

SYNDROME D'APNEE DU SOMMEIL ET CONDUITE AUTOMOBILE

RAPPORT FINAL

Convention n° 014096

FONDATION MAIF



SOMMAIRE

Informations générales	3
Valorisation de la recherche	4
Introduction générale	7
Expérience 1	13
Introduction	14
Matériel et méthodes	16
Résultats	23
Discussion	48
Expérience 2	56
Introduction	57
Matériel et méthodes	64
Résultats	74
Discussion	99
Conclusion générale	125
Perspectives	127
Bibliographie	129
Annexe financière	145

INFORMATIONS GENERALES

TITRE COMPLET DU PROJET DE RECHERCHE :

Etude des variations circadiennes de la densité de puissance spectrale en relation avec les performances en conduite automobile et la mémoire à court terme chez des sujets porteurs du syndrome d'apnée du sommeil comparés à des sujets sains avant et après l'introduction d'un traitement par pression positive continue.

NOM, FONCTION ou TITRE, DE LA PERSONNE RESPONSABLE DU PROJET :

TASSI Patricia, MCU, Université Louis Pasteur, Strasbourg

Responsable de l'équipe « Sommeil et Vigilance »

ORGANISME, ETABLISSEMENT, ENTREPRISE :

Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives / UMR 7191

Anciennement Centre d'Etudes de Physiologie Appliquée du CNRS / UPS 858

ADRESSE :

21, rue Becquerel - 67087 Strasbourg Cedex

TEL/FAX/E.MAIL :

Tél : 03.88.10.67.69

Fax : 03.88.10.62.45

PERSONNEL DE L'EQUIPE ET COLLABORATEURS EXTERIEURS

Nom	Fonction	Organisme
TASSI Patricia	MCF	CNRS/ULP
KRIEGER Jean	PUPH	CNRS/CHU
ERHARDT Christine	PH	CNRS/CHU
GRENECHE Jérôme	Doctorant	CNRS

VALORISATION DE LA RECHERCHE

Cette étude a fait l'objet de la thèse de Jérôme GRENECHE, soutenue le 7 juillet 2008 devant la commission d'examen suivante :

Patricia TASSI
Maître de Conférences, ULP, Strasbourg

Directrice de Thèse

Pierrick POISBEAU
Professeur, ULP, Strasbourg

Rapporteur Interne

Patrick LEVY
Professeur, CHU, Université de Grenoble

Rapporteur Externe

Isabelle ARNULF
Docteur Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Rapporteur Externe

Jean KRIEGER
Professeur, CHU, Strasbourg

Examineur

Trois articles sont parus à ce jour dans des revues internationales à comité de lecture.

- GRENECHE, J., SAREMI, M., EHRHARD, C., HOEFT, A., ESCHENLAUER, A., MUZET, A., TASSI, P. Severity of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome and subsequent EEG spectral power. *European Respiratory Journal*, sous presse (FI : 5.076).
- TASSI, P., GRENECHE, J., PEBAYLE, T., ESCHENLAUER, A., HOEFT, A., BONNEFOND, A., ROHMER, O., MUZET, A. (2008). Are OSA patients impaired in driving ability on a circuit with medium traffic density ? *Accident Analysis and Prevention*, sous presse (FI : 1.587).

- GRENECHE, J., KRIEGER, F., ERHARDT, C., BONNEFOND, A., ESCHENLAUER, A., MUZET, A. et TASSI, P. (2008). EEG Spectral Power and sleepiness during 24 hours of sustained wakefulness in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Clin Neurophysiol*, Vol. 119(2), 418-428. (FI : 2,718).

Quatre articles sont soumis dans des revues internationales à comité de lecture.

- GRENECHE, J., KRIEGER, J., BERTRAND, F., EHRHARDT, C., HOEFT, A., ESCHENLAUER, A., MUZET, A., TASSI, P. (2008). Effect of CPAP treatment on the EEG spectral power over sustained wakefulness in OSAHS. *European Respiratory Journal*, soumis.
- GRENECHE, J., KRIEGER, J., BERTRAND, F., TASSI, P. (2008). Does sleep apnea duration predict severity of hypoxemia in obese OSAHS patients ? *Respiratory Medicine*, soumis.
- GRENECHE, J., KRIEGER, J., BERTRAND, F., ERHARDT, C., ESCHENLAUER, A., MAUMY, M., TASSI, P. (2008). Evolution of short-term memory performance during 24 hours of sustained wakefulness in patients with OSAHS. *Neuropsychology*, soumis.
- GRENECHE, J., KRIEGER, J., BERTRAND, F., ERHARDT, C., ESCHENLAUER, A., MAUMY, M., TASSI, P. (2008). Effect of CPAP treatment on the short-term memory performances during 24 hours of sustained wakefulness in patients with OSAHS. *Chest*, soumis.

Une communication orale dans un congrès international est publiée dans des actes à comité de lecture

- GRENECHE, J., KRIEGER, J., BERTRAND, F., ERHARDT, C., ESCHENLAUER, A., MAUMY, M., TASSI, P. (2008). Working memory ability during a 24-hour sleep

deprivation paradigm in obstructive sleep apnea patients. 19th Congress of the European Sleep Research Society, Glasgow, 9-13 September 2008, *Journal of Sleep Research*.

Deux communications affichées dans des congrès internationaux est publiées dans des actes à comité de lecture

- TASSI, P., GRENECHE, J., PEBAYLE, T., BONNEFOND, A., ROHMER, O., MUZET, A. (2008). Driving simulation and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: the effects of medium traffic density on performance. 19th Congress of the European Sleep Research Society, Glasgow, 9-13 September 2008, *Journal of Sleep Research*
- GRENECHE, J., EHRARDT, C., KRIEGER, J., BONNEFOND, A., MUZET, A. et P. TASSI (2006). Circadian fluctuation of EEG spectral power during a 24-hour sleep deprivation paradigm in obstructive sleep apnea patients. 18th Congress of the European Sleep Research Society, Innsbruck, 5-12 September 2006, *Journal of Sleep Research*, Vol 15., Suppl. 1, p. 113.

Tous ces articles et communications mentionnent et remercient la Fondation MAIF pour son soutien financier.

INTRODUCTION GENERALE

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est caractérisé par un arrêt du flux aérien d'une durée supérieure ou égale à 10 secondes, la reprise respiratoire coïncidant habituellement avec un éveil très bref ou l'allègement du sommeil. A côté de l'apnée, on définit une forme incomplète, l'hypopnée qui se traduit par une diminution du flux respiratoire d'au moins 50 %, associée à une désaturation de l'hémoglobine en oxygène, égale ou supérieure à 4%.

Le SAOS est défini par l'interruption du sommeil par, en moyenne, plus de 10 apnées ou 15 hypopnées par heure de sommeil.

Les sujets porteurs du syndrome d'apnée du sommeil présentent une fragmentation importante du sommeil caractérisée par des éveils plus ou moins nombreux au cours de la nuit, selon la gravité du syndrome. Il peut en résulter une somnolence diurne excessive à l'origine de nombreux accidents.

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 al, 2000 ; Juniper et al, 2000 ; Risser et al, 2000), mais que le rétablissement d'un sommeil normal grâce à un traitement par pression positive continue (PPC) permet la réversibilité de l'ensemble des troubles (Sassani et al, 2004 ; Orth et al, 2002 ; Haraldsson et Akerstedt, 2001 ; Yamamoto et al, 2000).

Parmi les traitements possibles du SAOS (chirurgie, pose de prothèse...), celui qui a démontré l'efficacité la plus incontestable est précisément la ventilation par PPC. Il consiste en une assistance respiratoire nocturne sous forme d'un masque posé sur le nez et la bouche et qui délivre en permanence de l'air, levant ainsi le blocage des voies aériennes supérieures qui est à l'origine de l'apnée. Ainsi, le rétablissement d'un sommeil normal grâce à un traitement par PPC

devrait ramener le patient à un status normal en ce qui concerne sa vigilance et ses performances diurnes.

Pourtant, un certain nombre d'études semblent 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 al, 2002 ; Frey, 2005). En effet, un certain nombre de patients tout en présentant des index d'apnée-hypopnée sévères, ne se plaignent pas de somnolence diurne ni de troubles cognitifs.

Il serait pourtant de première importance de mieux comprendre les mécanismes qui président au fonctionnement de ces différents systèmes, compte tenu des risques engendrés par une somnolence excessive chez des personnes impliquées dans des tâches complexes et potentiellement dangereuses comme la conduite automobile. Et ce d'autant plus que la prévalence du SAOS est généralement sous-estimée et mal traitée (Gibson, 2005).

En effet, le SAOS est la cause la plus fréquente de somnolence diurne d'origine organique, et surexpose les malades qui en sont victimes aux accidents routiers, domestiques et professionnels.

« Cinq millions d'Européens atteints d'apnée du sommeil menacent à chaque instant de s'endormir au volant ». Telles sont les conclusions d'une étude de la Société européenne de pneumologie (ERS) 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 (Presles, 2002).

Plus de 80 % des patients sont invalidés dans leur vie quotidienne par une somnolence diurne excessive dont on peut évaluer l'importance par divers questionnaires. Le problème, soulignent les pneumologues français, c'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.

Les apnéiques sont en France entre 1,2 et 2,4 millions. Près d'un homme sur quatre et une femme sur dix arrêtent de respirer au moins toutes les douze minutes en moyenne au cours de leur sommeil, soit cinq fois par heure. Il en est même dont la respiration nocturne s'interrompt plusieurs centaines de fois chaque nuit !

Selon la Fédération Française des Associations et Amicales des malades, Insuffisants ou handicapés Respiratoires (FFAAIR), la croissance exponentielle du nombre de patients adressés en consultation pour suspicion de SAOS conduit à un allongement du délai de mise en route du traitement chez ces patients en raison de l'engorgement des services hospitaliers spécialisés et de leur pénurie. On peut donc considérer que les chiffres sus-cités sont largement inférieurs à la réalité. En ce sens, le SAOS mérite l'attention des pouvoirs publics, notamment pour procéder au dépistage systématique de cette affection respiratoire.

Par ailleurs, il semble clair que la prise en compte d'une telle pathologie par les compagnies d'assurance est absolument nécessaire dans la mesure où elle constitue un facteur de risque extrêmement important en matière de sécurité routière et domestique.

Un certain nombre d'études ont été conduites récemment sur cette question. Bon nombre d'entre elles ont montré que les patients porteurs du SAOS ont un taux plus élevé d'accidents de la circulation que des sujets normaux (Young et al, 1997 ; Krieger et al, 1997 ; Cassel et al, 1996 ; Barbe et al, 1998 ; Terran-Santos et al, 1999 ; Horstmann et al, 2000. Orth et al (2002) rapportent que les patients porteurs du SAOS présentent entre 2 et 7 fois plus d'accidents de la circulation que des sujets sains. Ces statistiques proviennent soit d'études de cas soit de rapports émanant des compagnies d'assurance. Lors d'une étude sur simulateur de conduite, ces auteurs ont évalués des patients avant, puis 2 jours et 42 jours après l'introduction d'un traitement par PPC. Ils ont montré que les patients apnéiques avaient à la fois plus d'accidents et commettaient plus d'erreurs d'inattention, mais que ces effets pouvaient être minimisés à court et à

moyen terme, par le traitement par PPC. Haraldsson et Akerstedt (2001) font état des conclusions d'un symposium international consacré à ce problème (Stockholm, mai 2000) et selon lesquelles la conduite en état de somnolence constitue un facteur de risque largement sous-estimé dans les statistiques officielles puisque 15 à 30 % des accidents de la route sont dus à cette cause, facteur de risque qui s'avère par conséquent bien plus dangereux que l'alcool. Yamamoto et al (2000) ont soumis des patients masculins atteints du SAOS à des questionnaires portant sur leurs antécédents d'accidentologie durant les 2 années précédents l'introduction d'un traitement par PPC. Les résultats montrent que 33 % d'entre eux avaient eu des accidents de la circulation avant le traitement et 82 % avaient frôlé l'accident. En revanche, seuls 10,25 % ont rapporté avoir frôlé l'accident après l'introduction du traitement, suggérant que la ventilation par PPC permet de réduire considérablement le risque d'accident de la circulation chez ces patients. Une étude du même type a été menée par Lloberes et al (2000). Ces auteurs ont étudié chez des personnes suspectées d'être porteuses du SAOS, le taux d'accidents de la circulation durant les 5 ans qui ont précédé leur consultation à la clinique du sommeil. La comparaison a été menée par rapport à des contrôles sains et à des ronfleurs non apnéiques. Le nombre d'accidents de la route signalé était significativement plus élevé chez les patients porteurs du SAOS par comparaison avec les sujets sains, les ronfleurs non apnéiques présentant un profil intermédiaire en ce qui concerne les plaintes de somnolence au volant ou la décision d'arrêter de conduire en raison de la somnolence. Plus récemment, Mazza et al (2006) ont montré que des patients apnéiques dont les performances ont été évaluées en conduite réelle sur un circuit sécurisé présentaient des temps de réaction plus longs que les sujets contrôles, et entraient deux fois plus en collision avec un obstacle présenté de façon inopinée. Cet allongement du temps de réaction était cependant aboli après traitement par PPC.

Cependant, comme le note Frey (2005), 60 % de ces patients n'auront jamais d'accidents de la circulation et malgré l'augmentation du nombre d'études menées sur simulateur de conduite, nous ne savons toujours pas quels sont ceux qui présentent un risque majeur. Plusieurs hypothèses sont possibles. Soit les risques d'accidents sont corrélés avec la gravité des symptômes. Soit il existe des différences interindividuelles dans la sensibilité à la déstructuration du sommeil qui engendrent des conséquences variables sur la somnolence diurne. Soit enfin, il existe des périodes critiques au cours de la période de 24 heures pendant lesquelles il convient à tout prix d'éviter de conduire.

La majorité des études a porté sur des tests de durée longue et engendrant à dessein une certaine monotonie dans les parcours afin d'évaluer les fluctuations du niveau de vigilance basal (Cassel et al, 1996 ; Rogé et al, 2001 ; Campagne et al, 2004 ; Campagne et al, 2005 ; Bonnefond et al, 2006).

Objectif de la présente étude

La présente recherche a pour objectif à la fois de mieux connaître les signes avant-coureurs d'une baisse de la vigilance chez des patients apnéiques lors d'une tâche de conduite automobile, mais aussi d'évaluer l'impact sur cette même performance d'un traitement par PPC sur l'amélioration de la qualité du sommeil et de la vigilance diurne. Notre étude a été menée sur un simulateur de conduite mobile à 4+2 degrés de liberté (mouvements longitudinal, vertical, roulis et tangage de l'habitacle et roulis et tangage du fauteuil), associé à une unité de visualisation interactive en temps réel. L'unité de visualisation reproduit dans de très bonnes conditions de vision un réseau autoroutier sous forme d'images de synthèse.

Deux expériences consécutives ont été prévues dans le cadre de cette étude. La première consistait à mesurer chez des sujets apnéiques et des sujets sains l'évolution de l'activité corticale en mesurant l'électroencéphalogramme des sujets toutes les heures pendant 24 heures en continu. Cette première

expérience devait permettre d'identifier les périodes critiques de la baisse de la vigilance.

Une deuxième expérience a consisté à mesurer à cinq reprises au cours d'une période de 24 heures, les performances en conduite automobile simulée, associées à différentes tâches de mémoire ainsi qu'à l'activité électroencéphalographique et à l'évaluation subjective de la forme et du bien-être.

Dans les 2 expériences, les mesures ont été effectuées à trois périodes distinctes chez les patients porteurs du SAOS : une première mesure avant l'hospitalisation au cours de laquelle était introduit le traitement par PPC, une seconde mesure 3 mois après et une troisième mesure 6 mois après l'introduction du traitement.

Les résultats de l'ensemble de cette recherche devaient permettre de caractériser le profil vigilancier des patients apnéiques, comparés à des sujets sains, et donc d'identifier des périodes « à risque » en ce qui concerne leur aptitude à la conduite automobile. De plus, ils devaient également permettre d'évaluer avec précision à la fois l'importance de la récupération et son décours temporel après l'introduction d'un traitement par PPC.

Ces paramètres sont de première importance pour définir une politique de santé publique permettant de réduire au maximum les risques qu'encourent et que font encourir ces patients à la société, dans tous les domaines de l'accidentologie, que ce soit sur route, au travail ou dans le cadre domestique.

EXPERIENCE 1

1. INTRODUCTION

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est caractérisé par des troubles respiratoires nocturnes occasionnant de nombreux éveils ou micro éveils ainsi qu'une hypoxémie qui déstructurent l'architecture normale du sommeil (Guilleminault, 1989). Il a été montré que cette fragmentation du sommeil produisait une somnolence excessive diurne et une diminution de la vigilance (Miyamoto et al, 2002 ; Schneider et al, 2004). Cependant, de précédentes études portant sur la privation de sommeil (Roehrs et al, 1989), la sévérité de l'apnée (Kingshott et al, 1998) et la fragmentation du sommeil qui y est associée (Martin et al, 1997) n'ont pas mis en évidence une forte corrélation avec la somnolence diurne chez des patients apnéiques. La difficulté à trouver une relation de cause à effet entre le nombre d'éveils et la somnolence suggère donc une interaction complexe qui reste à clarifier.

Des études menées sur le sujet sain suggèrent que différentes composantes de la puissance spectrale de l'activité électroencéphalographique (EEG) pendant la veille pourraient permettre de détecter des changements dans l'état de vigilance (Akerstedt et Gillberg, 1990 ; Cajochen et al, 1995 ; Aeschbach et al, 1997 ; Higuchi et al, 2001 ; Sforza et al, 2002). Par exemple, il a été montré que la puissance spectrale de l'activité des ondes alpha lorsque le sujet a les yeux ouverts au cours de la veille relaxe était augmentée lorsque l'état de vigilance est bas (Daniel, 1967 ; Cajochen et al, 1995). A l'opposé, l'activité alpha lorsque le sujet a les yeux fermés lors de la veille relaxe, est diminuée lorsque la vigilance est basse (Stampi et al, 1993 ; Lorenzo et al, 1995). Durant le sommeil lent chez des sujets sains, la densité spectrale dans les bandes de fréquence basses (entre 0,25 et 7 Hz) augmente progressivement à mesure que la durée de veille préalable augmente (Cajochen et al, 1995). Ce résultat suggère l'existence d'une

régulation homéostatique diurne et nocturne de l'activité EEG. De plus, l'activité des ondes delta (0,5 - 4 Hz) et thêta (4 - 8 Hz) durant la veille est un bon indicateur du degré de somnolence diurne (Torsvall et Akerstedt, 1987). Chez des sujets privés de sommeil, l'activité thêta augmente lorsque la somnolence devient manifeste (Akerstedt et Gillberg, 1990).

Toutefois, chez les patients SAOS, on sait très peu de choses sur le déroulement temporel de l'activité spectrale dans les bandes de fréquence basses. Sforza et al (2002) ont cherché à évaluer si l'activité EEG de veille reflétait le degré de somnolence diurne chez des patients présentant des troubles respiratoires durant le sommeil. Mais leurs mesures ne portaient que sur 4 points durant la journée entre 9h et 17h. Aucune autre étude n'a tenté d'évaluer de façon plus précise l'évolution de l'activité EEG durant la veille.

Cette première expérience avait donc pour objectif de mesurer l'activité EEG de veille toutes les heures durant 24 heures en continu chez des patients SAOS et des sujets sains afin de caractériser de façon très précise l'évolution de l'activité cérébrale. L'objectif majeur était d'observer les fluctuations de l'activité EEG au cours du temps chez les patients SAOS afin de déterminer un profil typique de leur somnolence à partir de critères objectifs. Nous avons posé l'hypothèse que l'activité EEG dans les basses fréquences augmenterait à mesure que le temps de veille augmente, et ceci serait corrélé avec les évaluations subjectives de la somnolence.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Sujets

15 sujets apnéiques (51 ± 8 ans) se sont portés volontaires pour cette étude. 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'apnée/hypopnée (IAH) supérieur à 10 et une saturation en oxygène durant la nuit (SaO_2) inférieure à 92 %. Les patients SAOS avaient un indice de masse corporelle (BMI pour Body Mass Index) de 29.9 ± 1.5 kg/m² et un IAH de 66.1 ± 11.2 . 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.

10 sujets contrôles (49 ± 9 ans), appariés en sexe et en niveau académique 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 était de 23 ± 0.5 kg/m² sans aucun trouble respiratoire.

L'étude pour les patients SAOS comprenait une nuit d'habitation suivie de trois sessions expérimentales de 32 heures au laboratoire. La première session avait

lieu une semaine avant l'hospitalisation au cours de laquelle était instauré le traitement par PPC. 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 et donc les fluctuations du niveau de vigilance basal chez ces sujets.

Néanmoins, seuls 12 patients ont pu être maintenus dans l'étude à la session 3 mois et 10 à la session 6 mois pour des raisons d'observance du traitement.

Les sujets contrôles n'effectuaient qu'une seule session de 32 heures afin d'évaluer les fluctuations de l'EEG sur 24 heures dans des conditions normales, mais sans préjuger d'une quelconque évolution à leur niveau sur les 3 et 6 mois suivants.

2.2. Procédure expérimentale

La nuit d'habituance était destinée à entraîner les sujets au port des électrodes durant le sommeil et la 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 (Figure 1.1):

- 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. Passation de questionnaires subjectifs.
- 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 min 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 min suivantes, ils ont les yeux fermés puis durant les 3 dernières min, ils ont à nouveau les yeux ouverts. Durant toute la séance, ils sont filmés à l'aide d'un moniteur au poste de contrôle.

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. 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).

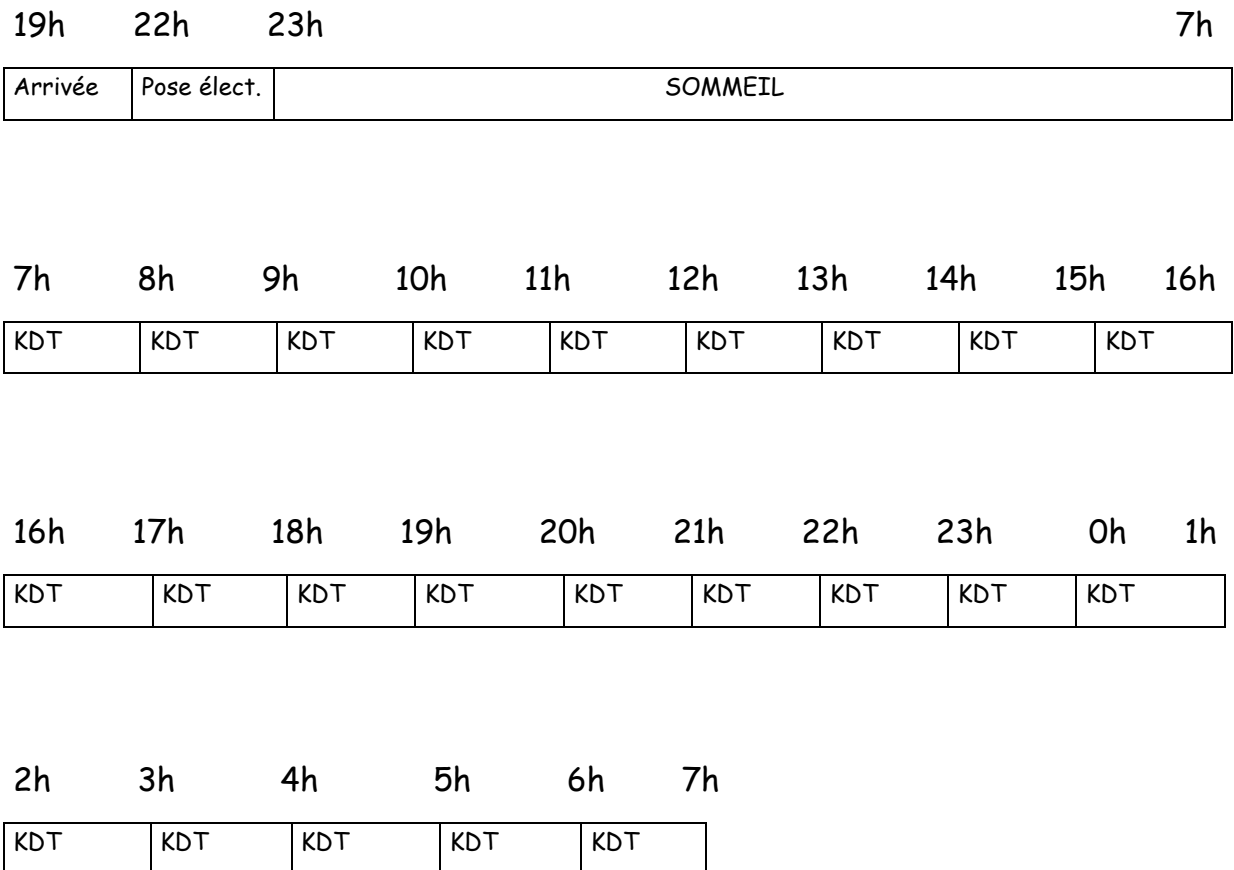


Figure 1.1 : _Protocole expérimental et déroulement de chaque session de 32 heures.

