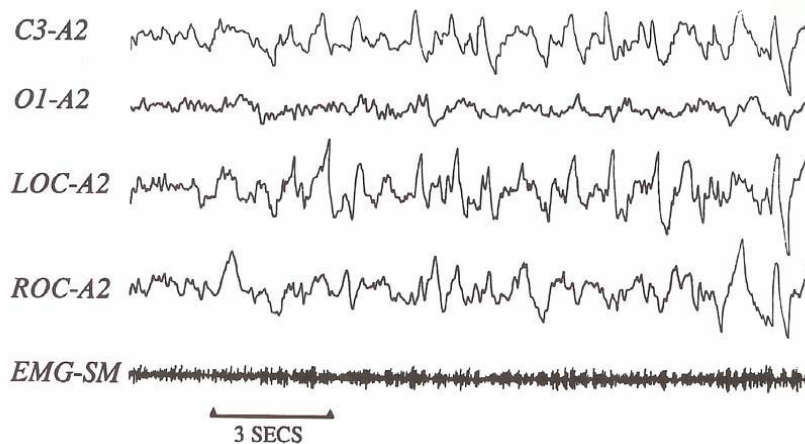


Figure 5 : Activité delta lors du sommeil lent profond

Le sommeil paradoxal (ou sommeil REM)

Le sommeil paradoxal constitue le second état de sommeil; c'est le sommeil dit à ondes rapides et de faible amplitude car l'activité corticale génère des ondes alpha et bêta en plus des ondes thêta pendant ce stade particulier de sommeil (Figure 6). Ce stade de sommeil est donc caractérisé par la présence simultanée d'un EEG désynchronisé qui ressemble au sommeil de stade 1, de bouffées de mouvements oculaires rapides (REM pour rapid eye movements) et d'une abolition du tonus des muscles antigravitaires. Les bouffées de mouvements oculaires s'accompagnent de variations cardiorespiratoires et de secousses musculaires isolées (myoclonies). L'atonie musculaire, qui n'épargne que les muscles diaphragmatiques et extraoculaires, est une véritable paralysie résultant de l'inhibition active et tonique des motoneurons alpha par des cellules localisées dans la partie inférieure du tronc cérébral.

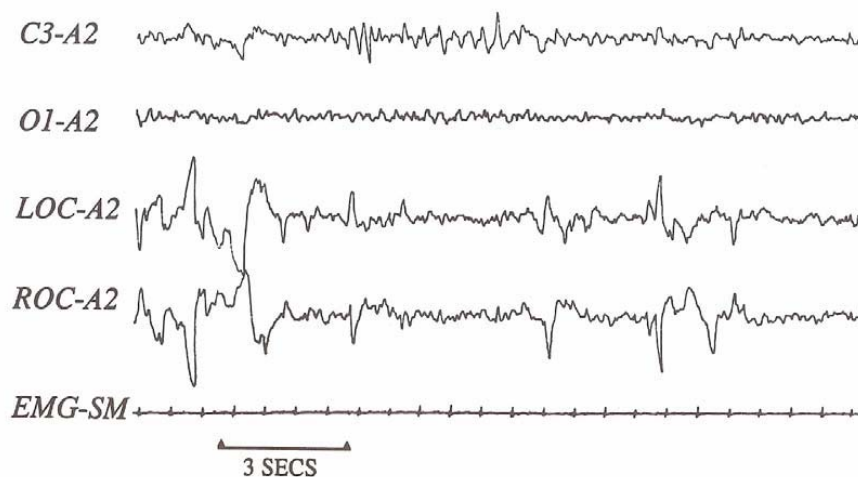


Figure 6 : Sommeil paradoxal avec l'activité des ondes thêta. L'époque commence avec l'apparition des mouvements oculaires rapides sur les dérivations LOC-A2 et ROC-A2 (EOG gauche et droit), respectivement référencées à la dérivation mastoïde. La dérivation centrale de l'EEG (C3-A2) montre bien l'activité thêta (en dent de scie) approximativement au milieu du tracé. L'électromyogramme (EMG-SM) montre une absence typique d'activité musculaire associée au sommeil paradoxal (Hirshkowitz et coll., 1997).

Selon les critères de Rechtschaffen et Kales (1968), la macrostructure du sommeil représente l'organisation cyclique du sommeil avec la succession d'états stables, c'est-à-dire la succession spécifique des principaux stades de sommeil au sein de chaque cycle de sommeil. Le micro éveil qui désigne une augmentation relative de la fréquence EEG par rapport à l'activité de base avec l'apparition d'une activité alpha ou thêta d'une durée comprise entre 3 et 10 secondes a été défini par l'American Sleep Disorders Association en 1992.

Au-delà de 10 secondes, le stade est considéré comme un éveil. Les éveils et micro-éveils qui fragmentent le sommeil peuvent être d'origine respiratoire lorsqu'ils sont associés au SAHOS ou non respiratoire lorsqu'ils succèdent aux mouvements périodiques des jambes. Les modifications transitoires des stades du sommeil comme les micro-éveils ou les changements de stades de sommeil décrivent la microstructure du sommeil dont l'analyse n'a généralement lieu que si la macrostructure est globalement préservée.

Lorsque les stades du sommeil sont représentés en fonction du temps, différents profils apparaissent. Le profil le plus évident est l'alternance des stades de sommeil lent (NREM) et paradoxal (REM), se présentant approximativement toutes les 90-120 minutes (Figure 7). La majorité du sommeil profond (ou SLP pour Sommeil Lent Profond des stades 3 et 4) survient dans le premier tiers de la nuit et la majorité du sommeil paradoxal intervient dans la seconde moitié de la nuit. La dynamique du sommeil commence généralement avec une progression à travers les stades de sommeil profond suivi par le sommeil paradoxal qui se présente approximativement en 4 à 6 épisodes chaque nuit.

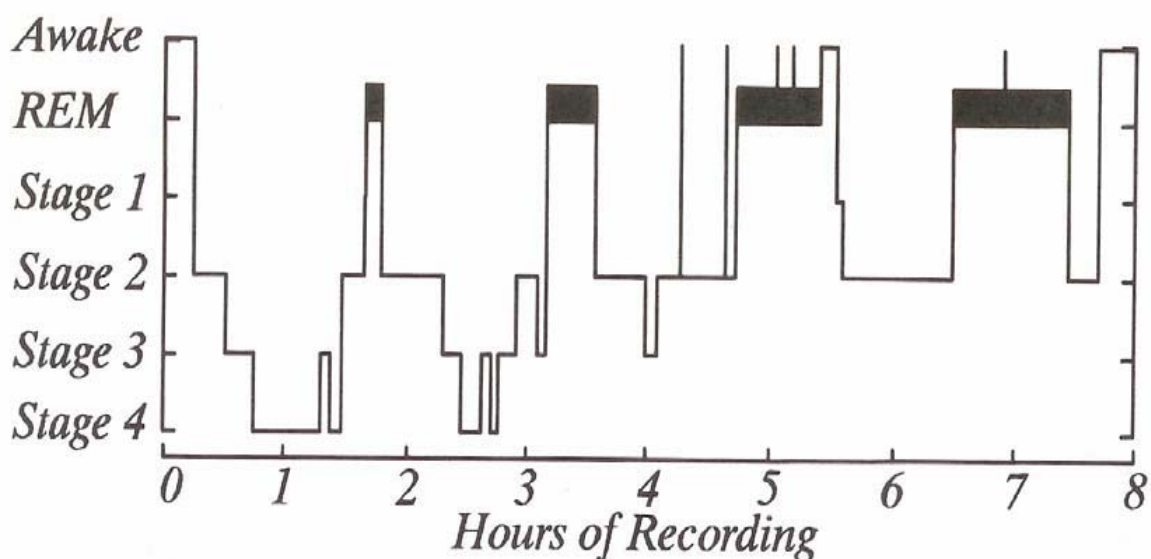


Figure 7: Hypnogramme illustrant l'organisation structurelle du sommeil normal chez un jeune adulte au cours de 8 heures de sommeil (Hirshkowitz et coll., 1997)

Analyse spectrale de l'EEG de veille :

L'approche moderne et quantitative de l'EEG, en particulier par l'analyse spectrale, a permis l'élaboration de nouveaux paradigmes dans l'étude de l'EEG du sommeil. Ces nouvelles approches méthodologiques sont actuellement très souvent appliquées et permettent la modélisation et la conceptualisation neurophysiopathologiques d'un grand nombre de troubles du sommeil, en particulier le SAHOS. L'étude de l'EEG du sommeil, mais également pendant la veille par l'analyse spectrale est donc une approche récente, originale et prometteuse déjà de nombreuses fois appliquée dans le domaine médical. L'objectif est l'étude d'un signal, quel qu'il soit, et sa caractérisation en termes de fréquence et d'amplitude. L'analyse spectrale permet en effet une approche quantitative de l'EEG. Elle consiste à transformer l'EEG (domaine temporel) en un spectre de fréquences (domaine fréquentiel), en utilisant la méthode de la transformée rapide de Fourier (FFT pour Fast Fourier Transform) qui détermine la densité des différentes fréquences contenues dans le signal EEG. L'activité électroencéphalographique est ainsi caractérisée par l'amplitude et la fréquence des ondes cérébrales. L'analyse spectrale permet donc de déceler des anomalies non visibles à l'œil nu, d'étudier des asymétries ou des phénomènes de latéralisation hémisphérique ainsi que la mise en relation de plusieurs variables quantifiables.

C'est Joseph Fourier, mathématicien français, qui affirma en 1807, qu'il était possible, dans certaines conditions, de décomposer une fonction périodique (la série temporelle) en une somme infinie de signaux sinusoïdaux. La FFT est une forme modifiée de l'analyse de Fourier, permettant, comme son nom l'indique, une application plus rapide. Son utilisation nécessite des conditions d'application: le signal de départ doit être semi-aléatoire, stationnaire et stable. L'échantillon de départ doit être suffisamment grand pour bien représenter le signal. Après application de la FFT au signal EEG, nous obtiendrons des spectres de puissance (Figure 8). Ceux-ci permettent de décrire la densité de puissance spectrale, exprimée en microvolts-carré (μV^2) pour chaque bande de fréquence. La densité de puissance spectrale représente en quelque sorte l'énergie que le système (ici le cerveau) est capable de générer dans une bande de fréquence donnée. L'activité électroencéphalographique de veille, mesurée en terme de densité de puissance spectrale permet donc de mesurer le niveau de vigilance.

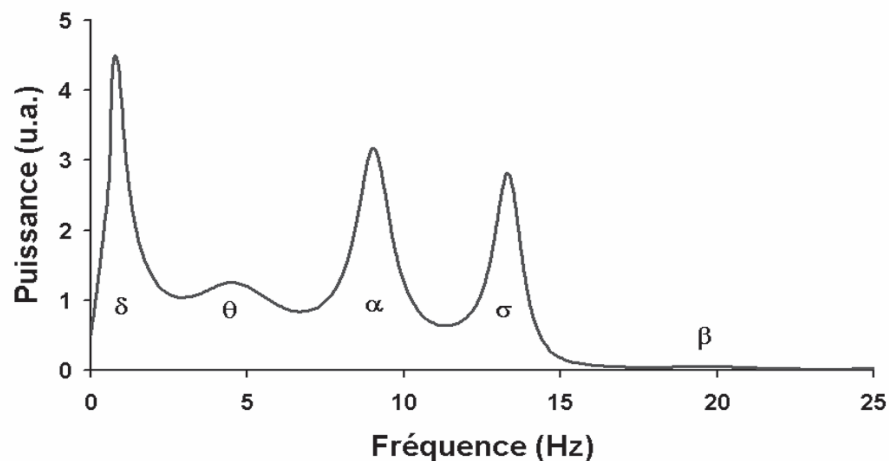


Figure 8: Spectre de puissance au cours d'un stade 2 du sommeil. Mise en évidence des différentes bandes de puissance spectrale. Ordonnée: unités arbitraires; abscisse: fréquence.

Ainsi, une augmentation de puissance dans la bande de fréquence des bêta qui est la plus rapide (12-29 Hz) indique une activation corticale importante. La puissance alpha (8-12 Hz) est associée aux états de veille relaxée. Une augmentation de la densité de puissance spectrale dans la zone des thêta (4-8 Hz) se présente lorsque le sujet est très somnolent et présente une forte propension à l'endormissement. Enfin une augmentation de puissance dans la bande de fréquence delta (0.5-4 Hz) signe un besoin de sommeil encore plus important.

Ces rythmes de l'électroencéphalogramme qui sont soumis à des variations, sont souvent associés à des états comportementaux particuliers, tels que le niveau de vigilance, de sommeil et de veille ainsi que des états pathologiques, comme le coma (Widmaier et coll., 2004). Roth, en 1961, étudia les variations d'activité des rythmes EEG associés à une diminution de la vigilance. D'autres études plus récentes suggèrent que les différentes composantes de la puissance spectrale de l'activité électroencéphalographique pendant la veille, à savoir l'activité de veille de chaque onde cérébrale, pourrait permettre de détecter des changements dans l'état de vigilance de sujets sains (Akerstedt et Gillberg, 1990 ; Aeschbach et coll., 1997 ; Higuchi et coll., 2001), mais également chez des patients apnéiques (Morisson et coll., 1998, 2001 ; Sforza et coll., 2002). Il a par exemple été montré que la puissance spectrale de veille des ondes alpha mesurée en condition de yeux ouverts était augmentée chez des sujets en état d'hypovigilance (Daniel, 1967 ; Cajochen et coll., 1995). A l'opposé, l'activité alpha était diminuée lorsque les sujets avec les yeux fermés étaient somnolents lors de la veille relaxée (Stampi et coll., 1993; Lorenzo et coll., 1995). Lors de la veille active pendant laquelle les sujets ont les yeux ouverts, l'activité bêta prédomine.

4. Cycle Veille-Sommeil, rythmicité circadienne et régulation homéostatique de la vigilance

En neurophysiologie, la vigilance est déterminée par des niveaux d'activation du SNC soumis à des variations de type circadien, ultradien, circasémidienn (période de 12 heures) au cours du nyctémère, mais réagit également à une pression homéostatique. Parmi les modèles de régulation du sommeil proposés, celui à deux processus d'Alexandre Borbély (1982) permet de prévoir la plupart des caractéristiques du sommeil (horaires, durée, architecture) dans les situations les plus variées (après privation de sommeil ou veille prolongée, en situation de repos continu, après des siestes, etc...). Les mécanismes régulateurs du sommeil reposent en effet sur trois aspects: homéostatique, circadien et ultradien. Selon ce modèle, le processus homéostatique est une fonction de la veille préalable et représente un mécanisme compensatoire qui a pour objet le maintien d'un équilibre veille-sommeil satisfaisant. Il peut être représenté par la variation de la densité spectrale des ondes lentes (rythmes delta et thêta) en fonction du temps passé à l'état de veille et de sommeil. Un adulte passe approximativement 16 heures éveillé pendant lesquelles le besoin de sommeil s'accumule progressivement. Lorsque ce besoin s'est accumulé en quantité suffisante et que l'organisme y est prêt, il se libère dans le sommeil. Le mécanisme circadien est responsable de changements périodiques de la somnolence définie comme la propension au sommeil à des horaires prévisibles du nyctémère, indépendamment de la quantité de veille préalable. C'est ainsi que l'Homme a un rythme circadien du sommeil caractérisé par une propension maximale au sommeil tôt le matin entre 3 et 5 heures, à l'heure où la température centrale est la plus basse, et une propension minimale en fin d'après-midi vers 19 heures, à l'heure où la température centrale est la plus haute.

Les mécanismes homéostatique et circadien ont donc un effet général sur le sommeil, et la propension au sommeil est contrôlée par l'interaction entre ces deux processus. Plus précisément, elle résulte de la combinaison entre la pression de sommeil dépendante de la quantité et qualité de sommeil préalable et la rythmicité circadienne (Borbély, 1982). Par ailleurs, les rythmes circadiens de plusieurs fonctions physiologiques et psychologiques chez l'Homme évoluent avec les états de veille et de sommeil. Parmi ceux-ci, les plus importants sont la température centrale, la sécrétion de cortisol et de mélatonine et, en raison de ses applications en aéronautique, le niveau de vigilance et de performance tant au plan psychomoteur que cognitif. La température centrale (T_c) est souvent enregistrée en raison de sa fiabilité et sa facilité de mesure (Bear et coll., 2001). Pour ces raisons, elle est

principalement devenue le rythme de référence utilisé dans la plupart des rythmes circadiens humains (Campbell, 1997 ; Mendelson, 1987 ; Monk et coll., 1997). Les études de la rythmicité de la Tc indiquent que la vigilance maximale survient à proximité du maximum de Tc (Monk et coll., 1997) et lorsque la Tc commence à chuter, il s'ensuit de la somnolence. Lorsque la Tc atteint son plus bas niveau, la somnolence peut être exacerbée (Campbell, 1997). Lorsque la Tc commence à augmenter, la somnolence diminue et la vigilance augmente. Le cycle recommence lorsque la Tc atteint son maximum pendant la journée.

5. Effets d'une privation de sommeil sur la vigilance et la mémoire

La fatigue et la somnolence sont principalement induites par des facteurs tels que le nyctémère, la durée de veille préalable et la privation de sommeil (Bonnet et Arand, 1995). Les deux conséquences majeures de la privation de sommeil sont en effet une diminution de la vigilance et des performances cognitives. Ces déficits neurocognitifs sont bien connus, depuis la publication de la première étude portant sur une privation de sommeil de longue durée chez l'humain il y a plus de 100 ans (Patrick et Gilbert, 1896 - cité dans Thomas et coll., 2000). A partir de mesures objective et /ou subjective de somnolence, une baisse de la vigilance a ainsi été mise en évidence dans des études de privations de sommeil de courte ou de longue durée (Carskadon et Dement 1979; Lumley et coll., 1986; Lee et Kleitman, 1993; Harma et coll., 1998). Ces auteurs ont généralement démontré une augmentation du nombre d'erreurs, mais également de la latence des réponses. Des résultats similaires ont été rapportés par Dinges et collègues (1997) qui ont utilisé une tâche de vigilance psychomotrice (PVT pour Psychomotor Vigilance Task). Ces auteurs qui ont étudié l'effet d'une restriction de sommeil (seulement 4-5 heures de sommeil par nuit) sur la vigilance diurne ont en effet montré que l'accumulation d'une restriction de sommeil occasionnait un ralentissement cognitif sur cette tâche de vigilance. L'hypométabolisme cérébral dû à une privation de sommeil pourrait en partie expliquer ces résultats (Russo et coll., 1999). La somnolence et la fatigue consécutives à une privation de sommeil semblent en effet altérer les temps de réaction (Hakkanen et coll., 1999 ; Torsvall et Akerstedt, 1987), et la perception sensorielle, notamment la vision périphérique, pour finalement produire un endormissement inapproprié (Akerstedt, 1988; Dinges et coll., 1997; Russo et coll., 1999; Williamson et coll., 1996). La privation totale ou partielle de sommeil qu'elle soit expérimentalement induite ou chronique comme dans le cas de l'insomnie peut donc entraîner des fluctuations des performances mesurées par diverses tâches de vigilance (Pilcher et Huffcutt, 1996 ; Harrison et Horne,

2000). Une méta-analyse effectuée par Pilcher et Huffcutt en 1996 attire l'attention sur les effets sous-estimés de la privation de sommeil et suggère qu'une privation de sommeil, même partielle, altère fortement le fonctionnement cérébral chez l'Homme, avec la somnolence physiologique comme conséquence la plus fiable (Walsh et Lindblom, 1997).

Des études utilisant principalement l'EEG de veille comme mesure physiologique de la vigilance ont mis en évidence une augmentation de l'activité d'ondes lentes delta et thêta au cours de la veille prolongée chez des sujets sains (Borbély et coll., 1981; Torsvall et Akerstedt, 1987; Corsi-Cabrera et coll., 1992). D'autres études également réalisées chez des sujets privés de sommeil ont notamment mis en évidence une augmentation progressive de l'activité de veille des ondes thêta/alpha associée à une augmentation de la plainte subjective de somnolence (Akerstedt et Gillberg, 1990 ; Cajochen et coll., 1995 ; Aeschbach et coll., 1997), mais également des ondes bêta et du temps de réaction à une tâche de vigilance (Lorenzo et coll., 1995), en fonction de la durée de privation de sommeil. L'augmentation de l'activité de veille des ondes lentes delta et thêta est généralement considérée comme l'expression électroencéphalographique de la somnolence due à la privation de sommeil et au temps passé en veille prolongée. Ces études suggèrent donc une régulation homéostatique de ces ondes chez des sujets privés de sommeil et ont ainsi mis en évidence une diminution progressive de la vigilance mesurée physiologiquement en fonction de la durée passée à l'état de veille. Quelques études se sont également intéressées aux fluctuations temporelles de l'activité corticale de veille au sein des différentes bandes de fréquence EEG (Cacot et coll., 1995; Lorenzo et coll., 1995). Des variations diurnes significatives ont ainsi été trouvées dans chaque bande de fréquence. Dans les dérivations centrales, les ondes lentes, c'est-à-dire de basse fréquence, atteignent en effet leur pic de puissance le matin et l'après-midi alors que les ondes plus rapides (les ondes de haute fréquence), ont une puissance maximale dans les dernières heures du jour avec un maximum d'activité en fin d'après-midi et en début de soirée. Ce profil de l'activité corticale de veille suggère que l'activité EEG n'est pas stable au cours de la journée, avec des variations temporelles qui peuvent différer selon les bandes de fréquence. Par ailleurs, Van Dongen et collègues (2007) ont récemment montré que la baisse de vigilance comportementale était quasi linéairement associée à la durée cumulée de veille prolongée supérieure à 15 heures, quel que soit le type de privation de sommeil. Cette observation corrobore une précédente étude qui a montré que l'augmentation de l'amplitude et de la durée des clignements oculaires était évidente après 16 heures de veille prolongée, lors d'une privation de sommeil de 32 heures (Cajochen et coll., 1999).

L'allocation des ressources attentionnelles étant principalement dépendante du niveau de vigilance, de nombreuses études ont ainsi mis en évidence une forte réduction des différentes capacités attentionnelles qui sous-tendent l'ensemble des processus cognitifs chez des sujets expérimentalement ou chroniquement privés de sommeil (McCarthy et Waters, 1997 ; Thomas et coll., 2000 ; Durmer et Dinges, 2005). En effet, le niveau de vigilance implique à la fois le degré d'éveil au cours du cycle veille-sommeil, mais également le niveau de performances cognitives (Oken et coll., 2006). La diminution des performances cognitives peut ainsi être induite par des privations de sommeil de courte et de longue durée. Les tâches simples d'évaluation de performance, comme les tests de temps de réaction, de vigilance et d'attention sont en effet souvent altérés dans ces conditions expérimentales de privation de sommeil (Horne, 1988; Dinges et Kribbs, 1991; Gillberg et Akerstedt, 1998). De façon similaire, les tâches complexes, comme les tâches évaluant la mémoire de travail, la fluence verbale, le raisonnement logique, le langage ainsi que les fonctions exécutives comme la capacité de planification, de programmation, de flexibilité mentale, de jugement et de prise de décision sont également altérées (Horne, 1988; Harrison et Horne, 1999). Des performances cognitives réduites peuvent être rapidement observées lors d'une première nuit de privation totale de sommeil (Monk et Carrier, 1997), mais ces déficits sont généralement amplifiés après deux à trois nuits de privation (Horne et Pettit, 1985). De nombreuses études ont ainsi étudié les conséquences d'une privation totale ou partielle de sommeil sur les performances cognitives, qu'il s'agisse de la mémoire à court terme incluant la capacité de mémoire de travail (Horne, 1988; Sagaspe et coll., 2003; Mu et coll., 2005), des fonctions exécutives (Harrison et Horne, 2000), mais également la mémoire à long terme implicite et explicite (Peigneux et coll., 2001). En effet, le sommeil est fortement impliqué dans l'apprentissage et la consolidation mnésique (Maquet, 2001) avec notamment le sommeil lent profond responsable de la consolidation des informations déclaratives de type sémantique et épisodique (Smith, 2001 ; Rauchs et coll., 2005) et le sommeil paradoxal qui optimise plutôt la consolidation des informations procédurales (Smith, 1995). La qualité et la quantité de sommeil se sont ainsi révélées être des facteurs prépondérants pour optimiser la mémoire à long terme. La mémoire de travail étant impliquée dans de nombreuses tâches cognitives, simples ou complexes (Baddeley, 2000), il peut s'avérer important de mieux comprendre les effets d'une privation de sommeil sur la mémoire de travail et sur les mécanismes sous-jacents. Par ailleurs, Banks et Dinges (2007) ont mis l'accent sur les conséquences physiologiques d'une restriction de sommeil connue pour réduire la capacité cognitive, notamment d'un point de vue dynamique avec une diminution de la vitesse de traitement

d'informations en mémoire de travail. D'autres études utilisant les techniques d'imagerie cérébrale ont également mis en évidence une diminution de l'activation cérébrale consécutive à une privation de sommeil pendant 24 heures (Thomas et coll., 2000), notamment lors de tâches cognitives complexes comme celles faisant intervenir la mémoire de travail (Drummond et coll., 2001; Mu et coll., 2005).

6. Le concept de somnolence

Dans le langage courant, les médias, et parfois même dans certaines publications scientifiques ou médicales, les mots « fatigue » et « somnolence » sont souvent utilisés de façon interchangeable. En pratique pourtant, les causes, les conséquences et la prise en charge de la somnolence sont diamétralement opposées à celles de la fatigue. Les troubles quantitatifs (par privation) du sommeil conduisent essentiellement à la somnolence, tandis que les troubles qualitatifs conduisent à la fatigue et s'accompagnent de nombreux troubles fonctionnels dont la récupération peut être plus longue. La somnolence résulterait en effet d'une combinaison entre la pression de sommeil, à savoir la quantité de sommeil préalable, et l'heure du jour, à savoir la rythmicité circadienne (Borbély, 1982), mais également le niveau d'éveil cognitif et physiologique. La somnolence représente donc un état physiologique intermédiaire entre la veille et le sommeil et se caractérise par une tendance irrésistible à l'endormissement si le sujet n'est pas stimulé (Bérubé, 1991), ce que l'on ressent lorsque l'on a besoin de dormir. Il devient de plus en plus difficile de rester éveillé, vigilant, et seul le sommeil permet de répondre à ce besoin en restaurant durablement la vigilance. La SDE résulte notamment d'un déficit quantitatif de sommeil d'origine exogène ou endogène. Plusieurs études réalisées auprès de patients apnéiques (Poceta et coll., 1992 ; Chervin et Aldrich, 1998) ont découvert que l'origine de la SDE serait multifactorielle chez ces patients, avec une altération de l'architecture du sommeil qui ne semble pas être la seule responsable. L'hypoxémie intermittente nocturne, présente chez les patients apnéiques, a également été décrite comme un des principaux déterminants de la SDE (Poceta et coll., 1990, 1992; Bédard et coll., 1991b; Montplaisir et coll., 1992 ; Punjabi et coll., 1999), suggérant que la ventilation pendant le sommeil pourrait influencer le niveau de vigilance diurne. De façon générale, les principales causes de SDE sont la privation de sommeil (volontaire, chronique ou expérimentale), la consommation de médicaments psychotropes, le ronflement pathologique et le SAHOS. La SDE serait directement en cause dans un tiers des accidents mortels sur autoroutes en France. Selon l'Institut de Sommeil et Vigilance, 17 % de la population française est considérée

comme somnolente, mais compte tenu des difficultés de mesure, les statistiques sous-estiment probablement la responsabilité réelle de la SDE dans les accidents graves.

Chez les patients apnéiques, l'hypothèse la plus souvent avancée consiste à penser que c'est la fragmentation du sommeil qui occasionne la somnolence diurne se répercutant négativement sur les performances cognitives en général et sur la conduite automobile en particulier (Georges et Boudreau, 1996 ; Hack et coll., 2000; Risser et coll., 2000). En effet, le SAHOS est la « cause » la plus fréquente de somnolence diurne d'origine organique avec plus de 80 % des patients apnéiques qui en sont affectés dans leur vie quotidienne. Pourtant, il a été très récemment démontré que le SAHOS représentait un important facteur de risque de somnolence plutôt que sa cause directe (Pack, 2006 ; Santamaria et coll., 2007). Cette SDE surexpose notamment les malades qui en sont victimes aux accidents routiers, domestiques et professionnels. Enfin, il convient de bien distinguer les notions de somnolence physiologique et de somnolence manifeste (Carskadon et Dement, 1982 ; Stepanski, 2002). Dans le modèle proposé par Carskadon et Dement, la « somnolence physiologique » représente le niveau réel de commande du sommeil sous-jacent. La « somnolence manifeste » désigne plutôt le niveau visible de somnolence qui se présente une fois que les facteurs intermédiaires qui augmentent le niveau d'éveil ont été pris en compte.

II. Le Syndrome d'Apnées/Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS)

Le maintien de la vie dépend essentiellement d'un approvisionnement continu en oxygène. C'est ainsi que l'oxygénation de tous les tissus corporels est réalisée par des modes d'échanges réciproques d'oxygène et de dioxyde de carbone dans les poumons (Sherwood, 1997), mais l'oxygénation des tissus cérébraux est particulièrement critique. En effet, le cerveau représente seulement 2 % de l'indice de masse corporelle totale, mais consomme environ 20 % de l'oxygène recueilli par l'organisme en état d'inactivité (Sherwood, 1997). Le manque d'oxygène aux tissus cérébraux, comme c'est le cas lors des arrêts cardiaques, peut ainsi avoir un effet dévastateur sur le cerveau et d'autres tissus (Kelly et coll., 1990). La réduction prolongée de la concentration d'oxygène dans le sang artériel délivrée aux tissus (hypoxémie), comme c'est le cas avec la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

(BPCO) qui résulte en une oxygénation tissulaire réduite, peut également altérer le fonctionnement cérébral (Kelly et coll., 1990). Les effets de l'hypoxémie intermittente chez les patients atteints d'une pathologie respiratoire au cours du sommeil sont en revanche bien moins compris. Le SAHOS représente en effet une pathologie respiratoire complexe due au dysfonctionnement du contrôle neuronal de la respiration et des voies aériennes supérieures à l'origine de l'obstruction pharyngée qui résulte en la répétition d'occlusions complètes (apnées) ou partielles (hypopnées) des voies aériennes supérieures pendant le sommeil (Orr, 1997).

1. Histoire du syndrome SAHOS

Les données de la littérature indiquent que l'identification du SAHOS a été rendue possible par la description du syndrome de Pickwick. La première description du syndrome de Pickwick semble remonter à 1889 quand Richard Caton étudie un cas de « narcolepsie » observé chez un patient obèse présentant une hypersomnolence diurne et qui s'avère être finalement un patient pickwickien. C'est donc en 1889 que le terme de « syndrome Pickwickien » en rapport avec des patients somnolents a été introduit pour la première fois, en référence au personnage du roman de Dickens qui était incapable de rester éveillé au travail (Lavie, 2008). Bien que Sieker et collègues aient décrit en 1955 le syndrome de Pickwick chez des patients obèses et somnolents (Sieker et coll., 1955), ce sont essentiellement les travaux de Burwell publiés l'année suivante en 1956 qui semblent avoir suscité une attention toute particulière sur l'étiologie du SAHOS. Burwell et ses collègues ont effectivement décrit un patient obèse qui présentait de l'hypercapnie (augmentation de la teneur en CO₂ dans l'organisme), de la somnolence ainsi qu'une augmentation du nombre de globules rouges et du volume sanguin mais sans identifier le syndrome d'apnées obstructives. La pathogénèse fondamentale était par ailleurs attribuée à une simple hypoventilation, secondairement liée à un resserrement de la cage thoracique due à l'obésité (Burwell et coll., 1956). Ce n'est que quelques années plus tard que les individus répondirent aux critères, comme décrits notamment par Burwell, d'obstruction des voies aériennes supérieures pendant le sommeil (Gastaut et coll., 1965). Bien que les troubles respiratoires au cours du sommeil soient connus depuis l'Antiquité, ce n'est donc qu'en 1965 que l'attention a été attirée sur l'importance des apnées (arrêts respiratoires) au cours du sommeil dans la physiopathologie du syndrome de Pickwick, qui regroupait des patients ronfleurs, obèses, cyanosés et somnolents (Gastaut et coll., 1965). C'est ainsi qu'Henri Gastaut, épiléptologue, constate pour la première fois chez des patients pickwickiens endormis, la survenue d'arrêts répétés de la respiration, les apnées.

Ce n'est qu'en 1972 à partir de la constatation d'apnées nocturnes chez des patients non cyanosés, qu'un médecin d'origine française, émigré aux Etats-Unis, Christian Guilleminault, isole du syndrome de Pickwick une nouvelle entité, plus large: le syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil. Ce syndrome associe des symptômes cliniques et des apnées nocturnes fréquentes (Guilleminault et coll., 1976) et se définit par l'existence de plus de 5 apnées ou 10 apnées et hypopnées par heure de sommeil, qu'il y ait ou non une hypoventilation alvéolaire et/ou une obésité associées.

2. Caractéristiques générales et prévalence

Le SAHOS est une pathologie fréquente affectant la vigilance diurne, pouvant ainsi entraîner de la somnolence et de la fatigue, une perte de concentration, de l'irritabilité et de la dépression, de l'hypertension, une congestion cérébrale, des maladies cardiaques ischémiques voire une mort prématurée (Douglas et Polo, 1994). La prévalence du SAHOS semble croître avec l'âge, son impact augmentant tout particulièrement après l'âge de 40 ans et semble prédominant chez les hommes comparés aux femmes (1 femme affectée pour 10 hommes) (Guilleminault et coll., 1976). Dans les populations de classes d'âge moyennes, 25 % des hommes et 9 % des femmes présentaient un index d'apnées-hypopnées supérieur à 5. Dans une population américaine de travailleurs adultes de 30 à 60 ans, la prévalence du SAHOS, a été évaluée à 4 % chez l'homme et 2 % chez la femme (Young et coll., 1993), jusqu'à atteindre 25 % dans la population âgée de plus de 65 ans (Lavie, 1983; Ancoli-Israel et coll., 1987). La prévalence du SAHOS varie donc selon la population concernée, mais semble comprise entre 2 et 24 %, même si elle est généralement sous-estimée et mal traitée compte tenu du nombre de patients qui n'ont pas conscience d'en être porteurs (Gibson, 2005). De nombreuses conséquences cardiovasculaires sont associées au SAHOS. En effet, chaque événement respiratoire obstructif est associé à des pics de pression artérielle, à des modifications du rythme cardiaque essentiellement une bradycardie de début d'apnée et une tachycardie au moment de la reprise ventilatoire. La pathogénèse des conséquences cardiovasculaires chez les patients apnéiques implique de nombreux mécanismes incluant notamment une hyperactivité du système nerveux sympathique, un dysfonctionnement endothélial, une coagulation anormale et une dysrégulation métabolique (McNicholas et coll., 2007). Concernant l'hypertension artérielle associée au SAHOS, sa prévalence de plus de 60% chez des patients ayant un SAHOS est élevée, mais reste fréquemment sous-estimée comme l'ont indiqué de récentes études qui ont observé une hypertension « masquée » (Baguet et coll., 2008 ; Baguet et coll.,

2005). Baguet et collègues (2005) ont en effet montré que l'hypertension clinique était largement sous-diagnostiquée dans au moins 40% des cas de patients ayant un SAHOS non connus pour être hypertensifs avant l'identification de ce syndrome.

3. Facteurs de risque

De nombreux facteurs confondants prédisposent la population adulte au SAHOS. L'obstruction des voies aériennes supérieures peut ainsi être favorisée par l'existence de malformations anatomiques ayant un impact sur la respiration, comme l'obésité avec une langue et un cou proéminents et le rétrognathisme (ou menton rentré en arrière), d'une prédisposition génétique ainsi que d'une régulation hormonale anormale de la musculature des voies aériennes supérieures représentant les facteurs de risque les plus fréquents (McNamara et coll., 1984; Arens et coll., 2000). L'obésité représente néanmoins le principal facteur de risque du SAHOS (Schwartz et coll., 2008). De nombreuses études ont effectivement observé une relation entre l'indice de masse corporelle (IMC: poids en kg/taille en m²) et le risque de SAHOS. La prévalence du SAHOS varie ainsi de 40 à 90% chez des sujets dont l'indice de masse corporelle est supérieur à 40 kg/m² (obésité sévère) (Kuczmarski et Flegal, 2000 ; Peppard et coll., 2000). L'obésité pouvant également provoquer des dépôts de graisse le long du pharynx (Horner et coll., 1989) est en effet connue pour induire une distension des voies aériennes supérieures, favorisant ainsi l'apparition d'apnées et/ou hypopnées. En outre, le SAHOS est présent chez 40% des personnes obèses et plus de 70% des patients porteurs du SAHOS sont obèses (Vgontzas et coll., 1994). L'obésité représente le seul principal facteur de risque qui est réversible. En effet, la perte de poids à court terme (après 1 à 2 ans) permet une meilleure régulation métabolique des patients porteurs du SAHOS (Pillar et Shehadeh, 2008). Une étude prospective a ainsi montré qu'une perte de poids de 10% pouvait prédire une diminution de 26% de la sévérité du SAHOS basée sur l'index d'apnées/hypopnées (Peppard et coll., 2000). Bien que les mécanismes impliqués dans la relation entre la perte de poids et la diminution des symptômes associés au SAHOS ne sont pas clairement élucidés, des facteurs comme la réduction de dépôts de graisse au niveau des parois des voies aériennes supérieures (Davies et coll., 1992) ainsi que l'amélioration de la régulation neurophysiologique de la respiration sont probablement impliqués de façon prépondérante (Wolk et coll., 2003). De plus, l'obésité peut être impliquée dans la régulation de la fonction des chémorécepteurs par des neuropeptides comme la leptine (Pillar et Shehadeh, 2008). Par ailleurs, la saturation en oxyhémoglobine diminue avec l'obésité,

notamment en raison de la réduction du volume pulmonaire et des efforts respiratoires accrus, et peut en retour produire un SAHOS (Richman et coll., 1994). Ces mécanismes potentiels peuvent ainsi fonctionner en parallèle pour agir comme un cycle vicieux dans la pathogénèse du SAHOS et la prise de poids.

L'anatomie personnelle avec un pharynx étroit, l'endocrinopathie avec l'observation d'une acromégalie, le décubitus dorsal qui entraîne une bascule de la langue, la rhinopathie qui peut entraîner une dépression des voies aériennes supérieures, les somnifères qui favorisent la relaxation musculaire, le tabac qui peut enflammer les muqueuses pharyngées et l'alcool qui déprime la ventilation, de même que l'utilisation de tranquillisants ou hypnotiques comme les benzodiazépines sont autant de facteurs pouvant également favoriser l'émergence de cette pathologie respiratoire au cours du sommeil. D'autres études (Young et coll., 2002) ont montré que l'origine ethnique pouvait également constituer un facteur de risque du SAHOS.

Il existe de nombreuses variables qui contribuent au degré d'ouverture et de fermeture des voies aériennes supérieures ainsi qu'à la stabilité du contrôle respiratoire. A partir des nombreuses méthodes mesurant le risque d'obstruction des voies aériennes supérieures, la pression critique pharyngée (P_{crit}) semble représenter la mesure la plus sensible. L'air circule en effet à travers le pharynx uniquement lorsque la pression en amont dépasse la pression critique. La P_{crit} qui détermine le niveau d'obstruction pharyngée influence également la fréquence des pathologies respiratoires associées au sommeil (Sforza et coll., 1999). A partir de l'effet du contrôle neuromusculaire sur les risques d'obstruction pharyngée, il a également été proposé qu'une instabilité du contrôle respiratoire pouvait être responsable du développement du SAHOS (Horner et coll., 1991). Deux hypothèses ont ainsi été proposées pour expliquer la propension des patients apnéiques au collapsus pharyngé : une hypothèse neuronale impliquant une activité réduite des muscles dilatateurs du pharynx et une théorie anatomique suggérant un rétrécissement anatomique des voies aériennes supérieures aboutissant à une obstruction pharyngée, notamment à cause de l'allongement du palais musculo-membraneux, l'élargissement de la luette et une position basse de l'os hyoïde (Bacon et coll., 1989 ; Lyberg et coll., 1989; Partinen et coll., 1992). Chez les patients apnéiques, les régions situées en arrière du palais musculo-membraneux et de la langue représentent en effet les principaux sites de collapsus pharyngé (Bradley et Phillipson, 1985). L'étude menée par Schwartz et collègues (1992) a par ailleurs mis en évidence chez des patients apnéiques traités par uvulopalatopharyngoplastie (UPPP) une diminution de la sévérité du SAHOS mesurée par

la fréquence des apnées et hypopnées uniquement chez les patients pour lesquels la pression critique devient plus négative. Ceci suggère que des modifications anatomiques peuvent contribuer à l'obstruction des voies aériennes supérieures, même s'il n'y a actuellement aucune évidence que ces différences anatomiques aient un effet prépondérant sur la fréquence des collapsus pharyngés (Sforza et coll., 2000a). Il semble que plusieurs facteurs puissent favoriser les collapsus pharyngés, l'anatomie des voies aériennes supérieures n'en étant qu'un seul.

Selon l'hypothèse neuronale, la perte du stimulus éveillant due à l'hyposensibilité des chémorécepteurs et les variations dans le contrôle neuromusculaire à l'origine d'une réduction de l'activité de contraction des muscles dilatateurs du pharynx (Horner et coll., 1991; Malhotra et coll., 2002) pourraient également expliquer les risques plus importants de collapsus pharyngé chez les patients apnéiques. Il est en effet admis que l'activité musculaire des voies aériennes supérieures est contrôlée par des stimuli chimiques et mécaniques ainsi que les variations de pression (efforts respiratoires) dans les voies aériennes supérieures. La respiration à travers un pharynx étroit génère des forces de fermeture plus importantes et le collapsus pharyngé dépendrait ainsi de la force de contraction des muscles des voies aériennes supérieures. La fermeture des voies aériennes supérieures sera ainsi d'autant plus faible que la contraction des muscles dilatateurs du pharynx des muscles est puissante. Une perte de sensibilité des récepteurs mécaniques au niveau pharyngé pourrait ainsi contribuer au risque de collapsus des voies aériennes supérieures pendant le sommeil chez des patients porteurs du SAHOS mais également chez des ronfleurs non apnéiques (Kimoff et coll., 2001).

On sait depuis peu que le ronflement est souvent associé à des troubles respiratoires qui surviennent notamment lorsque les muscles de l'arrière-gorge, du palais musculo-membraneux (ou voile du palais), de la luette et de la langue, se relâchent pendant le sommeil profond et vibrent bruyamment au passage de l'air durant l'inspiration. Le ronflement ainsi caractérisé par la mise en vibration des parois pharyngées témoigne d'un collapsus pharyngé et constitue à la fois un facteur de risque et un symptôme du SAHOS (Kauffmann et coll., 1989 ; Enright et coll., 1996). Le passage de l'air est d'autant plus limité que la luette et la voile du palais sont plus relâchés et volumineux. L'altération du réflexe de dilatation du pharynx associée à une baisse de la sensibilité pharyngée semble toutefois être un des principaux facteurs pouvant expliquer la survenue de ronflements, pouvant également jouer un rôle prépondérant dans la physiopathologie du SAHOS (Dematteis et coll., 2005). Les

mécanismes potentiels qui sous-tendent l'altération de la sensibilité pharyngée semblent être l'inflammation chronique des voies aériennes supérieures avec la présence d'oedèmes, des dépôts de graisse et une neuropathie pharyngée. L'oedème présent au niveau des parois pharyngées peut cependant être, au moins partiellement, la conséquence des micro-traumatismes répétés et liés aux vibrations des parois pharyngées lors des ronflements. Si le ronfleur présente également un problème de rhinite, l'air aura encore plus de difficultés à circuler dans les voies respiratoires, ce qui ne fera qu'augmenter l'intensité du ronflement. Mais c'est surtout le retentissement du ronflement sur l'architecture du sommeil qui doit préoccuper, lorsque l'on présente un sommeil de moins en moins réparateur, voire même pathologique, avec des apnées et hypopnées obstructives du sommeil.

4. Mécanismes respiratoires et physiopathologie du SAHOS

4.1. Ventilation au cours du sommeil normal

La respiration est une fonction vulnérable car l'organisme ne dispose que de quelques minutes de réserves en oxygène. Lors du sommeil, l'individu perd certains contrôles, en particulier respiratoires avec des fluctuations de la fréquence respiratoire en fonction des stades de sommeil. Pour pénétrer jusqu'aux poumons, l'air emprunte les voies aériennes supérieures dont le calibre et la rigidité varient. Ce faisant, les voies aériennes supérieures situées à l'extérieur du thorax peuvent se boucher lors des mouvements inspiratoires. Ce phénomène ne concerne pas celles dont la rigidité garantit l'ouverture (nez, trachée). En revanche, le pharynx, qui est un conduit respiratoire mou, musculaire et membraneux, est susceptible de s'obstruer. En effet, la contraction des muscles inspiratoires, notamment le diaphragme, crée une pression négative, c'est-à-dire inférieure à la pression atmosphérique, dans les voies aériennes: c'est précisément ce phénomène qui attire l'air vers l'intérieur du thorax. C'est ainsi qu'elle tend à ouvrir les voies aériennes situées à l'intérieur du thorax, car la négativation de la pression pleurale exerce, via l'élasticité du poumon, une force qui tire leurs berges vers l'extérieur (Figure 9). En revanche, le conduit aérien situé à l'extérieur du thorax tend à se fermer, car la pression négative créée par l'inspiration, n'étant plus contrebalancée par ce phénomène, aspire les parois vers l'intérieur. Pour empêcher l'occlusion du pharynx, un mécanisme protecteur est mis en action avant même le début de l'inspiration : la contraction de muscles dilatateurs du pharynx (génioGLOSSe, génioHYOÏDE, stylogLOSSe, masséTERS, ptéryGDOÏDES, tenseur du voile du palais) (Remmers et coll., 1978 ; Arnulf et

Derenne, 1999). Au cours de l'inspiration, la perméabilité du pharynx est donc normalement maintenue par la contraction de ses muscles dilatateurs dont l'activité phasique précède l'activation inspiratoire du diaphragme (Lévy et coll., 2002). L'application d'une pression négative dans les voies respiratoires entraîne, en outre, une contraction réflexe du génioglosse (Tantucci et coll., 1998). L'ensemble de ces mécanismes, assure la stabilité des voies aériennes supérieures et permet à l'air de circuler librement tant à l'inspiration qu'à l'expiration dans un conduit de dimensions régulières (Remmers et coll., 1978). Au cours du sommeil normal, ces protections sont moindres, ce qui entraîne une diminution physiologique du calibre pharyngé (Remmers et coll., 1978, Tangel et coll., 1991) provoquant une réduction de la ventilation. Toutefois, l'immobilité liée au sommeil réduit parallèlement les besoins en oxygène et ces modifications de calibre ne semblent pas avoir d'effets délétères.

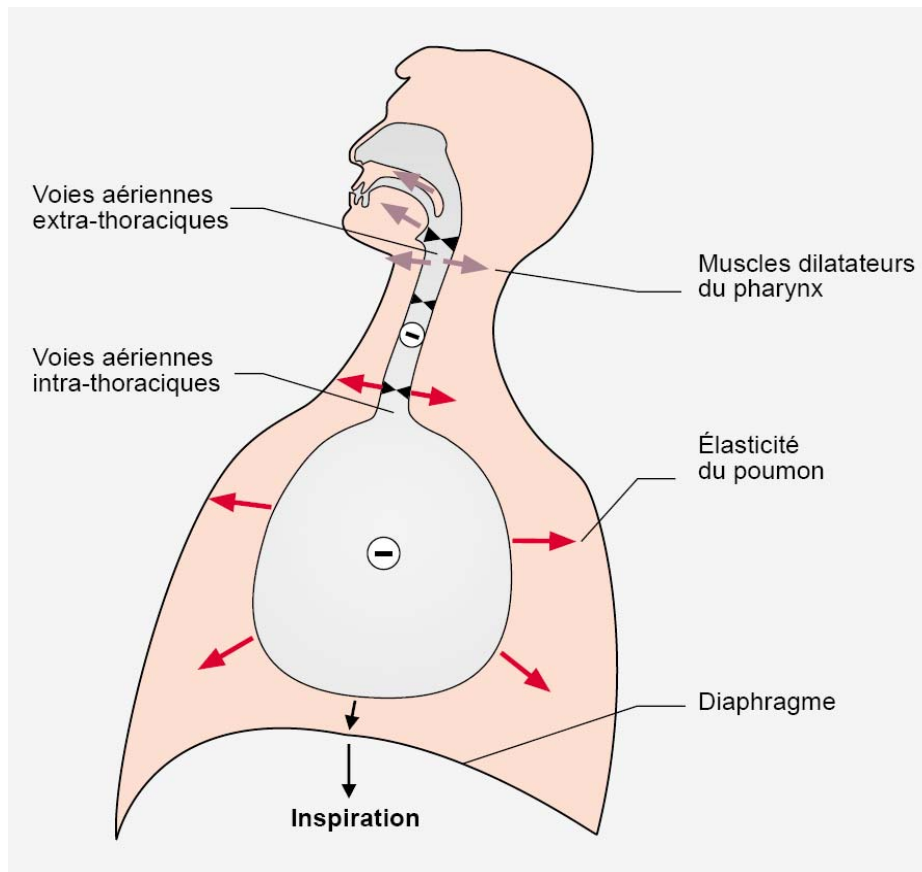


Figure 9. À l'inspiration, la contraction du diaphragme et des autres muscles engendre une pression négative qui est transmise au poumon et aux voies aériennes. Est ainsi créé un gradient de pression dans les espaces aérés qui est l'agent des mouvements gazeux inspiratoires. La pression négative située à l'intérieur des voies aériennes tend à les fermer (flèches noires). Toutefois, la force de rétraction élastique (flèches rouges) du poumon, d'amplitude beaucoup plus grande, s'oppose à ce phénomène dans les voies aériennes intrapulmonaires. En revanche, ce mécanisme n'existe pas dans les voies aériennes

extrathoraciques. C'est la contraction des muscles dilatateurs du pharynx (flèches bistres) qui permet d'en éviter la fermeture. (Schéma issu de Arnulf et Derenne, 1999)

La stabilité du pharynx dépend aussi de la séquence temporelle de contraction des muscles dilatateurs du pharynx qui précède celle des muscles inspiratoires (Arnulf et Derenne, 1999). Un retard de contraction des muscles dilatateurs au début de la majorité des apnées obstructives pourrait contribuer à la genèse des apnées (Hudgel et Harasick, 1990).

4.2. Mécanismes physiopathologiques et diagnostic du SAHOS

Les apnées obstructives du sommeil sont généralement provoquées par une obstruction pharyngée qui serait due à la fois à une altération des propriétés mécaniques des voies aériennes supérieures et aux perturbations du contrôle neuromusculaire (Patil et coll., 2007). Les parois du pharynx sont en effet constituées d'aponévroses, de muscles et de muqueuses. En l'absence de structure rigide pour le soutenir, le pharynx offre une grande susceptibilité à la déformation sous l'influence de la pression négative inspiratoire. Le collapsus pharyngé va ainsi survenir lors d'un déséquilibre entre la force générée par la contraction de ces muscles dilatateurs et la pression négative inspiratoire. Il existe trois principaux facteurs responsables de ce collapsus, le premier étant une réduction de la surface de section pharyngée (Mayer et coll., 1996) qui existe dès l'état de veille chez les patients apnéiques. Ce rétrécissement permanent du pharynx est lié soit à un excès de tissus mous (hypertrophie du palais musculo-membraneux et/ou des amygdales et/ou de la langue) soit à un déficit du développement du contenant osseux (hypomaxillie, hypomaxillomandibulie). Dès lors, la réduction physiologique de la surface pharyngée pendant le sommeil peut atteindre chez ces patients une valeur critique interdisant une ventilation suffisante (hypopnée) ou aboutir à une occlusion complète (apnée). Les deux autres principaux facteurs sont d'une part les modifications des propriétés de la paroi pharyngée qui rendent également le pharynx plus facilement occlusif chez les patients apnéiques (Suratt et coll., 1985), mais d'autre part c'est surtout la perte d'efficacité des muscles dilatateurs du pharynx qui favoriserait l'apparition d'un collapsus pharyngé. Il a en effet été suggéré que cette perte d'efficacité musculaire pouvait être liée à une réduction de la force de contraction ou à un retard de contraction par rapport au diaphragme (Remmers et coll., 1978 ; Aronson et coll., 1987).

Le SAHOS est donc caractérisé par la répétition d'occlusions complètes (apnées) ou incomplètes (hypopnées) du pharynx due à l'obstruction relative des voies aériennes supérieures lors du sommeil. Une apnée se définit comme une interruption involontaire de la

ventilation (arrêt du flux respiratoire aérien) pendant plus de 10 secondes, provoquée par une réduction du diamètre des voies aériennes supérieures pendant le sommeil (Iber et coll., 2007; Bassiri et Guilleminault, 2000; AASM, 1999). En revanche, une hypopnée désigne une diminution de la ventilation d'au moins 50 % pendant plus de 10 secondes ou inférieure à 50 % mais supérieure à 30 % lorsqu'elle est associée à une désaturation en oxygène artériel de 4 % ou 3 % selon les auteurs (Punjabi et coll., 2008; Bassiri et Guilleminault, 2000; Tangugsorn et coll., 2000) ou à un éveil cortical. L'étude de Punjabi et collègues réalisée en 2008 a bien mis en évidence l'augmentation des risques cardiovasculaires lorsque les hypopnées s'accompagnent de désaturations d'au moins 4%. Une anomalie des voies aériennes supérieures ou des muscles respiratoires peut n'entraîner aucun trouble pendant l'éveil, grâce à des systèmes compensateurs dont la perte pendant le sommeil peut entraîner des apnées ou une insuffisance ventilatoire comme c'est le cas avec les hypopnées et le syndrome de résistance des voies aériennes supérieures. En effet, la baisse d'activité des muscles dilatateurs du pharynx pendant le sommeil contribue probablement au collapsus des voies aériennes supérieures chez les patients porteurs du SAHOS (Jordan, 2008). Ces patients peuvent néanmoins présenter une respiration stable lors de certains stades de sommeil malgré des anomalies anatomiques, ce qui indique que certains muscles dilatateurs du pharynx comme le muscle génioglosse peuvent être hautement actifs à des moments précis de la nuit de sommeil (Jordan et coll., 2005). D'autres facteurs incluant l'anatomie pharyngée, la stabilité du contrôle ventilatoire, le seuil d'éveil ainsi que les effets du sommeil sur le volume pulmonaire peuvent également jouer un rôle dans la pathogénèse du SAHOS (Jordan et coll., 2003).

Devant un ronflement chronique, chez l'adulte, un examen oto-rhino-laryngologiste permet dans un premier temps de rechercher une cause anatomique d'obstruction tumeur pharyngée, polypes nasaux...) et d'en préciser alors le niveau. Dans le cas contraire, l'hypothèse d'une pathologie respiratoire au cours du sommeil est la plus probable et le médecin décidera ainsi si une étude du sommeil s'impose, soit par un appareil portable d'enregistrement du sommeil à domicile (dispositif Embletta), soit dans un centre spécialisé dans les troubles du sommeil, où l'on analyse la nuit de sommeil du patient à partir d'enregistrements polysomnographiques respiratoires à visée diagnostique. Ces techniques d'enregistrement se font à l'aide de capteurs qui permettent d'étudier qualitativement et quantitativement la respiration nocturne (masque naso-buccal muni d'un pneumotachographe pour enregistrer le débit respiratoire), les efforts respiratoires (sonde oesophagienne enregistrant les variations de pression intrathoracique au

cours de la nuit de sommeil), le rythme cardiaque (à l'aide d'un électrocardiogramme), le bruit des ronflements (microphone placé au niveau du cou), le taux d'oxygène dans le sang (oxymétrie à l'aide d'un capteur de pulsation digitale), l'architecture du sommeil (à partir de l'EEG, l'EOG et l'EMG). Avant de proposer au patient l'éventualité d'un traitement adapté, les données enregistrées durant le sommeil permettront de déterminer le degré de sévérité du SAHOS mesuré par l'indice d'apnées et hypopnées obstructives (IAH), basé sur le nombre d'apnées et hypopnées par heure de sommeil. Pour certains auteurs, l'IAH est considéré comme le meilleur déterminant de la SDE (Roth et coll., 1980 ; Timms et coll., 1985 ; Bédard et coll., 1991a; Tangugsorn et coll., 2000). La survenue de plus de 5 apnées ou 10 apnées + hypopnées par heure de sommeil (A+ H/ h) et l'existence de symptômes nocturnes et diurnes (notamment la SDE) définissent le SAHOS. Le diagnostic du SAHOS peut donc être prononcé selon la présence combinée des critères A et/ ou B, plus le critère C (AASM, 1999). Le critère A est essentiellement la SDE non attribuée à d'autres paramètres. Le critère B désigne au moins deux des symptômes suivants: ronflement sévère, arrêts respiratoires, étouffements nocturnes, éveils nocturnes répétés, sommeil non réparateur, fatigue diurne, altération de la concentration. Enfin, le critère C correspondant à au moins cinq apnées plus hypopnées ainsi que des événements de haute résistance des voies aériennes supérieures par heure de sommeil. Une limitation inspiratoire de débit peut en effet apparaître malgré une augmentation des efforts inspiratoires, et peut conduire à un micro-éveil même si aucune désaturation en oxygène n'est présente (AASM, 1999). Les événements respiratoires obstructifs hors apnées peuvent en effet contribuer à la variabilité des risques de collapsus pharyngé lors d'une nuit de sommeil d'un patient porteur du SAHOS (Cracowski et coll., 2001). Le syndrome est dit léger lorsque l'IAH est compris entre 5 et 15, modéré pour un IAH compris entre 15 et 30 et sévère pour un IAH supérieur à 30. Il est par ailleurs important de préciser que des patients sévères présentent un IAH qui peut dans certains cas être supérieur à 80 voire 100. Néanmoins, même si la fréquence des apnées et hypopnées est largement considérée comme le principal indice de sévérité du SAHOS, la prise en compte de la durée de ces événements respiratoires pourrait se révéler intéressante, notamment pour mieux comprendre la relation complexe existant entre leur prolongement et le degré d'hypoxémie.

Le problème que soulignent les pneumologues vient également de l'ignorance de nombreux patients apnéiques à propos de leur pathologie. Ceci peut avoir comme conséquence une aggravation de la physiopathologie de ce syndrome qui survient au cours du sommeil avec une possible aggravation des symptômes diurnes. En effet la SDE inhibant l'efficacité du

traitement métacognitif entraîne souvent une conséquence «silencieuse», à savoir le manque de conscience des patients quant à leur état pathologique. Le paradoxe du SAHOS provient en effet d'un mécanisme physiopathologique qui intervient essentiellement pendant la nuit de sommeil alors que les symptômes ne sont observables que pendant l'état de veille du sujet. Pour survivre, l'organisme doit effectivement mettre en jeu une stratégie dont le coût se manifeste sous forme de conséquences nocturnes et de symptômes diurnes.

5. Symptômes nocturnes et diurnes du SAHOS

Le SAHOS représente une cause fréquente de SDE et ses conséquences sont multiples, non seulement sur la ventilation nocturne, mais également sur l'architecture du sommeil. Le SAHOS est en effet associé à une hypoxémie nocturne intermittente et une fragmentation du sommeil, à l'origine de nombreux symptômes diurnes dont la SDE.

5.1. Conséquences sur la ventilation nocturne et l'architecture du sommeil

Le sommeil des patients porteurs du SAHOS est caractérisé par la survenue de collapsus pharyngés, entraînant ainsi des ronflements très sonores et irréguliers pouvant conduire à des absences (apnées) ou des diminutions (hypopnées) répétées du flux aérien selon que l'obstruction des voies aériennes est totale ou partielle (Wiegand et coll., 1989). Les apnées et les hypopnées répétées au cours du sommeil s'accompagnent généralement d'épisodes d'hypoxémie intermittente (désaturation en oxygène artériel correspondant à une diminution répétée du niveau de saturation en oxygène dans le sang artériel délivrée aux tissus) pendant la nuit de sommeil. Lors de ces épisodes hypoxémiques de ces patients, l'oxygène contenu dans l'air inspiré ne peut alors pas rejoindre les poumons, puis circuler dans le sang grâce aux alvéoles pulmonaires. Le sang est donc moins oxygéné, ce qui peut s'accompagner d'une activation du système sympathique entraînant ainsi une tachycardie. De plus, la stimulation des mécano-récepteurs entraîne la sensation d'étouffement pouvant provoquer chez le sujet soit un changement de stade de sommeil avec un retour au sommeil léger en stade 1 ou 2, soit un éveil (d'une durée supérieure à 10 secondes) ou un micro-éveil cortical (dont la durée est comprise entre 3 et 10 secondes). L'augmentation progressive de l'activité des muscles respiratoires au cours de l'apnée obstructive semble être l'un des principaux facteurs qui favorisent l'éveil ou le micro-éveil cortical (Sforza et coll., 1998). Ces éveils permettant la

réouverture des voies aériennes supérieures autorisant ainsi une reprise de la ventilation nocturne parfois avec une hyperventilation qui s'accompagne d'un ronflement sonore. Il s'ensuit une lente normalisation de la saturation en oxygène artériel, du pouls et de la respiration. Lorsque le sommeil reprend, l'obstruction pharyngée peut recommencer, résultant en un cycle d'obstructions pharyngées, de désaturations en oxygène et de sommeil fragmenté par les éveils et micro-éveils. Le grand nombre d'éveils et des micro-éveils intra-sommeil qui terminent la majorité des apnées, entraîne généralement un allègement du sommeil avec une augmentation de la quantité des stades 1 et 2 du sommeil léger (Gleeson et coll., 1989 ; Kelly et coll., 1990 ; Berry et coll., 1997) et une diminution de la quantité des stades de sommeil lent profond et de sommeil paradoxal (Sauter et coll., 2000). La répétition des apnées et hypopnées entraîne donc une altération de l'architecture du sommeil, tant dans sa macrostructure que sa microstructure. Les patients porteurs du SAHOS présentent ainsi un sommeil peu réparateur notamment parce qu'ils dorment moins et plus légèrement en raison de la survenue répétée d'éveils et de micro-éveils intrasommeil. Les latences des stades de sommeil lent profond et de sommeil paradoxal sont généralement augmentées, indiquant une altération de la dynamique du sommeil, aux conséquences sous-estimées car encore mal connues. De plus, le manque d'oxygène dans le sang peut être grave si les épisodes répétés d'hypoxémie nocturne associés au SAHOS durent plus de dix secondes et surviennent plus de dix fois par heure. En plus des conséquences cardiovasculaires, plusieurs études ont en effet mis en évidence une atteinte cérébrale avec une diminution du volume de matière grise, notamment chez des patients apnéiques sévères suite à une hypoxémie nocturne importante (Macey et coll., 2002; Tonon et coll., 2007). L'étude réalisée en 2005 par O'Donoghue et collègues auprès de patients apnéiques sévères semble au contraire indiquer une absence de lésions cérébrales localisées malgré la mise en évidence d'une légère diminution du volume cérébral. Pendant leur sommeil, les patients apnéiques peuvent également manifester un besoin d'uriner et des agitations voire même des comportements de somnambulisme. D'un point de vue neurocognitif, il est possible que la rythmicité de l'activité corticale impliquée dans les états de vigilance et les processus cognitifs soit également modifiée en raison de la répétition de ces perturbations respiratoires.

5.2. *Symptômes diurnes*

Les patients apnéiques souffrent de troubles de la vigilance et sont ainsi très fréquemment sujets à une hypersomnolence et une fatigue pathologiques plus ou moins importantes en

fonction du degré de sévérité de ce syndrome (Sauter et coll., 2000). Pourtant, l'étude de Young et collègues (1993) a montré que 25% des hommes ont un IAH supérieur à 5 et que seuls 4% ont une somnolence associée, ce qui suggère que seulement 1/6^{ème} des personnes exposées à des apnées répétées pendant leur nuit de sommeil sont somnolentes dans la journée. Les résultats d'une autre étude réalisée par Findley et collègues (1995) montrent que les patients apnéiques avaient des performances réduites à des tests de vigilance par rapport à celles de sujets sains, et que la vigilance était d'autant plus altérée que la sévérité du SAHOS augmentait. Le SAHOS ne provoque pas uniquement une fragmentation du sommeil due aux multiples éveils et micro-éveils survenant pendant la nuit de sommeil, mais ce syndrome entraîne également des désaturations en oxygène artériel (Bédard et coll., 1991b). Bradley et Phillipson (1985) ont suggéré que ces désaturations en oxygène qui accompagnent les apnées et hypopnées seraient à l'origine des conséquences cliniques les plus sérieuses de l'obstruction des voies aériennes supérieures. La SDE et l'altération des fonctions cognitives peuvent être le reflet soit d'un sommeil perturbé soit d'une hypoxémie nocturne intermittente, ou une combinaison de ces deux facteurs. Plusieurs études ont examiné les contributions respectives des perturbations du sommeil et de l'hypoxémie nocturne dans l'émergence de la SDE (Poceta et coll., 1990, 1992 ; Bédard et coll., 1991b). Poceta et collègues (1990, 1992) ont démontré que l'hypoxémie pourrait être le principal facteur pathogène de somnolence dans les cas les plus sévères de SAHOS. Cependant, dans les formes les plus modérées de ce syndrome, les perturbations du sommeil seraient le principal facteur responsable de la SDE. Il apparaît donc que ces deux facteurs contribueraient à l'altération de la vigilance des patients apnéiques, avec une contribution respective de chaque facteur sous la dépendance de la sévérité de la maladie (Poceta et coll., 1990, 1992). Bédard et collègues (1991b) ont également montré que les mesures de l'hypoxémie seraient les meilleurs marqueurs de l'hypovigilance diurne chez les patients modérés à sévères.

D'autres symptômes diurnes comme l'irritabilité notamment au lever, l'inertie hypnique, des céphalées au réveil, le manque de concentration accompagné de pertes de mémoire, l'impuissance sexuelle ou une baisse de la libido voire des changements de personnalité sont également observés. En dehors de ces conséquences visibles, il existe aussi un certain nombre de signes et de risques plus insidieux pour la santé des malades. A court terme, le SAHOS augmente le rythme cardiaque et la tension artérielle et peut ainsi favoriser une hypertension artérielle ou des accidents vasculaires cérébraux ultérieurs (Carlson et coll., 1994). D'autres mécanismes peuvent également favoriser les accidents vasculaires, comme la thrombophilie sanguine associée au SAHOS. Une étude américaine a démontré qu'au delà de 15 apnées-

hypopnées par heure de sommeil, le risque de développer une hypertension artérielle dans les 4 ans est 3 fois supérieur, indépendamment des autres facteurs de risque. On estime aux Etats-Unis que, chaque année, 38 000 morts d'origine cardio-vasculaire sont secondaires à des apnées du sommeil. En effet, les désaturations en oxygène sont la cause ou contribuent à l'apparition de l'hypertension artérielle, d'hémiplégies, d'infarctus du myocarde ou de troubles du rythme cardiaque, voire même parfois de tendance dépressive ou de problèmes sexuels avec une baisse de libido. D'où l'intérêt de ne négliger aucun signe évoquant un trouble du sommeil, notamment lorsqu'il s'accompagne de troubles respiratoires comme dans le SAHOS.

5.3. Conséquences sociétales: l'endormissement au volant

Le SAHOS, cause la plus fréquente de SDE d'origine organique, surexpose les malades qui en sont victimes aux accidents domestiques et professionnels. Ce syndrome touche actuellement cinq millions d'Européens qui menacent à chaque instant de s'endormir au volant. Telles sont les conclusions d'une étude de la Société Européenne de Pneumologie (ERS pour European Respiratory Society), qui a demandé à l'Union européenne de prendre en compte ce trouble dans l'octroi du permis de conduire et d'harmoniser les législations nationales. Il apparaît en effet que les risques d'avoir un accident corporel sont 8 fois plus élevés si l'on est somnolent. Plus de 80 % des patients sont invalidés dans leur vie quotidienne par une SDE dont on peut subjectivement évaluer l'importance par divers questionnaires. En revanche, des mesures objectives telles que le test itératif de latence d'endormissement (TILE) ou le test de maintien de l'éveil (TME), mais plus particulièrement la mesure de l'activité corticale de veille à partir d'enregistrements EEG, permet une évaluation plus fiable et plus précise du niveau de vigilance des patients. Afin d'optimiser la fiabilité des évaluations du niveau de vigilance et des différentes capacités attentionnelles, une batterie complète de tâches spécifiques s'avère nécessaire comme l'ont récemment indiqué Mazza et collègues (2005). Ces auteurs ont en effet montré que le SAHOS affectait non seulement la capacité à rester éveillé en conditions monotones mais également la capacité d'attention soutenue en conditions plus stimulantes. Une récente étude utilisant les potentiels évoqués cognitifs (Gosselin et coll., 2006) indique en outre que la capacité de contrôle attentionnel associée au SAHOS est également altérée. Ces auteurs suggèrent que ce déficit attentionnel aurait une influence prépondérante sur les déficits cognitifs déjà observés chez les patients apnéiques.

Le problème du SAHOS est que de nombreux patients ignorent qu'ils souffrent d'apnée du sommeil, et que leur mal n'est parfois décelé que plusieurs années après son apparition, quand ce n'est pas, plus tragiquement, après un premier accident de la route. Des études réalisées auprès de patients apnéiques ont mis en évidence une altération des performances due à la somnolence du conducteur sur des tâches de conduite automobile simulée (Findley et coll., 1989; George et coll., 1996; Nilsson et coll., 1997; Turkington et coll., 2001). L'étude de George et collègues (1996) utilisant une tâche d'attention divisée sur simulateur automobile nécessitant à la fois les capacités de recherche visuelle et de localisation, a permis de montrer que les patients apnéiques étaient incapables de diviser efficacement leur attention entre les deux tâches. Ces résultats complètent les découvertes de Findley et collègues (1989) qui ont utilisé deux tâches distinctes de conduite automobile simulée afin de comparer les performances de conduite chez les patients apnéiques à celles de sujets sains constituant le groupe témoin. La première tâche simulait une conduite sur autoroute, et la seconde simulait une conduite en milieu rural et citadin. Leurs résultats indiquent que les patients apnéiques avaient des performances réduites lors des deux tâches de conduite automobile. Une récente étude de Mazza et collègues réalisée en 2006 a mis en évidence des déficits attentionnels spécifiques chez des patients apnéiques en situation de conduite automobile simulée, avec uniquement l'attention divisée affectée par le SAHOS, mais qui semble ensuite normalisée après traitement par pression positive continue. Tassi et collègues (2008) ont toutefois montré que lorsque les conditions de conduite étaient stimulantes, avec notamment un trafic relativement dense, les patients apnéiques conservaient dans une certaine mesure des performances satisfaisantes et présentaient même des comportements suggérant une prudence accrue, probablement en raison de la somnolence ressentie. De façon générale, les tests de simulation de conduite automobile évaluent à la fois le niveau de vigilance, la perception sensorielle et les différentes capacités attentionnelles nécessaires aux processus mnésiques. De ce fait, l'ensemble des tâches neuropsychologiques, plus particulièrement les tâches de conduite automobile et les tâches mnésiques illustrent parfaitement la diversité des performances cognitives qu'elles mesurent. La plupart des études réalisées auprès des patients apnéiques après l'introduction d'un traitement ventilatoire montrent dans une certaine mesure que les capacités perceptives et attentionnelles ne sont pas toujours récupérées, notamment celles impliquées dans la mémoire à court terme incluant la mémoire de travail et les fonctions exécutives.

III. Modèle théorique de la mémoire et déficits cognitifs associés au SAHOS

Parmi les différentes capacités cognitives évaluées à l'aide de tests neuropsychologiques spécifiques, les processus mnésiques qui représentent un niveau élaboré de traitement et de codage de l'information sont indissociables des mécanismes sensoriels et attentionnels respectivement responsables de la perception et de la sélection préalable des différents stimuli de notre environnement. Dans une certaine mesure, la plupart des tâches mnésiques permettent certes d'évaluer des performances en mémoire, mais également la capacité de mobilisation des ressources attentionnelles nécessaire au traitement mnésique car elle représente le premier niveau cognitif des processus de traitement des informations préalablement perçues.

1. Modèle théorique de la mémoire à court terme

La mémoire est un processus biologique décrivant notre capacité à encoder (enregistrer), stocker (conserver) et récupérer l'information en mémoire (Markowitz et Jensen, 1999). Une des distinctions fonctionnelles majeures du système mnésique est sa division en mémoire sensorielle (stockage à très court terme), mémoire à court terme et mémoire à long terme. Le modèle représenté en Figure 10 ne distingue pas seulement la mémoire dite "active" (MCT) de la mémoire à long terme dite « passive », il fournit également une base pour définir les processus d'attention, d'encodage, de stockage et de récupération de l'information (Markowitz et Jensen, 1999).

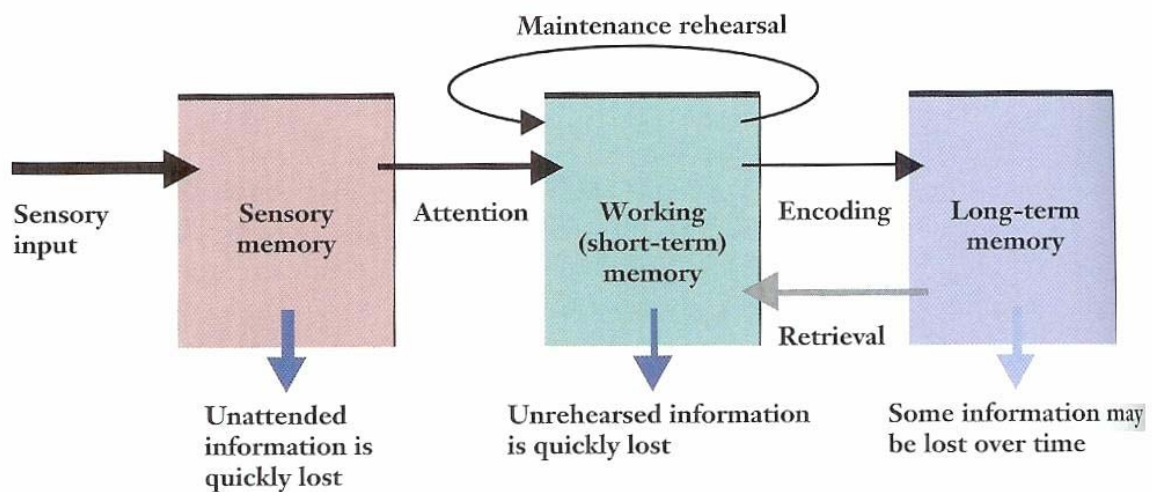


Figure 10 : Les principaux composants du système mnésique humain (Gray, 2002).

Selon ce modèle, de nouvelles informations peuvent être stockées en mémoire à long terme seulement si une perception consciente préalable a eu lieu en mémoire à court terme (Gray, 2002). La mémoire sensorielle désigne la trace mnésique qui préserve l'information originale du stimulus sensoriel pendant une très courte période de temps, généralement inférieure à 1 seconde pour les informations visuelles et jusqu'à 3 secondes pour les informations auditives (Gray, 2002). Cependant, de récentes études suggèrent que le système mnésique serait plus flexible et plus dynamique que l'ont montré les précédents modèles théoriques de la mémoire, notamment celui des mémoires multiples décrit en 1968 par Atkinson et Shiffrin (Figure 11).

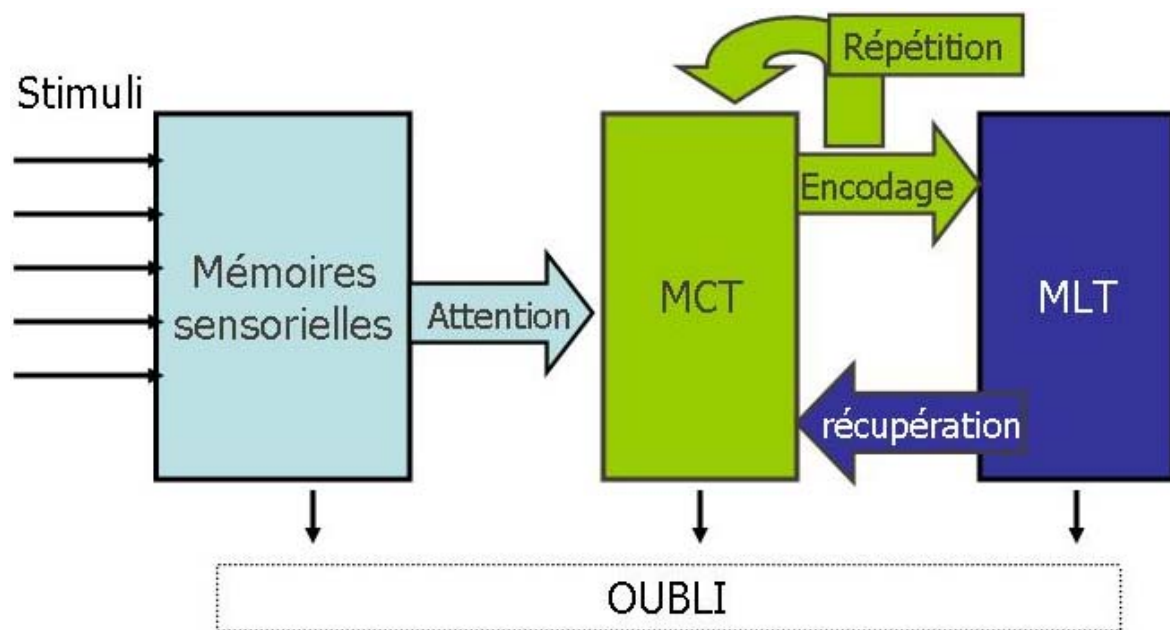


Figure 11 : Modèle des mémoires multiples d'Atkinson et Shiffrin (1968)

Le système de la mémoire à court terme (MCT) représente une composante de la mémoire qui fonctionne en parallèle de la mémoire à long terme (MLT) (Baddeley, 1986). La MCT est en effet responsable du maintien temporaire de l'information dont l'utilisation est immédiate et représente le composant actif de la mémoire (Nairne, 1996). Pourtant, selon le modèle de la mémoire de travail décrit par Baddeley (1986), il semble qu'au sein de la MCT anciennement restreinte au terme de mémoire de travail, on puisse distinguer la mémoire immédiate qui ne nécessite qu'un simple stockage à court terme des informations à restituer et la mémoire de travail qui nécessite un contrôle et une manipulation de l'information à restituer en plus de son stockage préalable (Verstraeten et coll., 2004). Le concept de mémoire de travail qui concerne l'ensemble des opérations de contrôle, de manipulation et

de traitement de l'information sur une courte durée présente donc un intérêt théorique et clinique indéniable.

Au cours de ces dernières années, à la suite du modèle de Baddeley, de très nombreuses recherches théoriques ont été publiées, pointant le rôle crucial de la mémoire de travail comme «espace central du fonctionnement cognitif», en liaison avec d'autres fonctions cognitives, notamment le langage, les fonctions exécutives et les facultés attentionnelles. La mémoire de travail, au même titre que l'attention soutenue, est perçue comme un élément important de nombreux processus cognitifs. Le fonctionnement neurocognitif est en effet sévèrement altéré sans la présence de ces deux composants (Rogers et coll., 2003). Le modèle de la mémoire de travail de Baddeley et Hitch (1974) représente actuellement une des propositions théoriques les plus influentes pour rendre compte des processus de manipulation à court terme de l'information. Selon ce modèle, la mémorisation temporaire et la manipulation de l'information lors de différentes activités cognitives reposent sur le fonctionnement coordonné d'un ensemble de sous-composantes, à savoir la boucle phonologique articulatoire, le registre visuospatial et l'administrateur central, ce dernier coordonnant les activités des deux autres systèmes esclaves. La boucle phonologique articulatoire est responsable du maintien de l'information auditivo-verbale. Elle est constituée d'une unité de stockage phonologique (Baddeley et coll., 1984 ; Shallice et Vallar, 1990) où l'information est maintenue sous une forme phonologique, et d'un processus articulatoire de répétition subvocale (Baddeley et coll., 1984 ; Baddeley, 1986) qui permet de maintenir active l'information contenue dans cette unité de stockage. Le fonctionnement de ces sous-composantes verbales a été inféré à partir de différentes observations empiriques qui sont aussi utilisées comme procédures d'évaluation de la boucle phonologique. Le registre visuospatial est quant à lui responsable du maintien temporaire de l'information visuospatiale et jouerait également un rôle dans la manipulation des images mentales. La modalité visuospatiale se mesure généralement à l'aide de tâches qui font appel à la restitution immédiate d'une séquence spatiale ou visuelle. L'administrateur central représente un système central de gestion attentionnelle (Norman et Shallice, 1986) qui est conçu comme un système permettant, entre autres, de coordonner les opérations des sous-systèmes spécialisés, de gérer le passage des informations entre ces sous-systèmes spécialisés et la mémoire à long terme et, de façon plus générale, de procéder à la sélection stratégique des actions les plus efficaces. Cette composante est fréquemment atteinte dans les pathologies neurodégénératives liées à l'âge comme la maladie d'Alzheimer (Perry et

Hodges, 1999 ; Papagno et coll., 2003). Ces résultats suggèrent en outre que la progression de la maladie est sensible à des tâches de mémoire de travail impliquant une manipulation des informations temporairement stockées, mais préserve la mémoire à court terme «non active», appelée mémoire immédiate et évaluée dans des tâches mnésiques impliquant un simple stockage des informations comme le test d'empan chiffré en ordre direct par exemple.

La mémoire de travail a classiquement été évaluée au moyen du paradigme de double tâche. Un paradigme de ce type combine une épreuve de poursuite visuomotrice et une épreuve d'empan de chiffres (Baddeley et coll., 1986). Des versions permettant de manipuler le niveau de difficulté des tâches concurrentes ont également été réalisées. La tâche de Sternberg (Sternberg, 1966) qui est une tâche exécutive de balayage rapide en mémoire permet également d'évaluer la capacité de mémoire de travail, tant en vitesse qu'en précision en fonction de la charge en mémoire, permettant ainsi d'étudier l'interaction entre l'efficacité de l'administrateur central et la capacité de stockage temporaire. La principale caractéristique de cette tâche est qu'elle permet de distinguer les différents processus mnésiques, en séparant les phases d'encodage et de stockage des processus exécutifs de recherche/comparaison et de prise de décision qui précèdent l'élaboration de la réponse. L'épreuve de Brown-Peterson (Peterson et Peterson, 1959) a aussi été utilisée pour mesurer l'administrateur central dans la démence de type Alzheimer (Morris et Kopelman, 1986 ; Belleville et coll., 1996). Selon plusieurs auteurs (Smith et Jonides, 1999 ; Engle, 1999, 2001), le contrôle exécutif de l'attention assuré par l'administrateur central représente la caractéristique principale de la mémoire de travail.