2.4. Mesures subjectives de la vigilance

- **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.

- **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.

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

2.5. 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 la même personne et tous les artéfacts liés aux battements de paupière ou aux mouvements corporels ont été soigneusement écartés des analyses ultérieures. Ainsi, 29 % des EEG ont été retirés de manière à ce que les EEG restant demeurent significatifs. 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), thêta total (3,9 - 7,8 Hz), thêta lent (3,9 - 5,9 Hz), thêta rapide (6,0 - 7,8 Hz), alpha total (7,9 - 12,6 Hz), alpha lent (7,9 - 10,9 Hz), alpha rapide (11 - 12,6 Hz) et bêta (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.

2.6. Enregistrement de l'EEG de sommeil

L'architecture du sommeil a été analysée par scorage 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).

2.7. Analyses statistiques

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 tests t de Student ont été appliqués aux variables anthropométriques, cliniques et polysomnographiques sur le facteur intersubjectif Groupe. Des corrélations de Spearman ont été utilisées

pour comparer les 25 valeurs EEG et chacune des 2 mesures subjectives de somnolence.

3. RESULTATS

3.1. Effet de l'apnée du sommeil sur l'EEG de veille et la sensation subjective de fatigue (Session 0 : avant traitement)

3.1.1. Variables respiratoires et polysomnographiques

Les caractéristiques sociodémographiques et respiratoires des sujets sont présentées dans la Table 1.1. Il n'y avait pas de différence d'âge ou de sexe entre les deux groupes. En revanche, ils se différenciaient nettement sur le BMI et toutes les variables respiratoires à l'exception du temps passé avec une $SaO_2 < 80\%$ et de la $SaO_2 < 80\%$ minimale. En effet, tous les patients présentaient un syndrome d'apnée du sommeil de modéré à sévère avec un IAH de 66.1 ± 11.2 (19 - 138.1). Les sujets sains quant à eux, ne présentaient aucun trouble respiratoire avec un IAH de 1.4 ± 0.8 (0 - 5).

En ce concerne les variables polysomnographiques (Table 1.2), les patients SAOS présentaient des perturbations importantes du sommeil durant la nuit de référence, avec une réduction du pourcentage de sommeil lent profond et un pourcentage plus élevé de stade 1, tandis que le pourcentage de stade 2 tendait à être plus élevé chez les patients par rapport aux contrôles sains ($P=0.058$). Cependant, le pourcentage de sommeil paradoxal (SP) et les latences des différents stades de sommeil étaient comparables entre les deux groupes à l'exception d'une tendance à une latence d'endormissement supérieure chez les patients. Il existait en revanche, une différence significative entre les groupes en ce qui concerne les mesures de fragmentation du sommeil. Sauf pour ce qui est de l'indice de micro-éveil, toutes les variables reflétant une discontinuité du

sommeil, tels que l'indice d'éveil, l'indice d'éveil/micro-éveil et l'indice de changement de stade étaient significativement plus élevés chez les patients SAOS que chez les contrôles ($p < 0.05$ dans tous les cas). Comme le montre la Table 2, les valeurs de temps total de sommeil et d'efficacité du sommeil étaient similaires dans les 2 groupes. Cependant, les patients SAOS étaient plus somnolents durant la veille comme le montre un score ESS plus élevé que chez les contrôles.

Sujets	Patients SAOS (n=12) moyenne (SE)	Contrôle (n=8) moyenne (SE)	Valeur p
Variables sociodém.			
Age yrs	51.2 (2.5)	49.4 (3.4)	NS
BMI Kg.m ⁻²	29.9 (1.5)	23.0 (0.5)	<0.01*
Variables respiratoires			
IAH (événement.h ⁻¹)	66.1 (11.2)	1.4 (0.8)	<0.001
Index d'apnée (IA)	29.8 (10.5)	0.4 (0.3)	<0.01
Index d'hypopnée (IH)	36.3 (8.5)	1.0 (0.5)	<0.001
SaO ₂ Minimale (sommeil)	81.9 (3.2)	87.1 (1.3)	NS
SaO ₂ moyenne (sommeil)	94 (0.7)	96.7 (0.2)	<0.05
Temps passé avec SaO ₂ <80%	2.1 (1.2)	0.03 (0.02)	NS
Temps passé avec SaO ₂ <90%	38.1 (17.2)	1.2 (0.5)	<0.05
Index de désaturation (>4%)	37.6 (10.8)	1.8 (0.6)	<0.001
ESS	13.0 (1.26)	6.00 (0.53)	<0.01*

Table 1.1: Variables sociodémographiques et respiratoires obtenues avant l'inclusion des sujets apnéiques et des sujets contrôles

Sujets	Patients SAOS (n=15) moyenne (SE)	Contrôle (n=10) moyenne (SE)	Valeur p
Variables polysomnographiques			
Temps total de sommeil (min)	376.42 (16.18)	379 (14.73)	NS
Efficience du sommeil %	77.30 (2.81)	82.34 (2.78)	NS
L 2 (min)	18.69 (7.42)	19.05 (4.60)	P=0.058
L 3-4 (min)	69.65 (15.09)	49.00 (12.43)	NS
L REM (min)	144.98 (12.93)	151.18 (18.05)	NS
Stade 1 %	14.69 (2.35)	8.96 (1.13)	P=0.082
Stade 2 %	44.35 (3.29)	34.61 (1.96)	<0.05*
Stade 3-4 %	25.25 (3.84)	37.13 (3.99)	<0.05*
REM %	15.67 (2.11)	19.33 (2.72)	NS
Index de microéveils /h S	3.37 (0.84)	2.61 (0.44)	NS
Index d'éveil en TTS (nb/h)	18.32 (4.73)	11.44 (2.71)	< 0.05
Index d'éveil-microéveil /h S	22.6 (3.8)	14.6 (3.3)	<0.05
Index de changement de stade en TTS	67.9 (13.2)	41.2 (7.1)	<0.05

Table 1.2 : Variables polysomnographiques pour la nuit précédant la première veille prolongée de 24 heures pour les patients SAOS et les sujets contrôles

3.1.2. Densité spectrale de puissance durant toute la période de veille prolongée chez les patients SAOS et les contrôles sains.

La Figure 1 montre les valeurs moyennes de la densité spectrale de puissance EEG dans la condition yeux ouverts chez les patients SAOS comparés aux sujets sains pendant la période de 24 heures de veille prolongée. Comme le montre un effet principal du facteur Groupe, des différences significatives ont été observées dans la bande de fréquence des ondes delta ($F(1,18)=21,091$, $p<0,01$), thêta ($F(1,18)=4,404$, $p<0,05$) et bêta ($F(1,18)=4,967$, $p<0,05$) entre les patients et les sujets contrôles. Ainsi, à l'exception des ondes alpha où seule une tendance existe ($F(1,18)=3,724$, $p=0,069$), la densité spectrale de puissance était significativement augmentée dans toutes les autres bandes de fréquence y compris les ondes rapides (bêta) chez les patients SAOS par rapport aux sujets contrôles.

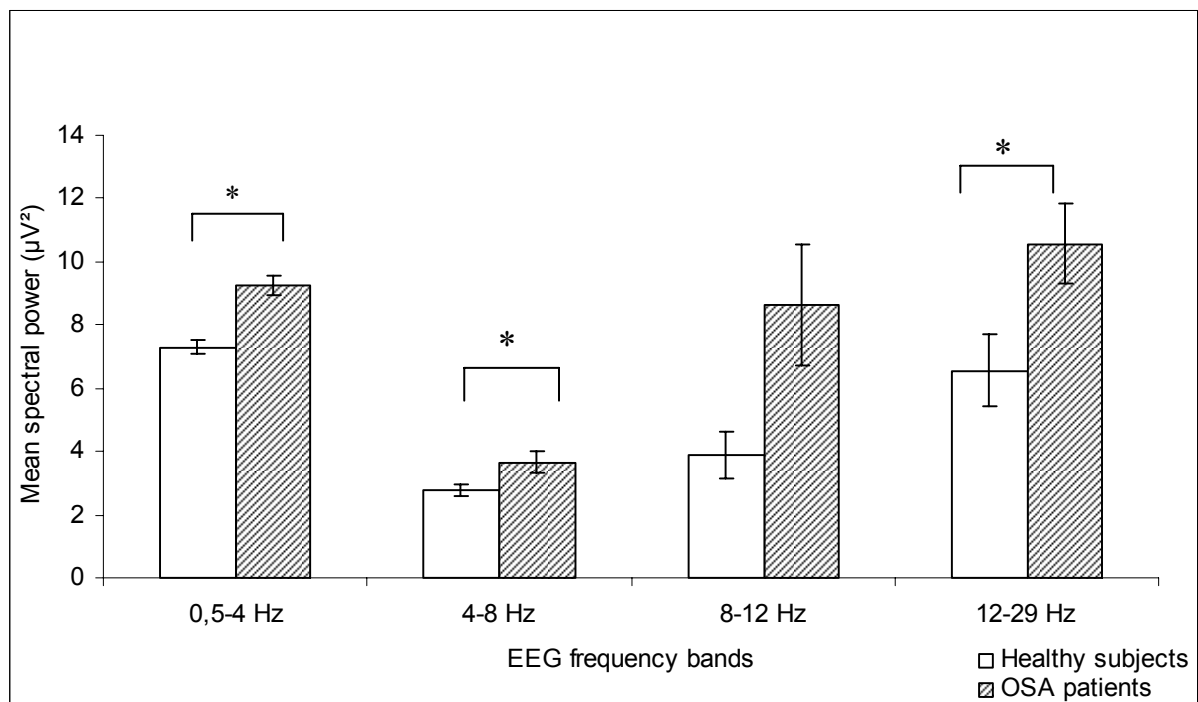


Figure 1.2 : Densité spectrale de puissance moyenne en $\mu V^2 (\pm \text{sem})$ pour les ondes delta (0,5-4 Hz), les ondes thêta (4-8 Hz), les ondes alpha (8-12 Hz) et les ondes bêta (12-29 Hz) chez les patients SAOS (colonnes hachurées) et les sujets sains (colonnes blanches).

3.1.3. Décours temporel de l'EEG sur la période de 24 heures de veille prolongée

Huit bandes de fréquence EEG ont été examinées durant la condition yeux ouverts. La Figure 1.3 montre l'évolution de l'activité dans l'ensemble du spectre de fréquence (0,5-29 Hz) sur la période de 24 heures de veille prolongée dans les deux groupes.

Activité delta (0,5-3,8 Hz) : la densité absolue de puissance des ondes delta était plus forte chez les patients SAOS par rapport aux contrôles comme indiqué ci-dessus. A mesure que le temps passait, l'activité des ondes delta augmentait progressivement en fonction du temps d'éveil ($F(24,432)=5.666$, $p < 0.0001$). Cependant cette augmentation était plus forte chez les patients SAOS que chez les sujets contrôles, comme en atteste l'interaction significative Groupe x Heure ($F(24,432)=1.748$, $p < 0.05$). Les comparaisons post-hoc de Newman-Keuls n'ont montré aucune différence chez les sujets contrôles entre le

niveau de base à 7h le premier matin et le reste de la période. En revanche, comparé au premier matin, l'activité delta des patients SAOS était significativement augmentée à 3h ($p < 0.01$) et de 4h à 7h ($p < 0.0001$) à la fin de la période de veille prolongée.

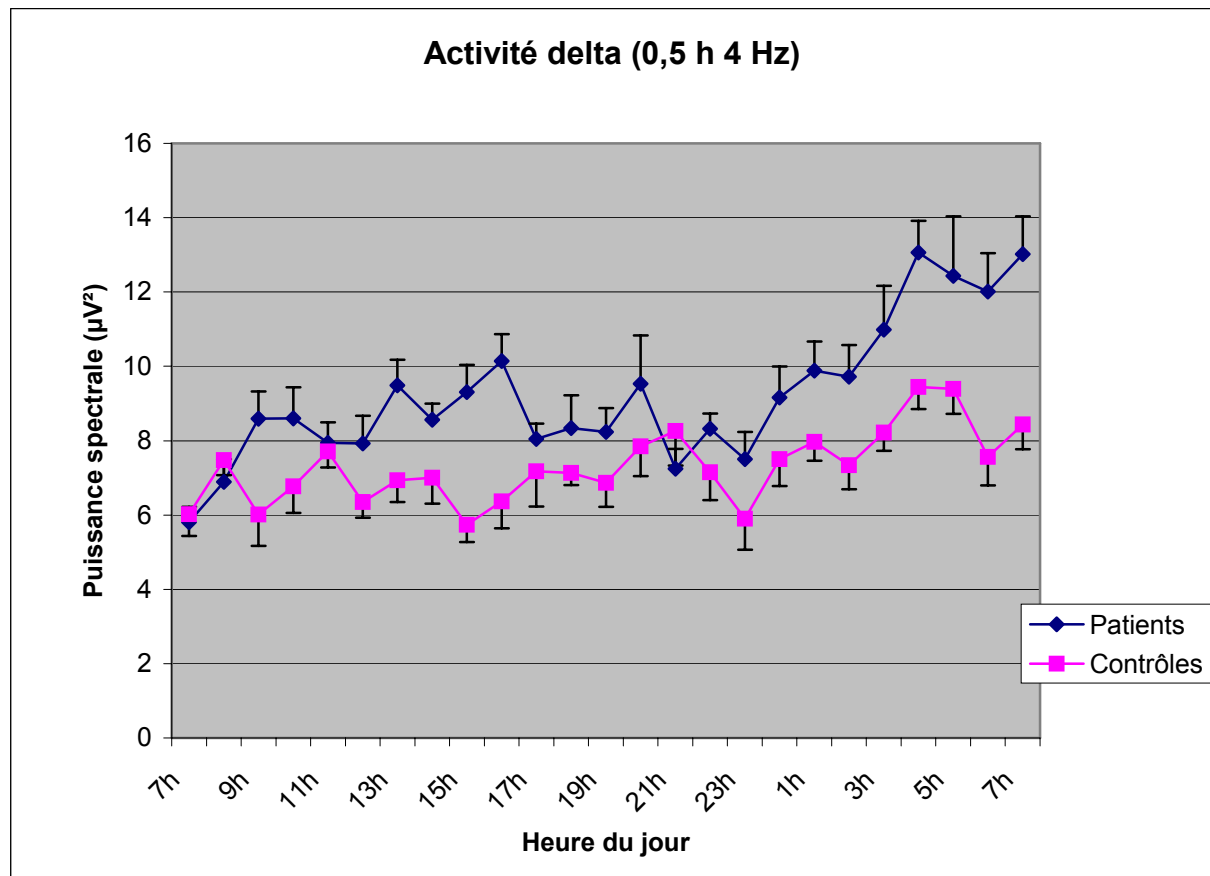


Figure 1.3 : Puissance spectrale moyenne (μV^2) et erreur type dans la bande de fréquence des ondes delta pendant la période de 24 heures chez les patients SAOS et les sujets contrôles.

Activité thêta (3,9-7,8 Hz) : même si la densité spectrale de puissance dans la bande thêta augmentait dans les 2 groupes tel que le montre l'effet principal du facteur Heure ($F(24,432)=8,277$, $p < 0,0001$) (Figure 1.4), cette augmentation était plus forte chez les patients SAOS comparés aux sujets sains. Par rapport au premier matin, les comparaisons post-hoc révèlent que chez les patients SAOS, l'activité thêta était significativement augmentée à 1h ($p < 0,05$) et de 5h à 7h ($p < 0,0001$). Chez le groupe contrôle, l'activité thêta était significativement augmentée à 7h ($p < 0,05$) le deuxième matin comparé au premier.

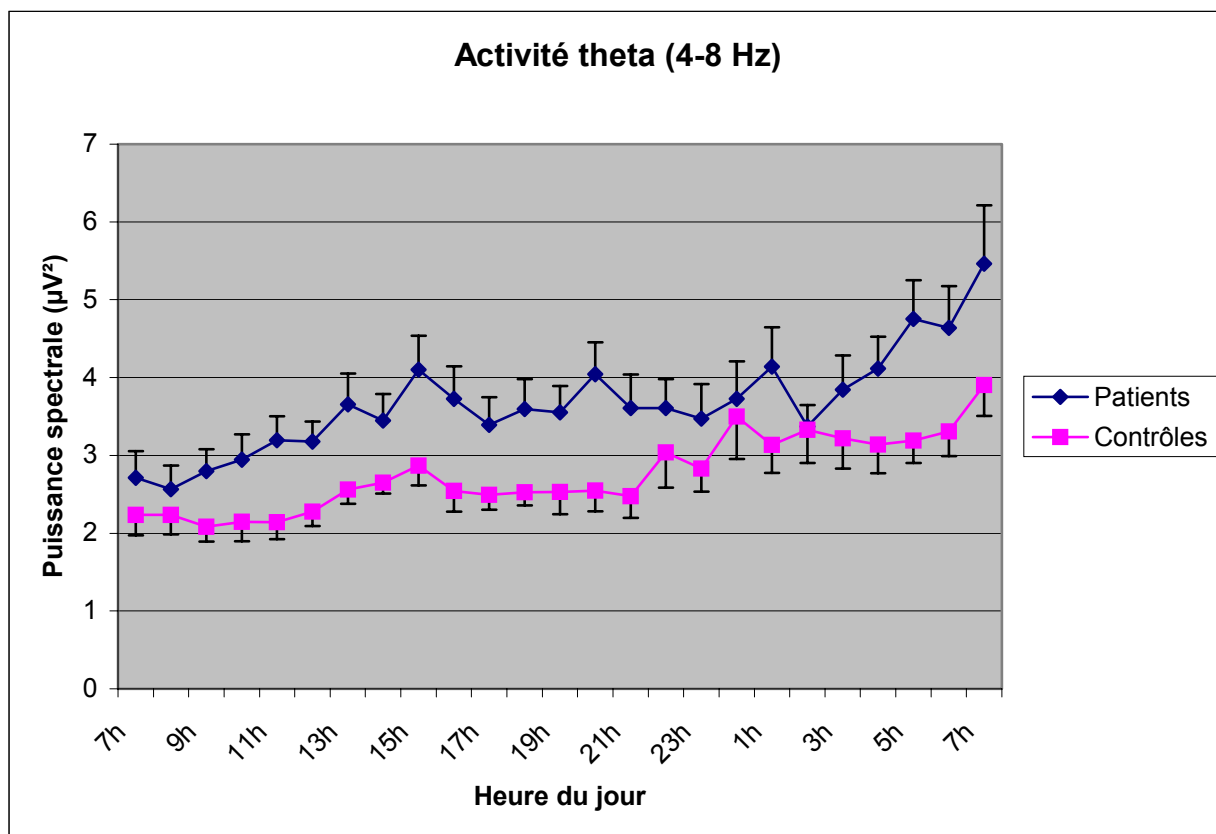


Figure 1.4 : Puissance spectrale moyenne (μV^2) et erreur type dans la bande de fréquence des ondes thêta pendant la période de 24 heures chez les patients SAOS et les sujets contrôles.

La Figure 1.5 montre l'évolution de l'activité thêta lente (4-5 Hz) et rapide (6-8 Hz). La puissance spectrale des ondes thêta lentes était significativement plus élevée chez les patients SAOS que chez les contrôles ($F(1,18)=5.273$, $p < 0.05$). Comme l'indique l'effet principal de l'Heure ($F(24,432)=3.730$, $p < 0.0001$), le décours temporel de l'activité des ondes thêta lentes fluctuait dans les deux groupes sur la période de 24 heures. Cette fluctuation consistait en une augmentation progressive à mesure que le temps passe uniquement chez les patients SAOS. Le test de Newman-Keuls montrait qu'en regard du niveau de base, l'activité thêta lente augmentait significativement chez les patients SAOS à 4h ($p < 0.05$), 5h ($p < 0,01$), 6h ($p < 0,0001$) et 7h ($p < 0,0001$) alors qu'on n'enregistre aucune différence dans le groupe contrôle.

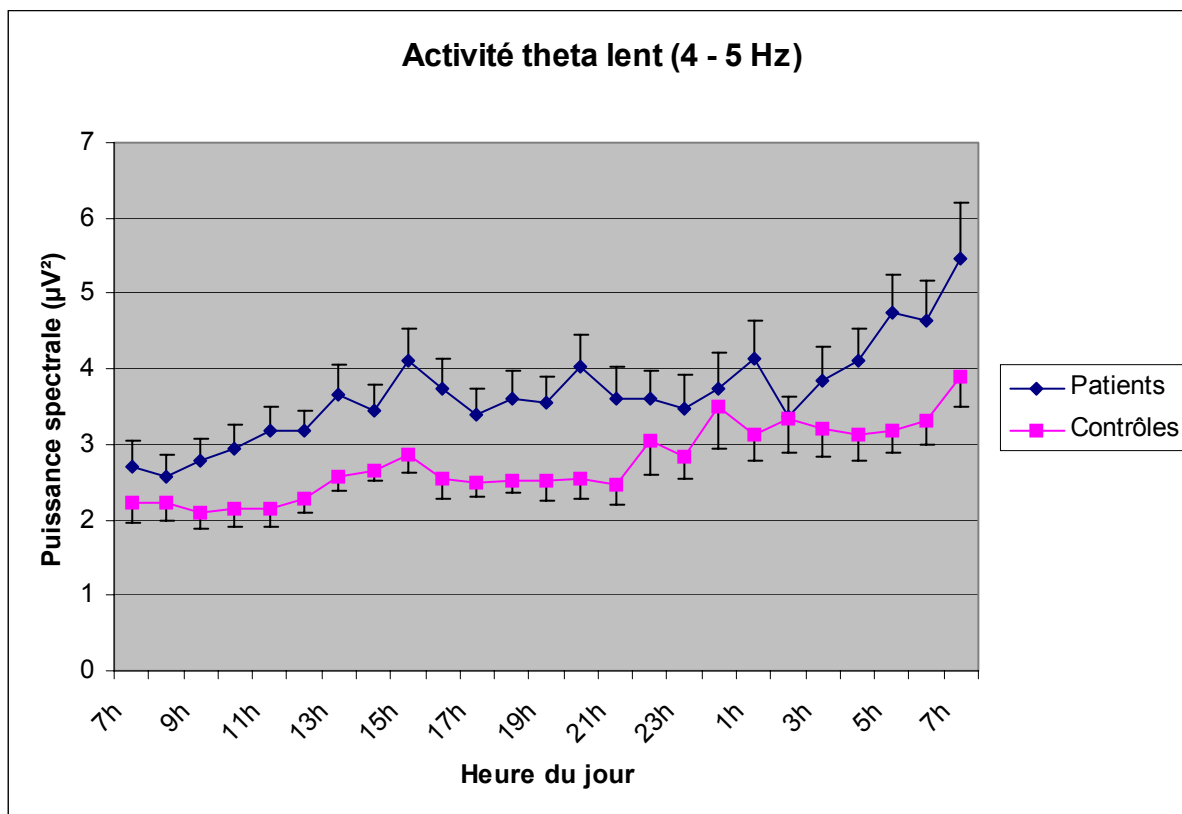


Figure 1.5 : Puissance spectrale moyenne (μV^2) et erreur type dans la bande de fréquence des ondes thêta lentes pendant la période de 24 heures chez les patients SAOS et les sujets contrôles.