Les fonctions cognitives regroupées sous le terme de «fonctions exécutives» représentent l'ensemble des processus mentaux nécessitant un haut niveau attentionnel, permettant un comportement flexible et adapté à des situations nouvelles (lorsque les routines ne peuvent suffire) et regroupent de nombreuses capacités liées à la mémoire de travail, le contrôle cognitif (ou contrôle exécutif), la résolution de problèmes, la planification de comportements orientés vers un objectif, l'anticipation, la prise de décision, la flexibilité mentale, la pensée abstraite et l'apprentissage de règles (Lezak, 1995 ; Lezak et coll., 2004). Les fonctions exécutives sont donc principalement associées au fonctionnement des lobes frontaux du cerveau, mais les structures sous corticales y contribuent également. En conséquence, une dégradation d'une ou de plusieurs de ces fonctions est généralement associée à des lésions

préfrontales (Fuster, 2000 ; Alchanatis et coll., 2004 ; Verstraeten et coll., 2004 ; Verstraeten, 2007), mais peut aussi être due à des lésions sous-corticales (Goldberg et Bilder, 1989 ; Lezak, 1995). Norman et Shallice (1986) ont proposé un modèle de contrôle volontaire et automatique du comportement basé sur le raisonnement et l'action et qui permet de spécifier dans quelles conditions le contrôle exécutif est un aspect nécessaire du traitement de l'information. Ce modèle du contrôle exécutif distingue deux mécanismes qualitativement différents (« control to action »). Le premier niveau de contrôle opère à partir de l'utilisation d'une base de données en mémoire pour coordonner les comportements bien appris dans lesquels les actions sont automatiquement déclenchées. Une fois que ce schéma est sélectionné, il reste actif jusqu'à atteindre son objectif ou jusqu'à son inhibition par un contrôle de très haut niveau (Shallice, 1988). Le second système de contrôle, appelé « système attentionnel superviseur » (SAS), est nécessaire dans les situations nouvelles ou hautement compétitives dans lesquelles la sélection de l'action est insuffisante. Dans de telles situations, le système attentionnel superviseur a besoin d'intervenir et de fournir une inhibition ou une activation supplémentaire pour déclencher une réponse appropriée au contexte. Cette modulation volontaire de réponses a lieu en utilisant une stratégie active en mémoire de travail. Il a été établi que le système superviseur était indispensable dans les situations impliquant la planification ou la prise de décision, la correction d'erreurs et dans les situations techniquement difficiles (Shallice et Burgess, 1993). En effectuant ces tâches exécutives, le système attentionnel superviseur est supposé être associé à l'activité cérébrale du lobe frontal (Shallice, 1982). Ce concept de contrôle attentionnel superviseur a une claire ressemblance avec l'administrateur central du modèle de la mémoire de travail défini par Baddeley. L'administrateur central est supposé être un système de contrôle attentionnel dépourvu de modalités qui sélectionne les stratégies et les processus de contrôle impliqués dans le stockage à court terme et dans les situations telles que celles mentionnées à propos du système attentionnel superviseur. Une des fonctions attribuée à l'administrateur central assimilé au système de contrôle attentionnel est la coordination d'activités concurrentes, telles que le maintien et la manipulation de l'information en mémoire de travail, par un partage des ressources attentionnelles (attention divisée). Le partage volontaire de l'attention représente en effet un processus attentionnel de niveau supérieur nécessaire à la capacité de mémoire de travail et plus largement aux fonctions exécutives (Verstraeten, 2007). En revanche, un simple processus de stockage à court terme de l'information nécessite des ressources attentionnelles de niveau inférieur, à savoir essentiellement une focalisation attentionnelle voire une capacité d'attention soutenue si la tâche se prolonge. Des études de neuro-imagerie fonctionnelle

s'intéressant à l'administrateur central ont mis en évidence des corrélations avec des activations préfrontales, plus particulièrement dans les régions frontales dorsolatérales ou ventrolatérales lorsque la mémoire de travail est sollicitée (D'Esposito et coll., 1995). Les processus de stockage seraient quant à eux préférentiellement localisés dans les régions pariétales, notamment les régions les plus postérieures (Collette et Linden, 2002). Plus précisément, Owen (2000) a suggéré que le cortex préfrontal dorsolatéral était activé lors du contrôle actif ou de la manipulation de l'information alors que l'activation du cortex ventrolatéral semblait plutôt associée à des processus nécessitant de plus faibles ressources attentionnelles.

2. Déficits cognitifs associés au SAHOS

L'intérêt théorique et empirique des effets du sommeil sur les processus cognitifs fait brièvement remonter au début du siècle (Tilley et coll., 1992). L'intérêt que cela a suscité n'est pas simplement dû à notre fascination pour le sommeil, mais a également été entretenu par les interrogations concernant l'effet du sommeil sur la cognition (Tilley et coll., 1992). Le sommeil semble vraisemblablement avoir un effet important sur la mise en mémoire : il joue un rôle réparateur vis-à-vis du SNC. C'est à la fois la qualité et la quantité de sommeil qui co-agissent sur l'efficacité de récupération mentale et physique. Il n'est donc pas nouveau que le sommeil optimise les processus mnésiques et l'apprentissage (Smith, 1995). En revanche, les processus mis en place pour permettre la récupération d'informations préalablement encodées n'ont pas encore été clairement établis. Un certain nombre d'études semblent en effet montrer que les relations qu'entretiennent la structure du sommeil, l'électroencéphalogramme (EEG), la somnolence subjectivement ressentie et les performances relèvent de mécanismes plus complexes (Sforza et coll, 2002 ; Frey, 2005).

Le métabolisme neuronal étant en grande partie responsable de la vitesse et de la précision du traitement de l'information (Fuster et Alexander, 1971), un certain nombre d'études se sont intéressées aux conséquences d'une sévère hypoxémie sur la structure et le fonctionnement cérébral impliqués dans les processus cognitifs en général et la mémoire en particulier, notamment chez les patients apnéiques (Macey et coll., 2002 ; Tonon et coll., 2007). Chez ces patients, le stress oxydatif occasionné par une hypoxémie sévère (Lavie, 2003) peut en effet conduire à une dégénérescence neuronale (Götz et coll., 1994). En plus des déficits cognitifs induits par un sommeil perturbé, il semble que la ventilation nocturne, en permettant de préserver l'intégralité structurelle et fonctionnelle des réseaux neuronaux, puisse également

jouer un rôle prépondérant dans des capacités cognitives spécifiques. La diversité des déficits neurocognitifs associés au SAHOS a ainsi été abondamment décrite dans de nombreuses études neuropsychologiques, s'intéressant notamment à l'attention (Findley et coll., 1986 ; Bédard et coll., 1991a), à la vitesse de traitement de l'information (Bédard et coll., 1991a), à la mémoire de travail (Naegelé et coll., 1995), mais également à la mémoire à long terme épisodique (Findley et coll., 1986; Bédard et coll., 1991a; Naegelé et coll., 1995) ainsi qu'au contrôle exécutif (Findley et coll., 1986; Bédard et coll., 1991a; Naegelé et coll., 1995 ; Engleman et Joffe, 1999; Decary et coll., 2000 ; Verstraeten et coll., 2004). Bédard et collègues (1993) ont ainsi montré que les effets de l'hypoxémie nocturne pouvaient varier selon les capacités neuropsychologiques évaluées et dépendaient notamment des régions cérébrales impliquées. Ainsi, tout comme la SDE, le dysfonctionnement cognitif pourrait également être soit le reflet d'un sommeil perturbé soit celui d'une hypoxémie nocturne, ou plus vraisemblablement une combinaison de ces deux facteurs.

Dans la littérature, les données en faveur d'une association entre un dysfonctionnement exécutif et des lésions du lobe frontal dataient de 1868 avec la description du patient Phineas Gage (Eslinger, 1996). De nombreuses études ont par la suite fortement accrédité cette association neurocognitive, les termes de «fonction exécutive» et de «fonction du lobe frontal» ayant parfois même été utilisés de façon interchangeable (Eslinger, 1996). Bédard et collègues (1991a) ont également montré que l'hypoxémie nocturne contribuait à certains déficits cognitifs chez les patients apnéiques. Cependant, ils ont également découvert que l'altération de la vigilance jouait un rôle dans ces déficits, mettant ainsi en évidence que ces deux facteurs pouvaient produire des différences selon la nature des dysfonctionnements cognitifs. Ces auteurs ont ainsi suggéré que des performances intellectuelles réduites et un dysfonctionnement exécutif pouvaient être plutôt attribuables à des perturbations respiratoires, alors que des déficits attentionnels et mnésiques semblaient sous la dépendance de la SDE. Leur étude a également montré qu'une augmentation de la sévérité du SAHOS n'aggravait pas seulement les déficits neuropsychologiques présents chez les patients modérément atteints, mais produisaient des déficits supplémentaires chez des patients plus sévères. Il a ainsi été proposé que le cortex frontal était particulièrement vulnérable aux effets de l'hypoxémie nocturne intermittente associée au SAHOS (Bédard et coll., 1993). L'hippocampe, une région cérébrale fortement impliquée dans la consolidation mnésique est également particulièrement sensible à l'hypoxémie (Bédard et coll., 1993; Baddeley, 1999). D'autres études ont mis en évidence une diminution de la capacité de mémoire à court terme chez des patients apnéiques, que l'information utilisée soit visuelle ou verbale (Findley et

coll., 1986; Naegelé et coll., 1995; Decary et coll., 2000). Par exemple, Naegelé et collègues (1995) ont découvert de plus faibles empan chiffrés chez des patients apnéiques sévères, qu'il s'agisse du test d'empan chiffré en ordre standard ou inversé. Il est indispensable de bien distinguer le test d'empan chiffré en ordre standard qui permet d'évaluer la simple capacité de stockage temporaire d'informations (mémoire immédiate) du test d'empan chiffré en ordre inversé qui évalue principalement le composant spécifique de la mémoire de travail (l'administrateur central) responsable du maintien et de la manipulation active d'informations en mémoire (Baddeley et Hitch, 1974; Baddeley, 1996; Engle et coll., 1999; Smith et Jonides, 1999). De façon similaire, Borak et collègues (1996) ont découvert des performances mnésiques réduites, notamment aux tests d'empan chiffré chez des patients apnéiques, mais sans distinguer la version standard de la version inverse, rendant difficile une interprétation en termes de mémoire immédiate ou de mémoire de travail. En revanche, une récente étude réalisée en 2006 par Naegelé et collègues a permis de mettre en évidence des déficits modérés en mémoire de travail sans que soit atteinte la mémoire immédiate. Dans cette étude, l'utilisation de deux paradigmes expérimentaux pour évaluer spécifiquement la mémoire de travail indique que seule la capacité de maintien et de traitement temporaire des informations est affectée chez les patients apnéiques.

Comme l'ont récemment montré Verstraeten et collègues (2004), la grande majorité des processus neurocognitifs (comme par exemple les fonctions exécutives) n'est pas altérée lorsque la capacité attentionnelle est contrôlée (notamment par l'empan mnésique immédiat et la vitesse de traitement de l'information). Ceci suggère que les déficits attentionnels des patients apnéiques pourraient expliquer au moins partiellement un certain nombre de déficits mnésiques à court terme et plus particulièrement la mémoire de travail impliquée dans le fonctionnement exécutif. De façon similaire, chez des patients atteints par la maladie d'Alzheimer, les déficits mnésiques résultent généralement d'une diminution de la capacité d'apprentissage, de ressources attentionnelles altérées comme la capacité de concentration, des déficits visuo-spatiaux et d'un dysfonctionnement exécutif (Baddeley, 1999). En revanche, l'étiologie des déficits cognitifs présents chez les patients apnéiques est bien moins connue. Findley et collègues (1986) ont étudié le fonctionnement cognitif de patients apnéiques hypoxémiques comparés à des patients apnéiques non-hypoxémiques. Ils ont découvert un dysfonctionnement cognitif supérieur chez les patients hypoxémiques sur la moitié des tests administrés, mais également sur des mesures d'attention (Trails B), la résolution de problèmes complexes (Paced Auditory Serial Addition Task, PASAT) et le rappel à court terme d'informations verbales et visuospatiales. Les patients apnéiques ne

souffrant pas d'hypoxémie ont quant à eux montré des performances normales sur ces mêmes tâches (Findley et coll., 1986). Contrairement aux mesures de fragmentation du sommeil, le degré d'hypoxémie pendant le sommeil et la veille était significativement corrélé avec l'altération cognitive dans son ensemble chez les patients apnéiques (Findley et coll., 1986). Ces découvertes n'indiquent pas seulement que les patients apnéiques présentent une altération cognitive, mais suggèrent également que la fragmentation du sommeil serait une cause moins importante d'altération neuropsychologique en comparaison avec l'hypoxémie (Findley et coll., 1986).

Il est actuellement bien admis que les processus cognitifs en général et particulièrement les processus mnésiques entraînent une activation corticale caractérisée par une activité neuronale accrue qui est souvent mesurée par une augmentation du flux sanguin cérébral dans des régions cérébrales spécifiques (Paulesu et coll., 1993). L'activité neuronale permet en effet de moduler la synthèse des neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine en partie impliquée dans le traitement de l'information. Paulesu et collègues (1993) ont suggéré que l'amélioration de la fonction cholinergique pouvait optimiser l'efficacité du traitement cognitif, et ainsi réduire l'effort mental nécessaire pour effectuer une tâche de mémoire de travail. En conséquence, le SAHOS associé à une fragmentation du sommeil et à une hypoxémie intermittente pourrait être à l'origine d'un dysfonctionnement de l'activité corticale qui en temps normal, permet le contrôle de la vigilance, des processus attentionnels et de la mémoire à court terme. Ces répercussions devraient être encore plus importantes sur la capacité de mémoire de travail qui nécessite de fortes ressources attentionnelles et qui se trouve notamment contrôlée par les régions frontales, réputées très sensibles à une hypoxémie nocturne sévère qui peut engendrer des lésions cérébrales irréversibles.

IV. Traitement ventilatoire nocturne par Pression Positive Continue

En 1978, le Docteur Remmers démontre qu'une occlusion pharyngée sous-tend les apnées. Pour lutter contre ce collapsus pharyngé, un pneumologue australien, Collin E. Sullivan propose, en 1981, la mise en place, via un masque nasal, d'une pression positive continue dans les voies aériennes. Depuis, le traitement nasal par pression positive continue (PPC) est devenu le traitement le plus largement utilisé pour le SAHOS (Jenkinson et coll., 1999). Le

dispositif PPC se compose d'un générateur de débit d'air, d'un système de tuyaux à basse résistance, d'un dispositif pour régler la pression d'air et d'un masque nasal ou bucco-nasal s'adaptant au nez du patient qui le porte pendant son sommeil (Saskin, 1997). L'appareil PPC qui distribue un flux d'air permanent à une pression positive dans le masque, agit donc comme une atelle pneumatique, qui augmente le diamètre de la section pharyngée (Sériès et coll., 1990), maintenant bien ouvertes les voies aériennes supérieures pendant le sommeil, et empêchant ainsi un collapsus pharyngé (Sullivan et coll., 1981). Dans la plupart des cas, le traitement doit être poursuivi à vie et tout arrêt, même de courte durée, se solde par une récurrence du SAHOS (Sforza et Lugaresi, 1995).

Les études initiales ont mesuré l'observance au traitement par PPC de manière subjective à partir d'entretiens avec les patients (Rauscher et coll., 1991) ou par les relevés successifs des compteurs horaires présents sur l'appareillage. Elles ont révélé une utilisation régulière de la PPC chez 65 à 80 % des patients. Afin d'évaluer leur niveau d'utilisation du dispositif PPC, des auteurs américains ont, les premiers, mesuré non seulement le nombre d'heures pendant lesquelles la machine était mise sous tension (utilisation objective), mais également le temps réel d'application du masque sur le nez en utilisant un capteur de pression intégré à l'appareillage (utilisation effective). Dans ces conditions, Kribbs et collègues (1993) n'ont retrouvé que 46 % des patients utilisant régulièrement leur appareil PPC (plus de 4 heures, et pendant plus de 70 % des nuits). Une étude de l'utilisation effective du traitement par PPC réalisée en France montre des résultats plus satisfaisants puisque l'observance effective (c'est-à-dire le temps passé à une pression efficace) est de l'ordre de 5 heures et 30 minutes avec plus de 75 % des patients qui utilisent leur traitement par PPC plus de 5 jours par semaine et plus de 4 heures par nuit (Pépin et coll., 1996). Dans une autre étude réalisée la même année auprès de 728 patients porteurs du SAHOS, Krieger et collègues (1996) ont montré que l'acceptation du traitement par PPC était supérieure à 90 % après 3 ans d'utilisation et restait supérieure à 85 % après 7 ans d'utilisation. Ces auteurs ont également montré que la sévérité du syndrome mesurée objectivement (basée à la fois sur l'index de perturbation respiratoire et l'hypoxémie mesurée pendant la veille et le sommeil), joue un rôle prépondérant dans la qualité de l'utilisation du traitement. Les patients les plus sévères sont généralement ceux qui ont une utilisation optimale du traitement par PPC (McArdle et coll., 1999). Enfin, une étude réalisée auprès d'une population européenne de 121 patients apnéiques pendant les 3 premiers mois de traitement par PPC confirme l'utilisation efficace et régulière de l'appareillage PPC dans les premiers mois de traitement avec 80 % d'utilisation régulière (Pépin et coll., 1999). La plupart des études ont ainsi découvert que le temps total d'utilisation du traitement par

PPC se situait généralement entre 5 et 6 heures par nuit de sommeil (Engleman, et coll., 1994; Meurice et coll., 1994). De plus, le compteur horaire est un moyen fiable pour étudier la compliance puisque la différence n'est que de 2 à 9 % entre compliance objective et effective. Les principaux effets secondaires de l'appareillage PPC dont se plaignent 40 à 60 % des patients (Pépin et coll., 1995) sont le bruit lié à l'appareillage et les phénomènes d'intolérance locale au masque. Ces plaintes fréquentes peuvent être améliorées par une bonne prise en charge médico-technique.

La ventilation en pression positive continue (PPC) devient ainsi la première vraie avancée thérapeutique en matière d'apnées du sommeil. Par cette technique de ventilation assistée pendant la nuit de sommeil, le patient porte un masque qui permet d'appliquer en permanence une ventilation en pression positive. Avec cette technique, la vie des patients atteints de SAHOS s'est trouvée radicalement transformée. Aujourd'hui, plus de 100 000 patients bénéficient en France d'une assistance ventilatoire nocturne au masque puisqu'elle semble être largement considérée comme la plus efficace (Sullivan et coll., 1981, McNicholas 2001, Morisson et coll., 2001) notamment dans le traitement des troubles cliniques liés au SAHOS (Bédard et coll., 1993; Kribbs et coll., 1993; Marin et coll., 2005). Le succès du traitement par PPC a ainsi été associé à sa capacité à éliminer la majorité des apnées et hypopnées ainsi que les désaturations en oxygène, et à réduire la fragmentation du sommeil, résultant globalement en une amélioration à la fois de la qualité de sommeil, mais également des fonctions diurnes (Saskin, 1997). L'altération des fonctions diurnes comme la SDE étant les principales caractéristiques du SAHOS, la première indication pour le traitement par PPC est d'essayer d'améliorer ces symptômes (Engleman, et coll., 1997). Son efficacité pour normaliser la ventilation nocturne et restaurer l'architecture normale du sommeil chez les patients apnéiques, permet ainsi de corriger leur somnolence diurne et d'améliorer leur niveau de vigilance, d'attention, d'anxiété et leurs symptômes dépressifs de même que leurs performances en milieu professionnel et leur qualité de vie (Engleman et coll., 1993; Engleman et coll., 1994; George et coll., 1997; Meurice et coll., 1997 ; Engleman et coll., 1999 ; Jenkinson et coll., 1999 ; Montserrat et coll., 2001). Par ailleurs, Weaver et collègues (2007) ont récemment découvert un effet dose-réponse entre l'utilisation accrue du traitement par PPC et le niveau d'amélioration des mesures subjectives et objectives de somnolence diurne, suggérant que le degré de restauration de la vigilance dépendrait de la qualité de l'utilisation du traitement par PPC. En revanche, une somnolence et une hypovigilance résiduelles peuvent persister même longtemps après le début du traitement par PPC, malgré son utilisation régulière et optimale, sans certitude que cela puisse être dû à un manque

d'efficacité du traitement en lui-même (Guilleminault et Philip, 1996 ; Stradling et coll., 2007). La somnolence résiduelle parfois observée après traitement par PPC pourrait potentiellement être due à la persistance d'une limitation du flux respiratoire engendrée par une résistance élevée des voies aériennes supérieures associée à des éveils corticaux, notamment lorsque l'air délivré par l'appareillage PPC circule dans les voies aériennes supérieures à une pression insuffisante (Condos et coll., 1994). De plus, l'obésité et les ronflements, deux caractéristiques communes aux patients apnéiques, sont chacune associées à la SDE (Lindberg et coll., 1998 ; Vgontzas et coll., 1998), indépendamment de l'indice de sévérité du syndrome (IAH). Même si les ronflements disparaissent généralement après application du traitement par PPC, l'obésité représente l'une des seules caractéristiques qui reste souvent présente chez les patients apnéiques traités par PPC.

L'effet du traitement par PPC sur les capacités cognitives des patients apnéiques a également été évalué à de nombreuses reprises. Dans une étude de Borak et collègues (1996), les tests étaient administrés avant, ainsi qu'après 3 et 12 mois de traitement par PPC. Après 12 mois de traitement, les mémoires visuelle et spatiale étaient améliorées, de même que la concentration, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire verbale, avec une amélioration des performances attentionnelles et mnésiques après seulement 3 mois de traitement par PPC. Malgré ces résultats, après 12 mois de traitement, aucune amélioration n'a été observée dans le quotient intellectuel des patients apnéiques. Naegelé et collègues (1998) ont également évalué l'effet de 4 à 6 mois de traitement par PPC sur les empan en mémoire à court terme, les capacités d'apprentissage et les fonctions exécutives comme la capacité de planification ainsi que la fluence verbale. Les résultats obtenus montrent que les patients apnéiques améliorent la plupart des fonctions exécutives et des tâches mesurant la capacité d'apprentissage, mais pas la mémoire à court terme. Ces découvertes indiquent que le traitement par PPC peut permettre une amélioration précoce de certaines fonctions cognitives spécifiques chez les patients apnéiques, mais que d'autres fonctions ne seraient que peu ou pas améliorées après 6 mois de traitement. Alors que de nombreuses études ont montré un certain niveau d'amélioration aux tests d'évaluation des fonctions cognitives après traitement de SAHOS légers, modérés ou sévères par la pression positive continue (Borak et coll., 1996; Lojander et coll., 1999), il semble peu évident que les valeurs obtenues à des tâches de performances mnésiques après traitement soient comparables à celles de sujets sains. L'une des explications proposée par Zimmerman et collègues (2006) était relative à la qualité de l'utilisation du traitement par PPC dans la mesure où la capacité altérée de mémoire verbale

chez des patients apnéiques pouvait être corrigée avec des niveaux optimaux d'utilisation du traitement par PPC, notamment si son utilisation régulière était au minimum d'une durée de 6 heures par nuit de sommeil.

V. Objectifs principaux de l'étude

La première expérience avait donc pour principe de mesurer l'activité EEG de veille toutes les heures pendant 24 heures de veille prolongée chez des patients apnéiques comparés à des sujets sains, afin de caractériser précisément l'évolution de leur activité corticale. Il s'agissait donc d'observer en premier lieu, les fluctuations temporelles de l'activité corticale chez les patients apnéiques maintenus éveillés, afin de déterminer un profil typique de leur somnolence à partir de critères objectifs. Nous avons posé l'hypothèse principale que l'activité corticale de veille dans les basses fréquences serait fonction de la présence du SAHOS et augmenterait à mesure que le temps de veille augmente, et ceci serait corrélé avec les évaluations subjectives de la somnolence. En second lieu, nous souhaitons examiner si le traitement par PPC était efficace dans la restauration du niveau de vigilance chez les patients apnéiques maintenus éveillés. Nous avons posé l'hypothèse que l'activité corticale dans les basses fréquences et les scores aux auto-évaluations subjectives seraient améliorés après 3 et 6 mois de traitement par PPC chez les patients apnéiques.

La seconde expérience avait pour principe de mesurer les performances mnésiques pendant 24 heures de veille prolongée chez des patients apnéiques comparés à des sujets sains, afin d'évaluer les déficits en mémoire à court terme associés au SAHOS ainsi que leurs fluctuations lorsque les patients sont maintenus éveillés pendant 24 heures. D'un point de vue conceptuel, Verstraeten et Cluydts (2004) ont récemment montré que de solides bases théoriques étaient nécessaires pour guider le choix non seulement des tests neuropsychologiques, mais également leur interprétation. Afin de comparer les performances en mémoire immédiate à celles de la mémoire de travail, nous avons utilisé la tâche d'empan chiffré en ordre standard et en ordre inversé. Afin d'évaluer à la fois le niveau de traitement de l'information en mémoire de travail et son interaction avec la charge en mémoire, nous avons également utilisé la tâche de Sternberg (tâche de balayage rapide en mémoire) déclinée sous deux versions, une version simple et une version complexe. Le premier objectif était d'étudier si les patients apnéiques présentaient une altération de leur capacité en mémoire à

court terme, et plus particulièrement de leur mémoire de travail, au cours de la veille prolongée. Le second objectif était de vérifier si le traitement par PPC était efficace dans la restauration des performances en mémoire à court terme chez les patients apnéiques, qu'il s'agisse de la simple capacité de mémoire immédiate ou de la capacité de mémoire de travail. Nous avons posé l'hypothèse principale que les performances en mémoire immédiate seraient améliorées après 3 et 6 mois de traitement par PPC, contrairement à la capacité de mémoire de travail qui resterait altérée. Alors que le traitement par PPC qui restaure la structure du sommeil et la ventilation nocturne pourrait permettre la récupération de la mémoire immédiate, une sévère hypoxémie intermittente nocturne pourrait en effet occasionner des lésions cérébrales irréversibles notamment au niveau des lobes frontaux, qui empêcheraient probablement le traitement par PPC de restaurer la capacité de mémoire de travail.

Première expérience :

1/ Le SAHOS serait associé à une altération du niveau de vigilance mesurée par une augmentation de l'activité corticale des ondes lentes pendant la veille prolongée (article 1). Nous nous attendons à ce que la densité de puissance spectrale de l'EEG de veille soit plus élevée chez les patients apnéiques par rapport aux sujets sains, plus particulièrement pour les bandes de basse fréquence allant de 0.5 à 8 Hz (ondes delta et thêta).

2/ Le niveau de vigilance serait plus fortement affecté par le temps passé à l'état d'éveil chez les patients apnéiques par rapport aux sujets sains (article 1). Nous nous attendons à une augmentation plus prononcée de la densité de puissance spectrale des ondes lentes delta et thêta au fur et à mesure du temps passé à l'état d'éveil chez les patients apnéiques modérés à sévères par rapport aux sujets sains.

3/ Le niveau de vigilance des patients apnéiques pendant la veille prolongée serait associé à la sévérité du SAHOS et de l'hypoxémie nocturne intermittente (article 2). Nous nous attendons à ce que la densité de puissance spectrale soit positivement corrélée avec l'index de sévérité d'apnées et hypopnées (IAH) et les indices d'hypoxémie nocturne chez les patients apnéiques, principalement pour les bandes de fréquence allant de 7.9 à 29.2 Hz (ondes alpha et bêta).

4/ Le traitement par PPC appliqué pendant 3 et 6 mois améliorerait le niveau de vigilance mesuré par l'activité corticale chez les patients apnéiques maintenus éveillés pendant 24

heures, mais avec une sensibilité variable selon les ondes cérébrales (article 3). Nous nous attendons à ce que la densité de puissance spectrale de l'EEG de veille des patients apnéiques modérés à sévères soit significativement réduite après traitement par PPC, plus particulièrement pour les bandes de basse fréquence allant de 0.5 à 7.8 Hz (ondes delta et thêta).

5/ La durée des apnées et l'obésité associées à la sévérité du SAHOS affecteraient le degré d'hypoxémie nocturne et diurne des patients apnéiques (article 4). Nous nous attendons à de fortes corrélations entre la durée moyenne des apnées, l'indice de masse corporelle et les indices hypoxémiques mesurés pendant la veille et le sommeil chez les patients apnéiques modérés à sévères.

Seconde expérience :

1/ Le SAHOS serait associé à une altération de la capacité de mémoire à court terme et plus particulièrement de la mémoire de travail au cours de 24 heures de veille prolongée (article 5). Nous nous attendons à des performances réduites aux tâches de mémoire à court terme, notamment celles évaluant la mémoire de travail, chez les patients apnéiques modérés à sévères par rapport aux sujets sains.

2/ Les performances en mémoire à court terme seraient d'autant plus affectées que le temps passé à l'état d'éveil se prolonge chez les patients apnéiques comme chez les sujets sains (article 5). Cependant, nous nous attendons à une diminution plus prononcée des performances en mémoire à court terme au fur et à mesure du temps passé en état d'éveil chez les patients apnéiques modérés à sévères par rapport aux sujets sains.

3/ Les déficits en mémoire de travail observés pendant la veille prolongée seraient principalement dépendants du degré d'hypoxémie nocturne et diurne (article 5). Nous nous attendons à ce que les performances en mémoire de travail soient fortement corrélées avec le niveau d'oxygénation artérielle pendant la veille et le sommeil.

4/ Le traitement par PPC appliqué pendant 3 et 6 mois améliorerait la mémoire à court terme, mais ne serait pas efficace pour restaurer la mémoire de travail rapide et complexe chez les patients apnéiques maintenus éveillés pendant 24 heures (article 6).

Chez les patients apnéiques ayant suivi le traitement par PPC pendant au moins 3 mois, nous nous attendons à une amélioration des performances en mémoire à court terme pendant la veille prolongée, notamment la mémoire de travail impliquée dans la manipulation mentale de séquences chiffrées. En revanche, l'altération de la capacité de mémoire de travail associée à des processus exécutifs rapides et complexes sollicitant de hauts niveaux attentionnels généralement dépendants des lobes frontaux, pourrait être définitive en raison de lésions cérébrales irréversibles engendrées par une sévère hypoxémie nocturne.

Chapitre 2

METHODOLOGIE EXPERIMENTALE

1.1. Sujets

Deux groupes de patients apnéiques se sont portés volontaires pour cette étude déclinée en deux expérimentations. Tous ont été rémunérés pour leur participation. Ils ont été informés des conditions générales de l'étude et ont signé un consentement éclairé. Ils ont tous subi un examen médical montrant un chronotype intermédiaire sur l'échelle de matinalité-vespéralité de Horne et Ostberg (1977), un cycle veille-sommeil régulier sans affection médicale ou psychiatrique (en dehors de l'apnée). Ils étaient également indemnes de toute prise de médicament. Les critères d'inclusion étaient basés sur un enregistrement polysomnographique diagnostique réalisé au Service d'Exploration du Système Nerveux et de Pathologies du Sommeil du CHU de Strasbourg. Les critères d'inclusion pour les patients apnéiques étaient un index d'apnées/hypopnées (IAH) supérieur à 10 et une saturation en oxygène artériel durant la nuit (SaO_2) inférieure à 92 %. Par ailleurs, tous ces sujets ont été soumis lors de leur hospitalisation à un questionnaire Epworth Sleepiness Scale (ESS) permettant d'authentifier la présence d'une somnolence excessive diurne, symptôme pathognomonique de l'apnée obstructive du sommeil. Des sujets sains appariés en sexe et en niveau académique constituent le groupe témoin. Ils ont été recrutés et ont eux aussi été soumis à un examen médical et à différents questionnaires en tout point identiques à ceux des patients. Leur BMI devait être inférieur à 25 kg/m^2 et ces sujets ne devaient pas présenter de trouble respiratoire.

L'étude pour les patients SAHOS comprenait une nuit d'habituatation suivie de trois sessions expérimentales de 32 heures au laboratoire. Chaque session expérimentale inclut une nuit de sommeil de 8h suivie d'une période de 24 heures de veille prolongée pendant laquelle sont étudiées les fluctuations du niveau de vigilance basal lors de la première expérimentation et les fluctuations des performances en mémoire à court terme lors de la seconde expérimentation. La première session avait lieu une semaine avant l'hospitalisation au cours de laquelle était instauré le traitement par PPC chez les patients apnéiques. La seconde avait lieu 3 mois plus tard et la troisième 6 mois plus tard pour évaluer dans le temps, l'effet du traitement sur la densité spectrale de l'EEG de veille lors d'une première expérience réalisée auprès d'un premier groupe de 12 patients apnéiques et sur les performances en mémoire à court terme au cours d'une seconde expérience réalisée auprès d'un second groupe de 12 patients apnéiques.

1.2. Procédure expérimentale

La nuit d'habituación était destinée à entraîner les sujets au port des électrodes durant les états de sommeil et de veille, mais aucun enregistrement n'était effectué à ce niveau. Elle avait lieu chez tous les sujets, environ 1 semaine avant la première session de 32 heures.

Chaque session de 32 heures se décomposait comme suit:

- Arrivée des sujets au laboratoire à 19h. Pose des électrodes. Passation de questionnaires subjectifs concernant leur forme.
- Coucher à 23h.
- Réveil à 7h du matin.

Expérimentation 1 :

- Karolinska Drowsiness Test (KDT) : Cette mesure était effectuée sans sommeil intermittent toutes les heures pendant 24 heures, en commençant à 7h et en terminant à 7h le lendemain matin. Ce test mis au point par Akerstedt et Gillberg (1990) consiste à enregistrer l'EEG des sujets durant 9 minutes alors qu'ils sont isolés dans une chambre et assis confortablement sur une chaise à 2 mètres d'un mur sur lequel une croix de 100 mm de chatterton rouge a été placée à hauteur d'yeux. Durant l'enregistrement, les sujets ont pour consigne de se relaxer, de garder les yeux ouverts pendant 3 minutes en fixant la croix et en évitant autant que faire se peut les battements de paupières et les mouvements pour optimiser le signal. Durant les 3 minutes suivantes, ils ont les yeux fermés puis durant les 3 dernières minutes, ils ont à nouveau les yeux ouverts. Durant toute la séance, ils sont filmés à l'aide d'un moniteur au poste de contrôle. Passation de questionnaires subjectifs avant et après chaque KDT.

Expérimentation 2 :

- Réveil à 7h du matin. Les sujets étaient ensuite soumis à une même batterie de 4 tâches de mémoire à court terme et à des questionnaires subjectifs administrés à 9h, 13h, 17h, 21h, 1h, 5h au cours de la période de 24 heures de veille prolongée.

Au total, cette session comportait 8 heures de sommeil suivies de 24 heures de privation de sommeil.

Durant la journée qui précédait leur venue au laboratoire, les sujets étaient priés d'éviter la consommation de boissons caféinées ou alcoolisées. Il leur était également demandé de respecter un cycle veille-sommeil normal durant cette période. Leur cycle veille-sommeil à domicile était évalué à l'aide d'un agenda de sommeil durant les 15 jours qui précédaient leur session au laboratoire. Pendant la durée du test, le petit déjeuner était servi à 7h30, le repas de 12h20 à 12h50 et le dîner à 19h30. Les repas de midi et du soir étaient constitués de crudités et de plats chauds isocaloriques accompagnés d'eau uniquement. Durant toute la période de veille prolongée, les sujets étaient surveillés en permanence par des assistants d'expérimentation afin d'éviter les micro-sommeils. Le protocole expérimental a été approuvé par le Comité Consultatif pour la Protection des Personnes en Recherche Biomédicale du Bas-Rhin (Avis favorable n° 05/58).

1.3. Mesures subjectives de la vigilance

- Epworth Sleepiness Scale (Johns, 1991) a été administré à tous les sujets à 10h du matin, au début de la période de veille prolongée afin d'évaluer leur niveau de vigilance basal. Dans ce questionnaire, le sujet doit déterminer sur une échelle en 3 points (de 0 à 3) ses chances de s'endormir dans 8 situations différentes de la vie quotidienne. Le score peut donc aller de 0 à 24. La normalité se situe entre 2 et 10 points.

- Karolinska Sleepiness Scale (KSS)

Cette échelle en 9 points mise au point par Akerstedt et Gillberg (1990) va de (1) = Très alerte, (3) = alerte, (5) = ni alerte ni somnolent, (7) = somnolents mais ne luttant pas contre le sommeil, jusqu'à (9) = très somnolent et luttant contre le sommeil. Les sujets auto-estimaient leur degré de somnolence sur cette échelle. L'échelle KSS était administrée avant et après chaque KDT effectué toutes les heures de la période de 24 heures de veille prolongée.

- Visual Analog Scale (VAS)

La VAS (Monk, 1989) consiste en une ligne de 100 mm allant de « Très somnolent » à « Pas somnolent du tout ». Les sujets mettaient une marque sur ce continuum à l'endroit qu'ils estimaient représenter le mieux leur niveau actuel de somnolence. LA VAS était administrée avant et après chaque KDT effectué toutes les heures de la période de 24 heures de veille prolongée.

Au total, la réponse à tous ces questionnaires durait 11 min (KDT : 9 min, KSS + VAS : 2 min).

1.4. Enregistrements de l'EEG de veille

Quatre dérivations ont été enregistrées : F3, C3, P3 et O1 référencées à la mastoïde droite (A2), les électrooculogrammes (EOG) droit et gauche référencés à la mastoïde gauche (A1), un électromyogramme (EMG) à la houppe du menton et un électrocardiogramme (ECG). L'acquisition des données a été faite grâce au logiciel SCAN LT version 1.1. (Neuroscan medical systems USA, 2001). L'analyse spectrale (Fast Fourier Transform : FFT) a été réalisée à partir de la dérivation C3-A2 (la moins artéfactée) à l'aide du logiciel Brain Vision Analyzer, version 1.04 (Brain Product GmbH, Munich).

Tous les enregistrements d'EEG de veille ont été analysés par le même expérimentateur et tous les artéfacts liés aux battements de paupière ou aux mouvements corporels ont été soigneusement exclus des analyses ultérieures. Ainsi, 29 % des EEG ont été retirés de manière à ce que les tracés EEG restant demeurent représentatifs. La durée d'une époque était de 2,048 s avec un échantillonnage à 250 Hz (*i.e.* 512 échantillons). Le filtre passe-haut a été fixé à 0,5 Hz et le filtre passe-bas à 100 Hz. La puissance spectrale absolue (μV^2) des composantes EEG connue pour être sensible à la somnolence a été mesurée : delta (0,5 – 3,8 Hz), theta total (3,9 – 7,8 Hz), theta lent (3,9 – 5 Hz), theta rapide (6,0 – 7,8 Hz), alpha total (7,9 – 12,6 Hz), alpha lent (7,9 – 10 Hz), alpha rapide (11 – 12,6 Hz) et beta (12,7 – 29,2 Hz). Les valeurs obtenues pour chaque époque de 2 sec étaient moyennées sur l'ensemble des sessions (yeux ouverts-yeux fermés) et la moyenne de puissance absolue calculée pour l'ensemble des bandes de fréquence.

Durant toute la durée de la session expérimentale, la température centrale était relevée toutes les 2 heures grâce à un thermomètre sublingual Tempa-Dot 5532 (3M Health Care) avant le KDT. Entre les enregistrements EEG, les sujets étaient libres de leurs mouvements, mais ils étaient invités à rester dans une zone spécifique à l'intérieur du laboratoire.

1.5. Tâches cognitives d'évaluation des performances en mémoire à court terme

Une batterie de 4 tâches mnésiques était administrée en ordre aléatoire toutes les 4 heures de 09h00 le matin à 05h00 le matin suivant au cours de la période de 24 heures de veille prolongée.

- Test d'empan chiffré, ordre standard : Une liste de chiffres est présentée au sujet en ordre croissant (de 3 à 9). Le sujet doit restituer immédiatement la liste de chiffres dans l'ordre dans lequel ils ont été présentés. *Ex : 3, 2, 7. Restitution : 3, 2, 7.* Si la restitution est bonne, on incrémente d'un chiffre la liste suivante et ainsi de suite. Si le sujet commet une erreur, il a droit à un deuxième essai et l'expérimentateur lui présente une nouvelle liste de même taille. Si la restitution est cette fois correcte, on incrémente d'un chiffre jusqu'à un maximum de 9. Puis le test s'arrête. Si le sujet se trompe à 2 reprises pour une taille de liste donnée, le test s'arrête. L'empan correspond à la dernière liste correctement restituée au moins au 2^{ème} essai.

Cette tâche mesure la capacité du sujet à stocker un matériel sans qu'aucun traitement ne soit effectué sur celui-ci avant sa restitution. Il s'agit donc d'une tâche de mémoire immédiate. La disponibilité attentionnelle requise est relativement faible.

- Test d'empan chiffré, ordre inverse : Idem que dans la version standard, à la différence près que le sujet doit restituer la liste dans l'ordre inverse de celui qui a été présenté. *Ex : 4, 9, 6. Restitution : 6, 9, 4.*

Cette tâche évalue la capacité du sujet, non seulement à stocker des items en mémoire à court terme, mais également à manipuler l'information saisie en la restituant dans le sens inverse. Il s'agit donc d'une tâche de mémoire de travail. La disponibilité attentionnelle requise est relativement élevée.

- Tâche de Sternberg, version simple (Sternberg, 1966): une matrice de 2, 4 ou 6 consonnes sont présentées au sujet en ordre sériel. Après un délai de 2800 ms permettant l'encodage de la matrice, on présente au sujet une consonne et il doit décider si celle-ci figurait dans la matrice ou non. La cible figure dans la matrice initiale dans 50 % des cas. *Ex de matrice à 2 consonnes : K M. Cible présentée : M. Réponse : Oui, figure dans la matrice. Ou : L. Réponse : Non, ne figure pas dans la matrice. Ex de matrice à 6 consonnes : P D M R L F. Cible présentée : T. Réponse : Non, ne figure pas dans la matrice.*

Cette tâche évalue la capacité du sujet à encoder du matériel verbal, à effectuer un balayage mental rapide de ce matériel pour restituer la bonne réponse. De plus, la taille des matrices permet de mesurer l'impact de la charge en mémoire de l'information encodée. Il s'agit donc

d'une tâche de mémoire de travail, mais sensible à la charge mnésique et à la vitesse du traitement de l'information. Le niveau attentionnel requis est relativement faible.

- Tâche de Sternberg, version complexe : Idem que dans la version simple, à la différence près que la cible n'est plus une seule consonne, mais une matrice de même taille que la matrice initiale. Une et une seule lettre peut être modifiée dans la matrice cible par rapport à la matrice initiale et son emplacement diffère d'un essai à l'autre. Le sujet doit dire si la matrice cible est identique ou différente de la matrice initiale. *Ex de matrice à 4 consonnes : P F T B. Matrice cible : P R T B. Réponse : Non, la matrice est différente.*

Cette tâche évalue les mêmes fonctions que la version simple, mais avec une difficulté supplémentaire qui consiste à effectuer un double balayage mental rapide: celui de la matrice initiale, puis celui de la matrice cible. Il s'agit donc là aussi d'une tâche de mémoire de travail, mais le niveau attentionnel et la rapidité de traitement de l'information requis sont considérablement plus élevés que dans la version simple.

1.6. Enregistrements de l'EEG de sommeil

L'architecture du sommeil a été analysée par scoring visuel selon la procédure standard définie par Rechtschaffen et Kales (1968) et les critères d'éveil EEG définis par l'American Sleep Disorders Association (ASDA) (1992). Les événements respiratoires ont été analysés selon les critères de l'American Academy of Sleep Medicine (AASM) (1999).