Malgré le fait que l'activité des thêta rapides augmentait progressivement dans les 2 groupes sur la période de 24h ($F(24,432)=4.912$, $p < 0.0001$), la Figure 1.6 montre que la puissance absolue était significativement augmentée chez les patients SAOS ($F(1,18)=4.459$, $p < 0.05$). En comparaison avec le niveau de base, l'activité des thêta rapides chez les patients SAOS était significativement augmentée à 5h ($p < 0,01$). Chez les sujets contrôles, l'activité des thêta rapide était significativement augmentée à 7h ($p < 0,05$) comparée au premier matin.

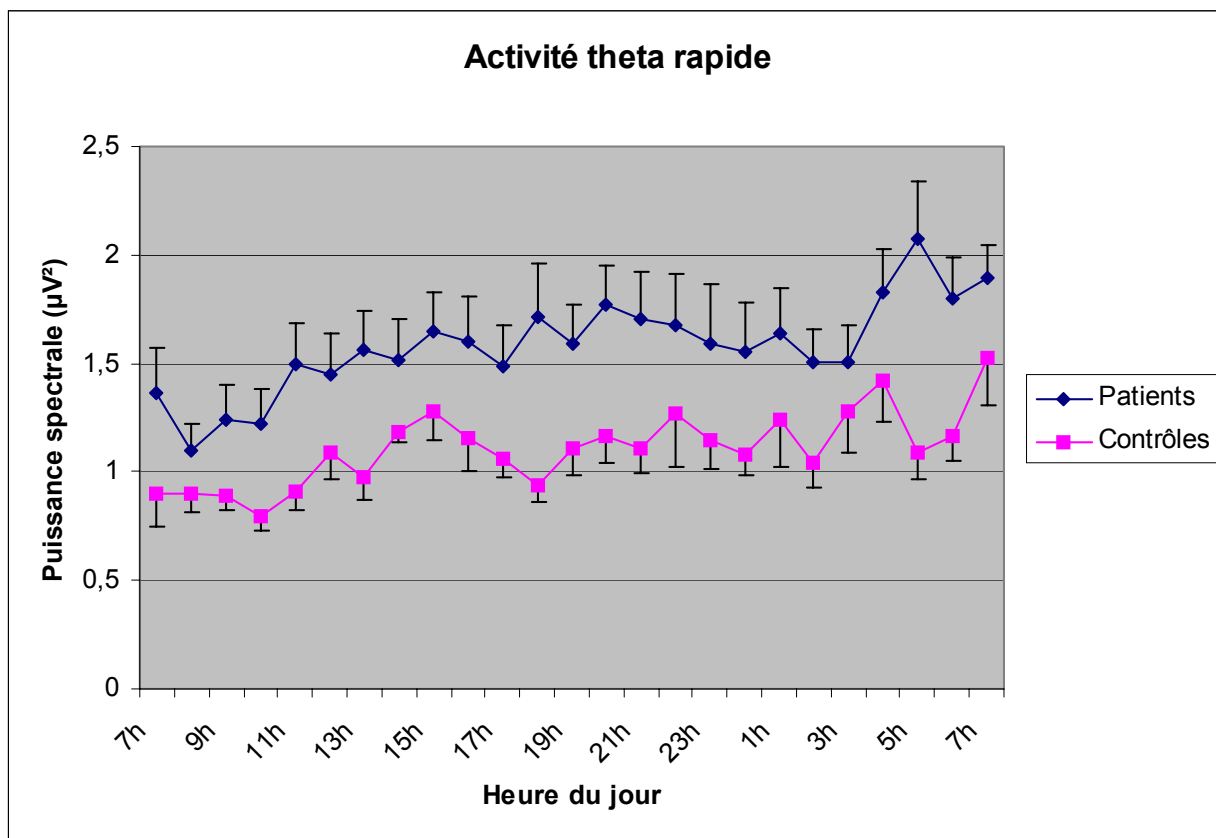


Figure 1.6 : Puissance spectrale moyenne (μV^2) et erreur type dans la bande de fréquence des ondes thêta rapides pendant la période de 24 heures chez les patients SAOS et les sujets contrôles.

Activité alpha (7,9-12,6 Hz) : l'analyse de la variance n'a montré qu'une tendance à l'augmentation des ondes alpha chez les patients SAOS comparés aux contrôles sains, comme indiqué ci-dessus. Cependant, l'activité alpha augmentait à mesure que le temps passe dans les deux groupes sur la période de 24h ($F(24,432)=1.758$, $p < 0.05$) (Figure 1.7). Le test de Neuman-Keuls montre qu'en comparaison du premier matin à 8h, la densité spectrale de puissance dans toute la bande des alpha était significativement augmentée dans les deux groupes à 15h ($p < 0,05$) et 24h ($p < 0,05$).

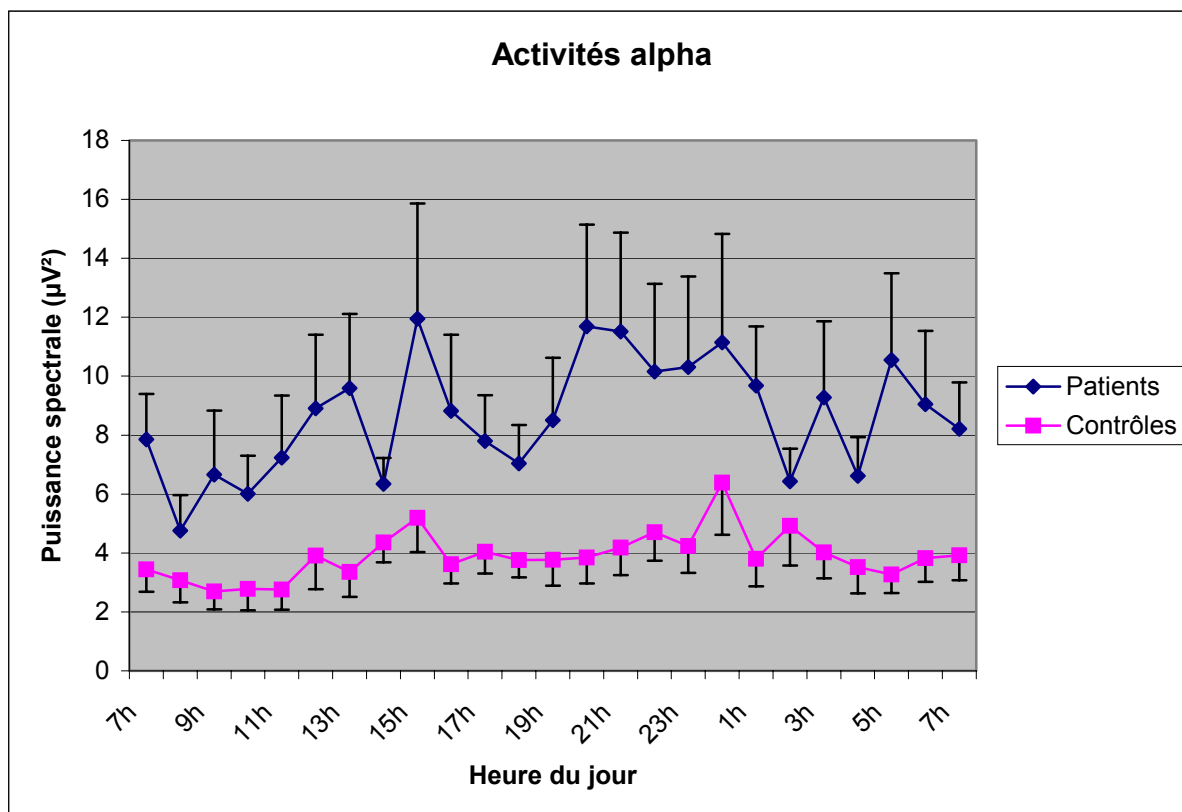


Figure 1.7 : Puissance spectrale moyenne (μV^2) et erreur type dans la bande de fréquence des ondes alpha pendant la période de 24 heures chez les patients SAOS et les sujets contrôles.

L'activité des ondes alpha lentes (8-10 Hz) tendait à être plus élevée chez les patients SAOS que chez les contrôles ($F(1,18)=3.895$, $p=0.063$) (Figure 1.8), alors qu'il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour les alpha rapides (11-12 Hz) ($F(1,18)=1.078$, NS) (Figure 1.9).

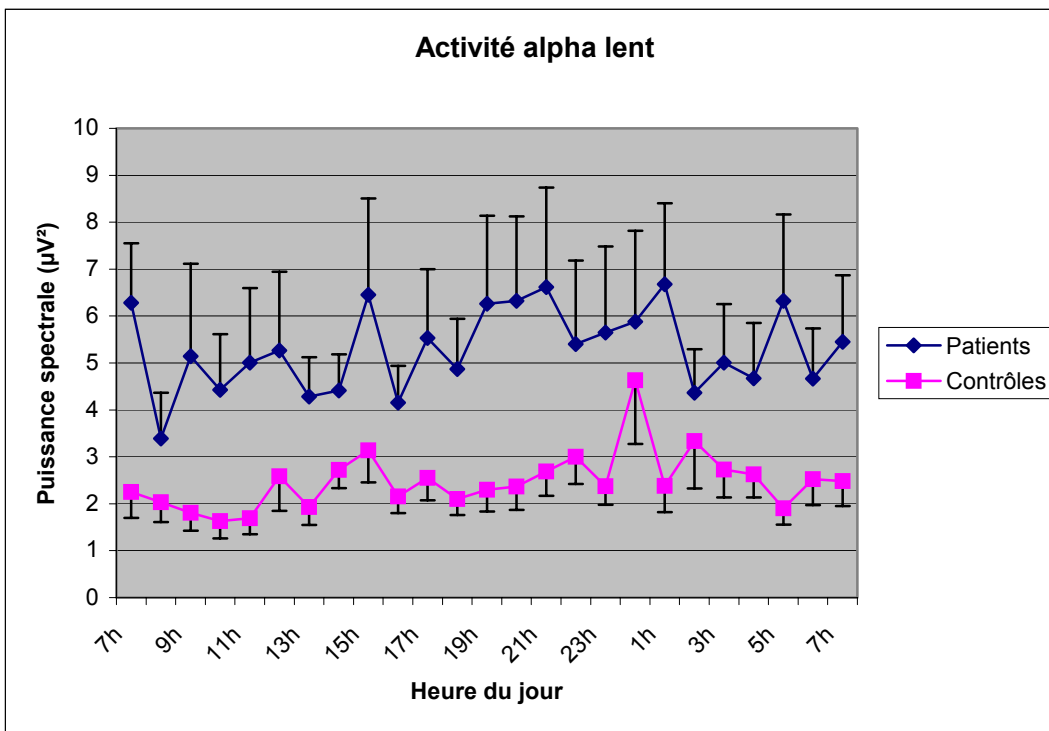


Figure 1.8: Puissance spectrale moyenne (μV^2) et erreur type dans la bande de fréquence des ondes alpha lentes pendant la période de 24 heures chez les patients SAOS et les sujets contrôles.

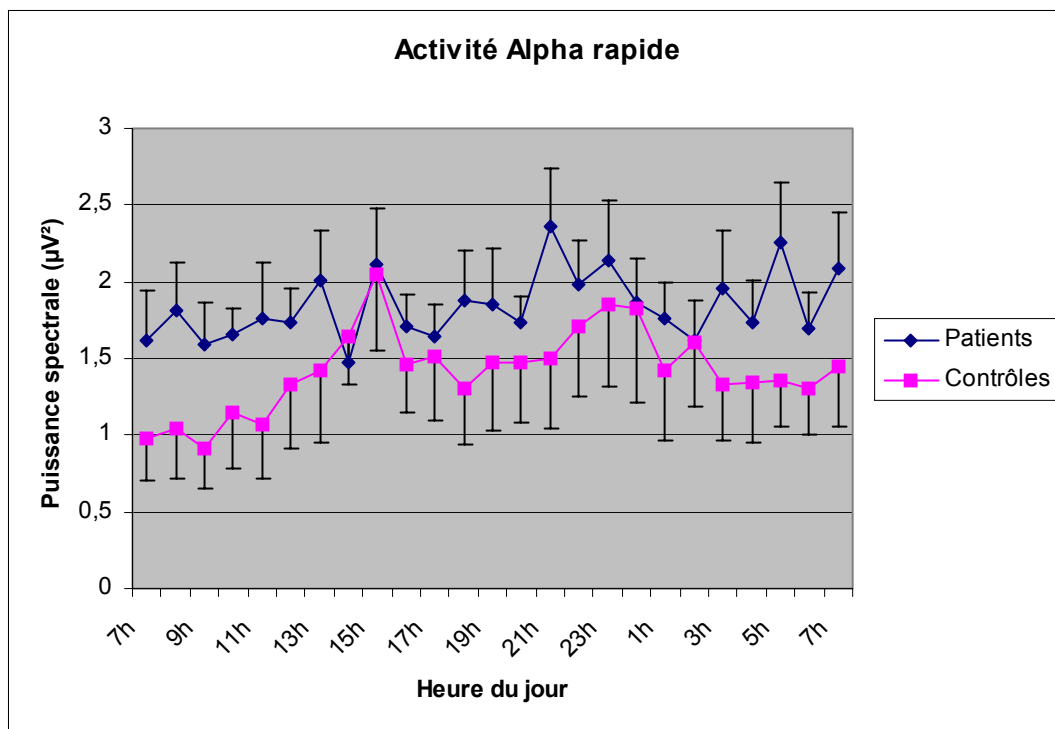


Figure 1.9 : Puissance spectrale moyenne (μV^2) et erreur type dans la bande de fréquence des ondes alpha rapides pendant la période de 24 heures chez les patients SAOS et les sujets contrôles.

En ce qui concerne le décours temporel des ondes alpha rapides, on observait une augmentation progressive dans les deux groupes sur toute la période ($F(24,432)=1,929$, $p < 0,01$) avec une augmentation à 15h ($p < 0,05$) comparée au matin à 9h. Il n'y avait pas d'effet Heure sur les alpha rapides.

Activité bêta (12,7-29,2 Hz) : la densité spectrale de puissance dans la bande des bêta était significativement augmentée chez les patients SAOS par rapport aux contrôles, comme mentionné ci-dessus, et présentait également dans les deux groupes un effet principal de l'Heure ($F(24,432)=5.419$, $p < 0.0001$) qui résultait néanmoins de deux profils différents comme le montre la Figure 1.10. Comparée au premier matin, l'activité bêta chez les patients SAOS était significativement augmentée à 11h ($p < 0.05$), 14h ($p < 0.0001$), 16h ($p < 0.0001$), de 21h à 24h ($p < 0.0001$) et de 3h à 7h ($p < 0.0001$). Il n'y avait aucune différence dans le groupe contrôle.

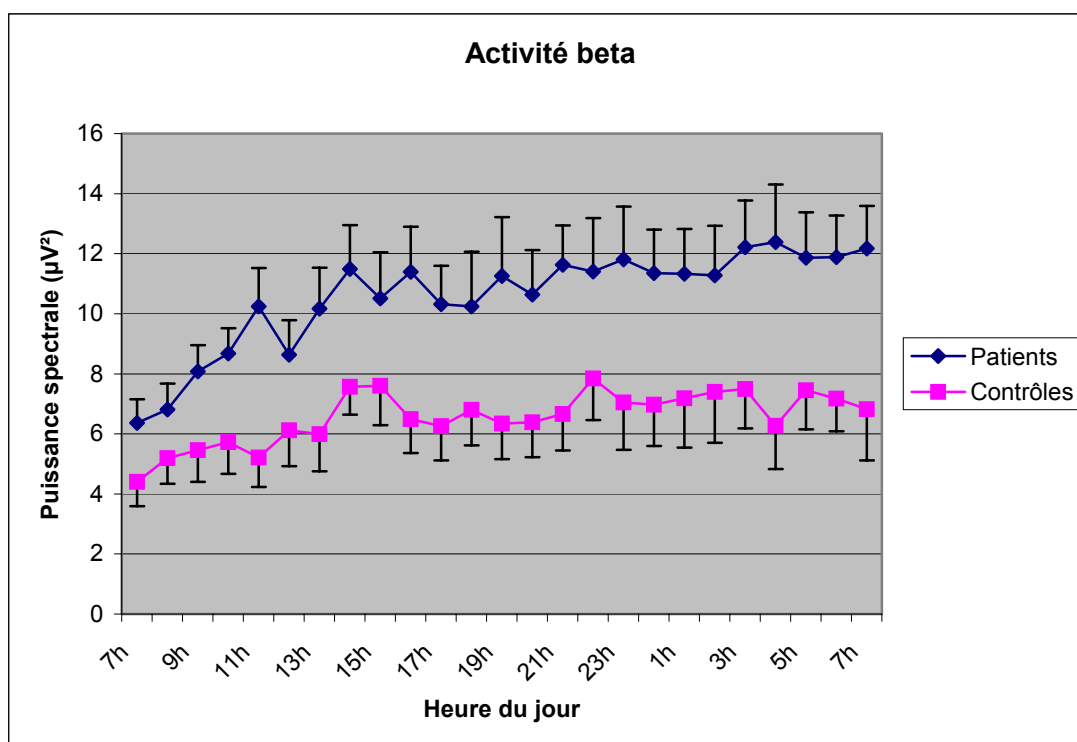


Figure 1.10 : Puissance spectrale moyenne (μV^2) et erreur type dans la bande de fréquence des ondes bêta pendant la période de 24 heures chez les patients SAOS et les sujets contrôles.

3.1.4. Variations de l'auto-estimation subjective de la somnolence sur la période de 24h

Comme le montre la Figure 1.11, le décours temporel du score à l'échelle de KSS indique une augmentation de la somnolence subjective dans les deux groupes sur la période de 24h ($F(24,432)=22,723$, $p < 0,0001$). Cependant, cette élévation était plus lente durant la période diurne chez les contrôles comparés aux patients SAOS comme le montre l'interaction significative Groupe x Heure ($F(24,432)=1,825$, $p < 0,05$). Pendant la période nocturne, le score KSS de somnolence augmentait dans les deux groupes de façon similaire après 21h de veille prolongée avec une augmentation significative de 4h à 7h ($p < 0,0001$) comparé au premier matin.

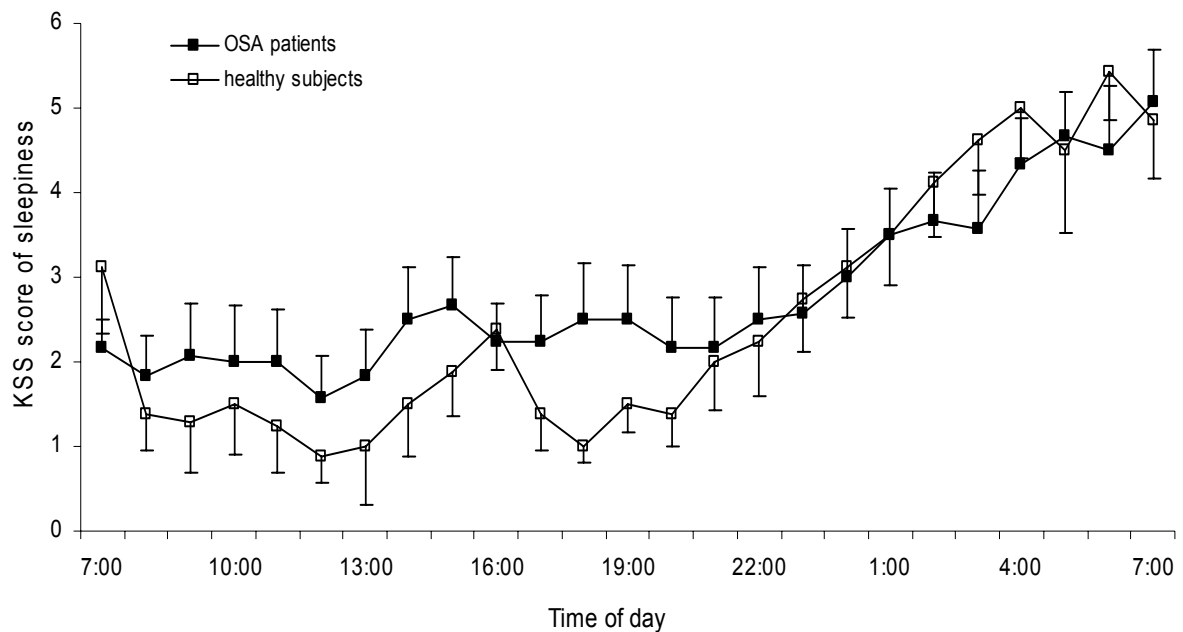


Figure 1.11 : Score moyen et erreur type au questionnaire KSS pendant la période de 24h de veille prolongée chez les patients SAOS et les sujets contrôles.

Comme le montre la Figure 1.12, une diminution importante dans le score VAS de forme subjective a été observée pendant la période de 24h dans les deux groupes ($F(24,432)=32.631$, $p < 0.0001$). Les comparaisons post-hoc appliquées au facteur principal Heure ont montré une diminution significative dans les deux groupes de

4h à 7h ($p < 0,0001$) comparée au début de la période et de 3h à 7h comparée à 21h ($p < 0,0001$).