1.7. Analyses statistiques

Des tests *t* de Student ont été appliqués aux variables anthropométriques, cliniques et polysomnographiques sur le facteur intersubjectif Groupe. Les tests de normalité et d'homogénéité de la variance ont été effectués sur les variables EEG, ainsi que sur les variables anthropométriques, cliniques et polysomnographiques. Lorsque la normalité de la distribution et l'homogénéité de la variance n'était pas atteinte pour les variables anthropométriques, cliniques et polysomnographiques nous avons appliqué le test U de Mann-Whitney avec un facteur inter-sujet (Groupe : Apnée/Contrôle) pour chaque session 0, 3 et 6, afin de comparer le groupe témoin et le groupe de patients apnéiques, avant et après traitement par PPC. Etant donnée la taille de notre échantillon et en raison de la puissance des tests de normalité qui n'a pas été évaluée, le test de Wilcoxon était utilisé pour les comparaisons intra-groupes de patients apnéiques (avant versus après traitement par PPC)

lorsque les tests t de Student montraient des différences significatives. Les résultats significatifs sont notés $<0,05$ ¶ pour le test de Wilcoxon et $<0,05$ || pour le test U de Mann-Whitney. Les résultats significatifs après ajustement de Bonferroni sont notés $<0,05$ ©.

Lors de la première expérimentation, une analyse de la variance (ANOVA) pour mesures répétées a été utilisée pour évaluer les variations au cours du temps de la somnolence subjective et objective en appliquant la correction de Geisser-Greenhouse (Geisser et Greenhouse, 1958). Une ANOVA à 2 facteurs Groupe x Heure a d'abord été utilisée avec un facteur intersubjectif Groupe à 2 modalités (Apnée vs Contrôle) et un facteur intrasubjectif Heure à 25 modalités (25 points tout au long de la session de 24 heures). En cas de significativité ($p < 0.05$), des comparaisons post-hoc ont été réalisées à l'aide du test de Newman-Keuls (NK). Des corrélations de Spearman ont été utilisées pour comparer les 25 valeurs EEG et chacune des 2 mesures subjectives de somnolence. Nous avons ensuite choisi d'utiliser des modèles mixtes afin de procéder à une comparaison, entre les deux groupes de sujets et aux différentes sessions, les densités de puissance spectrale de l'EEG de veille ainsi que les scores aux auto-évaluations subjectives réponses (VAS et KSS) et de leurs évolutions au cours des 24 heures de veille forcée. Ce choix est motivé par deux raisons : la volonté de pouvoir prendre en compte de manière détaillée la variabilité interindividuelle dans l'inférence afin de modéliser et d'éliminer son influence lors de la comparaison des moyennes des différentes populations et le caractère doublement longitudinal pour l'un des groupes de l'étude, 25 mesures consécutives durant chacune des trois sessions.

Lors de la seconde expérimentation, les données de performances en mémoire ont été analysées à l'aide de modèles mixtes linéaires (Littell et al., 2006) ($T =$ valeur du test). Les modèles mixtes ont permis d'analyser l'effet du SAHOS et du temps d'éveil sur les performances en mémoire à court terme et les évaluations subjectives de somnolence chez les patients apnéiques comparés aux sujets sains. Dans chacun de ces modèles, le facteur temps était modélisé en tenant compte des possibles effets circadiens ou de la non linéarité de l'effet du temps d'éveil. Pour les tâches d'empan chiffré, nous avons examiné les effets respectifs de l'Apnée (patients apnéiques versus sujets sains), l'Ordre des chiffres (standard ou inverse), et de l'Heure du jour (toutes les 4 heures de 09:00 Jour 1 à 05:00 Jour 2) sur l'empan chiffré. Pour les tâches de Sternberg, nous avons examiné les effets respectifs de l'Apnée (patients apnéiques versus sujets sains), niveau de balayage en mémoire (simple ou complexe), charge en mémoire (séquences de 2, 4 ou 6 consonnes) et l'Heure du jour (toutes les 4 heures de

09:00 Jour 1 à 05:00 Jour 2) sur les performances. Les simples mesures répétées, c'est-à-dire la SaO₂ et les scores subjectifs de performance ont été analysés à partir de modèles de covariance autorégressive de premier ordre par groupe. Les comparaisons multiples ont été ajustées à l'aide de la procédure de Bonferroni. La significativité statistique a été établie au seuil de 5 %. Les tests non paramétriques ont été réalisés avec le logiciel Minitab version 13.31 et les analyses statistiques utilisant les modèles mixtes linéaires ont été effectuées avec le logiciel SAS, version 9.1.3.

Chapitre 3

**ALTERATION DU NIVEAU DE VIGILANCE ET ACTIVITE
CORTICALE DES PATIENTS PORTEURS DU SAHOS AU
COURS D'UNE PERIODE DE 24 HEURES DE VEILLE
PROLONGEE ET EFFET DU TRAITEMENT PAR PRESSION
POSITIVE CONTINUE**

Article 1

Puissance spectrale de l'EEG et somnolence pendant 24 heures de veille prolongée chez des patients porteurs du syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil

Grenèche J., Krieger J., Erhardt C., Bonnefond A., Tassi P. EEG Spectral Power during 24 hours of sustained wakefulness in Obstructive Sleep Apnea Patients. *Clin. Neurophysiol.*, 2008; 119(2):418-428.

RESUME

Introduction

Les patients porteurs du syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) dont la respiration nocturne est altérée par la survenue d'arrêts respiratoires entraînant une hypoxémie nocturne intermittente et une fragmentation de leur sommeil, se plaignent très fréquemment de fatigue, d'hypovigilance et de somnolence diurne excessive (SDE). De nombreuses études utilisant à la fois des méthodes objectives et subjectives ont ainsi mis en évidence une baisse du niveau de vigilance ainsi qu'une augmentation de la somnolence chez ces patients. Néanmoins, les méthodes objectives utilisées étaient principalement le test itératif de latence d'endormissement (TILE) ou le test de maintien de l'éveil (TME) qui mesurent des processus physiologiques différents. En effet, dans un premier cas, le sujet a pour consigne de s'endormir alors qu'il doit résister à l'endormissement dans le second cas. De nombreuses études principalement réalisées avec des sujets sains ont permis de montrer que des marqueurs spécifiques de l'activité électro-encéphalographique (EEG) de veille permettaient de mesurer les variations du niveau de vigilance selon les bandes de fréquence considérées. Nous avons ainsi souhaité étudier dans un premier temps les fluctuations du niveau de vigilance mesurées par l'activité électrique corticale de veille chez des patients apnéiques et des sujets sains en situation de veille prolongée de 24 heures. On suppose que le SAHOS est associé à une plus forte activité des ondes lentes (0.5-7.8 Hz) dont l'augmentation cumulée au fur et à mesure de la veille prolongée serait associée à une augmentation de la plainte subjective de somnolence.

Matériel et méthodes

Après une nuit de sommeil enregistrée au laboratoire, des mesures électroencéphalographiques couplées à des auto-évaluations subjectives de somnolence (l'échelle visuelle analogue et l'échelle de somnolence de Karolinska) ont été réalisées toutes les heures chez 12 patients apnéiques modérés à sévères et 8 sujets sains pendant 24 heures de veille prolongée.

Résultats

Pendant la veille prolongée, l'activité électrique corticale mesurée par l'EEG présente une augmentation de la densité de puissance spectrale, notamment dans les ondes de basse (delta/thêta : 0.5-7.8 Hz) et de haute fréquence (bêta : 12.7-29.2 Hz) au fur et à mesure de

temps passé à l'état d'éveil dans les deux groupes, mais de façon plus marquée chez les patients apnéiques. L'activité des ondes alpha (7.9-12.6 Hz) tend à être augmentée chez les patients apnéiques comparés aux sujets sains. Les évaluations subjectives de somnolence présentent toutefois un profil comparable dans les deux groupes au cours de la période de 24 heures. Par ailleurs, les évaluations subjectives de vigilance semblent être fortement associées avec les ondes thêta, alpha et bêta uniquement chez les sujets sains.

Discussion

Le SAHOS semble être associé à une augmentation de l'activité électrique corticale dépendante du temps passé à l'état d'éveil, notamment dans les ondes de basse (0.5-7.8 Hz) et haute fréquence (12.7-29.2 Hz). Ainsi dans un contexte expérimental de veille prolongée pendant 24 heures, la plus forte activité des ondes lentes delta et thêta, mais également des ondes rapides bêta associée au SAHOS indique que les patients apnéiques modérés à sévères présentent une somnolence importante qui est potentiellement compensée par des efforts plus prononcés pour rester éveillés. La simple tendance de l'activité des ondes alpha à être affectée par le SAHOS qui refléterait une certaine hypovigilance pourrait s'expliquer par la forte variabilité interindividuelle au sein du groupe de patients. Les variations dans la plainte subjective de somnolence mesurée par l'échelle visuelle analogue reflètent bien l'activité de veille de la plupart des ondes cérébrales, mais uniquement chez les sujets sains. Les patients apnéiques semblent en effet sous-estimer leur somnolence chronique, probablement en raison du paradigme de la veille prolongée qui l'exacerbe, les empêchant ainsi d'évaluer précisément leur niveau de vigilance.

Signalement bibliographique ajouté par :

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
Service Commun de la Documentation

EEG spectral power and sleepiness during 24 h of sustained wakefulness in patients with obstructive sleep apnea syndrome

J. GRENECHE, J. KRIEGER, C. ERHARDT, A. BONNEFOND, A. ESCHENLAUER, A. MUZET and P. TASSI

Clinical Neurophysiology, 2008, vol. 119, numéro 2, p. 418-428

Pages 79-89 :

La publication présentée ici dans la thèse est soumise à des droits détenus par un éditeur commercial.

Les utilisateurs de l'UdS peuvent consulter cette publication sur le site de l'éditeur :

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2007.11.002>

La version imprimée de cette thèse peut être consultée à la bibliothèque ou dans un autre établissement via une demande de prêt entre bibliothèques (PEB) auprès de nos services :

<http://www-sicd.u-strasbg.fr/services/peb/>

Nous avons pu mettre en évidence une augmentation progressive de l'activité corticale de veille chez des patients porteurs du SAHOS modérés à sévères, reflétant à la fois une augmentation de la propension à l'endormissement et des efforts de maintien de l'éveil en fonction du temps passé en veille prolongée. Il s'avère que les auto-évaluations subjectives administrées au cours de la veille prolongée ne permettent pas de traduire le niveau de somnolence des patients porteurs du SAHOS qui ont tendance à sous-estimer leur propre niveau de somnolence. Etant donné que la propension à l'endormissement évaluée par le TILE et la capacité à rester éveillé évaluée par le TME reflètent des mécanismes physiologiques distincts, l'activité corticale de veille comme mesure du niveau de vigilance pourrait présenter une sensibilité différente à la fragmentation du sommeil et à l'hypoxémie intermittente qui caractérisent le SAHOS, selon les bandes de fréquence considérées.

Article 2

Sévérité du syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil et puissance spectrale de l'EEG de veille

Grenèche J., Erhardt C., Hoefft A., Eschenlauer A., Muzet A., Tassi P. Severity of Obstructive Sleep Apnea and Hypopnea Syndrome and subsequent waking EEG spectral power. *European Respiratory Journal* 2008 Sep;32(3):705-9

RESUME

Introduction

Malgré la somnolence diurne excessive bien mise en évidence dans la plupart des études réalisées auprès de patients porteurs du syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS), peu d'études ont permis d'établir un lien direct entre l'augmentation de la somnolence diurne et les mesures d'altération de l'architecture du sommeil ainsi que des variables respiratoires. Même s'il a été proposé que la déstructuration ou la fragmentation du sommeil associée au SAHOS pouvait entraîner de la somnolence diurne excessive, l'hypoxémie nocturne et la fréquence des apnées ont également été désignées comme des facteurs potentiellement responsables de cette somnolence. Quelle que soit la sévérité du syndrome évaluée par l'indice d'apnées et hypopnées du sommeil (IAH), il semble donc exister une interaction complexe, encore non clarifiée, entre la somnolence diurne et la fragmentation du sommeil d'une part, l'hypoxémie d'autre part, liées toutes deux aux événements respiratoires nocturnes. Puisque les apnées du sommeil entraînent aussi bien des désaturations en oxygène artériel que des éveils et microéveils répétés au cours de la nuit de sommeil, l'IAH à lui seul, ne permet pas d'estimer avec précision la sévérité du syndrome. Il peut être interprété soit sur la base des événements respiratoires qu'il produit soit en relation avec la déstructuration du sommeil qu'il suggère. Ainsi, chez les patients qui se réveillent à chaque arrêt respiratoire, cet indice mesure principalement le degré de fragmentation du sommeil alors que chez d'autres qui se réveillent moins souvent, mais qui présentent de sévères désaturations en oxygène lors de l'obstruction pharyngée, cet indice représentera essentiellement l'hypoxémie nocturne intermittente. Nous avons ainsi souhaité examiner si la somnolence excessive diurne ainsi que la difficulté de maintien de l'éveil mesurées par l'activité corticale de veille étaient différemment associées aux indices de fragmentation du sommeil et aux indices d'hypoxémie nocturne chez les patients apnéiques. Dans la mesure où la propension à l'endormissement et la capacité à rester éveillé représentent des processus physiologiques distincts, on suppose que l'activité corticale des ondes alpha et bêta pendant la veille prolongée chez ces patients serait plus sensible aux indices hypoxémiques qu'aux mesures de fragmentation du sommeil. Par ailleurs, nous avons exploré les relations entre l'IAH d'une part, le niveau de vigilance mesuré par l'EEG de veille d'autre part, ce qui nous amène à supposer que la fréquence de survenue des apnées serait préférentiellement associée à une forte activité des ondes alpha et bêta pendant la veille prolongée.

Matériel et méthodes

Après une nuit de sommeil enregistrée au laboratoire, des mesures électroencéphalographiques couplées à des auto-évaluations subjectives de somnolence ont été réalisées toutes les heures chez 12 patients apnéiques modérés à sévères pendant 24 heures de veille prolongée. Des corrélations non paramétriques de Spearman ont permis d'étudier les possibles relations entre les paramètres nocturnes et l'activité corticale de veille.

Résultats

L'activité des ondes de veille alpha (7.9-12.6 Hz) et bêta (12.7-29.2 Hz) semble être fortement associée à la sévérité du SAHOS notamment mesurée par la fréquence des apnées alors qu'aucune association n'a été trouvée entre l'activité corticale de veille et la fréquence des hypopnées. Excepté pour les ondes à plus basse fréquence, la puissance spectrale dans la plupart des ondes de l'EEG de veille est significativement corrélée avec les indices d'hypoxémie nocturne, principalement l'activité des ondes de veille alpha et bêta lorsque l'hypoxémie nocturne devient sévère. Néanmoins, aucune corrélation n'a été trouvée entre l'activité de l'EEG de veille et les mesures de fragmentation du sommeil, même si l'activité des ondes thêta pendant la veille prolongée tend à être associée à l'index d'éveils.

Discussion

Chez des patients apnéiques modérés à sévères maintenus éveillés pendant 24 heures, l'hypoxémie nocturne intermittente et l'IAH semblent avoir une influence prépondérante sur leur niveau de vigilance diurne, par rapport à la fragmentation du sommeil. En effet, la difficulté des patients apnéiques à rester éveillé mesurée ici par une plus forte activité des ondes alpha et bêta (7.9-29.2 Hz) lors de la veille prolongée serait plutôt due à la fréquence des apnées et à l'hypoxémie nocturne intermittente qu'à la déstructuration du sommeil. Ceci laisse supposer que les facteurs nocturnes qui contribuent à la difficulté de maintien de l'éveil des patients apnéiques, mettent en jeu préférentiellement les indices de perturbation respiratoire alors que la fragmentation du sommeil semble avoir un effet limité dans notre étude. Ceci suggère également une origine multifactorielle de la somnolence diurne et de la difficulté de maintien de l'éveil qui reposeraient sur des mécanismes physiologiques différents. Par ailleurs, il semblerait que la réponse de l'activité corticale de veille à la sévérité du SAHOS et à l'hypoxémie nocturne soit différente selon les ondes concernées. Ainsi, chez les patients apnéiques, l'activité de veille des ondes alpha et bêta (7.9-29.2 Hz) serait principalement dépendante des événements respiratoires nocturnes, à savoir la fréquence des

apnées et le degré d'hypoxémie nocturne plutôt que des indices de fragmentation du sommeil. Ceci suggère que l'hypoxémie nocturne intermittente et la sévérité du SAHOS augmentent la difficulté de maintien de l'éveil. L'activité des ondes lentes pendant la veille prolongée, notamment celle des ondes thêta présente toutefois une tendance à être augmentée par l'indice d'éveils, suggérant une propension à l'endormissement qui pourrait être favorisée par un sommeil fragmenté.

Signalement bibliographique ajouté par :

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
Service Commun de la Documentation

Severity of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and subsequent waking EEG spectral power

J. GRENECHE, M. SAREMI, C. ERHARDT, A. HOEFT, A. ESCHENLAUER, A. MUZET and P. TASSI

European Respiratory Journal, 2008, vol. 32, numéro 3, p. 705-709

Pages 95-99 :

La publication présentée ici dans la thèse est soumise à des droits détenus par un éditeur commercial.

Les utilisateurs de l'UdS peuvent consulter cette publication sur le site de l'éditeur :

<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00117507>

La version imprimée de cette thèse peut être consultée à la bibliothèque ou dans un autre établissement via une demande de prêt entre bibliothèques (PEB) auprès de nos services :

<http://www-sicd.u-strasbg.fr/services/peb/>

Le niveau de vigilance des patients porteurs du SAHOS modérés à sévères mesuré par leur activité corticale pendant la veille prolongée présente une sensibilité variable à l'hypoxémie intermittente nocturne ainsi qu'à l'indice de sévérité du SAHOS (IAH), selon les ondes cérébrales impliquées. La capacité de maintien de l'éveil mesurée par l'activité de veille des ondes rapides étant essentiellement affectée par ces perturbations respiratoires, il est possible que l'efficacité du traitement par PPC sur l'activité corticale de veille varie selon les ondes cérébrales. Il serait donc intéressant d'examiner si la sensibilité de l'activité corticale de veille au traitement par PPC varie en fonction des différentes ondes cérébrales selon qu'elles relèvent ou non des perturbations respiratoires associées au SAHOS. Ceci fait l'objet du prochain article.

Article 3

Effet du traitement par pression positive continue (PPC) sur la puissance spectrale de l'EEG chez des patients porteurs du syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil en veille prolongée

Grenèche J., Krieger J, Bertrand F., Erhardt C., Hoeft A., Eschenlauer R., Muzet A., Tassi P. Effect of CPAP treatment on the EEG spectral power over sustained wakefulness in OSAHS. *European Respiratory Journal*, soumis.

RESUME

Introduction

De nombreux travaux se sont intéressés à l'effet du traitement par Pression Positive Continue (PPC) sur la somnolence diurne des patients porteurs du syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Ce traitement qui normalise la ventilation nocturne et restaure l'architecture du sommeil apparaît en effet comme le plus efficace pour améliorer le niveau de vigilance de ces patients. Pourtant, peu d'études ont suivi l'évolution de l'activité électrique corticale mesurée par l'EEG de veille chez les patients apnéiques avant et après l'introduction du traitement ventilatoire nocturne par PPC. Notre étude est la première qui vise à évaluer l'effet du traitement par PPC sur l'évolution du niveau de vigilance mesuré physiologiquement à partir d'enregistrements de l'activité électrique corticale de veille chez des patients apnéiques modérés à sévères au cours de 24 heures de veille prolongée. Notre principal objectif est en effet de savoir si la propension à l'endormissement mesurée par une forte activité des ondes lentes delta et thêta (0.5-7.8 Hz) et la difficulté de maintien de l'éveil plutôt associée à une forte activité des ondes plus rapides alpha et bêta (7.9-29.2 Hz) ont une sensibilité différente au traitement. La propension à l'endormissement et la capacité à rester éveillé représentent en effet des processus physiologiques distincts caractérisés par une sensibilité variable aux événements respiratoires associés au SAHOS. On suppose donc que l'effet du traitement par PPC sur l'activité corticale de veille et son évolution au cours de la veille prolongée chez les patients apnéiques pourrait varier en fonction des différentes ondes cérébrales.

Matériel et méthodes

Cette étude longitudinale comprend 3 sessions expérimentales identiques de 32 heures chez des patients apnéiques (avant traitement et respectivement après 3 et 6 mois de traitement par PPC) comparées à une session unique de 32 heures auprès de sujets sains. Chaque session inclut une nuit de sommeil enregistrée au laboratoire suivie de 24 heures de veille prolongée pendant laquelle sont effectuées toutes les heures des enregistrements de l'activité électroencéphalographique et des auto-évaluations subjectives de la somnolence.

Résultats

Le traitement par PPC appliqué de façon optimale pendant 3 mois permet de réduire la puissance spectrale de veille des ondes lentes thêta (3.9-7.8 Hz) ainsi que leur augmentation cumulée au cours des 24 heures de veille prolongée chez les patients apnéiques. Après 6 mois de traitement par PPC, la puissance spectrale des ondes les plus lentes delta (0.5-3.8 Hz) et des ondes de veille alpha (7.9-12.6 Hz) reste à un niveau intermédiaire entre celle des patients apnéiques non traités et celle des sujets sains. En revanche, la puissance spectrale des ondes rapides bêta de même que leur augmentation cumulée au cours de la veille prolongée reste élevée chez ces patients, même après 6 mois de traitement. L'augmentation cumulée de l'activité des ondes delta au cours des 24 heures de veille prolongée semble réduite chez les patients apnéiques après 6 mois de traitement, notamment lors de la période nocturne. En revanche, celle des ondes thêta est principalement réduite pendant les heures diurnes après seulement 3 mois de traitement. Bien que le profil temporel de l'activité de ces ondes lentes est amélioré après 6 mois de traitement, la faible taille de notre échantillon rend difficile l'observation d'une possible normalisation. L'activité cumulée des ondes alpha au cours de la période de veille prolongée est partiellement réduite à l'issue du traitement appliqué pendant au moins 3 mois chez les patients apnéiques. Leur plainte subjective de somnolence évaluée par l'échelle d'Epworth est également réduite après 3 mois de traitement par PPC et semble normalisée après 6 mois.

Discussion

L'utilisation régulière et optimale du traitement par PPC chez les patients apnéiques initialement modérés à sévères permet d'améliorer leur activité corticale de veille avec une diminution marquée de la puissance spectrale dans certaines bandes de fréquence. C'est notamment le cas des ondes thêta dont l'activité est fortement réduite pendant la veille prolongée dès les 3 premiers mois de traitement. Cette restauration partielle de l'activité corticale de veille de ces patients traités par PPC pourrait expliquer la diminution de la plainte subjective de somnolence après traitement. La restauration de l'activité de veille des ondes delta et alpha dont les puissances spectrales respectives restent à un niveau intermédiaire entre celle des sujets sains et celle des patients non traités semble nécessiter une utilisation prolongée du traitement par PPC appliqué de façon optimale pendant une période supérieure à 6 mois. La forte activité de veille des ondes rapides bêta qui semble persister après 6 mois de traitement indique une altération potentiellement irréversible de la capacité de maintien de

l'éveil des patients apnéiques, probablement due aux conséquences d'une hypoxémie nocturne intermittente observée avant traitement. La diminution de l'activité cumulée des ondes delta en fin de veille prolongée après 6 mois de traitement par rapport à celle des ondes thêta pendant les heures diurnes après seulement 3 mois met en évidence l'efficacité du traitement dans la dynamique de la somnolence observée au cours de la veille prolongée, mais suggère également une plus forte sensibilité des ondes thêta au traitement par PPC. Les ondes delta étant particulièrement sensibles à la durée de veille prolongée, ces résultats montrent que le traitement par PPC améliore différemment le contrôle homéostatique des ondes lentes delta et thêta chez des patients apnéiques en situation de veille prolongée. Le profil temporel de l'activité de veille des ondes alpha majoritairement soumise à une modulation circadienne, est également amélioré après l'introduction du traitement par PPC, suggérant une restauration partielle de la vigilance au cours de la veille prolongée. Après traitement par PPC, l'absence d'amélioration du profil temporel de l'activité des ondes bêta connues pour être très homéostasiques indique que les efforts pour rester éveillé restent importants notamment en fin de veille prolongée, certainement pour compenser la pression de sommeil qui reste relativement élevée chez ces patients. En conclusion, la forte activité des ondes alpha et bêta qui persiste au cours de la veille prolongée chez les patients apnéiques après 6 mois de traitement par PPC signe une difficulté à rester éveillé qui pourrait perdurer, même après un traitement prolongé.

Effect of CPAP treatment on the EEG spectral power over sustained wakefulness in OSAHS

Jérôme Grenèche^{1,4,5}, Jean Krieger^{2,4,5}, Frédéric Bertrand^{3,5}, Christine Erhardt^{2,4,5}, Arnaud Eschenlauer^{1,4}, Alain Muzet^{4,6}, Patricia Tassi^{1,4,5}

1 Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives (LINC CNRS), Strasbourg, France

2 Service de Pathologies du Sommeil, Hôpital Civil, Strasbourg, France

3 Institut de Recherche Mathématique Avancée (IRMA CNRS UMR 7501 ULP), Strasbourg, France

4 Institut Fédératif des Neurosciences (IFR 37), Strasbourg, France

5 Université Louis Pasteur, Strasbourg

6 Forenap FRP, Rouffach, France

Correspondence: J. Grenèche
LINC (Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives)
CNRS – UMR 7191
21 rue Becquerel
67087 Strasbourg
France
Fax: +33-3-88106245
Email: Jerome.Greneche@linc.u-strasbg.fr

Running Head: CPAP and waking EEG in OSAHS

Signalement bibliographique ajouté par :

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
Service Commun de la Documentation

Effect of CPAP treatment on the EEG spectral power over sustained wakefulness in OSAHS

Jérôme GRENECHE, Jean KRIEGER, Frédéric BERTRAND, Christine ERHARDT, Arnaud ESCHENLAUER , Alain MUZET and Patricia TASSI

Article 3 : p.106-132

La publication présentée ici dans la thèse est soumise à des droits détenus par un tiers.

La version imprimée de cette thèse peut être consultée à la bibliothèque ou dans un autre établissement via une demande de prêt entre bibliothèques (PEB) auprès de nos services :

<http://www-sicd.u-strasbg.fr/services/peb/>

L'utilisation régulière et optimale du traitement par PPC pendant 6 mois semble améliorer le niveau de vigilance des patients porteurs du SAHOS initialement modérés à sévères, sans obligatoirement conduire à une normalisation de l'activité corticale de veille. La persistance d'une difficulté de maintien de l'éveil observée après traitement par PPC pourrait s'expliquer par des conséquences potentiellement irréversibles d'une hypoxémie nocturne intermittente observée avant traitement ou par l'obésité. Cette difficulté persistante de maintien de l'éveil chez les patients porteurs du SAHOS traités par PPC pourrait donc être due à une surcharge pondérale toujours présente après traitement ou à une altération irréversible du contrôle ventilatoire avant traitement. Chez des patients encore non traités par PPC, il serait donc intéressant d'examiner si la durée des apnées survenant au cours de leur sommeil peut aggraver l'hypoxémie nocturne, en plus des indices habituels de sévérité du SAHOS, et de vérifier quelle serait la part de l'obésité souvent associée au SAHOS. Ceci fait l'objet du prochain chapitre.

Chapitre 4

CONTRIBUTION DE LA DUREE DES APNEES ET DE L'OBESITE DANS LA SEVERITE DE L'HYPOXEMIE

Article 4

La durée des apnées peut-elle contribuer à la sévérité de l'hypoxémie chez des patients apnéiques obèses?

Grenèche J., Krieger J., Bertrand F., Tassi P. Does sleep apnea duration predict severity of hypoxemia in obese OSAHS patients? *Respiratory Medicine*, soumis.

RESUME:

Introduction

La sévérité du syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est communément évaluée à l'aide de l'index d'apnées et hypopnées survenant pendant le sommeil (IAH). De façon assez surprenante, peu d'études se sont intéressées aux contributions respectives de la durée prolongée des apnées et de l'obésité au degré d'hypoxémie nocturne intermittente, malgré ses conséquences potentiellement irréversibles sur le métabolisme neuronal, pouvant ainsi persister après traitement par pression positive continue. Les apnées les plus longues auraient généralement lieu lors du sommeil paradoxal caractérisé par les épisodes hypoxémiques les plus sévères. En effet, si l'apnée se prolonge au delà d'une minute voire de deux minutes, notamment chez les patients apnéiques sévères, l'hypoxémie nocturne peut se prolonger bien au delà de l'apnée. L'obésité est également connue pour contribuer à une hypoventilation tant diurne que nocturne. L'objectif est donc de vérifier dans un premier temps si l'IAH augmente la durée des apnées et d'examiner dans un second temps le niveau de contribution de la durée des apnées et de l'obésité dans l'aggravation de l'hypoxémie de patients apnéiques modérés à sévères.

Matériel et méthodes

Des enregistrements polysomnographiques du sommeil de 24 patients apnéiques modérés à sévères ont été réalisés au Service de Pathologies du Sommeil des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. La méthode des corrélations non paramétriques de Spearman a ensuite été appliquée entre la durée moyenne des apnées survenant au cours du sommeil, l'indice de masse corporelle et l'ensemble des variables respiratoires et polysomnographiques. Une analyse de régression multivariée a également été utilisée afin de déterminer les contributions respectives de la durée moyenne des apnées et de l'indice de masse corporelle à la sévérité de l'hypoxémie mesurée pendant les états de veille et de sommeil. La fréquence des apnées et hypopnées obstructives ainsi que les indices d'hypoxémie nocturne et diurne ont été mesurés lors de la nuit de sommeil diagnostique.

Résultats

La méthode des corrélations suggère que la durée moyenne des apnées et l'indice de masse corporelle sont corrélés avec les indices habituels de sévérité du SAHOS, mais plus particulièrement avec l'index d'apnées pour la durée moyenne des apnées. La durée moyenne

des apnées et l'indice de masse corporelle sont fortement corrélés avec la plupart des variables respiratoires, notamment les indices d'hypoxémie diurne et nocturne, alors que les variables polysomnographiques semblent corrélées uniquement avec l'indice de masse corporelle. Les analyses multivariées indiquent toutefois une contribution plus importante de la durée moyenne des apnées à la sévérité de l'hypoxémie.

Discussion

Nos résultats suggèrent que la durée des apnées est d'autant plus longue que l'indice d'apnées est élevé, ce qui suggère une altération de la réponse d'éveil au moins partiellement due à la survenue répétée des apnées au cours du sommeil des patients apnéiques modérés à sévères. La durée des apnées et l'indice de masse corporelle sont non seulement associés à la sévérité du SAHOS, mais également au degré d'hypoxémie de veille et de sommeil. Nos résultats n'ont cependant pas permis de mettre en évidence ces relations indépendamment de l'IAH qui représente le principal facteur affectant le degré d'hypoxémie. L'IAH semble en effet augmenter avec la surcharge pondérale des patients apnéiques. L'influence de la durée des apnées sur la sévérité de l'hypoxémie semble toutefois plus importante que celle relative à l'indice de masse corporelle chez ces patients. Cependant, une hypoxémie modérée pendant la veille ou le sommeil peut également être attribuée à une surcharge pondérale. Il est donc important de porter une attention toute particulière aux patients apnéiques les plus sévères qui présentent souvent une hypoxémie importante, notamment en raison d'apnées de longue durée et de leur fréquence, mais également de l'obésité qui y contribue dans une moindre mesure. L'association observée entre la durée des apnées et l'oxygénation artérielle diurne soulève la question encore non résolue d'une altération potentiellement irréversible du contrôle ventilatoire chez les patients apnéiques modérés à sévères.

Does sleep apnea duration predict severity of hypoxemia in obese patients with OSAHS?

Jérôme Grenèche, Ph.D. student^{1,3,5}, Jean Krieger, MD^{2,3,4}, Frédéric Bertrand, PhD^{4,5} and Patricia Tassi, Ph.D^{1,3,5}

1 Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives (LINC CNRS), Strasbourg, France

2 Service de Pathologies du Sommeil, Hôpital Civil, Strasbourg, France

3 Institut Fédératif des Neurosciences (IFR 37), Strasbourg, France

4 Institut de Recherche Mathématique Avancée (IRMA CNRS UMR 7501 ULP), Strasbourg, France

5 Université Louis Pasteur, Strasbourg

Supported by MAIF foundation, FRANCE

Running head: Sleep apnea duration and hypoxemia

Correspondence: J. Grenèche
LINC (Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives)
CNRS – UMR 7191
21 rue Becquerel
67087 Strasbourg
France

Phone: +33-3-88-10-62-47

Fax: +33-3-88-10-62-45

Email: Jerome.Greneche@linc.u-strasbg.fr

Signalement bibliographique ajouté par :

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
Service Commun de la Documentation

Does sleep apnea duration predict severity of hypoxemia in obese patients with OSAHS?

Jérôme GRENECHE, Ph.D. student, Jean KRIEGER, MD, Frédéric BERTRAND, PhD and Patricia TASSI, Ph.D

Article 4 : p.139-149

La publication présentée ici dans la thèse est soumise à des droits détenus par un tiers.

La version imprimée de cette thèse peut être consultée à la bibliothèque ou dans un autre établissement via une demande de prêt entre bibliothèques (PEB) auprès de nos services :

<http://www-sicd.u-strasbg.fr/services/peb/>

La durée des apnées semble contribuer à la sévérité de l'hypoxémie associée au SAHOS, indiquant ainsi l'importance de la prise en compte de la durée des apnées en plus de leur fréquence dans le diagnostic des patients porteurs du SAHOS modérés à sévères. En plus des conséquences cardiovasculaires d'une hypoxémie nocturne intermittente sévère, des lésions neuronales potentiellement irréversibles peuvent également être observées, notamment dans des régions cérébrales impliquées dans les processus cognitifs comme la mémoire de travail et les fonctions exécutives. Le SAHOS qui altère le niveau de vigilance a en effet comme conséquences neurocognitives des déficits attentionnels et mnésiques incluant la mémoire de travail chez les patients qui en sont porteurs. Nous nous sommes ainsi intéressés aux fluctuations de la mémoire immédiate et de la mémoire de travail au cours d'une période de 24 heures de veille prolongée chez des patients porteurs du SAHOS.

Chapitre 5

**ALTERATION DE LA MEMOIRE DE TRAVAIL DES
PATIENTS PORTEURS DU SAHOS AU COURS D'UNE
PERIODE DE 24 HEURES DE VEILLE PROLONGEE ET
EFFET DU TRAITEMENT PAR PRESSION POSITIVE
CONTINUE**

Article 5

Evolution des performances en mémoire à court terme pendant 24 heures de veille prolongée chez des patients porteurs du syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil

Grenèche J., Krieger J, Bertrand F., Erhardt C., Eschenlauer A., Maumy M., Tassi P. Evolution in short-term memory performance during 24 hours of sustained wakefulness in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Neuropsychology*, soumis.

RESUME:

Introduction

Il est désormais bien connu que les patients porteurs du syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) souffrent de somnolence diurne excessive, de fatigue et d'hypovigilance souvent associées à des problèmes de concentration, d'attention soutenue et des déficits mnésiques, plus particulièrement la mémoire immédiate et la mémoire de travail qui appartiennent au système de mémoire à court terme (MCT). Toutefois, très peu d'études se sont intéressées aux fluctuations des performances en MCT chez des patients apnéiques mis en situation de veille prolongée. Notre étude a donc pour principal objectif d'examiner au sein de la MCT, l'évolution des déficits en mémoire immédiate et en mémoire de travail au cours d'une période de veille prolongée chez des patients apnéiques modérés à sévères à l'aide de tests neurocognitifs plus sélectifs que ceux précédemment utilisés. Nous avons également évalué la capacité en mémoire de travail rapide des patients apnéiques, en fonction du niveau de difficulté des processus exécutifs qui conditionne le niveau d'allocation des ressources attentionnelles.

Matériel et méthodes

Après une nuit de sommeil enregistrée en laboratoire, une même batterie de 4 tâches de mémoire à court terme couplée à des auto-évaluations subjectives de somnolence et des mesures d'oxygénation a été administrée toutes les 4 heures le matin à partir de 09:00 chez 12 patients apnéiques modérés à sévères et 6 sujets sains pendant 24 heures de veille prolongée. La batterie de tâches de mémoire est composée d'un test d'empan chiffré en ordre standard qui mesure la mémoire immédiate ainsi que 3 tests évaluant la mémoire de travail, à savoir un test d'empan chiffré en ordre inversé ainsi que 2 versions (simple et complexe) de la tâche de balayage rapide en mémoire de Sternberg (mesurant la précision et la vitesse de la mémoire de travail).

Résultats

Les patients apnéiques présentent des performances réduites sur la majorité des tâches impliquant la mémoire de travail, à savoir essentiellement le test d'empan chiffré inversé et la version complexe de la tâche de Sternberg. Aucune différence n'a été observée entre les patients et les sujets sains lors de la tâche d'empan chiffré standard et la tâche simple de

Sternberg. La précision et la vitesse des réponses correctes aux tâches de Sternberg semblent affectées par la charge en mémoire dans les 2 groupes de sujets, mais plus particulièrement chez les patients apnéiques. En revanche, seuls les sujets sains améliorent leur vitesse de réponses correctes lors de ces tâches au cours de la période diurne de la veille prolongée. L'oxygénation pendant la veille et le sommeil est positivement corrélée avec la vitesse et la précision des réponses correctes aux tâches de Sternberg, mais plus particulièrement lors de la version complexe. La somnolence subjective mesurée par l'échelle d'Epworth est négativement corrélée avec l'empan chiffré en ordre inversé tandis que la quantité de sommeil paradoxal est positivement corrélée avec l'empan chiffré en ordre standard. Les plaintes subjectives de somnolence et d'hypovigilance augmentent de façon similaire avec le temps passé à l'état d'éveil au sein des 2 groupes. En revanche, l'oxygénation de veille présente des fluctuations au cours de la veille prolongée uniquement chez les patients apnéiques. L'administration répétée des tâches mnésiques semble également entraîner une augmentation de la somnolence et de l'hypovigilance subjective ainsi qu'une baisse de l'oxygénation de veille dans les 2 groupes. En revanche, si les plaintes subjectives de somnolence et d'hypovigilance semblent respectivement comparables entre les patients apnéiques et les sujets sains, l'oxygénation de veille reste systématiquement plus faible chez les patients au cours de la veille prolongée.

Discussion

La capacité de mémoire de travail impliquant une manipulation mentale de chiffres ou un balayage en mémoire rapide et complexe de consonnes est fortement réduite chez les patients apnéiques modérés à sévères maintenus éveillés pendant 24 heures. Toutefois, leur mémoire immédiate semble comparable à celle observée chez les sujets sains. Pendant la période diurne de la veille prolongée, seule les performances en mémoire de travail rapide évaluées par la tâche simple de Sternberg sont améliorées chez les patients apnéiques, alors que les sujets sains améliorent en outre leurs performances en mémoire immédiate à la tâche d'empan chiffré standard. Cette augmentation diurne des performances suggère ainsi un apprentissage lié à la répétition de tâches mnésiques spécifiques au cours de la veille prolongée dans les deux groupes, mais qui est plus évident chez les sujets sains. La persistance d'un ralentissement cognitif au cours de la veille prolongée lors des tâches de Sternberg semble en effet persister seulement chez les patients apnéiques. La courte privation de sommeil lors des dernières heures de la veille prolongée pourrait contrecarrer les effets d'apprentissage

observés pendant les heures diurnes lors des tâches simples, comme le suggère l'augmentation des plaintes subjectives de somnolence et d'hypovigilance avec le temps passé à l'état d'éveil. L'hypoxémie, survenant pendant le sommeil, mais également pendant l'état de veille des patients apnéiques, pourrait être responsable de l'altération de leur mémoire de travail rapide impliquée dans la tâche complexe de balayage rapide en mémoire. Elle semble cependant indépendante des performances en MCT évaluées par les tests d'empan chiffré standard et inversé. La mémoire immédiate est préférentiellement associée à la quantité de sommeil paradoxal tandis que la capacité à inverser mentalement des séquences chiffrées semble plutôt dépendre de la somnolence subjective.

Evolution in short-term memory performance during 24 hours of sustained wakefulness in patients with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome

Jérôme Grenèche^{1,4,5}, Jean Krieger^{2,4,5}, Frédéric Bertrand^{3,5}, Christine Erhardt^{2,4,5}, Arnaud Eschenlauer^{1,4}, Myriam Maumy^{3,5}, Patricia Tassi^{1,4,5}

1 Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives (LINC CNRS), Strasbourg, France

2 Service de Pathologies du Sommeil, Hôpital Civil, Strasbourg, France

3 Institut de Recherche Mathématique Avancée (CNRS IRMA UMR 7501 ULP), Strasbourg, France

4 Institut Fédératif des Neurosciences (IFR 37), Strasbourg, France

5 Université Louis Pasteur, Strasbourg

Correspondence: PhD student J. Grenèche
LINC (Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives)
CNRS – UMR 7191
21 rue Becquerel
67087 Strasbourg
France
Phone: +33-3-88-10-62-47
Fax: +33-3-88-10-62-45
Email: Jerome.Greneche@linc.u-strasbg.fr

Running Head: OSAHS and short-term memory performance over sustained wakefulness

Signalement bibliographique ajouté par :

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
Service Commun de la Documentation

Evolution in short-term memory performance during 24 hours of sustained wakefulness in patients with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome

Jérôme GRENECHE, Jean KRIEGER, Frédéric BERTRAND, Christine ERHARDT, Arnaud ESCHENLAUER, Myriam MAUMY, Patricia TASSI

Article 5 : p.157-184

La publication présentée ici dans la thèse est soumise à des droits détenus par un tiers.

La version imprimée de cette thèse peut être consultée à la bibliothèque ou dans un autre établissement via une demande de prêt entre bibliothèques (PEB) auprès de nos services :

<http://www-sicd.u-strasbg.fr/services/peb/>

Les patients porteurs du SAHOS modérés à sévères maintenus éveillés pendant 24 heures présentent principalement des déficits en mémoire de travail tandis que leur mémoire immédiate est relativement préservée. Il semble que l'hypoxémie nocturne intermittente dont souffrent ces patients avant traitement soit responsable des déficits en mémoire de travail rapide spécifiquement évaluée par la tâche complexe de balayage rapide en mémoire. En revanche, leur mémoire de travail impliquée dans la capacité à inverser mentalement des séquences chiffrées semble limitée par leur somnolence subjective. Il est donc possible que l'efficacité du traitement par PPC dans l'amélioration de la mémoire à court terme des patients porteurs du SAHOS dépende du type de tâche mnésique utilisée et de la sensibilité des différents processus exécutifs à l'hypoxémie nocturne intermittente.

Article 6

*Effet du traitement par pression positive continue (PPC)
sur les performances en mémoire à court terme pendant
24 heures de veille prolongée chez des patients porteurs du
syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil
(SAHOS)*

Grenèche J., Krieger J, Bertrand F., Erhardt C., Eschenlauer A., Maumy M., Tassi P. Effect of CPAP treatment on the short-term memory performances during 24 hours of sustained wakefulness in patients with Obstructive Sleep Apnea and Hypopnea Syndrome (OSAHS). *Chest*, soumis.

RESUME:

Introduction

De nombreux travaux de recherche ont étudié l'effet du traitement par PPC sur la mémoire à court terme, mais sans clairement distinguer la mémoire immédiate et la mémoire de travail au sein du registre de la mémoire à court terme. Chez les patients apnéiques non traités, la mémoire de travail qui nécessite le maintien et la manipulation de l'information préalablement stockée semble plus affectée que la mémoire immédiate qui requiert essentiellement un processus de stockage et des ressources attentionnelles moindres. Peu d'études se sont intéressées à l'effet du traitement par PPC sur l'évolution de la mémoire de travail de patients apnéiques maintenus éveillés, notamment en fonction du niveau de difficulté des processus exécutifs impliqués, c'est-à-dire selon le niveau d'allocation des ressources attentionnelles. Les principales manifestations nocturnes du SAHOS, à savoir l'hypoxémie nocturne intermittente et la fragmentation du sommeil, pourraient affecter des processus mnésiques spécifiques, en fonction de la capacité attentionnelle qu'ils requièrent. Le principal objectif de ce travail est donc d'examiner l'efficacité du traitement par PPC dans la restauration de la mémoire à court terme incluant la mémoire de travail chez des patients apnéiques modérés à sévères au cours d'une période de 24 heures de veille prolongée. Nous supposons que la mémoire de travail qui nécessite une capacité attentionnelle de haut niveau, notamment lors de processus exécutifs complexes et rapides, ne serait que faiblement restaurée par rapport à la mémoire de travail impliquée dans l'inversion mentale de séquences chiffrées chez les patients apnéiques traités pendant 6 mois par PPC.

Matériel et méthodes

Après une nuit de sommeil enregistrée en laboratoire, une même batterie de 4 tâches de mémoire à court terme couplée à des auto-évaluations subjectives de somnolence et des mesures d'oxygénation a été administrée toutes les 4 heures chez 12 patients apnéiques modérés à sévères et 6 sujets sains pendant 24 heures de veille prolongée. Cette session expérimentale a été effectuée 3 fois auprès des deux groupes de sujets : avant et respectivement après 3 et 6 mois de traitement par PPC chez les patients et à 3 mois d'intervalle chez les sujets sains. La batterie de tâches de mémoire est composée d'un test d'empan chiffré en ordre standard qui mesure la mémoire immédiate ainsi que 3 tests évaluant

la mémoire de travail, à savoir un test d'empan chiffré en ordre inversé ainsi que 2 versions (simple et complexe) de la tâche de balayage rapide en mémoire de Sternberg.

Résultats

Chez les patients apnéiques, le rétablissement de la ventilation nocturne ainsi que l'élimination de la somnolence subjective évaluée par l'échelle d'Epworth après traitement par PPC appliqué pendant 6 mois semble avoir été efficace pour améliorer leur mémoire de travail évaluée par les tâches d'empan chiffré en ordre inversé. En revanche, leur déficit initial en mémoire de travail rapide observé dans la tâche complexe de balayage rapide en mémoire de Sternberg persiste après 6 mois de traitement, tout comme l'hypoxémie diurne. Le temps de réponse correcte tend en effet à rester plus élevé chez les patients apnéiques traités pendant 6 mois par rapport aux sujets sains, plus particulièrement lors de la version complexe avec une charge en mémoire minimale. La mémoire immédiate testée dans la tâche d'empan chiffré en ordre standard et la mémoire de travail rapide sollicitée dans la version simple de la tâche de Sternberg n'étaient pas déficitaires chez les patients apnéiques avant traitement par rapport aux sujets sains. Pourtant, le traitement par PPC pendant 3 mois qui améliore le sommeil profond et le sommeil paradoxal permet de restaurer l'apprentissage en mémoire immédiate et de limiter l'influence d'une charge en mémoire maximale sur la mémoire de travail rapide évaluée dans la tâche simple de Sternberg. Chez les patients apnéiques, le temps de réponse correcte à la tâche simple de Sternberg diminue au cours de la période diurne de la veille prolongée uniquement après 3 mois de traitement. En revanche, chez les sujets sains, le temps de réponse correcte diminue pendant la période diurne aux tâches simple et complexe de Sternberg, quelle que soit la session expérimentale.

Discussion

Bien que le traitement par PPC permet d'améliorer le sommeil et la ventilation nocturne des patients apnéiques initialement modérés à sévères, la sensibilité de la mémoire de travail à ce traitement semble dépendre des tâches mnésiques utilisées. L'amélioration de leurs performances en mémoire à court terme observée dans les tâches d'empan chiffré en ordre standard et inversé indique la restauration de la capacité d'apprentissage verbal qui peut être en partie attribuée à une somnolence subjective réduite, suite à la réorganisation du sommeil par le traitement. Nous ne pouvons néanmoins pas exclure que la normalisation de la ventilation nocturne uniquement observée chez les patients apnéiques traités par PPC pendant 6 mois ait contribué à améliorer leur capacité à inverser mentalement des séquences chiffrées

à la même période. La sensibilité différente de la mémoire de travail au traitement par PPC en fonction des tâches mnésiques utilisées suggère des processus exécutifs distincts sollicitant des ressources attentionnelles variables selon les caractéristiques des tâches. Après un traitement par PPC, la persistance du déficit en mémoire de travail rapide impliquée dans la tâche complexe de Sternberg suggère des lésions neuronales potentiellement irréversibles probablement dues à une sévère hypoxémie nocturne observée avant traitement chez les patients apnéiques. De plus, la persistance de l'hypoxémie diurne probablement associée à l'obésité chez ces patients après traitement, pourrait réduire l'efficacité du métabolisme neuronal. Une altération ventilatoire résiduelle après traitement par PPC qui affecte la vitesse et la précision en mémoire de travail des patients apnéiques, limiterait ainsi l'efficacité des processus exécutifs rapides et complexes qui nécessite une capacité attentionnelle de haut niveau.

Effect of CPAP treatment on the short-term memory performances during 24 hours of sustained wakefulness in patients with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAHS)

Jérôme Grenèche^{1,4,5}, Jean Krieger^{2,4,5}, Frédéric Bertrand^{3,5}, Christine Erhardt^{2,4,5}, Arnaud Eschenlauer^{1,4}, Myriam Maumy^{3,5}, Patricia Tassi^{1,4,5}

1 Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives (LINC CNRS), Strasbourg, France

2 Service de Pathologies du Sommeil, Hôpital Civil, Strasbourg, France

3 Institut de Recherche Mathématique Avancée (IRMA CNRS UMR 7501 ULP), Strasbourg, France

4 Institut Fédératif des Neurosciences (IFR 37), Strasbourg, France

5 Université Louis Pasteur, Strasbourg

Correspondence: PhD student J. Grenèche
LINC (Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives)
CNRS – UMR 7191
21 rue Becquerel
67087 Strasbourg
France
Phone: +33-3-88-10-62-47
Fax: +33-3-88-10-62-45
Email: Jerome.Greneche@linc.u-strasbg.fr

Running Head: CPAP and short-term memory in OSAHS

Signalement bibliographique ajouté par :

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
Service Commun de la Documentation

Effect of CPAP treatment on the short-term memory performances during 24 hours of sustained wakefulness in patients with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAHS)

Jérôme GRENECHE, Jean KRIEGER, Frédéric BERTRAND, Christine ERHARDT, Arnaud ESCHENLAUER, Myriam MAUMY, Patricia TASSI

Article 6 : p.191-223

La publication présentée ici dans la thèse est soumise à des droits détenus par un tiers.

La version imprimée de cette thèse peut être consultée à la bibliothèque ou dans un autre établissement via une demande de prêt entre bibliothèques (PEB) auprès de nos services :

<http://www-sicd.u-strasbg.fr/services/peb/>

Chapitre 6

DISCUSSION & PERSPECTIVES

Ce travail de thèse apporte une contribution à l'étude de la vigilance et de la mémoire à court terme chez des patients porteurs du SAHOS maintenus éveillés pendant 24 heures avant et après 3 à 6 mois de traitement par PPC. Les principales manifestations nocturnes associées au SAHOS, à savoir l'hypoxémie nocturne intermittente et la fragmentation du sommeil, sont souvent considérées comme les principaux déterminants du dysfonctionnement neurocognitif des patients apnéiques, qu'il s'agisse du niveau de vigilance, des ressources attentionnelles ou de la mémoire. Ce travail se proposait donc d'étudier les conséquences du SAHOS sur le niveau de vigilance mesuré physiologiquement, mais également sur des capacités cognitives spécifiques, notamment la mémoire à court terme incluant la mémoire de travail évaluée à l'aide de tâches mnésiques spécifiques. Le paradigme de veille prolongée, de par son impact sur le niveau de vigilance, nous a ainsi permis d'étudier les fluctuations de la somnolence chronique dont souffrent les patients apnéiques dans un premier temps et de leurs performances en mémoire à court terme dans un second temps. Le SAHOS est actuellement décrit comme une pathologie du métabolisme respiratoire au cours du sommeil, en plus de sa caractérisation initiale en tant que trouble du sommeil. L'étude des conséquences de la fragmentation du sommeil et de l'hypoxémie nocturne intermittente sur les fluctuations de la vigilance diurne et de la capacité de mémoire à court terme incluant la mémoire de travail présente donc un intérêt majeur.

I. Synthèse

De nombreux patients apnéiques présentent un niveau de vigilance altéré, non seulement en raison d'une propension excessive à l'endormissement (ou somnolence diurne excessive : SDE), mais également d'une difficulté de maintien de l'éveil (hypovigilance cumulée à des efforts importants pour rester éveillé). Dans la mesure où l'état de vigilance sous-tend la disponibilité des ressources attentionnelles nécessaires aux processus cognitifs en général et plus particulièrement à la mémoire à court terme incluant la mémoire de travail, il n'est pas surprenant que les patients apnéiques souffrent fréquemment de déficits attentionnels, avec notamment des difficultés de concentration, une mémoire à court terme altérée ainsi qu'un dysfonctionnement exécutif. Dans cette recherche, nous nous sommes tout d'abord intéressés à l'effet du traitement par PPC sur l'évolution de la vigilance initialement altérée auprès d'un premier groupe de patients apnéiques maintenus éveillés pendant une période de 24 heures. Ce paradigme de veille prolongée a permis de combiner les effets d'une courte privation de

sommeil à ceux d'une privation chronique de sommeil associée au SAHOS, exacerbant ainsi la somnolence des patients apnéiques par rapport aux sujets sains. Nous avons ensuite examiné l'effet de ce même traitement sur l'évolution temporelle de la mémoire à court terme initialement déficitaire auprès d'un second groupe de patients apnéiques également maintenus éveillés pendant une période de 24 heures.

La première partie de ce travail montre que, malgré leur tendance à sous-estimer leur propre somnolence, les patients apnéiques maintenus éveillés pendant 24 heures présentent une forte propension à l'endormissement et une difficulté importante à rester éveillé évaluées par une activité corticale de veille supérieure à celle de sujets sains. Ce travail souligne également une baisse progressive de leur niveau de vigilance au fur et à mesure du temps passé en veille prolongée. Nous avons ainsi découvert une augmentation de l'activité corticale dans toutes les bandes de fréquence de l'EEG, quelles soient lentes ou rapides, au cours de la veille prolongée. Nous avons également observé que le SAHOS affectait spécifiquement l'activité corticale de veille selon les bandes de fréquence considérées. En effet, la fréquence des apnées, mais également l'hypoxémie nocturne intermittente représentent les principaux facteurs d'altération de l'activité de veille des ondes *alpha et bêta*, augmentant ainsi la difficulté de maintien de l'éveil. L'altération de la structure du sommeil, notamment par la survenue d'éveils associée au SAHOS, présente néanmoins une légère tendance à altérer l'activité des ondes lentes *thêta* au cours de la veille prolongée, ce qui suggère une probable influence de la fragmentation du sommeil sur la propension à l'endormissement. Ceci indique que la genèse des différentes ondes cérébrales pourrait être sous-tendue par au moins deux processus physiologiques différents (la SDE et la difficulté à rester éveillé) qui déterminent le niveau de vigilance. Nous avons également mis en évidence que l'application du traitement par PPC utilisé de façon optimale pendant 3 à 6 mois semble efficace pour améliorer le niveau de vigilance des patients apnéiques maintenus éveillés pendant 24 heures, sans toutefois le normaliser. De plus, l'influence du traitement par PPC sur l'évolution de l'activité corticale au cours de la période de 24 heures de veille prolongée est différente selon les ondes cérébrales considérées. Il semble en effet que les bandes de fréquence ne présentent pas la même réponse au traitement par PPC, certainement en raison de leur sensibilité initiale différente à l'hypoxémie nocturne intermittente.

La seconde partie de ce travail de recherche nous a permis de montrer une altération de la mémoire de travail qui nécessite une capacité attentionnelle de haut niveau, alors que la mémoire immédiate semblait relativement préservée chez des patients apnéiques maintenus

éveillés pendant 24 heures. Cette découverte semble aller dans le sens d'une altération spécifique de l'administrateur central responsable du partage des ressources attentionnelles nécessaires au maintien et à la manipulation de l'information en mémoire de travail, évaluée par la tâche d'empan chiffré inversé et la tâche complexe de balayage rapide en mémoire. Le déficit en mémoire de travail semble dépendre non seulement du degré de manipulation des informations, mais également de la charge en mémoire chez les patients apnéiques maintenus éveillés pendant 24 heures. Bien que la veille prolongée s'accompagne d'une baisse globale de la vigilance subjective comparable chez les patients apnéiques et les sujets sains avant et après l'administration des tâches mnésiques, les patients présentent en outre une hypoxémie diurne au cours de la veille prolongée en plus d'une sévère hypoxémie nocturne. Ce manque chronique de disponibilité en oxygène artériel contribuerait fortement à leur déficit en mémoire de travail, principalement lorsque les processus exécutifs de manipulation rapide de l'information sont complexes. De plus, la quantité réduite de sommeil lent profond et de sommeil paradoxal pourrait être au moins partiellement responsable du niveau des performances en mémoire immédiate et en mémoire de travail impliquée dans le simple balayage en mémoire, même si ces capacités mnésiques semblent être relativement préservées chez les patients apnéiques. Lors de la répétition des tâches de balayage rapide en mémoire au cours de la veille prolongée, la vitesse de traitement de l'information en mémoire de travail reste relativement faible pendant les heures diurnes chez les patients apnéiques, alors qu'elle est fortement améliorée chez les sujets sains.

Nous avons également démontré que l'application du traitement par PPC pendant 3 à 6 mois chez des patients apnéiques semblait efficace pour améliorer leur mémoire de travail évaluée par la tâche d'empan chiffré inversé pendant 24 heures de veille prolongée. En revanche, le déficit en mémoire de travail évaluée par la tâche complexe de balayage rapide en mémoire n'est pas corrigé par le traitement par PPC, indiquant que l'effet de ce dernier sur l'évolution de la mémoire de travail des patients apnéiques pendant la veille prolongée dépend des tâches mnésiques utilisées. Un déclin de la mémoire de travail semble par ailleurs persister en fin de veille prolongée uniquement aux tâches simple et complexe de balayage rapide en mémoire chez les patients apnéiques, malgré l'application de ce traitement. Ceci suggère une réponse différente de leur activation cérébrale à une courte privation de sommeil, en fonction du type de tâche mnésique. En effet, certains processus mnésiques sont plutôt affectés par la perte de sommeil et la somnolence alors que d'autres, plus complexes et faisant intervenir des processus exécutifs rapides sont surtout sensibles à l'hypoxémie nocturne intermittente.

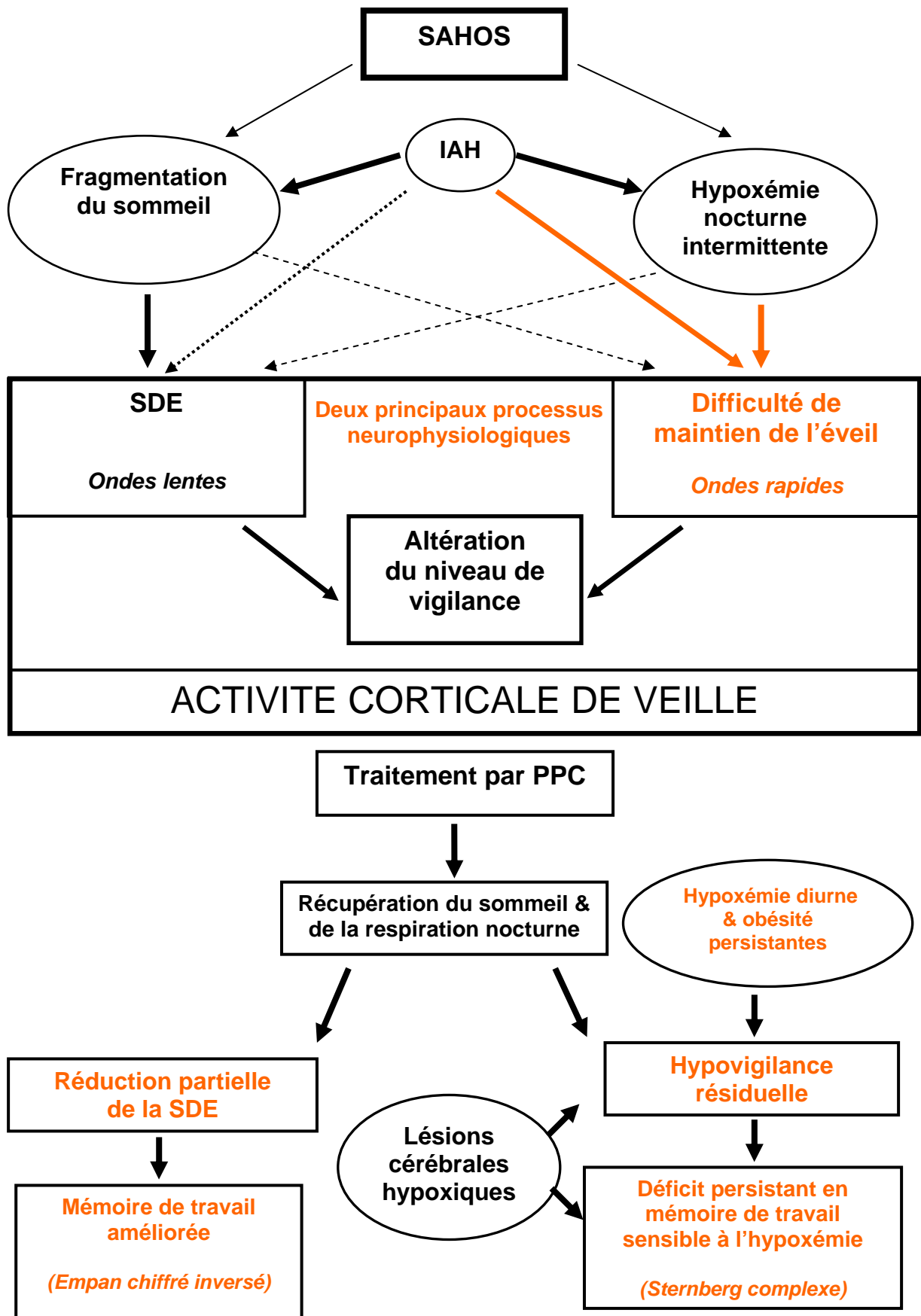


Figure 12 : schéma de synthèse de l'effet du SAHOS et du traitement par PPC sur le niveau de vigilance et la mémoire de travail (contributions de notre étude indiquées en rouge)

Ce travail amène donc à deux conclusions majeures qui remettent en question la vision classique des conséquences neurocognitives du SAHOS (cf figure 12) :

(1) Chez les patients apnéiques, la réponse de l'activité corticale de veille au traitement par PPC est variable selon les caractéristiques et le degré de sensibilité des ondes cérébrales à l'hypoxémie nocturne intermittente. **L'effet du SAHOS et du traitement par PPC sur l'activité corticale au cours de la veille prolongée ne serait donc pas homogène, mais dépendrait des ondes cérébrales concernées.**

(2) le traitement par PPC serait efficace pour améliorer la mémoire à court terme nécessitant peu d'investissement attentionnel et principalement sensible à une déstructuration du sommeil. En revanche, la mémoire de travail impliquée à un niveau très intégré avec des processus exécutifs complexes nécessitant une mobilisation plus rapide des ressources attentionnelles supérieures serait plus longue à récupérer, ou alors serait définitivement altérée par des lésions cérébrales de type hypoxiques. **La mémoire de travail peut donc être spécifiquement altérée par le SAHOS, mais sa réversibilité ainsi que sa sensibilité à l'hypoxémie et à la charge en mémoire dépendrait de la complexité des processus exécutifs rapides mis en œuvre et nécessitant des capacités attentionnelles de haut niveau.**

La faible taille de notre échantillon constitue évidemment une limite à ce travail, mais les mesures répétées des deux protocoles expérimentaux augmentent la puissance de cette étude (Tabachnick et Fidell, 2001). De plus, les faibles tailles d'échantillon ne sont pas rares dans ce type d'étude de suivi longitudinal. En effet, de nombreuses études portant sur le SAHOS ont utilisé des tailles d'échantillon de moins de 15 patients (Bédard et coll., 1991a&b, 1993; Kribbs et coll., 1993; Gillberg et coll., 1996; Reyner et Horne, 1997). Malgré le faible effectif des groupes de sujets étudiés dans ce travail, l'utilisation d'un modèle statistique ajusté à la distribution des différentes variables mesurées a permis de réduire l'incertitude et de normaliser la variabilité interindividuelle. Nous sommes néanmoins dans l'obligation de rester prudents dans la généralisation de cette étude, étant donné la difficulté à estimer notre échantillon comme représentatif de la population clinique de patients apnéiques.

II. Conséquences du SAHOS sur le niveau de vigilance

Le profil d'activité corticale de veille que mesure l'EEG caractérisé par la puissance spectrale des différentes bandes de fréquences qui le composent, permet d'évaluer avec précision le niveau de vigilance physiologique ainsi que ses fluctuations au cours de la veille prolongée. Chez les patients apnéiques dont le sommeil et la ventilation nocturne sont perturbés, la caractérisation du niveau de vigilance défini par l'activité corticale de veille doit prendre en compte ces perturbations associées au SAHOS, afin de distinguer les ondes majoritairement sensibles à une altération de la ventilation nocturne de celles potentiellement affectées par un sommeil perturbé.

1. Deux processus neurophysiologiques associés au SAHOS : la propension à l'endormissement et la difficulté de maintien de l'éveil

Dans un premier temps, ce travail de recherche a permis de mettre en évidence **une augmentation progressive de l'activité corticale au cours d'une période de 24 heures de veille prolongée, qui se révèle plus marquée chez les patients apnéiques que chez les sujets sains (article 1)**. En termes de puissance spectrale moyenne pendant la période de veille prolongée, les patients apnéiques présentent en effet une activité corticale plus importante que celle des sujets sains pour l'ensemble des bandes de fréquence de l'EEG, notamment pour les ondes lentes *delta et thêta*, mais également pour les ondes plus rapides *alpha et bêta*. Il s'avère donc que le niveau de vigilance physiologique est fortement altéré chez les patients apnéiques au cours d'une période de veille prolongée de 24 heures. La plus forte activité des ondes lentes *delta et thêta* chez ces patients maintenus éveillés suggère une pression de sommeil accrue pouvant entraîner de la somnolence. L'activité des ondes *alpha*, qui semble plus prononcée chez les patients apnéiques indiquerait une hypovigilance associée au SAHOS pendant la veille prolongée. En revanche, l'activité plus importante des ondes rapides *bêta*, reflète principalement des efforts plus prononcés de ces patients pour rester éveillés, tout particulièrement en situation de veille prolongée, comme l'ont précédemment suggéré Lorenzo et collègues (1995) chez des sujets privés de sommeil. L'augmentation de l'activité des ondes *alpha et bêta* chez les patients apnéiques indiquerait donc une plus grande difficulté de maintien de l'éveil associée au SAHOS. Les deux seules autres études utilisant également la mesure de l'activité corticale de veille chez des patients apnéiques (Morisson et coll., 1998; Sforza et coll., 2002) ne sont en revanche pas parvenues à mettre en évidence une

altération de leur niveau de vigilance en fonction des ondes cérébrales impliquées, certainement en raison de l'absence de veille prolongée qui n'a pas permis d'exacerber la somnolence. Dans ce travail, le contexte de veille prolongée nous a effectivement permis de mettre en évidence une altération du niveau de vigilance des patients apnéiques à partir de deux principaux processus neurophysiologiques, non seulement la propension à l'endormissement, mais également la difficulté de maintien de l'éveil. Cette observation corrobore l'étude réalisée par Sangal et collègues (1992) à partir du test itératif de latence d'endormissement (TILE) et du test de maintien de l'éveil (TME). Ces auteurs ont en effet suggéré que la propension à l'endormissement et la capacité de maintien de l'éveil représentaient des processus physiologiques distincts. D'autres études utilisant la mesure de l'activité corticale de veille chez des sujets sains privés de sommeil (Cajochen et coll., 1995 ; Lorenzo et coll., 1995 ; Aeschbach et coll., 1997) ont par ailleurs observé que les différents déterminants de l'activité corticale de veille permettaient de détecter les variations du niveau de vigilance. **Les mécanismes qui sous-tendent le maintien de l'éveil et la propension à l'endormissement représenteraient donc des processus neurophysiologiques distincts associés à des ondes cérébrales spécifiques.**

L'activité de veille des ondes lentes, caractérisée par une tendance à la synchronisation neuronale refléterait une pression de sommeil. Le sommeil des patients apnéiques est fortement perturbé par la survenue répétée d'apnées et d'hypopnées, avec notamment une réduction de la quantité de sommeil lent profond et de sommeil paradoxal associée à un allègement du sommeil, comme l'ont montré d'autres études (Guilleminault et coll., 1988; Gugger et coll., 1989 ; Sauter et coll., 2000). Ainsi, l'activité corticale pourrait être augmentée dans certaines bandes de fréquence au cours de la veille prolongée grâce à un processus de régulation homéostatique. C'est probablement le cas de l'activité des ondes lentes qui augmente au cours de la veille prolongée, notamment pendant les heures diurnes pour les ondes *thêta*, alors que celle des ondes *delta* survient essentiellement à la fin de la période de 24 heures, chez tous les sujets, mais de façon plus prononcée chez les patients apnéiques.

En revanche, l'activité corticale de veille des ondes plus rapides reflétant une désynchronisation corticale signerait au contraire une difficulté de l'individu à se maintenir éveillé. L'augmentation progressive de l'activité des ondes rapides *bêta* plus marquée chez les patients apnéiques au cours de la veille prolongée, pourrait donc témoigner d'efforts plus importants pour rester éveillé, certainement afin de compenser la pression accrue de sommeil au fur et à mesure du temps passé à l'état d'éveil. L'augmentation plus prononcée de l'activité

des ondes *alpha* chez les patients apnéiques essentiellement pendant la période diurne de la veille prolongée serait surtout caractéristique d'une hypovigilance.

L'activité de veille et de sommeil des ondes lentes ainsi que celle des ondes rapides *bêta* étant en grande partie soumise à une pression homéostatique (Cajochen et coll., 1995 ; Lorenzo et coll., 1995 ; Aeschbach et coll., 1997), **la combinaison d'une veille prolongée expérimentale et d'une fragmentation chronique du sommeil associée au SAHOS pourrait expliquer l'accumulation d'autant plus forte de la pression de sommeil et des efforts de maintien de l'éveil au cours de la période de 24 heures chez les patients apnéiques.** La forte augmentation de l'activité des ondes *delta* observée en fin de veille prolongée confirme leur rôle de « composant actif » de la pression homéostatique intervenant sur le cycle veille-sommeil.

Deux principaux processus neurophysiologiques sont donc impliqués dans le niveau de vigilance des patients apnéiques au cours de la veille prolongée, à savoir la propension à l'endormissement et la difficulté à rester éveillé, qui sont particulièrement exacerbés chez ces patients souffrant déjà d'une perturbation chronique de leur sommeil. Le SAHOS étant également caractérisé par une hypoxémie nocturne intermittente, il est possible que ce manque d'oxygénation cérébral pendant le sommeil affecte aussi l'activité corticale de veille des patients apnéiques.

2. L'hypoxémie nocturne intermittente et la sévérité du SAHOS : principaux déterminants de la difficulté de maintien de l'éveil

Nos résultats montrent que **le degré d'hypoxémie nocturne intermittente et l'indice d'apnées et hypopnées obstructives (IAH) jouent un rôle prépondérant dans l'altération du niveau de vigilance (article 2)**, contrairement à Sforza et collègues (2002) qui n'ont pas observé de relation entre l'activité corticale de veille et la sévérité du SAHOS.

Dans ce travail réalisé auprès de patients apnéiques modérés à sévères, l'association entre l'activité corticale des ondes *alpha* et *bêta* pendant 24 heures de veille prolongée et les indices d'hypoxémie nocturne sévère indique que le maintien de l'éveil est d'autant plus difficile que le manque de disponibilité en oxygène est important pendant le sommeil. L'hypoxémie nocturne intermittente représenterait donc un des principaux facteurs contribuant à la

difficulté à rester éveillé, corroborant ainsi les études précédentes (Poceta et coll., 1990, 1992 ; Bédard et coll., 1991b; Punjabi et coll., 1999). Cependant, les mesures effectuées par ces auteurs n'étaient pas physiologiques. Ils utilisaient essentiellement le TME et le TILE comme mesures objectives de performances. L'association entre l'activité des ondes lentes *thêta* pendant la veille prolongée et une hypoxémie intermittente modérée indique également que la propension à l'endormissement peut être affectée par de légères désaturations en oxygène. Cet impact de l'hypoxémie nocturne sur l'activité corticale de veille corrobore l'étude de Morisson et collègues (1998) qui avaient déjà observé un léger effet de l'hypoxémie nocturne sur le ralentissement de l'activité corticale de veille (mesuré par le ratio $\delta/\alpha\beta$) de patients apnéiques. Nos résultats complètent également cette étude, en permettant de déterminer précisément quelles ondes cérébrales sont spécifiquement altérées par l'hypoxémie nocturne intermittente. En effet, **une sévère hypoxémie nocturne affecterait principalement l'activité corticale de veille des ondes *alpha et bêta* des patients apnéiques modérés à sévères, accentuant ainsi leur difficulté à rester éveillé. L'activité de veille des ondes lentes *thêta* qui reflète une certaine propension à l'endormissement serait plutôt sensible à une hypoxémie modérée.**

Chez les patients apnéiques modérés à sévères, l'association entre l'activité corticale des ondes *alpha et bêta* pendant 24 heures de veille prolongée et l'IAH, mais plus particulièrement la fréquence des apnées, suggère que **le maintien de l'éveil est d'autant plus difficile que la respiration nocturne est sévèrement altérée par la survenue répétée d'apnées.** Du reste, Bédard et collègues (1991b) ont insisté sur l'ambiguïté de l'indice IAH comme principale mesure de la sévérité du SAHOS. Puisque ce syndrome est à la fois associé à des épisodes récurrents d'hypoxémie nocturne et à une fragmentation du sommeil, l'IAH pourrait en fait refléter l'une ou l'autre de ces caractéristiques. Ainsi, chez les patients qui se réveillent moins fréquemment, mais qui présentent de plus profondes désaturations en oxygène pendant les apnées et hypopnées, l'indice IAH reflètera plutôt une hypoxémie nocturne. En revanche, chez les patients qui se réveillent à la fin de chaque apnée et hypopnée, cet indice reflètera essentiellement un sommeil fragmenté. Chez les patients apnéiques, les causes certainement multifactorielles de la propension à l'endormissement (Bédard et coll., 1991b ; Poceta et coll., 1992 ; Chervin et Aldrich, 1998) nous obligent ainsi à considérer que la relation de cause à effet entre la sévérité du SAHOS et l'altération du niveau de vigilance suggère une interaction complexe entre l'hypoxémie nocturne intermittente et la fragmentation du sommeil.

3. *Hypoxémie nocturne intermittente versus fragmentation du sommeil*

Nos travaux n'ont pas permis de mettre en évidence un impact de la fragmentation du sommeil sur l'activité corticale de veille des patients apnéiques, notamment sur celle des ondes lentes impliquée dans la somnolence et la pression de sommeil (**article 2**).

Nos résultats indiquent néanmoins que **l'index d'éveils des patients apnéiques modérés à sévères tend à augmenter l'activité des ondes *thêta/alpha* (caractéristiques de la transition veille-sommeil) pendant la veille prolongée**. Nous ne pouvons donc pas exclure que la fragmentation du sommeil contribue également à l'altération du niveau de vigilance des patients apnéiques, notamment en terme de propension à l'endormissement. En effet, les ondes lentes *thêta*, majoritaires pendant le sommeil lent léger étant soumises à une pression homéostasique (Cajochen et coll., 1995 ; Aeschbach et coll., 1997), leur forte activité au cours de la veille prolongée chez les patients apnéiques modérés à sévères pourrait être due au moins partiellement à la répétition d'éveils qui fragmentent leur sommeil. Bien que la fragmentation du sommeil associée au SAHOS est une cause bien connue de la propension à l'endormissement (Roehrs et coll., 1989 ; Poceta et coll., 1990, 1992 ; Chugh et coll., 1996 ; Martin et coll., 1996 ; Punjabi et coll., 1999), l'influence prépondérante des indices de fragmentation du sommeil dans le niveau d'activité corticale de veille semble difficile à mettre en évidence chez des patients apnéiques légers à sévères, comme l'indique l'étude de Sforza et collègues (2002). Poceta et collègues (1990, 1992) ont par ailleurs suggéré que l'hypoxémie nocturne intermittente devenait le principal facteur expliquant l'altération du niveau de vigilance chez des patients sévères, alors que la perturbation du sommeil représenterait le facteur prépondérant chez des patients légèrement atteints.

L'altération du niveau de vigilance des patients apnéiques dépendrait donc à la fois de la fragmentation du sommeil (Guilleminault et coll., 1988 ; Roehrs et coll., 1989 ; Colt et coll., 1991 ; Schneider et coll., 2004) et de l'hypoxémie nocturne intermittente (Poceta et coll., 1990 ; Bédard et coll., 1991b ; Punjabi et coll., 1999), mais dans des proportions certainement variables selon la sévérité du syndrome (Poceta et coll., 1990, 1992). **L'influence de ces deux facteurs sur l'activité corticale de veille des patients apnéiques semble effectivement dépendre de la sévérité du SAHOS, mais également des ondes cérébrales considérées.**

Contrairement aux ondes les plus lentes *delta*, l'activité de veille des ondes *thêta*, *alpha* et *bêta* sont toutes corrélées avec la respiration nocturne dans notre étude, suggérant que

l'hypoxémie nocturne pourrait avoir un effet prépondérant sur l'altération du niveau de vigilance des patients modérés à sévères, même si la fragmentation du sommeil n'est pas un facteur anodin. En effet, chez les patients les plus sévères, la forte répétition des apnées et hypopnées qui déstructure le sommeil empêche littéralement le patient d'entrer en sommeil lent profond voire en sommeil paradoxal (Gugger et coll., 1989; Fietze et Warmuth, 1995), le condamnant ainsi à rester en un sommeil lent léger très fragmenté (Fietze et coll., 1997). Pourtant, d'autres études ont montré que les mesures de perte et de fragmentation du sommeil (Roehrs et coll., 1989 ; Martin et coll. 1997a) n'étaient pas fortement corrélées avec la somnolence diurne des patients apnéiques, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que toutes les apnées et hypopnées ne s'accompagnent pas systématiquement d'un éveil ou d'un micro-éveil cortical visible (Martin et coll., 1997b). Ainsi, la méthode standard d'analyse visuelle de l'EEG de sommeil qui présente des limitations importantes dans l'identification et la quantification d'indices de fragmentation du sommeil comme les micro-éveils (Martin et coll., 1997a&b ;Cracowski et coll., 2001 ; Lévy et Pépin, 2003) pourrait les avoir sous-estimé. D'autres mesures de détection et d'identification de ces indices pourraient se révéler plus fiables et plus sensibles, notamment les mesures végétatives utilisant l'activation cardiaque qui survient lors des éveils et micro-éveils (Sforza et coll., 2000b; Lévy et Pépin, 2003).

Etant donnée la sensibilité variable de l'activité des ondes cérébrales à l'hypoxémie nocturne intermittente et à la fragmentation du sommeil, il est possible que le traitement par PPC ne présente pas la même efficacité dans le niveau de restauration de l'activité corticale de veille, selon les bandes de fréquence considérées. C'est ce que nous allons aborder dans la partie suivante.

III. Effet du Traitement par PPC sur le niveau de vigilance

L'application d'un traitement par PPC qui restaure généralement la ventilation nocturne et la structure du sommeil devrait permettre aux patients apnéiques d'améliorer au moins partiellement leur niveau de vigilance au cours de la veille prolongée. **Notre étude a effectivement mis en évidence une certaine efficacité de ce traitement dans l'amélioration de leur niveau de vigilance mesurée par l'activité corticale au cours de la**

veille prolongée, avec toutefois une sensibilité différente au traitement selon les ondes cérébrales considérées (article 3). L'application du traitement par PPC est donc globalement bénéfique pour les patients apnéiques, même si leur niveau de vigilance n'est pas totalement normalisé pendant la veille prolongée, même après 6 mois de traitement.

1. Effet du traitement sur l'activité corticale de veille des ondes lentes

Après seulement 3 mois de traitement, l'activité des ondes *thêta* est fortement réduite pendant les heures diurnes chez les patients apnéiques maintenus éveillés pendant 24 heures, reflétant ainsi une baisse de leur somnolence diurne. Avant traitement, l'activité des ondes *thêta* est associée aux événements respiratoires nocturnes et tend à l'être également avec l'index d'éveils chez les patients apnéiques (cf article 2). Ainsi, l'amélioration de la structure de leur sommeil et de leur ventilation nocturne après 3 mois de traitement pourrait contribuer conjointement à une réduction de leur somnolence au cours de la veille prolongée.

Pourtant, l'activité des ondes *delta* ne semble que faiblement restaurée après 6 mois de traitement par PPC, excepté en fin de veille prolongée pendant les heures nocturnes, avec un niveau qui reste intermédiaire entre celui des patients apnéiques non traités et celui des sujets sains. Nous avons en effet observé que la restauration du sommeil lent profond pouvait être longue et ainsi nécessiter une période de traitement par PPC supérieure à 6 mois, comme cela a déjà été observé (Heinzer et coll., 2001 ; Parrino et coll., 2005).

Après traitement par PPC, l'amélioration de l'activité des ondes *thêta* de manière plus prononcée et plus rapide que celle des ondes *delta* confirme que l'activité de veille de ces ondes présente une sensibilité différente à ce traitement ventilatoire chez les patients apnéiques. De plus, la réponse essentiellement diurne des ondes *thêta* par rapport à la réponse principalement nocturne des ondes *delta* au traitement par PPC indique que le traitement restaure de façon spécifique leur caractère homéostatique.

Il est possible qu'une normalisation de l'activité corticale de veille des patients apnéiques nécessite une période de traitement supérieure à 6 mois, notamment pour les ondes lentes *delta* dont l'activité diurne reste élevée pendant la veille prolongée chez ces patients traités par PPC.

2. Effet du traitement sur l'activité corticale de veille des ondes plus rapides

De façon similaire à l'évolution des ondes *delta*, l'activité des ondes *bêta* lors de la veille prolongée n'est pas clairement améliorée après 6 mois de traitement par PPC, mais semble lentement décroître d'une façon dose-dépendante. De plus, l'activité des ondes *alpha* n'étant que peu soumise à une pression homéostatique, son amélioration partielle essentiellement pendant les heures diurnes de la période de veille prolongée pourrait refléter une durée insuffisante du traitement, mais plus certainement une altération irréversible de leur activité de veille. Malgré l'amélioration de la somnolence subjective, une hypovigilance résiduelle peut en effet persister après un traitement prolongé par PPC, comme l'ont déjà indiqué de nombreuses études (Engleman et coll., 1993 ; Bédard et coll., 1993; Morisson et coll., 2001), même chez des patients traités pendant au moins 12 mois (Sforza et Lugaresi, 1995 ; Meurice et coll., 1997). Nous avons vu dans les paragraphes précédents qu'au cours de la veille prolongée, l'activité corticale des ondes *alpha et bêta* était altérée par une hypoxémie nocturne sévère chez les patients apnéiques non traités. Ainsi, la forte activité résiduelle de ces ondes après 6 mois de traitement par PPC pourrait signer une difficulté persistante à rester éveillé due aux conséquences cérébrales potentiellement irréversibles de l'hypoxémie intermittente nocturne subie avant traitement. **La réponse de l'activité corticale de veille au traitement par PPC semble donc dépendre du caractère homéostatique des bandes de fréquence, mais aussi de leur sensibilité à l'hypoxémie nocturne intermittente associée au SAHOS.**

3. Facteurs contribuant à la difficulté persistante de maintien de l'éveil après traitement

Malgré la normalisation de la plainte subjective de somnolence des patients apnéiques évaluée par l'échelle d'Epworth, la question se pose de la persistance de la difficulté de maintien de l'éveil mesurée physiologiquement, même après l'utilisation optimale du traitement, notamment chez les patients apnéiques les plus sévères. Celle-ci pourrait être liée:

a/ aux conséquences irréversibles d'une hypoxémie nocturne sévère survenue avant traitement notamment chez les patients souffrant depuis longtemps du SAHOS

En effet, pour une même sévérité du SAHOS, les degrés d'hypoxémie nocturne intermittente et de perturbation du sommeil qui y sont associés peuvent fortement fluctuer en fonction de la durée du syndrome avant traitement. Ce dernier point n'est que trop rarement

pris en compte dans la littérature du fait de sa difficulté d'évaluation, d'après de récentes études (Gibson, 2005 ; Tonon et coll., 2007). Le groupe de patients étudié dans ce travail étant porteur du SAHOS depuis plus de 10 ans avant de bénéficier du traitement par PPC, une sévère hypoxémie nocturne intermittente longtemps associée au SAHOS peut ainsi avoir occasionné des lésions neuronales, altérant de façon permanente le fonctionnement cérébral et menant ainsi à une hypovigilance résiduelle après traitement, comme l'ont récemment indiqué Santamaria et collègues (2007).