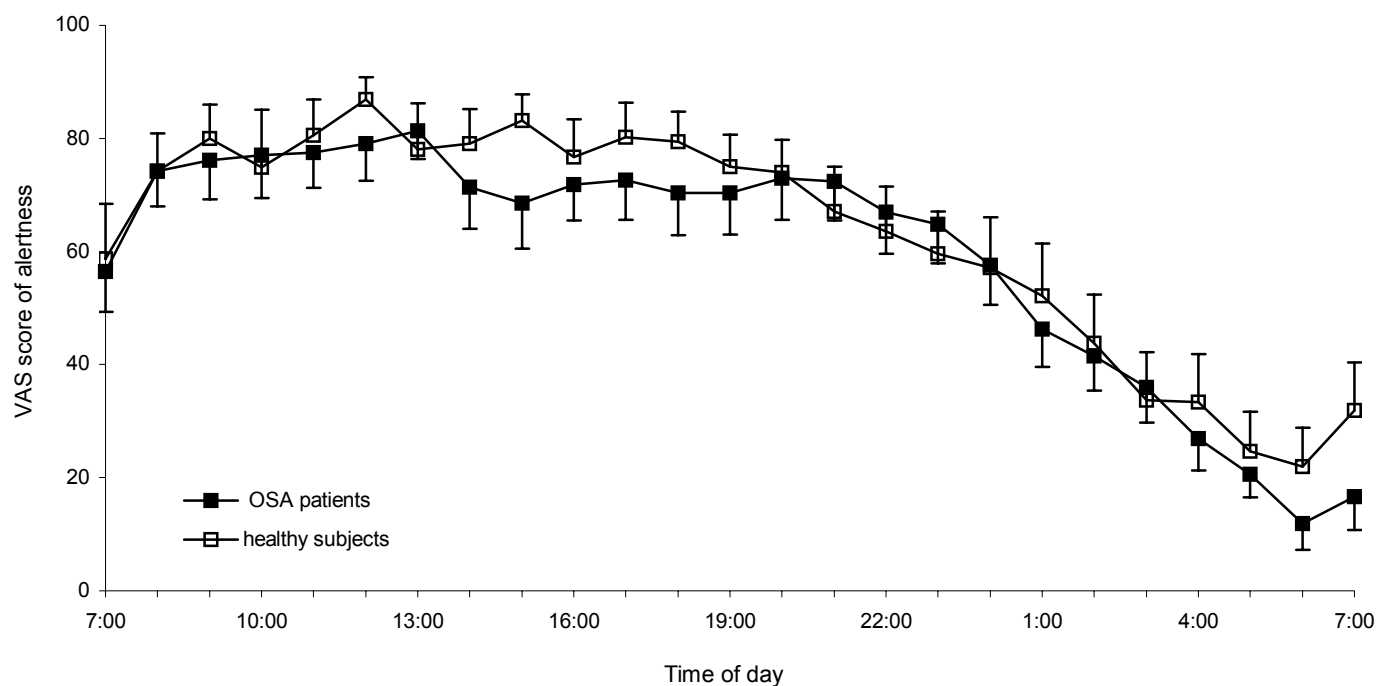


Figure 1.12 : Score moyen et erreur type à l'échelle visuelle analogue pendant la période de 24h de veille prolongée chez les patients SAOS et les sujets contrôles.

3.1.5. Relations entre l'EEG de veille et les évaluations subjectives

Comme le montre la Table 1.3, les variations dans le score VAS de forme chez les patients SAOS ne présentaient aucune corrélation significative avec l'activité dans les différentes bandes de fréquence EEG. En revanche, chez les sujets contrôles, le score VAS de forme était fortement corrélé avec la plupart des variables EEG, en particulier avec la bande des thêta ($r = -0.76$, $p < 0.05$) (Figure 11), thêta rapide ($r = -0.74$, $p < 0.05$), alpha rapide ($r = -0.69$, $p < 0,05$) et bêta ($r = -0.74$, $p < 0.05$), mais pas avec les ondes delta. Quel que soit le groupe, aucune corrélation n'a pu être établie entre les variables EEG et le score KSS de somnolence.

Evaluation subject.	VAS vigilance		KSS somnolence	
	Sujets contrôles	Patients SAOS	Sujets contrôles	Patients SAOS
Variables EEG de veille				
Delta	-0.26	-0.46	0.07	0.38
Thêta	-0.76*	-0.36	0.48	0.27
Thêta lent	-0.31	-0.18	0.53	0.11
Thêta rapide	-0.74*	-0.29	0.62	0.35
Alpha	-0.57	-0.18	0.38	0.26
Alpha lent	-0.57	-0.20	0.38	0.27
Alpha rapide	-0.69*	-0.24	0.52	0.27
Bêta	-0.74*	-0.24	0.62	0.06

Table 1.3: Régression non paramétrique montrant les relations entre les mesures EEG et l'auto-estimation de la vigilance et de la somnolence chez les patients SAOS et les sujets contrôles.

3.1.6. Variations de la température centrale durant la période de 24h

La température centrale était significativement diminuée, surtout à 21h avec un minimum à 5h du matin dans les deux groupes comme le suggère l'effet principal de l'Heure $F(12,204)=3,3$, $p < 0.001$).

3.1.7. Relations entre les variables nocturnes et l'EEG de veille chez les patients SAOS.

Nous nous sommes intéressés aux relations entre l'EEG de veille et les mesures respiratoires et polysomnographiques, afin d'examiner les contributions respectives de l'hypoxémie nocturne et de la fragmentation du sommeil sur l'EEG de veille chez les patients SAOS. Comme le montre la Table 1.4, l'IAH était corrélé positivement avec l'activité alpha durant la veille ($r=0.66$, $p < 0.05$). L'index d'apnée était positivement corrélé avec la puissance alpha ($r=0.62$, $p < 0.05$) et bêta ($r=0.57$, $p < 0.05$), mais aucune corrélation n'existait entre l'index d'hypopnée et l'EEG de veille. L'index de désaturation en O_2 était positivement corrélé avec l'activité thêta ($r=0.88$, $p < 0.01$) et alpha ($r=0.68$, $p < 0.05$). La SaO_2 minimale durant le sommeil était corrélée négativement avec l'activité bêta ($r=-0,83$, $p < 0,01$) tandis que le temps passé avec une $SaO_2 < 90 \%$ était corrélé

positivement avec la plupart des ondes EEG (Bêta: $r=0.77$, $p < 0.01$; alpha: $r=0.73$, $p < 0.05$ et thêta: $r=0.66$, $p < 0.05$). Le temps passé avec une $SaO_2 < 80\%$ était positivement corrélé avec l'activité alpha ($r=0.70$, $p < 0.05$). Au contraire, en examinant la relation entre toutes les mesures de fragmentation du sommeil (index d'éveil, index de micro-éveil, index de changement de stades) et l'EEG de veille, aucune corrélation n'a pu être mise en évidence.

Variables d'EEG de veille	Delta	Thêta	Alpha	Bêta
Variables respiratoires				
IAH	0.32	0.45	0.66*	0.24
Index d'apnée	0.44	0.22	0.62*	0.57*
Index d'hypopnée	-0.19	0.13	0.05	-0.46
Index de désaturation (>4%)	0.35	0.88**	0.68*	-0.04
Minimal SaO_2 (sleep)	-0.46	-0.35	-0.51	-0.83**
Temps avec $SaO_2 < 80\%$	0.23	0.42	0.70*	0.52
Temps avec $SaO_2 < 90\%$	0.47	0.66*	0.73*	0.77**
Variables polysomnographiques				
Index d'éveil	0.40	0.54	0.52	0.39
Index de micro-éveil	-0.10	-0.21	0.05	0.20
Index de changement de stade	-0.07	0.33	0.25	0.23

Table 1.4 : Régressions non paramétriques montrant les relations entre les mesures EEG et les variables nocturnes chez les patients SAOS. Spearman coefficient r (rho)

3.2. Effet du traitement par pression positive continue (PPC) sur l'EEG de veille et la sensation subjective de fatigue chez des patients SAOS (comparaison entre les sessions 0, 3 et 6 mois après traitement)

3.2.1. Observance et effet du traitement sur les variables respiratoires nocturnes

L'observance du traitement par PPC chez les patients SAOS était de 1082 h \pm 79 après 6 mois, avec une moyenne de 563 h \pm 27 durant les 3 premiers mois et de 529 h \pm 63 durant les 3 derniers mois après l'introduction du traitement. Après 6 mois de traitement, le taux journalier moyen d'utilisation du masque était de 6.1 h \pm 0.4. Respectivement, après la première et la seconde période de 3 mois de traitement, l'observance était de 6.3 h \pm 0.3 et 5.9 h \pm 0.7. Le taux moyen de pression positive délivré durant la nuit aux patients SAOS était de 9.7 \pm 0.5 cmH₂O, avec une fourchette allant de 8 à 13 cmH₂O.

Comme l'indique la Table 1.5, le traitement par PPC a permis l'amélioration de toutes les variables respiratoires durant le sommeil, dès le 3^{ème} mois à l'exception du temps passé avec une SaO₂<80% et de la SaO₂ minimale. Après 6 mois de traitement, seul le temps passé avec une SaO₂<80% n'était pas amélioré. En ce qui concerne l'IAH, non seulement les valeurs ont diminué après 6 mois de traitement, mais elles sont revenues à la normale. En effet, il n'y avait plus aucune différence dès le 3^{ème} mois et au 6^{ème} mois entre le groupe de patients SAOS et les sujets sains. Le traitement par PPC a permis également d'améliorer l'organisation du sommeil (Table 1.5). A l'exception des latences de stades 1, 2 et 3-4, tous les paramètres hypniques étaient comparables entre les patients SAOS et les sujets sains après 6 mois de traitement. De même, l'auto-évaluation subjective de la somnolence était améliorée après traitement par PPC comme le montre l'évolution du score à l'ESS après 6 mois de traitement.

Groupes	Group A (T0)	Groupe B (T0)	Groupe B3 (T3)	Groupe B6 (T6)	A-B Mann- Whitney	A-B3 Mann- Whitney	A-B6 Mann- Whitney	B-B3 Wilcoxon	B3-B6 Wilcoxon	B-B6 Wilcoxon
n	8	12	8	8						
Age	49.4 ± 3.4	51.2 ± 2.5	53.4 ± 2.9	53.6 ± 2.9	---	---	---	---	---	---
BMI Kg.m ⁻²	23.0 ± 0.5	29.9 ± 1.5	29.7 ± 1.4	30.8 ± 1.1	<0.05	<0.05	<0.01	---	---	---
Variabiles respiratoires										
IAH	1.4 ± 0.8	66.1 ± 11.2	2.8 ± 1.3	2.1 ± 1.3	<0.001	---	---	<0.05 ¶	---	<0.05 ¶
IA	0.4 ± 0.3	29.8 ± 10.5	1.4 ± 1.2	1.3 ± 1.3	<0.01	---	---	<0.05 ¶	---	<0.05 ¶
IH	1.0 ± 0.5	36.3 ± 8.5	1.4 ± 0.7	0.9 ± 0.6	<0.001	---	---	<0.05 ¶	---	<0.05 ¶
IAH REM	-	45.9 ± 7.1	0.9 ± 0.4	0.6 ± 0.4	-	-	-	<0.05 ¶	---	<0.05 ¶
IAH non-REM	-	62.8 ± 11.3	2.0 ± 1.0	1.5 ± 1.0	-	-	-	<0.05 ¶	---	<0.05 ¶
Index de désaturation (>4%)	1.8 ± 0.6	37.6 ± 10.8	1.0 ± 0.3	0.5 ± 0.2	<0.001	---	---	<0.05 ¶	<0.05 ¶	<0.05 ¶
SaO ₂ minimale %	87.1 ± 1.3	81.9 ± 3.2	83.6 ± 2.5	92.3 ± 1.1	---	---	<0.05	---	<0.05 ¶	<0.05 ¶
SaO ₂ moyenne %	96.7 ± 0.2	94.0 ± 0.7	96.2 ± 0.4	96.4 ± 0.5	<0.05	---	---	p=0.07 ¶	---	<0.05 ¶
Temps passé avec SaO ₂ < 90% (min)	1.2 ± 0.5	38.1 ± 17.2	0.6 ± 0.2	1.1 ± 0.8	<0.05	---	---	<0.05	---	<0.05
Temps passé avec SaO ₂ < 80% (min)	0.03 ± 0.02	2.1 ± 1.2	0.1 ± 0.04	0.0 ± 0.0	---	---	---	---	---	---
Mesures polysomnographiques										
TTS	379.0 ± 14.7	376.4 ± 16.2	376.0 ± 16.1	408.4 ± 12.3	---	---	---	---	<0.05 ¶	---
Efficience du sommeil %	82.3 ± 2.8	77.3 ± 2.8	78.6 ± 3.4	85.7 ± 2.7	---	---	---	---	<0.05 ¶	<0.05 ¶
L 1 (min)	16.0 ± 4.3	7.6 ± 2.5	8.0 ± 1.8	6.1 ± 0.6	<0.05	---	<0.05	---	<0.05 ¶	---
L 2 (min)	19.0 ± 4.6	18.7 ± 7.4	13.6 ± 3.0	7.2 ± 1.3	---	---	<0.05	---	p=0.076 ¶	---
L 3-4 (min)	49.0 ± 12.4	69.7 ± 15.1	29.8 ± 10.0	21.4 ± 6.1	---	---	<0.05	p=0.059 ¶	p=0.076 ¶	<0.05 ¶
L REM (min)	151.2 ± 18.0	145.0 ± 12.9	102.1 ± 17.0	112.2 ± 12.7	---	---	---	---	---	---
Stade 1 %	8.9 ± 1.1	14.7 ± 2.3	11.9 ± 1.8	8.1 ± 1.4	<0.05	---	---	---	<0.05 ¶	<0.05 ¶
Stade 2 %	34.6 ± 1.9	44.4 ± 3.3	45.4 ± 1.9	35.9 ± 3.7	P=0.058	<0.01	---	---	---	---
Stade 3-4 %	37.1 ± 4.0	25.2 ± 3.8	24.6 ± 3.3	35.5 ± 5.0	<0.05	<0.05	---	---	---	---
REM %	19.3 ± 2.7	15.7 ± 2.1	18.3 ± 1.7	19.4 ± 1.8	---	---	---	---	---	---
Index de micro-éveil (/h S)	2.6 ± 0.4	3.4 ± 0.8	3.8 ± 0.9	3.3 ± 0.9	---	---	---	---	---	---
Index d'éveil (/h S)	11.4 ± 2.7	28.8 ± 7.2	14.3 ± 2.3	12.2 ± 1.9	<0.05	---	---	<0.05 ¶	---	<0.05 ¶

Index de micro-éveil/éveil (/h S)	14.6 ± 3.3	33.4 ± 7.2	18.0 ± 2.9	15.5 ± 2.5	<0.05	---	---	<0.05 ¶	---	<0.05 ¶
Index de changement de stade	41.2 ± 7.1	67.9 ± 13.2	53.0 ± 5.8	37.4 ± 4.9	<0.05	---	---	---	<0.05 ¶	<0.05 ¶
ESS	6.0 ± 0.5	13.0 ± 1.3	8.0 ± 0.6	6.9 ± 0.8	<0.001	<0.05	---	<0.001 ¶	---	<0.001 ¶

Table 1.5: Variables socio-démographiques, respiratoires et polysomnographiques pour les sujets contrôles et les patients SAOS avant et respectivement après 3 mois et 6 mois de traitement par PPC.

Groupe A: Contrôles sains (session 0) - Groupe B: Patients SAOS avant traitement (session 0) - Groupe C: Patients SAOS après 3 mois de traitement (session 3) - Groupe D: Patients SAOS après 6 mois de traitement (session 6)
 BMI : Indice de masse corporelle - IAH : Index d'apnée/hypopnée - IA : Index d'apnée - IH : Index d'hypopnée - IAH REM : Index d'apnée/hypopnée pendant le sommeil paradoxal - IAH non REM : Index d'apnée/hypopnée pendant le sommeil lent - TTS : Temps total de sommeil - L1 : Latence de stade 1 - L2 : Latence de stade 2 - L 3-4 : Latence de sommeil lent profond (stades 3-4) - L REM : Latence de sommeil paradoxal

3.2.2. Effet du traitement sur l'EEG de veille

En comparaison des valeurs présentées par les patients SAOS avant le traitement, la puissance spectrale dans la bande delta n'a pas été diminuée avec l'introduction du traitement par PPC, ni après 3 mois ($T(32)=-0.36$, NS), ni après 6 mois ($T(32)=-0.67$, NS) (Figure 1.13). Néanmoins, comparés aux sujets contrôles, aucune différence significative n'a été observée pour l'activité delta chez les patients traités après 3 mois ($T(32)=1.46$, NS) et 6 mois ($T(32)=1.18$, NS) de traitement.

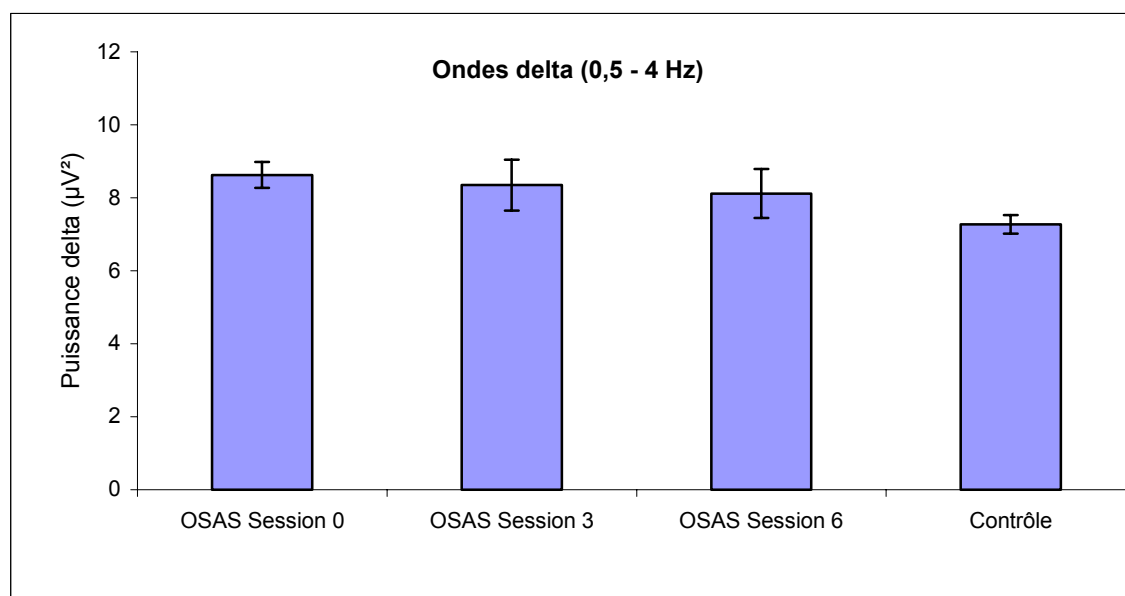


Figure 1.13 : Moyenne en $\mu V^2 \pm sd$ de l'évolution de la puissance spectrale des ondes delta de la session 0 à la session 6 chez les patients SAOS. Comparaison avec les valeurs moyennes des sujets contrôles.

La Figure 1.14 montre une diminution significative de la puissance absolue dans la bande des thêta après 3 mois de traitement ($T(32)=-3.25, p < 0.01$), mais non après 6 mois ($T(32)=-1.48, NS$). Comparés aux sujets sains, aucune différence significative n'a plus été observée après 3 mois $T(32)=-1.12, NS$ et 6 mois de traitement $T(32)=1.09, NS$.

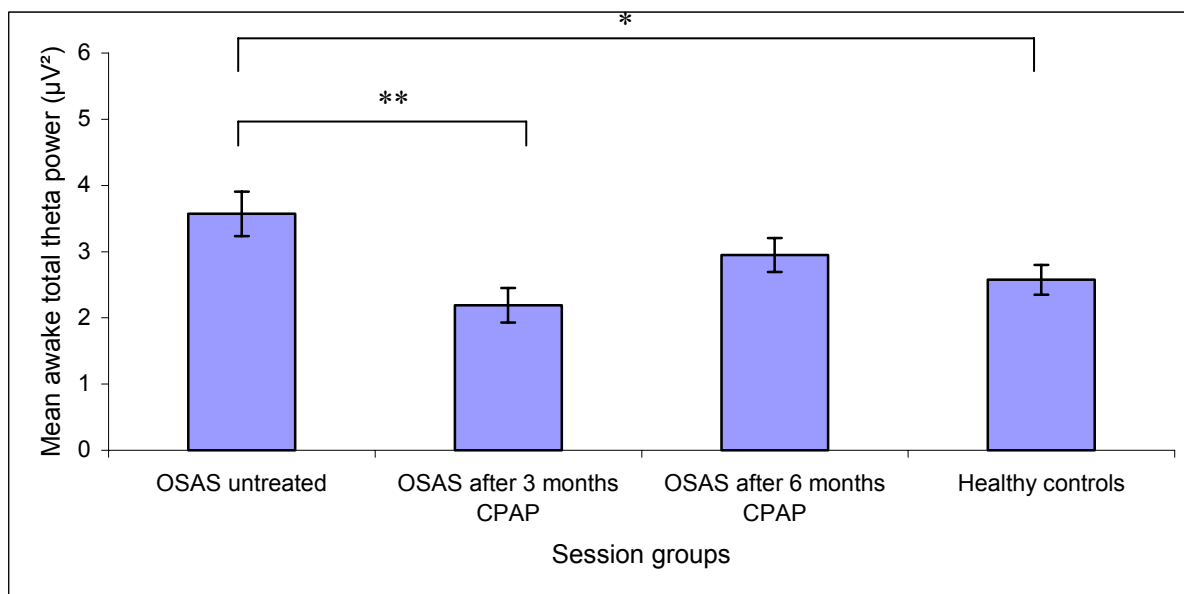


Figure 1.14 : Moyenne en $\mu V^2 \pm sd$ de l'évolution de la puissance spectrale des ondes thêta de la session 0 à la session 6 chez les patients SAOS. Comparaison avec les valeurs moyennes des sujets contrôles.

Bien que le traitement ait permis de diminuer de façon importante la quantité d'ondes alpha dans l'EEG de veille dès le 3^{ème} mois avec maintien des valeurs au 6^{ème} mois, cette diminution n'a pas atteint le seuil de significativité statistique. En revanche, comme l'indique la Figure 1.15, il n'y avait plus de différence entre patients et contrôles dès le 3^{ème} mois post-traitement.

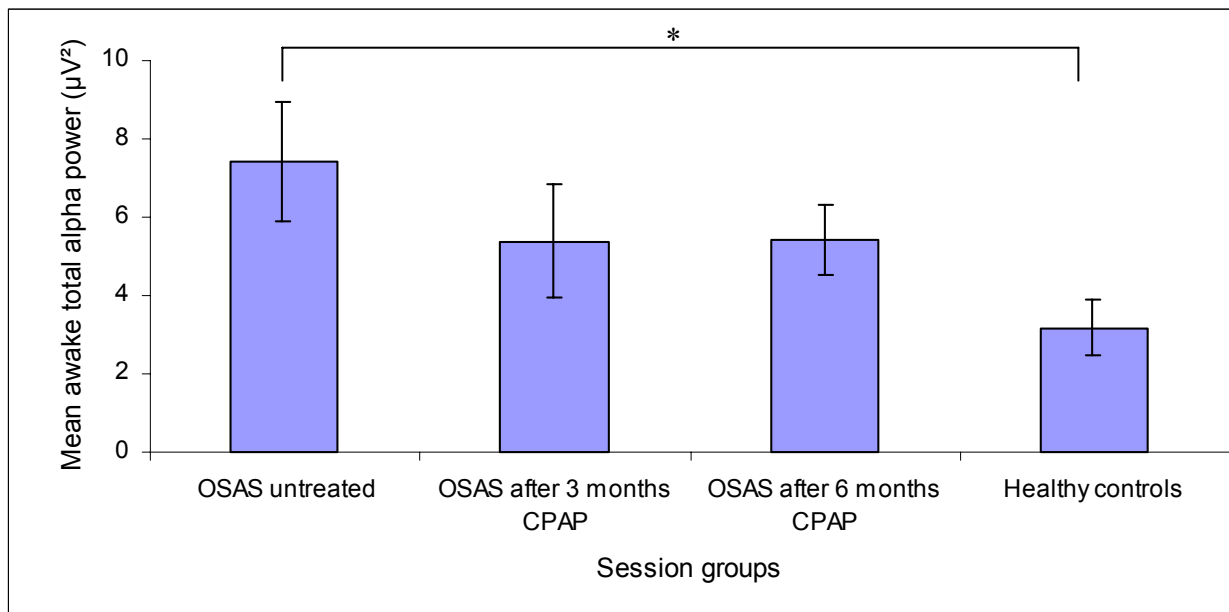


Figure 1.15 : Moyenne en $\mu V^2 \pm sd$ de l'évolution de la puissance spectrale des ondes alpha de la session 0 à la session 6 chez les patients SAOS. Comparaison avec les valeurs moyennes des sujets contrôles.

En revanche, aucune modification de la densité spectrale de puissance n'a été observée après l'introduction du traitement sur les ondes bêta chez les sujets SAOS, ceux-ci conservant jusqu'au bout des valeurs supérieures aux sujets contrôles.

L'utilisation de modèles mixtes linéaires (splines) appliquée à la densité de puissance spectrale pendant la période de 24h avant et respectivement après 3 et 6 mois de traitement par pression positive continue permet d'obtenir le décours temporel ajusté pour les différentes bandes de fréquences (Figures 1.16 à 1.19).

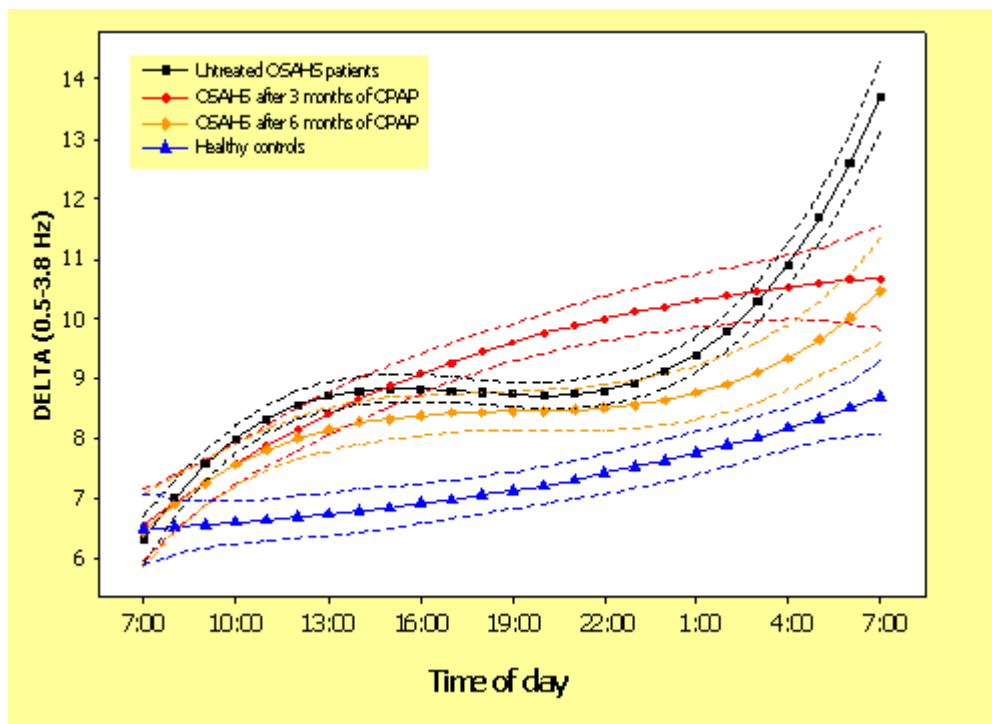


Figure 1.16 : Splines montrant le déroulé temporel des valeurs moyennes de la densité de puissance spectrale dans la bande des delta (0.5-4 Hz) dans la condition "yeux ouverts" pendant 24h de veille continue avant et après 3 et 6 mois de traitement par PPC. Modèles mixtes linéaires non paramétriques.

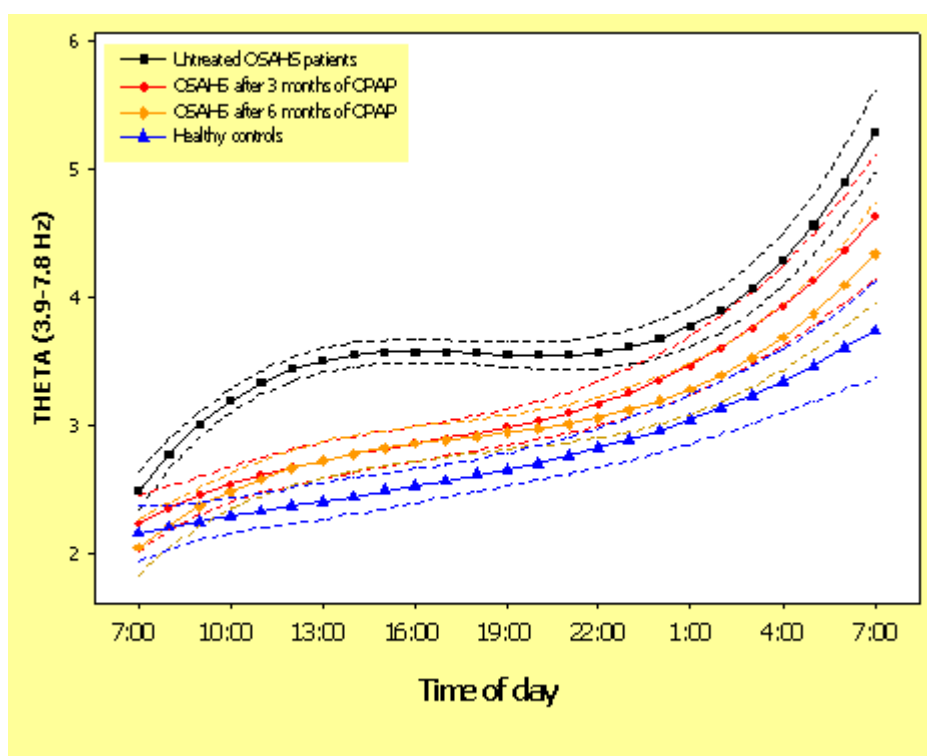


Figure 1.17 : Splines montrant le déroulé temporel des valeurs moyennes de la densité de puissance spectrale dans la bande des thêta (4-8 Hz) dans la condition "yeux ouverts" pendant 24h de veille continue avant et après 3 et 6 mois de traitement par PPC. Modèles mixtes linéaires non paramétriques.

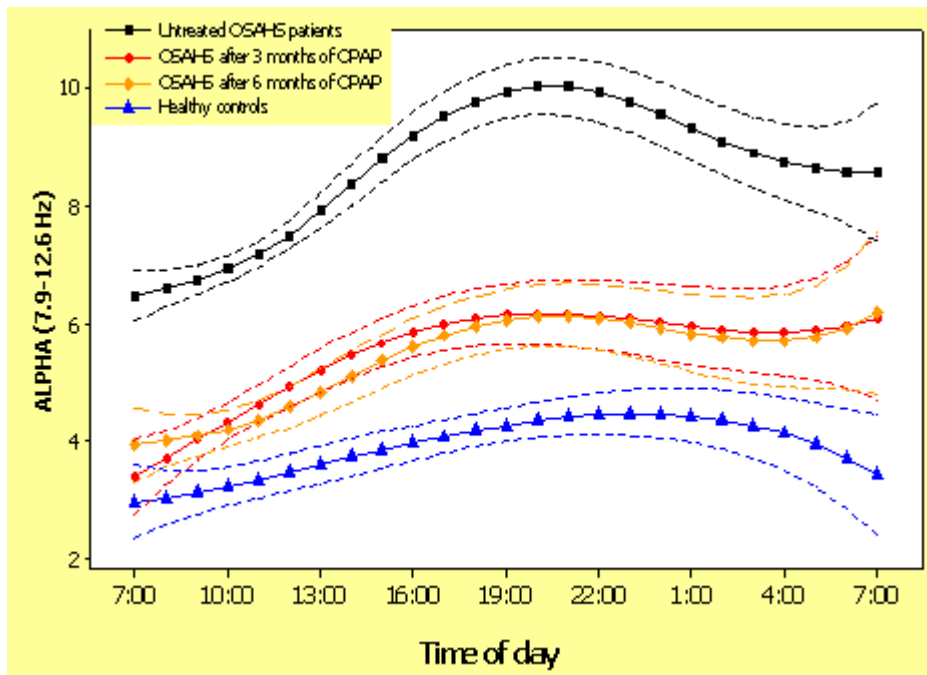


Figure 1.18 : Splines montrant le dérouls temporel des valeurs moyennes de la densité de puissance spectrale dans la bande des alpha (8-12 Hz) dans la condition "yeux ouverts" pendant 24h de veille continue avant et après 3 et 6 mois de traitement par PPC. Modèles mixtes linéaires non paramétriques.

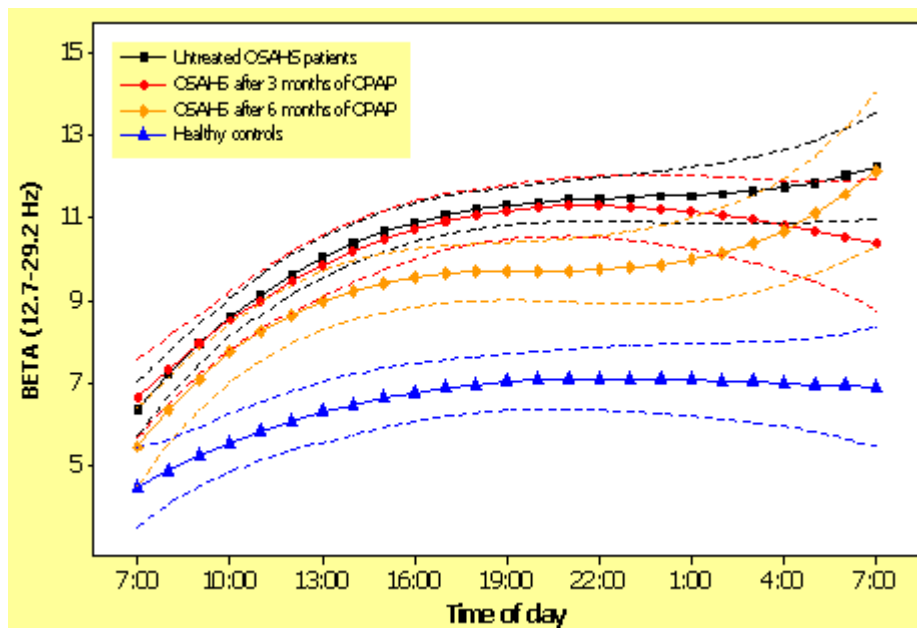


Figure 1.19 : Splines montrant le dérouls temporel des valeurs moyennes de la densité de puissance spectrale dans la bande des bêta (16-30 Hz) dans la condition "yeux ouverts" pendant 24h de veille continue avant et après 3 et 6 mois de traitement par PPC. Modèles mixtes linéaires non paramétriques.

3.2.4. Corrélations entre l'observance du traitement et l'EEG de veille

Comme le montre la Table 1.6, les mesures d'observance du traitement étaient significativement corrélées avec des changements dans toutes les bandes de fréquence à la fois entre les sessions 3 et 6 et entre les sessions 0 et 6 à l'exception pour cette dernière période des alpha rapides (10-12 Hz). Lors des 3 premiers mois de traitement, seuls les ondes alpha lentes (8-10 Hz) présentaient une tendance à la corrélation positive avec l'observance du traitement ($r=0.56$, $p=0.058$).

Observance PPC	SAOS T0-T3	SAOS T3-T6	SAOS T0-T6
Variabes EEG de veille			
Difference Delta	0.40	0.86**	0.71**
Difference Thêta	0.32	0.87**	0.66*
Difference Thêta1	0.34	0.88**	0.72**
Difference Thêta2	0.28	0.83**	0.64*
Difference Alpha	0.28	0.83**	0.64*
Difference Alpha1	0.56	0.84**	0.83**
Difference Alpha2	0.24	0.86**	0.48
Difference Bêta	0.32	0.80**	0.79**

Table 1.6 : Corrélation de Spearman (rho) chez les patients SAOS entre l'observance moyenne du traitement PPC et la différence de densité spectrale de puissance de l'EEG de veille entre les sessions 0-3, 3-6 et 0-6. * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$. Les valeurs soulignées indiquent une tendance.

3.2.5. Corrélation entre l'observance du traitement et l'auto-évaluation subjective

Il existe une corrélation positive entre l'observance du traitement durant les 3 premiers mois et les changements d'évaluation subjective au score d'ESS et dans l'échelle VAS (Table 1.7). Aucune corrélation n'a été obtenue entre l'observance au traitement et le score à l'échelle KSS durant la même période. Toutefois, les changements dans les 3 échelles (ESS, KSS et VAS) étaient positivement

corrélés avec l'observance du traitement durant les 3 derniers mois et entre la session 0 et la session 6.

Observance PPC	SAOS T0-T3	SAOS T3-T6	SAOS T0-T6
Evaluations subjectives			
Différence ESS	0.77**	0.77**	0.71**
Différence KSS	0.35	0.84**	0.66*
Différence VAS forme	0.58*	0.64*	0.63*
Variables respiratoires			
Différence SaO ₂ minimale	0.26	0.81**	0.45
Différence SaO ₂ moyenne	0.25	0.83**	0.44
Différence Index de désaturation (>4%)	-0.04	0.72**	0.32
Différence temps passé avec SaO ₂ <90%	0.21	0.62*	0.63*
Différence temps passé avec SaO ₂ <80%	0.30	0.77**	0.62*
Variables polysomnographiques			
Différence Stade 1 %			
Différence Stade 2 %	0.59*	0.78**	0.77**
Différence Stade 3 et 4 %	0.45	0.75**	0.75**
Différence REM %	0.39	0.79**	0.63*
Différence Index micro-éveil (/h S)	0.51	0.75**	<u>0.55</u>
Différence Index d'éveil (/h S)	0.22	0.77**	0.66*
Différence Index éveil/micro-éveil (h S)	0.68*	0.86**	0.87**
Différence Index changement de stade	0.51	0.83**	0.79**
	0.52	0.88**	0.78**

Table 1.7 : Corrélation de Spearman (rho) chez les patients SAOS entre l'observance moyenne du traitement PPC et la différence d'auto-évaluation subjective, de variables respiratoires et polysomnographiques entre les sessions 0-3, 3-6 et 0-6. * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$. Les valeurs soulignées indiquent une tendance.

3.2.6. Corrélation entre l'observance du traitement et les variables respiratoires et polysomnographiques

La Table 1.7 montre que les changements dans tous les paramètres respiratoires nocturnes étaient positivement corrélés avec l'observance du traitement durant les 3 derniers mois, mais non durant les 3 premiers mois. Toutefois, entre la session 0 et la session 6, seuls le temps passé avec une SaO₂ < 90% et < 80% étaient positivement corrélés avec l'observance du traitement (respectivement $r=0.63$, $p<0.05$ et $r=0.62$, $p<0.05$). En ce qui concerne les modifications de la structure du sommeil, l'évolution de tous les paramètres hypniques était

positivement corrélée avec l'observance du traitement dans les 3 derniers mois ainsi qu'entre les sessions 0 et 6, à l'exception du % de sommeil paradoxal qui ne présentait qu'une tendance à l'amélioration ($r=0.55$, $p=0.06$).

3.2.7. Corrélation entre l'auto-évaluation subjective de la somnolence et de l'EEG de veille

Comme le montre la Table 1.8, les changements dans l'estimation de la somnolence mesurés par le score à l'ESS n'étaient corrélés après les 3 premiers mois de traitement qu'avec l'activité alpha lente ($r=0.66$, $p<0.05$) et alpha rapide ($r=0.61$, $p<0.05$). Il n'y avait pas de corrélation significative entre l'estimation de la vigilance et l'activité EEG de veille entre la session 3 et la session 6 de traitement. En revanche, la comparaison entre la session 0 et la session 6 permet d'obtenir une corrélation positive entre l'estimation de la somnolence et l'ensemble des bandes de fréquence, à l'exception des ondes thêta.

Différence dans le score ESS	SAOS T0-T3	SAOS T3-T6	SAOS T0-T6
EEG de veille			
Difference Delta	0.62*	0.49	0.58*
Difference Thêta	0.44	0.56	<u>0.54</u>
Difference Thêta1	0.44	<u>0.54</u>	0.72**
Difference Thêta2	0.36	<u>0.51</u>	0.57
Difference Alpha	0.36	<u>0.51</u>	0.57
Difference Alpha1	0.66*	0.44	0.64*
Difference Alpha2	0.61*	<u>0.56</u>	0.63*
Difference Bêta	<u>0.50</u>	<u>0.50</u>	0.82**

Table 1.8 : Corrélation de Spearman (ρ) chez les patients SAOS entre l'auto-estimation subjective de la somnolence et les différentes bandes de fréquence de l'EEG de veille entre les sessions 0-3, 3-6 et 0-6. * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$. Les valeurs soulignées indiquent une tendance.

4. DISCUSSION

1. Effet de l'apnée du sommeil sur l'EEG de veille et la sensation subjective de forme et de somnolence

Dans cette première expérience, nous avons mesuré pour la première fois l'évolution de l'activité corticale durant une période de 24 heures de veille soutenue chez des patients présentant un syndrome d'apnée obstructive du sommeil comparés à des sujets sains. Nos résultats ont montré une augmentation progressive de la densité spectrale de puissance dans la plupart des bandes de fréquence enregistrées à mesure que la veille se prolonge. Cette augmentation était plus forte encore chez les patients SAOS. Par ailleurs, nous avons mis en évidence une forte corrélation entre l'EEG de veille et l'auto-évaluation de la somnolence et de la forme chez les sujets contrôles, mais non chez les patients SAOS suggérant une interaction complexe entre les mesures subjectives et objectives chez ces patients.

Bien que de nombreuses études aient été consacrées au syndrome d'apnée obstructive du sommeil et à la somnolence excessive diurne qui en résulte, très peu se sont penchées sur les effets de l'apnée sur les fluctuations de l'EEG de veille pendant une veille prolongée chez ces patients. Sforza et al (2002) ont étudié les modifications de l'EEG de veille pendant la période diurne chez des patients présentant des troubles respiratoires associés au sommeil. Morisson et al (1998) ont étudié, quant à eux, le ralentissement de l'EEG pendant le sommeil et la veille chez des patients SAOS. Des études antérieures portant sur des sujets sains avaient montré que la puissance absolue dans tout le spectre de fréquence de l'EEG (avec les yeux ouverts) était plus élevée après une privation

totale de sommeil, avec une élévation linéaire à mesure que la veille se prolongeait (Hoddes et al, 1972 ; Cajochen et al, 1995). D'autres études sur des sujets privés de sommeil avaient également rapporté une augmentation de la puissance spectrale dans les basses fréquences lors d'une veille prolongée, mais aucune d'entre elle ne portait spécifiquement sur les patients SAOS (Borbély et al, 1981 ; Torsvall et Akerstedt, 1987 ; Akerstedt et Gillberg, 1990 ; Corsi-Cabrera et al, 1992 ; Aeschbach et al, 1997). A titre d'exemple, l'étude de Cajochen et al (1995) menée sur des sujets privés de sommeil avait montré une augmentation progressive de la puissance spectrale dans la bande de 6,25 à 9 Hz, suggérant l'existence d'une régulation homéostatique des ondes thêta et alpha chez ces sujets.

Dans la présente étude, nous avons posé l'hypothèse que la densité spectrale de puissance dans les bandes de fréquence basses (0.5 - 8 Hz) augmenterait chez tous les sujets, malades ou non au cours d'une veille prolongée de 24 heures, avec des valeurs toutefois plus élevées chez les patients SAOS. Nos résultats confirment cette hypothèse pour la bande de fréquence des ondes thêta (4 - 8 Hz), mais seulement partiellement pour les ondes delta (0.5 - 4 Hz). Dans les deux groupes, l'activité thêta et alpha était augmentée sur la période de 24h confirmant l'existence d'un processus homéostatique dans l'EEG de veille tel que l'avait précédemment décrit Borbély (1982). De plus, nous avons pu mettre en évidence que la puissance absolue de l'activité thêta, et surtout les ondes thêta lentes (4 - 6 Hz) était plus importante chez les patients SAOS par rapport aux contrôles, suggérant une somnolence plus importante chez ces sujets. Cette hypothèse est de plus accréditée par le fait que l'activité delta n'était augmentée que chez les patients vraisemblablement en raison du cumul d'une privation aiguë et d'une privation chronique de sommeil, cette dernière n'existant pas chez les sujets sains. Toutefois, contrairement à de précédentes études portant sur des sujets privés de sommeil (Akerstedt et Gillberg, 1990 ; Cajochen et al, 1995 ; Lorenzo et al, 1995), nous n'avons pu mettre en évidence qu'une

tendance à l'augmentation des ondes alpha chez les patients SAOS comparés aux sujets sains ce qui ne permet pas de conclure au seul effet de la privation cumulée de sommeil. En fait, cette absence de différence significative dans l'activité alpha pourrait s'expliquer par une très grande variabilité inter-individuelle de sévérité de l'apnée dans le groupe de patients. Mais elle pourrait aussi s'expliquer par le fait que dans notre étude, la privation de sommeil n'était pas suffisante pour induire une augmentation significative dans cette bande de fréquence. Enfin, une troisième explication pourrait reposer sur des mécanismes compensatoires chez les patients, permettant de contrecarrer la survenue d'ondes alpha.

En effet, bien que notre hypothèse n'ait porté initialement que sur les bandes de fréquences les plus basses (delta, thêta, alpha), nous avons pu montrer dans cette étude qu'il existait également une augmentation importante d'activité dans les fréquences élevées, en particulier les ondes bêta généralement présentes lors de la veille active. Lorenzo et al (1995) avaient déjà obtenu un résultat similaire chez des sujets sains privés de sommeil. Ils avaient suggéré que cette augmentation des ondes bêta pourrait traduire un effort supplémentaire pour se maintenir éveillé, ce qui produirait paradoxalement un rebond des ondes actives chez les sujets privés de sommeil, leur permettant d'éviter les périodes de micro-sommeil. D'autres études avaient également montré la présence de composantes spectrales plus rapides dans l'EEG de veille (7 - 17 Hz) après une période de veille soutenue (Corsi-Cabrera et al, 1992 ; Cajochen et al, 1995). Selon Friedman et al (1979), une explication possible de ce rebond paradoxal des ondes bêta pourrait être la conséquence de l'activation d'un mécanisme inhibiteur du sommeil qui supprime le sommeil dans des conditions normales et qui serait donc hyper activé lors de la privation de sommeil. En conséquence, l'élévation de l'activité bêta observée chez les patients SAOS pourrait être en faveur de l'hypothèse d'un coût plus élevé chez ces patients à se maintenir éveillés

comparés à des sujets sains, et donc accréditer l'idée d'un cumul entre des troubles chroniques du sommeil et une privation aiguë.