L'efficacité du traitement par PPC dans la restauration de la vigilance dépendrait donc du profil physiopathologique des patients apnéiques, à savoir principalement la durée et la sévérité du SAHOS, et également le degré de l'hypoxémie nocturne intermittente.

b/ à l'obésité observée également après traitement

L'obésité qui reste présente après 6 mois de traitement par PPC représente un facteur indépendant pouvant être à l'origine d'un sommeil de mauvaise qualité et ainsi contribuer à une hypovigilance résiduelle, comme l'ont montré d'autres études (Charuzi et coll., 1985 ; Vgontzas et coll., 1998).

D'autres facteurs peuvent également expliquer l'absence de normalisation de l'activité corticale des patients apnéiques après traitement. L'efficacité du traitement par PPC dans l'amélioration de la somnolence dépend également de son niveau d'utilisation par les patients (Engleman et coll., 1994 ; Sforza et Lugaresi, 1995 ; Meurice et coll., 1997 ; Weaver et coll., 2007). Cette hypothèse ne peut toutefois pas être retenue ici dans la mesure où seuls les patients présentant une compliance satisfaisante ont été maintenus dans l'étude.

L'hypothèse de lésions cérébrales hypoxiques ou de l'obésité pour expliquer la persistance de la difficulté de maintien de l'éveil chez les patients apnéiques après traitement par PPC nous amène donc à nous interroger sur la question des contributions respectives de la durée des apnées et de l'obésité dans la sévérité de l'hypoxémie chez des patients apnéiques non traités.

IV. Relation entre l'hypoxémie, la durée des apnées et leur fréquence

Ce travail indique non seulement **que la durée des apnées serait augmentée par leur fréquence, mais également que la durée des apnées et le degré d'obésité contribueraient indépendamment à l'hypoxémie nocturne et diurne dans des proportions variables (article 4).**

La forte corrélation observée entre la fréquence des apnées et leur durée indique que la survenue répétée des apnées contribuerait à augmenter leur durée, suite à une élévation du seuil d'éveil, corroborant ainsi les études précédentes (Berry et coll., 1996 ; Sforza et coll., 1998). La survenue répétée de ces événements respiratoires nocturnes pourrait en effet conduire à la fois à des modifications du contrôle ventilatoire et à l'altération de la réponse d'éveil augmentant ainsi la durée des apnées. Cette altération de la réponse ventilatoire associée à la fréquence des apnées se caractérise généralement par une baisse de sensibilité des chémorécepteurs et des mécanorécepteurs dont la stimulation intervient dans la reprise ventilatoire (Kimoff et coll., 1997 ; Sforza et coll., 1998). Pourtant l'implication de la fréquence des apnées dans l'altération de la réponse ventilatoire à l'hypoxémie ne semble pas systématique (Hedner et coll., 1992). **La survenue répétée des apnées serait donc en partie responsable de l'altération de la réponse d'éveil, avec pour conséquence une augmentation de la durée des apnées.**

Bien que l'effet de la durée des apnées sur l'hypoxémie n'a pas pu être mis en évidence indépendamment de l'IAH, **l'augmentation de la durée des apnées chez les patients apnéiques non traités semble aussi être un facteur aggravant le degré d'hypoxémie pendant le sommeil et la veille, l'obésité pouvant également y contribuer, mais dans une moindre mesure.** Le fait que l'obésité associée au SAHOS altère la ventilation tant diurne que nocturne n'est pas nouveau (Burwell et coll., 1956; Weitzenblum et coll., 1999; Olson et Zwillich, 2005). En revanche, l'influence de la durée des apnées sur la sévérité de l'hypoxémie nocturne a été peu décrite (Sériès et coll., 1990 ; Vérin et coll., 2001). Pourtant, les conséquences d'apnées de longue durée sur la structure et le fonctionnement cérébral sont forcément non négligeables si l'on considère les besoins en oxygène du cerveau (Kelly et coll., 1990). Si la majorité des apnées sont de courte durée, dans certains cas d'apnées très sévères, elles peuvent en effet durer plus d'une à deux minutes. Nous savons actuellement que la désaturation en oxygène au cours d'apnées de courte durée intervient généralement 10 à 20

secondes après les apnées. En revanche, lors d'apnées plus longues qui concernent une fraction non négligeable des patients apnéiques sévères, le taux d'oxygène artériel diminue généralement par paliers. **La survenue répétée des apnées qui augmente le seuil d'éveil favoriserait donc l'apparition d'apnées de longues durées pouvant s'accompagner d'une aggravation de l'hypoxémie nocturne.** La fréquence et la durée des apnées étant fortement corrélées, nous ne pouvons cependant pas confirmer que la relation entre la durée des apnées et le degré d'hypoxémie nocturne soit indépendante de la fréquence des apnées.

Cette relation observée entre la durée des apnées et les indices d'oxygénation nocturne ne nous permet pas non plus d'exclure un effet de l'hypoxémie nocturne sur la durée des apnées. D'autres études réalisées chez des patients apnéiques ont cependant montré que le degré d'hypoxémie nocturne observé lors des événements respiratoires n'augmentait pas le seuil d'éveil (Montserrat et coll., 1996; Cala et coll., 1996; Sforza et coll., 1998), suggérant que la durée des apnées ne serait pas dépendante de la sévérité de l'hypoxémie nocturne. Pourtant, une hypoxie nocturne expérimentalement induite semble effectivement prolonger la durée des apnées (Xu et coll., 2003 ; Hlavac et coll., 2006). Cette divergence suggère des mécanismes plus complexes associés à la physiopathologie du SAHOS, probablement responsables de l'altération de la réponse ventilatoire à l'hypoxémie nocturne qui est intermittente chez les patients apnéiques.

Dans notre étude, nous avons également observé que la durée des apnées était également associée à l'hypoxémie diurne, sans exclure que cette relation soit également dépendante de l'IAH. Cette association soulève néanmoins la question d'une altération ventilatoire potentiellement irréversible, probablement due à une sévère hypoxémie nocturne chronique. Cette hypoxémie diurne observée chez les patients apnéiques modérés à sévères pourrait en effet être liée à des lésions cérébrales hypoxiques localisées dans les régions impliquées dans le contrôle moteur de la ventilation (Macey et coll. 2002) probablement suite à une hypoxémie nocturne intermittente caractéristique du SAHOS. Le contrôle cortical de la respiration est en effet prépondérant pendant l'état de veille alors que la ventilation nocturne est principalement dépendante de la sensibilité des chémorécepteurs et des mécanorécepteurs qui module la fréquence et l'amplitude respiratoire. Chez les patients apnéiques, une baisse de la sensibilité des chémorécepteurs associée à la survenue répétée des événements respiratoires nocturnes ou à la sévérité de l'hypoxémie nocturne (Garcia-Rio et coll., 2002) pourrait néanmoins contribuer à l'hypoxémie diurne. Dans ce travail, les épreuves fonctionnelles respiratoires ont montré l'existence d'une hypoxémie nocturne et diurne qui ne peut être

attribuée à une pathologie respiratoire sous-jacente autre que le SAHOS. On ne peut cependant pas exclure que l'obésité et l'hypoxémie nocturne intermittente associées au SAHOS contribuent indépendamment à l'hypoxémie diurne des patients apnéiques. **Nos résultats suggèrent donc que de longues apnées aggraveraient plus l'hypoxémie nocturne et diurne des patients apnéiques que ne le fait l'obésité, sans toutefois confirmer que cette relation est indépendante de l'IAH.** En effet, les corrélations observées d'une part entre la durée des apnées et leur fréquence et d'autre part entre l'indice de masses corporelle et l'IAH suggèrent que l'indice de sévérité du SAHOS pourrait expliquer que la sévérité de l'hypoxémie soit associée à la durée des apnées et à l'obésité.

L'hypoxémie nocturne intermittente associée au SAHOS peut également engendrer une perte de matière grise cérébrale dans des régions responsables du traitement cognitif (Macey et coll., 2002). Des capacités cognitives complexes qui requièrent des ressources attentionnelles de haut niveau, pourraient ainsi être altérées de façon irréversible chez les patients apnéiques, selon la sévérité de ce syndrome.

V. Conséquences du SAHOS sur la mémoire à court terme

Le SAHOS étant associé à une altération du niveau de vigilance et donc des ressources attentionnelles, il semble logique que les capacités cognitives des patients apnéiques soient également affectées par les perturbations de la respiration nocturne et de l'architecture du sommeil associées à ce syndrome. Les capacités mnésiques étant dépendantes des ressources attentionnelles, les patients apnéiques peuvent donc présenter une certaine incapacité en mémoire à court terme, plus particulièrement en mémoire de travail. En effet, une forte mobilisation des ressources attentionnelles est nécessaire lors de la mémoire de travail, on peut donc s'attendre à ce qu'elle soit plus fortement altérée que la mémoire immédiate chez les patients apnéiques. De plus, la baisse de la vigilance est d'autant plus forte que le temps passé à l'état d'éveil est important, on peut également s'attendre à d'importantes fluctuations des performances mnésiques des patients apnéiques au cours d'une période de veille prolongée. Dans un premier temps, nous avons donc distingué au sein de la mémoire à court terme, deux sous-composantes : la mémoire immédiate et la mémoire de travail qui ont été

comparées à l'aide des tâches d'empan chiffré standard et inversé. Par rapport à la tâche d'empan chiffré standard qui mesure la simple capacité de stockage, la tâche d'empan chiffré inversé mesure spécifiquement la capacité de l'administrateur central à coordonner simultanément le maintien et la manipulation de l'information en mémoire de travail (Lehto 1996). Dans un second temps, l'administration de versions simple et complexe de la tâche de balayage rapide en mémoire (également appelée tâche de mémoire de travail de Sternberg) nous a permis d'examiner l'influence de la complexité des processus exécutifs de manipulation des informations sur la capacité de la mémoire de travail rapide, en fonction de la charge en mémoire. Les versions simple et complexe des tâches de balayage rapide en mémoire mesurent la vitesse et la précision de traitement de l'information en mémoire de travail en fonction du niveau de difficulté des processus exécutifs.

1. Conséquences sur la mémoire immédiate et la mémoire de travail

Notre travail met en évidence une altération de la mémoire de travail impliquée non seulement dans la manipulation mentale de séquences chiffrées, mais également dans le balayage en mémoire rapide et complexe chez des patients apnéiques maintenus éveillés pendant 24 heures. En revanche, la mémoire immédiate semble relativement préservée chez ces patients (article 5).

1.1. Différence d'altération selon le type de mémoire

Nos résultats indiquent que **la mémoire immédiate évaluée par la tâche d'empan chiffré standard ne semble pas altérée chez les patients apnéiques modérés à sévères**. Dans notre étude, la sélection préalable des patients apnéiques sur le critère strict de capacités cognitives élevées à partir d'une évaluation neuropsychologique complète (cf Beebe et coll., 2003) pourrait expliquer l'absence de déficits en mémoire immédiate chez ces patients, tout particulièrement en situation de veille prolongée. En effet, de récents travaux ont montré que des capacités cognitives élevées chez les patients apnéiques pouvaient avoir un effet protecteur contre certains déficits cognitifs associés au SAHOS, probablement dû à une augmentation de la réserve cognitive (Alchanatis et coll., 2005 ; Zimmerman et coll., 2006). Il est également possible que leur capacité de stockage temporaire sollicitant une attention moindre ne soit pas spécifiquement affectée par le SAHOS. En effet, la mémoire immédiate n'implique qu'une attention focalisée, considérée comme un processus attentionnel de faible

niveau, comme l'a récemment montré Verstraeten (2007). En revanche, **la mémoire de travail évaluée par la tâche d'empan chiffré inversé est altérée chez les patients apnéiques modérés à sévères.** Nos résultats suggèrent donc que ces patients présentent un déficit spécifique de l'administrateur central. Il en ressort que **la mémoire à court terme n'est pas altérée de façon homogène par le SAHOS, avec uniquement la mémoire de travail impliquée dans la manipulation mentale des chiffres qui est spécifiquement déficiente chez les patients apnéiques modérés à sévères.** Contrairement à nos résultats, d'autres études ont observé une altération conjointe de la mémoire à court terme aux versions standard et inversée de la tâche d'empan chiffré chez des patients apnéiques (Naegelé et coll., 1995, Verstraeten et coll., 2004). L'hypothèse avancée par Verstraeten et collègues (2004) était qu'une capacité de stockage réduite pouvait expliquer ces déficits en mémoire immédiate et en mémoire de travail. Cependant, le nombre de tâches utilisées dans cette dernière étude pour évaluer la mémoire de travail était plutôt limité et n'a pas permis de comparer l'efficacité de la mémoire de travail en fonction de la difficulté des processus exécutifs de manipulation rapide des informations, ce qui est le cas de notre étude qui l'aborde dans la partie suivante.

1.2. Altération de la mémoire de travail rapide selon la complexité des tâches

Ce travail a permis de mettre en évidence **une altération de la mémoire de travail lors de la tâche complexe de balayage rapide en mémoire alors que la mémoire de travail évaluée par la tâche simple correspondante semble seulement limitée par une importante charge en mémoire.** Les versions simple et complexe de la tâche de balayage rapide en mémoire proposent une charge en mémoire identique, mais un niveau différent d'allocation des ressources attentionnelles de haut niveau nécessaires aux processus exécutifs de traitement rapide des informations. L'altération de la mémoire de travail uniquement à la tâche complexe de balayage rapide en mémoire confirme donc l'hypothèse d'un déficit spécifique de l'administrateur central. Cet administrateur central est ainsi assimilé à un système de contrôle attentionnel (Norman et Shallice, 1986) qui coordonne le partage des ressources attentionnelles nécessaires au maintien et à la manipulation des informations en mémoire de travail. **Nos résultats montrent donc une sensibilité différente de la mémoire de travail au SAHOS selon la complexité des tâches mnésiques utilisées.** Ceci corrobore les études antérieures (Baddeley et Hitch, 1974; Baddeley et coll., 1986) qui ont indiqué que la capacité de l'administrateur central était limitée et pouvait ainsi être saturée lorsqu'une tâche devenait plus complexe, entraînant ainsi une baisse des performances. Lors de la tâche complexe de

balayage rapide en mémoire, les processus exécutifs rapides de comparaison entre la série initialement mémorisée et la série cible constituée de 2, 4 ou 6 consonnes sont en effet soumis à un plus grand nombre de consonnes distractrices que dans la version simple de cette tâche. **C'est donc la fonction de contrôle attentionnel de l'administrateur central impliquée dans le maintien ajusté d'un équilibre souple entre la résistance aux distracteurs (attention focalisée) et la flexibilité mentale (attention partagée) qui semble déficiente.** Son altération provoquerait une plus grande sensibilité aux consonnes distractrices et/ou une difficulté à contrôler et manipuler l'information, notamment lors de la tâche complexe de balayage rapide en mémoire.

Ce travail a donc mis en évidence une altération spécifique de l'administrateur central associée au SAHOS lorsqu'une forte mobilisation attentionnelle est requise non seulement pour inverser mentalement des séquences chiffrées, mais également pour effectuer un balayage rapide en mémoire nécessitant des processus exécutifs complexes.

1.3. Influence de la charge en mémoire sur la mémoire de travail rapide

Il est peu probable qu'un stockage important d'informations n'ait pas d'influence sur la vitesse et la précision de la mémoire de travail, notamment lors de la tâche simple de balayage rapide en mémoire, plus particulièrement chez les patients apnéiques, même si leur mémoire immédiate ne semble pas altérée dans notre étude. L'efficacité des ressources attentionnelles que coordonne l'administrateur central dépend en effet de la quantité d'informations destinées à être temporairement stockées avant leur manipulation. **L'administrateur central serait donc spécifiquement altéré chez les patients apnéiques, mais une charge en mémoire importante pourrait également contribuer à la baisse d'efficacité des processus exécutifs de recherche et de comparaison rapides contrôlés par celui-ci.** Une récente étude de Rypma et collègues (2002) a en effet montré que l'activation préfrontale essentiellement responsable des processus exécutifs était d'autant plus forte que la charge en mémoire était élevée chez les sujets performants et n'augmentait que très légèrement chez des sujets moins performants. Ceci suggère donc que l'augmentation de la charge en mémoire entraînerait une baisse d'efficacité de l'administrateur central de la mémoire de travail, plus particulièrement chez les patients apnéiques qui présentent des performances réduites, limitant ainsi leur capacité de contrôle et de gestion des ressources attentionnelles dévolues à la tâche. **L'administrateur central, en tant que système de contrôle attentionnel, serait saturé par**

un stockage important d'informations qui mobiliserait une importante attention focalisée au détriment du partage rapide de l'attention permettant simultanément le maintien en mémoire et la manipulation mentale de ces informations. Thomas et collègues (2005) utilisant l'imagerie cérébrale chez des patients apnéiques ont en effet observé l'absence d'une activation préfrontale dorso-latérale et une activation pariétale postérieure réduite lors d'une tâche similaire à la tâche de balayage rapide en mémoire évaluant la mémoire de travail. Dans notre étude, l'augmentation de la charge en mémoire est systématiquement associée à une baisse de la vitesse et de la précision du traitement en mémoire de travail dans les tâches simple et complexe de balayage rapide en mémoire. Lorsque les processus exécutifs nécessaires au balayage rapide en mémoire sont simples, l'efficacité de la mémoire de travail n'est réduite que lorsque la charge en mémoire est maximale, plus particulièrement chez les patients apnéiques.

Etant donnée la forte variabilité interindividuelle relative aux omissions et aux erreurs lors des tâches de balayage rapide en mémoire, seules les réponses correctes et leur délai ont été inclus dans ce travail. Néanmoins, les profils individuels indiquent que les performances réduites des patients apnéiques non traités lors de la tâche complexe de balayage rapide en mémoire, étaient non seulement dues à un pourcentage d'erreurs élevé, mais également à une vitesse de traitement insuffisante. Quelle que soit la difficulté de la tâche de balayage rapide en mémoire, ce ralentissement cognitif des patients apnéiques pourrait avoir limité leur nombre de réponses correctes puisqu'elles étaient considérées comme des omissions si elles étaient données hors délai, notamment lors de charges maximales en mémoire. Contrairement aux sujets sains, le ralentissement cognitif persistant chez les patients apnéiques, malgré la répétition des tâches de balayage rapide en mémoire au cours de la veille prolongée, reflèterait une capacité attentionnelle réduite déjà observée par d'autres auteurs (Verstraeten et coll., 2004). Dans nos conditions expérimentales, la fenêtre temporelle de réponse étant limitée lors des tâches de balayage rapide en mémoire, un ralentissement de la mémoire de travail des patients apnéiques déjà décrit dans d'autres études (Adams et coll., 2001; Thomas et coll., 2005) pourrait en partie répondre de la pérennité des déficits en mémoire de travail. Ceci a essentiellement été observé dans la tâche complexe de balayage rapide en mémoire. **Dans la mesure où seules les temps de réponses correctes ont été prises en compte dans ce travail, il est possible qu'un temps de réaction trop important des patients apnéiques ait limité leurs performances à cette tâche, même si la réponse donnée était correcte.**

En résumé, si la mémoire immédiate ne semble pas altérée chez les patients apnéiques à la tâche d'empan chiffré standard, c'est certainement en raison du faible niveau d'attention requis par cette tâche, même en situation de veille prolongée. Dans les tâches impliquant la mémoire de travail, deux facteurs interagissent pour déterminer le degré de réussite : **le niveau d'investissement attentionnel nécessaire dans l'élaboration de la tâche, et l'importance de la charge en mémoire représentée par le nombre d'informations à stocker et à traiter**. Si de plus, la vitesse requise pour ce traitement est limitée, la balance entre ces différents facteurs dépasse les ressources disponibles et l'administrateur central échoue dans la gestion de la tâche.

Afin d'examiner l'impact d'une baisse progressive de la vigilance suite à une courte privation de sommeil sur la mémoire à court terme des patients apnéiques, nous nous sommes également intéressés aux fluctuations de leurs performances pendant 24 heures de veille prolongée.

2. Evolution de la mémoire à court terme au cours de la veille prolongée

Les différences observées entre le profil temporel de la vigilance subjective et des performances mnésiques, notamment dans la tâche d'empan chiffré inversé ou dans la tâche simple de balayage rapide en mémoire, suggèrent une relation complexe entre la mémoire à court terme et le niveau de vigilance. Cette relation semble dépendre des tâches mnésiques utilisées, tout particulièrement lorsqu'il s'agit d'examiner les fluctuations des performances mnésiques des patients apnéiques au cours d'une période de 24 heures de veille prolongée (**article 5**). Comme l'avaient déjà observé Drummond et collègues (2000) chez des sujets privés de sommeil, notre étude montre une plus forte sensibilité de la mémoire à court terme chez les patients apnéiques comparés aux sujets sains, non seulement aux effets d'une courte privation de sommeil, mais également à l'apprentissage, selon les tâches mnésiques administrées. Dans notre étude, les deux groupes présentaient une baisse comparable du niveau de vigilance subjective au cours de la veille prolongée, avec une somnolence maximale à la fin de la période de 24 heures. Toutefois, selon la complexité de la tâche mnésique, les patients et les sujets sains ne présentaient pas le même profil de performance sur la période de 24 heures. En effet, dans les tâches d'empan chiffré inversé et de balayage en mémoire simple, aucun déclin en mémoire de travail n'a été observé, quel que soit le groupe. En revanche, lorsque la mémoire de travail est impliquée dans les processus rapides et

complexes de balayage en mémoire, un déclin est observé uniquement chez les patients apnéiques en fin de veille prolongée. Ceci suggère que leur capacité de manipulation rapide et complexe d'informations est plus sensible à une privation de sommeil de courte durée que celle des sujets sains. Une privation de sommeil, même de courte durée serait donc suffisante chez les patients apnéiques pour réduire leur capacité d'attention soutenue fortement sollicitée dans les tâches de balayage rapide en mémoire de longue durée, et plus particulièrement lors de la version complexe. En revanche, l'absence d'une baisse de performances dans ces mêmes tâches chez les sujets sains à la fin de la veille prolongée suggère un contrôle attentionnel plus efficace chez ces sujets en situation de courte privation de sommeil, comme l'ont montré Drummond et Brown (2001).

La répétition des tâches au cours de la période de 24 heures pourrait également avoir favorisé un apprentissage chez les sujets sains, leur permettant de contrecarrer les effets d'une privation aiguë de sommeil. Un effet semblable d'apprentissage chez les patients apnéiques, notamment dans la tâche simple de balayage rapide en mémoire, disparaîtrait lors de la réalisation de tâches plus complexes car celles-ci nécessitent une forte mobilisation de ressources attentionnelles de haut niveau et une vitesse de traitement de l'information qui dépasse certainement la capacité de ces sujets. Il est toutefois intéressant de noter que, contrairement aux études précédentes qui avaient mis en évidence un déficit de l'apprentissage chez les patients apnéiques (Naegelé et coll., 1995 ; Feuerstein et coll., 1997), dans notre étude, la répétition de la tâche simple de balayage rapide en mémoire au cours de la veille prolongée a permis de compenser ce déficit initial, corroborant ainsi l'étude de Jansma et collègues (2001).

Chez les patients apnéiques en fin de veille prolongée, le déclin de la mémoire immédiate évaluée par la tâche d'empan chiffré standard et de la mémoire de travail impliquée dans la tâche complexe de balayage rapide en mémoire, suggère une forte sensibilité de leur capacité de stockage, mais également des processus exécutifs complexes à une courte privation de sommeil. Deux processus différents pourraient expliquer ces résultats. D'une part, le déclin en mémoire immédiate observé à la tâche d'empan chiffré standard pourrait provenir de la simplicité de cette tâche qui ne mobilise pas suffisamment d'effort attentionnel et serait donc sensible à un déclin du niveau basal de vigilance induit par une courte privation de sommeil. D'autre part, le déclin dans la tâche complexe ne serait pas due à la complexité de la tâche per se, mais plutôt à l'indisponibilité de ressources attentionnelles mobilisables suffisamment rapidement pour contrôler l'ensemble des opérations cognitives nécessaires à sa réalisation.

Ce déclin pourrait donc s'expliquer par une baisse globale de l'activation cérébrale induite par une courte privation de sommeil, non seulement dans le cortex pariétal postérieur impliqué dans le maintien en mémoire des informations (Rypma et d'Esposito, 1999), mais également dans les lobes frontaux qui contrôlent les ressources attentionnelles et les processus cognitifs de haut niveau (Thomas et coll., 2000), et ce plus particulièrement chez les patients apnéiques comme l'ont indiqué Beebe et Gozal (2002). En plus de la capacité de stockage temporaire, les processus exécutifs comme ceux évalués lors de la tâche complexe de balayage rapide en mémoire seraient donc particulièrement concernés par une courte privation de sommeil comme l'ont récemment indiqué Mu et collègues (2005), essentiellement chez les patients apnéiques qui souffrent d'hypovigilance chronique et de nombreux déficits attentionnels (Findley et coll., 1986; Greenberg et coll., 1987; Bédard et coll., 1991a&b) comme l'attention divisée (George et coll., 1996). Un certain nombre d'études avait en effet montré que la perte totale ou la réduction de sommeil ainsi que la fragmentation chronique du sommeil pouvaient entraîner une baisse de performances spécifiques associées aux fonctions du lobe frontal (Herscovitch et coll., 1980; Bédard et coll., 1991a; Naegelé et coll., 1995; Harrison et Horne, 1998, 2000). Durmer et Dinges (2005) l'ont récemment confirmé en montrant que la plupart des fonctions cognitives incluant la mémoire de travail et les fonctions exécutives étaient particulièrement vulnérables à un manque de sommeil.

En conséquence, la combinaison d'un niveau de vigilance réduit et d'une courte privation de sommeil chez les patients apnéiques pourrait avoir affecté non seulement la mémoire immédiate qui nécessite une focalisation attentionnelle, mais également la mémoire de travail sollicitée dans la tâche complexe de balayage rapide en mémoire qui requiert un partage rapide des ressources attentionnelles.

3. Somnolence, hypoxémie nocturne et mémoire à court terme

L'impact de l'hypoxémie nocturne intermittente et de la fragmentation du sommeil dans la pathogénèse des déficits cognitifs reste encore relativement controversé (Findley et coll., 1986; Greenberg et coll., 1987; Telakivi et coll., 1988; Bédard et coll., 1991a; Cheshire et coll., 1992; Valencia-Florès et coll., 1996; Ferini-Strambi et coll., 2003), certainement en raison des causes multifactorielles de la SDE (Bédard et coll., 1991b; Poceta et coll., 1992) et des différentes tâches mnésiques utilisées. Nous avons donc cherché à savoir quelles sont les contributions respectives d'un sommeil perturbé et d'une hypoxémie nocturne intermittente dans l'émergence des déficits en mémoire à court terme chez des patients apnéiques

maintenus éveillés pendant 24 heures. L'effet de l'hypoxémie nocturne intermittente dans l'altération du niveau de vigilance étant prédominant chez les patients apnéiques modérés à sévères (cf article 2), nous pouvions donc nous attendre à ce que l'hypoxémie soit le principal facteur contribuant aux déficits cognitifs observés chez les patients apnéiques modérés à sévères, notamment lors des tâches mnésiques les plus complexes qui nécessitent des ressources attentionnelles de haut niveau. **Notre étude indique effectivement que la mémoire de travail impliquée dans des processus exécutifs rapides de balayage en mémoire dépend principalement du niveau d'oxygénation cérébral, à la fois nocturne et diurne.** En effet, la relation existant chez les patients apnéiques de notre étude entre l'altération de la mémoire de travail associée à des processus exécutifs rapides et complexes et l'hypoxémie nocturne confirme ce qui avait été rapporté dans des études précédentes associant les déficits exécutifs à l'hypoxémie nocturne intermittente (Findley et coll., 1986 ; Bédard et coll., 1993 ; Kotterba et coll., 1998 ; Adams et coll., 2001). Les lobes frontaux considérés comme le principal substrat cérébral de la mémoire de travail et des fonctions exécutives, sont en effet très sensibles à une sévère hypoxémie nocturne intermittente (Koechlin et coll. 1999; Mazoyer et coll., 2001; Beebe et coll., 2002), contrairement à la mémoire immédiate principalement contrôlée par les régions postérieures des lobes pariétaux (D'Esposito et coll., 1995). Le fait que l'hypoxémie diurne et nocturne affecte la vitesse et la précision de la mémoire de travail sollicitée dans la tâche complexe de balayage rapide en mémoire indique un dysfonctionnement exécutif non décelé par la tâche d'empan chiffré inversé. **L'administrateur central serait donc principalement affecté par une hypoxémie nocturne et diurne, mais uniquement lorsqu'il coordonne des ressources attentionnelles de haut niveau requises dans les processus exécutifs rapides et complexes.** Chez les patients apnéiques, l'hypoxémie diurne et nocturne qui affecte le métabolisme neuronal peut en effet interférer avec la synthèse de neurotransmetteurs impliqués dans les fonctions cognitives, comme l'ont montré d'autres études (Davis et coll., 1979 ; Gibson et coll., 1981 ; Furey et coll., 2000) et ainsi engendrer une altération potentiellement réversible du fonctionnement cérébral observée dans d'autres études (Findley et coll., 1986 ; Walsleben et coll., 1989 ; Kelly et coll., 1990). Nous ne pouvons toutefois exclure la possibilité de lésions cérébrales irréversibles consécutives à l'hypoxémie nocturne intermittente. En effet, des lésions hypoxiques ont été observées dans la matière grise et la matière blanche du lobe frontal (Macey et coll., 2002 ; Alchanatis et coll., 2004) connu pour être sensible à un dysfonctionnement exécutif chez des patients apnéiques sévères (Beebe et Gozal, 2002). La matière blanche étant essentiellement constituée de fibres blanches myélinisées impliquées

dans la vitesse de transmission de l'influx nerveux, nous ne pouvons exclure que ces lésions réduiraient la vitesse des processus exécutifs principalement impliqués dans la tâche complexe de balayage rapide en mémoire. **Chez les patients apnéiques, l'hypoxémie diurne et nocturne pourrait donc ralentir la vitesse de la mémoire de travail, augmentant ainsi le risque d'échec lors des tâches de balayage rapide en mémoire, notamment lorsque les processus exécutifs sont complexes.**

Comme l'ont précédemment montré Durmer et Dinges (2005), notre travail indique également que la quantité de sommeil lent profond et la somnolence subjective peuvent aussi influencer la mémoire de travail chez les patients apnéiques, notamment lorsque les processus exécutifs de balayage rapide en mémoire sont simples ou lorsqu'il s'agit d'inverser mentalement des séquences chiffrées. Nos résultats montrent que la mémoire immédiate semble principalement dépendante de la quantité de sommeil paradoxal, indiquant que la perte de sommeil aurait également un impact sur les simples processus de stockage temporaire en mémoire suivis de leur restitution, corroborant ainsi l'étude de Bédard et collègues (1991a). La somnolence associée à un sommeil perturbé affecterait donc principalement des processus attentionnels et mnésiques simples. En revanche, l'hypoxémie plutôt associée à une hypovigilance et à des déficits attentionnels de haut niveau comme le partage rapide de l'attention pourrait entraîner un dysfonctionnement exécutif, confirmant ainsi un certain nombre d'études (Findley et coll., 1986 ; Bédard et coll., 1991a ; Bédard et coll., 1993 ; Naegelé et coll., 1995 ; Kotterba et coll., 1998 ; Decary et coll., 2000 ; Engleman et coll., 2000 ; Adams et coll., 2001 ; Beebe et Gozal, 2002). **Il semble donc que l'altération de la mémoire de travail soit dépendante à la fois du niveau de vigilance et de l'hypoxémie, selon que les tâches mnésiques nécessitent une mobilisation plus ou moins importante des ressources attentionnelles.**

En conséquence, il est tout à fait possible que les différentes tâches de mémoire à court terme utilisées dans notre étude présentent une sensibilité variable au traitement par PPC. En effet, celui-ci rétablit en principe un sommeil normal, mais ne permet pas forcément de rétablir toutes les conséquences de l'hypoxémie nocturne intermittente. Il se pourrait donc que la restauration des capacités mnésiques grâce au traitement par PPC soit très dépendante du degré d'implication de l'hypoxémie dans les déficits observés.

VI. Effet du traitement par PPC sur la mémoire à court terme

Malgré une mémoire immédiate relativement préservée chez les patients apnéiques non traités, son amélioration après traitement par PPC suggère une certaine récupération de la capacité d'apprentissage et de stockage phonologique des patients apnéiques, probablement due à la réorganisation de leur sommeil qui intervient dès 3 mois de traitement par PPC. **Chez les patients apnéiques traités pendant 6 mois, la persistance du déficit en mémoire de travail évalué par la tâche complexe de balayage rapide en mémoire par rapport à l'amélioration de la mémoire de travail évaluée par la tâche d'empan chiffré inversé, suggère une sensibilité différente de la mémoire de travail au traitement par PPC en fonction des tâches mnésiques utilisées (article 6).**

1. Restauration de la capacité d'apprentissage en mémoire immédiate

Bien que la mémoire immédiate des patients apnéiques semble relativement préservée avant traitement, son amélioration chez ces patients et les sujets sains reflète un effet d'apprentissage au cours des sessions expérimentales (**article 6**).

Toutefois, l'amélioration plus rapide de la mémoire immédiate chez les patients apnéiques suggère que le traitement par PPC aurait corrigé leur déficit initial d'apprentissage, comme l'ont montré d'autres études (Feuerstein et coll., 1997 ; Naegelé et coll., 1998), **augmentant ainsi leur capacité de stockage phonologique**. Dans ce travail, l'absence d'altération significative de la mémoire immédiate avant traitement par PPC tout comme son amélioration après 3 mois de traitement chez les patients apnéiques ne plaide pas en faveur d'une atteinte frontale hypoxique. Cette amélioration dans la capacité de stockage des séquences chiffrées déjà observée par d'autres (Telakivi et coll., 1988 ; Cheshire et coll., 1992) pourrait au contraire être liée à la réorganisation de l'architecture du sommeil des patients après 3 mois de traitement contribuant ainsi à la diminution de la somnolence, comme l'ont montré d'autres études (Bédard et coll., 1991a; Valencia-Florès et coll., 1996). Etant donné l'amélioration de la mémoire immédiate chez les patients apnéiques traités par PPC, l'influence de la charge en mémoire sur leur niveau de performances en mémoire de travail pourrait devenir négligeable, notamment lors de la tâche simple de balayage rapide en mémoire.

2. Effet du traitement par PPC sur la mémoire de travail

Ce travail a permis de montrer que **le traitement par PPC appliqué pendant 6 mois chez les patients apnéiques permettait d'améliorer leur mémoire de travail évaluée par le test d'empan chiffré inversé alors que la mémoire de travail évaluée par la tâche complexe de balayage rapide en mémoire reste altérée (article 6).**

Bien que la mémoire de travail impliquée dans la tâche simple de balayage rapide en mémoire n'était pas globalement altérée chez les patients apnéiques non traités, les 3 premiers mois de traitement par PPC ont cependant permis de minimiser l'impact d'une charge en mémoire importante sur les processus exécutifs simples. **Après 3 mois de traitement, l'amélioration de la mémoire immédiate des patients apnéiques pourrait effectivement expliquer que la charge en mémoire ne représente plus un facteur limitant de leurs performances à la tâche simple de balayage rapide en mémoire.** Le traitement appliqué pendant 6 mois qui avait permis de restaurer la somnolence subjective, l'architecture du sommeil ainsi que la ventilation nocturne des patients apnéiques semble avoir été bénéfique uniquement pour améliorer leur déficit initial à la tâche d'empan chiffré inversé qui était associé à leur plainte subjective de somnolence avant traitement. En revanche, la persistance du déficit en mémoire de travail évaluée par la tâche complexe de balayage rapide en mémoire chez les patients apnéiques traités pendant 6 mois suggère un dysfonctionnement dans la récupération des informations, uniquement lorsque les processus exécutifs rapides deviennent complexes. **Ceci suggère des conséquences potentiellement irréversibles de l'hypoxémie nocturne intermittente, mais soulève également la question de l'intervention de processus exécutifs distincts entre les différentes tâches évaluant la mémoire de travail.**

Comme l'on précédemment indiqué Naegelé et collègues (1998), chaque tâche mesure des sous-systèmes différents de processus cognitifs, ce qui signifie que la restauration de la mémoire de travail par le traitement dépendrait du type de tâche mnésique utilisée. **Les différences entre les caractéristiques de la tâche d'empan chiffré inversé et de la tâche complexe de balayage rapide en mémoire pourraient en effet expliquer la sensibilité variable de la mémoire de travail non seulement au traitement par PPC, mais également à l'hypoxémie.** Contrairement à la tâche d'empan chiffré inversé qui évalue essentiellement la capacité de manipulation des informations préalablement stockées, la tâche complexe de balayage rapide en mémoire implique en plus des processus exécutifs spécifiques, à savoir une prise de décision et une flexibilité mentale.

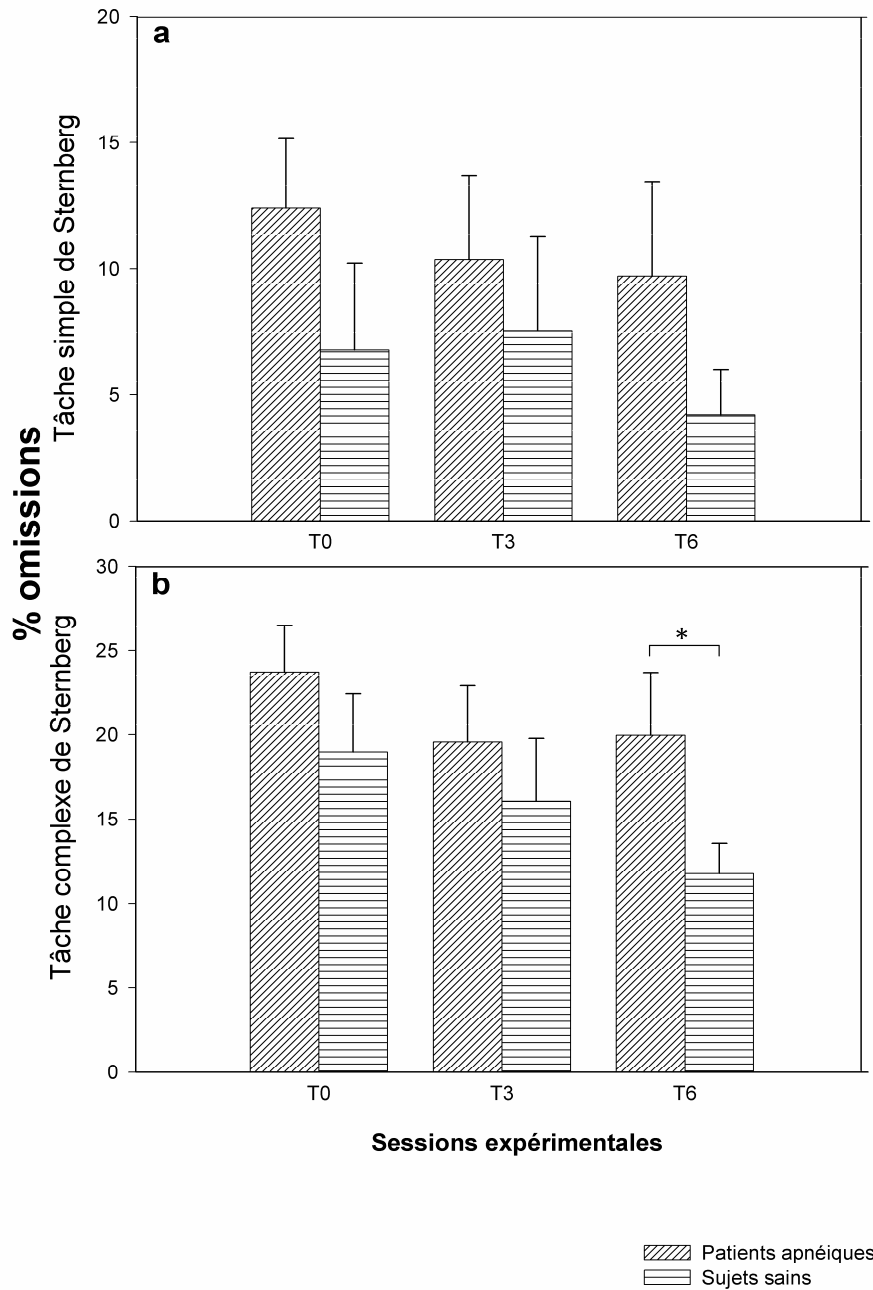


Figure 13 : Valeurs moyennes (SEM) du pourcentage d'omissions (% omissions) aux tâches de balayage rapide en mémoire au cours de la période de 24 heures de veille prolongée chez les patients porteurs du SAHOS comparés aux sujets sains lors de chaque session expérimentale en T0, T3 et T6. Panneau **a**: tâche simple de Sternberg ; Panneau **b**: tâche complexe de Sternberg. * = $p < 0.05^{\text{®}}$. Modèle mixte non paramétrique.