L'élévation progressive du score de somnolence subjective dans les deux groupes est concordante avec des études précédentes portant sur la somnolence chez les patients SAOS (Miyamoto et al, 2002 ; Schneider et al, 2004 ; Sauter et al, 2000). A l'instar d'études plus anciennes (Torsvall et Akerstedt, 1987 ; Cajochen et al, 1995 ; Kaida et al, 2006), nous avons trouvé de fortes corrélations entre les scores de forme mesurés par la VAS et la plupart des variables de l'EEG de veille (thêta, thêta rapide, alpha rapide et bêta) chez les sujets contrôles, suggérant que le score de la VAS est un indicateur sensible de la baisse de forme et l'augmentation de la somnolence. Cependant, aucune corrélation de ce type n'a pu être mise en évidence chez les patients SAOS. Ce résultat est concordant avec l'étude de Sforza et al (2002) portant sur des sujets ronfleurs et apnéiques, et qui n'avait pas mis en évidence non plus de relation entre les mesures subjectives et l'EEG de veille. Selon Kingshott et al (1995), cette absence de relation pourrait s'expliquer par le fait que la plupart des patients SAOS ont tendance à sous-estimer leur somnolence, soit parce qu'ils sont réfractaires à la reconnaître, soit plus vraisemblablement parce qu'ils la considèrent comme leur état normal dans la mesure où bien souvent, cette pathologie est ancienne chez eux et longtemps méconnue. Il serait donc particulièrement intéressant de développer de nouveaux outils de mesure, plus sensibles, permettant de mieux appréhender l'état de vigilance subjectivement ressenti dans le champs des pathologies du sommeil et pouvoir ainsi mieux circonscrire les besoins de ces patients.

De façon générale, nos résultats suggèrent que les changements observés dans l'EEG de veille, et en particulier dans les bandes de fréquence les plus lentes (0,5 - 8 Hz) pourraient refléter les spécificités des troubles du sommeil et de la respiration chez les patients SAOS. Ce syndrome affecte gravement le pouvoir restaurateur du sommeil, favorisant ainsi une augmentation de l'activité des

ondes lentes durant la journée qui à leur tour induisent de la somnolence. Néanmoins, les études actuelles ne permettent pas de distinguer la contribution de la fragmentation du sommeil et de l'hypoxémie nocturne dans cette somnolence. Nous avons donc procédé à un certain nombre d'analyses afin d'étudier précisément cette question.

2. Effet de la sévérité de l'apnée sur l'EEG de veille et contribution respective de la fragmentation du sommeil et de l'hypoxémie sur le ralentissement de l'EEG de veille

Contrairement à l'étude de Sforza et al, 2002, nos résultats montrent que la sévérité du syndrome constitue un facteur aggravant en ce qui concerne le ralentissement de l'EEG de veille, un résultat déjà observé par Chervin et al, 1998. Toutefois, cette relation n'existe que si la somnolence diurne est évaluée en terme d'EEG et non par des questionnaires subjectifs, comme le montre l'absence de relation entre les deux types de variables dans l'étude de Sauter et al, 2000. Cependant, la relation entre les deux, ne concerne que l'index d'apnée et non l'index d'hypopnée,. En effet, l'index d'apnée-hypopnée (IAH) qui ne permet pas de discriminer entre ces deux types d'événements respiratoires est corrélé positivement avec la densité des ondes alpha durant la journée. Autrement dit, plus l'IAH est élevé, plus la puissance spectrale dans la bande des alpha est élevée le lendemain. Rappelons que nos patients s'échelonnaient entre un IAH allant de 19 pour le plus modéré à 138 pour le plus sévère du groupe. En revanche, l'index d'apnée était corrélé à la fois avec l'activité alpha, mais aussi l'activité bêta durant la journée, alors que l'index d'hypopnée n'était corrélé avec aucune onde EEG de veille, suggérant que ce sont bien les apnées, et seulement elles, qui occasionnent une somnolence diurne caractérisée à la fois par une augmentation des ondes alpha signant une diminution de la vigilance, et des ondes bêta traduisant un effort à se maintenir éveillé. Toutefois, l'absence de relation

entre l'index d'apnée et les bandes de fréquence les plus basses (delta et thêta) suggère malgré tout l'existence d'une interaction complexe entre les variables hypniques et l'EEG de veille. En ce qui concerne les relations entre variables nocturnes et somnolence subjectivement ressentie, aucune relation n'a pu être mise en évidence chez les sujets apnéiques contrairement aux sujets contrôle. Un tel résultat avait déjà été obtenu par maints auteurs (Sforza et al, 2002 ; Kingshott et al, 1995 ; Sauter et al, 2000 ; Martin et al, 1997). Ce résultat renforce l'hypothèse d'une difficulté des patients SAOS à estimer subjectivement leur niveau de vigilance diurne.

En ce qui concerne la contribution respective des variables respiratoires et de fragmentation du sommeil, il semble clair que ce sont les premières qui contribuent le plus à l'augmentation de la somnolence diurne, un résultat déjà observé par Kraaier et al, 1988 et Saletu et al, 1996 sur des sujets sains sous conditions hypoxiques. En effet, dans notre étude, l'index de désaturation d'O₂ était positivement corrélé avec les ondes thêta et alpha, le temps passé avec une saturation d'O₂ inférieure à 90 % était corrélé avec les ondes thêta, alpha et bêta, le temps passé avec une saturation d'O₂ inférieure à 80 % était corrélé avec les ondes alpha. Enfin, la SaO₂ minimale était négativement corrélée avec les ondes bêta. Plus celle-ci était basse, plus l'activité bêta était forte durant la journée. Tout à l'opposé, aucune corrélation n'a pu être trouvée entre les indices de fragmentation du sommeil et l'EEG de veille. Un tel résultat avait déjà été observé par Bédard et al (1991a). De la même manière, Morisson et al, 1998, Morisson et al, 2001 ainsi que Sforza et al, 2002 ont également rapporté une absence de relation entre les indices de fragmentation du sommeil et l'EEG de veille. Dans notre étude, ni l'index d'éveil, ni l'index de micro-éveil, ni leur fusion (index d'éveil/micro-éveil), pas plus que l'index de changement de stade n'étaient liés à l'une quelconque des bandes de fréquence de l'EEG de veille. Ce résultat suggère que, dans nos conditions expérimentales, ce sont clairement les indices d'hypoxémie nocturne qui semblent responsables d'un EEG de veille engendrant la

somnolence, alors que la fragmentation du sommeil ne semble pas avoir d'impact détectable sur cet EEG.

3. Effet du traitement par pression positive continue (PPC) sur les variables respiratoires, le sommeil, l'EEG de veille et l'auto-évaluation subjective de la somnolence

Le traitement par PPC a permis une amélioration notable pratiquement à tous les niveaux. Sur le plan des variables respiratoires, dès le 3^{ème} mois pratiquement tous les paramètres respiratoires se sont normalisés. Ceci est vrai également après 6 mois de traitement pour l'IAH qui revient à la normale suggérant qu'il n'y a pratiquement plus ni apnée ni hypopnée à ce stade dans le groupe de patients SAOS. Il en est de même pour la macro et la microstructure du sommeil. Tous les paramètres hypniques sont normalisés après 6 mois de traitement à l'exception des latences d'endormissement (latence stade 1 et 2) et de la latence du sommeil lent profond (stade 3 et 4) suggérant que 6 mois de traitement avec une observance satisfaisante sont malgré tout nécessaires pour parvenir à un résultat optimal, mais également que l'endormissement reste plus long chez ces patients avec une plus grande difficulté à entrer en sommeil lent profond (stades 3 et 4). L'évolution de l'EEG de veille au cours des 6 premiers mois de traitement dépend du type d'ondes considéré. L'activité spectrale dans la puissance delta reste élevée malgré le traitement, mais ceci pourrait être lié à un effet masquant de la privation aiguë de sommeil dans la mesure où l'activité delta ne présente pas de différence significative entre le groupe de patients même non traité et les sujets contrôles. En ce qui concerne les ondes thêta, le profil de leur puissance spectrale est biphasique. Avant traitement, l'activité thêta est significativement augmentée chez les patients par rapport au groupe contrôle. Dès le 3^{ème} mois de traitement, une baisse est observée, mais qui sans atteindre le seuil de significativité, ne permet plus de distinguer ce groupe du

groupe contrôle suggérant donc une diminution durable de l'activité thêta diurne après traitement par PPC. Un profil similaire est obtenu pour les ondes alpha. En revanche, aucune différence n'est observée après traitement pour les ondes bêta. Un résultat partiellement similaire avait déjà été obtenu par Wang et al, 2002, bien que portant sur les effets aigus du traitement. Enfin, l'auto-évaluation subjective de la somnolence est également normalisée au bout de 6 mois de traitement ce qui signifie qu'à ce stade, et à condition que l'observance du traitement ait été régulière, le sommeil retrouve un pouvoir restaurateur.

EXPERIENCE 2

1. INTRODUCTION

Comme il a été déjà dit plus haut, le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est une pathologie respiratoire liée au sommeil et qui produit non seulement une fragmentation du sommeil, mais aussi des épisodes d'hypoxémie qui peuvent contribuer ensemble à générer une somnolence diurne excessive (SDE) chez ces patients. Le SAOS constitue donc un facteur de risque extrêmement important en terme d'accident de la route (Barbé et al., 1998 ; Cassel et al., 1996 ; Horstmann et al., 2000 ; Howard et al., 2004 ; Krieger et al., 1997 ; Shiomi et al., 2002 ; Teran-Santos et al., 1999 ; Young et al., 1997). Selon ces auteurs, le taux d'accident de la route parmi les personnes porteuses du SAOS est très augmenté par rapport à des personnes saines. Cependant, il est suggéré que 65 % d'entre eux n'auront jamais d'accident (George et Smiley, 1999 ; George , 2004a) et que le risque majeur concerne surtout les cas les plus sévères, avec un index d'apnée-hypopnée (IAH) supérieur à 40 (Frey, 2005).

En fait, les nombreuses études ayant exploré la capacité à conduire des patients présentant un SAOS ont utilisé des méthodologies très différentes qui vont des études épidémiologiques (Horstmann et al., 2000 ; Howard et al., 2004 ; Krieger et al., 1977 ; Orth et al., 2005 ; Yamamoto et al., 2000 ; Young et al., 1997) aux études empiriques en laboratoire. Dans ce dernier cas, la majorité des performances en conduite automobile a été étudiée dans des conditions de parcours longs et monotones, avec très peu de trafic, si même il y en avait (Pack et al., 2006 ; Pichel et al., 2006 ; Risser et al., 2000 ; Turkington et al., 2001). Dans ce contexte, la SDE souvent ressentie par les patients souffrant du SAOS est exacerbée par le manque de stimulation, occasionnant une importante baisse des performances de conduite. Ceci est dû au fait que des personnes somnolentes engagées dans une tâche de vigilance, peuvent présenter des épisodes de micro-sommeil, même si la plupart du temps, elles n'en sont pas

conscientes. L'enregistrement de l'électroencéphalogramme (EEG) pourrait donc constituer une des mesures les plus prédictives et l'un des indicateurs les plus fiables de la somnolence, dans la mesure où il est directement lié à l'activité cérébrale. De façon générale, la somnolence durant la veille se caractérise par un pattern EEG dominé par les ondes de basse fréquence, notamment dans la bande des thêta (4-8 Hz) et des alpha (8-12 Hz) qui généralement sont augmentées au moment de l'endormissement. Ces patterns sont associés à une diminution des performances et une baisse de la réactivité comportementale (Torsvall et Akerstedt, 1988). A notre connaissance, une seule étude a procédé à une mesure de l'EEG durant une tâche de conduite chez des patients atteints de SAOS (Risser et al., 2000). Les auteurs ont utilisé une analyse visuelle pour déterminer les lapses attentionnels, définis par des périodes de 3 secondes ou plus d'ondes alpha ou thêta. Cependant, le circuit automobile était de longue durée (60 minutes), avec quelques courbes seulement et de rares véhicules, conditions connues pour favoriser la baisse de la vigilance basale (Tiffault et Bergeron, 2003). De plus, les mesures EEG étaient limitées aux lapses attentionnels et ne prenaient pas en compte l'activité globale de l'EEG de veille durant la tâche de conduite.

Il nous a donc semblé intéressant de déterminer l'état électroencéphalographique du conducteur lorsqu'il était en situation de conduite automobile où la densité du trafic était augmentée, afin d'étudier de façon plus réaliste les performances de patients porteurs du SAOS, à la fois avant le traitement et 3 et 6 mois après l'introduction d'un traitement par Pression Positive Continue (PPC). Un large spectre de fréquence EEG a été mesuré afin d'analyser quelle bande contribue le plus à la somnolence ou à la diminution de performances chez ces patients.

Le but de notre étude, menée grâce à un simulateur de conduite haute-fidélité, fixé sur une base mobile permettant de reproduire assez fidèlement les mouvements d'un véhicule normal, était d'évaluer les performances en conduite

automobile chez des patients porteurs du SAOS, dans un circuit assez court de 50 km, durant environ 25 minutes, sur une autoroute présentant un trafic semi-dense. Le scénario comprenait certains événements critiques tels que des zones de travaux, des panneaux de signalisation, etc... afin de répliquer au mieux les conditions d'une conduite réelle. Les patients étaient soumis à trois reprises (avant traitement, puis 3 et 6 mois après traitement) à une nuit de sommeil de 8h au laboratoire, suivie d'une période de 24h de veille prolongée au cours de laquelle ils effectuaient à 6 reprises, une séance de simulation de conduite à intervalle régulier. Notre hypothèse était que dans ces conditions de stimulation continue occasionnée par le trafic routier et les événements critiques, les patients porteur du SAOS seraient moins affectés, et que leurs performances en conduite seraient quasiment normales, comparés à des sujets sains. Nous posons également l'hypothèse que les performances de conduite seraient corrélées avec les paramètres du sommeil qui précédait et les caractéristiques de l'EEG de veille concomitant, ce qui par la même occasion conférerait à ces variables physiologiques une valeur clinique prédictive pour l'évaluation des performances en conduite automobile. Dans la mesure où nous n'attendions pas de baisse drastique des performances avant l'introduction du traitement, nous émettions l'hypothèse d'une stabilité des performances après 3 et 6 mois de traitement par PPC.

Néanmoins, dans cette étude, nous nous sommes intéressés également à l'évolution d'autres performances cognitives avant et après traitement chez les patients porteurs du SAOS. En effet, si la vigilance basale est un facteur éminemment important pour déterminer les performances en conduite automobile, il en va de même pour certaines fonctions cognitives très sollicitées dans ce type de tâche ou dans d'autres réalisations de la vie quotidienne et dont l'altération pourrait avoir des incidences graves en terme d'accidentologie à la fois routière, domestique et professionnelle. Ceci est particulièrement le cas

pour la mémoire à court terme, généralement très sollicitée pour l'immense majorité des tâches de la vie de tous les jours. Or, il a été montré préalablement que les troubles respiratoires nocturnes pourraient contribuer aux séquelles diurnes observées dans le SAOS, en particulier la somnolence diurne excessive (SDE) et les déficits cognitifs. Beaucoup d'études ont mis en évidence de nombreux troubles neurocognitifs chez les patients atteints de SAOS (Montplaisir et al., 1992; Naegelé et al., 1995), notamment l'attention sélective (ou concentration), l'attention soutenue (ou vigilance) (Bédard et al., 1991; Findley et al., 1986), la vitesse du traitement de l'information (Bédard et al., 1991), la mémoire à court terme et la mémoire de travail (Naegelé et al., 1995) ainsi que les fonctions exécutives (Naegelé et al., 1995; Decary et al., 2000; Adams et al., 2001).

Certaines études avaient en effet déjà montré une altération des performances en mémoire à court terme (MCT) chez des patients SAOS sévères, indépendamment du fait que le matériel à traiter était verbal ou visuel (Findley et al., 1986; Decary et al., 2000), mais surtout dans des tâches de rétention de chiffre en ordre normal ou en ordre inversé (Naegelé et al., 1995; Verstraeten et al. 2004). Cependant, la littérature qui traite de la MCT fait rarement la distinction entre les processus relevant de la mémoire immédiate et ceux qui relèvent de la mémoire de travail. Par exemple, une distinction très claire doit être établie entre des tâches qui requièrent un stockage simple de l'information, et celles qui requièrent non seulement le stockage, mais un processus additionnel de traitement de cette information (Baddeley et al., 1986; Engle et al., 1999; Smith and Jonides, 1999). La mémoire immédiate est en effet responsable du maintien temporaire de l'information qui est utilisée immédiatement. La mémoire de travail, en revanche, est un processus exécutif plus complexe, utilisé pour stocker temporairement l'information, mais aussi le contrôle actif, la mise à jour et la manipulation de l'information, processus qui représentent une construction beaucoup plus dynamique de la MCT et en particulier la capacité à maintenir une

information active dans la conscience tandis qu'une tâche est réalisée (Baddeley, 1992). Ce type de mémoire est supposé relever de fonctions exécutives beaucoup plus complexes dépendant de l'intégrité du cortex préfrontal. Du point de vue des processus attentionnels, on sait que la tâche d'empan chiffré en ordre normal (rétention d'une série de chiffres et rappel dans l'ordre présenté) mesure l'attention sélective (*i.e.* la concentration), tandis que la tâche d'empan chiffrée en ordre inverse (rétention d'une série de chiffres et rappel dans l'ordre inverse de celui qui a été présenté) mesure la capacité à coordonner deux tâches concurrentes, donc l'attention sélective et l'attention divisée afin non seulement de maintenir, mais aussi de manipuler l'information (Verstraeten, 2007). Le modèle cognitif très connu de Baddeley sur la mémoire de travail associée aux fonctions exécutives (Baddeley, 1986) comporte deux composantes passives de stockage (la boucle phonologique et le calepin visuo-spatial) ainsi qu'une composante de contrôle et de mise à jour active (l'administrateur central). En accord avec le modèle de la mémoire de travail de Baddeley, le « Système Attentionnel Superviseur » (SAS) décrit par Norman et Shallice (1986) impliqué dans le contrôle exécutif est similaire à celui de l'administrateur central. De telle sorte que le maintien passif de l'information (mémoire immédiate) devrait être différencié de la manipulation dynamique de haut niveau réalisée par la mémoire de travail. Afin d'explorer la contribution respective de la boucle phonologique passive des mécanismes d'exécution centraux capables de manipuler le matériel stocké en mémoire de travail, nous avons utilisé les versions standard et inverse de la tâche d'empan chiffré (Morris and Jones, 1990; Lehto, 1996), comme suggéré précédemment par Naegelé et al. (1995) et Verstraeten et al. (2004).

De plus, une tâche plus sélective de balayage en mémoire rapide, à savoir la tâche de Sternberg (Sternberg, 1966) présentée selon deux versions, simple et complexe, a aussi été utilisée pour explorer plus à fond les capacités mnésiques des patients SAOS. Il semble en effet essentiel d'étudier avec précision les

conséquences délétères du SAOS sur ces différents processus mnésiques composant la MCT, à savoir la mémoire immédiate et la mémoire de travail. Ces deux systèmes pourraient ne pas être affectés de la même manière, notamment si les déficits mnésiques sont plus liés à la fragmentation du sommeil ou à l'hypoxémie nocturne. En fait, la physiopathologie supposée à l'origine de ces déficits reste toujours controversée, dans la mesure où la relation entre la sévérité du SAOS et les déficits cognitifs est généralement faible et de faible valeur prédictive. Ceci pourrait être dû soit à une utilisation confuse du concept de déficit mnésique, soit aux paramètres utilisés dans le SAOS (fragmentation du sommeil ou hypoxémie nocturne). La fragmentation du sommeil produit généralement une SDE et des trous attentionnels susceptibles d'affecter la mémoire immédiate (Telakivi et al., 1988; Bédard et al., 1991). Toutefois, l'hypoxémie nocturne intermittente pourrait produire des dommages plus permanents des fonctions cérébrales (Naegelé et al., 1995), et notamment au niveau du cortex frontal particulièrement vulnérable à l'hypoxie (Bédard et al., 1993), ce qui pourrait en retour avoir des conséquences sur la mémoire de travail (Findley et al., 1986; Decary et al., 2000; Adams et al., 2001; Beebe and Gozal, 2002). Il semble donc de toute première importance d'examiner quel type de mémoire est principalement atteint dans le SAOS. A cette fin, nous avons soumis nos patients à la tâche d'empan chiffré en ordre standard et en ordre inverse ainsi qu'aux deux versions modifiées de la tâche de Sternberg (simple et complexe). Le paradigme de veille prolongée a été utilisé pour explorer les fluctuations temporelle de la MCT en parallèle avec la sensation subjective de somnolence et de forme chez des patients porteurs du SAOS. Notre hypothèse était que les patients SAOS, comparés aux sujets contrôles, présenteraient une baisse de la mémoire immédiate et de la mémoire de travail, ainsi qu'un déclin de la vigilance subjective pendant les 24h de veille prolongée. De plus, nous avons étudié la relation entre les performances en mémoire et les troubles du sommeil, de même que les variables respiratoires. Notre hypothèse était que les déficits

en mémoire de travail chez les patients SAOS seraient principalement liés à l'hypoxémie intermittente nocturne, tandis que les troubles de la mémoire immédiate seraient plutôt due à la fragmentation du sommeil elle-même associée à la somnolence diurne excessive.

Enfin, nous avons évalué l'effet du traitement par PPC sur les performances en MCT. De nombreux travaux de recherche ont étudié l'effet du traitement par PPC sur 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 SAOS, 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. Notre objectif à ce niveau était 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.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Sujets

Quinze sujets apnéiques, 8 hommes et 4 femmes (51 ± 2.5 ans) se sont portés volontaires pour cette étude. 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'apnée/hypopnée (IAH) supérieur à 10 et une saturation en oxygène durant la nuit (SaO_2) inférieure à 92 %. Les patients SAOS avaient un indice de masse corporelle (BMI) de $31.1 \pm 1.7 \text{ kg/m}^2$ et un IAH de 58.9 ± 11.4 (31.2 à 122.6). 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.

Dix sujets contrôles (54 ± 7 ans), appariés en sexe et en niveau académique 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 était de $21.2 \pm 0.7 \text{ kg/m}^2$ sans aucun trouble respiratoire.

L'étude pour tous les sujets comprenait une nuit d'habituatation suivie de trois sessions expérimentales de 32 heures au laboratoire. La première session avait

lieu pour les patients, une semaine avant l'hospitalisation au cours de laquelle était instauré le traitement par PPC. 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 et donc les fluctuations du niveau de vigilance basal chez ces sujets. Parallèlement, les sujets contrôles ont été évalués à 0, 3 et 6 mois dans les mêmes conditions.

Néanmoins, comme pour l'Expérience 1, seuls 12 patients ont pu être conservés à la session 3 mois et à la session 6 mois, 3 patients ayant été exclus pour observance insuffisante du traitement.

2.2. Procédure expérimentale

La nuit d'habituaiton était destinée à entraîner les sujets au port des électrodes durant le sommeil et la 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 (Figure 2 .1) :

- 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. Passation de la première session de conduite automobile (durant environ 25 minutes), suivie de questionnaires subjectifs. Cette session était répétée à 11h, 15h, 19h, 23h et 3h du matin.
- Dans l'intervalle, les sujets étaient soumis à des tests de mémoire et à des questionnaires subjectifs à 9h, 13h, 17h, 21h, 1h, 5h.

21h	22h	23h	7h
Arrivée	Pose élect.	SOMMEIL	

7h	8h	9h	10h	11h	12h	13h	14h	15h	16h
Conduite		T*		Conduite		T			Conduite

16h	17h	18h	19h	20h	21h	22h	23h	0h
	T		Conduite		T		Conduite	

1h	2h	3h	4h	5h	6h
T		Conduite			T

* T = batterie de tests de mémoire

Figure 2.1 : Protocole expérimental et déroulement des différentes phases lors de chaque session de 32 heures.

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 8 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).

2.4. 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.

- Visual Analog Scale (VAS)

La VAS (Monk, 1989) consiste en une ligne de 100 mm allant de « Très somnolent » à « Pas somnolent du tout ». Avant et après chaque séance de conduite et des tests de mémoire, les sujets mettaient une marque sur ce continuum à l'endroit qu'ils estimaient représenter le mieux leur niveau actuel de somnolence.

2.5 Tâche de conduite automobile

Le circuit était composé de 50 km de route incluant des courbes, des lignes droites, des montées et descentes. Nous avons utilisé ici une version de jour, avec un trafic semi-dense. Sur la voie de gauche, un flot continu de véhicules (voitures et camions) roulait à 130 km/heure avec une distance inter-véhicule variable. La même chose se produisait sur la voie de droite, mais avec une vitesse moyenne de 90 km/heure. Deux zones de travaux (espacées de 35 km environ) et placées à des endroits différents selon la séance de conduite, étaient annoncées par des panneaux placés respectivement à 400 et 200 mètres avant la flèche

lumineuse indiquant le rabattement sur une seule voie. La température ambiante ($21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$) et l'humidité ($12^{\circ} \pm 1^{\circ}$), de même que le bruit et la lumière étaient contrôlés en permanence dans le simulateur. Les sujets étaient seuls dans la voiture, sans radio. Il leur était demandé de conduire à leur propre vitesse tout en respectant le code de la route et les limitations. Ils ne devaient pas s'arrêter, sauf en cas de force majeure.

Un enregistrement continu des performances de conduite a été réalisé, incluant les informations relatives à la position du véhicule sur la route, la vitesse, les différentes actions avant les zones de travaux. Les variables suivantes ont été enregistrées :

- vitesse moyenne sur l'ensemble du parcours (km/h)
- variation de vitesse mesurée par l'ajustement de la vitesse (amplitude : km/h et fréquence : nombre/min)
- variation de la position latérale mesurée par l'ajustement de la position latérale sur la voie (amplitude : mètre et fréquence : nombre/min)
- variation du volant mesurée par l'ajustement de la direction (amplitude : degré et fréquence : nombre/min)
- distance inter-véhicule (mètres)
- distance de déboîtement avant dépassement (mètres)
- distance de rabattement après dépassement (mètres)
- nombre de dépassement
- pourcentage de temps passé sur la voie de droite
- pourcentage de temps passé illégalement sur la voie de gauche (non lié à un dépassement)
- premier lâcher de pédale d'accélérateur après le panneau de 400 m indiquant les travaux (distance en mètre entre le panneau et le premier lâcher)
- vitesse moyenne dans la zone des 400 m précédent les travaux (km/h).

2.6 Tâches cognitives

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 : 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.

2.7. Enregistrements EEG de veille durant la tâche de conduite

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 la même personne et tous les artéfacts liés aux battements de paupière ou aux mouvements corporels ont été soigneusement écartés des analyses ultérieures. Ainsi, 39 % des EEG ont été retirés de manière à ce que les EEG restant demeurent significatifs. 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), thêta total (3,9 - 7,8 Hz), thêta lent (3,9 - 5,9 Hz), thêta rapide (6,0 - 7,8 Hz), alpha total (7,9 - 12,6 Hz), alpha lent (7,9 - 10,5 Hz), alpha rapide (10,6 - 12,6 Hz) et bêta (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.

2.8. Enregistrement EEG de sommeil

L'architecture du sommeil a été analysée par scorage 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).

2.9. Analyses statistiques

Une analyse de la variance pour mesures répétées à 4 facteurs a été appliquée aux données des performances dans le simulateur de conduite. Cette analyse portait sur un facteur interindividuel (Groupe : Apnée/Contrôle) et 3 facteurs intra-individuels (Session : 0, 3, 6 ; Heure : 7h, 11h, 15h, 19h, 23h, 3h ; Bloc : 1^{er} quart de séance, 2^{ème} quart, 3^{ème} quart, 4^{ème} quart). Lorsque la normalité de la distribution et l'homogénéité de la variance n'était pas atteinte, nous avons appliqué le test U de Mann-Whitney avec un facteur inter-sujet (Groupe : Apnée/Contrôle) pour chaque session 0, 3 et 6. Des comparaisons post-hoc ont été réalisées grâce au Test LSD de Fisher. 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 SAOS 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.

3. RESULTATS

3.1. Evolution des performances en mémoire à court terme et en conduite automobile pendant 24 heures de veille prolongée (session 0, avant traitement)

3.1.1. Caractéristiques des participants

Les données anthropométriques, cliniques et de respiration nocturne lors des 3 sessions sont listées dans la Table 2.1.

Groupes	Groupe A (T0)	Groupe B (T0)	Groupe A3 (T3)	Groupe B3 (T3)	Groupe A6 (T6)	Groupe B6 (T6)	A vs A3	A3 vs A6	A vs B6	A vs B	A3 vs B3	A6 vs B6
Caractér. sociodémographiques												
N	12	6	10	6	10	6						
Age	51.8 (2.5)	49.3 (3.3)	50.9 (2.8)	49.6 (3.3)	51.2 (2.8)	49.9 (3.3)	---	---	---	---	---	---
BMI, Kg.m ⁻²	31.1 (1.7)	21.2 (0.7)	32.0 (2.0)	21.1 (0.7)	32.1 (1.9)	21.2 (0.7)	---	---	---	<0.001©	<0.001©	<0.001©
Variables respiratoires												
Index Apnée Hypopnée, n.h ⁻¹	58.9 (11.4)	2.0 (0.9)	5.3 (0.8)	2.0 (0.9)	2.8 (0.6)	2.0 (0.9)	<0.01 ©	---	<0.01©	<0.001©	---	---
Index Apnée, n.h ⁻¹	41.9 (11.6)	0.3 (0.2)	1.3 (1.1)	0.3 (0.2)	0.7 (0.5)	0.3 (0.2)	<0.01 ©	---	<0.01©	<0.01©	---	---
Index Hypopnée, n.h ⁻¹	16.9 (3.9)	1.7 (0.8)	5.1 (0.9)	1.7 (0.8)	2.7 (0.8)	1.7 (0.8)	<0.05 ¶	---	<0.05 ¶	<0.01©	---	---
Index Desat O ₂ (>4%), n.h ⁻¹	26.0 (6.2)	0.6 (0.2)	1.7 (0.9)	0.8 (0.5)	0.4 (0.1)	0.6 (0.2)	<0.01 ©	---	<0.01©	<0.001©	---	---
SaO ₂ min (sommeil) %	74.0 (2.8)	89.6 (1.7)	90.1 (0.8)	91.1 (1.2)	91.9 (0.7)	91.8 (0.9)	<0.01 ©	---	<0.01©	<0.01©	---	---
SaO ₂ moyenne (sommeil) %	94.1 (0.5)	96.8 (0.2)	95.8 (0.2)	96.7 (0.3)	96.3 (0.2)	96.7 (0.2)	<0.05 ¶	---	<0.01©	<0.01©	<0.05	---
Temps en SaO ₂ < 90%, min	29.5 (10.1)	0.9 (0.7)	0.7 (0.5)	0.2 (0.2)	0.1 (0.1)	0.03 (0.02)	<0.01 ©	---	<0.01©	<0.01©	---	---
Temps en SaO ₂ < 80%, min	4.3 (2.2)	0.04 (0.03)	0.0 (0.0)	0.01 (0.01)	0.0 (0.0)	0.00 (0.00)	<0.05 ¶	---	<0.05 ¶	---	---	---
SaO ₂ moyenne (veille) %	96.5 (0.3)	98.0 (0.3)	96.2 (0.3)	97.6 (0.3)	96.6 (0.3)	97.9 (0.2)	---	---	-	<0.05	<0.05	<0.05
Observance PPC	-	-	6.3 (0.8)	-	6.0 (0.5)	-	-	-	-	-	-	-
Mesures polysomnographiques												
Tps tot de sommeil, min	385.9 (13.6)	398.0 (15.4)	390.3 (18.0)	421.3 (8.7)	367.7 (24.3)	432.0 (7.9)	---	---	---	---	---	---
Efficience du sommeil %	81.8 (3.0)	85.4 (2.3)	83.1 (3.3)	91.3 (1.5)	84.1 (2.2)	91.8 (1.6)	---	---	---	---	<0.05	<0.05
Latence stade 1, min	9.2 (1.7)	11.2 (3.5)	8.9 (2.6)	6.7 (1.4)	8.0 (2.8)	2.4 (0.7)	---	---	---	---	---	<0.05
Latence stade 2, min	14.4 (3.0)	15.0 (4.0)	17.3 (4.8)	10.2 (1.7)	10.8 (3.0)	5.2 (1.4)	---	---	---	---	---	---
Latence stades 3-4, min	93.1 (24.5)	29.4 (2.7)	42.0 (7.1)	30.8 (5.8)	29.5 (4.3)	23.6 (2.9)	---	---	<0.05 ¶	---	---	---
Latence sommeil paradoxal, min	103.8 (13.1)	103.1 (13.0)	111.5 (16.7)	97.6 (8.8)	96.5 (14.4)	92.7 (16.3)	---	---	---	---	---	---
Stade 1 %	18.0 (2.4)	8.2 (1.1)	9.2 (1.0)	6.4 (1.1)	12.3 (1.5)	8.9 (1.5)	<0.01 ©	---	<0.05 ¶	<0.01©	<0.05	---
Stade 2 %	52.2 (2.4)	36.6 (1.1)	44.4 (3.8)	35.6 (3.7)	45.1 (3.5)	39.7 (3.7)	---	---	---	<0.01©	---	---
Stade 3-4 %	12.4 (2.7)	30.0 (0.7)	27.4 (3.7)	31.6 (3.6)	23.5 (3.3)	26.6 (1.1)	---	---	<0.05 ¶	<0.01©	---	---
Sommeil paradoxal %	17.3 (1.8)	25.2 (1.6)	19.0 (1.8)	26.4 (1.8)	19.1 (1.9)	24.8 (4.0)	---	---	---	<0.05	<0.05	---
Index de micro éveil, n.h ⁻¹	2.4 (0.6)	0.8 (0.2)	1.5 (0.7)	1.5 (0.7)	1.6 (0.4)	0.5 (0.1)	---	---	---	---	---	---
Index d'éveil, n.h ⁻¹	18.9 (2.3)	7.6 (0.4)	9.4 (1.3)	7.0 (1.1)	11.4 (2.1)	8.3 (1.4)	<0.01 ©	---	<0.01©	<0.01©	---	---
Index éveil/µéveil, n.h ⁻¹	21.3 (2.1)	8.5 (0.6)	10.9 (1.2)	8.5 (1.3)	12.9 (2.1)	8.7 (1.4)	<0.01 ©	---	<0.01©	<0.01©	---	---
Index changt de stade, n.h ⁻¹	88.8 (11.8)	40.6 (4.0)	38.9 (3.0)	30.5 (5.8)	49.1 (6.6)	38.5 (4.8)	<0.01 ©	---	<0.01©	<0.01©	---	---
Epworth Sleepiness Scale	12.7 (1.2)	6.3 (0.8)	8.1 (1.2)	6.7 (0.8)	6.5 (0.8)	6.5 (0.9)	<0.05 ¶	---	<0.01©	<0.01©	---	---
PICHOT Scale of fatigue	13.5 (1.8)	6.0 (1.5)	8.2 (2.4)	6.0 (1.5)	6.2 (2.0)	4.3 (1.2)	<0.05 ¶	---	<0.05 ¶	<0.05	---	---

Table 2.1 : Caractéristiques des sujets en session 0, 3 et 6 mois. || Test U de Mann-Whitney.

© Après ajustement de Bonferroni.

Groupe A: patients SAOS non traités (session 0)

Groupe B: contrôles session 0

Groupe A3: patients après 3 mois de traitement (session 3)

Groupe B3: contrôles (session 3)

Groupe A6: patients après 6 mois de traitement (session 6)

Groupe B6: contrôles (session 6)

A la session 0, les patients étaient statistiquement différents des contrôles pour l'indice de masse corporelle ($p < 0.0001$) et toutes les variables respiratoires nocturnes à l'exception du temps passé avec une $SaO_2 < 80\%$. Comparés aux sujets contrôles, le sommeil avant traitement était perturbé chez les patients apnéiques avec un pourcentage de sommeil lent profond ($p=0.001$) et de sommeil paradoxal ($p=0.006$) diminués, tandis que le pourcentage de stades 1 et 2 était augmenté (respectivement $p=0.004$ et $p=0.002$). En revanche, les latences des différents stades étaient identiques dans les 2 groupes. En dehors de l'indice de micro-éveil, toutes les variables reflétant une discontinuité du sommeil étaient supérieures chez les patients par rapport aux contrôles (index d'éveil : $p=0.001$; index de micro-éveil/éveil : $p=0.02$). De même, leur score de somnolence subjective mesuré par l'ESS était également supérieur chez les patients ($p=0.003$).

3.1.2. Tâche de simulation de conduite

Toutes les données sont présentées dans la Table 2.2.

Variables de conduite	Patients	Contrôles	p
N	12	8	
Amplitude d'ajustement de la vitesse (km/h)	5.39 ± 0.08	4.95 ± 0.16	0.02
Fréquence d'ajustement de la vitesse (nbr/min)	2.31 ± 0.15	2.68 ± 0.16	0.06
Vitesse moyenne (km/h) sur l'ensemble du circuit	116.88 ± 1.35	115.74 ± 1.11	NS
Vitesse dans les 400 m avant zone de travaux (km/h)	122.05 ± 1.95	120.45 ± 3.09	NS
Amplitude d'ajustement de la position latérale (m)	0.37 ± 0.01	0.36 ± 0.02	NS
Fréquence d'ajustement de la position latérale (nbr/min)	7.66 ± 0.46	6.63 ± 0.5	NS
Amplitude d'ajustement du volant (d°)	2.20 ± 0.07	2.22 ± 0.08	NS
Fréquence d'ajustement du volant (nbr/min)	29.55 ± 1.2	31.01 ± 1.07	NS
Distance inter véhicule (m)	110.99 ± 2.23	103.93 ± 2.49	0.05
Distance de déboîtement avant dépassement (m)	51.92 ± 4.16	40.43 ± 1.41	0.04
Distance de rabattement après dépassement (m)	71.61 ± 3.57	61.72 ± 2.32	0.06

Nombre de dépassements	4.08 ± 0.49	4.72 ± 0.41	NS
% temps passé dans la voie de droite	37.18 ± 4.07	43.82 ± 1.28	NS
% temps passé dans la voie de gauche (illégalement)	16.49 ± 3.15	11.69 ± 2.33	NS
Premier lâcher de pédale d'accél. dans zone 400 m (m)	228.56 ± 15.19	179.91 ± 12.79	0.05

Table 2.2 : Ensemble des variables de conduite analysées globalement sur la période des 24 heures. Les données sont exprimées en moyenne ± erreur standard. NS : non significatif ($p > 0.05$). *En italique* : données indicatives ($p > 0.05$ $p < 0.1$)

Les données ont d'abord été analysées dans leur ensemble à l'aide du test U de Mann-Whitney. Celles-ci révèlent que les patients SAOS présentaient une augmentation significative de l'amplitude d'ajustement de vitesse ($p = 0.024$) comparé aux contrôles, et tendaient à présenter une diminution de la fréquence d'ajustement de la vitesse ($p = 0.06$). Cependant, aucune différence n'a été notée concernant leur vitesse moyenne sur l'ensemble du circuit. Le groupe des patients respectait une distance inter-véhicule ($p = 0.05$) de même qu'une distance de déboîtement avant dépassement ($p = 0.04$) plus importantes et tendait à respecter une distance de rabattement plus grande aussi après dépassement (0.06) comparés au groupe contrôle. De même, les patients lâchaient plus rapidement la pédale d'accélérateur (environ 48 m) dans les 400 m avant la zone de travaux ($p = 0.05$). Aucune différence n'a été relevée dans l'amplitude ou la fréquence de l'ajustement du volant ou de la position latérale du véhicule. De même, les 2 groupes avaient un taux similaire de dépassement. Le pourcentage de temps passé dans la voie de droite, de même que le pourcentage de temps passé illégalement à gauche était similaire dans les deux groupes.

3.1.3. Electroencéphalogramme de veille pendant les tâches de conduite

L'analyse spectrale réalisée sur l'EEG de veille pendant les 6 sessions de conduite montre qu'en comparaison du groupe contrôle, les patients avaient une densité de puissance spectrale supérieure dans la bande des thêta ($p = 0.03$) et des thêta 1 ($p = 0.04$) qui sont la partie basse de la composante (4-6 Hz), tandis que les thêta

2, la partie élevée (6-8 Hz), n'était augmentée que de façon indicative ($p=0.09$). De même, la densité de puissance spectrale des ondes bêta (12-30 Hz), était supérieure chez les patients par rapport aux sujets contrôles ($p=0.04$). En revanche, il n'y avait aucune différence entre les groupes pour les ondes alpha (8-12 Hz), alpha 1 (8-10 Hz) et alpha 2 (10-12 Hz).

3.1.4. Corrélations entre les variables de vitesse, de sommeil et d'EEG de veille

La Table 2.3. résume les corrélations des patients SAOS entre les variables de vitesse et les variables de sommeil.

Paramètres de sommeil	Vitesse moyenne sur l'ensemble du circuit de 50 km		Vitesse moyenne dans la zone des 400 m avant travaux	
	Patients	Contrôles	Patients	Contrôles
Temps total de sommeil	0.72 **	NS	0.75 **	NS
Efficiency du sommeil %	0.78 **	NS	0.78 **	NS
Latence stade 1	NS	NS	- 0.63 *	NS
Latence stade 2	- 0.68 *	NS	- 0.61 *	NS
Latence stades 3-4	NS	NS	- 0.66 *	NS
% stade 1	NS	NS		NS
% stade 2	- 0.81 **	NS	- 0.74 **	NS
% sommeil lent profond	0.61 *	NS	0.67 *	NS
Index d'éveil	- 0.66 *	NS	- 0.80 **	NS
Index de micro-éveil/éveil	- 0.64 *	NS	- 0.85 **	NS

Table 2.3 : Coefficient de corrélation de Spearman (ρ) entre les variables hypniques et les variables de vitesse pendant la tâche de conduite. $p < 0.05$: *, $p < 0.01$: **. NS: non significatif ($p > 0.05$).

La vitesse moyenne sur l'ensemble du parcours était positivement corrélée avec le temps total de sommeil, l'efficiency du sommeil, et le pourcentage de sommeil lent profond. A l'inverse, elle était négativement corrélée avec la latence

d'endormissement, le pourcentage de stade 2 et les indices de fragmentation du sommeil. De nombreuses corrélations ont également été trouvées entre la vitesse dans la zone des 400 m précédant les travaux et les variables hypniques. En revanche, aucune corrélation n'a été trouvée chez les sujets contrôles pour ces mêmes paramètres.

Chez les patients apnéiques, la fréquence des ajustements de la position latérale était positivement corrélée avec le pourcentage de sommeil lent profond (ρ 0.62, $p=0.05$) et l'amplitude d'ajustement du volant était positivement corrélée avec le temps total de sommeil (ρ 0.71, $p=0.02$) et l'efficacité du sommeil (ρ 0.66, $p=0.03$). De plus, la fréquence des ajustements de la position latérale présentait une corrélation négative avec le pourcentage de stade 1 (ρ -0.89, $p=0.0005$) et l'index de changement de stade (ρ -0.77, $p=0.009$). Le temps passé dans la voie de droite était corrélé positivement avec la latence de sommeil lent profond (ρ 0.83, $p=0.01$), le pourcentage de stade 2 (ρ 0.71, $p=0.01$), l'index d'éveil (ρ 0.79, $p=0.006$), l'index de micro-éveil/éveil (ρ 0.81, $p=0.003$) et l'index de changement de stade (ρ 0.64, $p=0.04$).

Chez les sujets contrôles, l'amplitude de l'ajustement de la position latérale était positivement corrélée avec le temps total de sommeil (ρ 0.81, $p=0.02$) et l'efficacité du sommeil (ρ 0.86, $p=0.01$), et négativement corrélée avec l'index d'éveil (ρ -0.84, $p=0.01$) et l'index de micro-éveil/éveil (ρ 0.82, $p=0.02$). Le nombre de dépassement était positivement corrélé avec le temps total de sommeil (ρ 0.95, $p=0.0008$), l'efficacité du sommeil (ρ 0.95, $p=0.0008$) et le pourcentage de sommeil paradoxal (ρ 0.78, $p=0.03$), et négativement corrélé avec la latence de sommeil lent profond (ρ -0.75, $p=0.05$). L'amplitude de l'ajustement de vitesse était négativement corrélée avec l'index d'éveil (ρ -0.81, $p=0.02$) et l'index de micro-éveil/éveil (ρ 0.78, $p=0.03$).

3.1.5. Performances en conduite automobile et EEG de veille

Chez les patients, l'amplitude d'ajustement du volant présentait une corrélation négative avec l'activité alpha (ρ -0.68, $p=0.02$), alpha 1 (ρ -0.71, $p=0.02$) et alpha 2 (ρ -0.69, $p=0.02$). La vitesse dans la zone des 400 m avant travaux était négativement corrélée avec les ondes alpha (ρ -0.69, $p=0.02$), alpha 1 (ρ -0.72, $p=0.01$) et alpha 2 (ρ -0.66, $p=0.03$). Il y avait une corrélation positive entre le temps passé dans la voie de droite et l'activité alpha (ρ 0.67, $p=0.03$) et alpha 1 (ρ 0.63, $p=0.04$). L'amplitude d'ajustement de la vitesse était négativement corrélée avec l'activité thêta (ρ -0.66, $p=0.03$) et thêta 1 (ρ -0.64, $p=0.04$). Il n'y avait pas de corrélation entre les performances de conduite et l'EEG de veille chez les sujets contrôles.

3.1.6. Performances cognitives

Tâches de mémoire immédiate et de mémoire de travail

Comme l'indique l'interaction significative Groupe \times Ordre de restitution ($T(1,174)=6.59$, $p<0.01$), comparé aux sujets contrôles, les patients SAOS étaient plus détériorés dans la restitution inverse que dans la restitution normale. L'effet principal de l'ordre de restitution ($T(1,174)=35.58$, $p<0.0001$) suggère que l'importance de l'empan chiffré était significativement plus faible dans le test inverse que dans le test en ordre normal dans les deux groupes.

Tâche d'empan chiffré ordre normal: comme l'indique la Table 2.4, la longueur d'empan était comparable dans les 2 groupes sur la période de 24 heures de veille prolongée ($T(1,174)=1.71$, $p=-1.71$). Comme le montre l'effet principal du temps de veille, la longueur d'empan augmentait au fur et à mesure du temps passé en veille ($T(5,174)=3.31$, $p<0.01$) mais seulement chez les sujets contrôles, comme l'indique l'interaction Groupe \times Temps passé en veille ($T(11,174)=2.44$, $p<0.01$).