Les caractéristiques de la tâche complexe de balayage rapide en mémoire la rendent particulièrement sensible à un ralentissement de la mémoire de travail des patients apnéiques, notamment en raison des contraintes temporelles très fortes de la fenêtre de réponse. Ce ralentissement résiduel chez les patients apnéiques traités par PPC indique non seulement un déficit d'apprentissage, mais également une altération persistante de leurs ressources attentionnelles de haut niveau. Après 6 mois de traitement par PPC, le pourcentage plus élevé d'omissions qui persiste chez les patients apnéiques lors de la tâche complexe de balayage rapide en mémoire confirme que la persistance des déficits initialement observés serait essentiellement due à un ralentissement résiduel en mémoire de travail (cf **Figure 13**). Ce résultat concorde avec la récente étude de Thomas et collègues (2005) qui ont montré une altération résiduelle de la vitesse et de la précision en mémoire de travail après traitement par PPC, malgré l'amélioration de la somnolence subjective, avec notamment un déficit persistant d'activation préfrontale. Ces auteurs, qui ont utilisé une tâche similaire à la tâche de balayage rapide en mémoire, mais sans contrainte temporelle de réponse, suggèrent un déficit de la mémoire de travail associé à une altération fonctionnelle disproportionnée dans le cortex préfrontal dorsolatéral chez les patients apnéiques. En revanche, les sujets sains semblent améliorer progressivement leur vitesse de mémoire de travail notamment lors de la tâche complexe de balayage rapide en mémoire au fur et à mesure des sessions expérimentales. Des études réalisées auprès de sujets sains ont effectivement montré que la tâche de balayage rapide en mémoire était sensible à l'entraînement répété (Jansma et coll., 2001) et montrent même qu'une pratique soutenue diminuerait les variations de l'activation cérébrale lors de cette tâche (Garavan et coll., 2000).

L'étude de Valencia-Florès et collègues (1996) a par ailleurs mis en évidence qu'une sévère hypoxémie nocturne associée au SAHOS pouvait affecter l'attention soutenue lors de la réalisation de tâches répétées de mémoire de travail sans qu'elle puisse être facilement corrigée par le traitement par PPC. En effet, chez les patients apnéiques non traités, les fortes associations observées dans notre étude entre leur niveau de performance aux tâches de balayage rapide en mémoire et la ventilation tant diurne que nocturne suggèrent que la vitesse et la précision du traitement en mémoire de travail serait limitée par l'hypoxémie (cf article 5). **Malgré la restauration de la ventilation nocturne des patients apnéiques après 6 mois de traitement par PPC, la persistance des déficits exécutifs complexes soulève donc la possibilité de lésions préfrontales irréversibles consécutives à l'hypoxémie nocturne intermittente observée avant traitement**, comme l'ont indiqué d'autres études (Montplaisir

et coll., 1992 ; Bédard et coll., 1993 ; Valencia-Florès et coll., 1996 ; Beebe et Gozal, 2002 ; Macey et coll., 2002 ; Féryni-Strambi et coll., 2003 ; Tonon et coll., 2007). La vitesse et la précision de la mémoire de travail impliquée dans des processus exécutifs complexes qui nécessitent une mobilisation rapide et soutenue des ressources attentionnelles de haut niveau pourrait être définitivement altérée par des lésions cérébrales hypoxiques, comme l'ont montré de récentes études (Naismith et coll., 2004, Mu et coll., 2005 ; Quan et coll., 2006). Macey et collègues (2002) ont par ailleurs montré une modification de la morphologie cérébrale de patients apnéiques légers à sévères avec une perte irréversible de matière grise dans les régions contrôlant les processus cognitifs, et plus particulièrement celles impliquées dans le contrôle attentionnel, la mémoire de travail et les fonctions exécutives, notamment le cortex préfrontal, le gyrus cingulaire antérieur et le cortex pariétal postérieur. Une récente étude de Tonon et collègues (2007) réalisée auprès de patients apnéiques a également mis en évidence qu'une sévère hypoxémie nocturne intermittente peut induire un stress oxydatif (Lavie, 2003) produisant des radicaux libres et pouvant ainsi entraîner une dégénérescence neuronale (Götz et coll., 1994). En plus de ces lésions cérébrales permanentes, **le manque de disponibilité en oxygène cérébral observé chez les patients apnéiques pendant la veille prolongée pourrait également réduire l'efficacité de la mémoire de travail évaluée par la tâche complexe de balayage rapide en mémoire.** En effet, dans notre étude, l'hypoxémie diurne persistante chez les patients apnéiques traités par PPC, que ce soit en raison des conséquences irréversibles de l'hypoxémie nocturne observée avant traitement ou d'une obésité résiduelle (Weitzenblum et coll., 1999 ; Olson et Zwillich, 2005) pourrait également contribuer au ralentissement de la vitesse de la mémoire de travail lors de la tâche complexe de balayage rapide en mémoire.

Enfin, ce travail montre qu'il existe une sensibilité persistante de la vitesse et de la précision en mémoire de travail évaluée par les tâches de balayage rapide en mémoire à une courte privation de sommeil chez les patients apnéiques, même après 6 mois de traitement par PPC. **Contrairement aux tâches d'empan chiffré, chez ces patients, la mémoire de travail nécessitant des processus exécutifs rapides, resterait donc sensible aux caractéristiques intrinsèques des tâches de balayage rapide en mémoire combinées au contexte de veille prolongée, même après traitement.** Lors de ces tâches de balayage rapide en mémoire qui sont monotones et de longue durée, le déclin persistant en fin de veille prolongée reflète donc l'effet d'une hypovigilance résiduelle exacerbée par la baisse progressive de la vigilance subjective des patients apnéiques. Leur hypovigilance résiduelle peut en effet limiter leur

attention soutenue fortement sollicitée lors de ces tâches de longue durée, y compris après traitement. Ceci corrobore d'autres études qui ont mis en évidence une plus grande probabilité d'altération des performances lors de tâches de longue durée, dans des conditions de privation de sommeil (Dinges et Kribbs, 1991; Kribbs et coll., 1993). Mu et collègues (2005) ont par ailleurs mis en évidence une activation cérébrale réduite lors de la tâche de balayage rapide en mémoire chez des sujets vulnérables aux effets de la privation de sommeil. En accord avec l'étude de Pilcher et Huffcutt (1996), **ce travail montre donc que le contexte de veille prolongée altère d'autant plus les performances que la tâche est complexe.** En effet, les performances nécessitant un raisonnement rapide, abstrait ou complexe sont réduites par les effets de la veille prolongée et d'un manque de disponibilité en oxygène. **Ainsi, la baisse de vigilance consécutive à une courte privation de sommeil contribuerait également à limiter la capacité de la mémoire de travail associée à des processus exécutifs rapides chez des patients apnéiques souffrant d'une hypoxémie diurne et d'une hypovigilance résiduelles, même après traitement par PPC.** En revanche, la restauration de la somnolence subjective et de la ventilation nocturne des patients apnéiques traités pendant 6 mois semble suffisante pour améliorer leur capacité de manipulation mentale des séquences chiffrées au cours de la période diurne de la veille prolongée.

En conclusion, l'amélioration de la mémoire de travail évaluée par la tâche d'empan chiffré inversé chez les patients apnéiques traités par PPC pendant 6 mois indique une certaine efficacité de ce traitement ventilatoire dans la restauration partielle du fonctionnement de l'administrateur central associée au rétablissement de la ventilation nocturne et à l'élimination de la somnolence subjective. En revanche, le dysfonctionnement exécutif évalué par la tâche complexe de balayage rapide en mémoire chez les patients apnéiques traités par PPC pourrait s'expliquer par un manque persistant d'efficacité de l'administrateur central lorsqu'il doit rapidement coordonner la distribution des ressources attentionnelles de haut niveau nécessaires à une manipulation de l'information et une prise de décision rapides et complexes. Contrairement à la tâche d'empan chiffré inversé, la tâche complexe de balayage rapide en mémoire étant relativement longue et monotone avec des réponses rapides, elle requiert une forte attention soutenue ainsi qu'un partage rapide des ressources attentionnelles qui pourraient rester limités chez les patients apnéiques traités par PPC, notamment lorsqu'ils sont maintenus éveillés pendant 24 heures. Des lésions neuronales irréversibles consécutives à l'hypoxémie nocturne intermittente observée avant traitement, de même qu'un manque résiduel de disponibilité en oxygène cérébral pendant la veille prolongée

après traitement par PPC pourraient contribuer à la persistance de ce déficit spécifique en mémoire de travail, en limitant la précision et la vitesse des processus exécutifs complexes. En effet, l'hypoxémie affecterait le fonctionnement de l'administrateur central assimilé à un système de contrôle attentionnel, limitant ainsi une forte mobilisation de capacités attentionnelles de haut niveau comme le partage rapide de l'attention lors de processus exécutifs complexes. De plus, l'hypoxémie diurne ainsi que l'hypovigilance résiduelle des patients apnéiques obèses traités par PPC pourraient altérer la capacité d'attention soutenue et ainsi contribuer au ralentissement persistant de la mémoire de travail évaluée par la tâche complexe de balayage rapide en mémoire. Enfin, ces déficits résiduels étaient certainement exacerbés par les effets d'une courte privation de sommeil auxquels sont toujours sensibles les patients apnéiques même après traitement par PPC. En effet, ils pourraient s'expliquer par une hypovigilance résiduelle associée aux conséquences potentiellement irréversibles de l'hypoxémie nocturne observée avant traitement ou à la persistance d'un manque d'oxygénation diurne probablement associée à l'obésité.

VII. Conclusion

Le SAHOS représente une pathologie du métabolisme respiratoire associée à une altération de l'architecture du sommeil. Ce travail montre que cette pathologie respiratoire au cours du sommeil caractérisée par une altération mécanique de la ventilation nocturne peut entraîner une modification de la physiologie cérébrale. Plus précisément, les deux principales manifestations nocturnes associées au SAHOS, à savoir l'hypoxémie nocturne intermittente et la déstructuration du sommeil, peuvent altérer l'activité corticale et plus particulièrement le métabolisme neuronal qui contrôle les états de vigilance et les fonctions cognitives. Les conséquences neurocognitives les plus fréquentes du SAHOS sont en effet une altération du niveau de vigilance, des déficits attentionnels et mnésiques, notamment de la mémoire de travail qui nécessite une forte mobilisation des ressources attentionnelles comme le contrôle et le partage de l'attention. Selon les caractéristiques des différents processus mnésiques et du niveau attentionnel qu'ils requièrent, il semble que la contribution de l'hypoxémie et de la déstructuration du sommeil soit variable. Les ressources attentionnelles de haut niveau principalement associées à des processus exécutifs rapides et complexes pourraient rendre la

mémoire de travail qui les sous-tend beaucoup plus sensible aux effets de l'hypoxémie, compromettant ainsi sa récupération même après traitement par PPC. Contrairement à la déstructuration réversible du sommeil, l'hypoxémie nocturne intermittente peut avoir des effets délétères potentiellement irréversibles sur l'activité corticale, entraînant ainsi une hypovigilance résiduelle associée à une altération persistante des processus exécutifs complexes, malgré l'utilisation optimale du traitement par PPC.

Si le SAHOS est actuellement de plus en plus considéré comme une pathologie métabolique, cela est certainement dû à un dysfonctionnement cérébral consécutif à un manque d'approvisionnement en oxygène cérébral dont dépend le métabolisme neuronal. Le stress oxydatif associé à l'hypoxémie nocturne intermittente chez les patients apnéiques pourrait en effet entraîner des lésions cérébrales irréversibles aux conséquences neuropsychologiques encore sous estimées. Ceci notamment en raison de la forte implication de la mémoire de travail dans de nombreux processus exécutifs complexes sensibles à un manque chronique de disponibilité en oxygène cérébral.

VIII. Perspectives

Ce travail de recherche a permis de souligner l'importance de l'hypoxémie dans l'altération du niveau de vigilance et des processus cognitifs complexes comme ceux impliqués dans le balayage rapide en mémoire. Comme nous venons de la voir, nos résultats complètent la littérature scientifique portant sur la somnolence et le fonctionnement neurocognitif des patients apnéiques avant et après traitement ventilatoire par PPC appliqué pendant 3 à 6 mois. La première partie de ce travail indique que l'EEG de veille pourrait représenter un outil supplémentaire d'évaluation du niveau de vigilance physiologique des patients apnéiques, permettant de distinguer les processus de propension à l'endormissement de ceux impliqués dans le maintien de l'éveil. La seconde partie a mis en évidence une altération spécifique de la mémoire de travail chez les patients apnéiques, qui n'est pas restaurée après un traitement par PPC lorsque les processus exécutifs qui requièrent des ressources attentionnelles de haut niveau sont rapides et complexes.

Etant donnée la taille relativement faible de notre échantillon, des études réalisées auprès de groupes plus importants semblent donc primordiales pour généraliser les découvertes de ce

travail préliminaire. En plus des nombreux critères d'exclusion optimisant une sélection stricte et rigoureuse des sujets étudiés dans ce travail, la composition de groupes homogènes de patients apnéiques en termes de sévérité du SAHOS semble importante afin de limiter les variations inter-individuelles et d'optimiser les comparaisons avec les sujets sains.

A partir des résultats présentés dans ce travail, de nombreuses perspectives de recherche peuvent être proposées afin de mieux comprendre les mécanismes et les conséquences des modifications anatomiques et fonctionnelles associées au SAHOS.

1. Perspectives expérimentales du traitement par PPC sur la vigilance

Il pourrait s'avérer intéressant de **comparer l'efficacité du traitement par PPC sur la restauration de la vigilance auprès d'un groupe de patients apnéiques essentiellement hypoxémiques comparé à un autre groupe de patients apnéiques dont le sommeil est fortement fragmenté, pour une sévérité du SAHOS équivalente.** Afin de mesurer l'effet du traitement à la fois sur la capacité à rester éveillé et la propension à l'endormissement, l'utilisation conjointe de l'EEG de veille, du TME et du TILE pourrait se révéler intéressante. Cela permettrait en plus de comparer objectivement le niveau d'altération initiale et de restauration ultérieure de ces deux facteurs qui déterminent le niveau de vigilance selon les méthodes objectives de mesures physiologiques et à l'aide de tests de performances. Néanmoins, la difficulté à estimer la durée de développement du SAHOS chez les patients non traités risque de constituer un facteur limitant l'efficacité du traitement par PPC dans la restauration de leur niveau de vigilance.

2. Perspectives expérimentales des déficits neurocognitifs associés au SAHOS

Chez les patients apnéiques, l'association entre l'hypoxémie et la fragmentation du sommeil étant probablement très forte, **d'autres recherches sont nécessaires pour distinguer les effets respectifs de ces facteurs sur les fonctions neurocognitives de ces patients.** Malheureusement, l'étude de l'étiologie et des mécanismes à l'origine des déficits neuropsychologiques est rendue compliquée par le caractère certainement multifactoriel de ces déficits, à la fois pour chaque patient apnéique, mais également entre patients. Les patients apnéiques que nous avons étudiés ayant souffert de ce syndrome depuis plus de 10 ans avant

qu'ils ne soient diagnostiqués et traités par PPC, les conséquences cérébrales d'une hypoxémie nocturne intermittente associée à la survenue répétée des apnées et hypopnées au cours de leur sommeil doivent être rigoureusement évaluées à l'aide de différentes techniques d'imagerie et de cartographie cérébrale.

D'une part, l'utilisation des données d'imagerie cérébrale fonctionnelle et de spectroscopie par résonance magnétique du proton permettraient non seulement d'identifier précisément les régions cérébrales impliquées dans les mécanismes neurocognitifs altérés chez les patients apnéiques, mais également de mesurer leur métabolisme cérébral (Macey et coll., 2002 ; Alchanatis et coll., 2004 ; Thomas et coll., 2005 ; Tonon et coll.2007).

D'autre part, un protocole de couplage entre ces données et des mesures de performances lors de l'administration de tâches neurocognitives spécifiques chez ces patients permettrait certainement de mieux comprendre la relation entre le métabolisme cérébral et la capacité cognitive de traitement de l'information. Enfin, **la mesure des changements hémodynamiques**, avec l'utilisation des mesures du flux sanguin cérébral (Petiau et coll., 1998) pendant les états de veille et de sommeil, permettrait de quantifier précisément le métabolisme cérébral basal des patients apnéiques (Weiss et coll., 1996; Diomedé et coll., 1998). Bien que les conséquences hémodynamiques du SAHOS ont récemment fait l'objet de nombreuses études, actuellement trop peu d'études se sont toutefois intéressées au lien existant entre une réserve vasodilatatrice cérébrale réduite et le niveau d'activation cérébrale chez des patients apnéiques, notamment pendant l'administration de tâches neurocognitives spécifiques.

Les techniques basées sur l'utilisation moderne de l'EEG, **comme la magnétoencéphalographie et les potentiels évoqués cognitifs**, pourraient également se révéler importantes dans les études futures portant sur l'activité électrique corticale anormale des patients apnéiques. Ces techniques pourraient permettre d'identifier les altérations du cortex préfrontal lors de tâches cognitives spécifiques. Chez les patients apnéiques, la technique des potentiels évoqués a permis de mettre en évidence une activité électrique anormale associée à un dysfonctionnement du cortex préfrontal lors de tests neuropsychologiques évaluant différentes capacités attentionnelles (Kotterba et coll., 1998), mais sans examiner spécifiquement la mémoire de travail et les fonctions exécutives.

Chez ces patients, **l'utilisation de la technique de désynchronisation/synchronisation basée sur la superposition des potentiels évoqués** (ERD/ERS pour event-related desynchronization/synchronization) permettrait par ailleurs de caractériser leur activité

corticale associée à des processus mnésiques spécifiques, en séparant les phases d'encodage, de stockage et de récupération des informations comme le permet la tâche de balayage rapide en mémoire (Jensen et Lisman, 1998). Par exemple, plusieurs études mesurant l'activité corticale chez des sujets sains lors de tâches cognitives spécifiques (Klimesch, 1999, 2006, 2007) ont permis de mettre en évidence que les ondes *thêta* et *alpha* étaient également impliquées dans les phases d'encodage et de récupération en mémoire. Chez les patients apnéiques dont le niveau de vigilance physiologique est chroniquement altéré, **il pourrait ainsi s'avérer très intéressant d'étudier le comportement de ces ondes cérébrales lors d'une tâche de mémoire de travail, en fonction des phases mnésiques d'encodage et de récupération de l'information.**

Afin de permettre une discrimination plus fine entre les simples processus de stockage mnésique et les processus exécutifs de manipulation de l'information et d'en évaluer les contributions respectives dans l'altération de la mémoire de travail chez les patients apnéiques, **l'utilisation classique de la tâche de balayage rapide en mémoire comparée à la même tâche administrée sans les phases d'encodage et de stockage** pourrait également se révéler utile. Dans cette dernière, la série de consonnes resterait affichée à l'écran pendant les processus exécutifs de traitement des informations afin de comparer séparément la capacité de l'administrateur central et les processus d'encodage et de stockage. De plus, la prise en compte des différents types de réponses (réponses correctes, omissions, erreurs etc...) notamment lors des tâches de balayage rapide en mémoire, apporterait très certainement des éléments intéressants en vue d'évaluer la capacité de détection et de discrimination du signal.

3. Perspectives expérimentales du traitement par PPC sur les fonctions neurocognitives associées au SAHOS

Il serait également intéressant d'examiner plus en détails **dans quelles mesures le traitement par PPC peut se révéler efficace dans la réversibilité des déficits neuropsychologiques associés à l'hypoxémie nocturne intermittente.** Ceci nécessite tout d'abord d'examiner **l'évolution de ces déficits sur une période de traitement supérieure à 6 mois, voire même supérieure à 1 an, en s'assurant de l'utilisation optimale de l'appareil PPC par les patients.** D'après Macey et collègues (2002), la sévérité du SAHOS associée à des épisodes répétés d'hypoxémie nocturne, d'hypercapnie et d'augmentation transitoire de la pression artérielle semble augmenter la perte de matière grise cérébrale dans de nombreuses régions cérébrales notamment impliquées dans les fonctions cognitives. Le

degré d'hypoxémie associé au SAHOS expliquant au moins partiellement les déficits neurocognitifs observés chez les patients apnéiques, en plus du risque accru de maladies cardiovasculaires, il semble essentiel de mesurer l'impact de ce manque chronique d'oxygène sur le métabolisme cérébral de ces patients avant et après traitement par PPC.

Le manque d'efficacité du traitement par PPC pour normaliser le niveau de vigilance et restaurer les fonctions cognitives supérieures comme le fonctionnement exécutif chez les patients les plus sévères suggère **l'utilisation d'outils diagnostics permettant de déceler le SAHOS plus précocement**. Une approche préventive pourrait se révéler efficace en particulier chez des sujets dont les conditions anatomiques constituent un facteur de risque. Le niveau d'altération de la réponse d'éveil à l'obstruction des voies aériennes supérieures étant souvent augmenté avec la durée et la sévérité du SAHOS (Berry et coll., 1996), un dépistage préventif permettrait probablement de limiter l'entretien et l'aggravation des symptômes nocturnes et diurnes. En effet, comme toute pathologie, l'efficacité d'un traitement dépend en premier lieu d'un dépistage précoce, ce qui constitue le principal inconvénient du SAHOS du fait de ses symptômes nocturnes qui rendent difficiles la prise de conscience des patients vis-à-vis de leurs troubles. De plus, les conséquences sur le système cardiovasculaire et sur le fonctionnement cérébral impliqué dans la vigilance diurne et les fonctions cognitives sont encore mal connues du grand public, car souvent sous-estimées, au même titre que la plupart des troubles du sommeil.

BIBLIOGRAPHIE

- Adams N, Strauss M, Schluchter M, Redline S. Relation of Measures of Sleep-Disordered Breathing to Neuropsychological Functioning. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 163(7): 1626-1631.
- Aeschbach D, Matthews JR, Postolache TT, Jackson MA, Giesen HA, Wehr TA. Dynamics of the human EEG during prolonged wakefulness: evidence for frequency-specific circadian and homeostatic influences. *Neurosc. Lett.*, 1997; 239: 121-124.
- Akerstedt T. Sleepiness as a consequence of shift work. *Sleep*, 1988; 11(1), 17-34.
- Akerstedt T, Gillberg M. Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Intern. J. Neurosc.*, 1990; 52: 29-37.
- Alchanatis M, Deligiorgis N, Zias N, Amfilochiou A, Gotsis E, Karakatsani A, Papadimitriou A. Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnoea: a proton MR spectroscopy study. *Eur. Respir. J.*, 2004; 24(6): 980-6.
- Alchanatis M, Zias N, Deligiorgis N, Amfilochiou A, Dionellis G, Orphanidou D. Sleep apnea-related cognitive deficits and intelligence: an implication of cognitive reserve theory. *J. Sleep Res.*, 2005; 14(1): 69-75.
- Alexander DM, Arns MW, Paul RH, Rowe DL, Cooper N, Esser AH, Fallahpour K, Stephan BC, Heesen E, Breteler R, Williams LM, Gordon E. EEG markers for cognitive decline in elderly subjects with subjective memory complaints. *J. Integr. Neurosci.*, 2006; 5(1): 49-74.
- Ancoli-Israel S, Kripke DF, Mason W. Characteristics of obstructive and central sleep apnea in the elderly: an interim report. *Biol. Psychiatry.*, 1987; 22(6):741-50.
- Ancoli-Israel S, Kripke DF. Prevalent sleep problems in the aged. *Applied Psychophysiol. and Biofeedback*, 1991; 16(4): 349-359.
- Ancoli-Israel S., Klauber M. R., Stepnowsky C., Estline E., Chinn A., Fell R. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995 ; 152: 1946-1949.
- Arens R. Obstructive sleep apnea in childhood. In: GM Loughlin, JL Carroll and CL Marcus (Eds) *Clinical Features, in Sleep and Breathing in Children: A Developmental Approach*, Marcel Dekker, New York, 2000: 575±600.
- Aronson RM, Alex CG, Onal E, Lopata M. Changes in end-expiratory lung volume during sleep in patients with occlusive apnea. *J Appl Physiol.*, 1987; 63(4):1642-7.
- Arnulf I, Derenne JP. Le syndrome d'apnées du sommeil. *Médecine/Sciences*, 1999 ; 15 : 807-14.
- Atlas task force for the American Sleep Disorders Association. EEG Arousals: scoring rules and examples. *Sleep*, 1992; 14: 174-84.
- Babkoff H, Mikulincer M, Caspy T, Kempinski D, Sing H. The topology of performance curves during 72 hours of sleep loss: a memory and search task. *Q. J. Exp. Psychol. A.*, 1988; 40(4):737-756.

- Bacon WH, Turlot JC, Krieger J, Stierle JL. Cephalometric evaluation of pharyngeal obstructive factors in patients with sleep apnea syndrome. *Angle Orthod.*, 1989; 60: 115–121.
- Baddeley A, Hitch GJ. Working memory. In recent advances in learning and motivation vol VIII 1974 (G. Bower Ed.); pp 47-90. Academic press, New York.
- Baddeley A. The fractionation of working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996; 93(24): 13468-72.
- Baddeley A. Working memory. Oxford: Oxford University Press; 1986.
- Baddeley A. Working memory. *Science*, 1992; 255(5044): 556-559.
- Baddeley AD, Lewis V, Vallar G. Exploring the articulatory loop. *Q. J. Exp. Psychol.*, 1984 ; 36: 233-252.
- Baddeley A, Cocchini G, Della Sala S, Logie RH, Spinnler H. Working memory and vigilance: evidence from normal aging and Alzheimer's disease. *Brain Cogn.*, 1999; 41(1):87-108.
- Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn. Sci.*, 2000; 4(11):417-423.
- Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, Ormezzano O, Mallion JM, Pépin JL. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J. Hypertens.*, 2005; 23(3):521-7.
- Baguet JP, Lévy P, Barone-Rochette G, Tamié R, Pierre H, Peeters M, Mallion JM, Pépin JL. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens.*, 2008; 26(5):885-92.
- Ballard JC. Computerized assessment of sustained attention: a review of factors affecting vigilance impairment. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 1996; 18: 843-863.
- Bassiri AG, Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Principles and practice of sleep medicine*, 2000
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain* (2nd ed.). Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Bédard MA, Montplaisir J, Malo J, Richer F, Rouleau I. Persistent neuropsychological deficits and vigilance impairment in sleep apnea syndrome after treatment with continuous positive airways pressure (CPAP). *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 1993; 15(2): 330-341.
- Bédard MA, Montplaisir J, Richer F, Rouleau I, Malo J. Obstructive sleep apnea syndrome : pathogenesis of neuropsychological deficits *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 1991a; 13(6): 950-964.
- Bédard MA, Montplaisir J, Richer F, Malo J. Nocturnal hypoxemia as a determinant of vigilance impairment in sleep apnea syndrome. *Chest*, 1991b; 100: 367-370.

- Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J. Sleep Res.*, 2002; 11(1):1-16.
- Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep*, 2003; 26(3):298-307.
- Belleville S, Peretz I, Malenfant D. Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia*, 1996; 34(3):195-207.
- Bennett LS, Barbour C., Langford B., Stradling JR. and Davies RJO. Health status in obstructive sleep apnea: relationship with sleep fragmentation and daytime sleepiness, and effects of continuous positive airway pressure treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 159(6): 1884-1890.
- Bérubé L. Terminologie de neuropsychologie et de neurologie du comportement, Montréal, Les Editions de la Chenelière Inc., 1991, p. 87
- Berry RB, Gleeson K. Respiratory arousal from sleep: mechanisms and significance. *Sleep.*, 1997; 20(8):654-75.
- Berry RB, Kouchi KG, Der DE, Dickel MJ, Light RW. Sleep apnea impairs the arousal response to airway occlusion. *Chest*, 1996; 109: 1490-1496.
- Block AJ, Berry D, Webb W. Nocturnal hypoxemia and neuropsychological deficits in men who snore. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.*, 1986; 146:405-408.
- Bonnet MH, Arand DL. We are chronically sleep deprived. *Sleep*, 1995; 18(10), 908-911.
- Bonnet MH, Arand DL. Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation. *Sleep Med. Rev.*, 2003; 7(4):297-310.
- Bonnet MH, Carley D, Carskadon M, Easton P, Guilleminault C, Harper R, Hayes B, Hirshkowitz M, et al. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep*, 1992; 15: 173-184.
- Bonnet MH. Differentiating sleep continuity effects from sleep stage effects. *J. Sleep Res.*, 2000; 9(4): 403-406.
- Borak J, Cieśllicki JK, Koziej M, Matuszewski A, Zieliński J. Effects of CPAP treatment on psychological status in patients with severe obstructive sleep apnoea. *J. Sleep Res.*, 1996; 5(2):123-127.
- Borbély AA. A two-process model of sleep regulation. *Hum. Neurobiol.*, 1982;1:195-204.
- Borbély AA, Baumann F, Brandeis D, Strauch I, Lehmann D. Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1981 ; 51(5):483-95.

- Bradley TD, Phillipson EA. Pathogenesis and pathophysiology of the obstructive sleep apnea syndrome. *Medical Clinics of North America*, 1985; 69(6), 1196-1185.
- Bremer F. (1935). Cerveau "isolé" et physiologie du sommeil. *CR Soc. Biol. (paris)*, 118: 1235-1241.
- Breugelmans JG, Ford DE, Smith PL, Punjabi NM. Differences in patient and bed partner-assessed quality of life in sleep-disordered breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004; 170(5):547-52.
- Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixera CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J. Clin. Invest.*, 1997; 99: 106-109.
- Brown H, Prescott R. *Applied Mixed Models in Medicine*, 2nd edition, Statistics in Practice, Chichester: John Wiley and Sons Ltd, 2006.
- Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a pickwickian syndrome. *Am. J. Med.*, 1956; 21: 811-818.
- Cacot P, Tesolin B, Sebban C. Diurnal variations of EEG power in healthy adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 1995; 94(5):305-12.
- Cajochen C, Brunner D, Krauchi K, Graw P, Wirtz-Justice A. Power density in theta/alpha frequencies of the waking EEG progressively increases during sustained wakefulness. *Sleep*, 1995; 18(10): 890-894.
- Cajochen C, Khalsa SB, Wyatt JK, Czeisler CA, Dijk DJ. EEG and ocular correlates of circadian melatonin phase and human performance decrements during sleep loss. *Am. J. of Physiol.*, 1999; 277(3): 640-649.
- Cala SJ, Sliwinski P, Cosio MG, Kimoff RJ. Effect of topical upper airway anesthesia on apnea duration through the night in obstructive sleep apnea. *J. Appl. Physiol.*, 1996; 81(6): 2618-26.
- Campbell S. *The Basics of Biological Rhythms*. In M. Pressman & W. Orr (Eds.), *Understanding Sleep: The Evaluation and Treatment of Sleep Disorders*. Washington, D.C.: American Psychological Association, 1997.
- Carlson JT, Hedner JA, Ejsnell H, Peterson LE. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 150: 72-77.
- Carskadon MA, Dement WC. Effects of total sleep loss on sleep tendency. *Percept. Mot. Skills*, 1979; 48(2): 495-506.
- Carskadon MA, Dement WC. The multiple sleep latency test: what does it measure? *Sleep*, 1982; 5 Suppl 2:S67-72.
- Chandler RC. Practical considerations in the use of simultaneous inference for multiple tests. *Anim. Behav.*, 1995; 49(2): 524-527.

- Charuzi I, Ovnat A, Peiser J, Saltz H, Weitzman S, Lavie P. The effect of surgical weight reduction on sleep quality in obesity-related sleep apnea syndrome. *Surgery*, 1985; 97(5):535-38.
- Chervin RD, Aldrich MS. Characteristics of apneas and hypopneas during sleep and relation to excessive daytime sleepiness. *Sleep*, 1998; 21:799-806.
- Chervin RD, Kraemer HC, Guilleminault C. Correlates of sleep latency on the multiple sleep latency test in a clinical population. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1995; 95: 147-153.
- Cheshire K, Engleman H, Deary I, Shapiro C, Douglas NJ. Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch. Intern. Med.*, 1992; 152(3): 538-541.
- Chugh DK, Weaver TE, Dinges DF. Neurobehavioral consequences of arousals. *Sleep*, 1996; 19 (10 Suppl): 198-201.
- Cohen RA. *The neuropsychology of attention*. New York: Plenum Press, 1993.
- Collette F, Van der Linden M. Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2002; 26(2):105-25.
- Colt HG, Haas H, Rich GB. Hypoxemia vs sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest*, 1991; 100(6): 1542-8.
- Condos R, Norman RG, Krishnasamy I, Peduzzi N, Goldring RM, Rapoport DM. Flow limitation as a noninvasive assessment of residual upper-airway resistance during continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 150(2):475-80.
- Corsi-Cabrera M, Ramos J, Arce C, Guevara MA, Ponce-de León M, Lorenzo O. Changes in the waking EEG as a consequence of sleep and sleep deprivation. *Sleep*, 1992;15: 550-5.
- Cracowski C, Pépin JL, Wuyam B, Lévy P. Characterization of obstructive nonapneic respiratory events in moderate sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 164(6):944-8.
- Daniel RS. Alpha and theta EEG in vigilance. *Percept. Mot. Skills*, 1967; 25(3):697-703.
- Davis JN, Giron LT, Stanton E, Maury W. The effect of hypoxia on brain neurotransmitter system. *Adv. Neurol.*, 1979; 26: 219-223.
- D'Ambrosio C, Bowman T, Mohsenin V. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure—A Prospective Study. *Chest*, 1999; 115:123-129.
- Decary A, Rouleau I, Montplaisir J. Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery. *Sleep*, 2000; 23(3): 369-381.
- Deegan PC, McNicholas WT. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnea syndrome. *Eur. Respir. J.*, 1996; 9: 117-124.

- Dematteis M, Lévy P, Pépin JL. A simple procedure for measuring pharyngeal sensitivity: a contribution to the diagnosis of sleep apnoea. *Thorax.*, 2005; 60(5):418-26.
- Dement WC, Hall J, Walsh JK. Tiredness versus sleepiness : Semantics or a target for public education? *Sleep*, 2003; 26, 485-486.
- Desai AV, Marks GB, Jankelson D, Grunstein RR. Do sleep deprivation and time of day interact with mild obstructive sleep apnea to worsen performance and neurobehavioral function? *J. Clin. Sleep Med.*, 2006; 2:63-70.
- D'Esposito M, Detre JA, Alsop DC, Shin RK, Atlas S, Grossman M. The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 1995; 378(6554): 279-281.
- Dinges, DF, Kribbs NB. Performing while sleepy: effects of experimentally-induced sleepiness. In: T. H. Monk. (Ed.) *Sleep, Sleepiness and Performance*. John Wiley & Sons, Ltd., New York, 1991: 97-128.
- Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep*, 1997; 20(4): 267-267.
- Diomedì M, Placidi F, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neurology*, 1998; 51(4): 1051-6.
- Douglas N, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnea syndrome. *The Lancet*, 1994; 344 (8923): 653-655.
- Drummond SP, Brown GG, Salamat JS, Gillin JC. Increasing task difficulty facilitates the cerebral compensatory response to total sleep deprivation. *Sleep*, 2004; 27(3):445-451.
- Drummond SP, Brown GG. The effects of total sleep deprivation on cerebral responses to cognitive performance. *Neuropsychopharmacol.*, 2001; 25 (5 Suppl): 68-73.
- Drummond SP, Brown GG, Gillin JC, Stricker JL, Wong EC, Buxton RB. Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. *Nature*, 2000; 403: 655-657.
- Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin. Neurol.*, 2005; 25: 117-129.
- Engle RW, Tuholski SW, Laughlin JE, Conway AR. Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: a latent-variable approach. *J. Exp. Psychol. Gen.*, 1999; 128 (3): 309-31.
- Engle RW. What is the working memory capacity? In: *The nature of remembering: essays in honor of Robert G. Crowder*. Roediger HL, Nairne, JS, Neath, I, Suprenant, Aeds. Washington DS: American Psychological Association Press; 2001: 297-314.

- Engleman HM, Cheshire KE, Deary IJ, Douglas NJ. Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 1993; 48(9):911-4.
- Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep Apnea/Hypopnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 159(2):461-7.
- Engleman HM, Martin SE, Douglas NJ. Compliance with CPAP therapy in patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 1994; 49(3):263-6.
- Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 1997, 52(2):114-9.
- Engleman H., Joffe D. Neuropsychological function in obstructive sleep apnoea. *Sleep Med. Rev.*, 1999; 3(1): 59-78.
- Engleman HM, Kingshott RN, Martin SE, Douglas NJ. Cognitive function in the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep*, 2000; 23(4):102-108.
- Enright PL, Newman AZ, Wahl PW, Manolio TA, Haponik EF, Boyle PJR. Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5 201 older adults. *Sleep*, 1996; 19: 531-538.
- Eslinger PJ. (1996). Conceptualizing, Describing, and Measuring Components of Executive Function. In G. R. Lyon & N. A. Krasnegor (Eds.), *Attention, Memory, and Executive Function*. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing Co.
- Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M, Cappa SF. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain. Res. Bull.*, 2003; 61(1):87-92.
- Feuerstein C, Naegelé B, Pépin JL, Lévy P. Frontal lobe-related cognitive functions in patients with sleep apnea syndrome before and after treatment. *Acta Neurol. Belg.*, 1997; 97(2): 96-107.
- Fietze I, Quispe-Bravo S, Hänsch T, Röttig J, Baumann G, Witt C. Arousals and sleep stages in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: Changes under nCPAP treatment. *J Sleep Res.*, 1997; 6(2): 128-33.
- Fietze I, Warmuth R, Waschke K, Witt C, Baumann G. Differentiation of arousal in sleep before and after CPAP therapy in patients with pronounced sleep apnea syndrome. *Pneumol.*, 1995; 49(1): 121-6.
- Findley LJ, Fabrizio M, Thommi G, Suratt PM. Severity of sleep apnea and automobile crashes. *N. Engl. J. Med.*, 1989; 320: 868-869.
- Findley LJ, Barth JT, Powers DC, Wilhoit SC, Boyd DG and Suratt PM. Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest*, 1986; 90: 686-690.
- Findley LJ. Apnea duration and hypoxemia during REM sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, 1985; 87: 432-436.

- Findley L, Unverzagt M, Guchu R, Fabrizio M, Buckner J, Suratt P. Vigilance and automobile accidents in patients with sleep apnea or narcolepsy. *Chest*, 1995; 108(3), 619-624.
- Frey JG. OSAS and driving capacity. *Rev. Med. Suisse*, 2005; 1(23):1561-2, 1564.
- Furey ML, Pietrini P, Alexander GE, Schapiro MB, Horwitz B, Cholinergic enhancement improves performance on working memory by modulating the functional activity in distinct brain regions: a positron emission tomography regional cerebral blood flow study in healthy humans, *Brain Res. Bull.*, 2000; 51 (3): 213–218.
- Fuster JM, Alexander GE. Neuron activity related to short-term memory. *Science*, 1971; 173(3997): 652-654.
- Fuster JM. Executive frontal functions. *Exp Brain Res*. 2000; 133(1):66-70.
- García-Río F, Pino JM, Ramirez T, Alvaro D, Alonso A, Villasante C, Villamor J. Inspiratory neural drive response to hypoxia adequately estimates peripheral chemosensitivity in OSAHS patients. *Eur. Respir. J.*, 2002; 20(3): 724-32.
- Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Research*, 1965; 2, 167-186.
- Garavan H, Kelley D, Rosen A, Rao SM, Stein EA. Practice-related functional activation changes in a working memory task. *Microsc. Res. Tech.*, 2000; 51(1): 54-63.
- George CF, Boudreau AC, Smiley A. Simulated driving performance in patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 1996; 154, 175-181.
- George CF, Boudreau AC, Smiley A. Effects of nasal CPAP on simulated driving performance in patients with obstructive sleep apnea. *Thorax*, 1997; 52: 648-653.
- Gibson GE, Pulsinelli W, Blass JP, Duffy TE. Brain dysfunction in mild to moderate hypoxia, *Am. J. Med.*, 1981; 70 (6): 1247–1254.
- Gibson GJ. Obstructive sleep apnoea syndrome: underestimated and undertreated. *Br Med Bull*. 2005; 72: 49-65.
- Gillberg M, Akerstedt T. Sleep loss and performance: no "safe" duration of a monotonous task. *Physiol. Behav.*, 1998; 64(5):599-604.
- Gillberg M, Kecklund G, Akerstedt T. Sleepiness and performance of professional drivers in a truck simulator - comparisons between day and night driving. *J. Sleep Res.*, 1996; 5(1): 12-15.
- Gillberg M, Kecklund G, Akerstedt T. Relations between performance and subjective ratings of sleepiness during a night awake. *Sleep*, 1994; 17(3): 236-241.
- Gleeson K, Zvillich CW, White DP. Chemosensitivity and the ventilatory response to airflow obstruction during sleep. *J. Appl. Physiol.*, 1989; 67(4):1630-7.
- Goldberg E, Bilder RM, Hughes JE, Antin SP, Mattis S. A reticulo-frontal disconnection syndrome. *Cortex*, 1989; 25(4): 687-695.

- Götz ME, König G, Riederer P, Youdim MB. Oxidative stress: free radical production in neural degeneration. *Pharmacol. Ther.*, 1994; 63(1):37-122.
- Gray, P. (2002). *Psychology* (4th ed.). New York: Worth Publishers.
- Greenberg GD, Watson RK, Deptula D. Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. *Sleep*, 1987; 10(3): 254-62.
- Gugger M, Molloy J, Gould GA, Whyte KF, Raab GM, Shapiro CM, Douglas NJ. Ventilatory and arousal responses to added inspiratory resistance during sleep. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989; 140(5): 1301-7.
- Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnea syndrome. *Lancet*, 1984; 1:126-131.
- Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome. A review. *Psychiatr. Clin. North Am.*, 1987; 10(4):607-21.
- Guilleminault C, Robinson A. Sleep-disordered breathing and hypertension. Past lessons, future directions. *Sleep*, 1997; 20: 806-811.
- Guilleminault C, Stoohs R, Partinen M, Kryger M. Mortality and morbidity of obstructive sleep apnea syndrome. In: *Sleep and breathing, lung biology in health and disease*. Saunders N. A., Sullivan C. E. (Eds) 2nd ed, Marcel Dekker, New York, 1994; 71: 557-574.
- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu. Rev. Med.*, 1976; 27: 465-484.
- Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: *Principles and practice of sleep medicine*. Kryger M. H., Roth T., Dement W. C. (Eds), Saunders W. B. Company, Philadelphia, 1994; 667-677.
- Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA, Hayes B, Dement WC, Nino-Murcia G. Determinants of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest*, 1988; 24: 32-37.
- Guilleminault C, Philip P. Tiredness and somnolence despite initial treatment of obstructive sleep apnea syndrome (what to do when an OSAS patient stays hypersomnolent despite treatment). *Sleep*, 1996; 19(9):S117-22.
- Hack M, Davies RJ, Mullins R, Choi SJ, Ramdassingh-Dow S, Jenkinson C, Stradling JR. Randomised prospective parallel trial of therapeutic versus subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure on simulated steering performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 2000; 55(3): 224-31.
- Hakkanen H, Summala H, Partinen M, Tiihonen M, Silvo J. Blink duration as an indicator of driver sleepiness in professional bus drivers. *Sleep*, 1999; 22(6): 798-802.
- Härmä M, Suvanto S, Popkin S, Pulli K, Mulder M, Hirvonen K. A dose-response study of total sleep time and the ability to maintain wakefulness. *J. Sleep Res.*, 1998; 7(3):167-74.

- Hamann S. Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. *Trends in Cogn. Sc.*, 2001; 5(9): 394-400.
- Harrison Y, Horne JA. One Night of Sleep Loss Impairs Innovative Thinking and Flexible Decision Making. *Organ. Behav. Hum. Decis. Process.*, 1999; 78(2):128-145.
- Harrison Y, Horne JA. Sleep loss impairs short and novel language tasks having a prefrontal focus. *J Sleep Res.*, 1998; 7(2): 95-100.
- Harrison Y, Horne JA. The impact of sleep deprivation on decision making: a review. *J. Exp. Psychol. Appl.*, 2000; 6(3): 236-249.
- Hasselmo ME. Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends in Cogn. Sc.*, 1999; 3(9): 351-359.
- Hausser-Hauw C, Rakotonanahary D, Fleury B. Obstructive-sleep apnea syndrome: brain oxygenation measured with near-infrared spectroscopy. Preliminary results. *Neurophysiol. Clin.*, 2000; 30(2):113-118.
- Hedner JA, Wilcox I, Laks L, Grunstein RR, Sullivan CE. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992; 146(5 Pt 1):1240-5.
- Heinzer R, Gaudreau H, Décary A, Sforza E, Petit D, Morisson F, Montplaisir J. Slow-Wave Activity in Sleep Apnea Patients Before and After Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *Chest*, 2001; 119: 1807-13.
- Hellström G, Magnusson GI, Wahlgren NG, Gordon A, Sylven C, Saltin B. Physical exercise may impair cerebral perfusion in patients with heart failure. *Cardiol. Elderly.*, 1996; 4: 191-194.
- Herscovitch J, Stuss D, Broughton R. Changes in cognitive processing following short-term cumulative partial sleep deprivation and recovery oversleeping. *J. Clin. Neuropsychol.*, 1980; 2: 301-319.
- Higuchi S, Liu Y, Yuasa T, Maeda A, Motohashi Y. Diurnal variation in alpha power density and subjective sleepiness while performing repeated vigilance tasks. *Clin. Neurophysiol.*, 2001;112: 997-1000.
- Hirshkowitz M, Moore C, Minhoto G. The Basics of Sleep. In M. Pressman & W. Orr (Eds.), *Understanding Sleep: The Evaluation and Treatment of Sleep Disorders*. Washington, DC: American Psychological Association, 1997.
- Hlavac MC, Catcheside PG, McDonald R, Eckert DJ, Windler S, McEvoy RD. Hypoxia impairs the arousal response to external resistive loading and airway occlusion during sleep. *Sleep*, 2006; 29: 624-31.
- Hobson JA. (1989) *Sleep*. New York: WH Freeman.
- Horne JA, Pettit AN. High incentive effects on vigilance performance during 72 hours total sleep deprivation. *Acta Psychol.*, 1985; 58: 123-139.

- Horne JA. Human sleep, sleep loss and behaviour. Implications for the prefrontal cortex and psychiatric disorder. *Br. J. Psychiatry*, 1993; 162: 413-419.
- Horne JA. Sleep loss and "divergent" thinking ability. *Sleep*, 1988; 11(6): 528-536.
- Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Bruman ED, Longmore DB, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnea and weight matched controls. *Eur. Respir. J.*, 1989; 2: 613-622.
- Horner RL, Innes JA, Murphy K, Guz A. Evidence for reflex upper airway dilator muscle activation by sudden negative airway pressure in man. *J. Physiol.*, 1991; 436: 15-29.
- Horstmann S, Hess CW, Bassetti C, Gugger M, Mathis J. Sleepiness-related accidents in sleep apnea patients. *Sleep*, 2000; 23(3):383-9.
- Hudgel DW, Harasick T. Fluctuation in timing of upper airway and chest wall inspiratory muscle activity in obstructive sleep apnea. *J. Appl. Physiol.*, 1990; 69: 443-450.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr, and Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Specifications*, 1st ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- Incalzi RA, Gemma A, Marra C, Muzzolon R, Capparella O, Carbonin P. Chronic obstructive pulmonary disease. An original model of cognitive decline. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993; 148(2): 418-424.
- Jansma JM, Ramsey NF, Slagter HA, Kahn RS. Functional anatomical correlates of controlled and automatic processing. *J. Cogn. Neurosci.*, 2001; 13(6): 730-743.
- Jenkinson C, Davies RJO, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet*, 1999; 353(9170): 2100-2105.
- Jensen O, Lisman JE. An oscillatory short-term memory buffer model can account for data on the Sternberg task. *J. Neurosci.*, 1998; 18(24): 10688-10699.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 1991; 14: 540-545.
- Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*, 1993; 103(1):30-6.
- Jordan AS, White DP. Pharyngeal motor control and the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2008; 160(1):1-7.
- Kaida K, Akerstedt T, Kecklund G, Nilsson JP, Axelsson J. The effects of asking for verbal ratings of sleepiness on sleepiness and its masking effects on performance. *Clin Neurophysiol.*, 2007; 118(6):1324-31.

- Kauffmann F., Annesi I., Neukirch F., Oryszczyn M. P., Alperovitch A. The relation between snoring and smoking, body mass index, age, alcohol consumption and respiratory symptoms. *Eur. Respir. J.*, 1989; 2: 599-603.
- Kelly DA, Claypoole KH, Coppel DB. Sleep apnea syndrome: Symptomatology, associated features, and neurocognitive correlates. *Neuropsychol. Rev.*, 1990; 1(4): 323-342.
- Kimoff RJ, Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Champagne V, Mayer P, Phillipson EA. Ventilatory and arousal responses to hypoxemia and hypercapnia in a canine model of obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 156: 886-94.
- Kimoff RJ, Cheong TH, Olha AE, et al. Mechanisms of apnea termination in obstructive sleep apnea. Role of chemoreceptor and mechanoreceptor stimuli. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1994; 149: 707-714.
- Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V, Ofiara L, Gendron D. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 164(2):250-5.
- Kingshott RN, Sime PJ, Engleman HM, Douglas NJ. Self assessment of daytime sleepiness: patient versus partner. *Thorax*, 1995; 50(9): 994-995.
- Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res. Rev.*, 1999; 29(2-3):169-95.
- Klimesch W, Hanslmayr S, Sauseng P, Gruber WR, Doppelmayr M. P1 and traveling alpha waves: evidence for evoked oscillations. *J. Neurophysiol.*, 2007; 97(2):1311-8.
- Klimesch W, Doppelmayr M, Hanslmayr S. Upper alpha ERD and absolute power: their meaning for memory performance. *Prog Brain Res.*, 2006; 159:151-65.
- Koechlin E, Basso G, Pietrini P, Panzer S, Grafman J. The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature*, 1999; 399 (6732): 148-51.
- Kotterba S, Rasche K, Widdig W, Blombach S, Duchna K, Duchna HW, Schultze-Werninghaus G, Malin JP. Vigilance and neuropsychological capacity in obstructive sleep apnea syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Somnology*, 1998; 2(3): 117-122.
- Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, Redline S, Henry JN, Getsy JE, Dinges DF. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993; 147(4):887-95.
- Krieger J, Imbs JL, Schmidt M, Kurtz D. Renal function in patients with obstructive sleep apnea. Effects of nasal continuous airway pressure. *Arch. Int. Med.*, 1988; 148: 1337-1340.
- Krieger J, Kurtz D. Sleep apneas in normal older subjects do not worsen their long term morbidity and mortality. *Sleep Res.*, 1987; 16: 374.
- Krieger J, Kurtz D, Petiau C, Sforza E, Trautmann D. Long-term compliance with CPAP therapy in obstructive sleep apnea patients and in snorers. *Sleep*, 1996; 19(9):S136-43.

- Krieger J, Meslier N, Lebrun T, Levy P, Philip-Joet F, Saily JC, Racineux JL. Accidents in obstructive sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure. A prospective study. *Chest*, 1997; 112: 1561-1566.
- Krieger J. Les syndromes d'apnées du sommeil. Dans: *Le sommeil normal et pathologique. Troubles du sommeil et de l'éveil*. Billiard M. (Ed), Masson, Paris, 2ème édition, 1998 ; 417-442.
- Lavie P. Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population: a significant relationship with excessive daytime sleepiness. *Sleep*, 1983; 6(4):312-8.
- Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome – an oxidative stress disorder. *Sleep Med. Rev.*, 2003; 7(1): 35-51.
- Lavie P, Herer P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, Rubin AHR. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep*, 1995; 18: 149-157.
- Lavie P. Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome. *Sleep Med. Rev.*, 2008; 12(1):5-17.
- Lee MA, Kleitman N. Attempts to demonstrate functional changes in nervous system during experimental insomnia. *Am. J. Physiol.*, 1993; 67: 141-152.
- Lehto J. Are executive function tests dependent on working memory capacity? *Q. J. Exp. Psychol.*, 1996; 49(1): 29-50.
- Leibowitz G, Shapiro MS, Salameh M, Glaser B. Improvement of sleep apnoea due to acromegaly during short-term treatment with octreotide. *J. Intern. Med.*, 1994; 236: 231-235.
- Lévy P, Pépin JL. Sleep fragmentation: clinical usefulness of autonomic markers. *Sleep med.*, 2003; 4(6): 489-491.
- Lévy P. Pépin JL, Dematteis M. Syndrome d'apnées du sommeil : impact du traitement. Flammarion Médecine- Sciences, 2002.
- Lezak MD. *Neuropsychological assessment* (ed.) 1995 - Oxford University Press, New York.
- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th ed.). New York: Oxford University Press.
- Lindberg E, Janson C, Svardsudd K, Gislason T, Hetta J, Boman G. Increased mortality among sleepy snorers: a prospective population based study. *Thorax*, 1998; 53: 631–637.
- Lindberg E, Janson C, Svärdsudd K, Gislason T, Hetta J, Boman G. Increased mortality among sleepy snorers: a prospective population based study. *Thorax*, 1998; 53: 631-637.
- Lindsley DB. Activation, Arousal, Alertness and Attention. In: *Encyclopedia of Neuroscience*. Vol 1, 3-6. Eds G. Adelman, Boston, Birkhäuser.

- Littell RC, Milliken GA, Stroup WW, Wolfinger RD, Schabenberger O. SAS for Mixed Models, 2nd edition, SAS Publishing, 2006.
- Logan AC, Wong C. Chronic fatigue syndrome: oxidative stress and dietary modifications. *Altern. Med. Rev.*, 2001; 6(5): 450-459.
- Lojander J, Kajaste S, Maasilta P, Partinen M. Cognitive function and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *J. Sleep Res.*, 1999; 8: 71-76.
- Loredo JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous airway pressure vs placebo on sleep quality in obstructive sleep apnea. *Chest*, 1999; 116: 1545-1549.
- Lorenzo I, Ramos J, Arce C, Guevara MA and Corsi-Cabrera M. Effect of Total Sleep Deprivation on Reaction Time and Waking EEG Activity in Man. *Sleep*, 1995; 18(5):346-354.
- Lumley M, Roehrs T, Zorick F, Lamphere J, Roth T. The alerting effects of naps in sleep-deprived subjects. *Psychophysiol.*, 1986; 23(4), 403-408.
- Lyberg T, Krogstad O, Djupesland G. Cephalometric analysis in patients with obstructive sleep apnea syndrome: I. Skeletal morphology. *J. Laryngol. Otol.*, 1989; 103: 287-292.
- MacCarthy ME, Waters WF. Decreased attentional responsivity during sleep deprivation: Orienting response latency, amplitude, and habituation. *Sleep*, 1997; 20(2): 115-123.
- McArdle N, Devereux G, Heidarnjad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 159(4 Pt 1):1108-14.
- McNamara MC, Lawson EE. Biogenic amine turnover in newborn and adult rabbit brainstem nuclei after pargyline administration. *Respir. Physiol.*, 1984; 58(3):313-21.
- Macey PM, Henderson LA, Macey KE, Alger JR, Frysinger RC, Woo MA, Harper RK, Yan-Go FL, Harper RM. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002; 166(10):1382-1387.
- Malhotra A, Pillar G, Fogel RB, Edwards JK, Ayas N, Akahoshi T, Hess D, White DP. Pharyngeal pressure and flow effects on genioglossus activation in normal subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002; 165(1):71-7.
- Mancia G. Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 328: 347-349.
- Maquet P. The Role of Sleep in Learning and Memory. *Science*, 2001; 294(5544): 1048-1052.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365(9464):1046-53.
- Marklund M, Franklin KA, Sahlin C, Lundgren R. The effect of a mandibular advancement device on apneas and sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, 1998; 113: 707-713.

- Markowitz, K., & Jensen, E (1999). *The Great Memory Book*. San Diego, C.A.: The Brain Store, Inc.
- Martin SE, Engleman HM, Deary IJ, Douglas NJ. The effect of sleep fragmentation on daytime function. *Am J Respir Crit Care Med.*, 1996; 153(4 Pt 1): 1328-32.
- Martin SE, Engleman HM, Kingshott RN, Douglas NJ. Microarousals in patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *J. Sleep Res.*, 1997a; 6(4): 276-80.
- Martin, SE, Wraith PK, Deary IJ, Douglas NJ. The effect on non-visible sleep fragmentation on daytime function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997b; 155:1596-1601.
- Matousek M, Petersen I. Automatic measurement of the vigilance level and its possible application in psychopharmacology. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol.*, 1979; 12(2):148-54.
- Mayer P, Pépin JL, Bettega G, Veale D, Ferretti G, Deschaux C, Lévy P. Relationship between body mass index, age and upper airway measurements in snorers and sleep apnoea patients. *Eur. Respir. J.*, 1996; 9(9):1801-9.
- Mazoyer B, Zago L, Mellet E, Bricogne S, Etard O, Houdé O, Crivello F, Joliot M, Petit L, Tzourio-Mazoyer N. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res. Bull.*, 2001; 54(3):287-98.
- Mazza S, Pépin JL, Naegelé B, Plante J, Deschaux C, Lévy P. Most obstructive sleep apnoea patients exhibit vigilance and attention deficits on an extended battery of tests. *Eur. Respir. J.*, 2005 ; 25(1):75-80.
- Mazza S, Pépin JL, Naegelé B, Rauch E, Deschaux C, Ficheux P, Lévy P. Driving ability in sleep apnoea patients before and after CPAP treatment: evaluation on a road safety platform. *Eur. Respir. J.*, 2006; 28(5):1020-8.
- McCarthy ME, Waters WF. Decreased attentional responsivity during sleep deprivation : Orienting response latency, amplitude, and habituation. *Sleep*, 1997; 20(2): 115-123.
- McNicholas WT, Tarlo S, Cole P, Zamel N, Rutherford R, Griffin D, Phillipson EA. Obstructive sleep apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982; 126: 625-628.
- McNicholas WT. Follow-up and outcomes of nasal CPAP therapy in patients with sleep apnea syndrome. *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 2001; 56(6):535-9.
- McNicholas WT, Bonsignore MR; Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur. Respir. J.*, 2007; 29(1):156-78.
- Mendelson, WB. *Human Sleep: Research and Clinical Care*. New York: Plenum Medical Book Company, 1987.

- Meurice JC, Dore P, Paquereau J, Neau JP, Ingrand P, Chavagnat JJ, Patte F. Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome. *Chest*, 1994; 105(2):429-33.
- Meurice JC, Paquereau J, Neau JP, Caron F, Dore P, Ingrand P, Patte F. Long-term evolution of daytime somnolence in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome treated by continuous positive airway pressure. *Sleep*, 1997; 20: 1162-66.
- Meyer JS, Hayman LA, Yamamoto M, Sakai F, Nakajima S. Local cerebral blood flow measured by CT after stable xenon inhalation. *Am. J. Roentgenol.*, 1980; 135(2): 239-251.
- Meyer JS, Ishikawa Y, Hata T, Karacan I. Cerebral blood flow in normal and abnormal sleep and dreaming. *Brain Cogn.*, 1987; 6(3): 266-294.
- Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensation mechanism). *J. Clin. Invest.*, 1992; 89: 1571-1579.
- Miyamoto M, Miyamoto T, Iwata K, Hirata K. Diurnal variation in daytime sleepiness of patients with sleep apnea syndrome. *Psych. and Clin. Neurosc.*, 2002; 56: 319-320.
- Monk TH. A visual analogue scale technique to measure global vigor and affect. *Psychiatry Res.*, 1989; 27(1): 89-99.
- Monk TH, Buysse DJ, Reynolds III CF, Berga SL, Jarrett DB, Begley AE, Kupfer DJ. Circadian rhythms in human performance and mood under constant conditions. *J. Sleep Res.*, 1997; 6: 9-18.
- Monk TH, Carrier J. Speed of mental processing in the middle of the night. *Sleep*, 1997; 20(6):399-401.
- Montplaisir J, Bédard MA, Richer F, Rouleau I. Neurobehavioral manifestations in obstructive sleep apnea syndrome before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep*, 1992; 15(6): 17-19.
- Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, Farré R, Vilagut G, Navajas D, Badia JR, Carrasco E, De Pablo J, Ballester E. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 164(4):608-13.
- Montserrat JM, Kosmas EN, Cosio MG, Kimoff RJ. Mechanisms of apnea lengthening across the night in obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996; 154: 993-995.
- Morisson F, Lavigne G, Petit D, Nielsen T, Malo J, Montplaisir J. Spectral analysis of wakefulness and REM sleep EEG in patients with sleep apnea syndrome. *Eur. Respir. J.*, 1998; 11: 1135-1140.
- Morisson F, Decary A, Petit D, Lavigne G, Malo J, Montplaisir J. Daytime sleepiness and EEG spectral analysis in apneic patients before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest*, 2001; 119: 45-52.

- Morris N, Jones DM. Memory updating in working memory: the role of the central executive. *Br. J. Psychol.*, 1990; 81(2): 111-121.
- Morris RG, Kopelman MD. The memory deficits in Alzheimer-type dementia: a review. *Q J Exp. Psychol. A.*, 1986; 38(4):575-602.
- Mu Q et al. Decreased brain activation during a working memory task at rested baseline is associated with vulnerability to sleep deprivation. *Sleep*, 2005; 28:433-46.
- Naegelé B, Launois SH, Mazza S, Feuerstein C, Pépin JL, Lévy P. Which memory processes are affected in patients with obstructive sleep apnea? An evaluation of 3 types of memory. *Sleep*, 2006; 29(4):533-44.
- Naegelé B, Thouvard V, Pépin JL, Lévy P, Bonnet C, Perret JE, Pellat J, Feuerstein C. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep*, 1995; 18(1): 43-52.
- Naegelé B, Pepin JL, Levy P, Bonnet C, Pellat J, Feuerstein C. Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment. *Sleep*, 1998; 21(4):392-7.
- Nairne JS. (1996). Short-term/Working Memory. In E. L. Bjork & R. A. Bjork (Eds.), *Memory*. San Diego: Academic Press.
- Naismith S, et al. Neurobehavioral functioning in obstructive sleep apnea: differential effects of sleep quality, hypoxemia and subjective sleepiness. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 2004; 26:43-54.
- Nilsson T, Nelson TM, Carlson D. Development of fatigue symptoms during simulated driving. *Accid. Analys. & Prev.*, 1997; 29(4): 479-488.
- Norman, D. A., Shallice, T. Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. In: R. J. Davidson, G. E. Schwartz, D. Shapiro (Eds.) *Consciousness and self-regulation*, vol.4. Plenum Press, New York, 1986.
- O'Donoghue FJ, Briellmann RS, Rochford PD, Abbott DF, Pell GS, Chan CH, Tarquinio N, Jackson GD, Pierce RJ. Cerebral structural changes in severe obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005; 171(10):1185-90.
- Oken BS, Salinsky M. Alertness and attention: basic science and electrophysiologic correlates. *J Clin Neurophysiol.*, 1992; 9(4):480-94.
- Oken BS, Salinsky MC, Elsas SM. Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement. *Clin Neurophysiol.*, 2006; 117(9):1885-901.
- Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am. J. Med.*, 2005; 118: 948-56.
- Orr WC, Martin RJ, Imes NK, Rogers RM, Stahl ML. Hypersomnolent patients with upper airway obstruction during sleep. *Chest*, 1979; 75: 418-422.

- Orr W. Obstructive Sleep Apnea: Natural History and Varieties of the Clinical Presentation. In M. Pressman & W. Orr (Eds.), *Understanding Sleep: The Evaluation and Treatment of Sleep Disorders*. Washington, D.C.: American Psychological Association, 1997.
- Owen AM. The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: the contribution of functional neuroimaging. *Exp. Brain Res.*, 2000; 133(1):33-43.
- Pack AI. Advances in sleep-disordered breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006; 173(1):7-15.
- Papagno C, Lucchelli F, Muggia S, Rizzo S. Idiom comprehension in Alzheimer's disease: the role of the central executive. *Brain*, 2003; 126(11):2419-30.
- Parrino L, Thomas RJ, Smerieri A, Spaggiari MC, Del Felice A, Terzano MG. Reorganization of sleep patterns in severe OSAHS under prolonged CPAP treatment. *Clin. Neurophysiol.*, 2005; 116: 2228-39.
- Partinen M, Guilleminault C, Quera-Salva MA, Jamieson A. Obstructive sleep apnea and cephalometric roentgenograms: the role of anatomic upper airway abnormalities in the definition of abnormal breathing during sleep. *Chest*, 1988; 93: 1199–1205.
- Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Chest*, 1988; 94: 1200-1204.
- Partinen M, Telakivi T. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 1992; 15: 1-4.
- Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *J. Appl. Physiol.*, 2007; 102(2):547-56.
- Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RSJ. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 1993; 362: 342-345.
- Peigneux P, Laureys S, Delbeuck X, Maquet P. Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport*, 2001; 12(18): 111-124.
- Pépin JL, Krieger J, Rodenstein D, Cornette A, Sforza E, Delguste P, Deschaux C, Grillier V, Lévy P. Effective Compliance during the First 3 Months of Continuous Positive Airway Pressure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 160 (4): 1124-1129
- Pépin JL, Leger P, Veale D, Langevin B, Robert D, Lévy P. Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest*, 1995; 107(2): 375-81.
- Pépin JL, Veale D, Mayer P, Bettega G, Wuyam B, Lévy P. Critical analysis of the results of surgery in the treatment of snoring, upper airway resistance syndrome (UARS), and obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep*, 1996; 19(9 Suppl):S90-100.
- Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 1999; 122 (Pt 3):383-404.

- Peterson LR, Peterson MJ. Short-term retention of individual verbal items. *J Exp Psychol.*, 1959; 58:193-8.
- Petiau C, Delanoe C, Hecht MT, Chamouard V, Krieger J. Somnolence et syndrome d'apnées du sommeil. Analyse de 188 questionnaires (102 malades et 86 témoins). *Neurophysiol. Clin.*, 1993; 23(1): 77-85.
- Petiau C, Harrison Y, Delfiore G, Gedueldre C, Luxen A, Franck G, Horne JA, Maquet P. Modification of fronto-temporal connectivity during a verb generation task after a 30 hour total sleep deprivation. A PET study. *J. Sleep Res.*, 1998; 7 (Suppl. 2): 208.
- Philip P, Stoohas R, Guilleminault C. Sleep fragmentation, daytime sleepiness and cognitive function. *Sleep Res.*, 1992; 1(suppl): 179.
- Phillipson EA. Sleep apnea - a major public health problem. *N Engl J Med.*, 1993; 328(17):1271-3.
- Pichot P, Brun JP. Brief self-evaluation questionnaire for depressive, asthenic and anxious dimensions. *Ann. Med. Psychol.*, 1984; 142: 862-865.
- Pilcher JJ, Huffcutt AI. Effects of sleep deprivation on performance: A meta-analysis. *Sleep*, 1996; 19(4): 318-326.
- Pillar G, Lavie P. Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995; 151: 688-691.
- Placidi F, Diomedi M, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. Impairment of daytime cerebrovascular reactivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *J. Sleep Res.*, 1998; 7(4): 288-292.
- Poceta JS, Jeong DU, Ho SL, Limms RM, Mitler MM. Hypoxemia as a determinant of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Sleep Res.*, 1990; 19:269
- Poceta, JS, Timms, RM, Jeong DU, Ho SL, Erman MK, Mitler MM. Maintenance of wakefulness test in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 1992; 101(4): 893-897.
- Posner MI. *Chronometric explanations of mind 1978*. Hillsdale, NJ: Mawrence Erlbaum Associates
- Posner MI. Attention: the mechanisms of consciousness. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 1994; 91(16):7398-403.
- Punjabi NM, Newman AB, Young TB, Resnick HE, Sanders MH. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008; 177(10):1150-5.
- Punjabi NM, O'hearn DJ, Neubauer DN, Nieto FJ, Schwartz AR, Smith PL, Bandeen-Roche K. Modeling hypersomnolence in sleep-disordered breathing. A novel approach using survival analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 159(6):1703-9.

- Quan SF, Wright R, Baldwin CM, Kaemingk KL, Goodwin JL, Kuo TF, Kaszniak A, Boland LL, Caccappolo E, Bootzin RR. Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. *Sleep Med.*, 2006; 7: 498-507.
- Rauchs G, Desgranges B, Foret J, Eustache F. The relationships between memory systems and sleep stages. *J. Sleep Res.*, 2005; 14(2):123-140.
- Rauscher H, Popp W, Wanke T, Zwick H. Acceptance of CPAP therapy for sleep apnea. *Chest*, 1991; 100(4):1019-23.
- Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects UCLA, Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute; 1968.
- Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J. Appl. Physiol.*, 1978; 44: 931-938.
- Reyner LA, Horne JA. Suppression of sleepiness in drivers: combination of caffeine with a short nap. *Psychophysiol.*, 1997; 34(6): 721-5.
- Richman RM, Elliott LM, Burns CM, Bearpark HM, Steinbeck KS, Caterson ID. The prevalence of obstructive sleep apnoea in an obese female population. *Intern. J. Obes.*, 1994; 18, 173-177.
- Risser MR, Ware JC, Freeman FG. Driving simulation with EEG monitoring in normal and obstructive sleep apnea patients. *Sleep*, 2000; 23(3):393-8.
- Roehrs T, Zorick F, Wittig R, Conway W, Roth T. Predictors of objective level of daytime sleepiness in patients with sleep-related breathing disorders. *Chest*, 1989; 95:1202-1206.
- Rogers NL, Kennaway DJ, Dawson D. Neurobehavioural performance effects of daytime melatonin and temazepam administration. *J. Sleep Res.*, 2003; 12(3):207-12.
- Roth B. The clinical and theoretical importance of EEG rhythms corresponding to states of lowered vigilance. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1961;13:395-9.
- Roth T, Hartse KM, Zorick F, Conway W. Multiple naps and the evaluation of daytime sleepiness in patients with upper airway sleep apnea. *Sleep*, 1980; 3(3-4): 425-439.
- Russo M, Thorne D, Thomas M, Sing H, Balkin T, Wesensten N, et al. Sleep deprivation induced Balint's syndrome (peripheral visual field neglect): A hypothesis for explaining driver simulator accidents in awake but sleepy drivers. *Sleep*, 1999; 22: 327-328.
- Rypma B, Berger JS, D'Esposito M. The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. *J. Cogn. Neurosci.*, 2002; 14(5): 721-731.
- Rypma B, D'Esposito M. The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: effects of memory load and individual differences. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 1999; 96 (11): 6558-63.

- Sagaspe P, Charles A, Taillard J, Bioulac B, Philip P. Inhibition et mémoire de travail : effet d'une privation aiguë de sommeil sur une tâche de génération aléatoire. *Can. J. Exp. Psychol.*, 2003; 57:4, 273.
- Sangal RB, Thomas L and Mitler MM. Disorders of excessive sleepiness. Treatment improves ability to stay awake but does not reduce sleepiness. *Chest*, 1992; 102: 699-703.
- Santamaria J, Iranzo A, Ma Montserrat J, de Pablo J. Persistent sleepiness in CPAP treated obstructive sleep apnea patients: evaluation and treatment. *Sleep Med. Rev.*, 2007; 11(3):195-207.
- Saskin P. Obstructive Sleep Apnea: Treatment Options, Efficiency, and Effects. In M. Pressman & W. Orr (Eds.), *Understanding Sleep: The Evaluation and Treatment of Sleep Disorders*. Washington, D.C.: American Psychological Association, 1997.
- Sauter C, Asenbaum S, Popovic R, Bauer H, Lamm C, Klösch G, Zeitlhofer J. Excessive daytime sleepiness in patients suffering from different levels of obstructive sleep apnea syndrome. *J. Sleep Res.*, 2000; 9: 293-301.
- Schneider C, Fulda S, Schulz H. Daytime variation in performance and tiredness/sleepiness ratings in patients with insomnia, narcolepsy, sleep apnea and normal controls. *J. Sleep Res.*, 2004; 13: 373-383.
- Schwartz AR, Schubert N, Rothman W, Godley F, Marsh B, Eisele D, Nadeau J, Permutt L, Gleadhill I, Smith PL. Effect of uvulopalatopharyngoplasty on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992; 145(3):527-32.
- Sériès F, Cormier Y, La Forge J. Influence of apnea type and sleep stage on nocturnal postapneic desaturation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 1522-26
- Sériès F, Simoneau JA, St Pierre S, Marc I. Genioglossus and musculus uvulae muscle characteristics in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996; 153: 1870-1874.
- Sériès F. Pathogénie du syndrome des apnées-hypopnées du sommeil. Dans: *Syndrome d'apnées obstructives du sommeil*. Weitzenblum E., Racineux J.-L. (Eds), Masson, Paris, 1999 ; 28-43.
- Sériès F. Physiopathologie des anomalies respiratoires obstructives du sommeil. *Rev. Mal. Respir.*, 1999; 16: 39-49.
- Sforza E, Bacon W, Weiss T, Thibault A, Petiau C, Krieger J. Upper airway collapsibility and cephalometric variables in patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000a; 161(2 Pt 1):347-52.
- Sforza E, Jouny C, Ibanez V. Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clin. Neurophysiol.*, 2000b; 111(9): 1611-1619.
- Sforza E, Krieger J, Petiau C. Nocturnal evolution of respiratory effort in obstructive sleep apnoea syndrome: influence on arousal threshold. *Eur. Respir. J.*, 1998; 12: 1257-1263.

- Sforza E, Lugaresi E. Daytime sleepiness and nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea syndrome patients: effects of chronic treatment and 1-night therapy withdrawal. *Sleep*, 1995; 18: 195-201.
- Sforza E, Petiau C, Weiss T, Thibault A, Krieger J. Pharyngeal critical pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Clinical implications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 159(1):149-57.
- Sforza E, Grandin S, Jouny C, Rochat T, Ibanez V. Is waking electroencephalographic activity a predictor of daytime sleepiness in sleep-related breathing disorders? *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 645-652.
- Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 1982; 298(1089):199-209.
- Shallice T. *From Neuropsychology to Mental Structure*. Cambridge University Press, 1988.
- Shallice T., Burgess P. Supervisory control of action and thought selection In: *Attention Selection, Awareness, and Control: a Tribute to Donald Broadbent*. Baddeley AD, Broadbent DE, Weiskrantz L. Oxford University Press 1993.
- Shallice T, Vallar G. in *Neuropsychological Impairments of Short-term Memory* (eds Shallice, T. & Vallar, G.) 11–53 (Cambridge Univ. Press, New York. 1990).
- Sherwood, L. (1997). *Human Physiology: From Cells to Systems*. Belmont, CA: Wadsworth Publishing Company.
- Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*, 1999; 22: 667-689.
- Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 1999; 283(5408): 1657-1661.
- Smith C. Sleep states and memory processes. *Behav. Brain Res.*, 1995; 69(1-2):137-45.
- Smith C. Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Med. Rev.*, 2001; 5(6):491-506.
- Société Pneumologique de Langue française. Evaluation clinique et économique de la chirurgie du syndrome d'apnées du sommeil. *Rev. Mal. Respir.*, 2000; 17: 2S8-2S30.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanism in obstructive sleep apnea. *J. Clin. Invest.*, 1995; 96: 1897-1904.
- Stampi C, Stone P, Michimori A. The alpha attenuation test: a new quantitative method for assessing sleepiness and its relationship to the MSLT. *Sleep Res.*, 1993; 22: 115.
- Steitberg B, Rohmel J, Hermann WM, Kubicki S. COMSTAT rule for vigilance classification based on spontaneous EEG activity. *Neuropsychol.*, 1987; 17: 105-117.

- Stepanski EJ. Controversies in the measurement of daytime sleepiness. *Sleep Med. Rev.*, 2002; 6(2):79-81.
- Steriade M, Gloor P, Llinás RR, Lopes de Silva FH, Mesulam MM. Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1990; 76(6):481-508.
- Sternberg S. High-speed scanning in human memory. *Science*, 1966; 153(736): 652-654.
- Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 2005; 437: 1272-1278.
- Stradling JR, Smith D, Crosby J. Post-CPAP sleepiness--a specific syndrome? *J Sleep Res.*, 2007; 16(4):436-8.
- Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996; 154(2):279-89.
- Stuss DT, Peterkin I, Guzman DA, Guzman C, Troyer AK. Chronic obstructive pulmonary disease: effects of hypoxia on neurological and neuropsychological measures. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 1997; 19(4): 515-524.
- Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, 1981; 1(8225): 862-65.
- Suratt PM, McTier RF, Whiloit SC. Upper airway muscle activation is augmented in patients with obstructive sleep apnea compared with that in normal subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985; 137: 889-894.
- Tabachnick BG & Fidell LS. (2001). *Using multivariate statistics* (4th ed.). Boston: Allyn and Bacon.
- Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. Influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airway resistance in normal men. *J. Appl. Physiol.*, 1991; 70(6):2574-81.
- Tangugsorn V, Krogstad O, Espeland L, Lyberg T. Obstructive sleep apnoea: Multiple comparisons of cephalometric variables of obese and nonobese patients. *J. Cran. Surg.*, 2000; 28, 204-212.
- Tantucci C, Mehiri S, Duguet A, Similowski T, Arnulf I, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emili J. Application of negative expiratory pressure during expiration and activity of genioglossus in humans. *J. Appl. Physiol.*, 1998; 84(3):1076-82.
- Tassi P, Grenèche J, Pebayle T, Eschenlauer A, Hoefft A, Bonnefond A, Muzet A. Are OSA patients impaired in driving ability on a circuit with medium traffic density? *Accid. Analys. and Prev.*, sous presse.
- Telakivi T, Kajaste S, Partinen M, Brander P, Nyholm A. Cognitive function in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 1993; 16(8): 74-75.

- Telakivi T, Kajaste S, Partinen M, Koskenvuo M, Salmi T and Kaprio J. Cognitive function in middle-aged snorers and controls: role of excessive daytime somnolence and sleep-related hypoxic events. *Sleep*, 1998; 11: 454-462.
- Thomas M, Sing H, Belenky G, Holcomb H, Mayberg H, Dannals R, Wagner H, Thorne D, Popp K, Rowland L, Welsh A, Balwinski S, Redmond D. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *J. Sleep Res.*, 2000; 9(4): 335-352.
- Thomas RJ, et al. Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing. *J. Appl. Physiol.*, 2005; 98:2226-34.
- Tilley AJ, Brown S, Donald M, Ferguson S. Human sleep and memory processes. In: R Broughton and RD Ogilvie (Eds). *Sleep, arousal and performance*. Birkhauser, Boston, 1992
- Timms RM, Shaforenko R, Hajdukovic RM, Mitler MM. Sleep apnea syndrome: quantitative studies of nighttime measures and daytime alertness. *Sleep Res.*, 1985; 14: 222.
- Tonon C, Vetrugno R, Lodi R, Gallassi R, Provini F, Iotti S, Plazzi G, Montagna P, Lugaresi E, Barbiroli B. Proton magnetic resonance spectroscopy study of brain metabolism in obstructive sleep apnoea syndrome before and after continuous positive airway pressure treatment. *Sleep*, 2007; 30(3): 305-311.
- Torsvall L, Akerstedt T. Sleepiness on the job: continuously measured EEG changes in train drivers. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1987; 66(6): 502-511.
- Turkington PM, Sircar M, Allgar V, Elliott MW. Relationship between obstructive sleep apnoea, driving simulator performance, and risk of road traffic accidents. *Thorax*, 2001; 56(10): 800-805.
- Valencia-Flores M, Bliwise DL, Guilleminault C, Cilveti R, Clerk A. Cognitive function in patients with sleep apnea after acute nocturnal nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment: sleepiness and hypoxemia effects. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 1996; 18(2): 197-210.
- Van Dongen HP, Mott CG, Huang JK, Mollicone DJ, McKenzie FD, Dinges DF. Optimization of biomathematical model predictions for cognitive performance impairment in individuals: accounting for unknown traits and uncertain states in homeostatic and circadian processes. *Sleep*, 2007; 30(9):1129-43.
- Vérin E, Tardif C, Pasquis P. Prevalence of daytime hypercapnia or hypoxemia in patients with OSAHS and normal lung function. *Resp. Med.*, 2001; 95: 693-696.
- Verstraeten E, Cluydts R, Pevernagie D, Hoffmann G. Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep*, 2004; 27(4): 685-693.
- Verstraeten E, Cluydts R. Executive control of attention in sleep apnea patients: theoretical concepts and methodological considerations. *Sleep Med. Rev.*, 2004; 8(4): 257-267.

- Verstraeten E. Neurocognitive effects of obstructive sleep apnea syndrome. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2007; 7(2):161-6.
- Vgontzas AN, Bixler EO, Tan TL, Kantner D, Martin LF, Kales A. Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness. *Arch. Intern. Med.*, 1998; 158: 1333-1337.
- Walsh JK, Lindblom SS. Psychophysiology of Sleep Deprivation and Disruption. In M. Pressman & W. Orr (Eds.), *Understanding Sleep: The Evaluation and Treatment of Sleep Disorders*. Washington, D.C.: American Psychological Association, 1997.
- Walsleben JA, Squires NK, Rothenberger VL. Auditory event-related potentials and brain dysfunction in sleep apnea. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1989; 74(4): 297-311.
- Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*, 2007; 30: 711-19.
- Weiss JW, Remsburg S, Garpestad E, Ringler J, Sparrow D, Parker JA. Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea. *Sleep*, 1996; 19(5): 388-97.
- Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Oswald M, Apprill M, Krieger J. Daytime hypoventilation in obstructive sleep apnoea syndrome. *Sleep Med. Rev.*, 1999; 3(1): 379-393.
- Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Vander, Sherman, & Luciano's *Human Physiology: The Mechanisms of Body Function* (9th ed.). New York: McGraw Hill, 2004.
- Wiegand L, Zwillich C, White D. Collapsibility of the human upper airway during normal sleep. *J. Appl. Physiol.*, 1989; 66: 1800-1808.
- Williamson AM, Feyer A, Friswell R. The impact of work practices on fatigue in long distance truck drivers. *Accid. Analys. & Prev.*, 1996; 28(6): 709-719.
- Wyatt S, Langdon JN. Inspection processes in industry. Industrial Health Research Board Report, 1932.
- Xu F, Gu QH, Zhou T, Lee LY. Acute hypoxemia prolongs the apnea induced by right atrial injection of capsaicin. *J. Appl. Physiol.*, 2003; 94: 1446-54.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 328: 1230-1235.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: A population health perspective. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002; 165: 1217-1239.
- Zimmerman ME, Arnedt JT, Stanchina M, Millman RP, Aloia MS. Normalization of memory performance and positive airway pressure adherence in memory-impaired patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, 2006; 130(6):1772-8.

RESUME

Ce travail a permis de démontrer dans un premier temps que l'altération du niveau de vigilance des patients apnéiques mesuré par l'activité corticale de veille s'expliquait par une forte activité des ondes lentes *delta et thêta* qui signe une propension excessive à l'endormissement, mais également des ondes plus rapides *alpha et bêta* qui reflète une plus grande difficulté à rester éveillé au cours de la veille prolongée. La réduction d'activité des ondes lentes *thêta* après 3 mois de traitement par PPC, notamment pendant les heures diurnes de la veille prolongée, indique une réduction de la somnolence chez ces patients. En revanche, la restauration seulement partielle de l'activité des ondes *alpha et bêta* témoigne de leur difficulté persistante à rester éveillé, même après 6 mois de traitement. Si le traitement par PPC appliqué pendant 6 mois semble efficace pour réduire la somnolence au cours de la veille prolongée, la persistance d'une difficulté à rester éveillé pourrait s'expliquer soit par une obésité résiduelle occasionnant une hypoventilation diurne ou des lésions cérébrales survenues avant le traitement et engendrées par une sévère hypoxémie nocturne intermittente. Il paraît donc logique que l'hypoxémie nocturne intermittente et l'altération de l'architecture du sommeil associées au SAHOS puissent avoir également des effets délétères sur les performances cognitives, plus particulièrement celles qui nécessitent une capacité attentionnelle de haut niveau, comme la mémoire de travail, notamment lorsqu'elle fait intervenir des processus exécutifs rapides et complexes. Ce travail montre que la mémoire immédiate n'est pas altérée chez les patients apnéiques, mais la mémoire de travail évaluée par les tâches d'empan chiffré inversé et de balayage en mémoire complexe est fortement affectée par le SAHOS. Après 6 mois de traitement par PPC, la restauration de l'architecture du sommeil, de la plainte subjective de somnolence et de la ventilation nocturne des patients a certainement permis d'améliorer leur capacité à inverser mentalement des séquences chiffrées. En revanche, lorsqu'une forte mobilisation des ressources attentionnelles supérieures est requise par des processus exécutifs rapides et complexes, leurs performances restent altérées, renforçant l'idée de lésions neuronales irréversibles qui affecteraient la précision et la vitesse de la mémoire de travail complexe. Dans la mesure où le sommeil des patients apnéiques est normalisé après traitement, mais non l'hypoxémie diurne, il se pourrait que la pérennité de certains troubles cognitifs liés à des processus attentionnels de haut niveau soit liée non pas à la déstructuration du sommeil occasionnée par le SAHOS, mais plutôt aux conséquences potentiellement irréversibles d'un manque d'oxygénation cérébrale nocturne et/ou diurne.