Mesures neuropsychologiques	Patients SAOS	Contrôles	P value
Tâches de mémoire			
Longueur de l'empan			
Empan chiffré ordre standard	6.0 (0.2)	6.7 (0.3)	NS
Empan chiffré ordre inverse	4.8 (0.2)	5.6 (0.3)	p<0.05 [®]
Tâche de Sternberg simple			
% réponses correctes	83.3 (1.7)	88.9 (2.4)	NS
Temps de réaction	890.2 (31.8)	846.5 (44.9)	NS
Tâche de Sternberg complexe			
% réponses correctes	66.4 (1.7)	73.7 (2.4)	p<0.05 [®]
Temps de réaction	1001.6 (31.6)	963.6 (44.5)	NS
Evaluations subjectives			
Avant tâche de mémoire			
Score VAS de forme	53.8 (5.0)	57.6 (5.8)	NS
Score VAS d'éveil	55.8 (4.6)	58.1 (6.2)	NS
Après tâche de mémoire			
Score VAS de forme	42.5 (5.1)	44.6 (6.0)	NS
Score VAS d'éveil	41.6 (4.8)	43.7 (6.5)	NS
Score VAS de performances	42.9 (4.8)	54.1 (6.8)	NS

Table 2.4 : Performances moyennes (\pm erreur-type) obtenues par les patients SAOS et les sujets contrôles dans les différents tests de MCT ainsi que dans l'évaluation subjective dans les échelles VAS durant la période de 24h de veille prolongée.

Comme le montre la Figure 2.1a, comparé au niveau de base à 9h du matin, la longueur de l'empan mnésique était augmentée à 21h chez les contrôles ($T(1,174)=-2.78$, $p<0.05$), mais chez les patients, en comparaison de leurs performances optimales observées à 21h, la longueur de l'empan était significativement abaissée à la fin de la période de veille prolongée ($T(1,174)=2.42$, $p<0.05$).

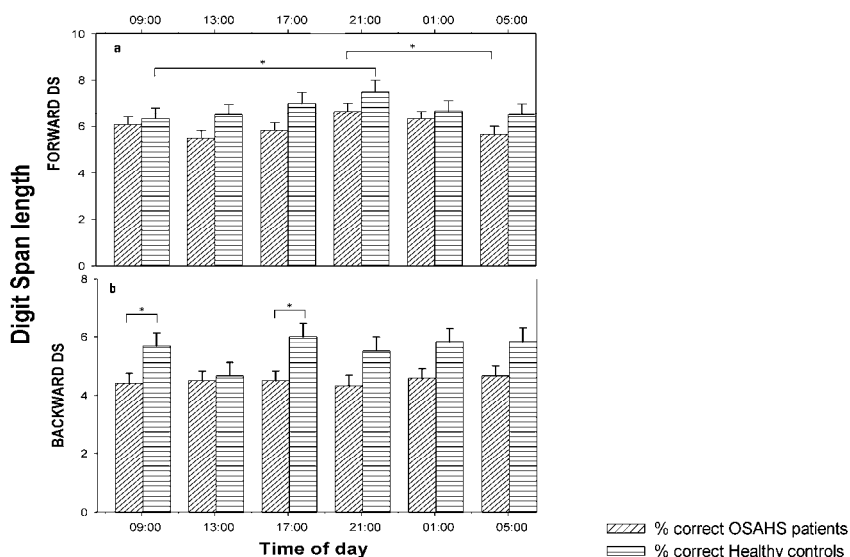


Figure 2.1 : Décours temporel moyen (\pm erreur-type) des performances en MCT sur la période de 24h de veille prolongée chez les patients SAOS et les sujets contrôles. Panel du haut : test d'empan chiffré en ordre standard. Panel du bas : test d'empan chiffré en ordre inverse.
* = $p < 0.05$. Modèles mixtes non paramétriques

Tâche d'empan chiffré ordre inverse: Comparés aux sujets contrôles, la longueur de l'empan était significativement plus réduite chez les patients sur la période de veille prolongée ($T(174) = -2.57$, $p < 0.05$) (Table 2.4 et Figure 2.1b), surtout à 9h ($T(174) = -2.43$, $p < 0.05$) et à 17h ($T(174) = -2.56$, $p < 0.05$), mais il n'y avait pas d'effet principal du Temps passé en veille.

Tâche de balayage en mémoire

Comme le suggère l'interaction significative Groupe x Complexité, comparé aux sujets contrôles, les patients SAOS sont plus déficitaires dans la version complexe de la tâche de Sternberg que dans la version simple ($T(1,548) = 44.76$, $p < 0.0001$).

Tâche de Sternberg, version simple: Comme l'indique la Table 2.4, le pourcentage de réponses correctes et leur temps de réaction (TR) étaient similaires dans les deux groupes (respectivement $T(548) = -1.88$, NS et $T(1171) = 0.79$, NS). Toutefois, la puissance statistique était insuffisante pour observer une différence significative dans les TR entre les deux groupes. A mesure que la matrice initiale augmentait, le pourcentage de bonnes réponses diminuait chez les patients et les contrôles (respectivement $T(548) = 8.55$, $p < 0.05$ et $T(548) = 3.46$, $p < 0.05$) avec une augmentation du TR (respectivement $T(1171) = 12.46$, $p < 0.05$ et $T(1171) = 11.9$, $p < 0.05$) (Figure 2.2a).

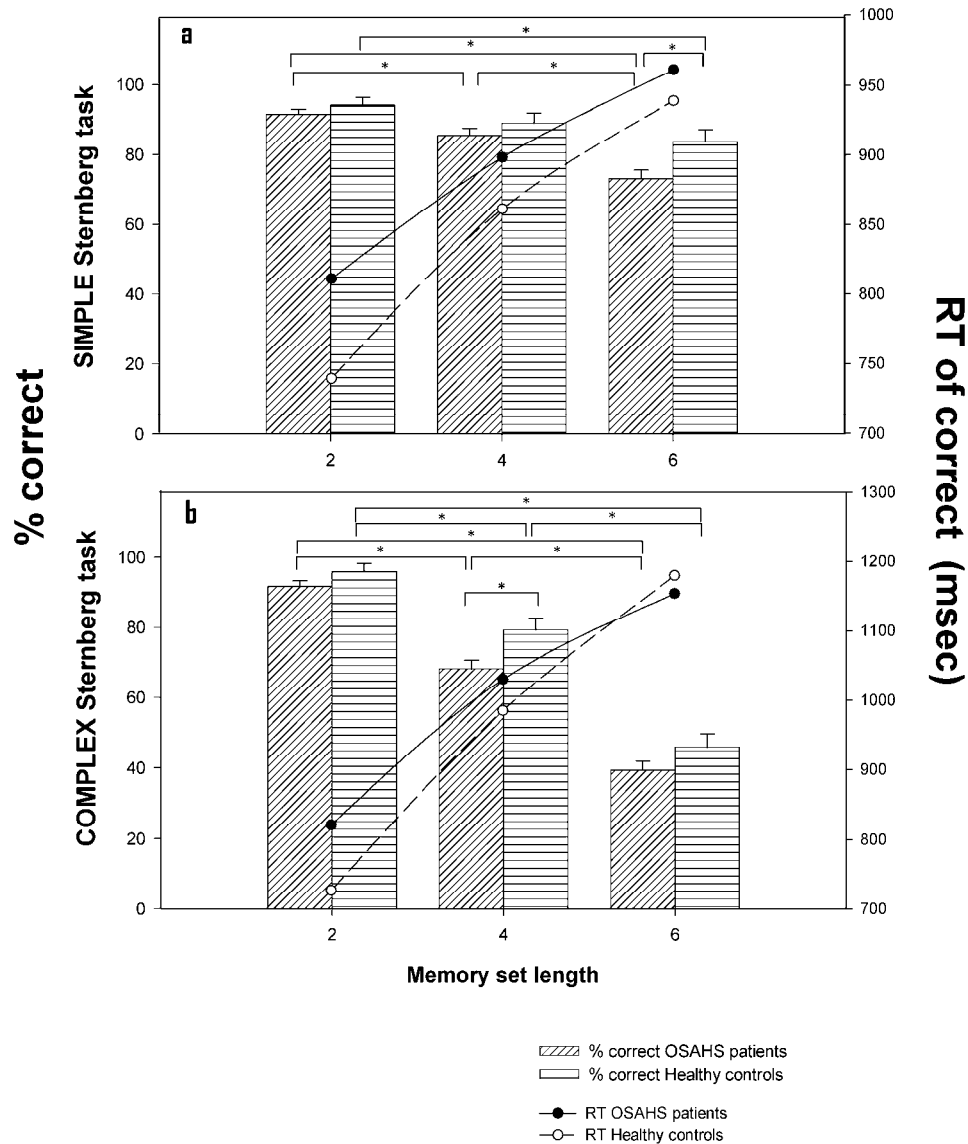


Figure 2.2 : Pourcentage moyen des réponses correctes (\pm erreur type) et leur temps de réaction pendant la période de 24h de veille prolongée chez les patients SAOS et les sujets contrôles. Panel du haut : Tâche de Sternberg simple. Panel du bas : Tâche de Sternberg complexe. * = $p < 0.05$. Modèles mixtes non paramétriques

Dans la matrice la plus élevée, à 6 consonnes, les patients avaient un pourcentage de réponses correctes inférieur à celui des contrôles ($T(548) = -2.46$, $p < 0.05$) alors que le TR restait comparable dans les deux groupes. En comparaison du niveau de base, le pourcentage de réponses correctes était significativement augmenté à mesure que le temps progressait à 17h chez les patients ($T(548) = -2.72$, $p < 0.05$) et les contrôles ($T(1171) = 2.71$, $p < 0.05$) avec une diminution du TR uniquement chez les contrôles ($T(1171) = 2.71$, $p < 0.05$).

Tâche de Sternberg version complexe : Comparés aux contrôles, le pourcentage de réponses correctes était significativement plus faible chez les patients SAOS ($T(548)=2.43, p<0.05$) (Table 2.4), mais sans différence sur le TR entre les 2 groupes. Avec l'augmentation de la taille de la matrice, le pourcentage de bonnes réponses était significativement diminué chez les patients ($T(548)=20.01, p<0.05$) et chez les contrôles ($T(548)=13.67, p<0.05$) avec une augmentation du TR (patients : $T(1171)=16.29, p<0.05$; contrôles : $T(1171)=15.96, p<0.05$). L'analyse de l'effet de la charge en mémoire montre que le pourcentage de bonnes réponses était significativement plus bas chez les patients pour une matrice de 4 consonnes comparé aux contrôles ($T(548)=-2.63, p<0.05$) alors que le TR restait similaire dans les 2 groupes (Fig. 2.2b). Comparé aux performances optimales à 21h chez les patients SAOS, leur pourcentage de bonnes réponses était significativement abaissé ($T(548)=10.31, p<0.05$) avec un TR augmenté ($T(1171)=-7.34, p<0.05$) à la fin de la période de 24h de veille prolongée. Comparé au niveau de base, le TR chez les contrôles était réduit à la fin de la période diurne ($T(1171)=3.04, p<0.05$) sans changement sur l'ensemble de la période chez les patients. De plus, à la fin de la période de 24h, le pourcentage de bonnes réponses était significativement abaissé chez les patients comparés aux contrôles ($T(548)=3.22, p<0.05$), mais sans différence des TR.

3.1.7. Evaluation subjective de la somnolence

Avant et après les tâches de mémoire, le score à l'échelle visuelle analogue (VAS) mesuré pour la forme et l'éveil était comparable dans les 2 groupes sur l'ensemble de la période de 24 heures (Table 2.4). Le score VAS d'évaluation des performances après les tests était aussi comparable dans les deux groupes quelle que soit l'heure. Le profil sur la période de 24h de veille prolongée était le même dans les deux groupes, avec en particulier une diminution progressive à la fin de la période de la forme et de l'éveil (forme : $T(176)=5.38, p<0.05$; éveil :

T(176)=5.62, $p < 0.05$). Enfin, comme le montre la Figure 2.3, le score VAS de forme était systématiquement réduit après la tâche de mémoire, par rapport à avant, que ce soit chez les patients (T(176)=4.09, $p < 0.05$) ou chez les contrôles (T(176)=3.32, $p < 0.05$).

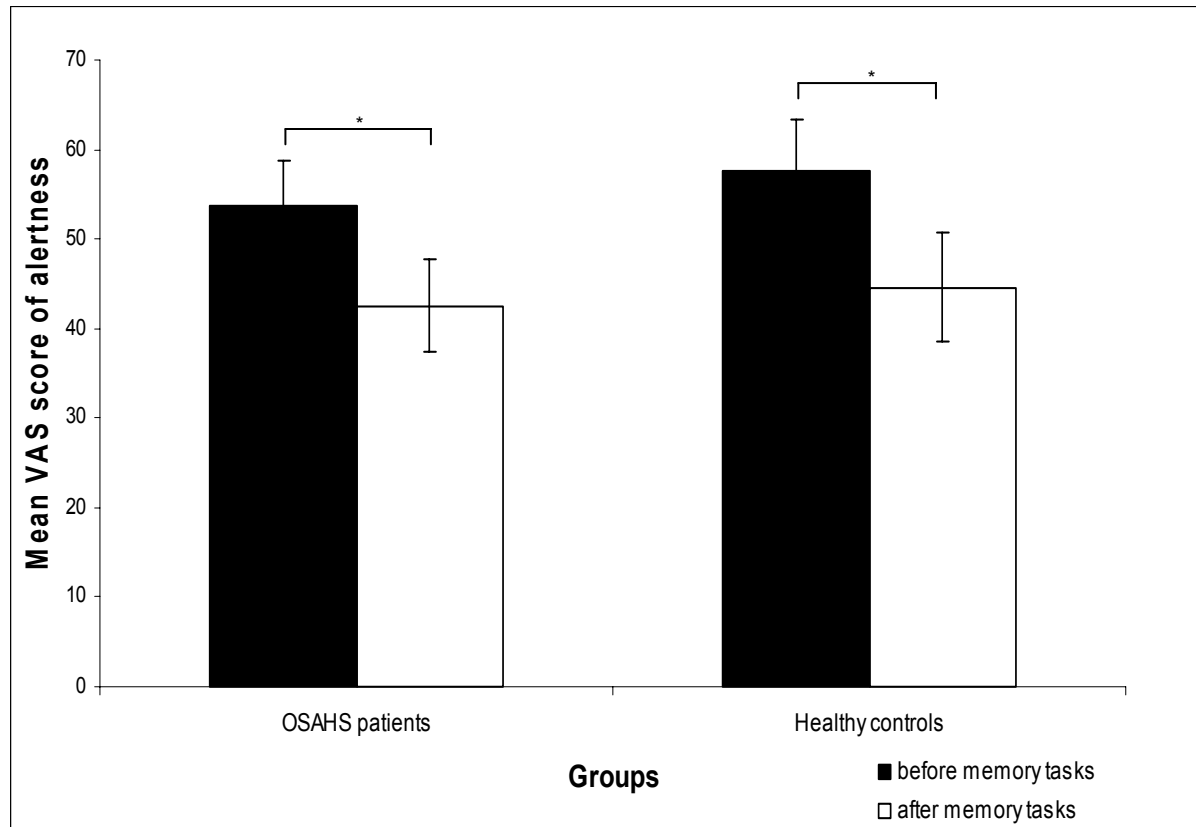


Figure 2.3 : Score moyen de forme sur l'échelle VAS (\pm erreur-type) sur la période de 24h de veille prolongée chez les patients SAOS et les sujets contrôles avant et après les tâches de mémoire. * = $p < 0.05$. Modèles mixtes non paramétriques.

3.1.8. Mesure d'oxymétrie avant et après les tâches de mémoire

Comparés aux sujets contrôles, les patients SAOS présentaient une SaO_2 inférieure avant et après les tâches de mémoire (respectivement T(176)=-3.92, $p < 0.05$; T(176)=-3.47, $p < 0.05$) (Figure 2.4).

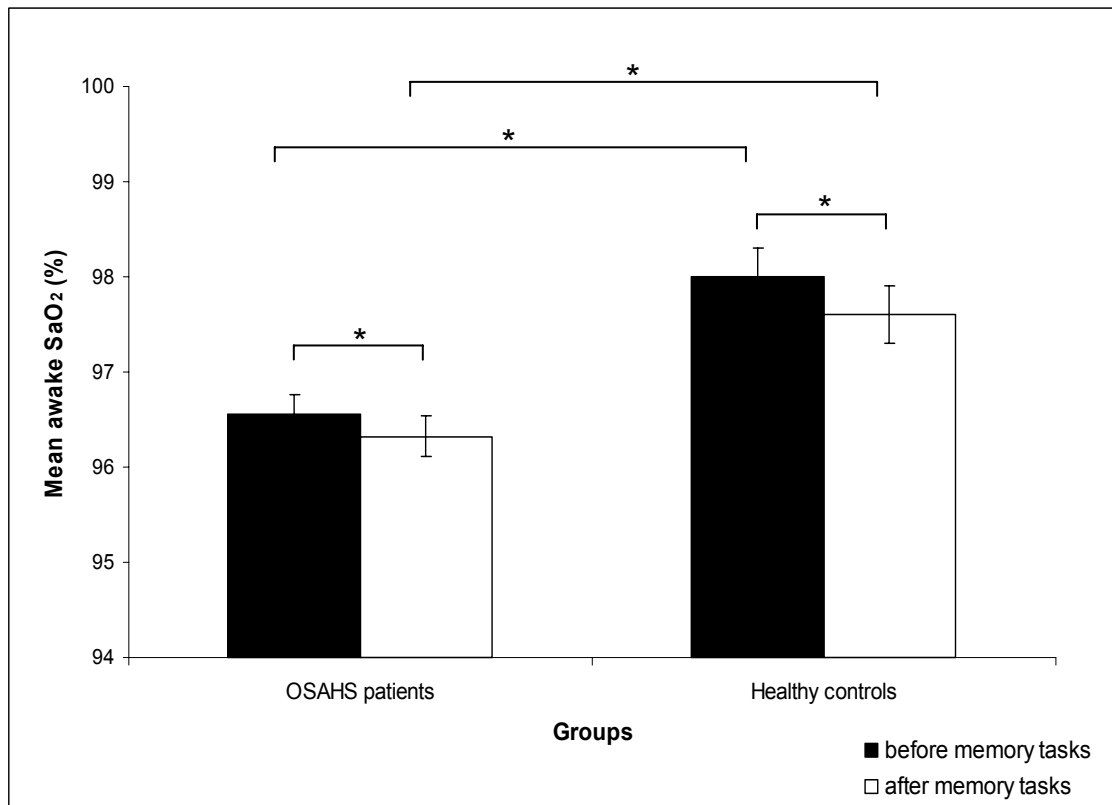


Figure 2.4 : Saturation moyenne (\pm erreur-type) en oxygène avant et après les tâches de mémoire chez les patients SAOS et les sujets contrôles. * = $p < 0.05$. Modèles mixtes non paramétriques.

De façon générale, la SaO_2 était inférieure chez les patients par rapport aux contrôles ($T(176) = -2.69$, $p < 0.05$) sauf à 1h du matin (Figure 2.5).

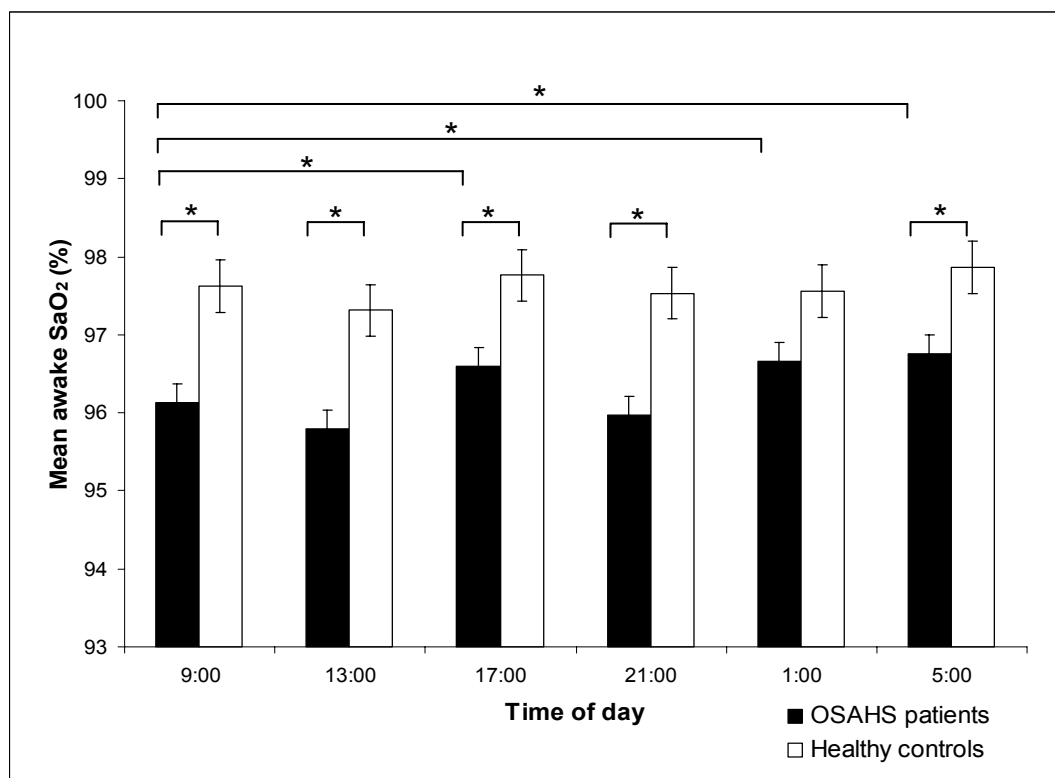


Figure 2.5 : Saturation moyenne (\pm erreur-type) en oxygène pendant la période de 24h veille prolongée chez les patients SAOS et les sujets contrôles. * = $p < 0.05$. Modèles mixtes non paramétriques.

3.1.9. Corrélations entre les variables nocturnes, les performances en mémoire et les évaluations subjectives

Comme le montre la Table 2.5a, aucune corrélation n'a été observée entre les variables nocturnes et le test d'empan chiffré inverse. De même, seul le pourcentage de sommeil paradoxal était positivement corrélé avec la taille de l'empan au test d'empan chiffré en ordre normal (ρ 0.47, $p < 0.05$). Toutefois, dans la tâche de Sternberg version simple (Table 2.5b), le pourcentage de réponses correctes était corrélé positivement à la fois avec la SaO₂ durant le sommeil (ρ 0.65, $p < 0.01$) et le pourcentage de sommeil lent profond (ρ 0.52, $p < 0.05$). De plus, le TR des bonnes réponses était négativement corrélé avec la SaO₂ de veille (ρ -0.59, $p < 0.05$). Dans la tâche de Sternberg version complexe (Table 2.5c), les performances étaient corrélées avec les variables respiratoires. Le pourcentage de bonnes réponses était corrélé positivement avec la SaO₂, respectivement pendant le sommeil (ρ 0.58, $p < 0.05$) et pendant la veille (ρ 0.64, $p < 0.05$). De même, le TR était négativement corrélé avec la SaO₂ pendant le

sommeil (ρ -0.53, $p < 0.05$) et la veille (ρ -0.60, $p < 0.05$). Les performances au test d'empan chiffré en ordre inverse étaient négativement corrélées avec le score à l'ESS (ρ -0.68, $p < 0.05$). Contrairement à la version complexe, le pourcentage de bonnes réponses à la tâche de Sternberg version simple présentait une corrélation positive avec le score VAS de forme (ρ 0.62, $p < 0.05$), d'éveil (ρ 0.58, $p < 0.05$) et de performances (ρ 0.69, $p < 0.05$).

Test d'empan chiffré	STANDARD	INVERSE	A
Variables respiratoires			
SaO ₂ moy (sommeil)	0.30	0.23	
SaO ₂ (veille)	0.53	0.42	
Variables polysomnographiques			
% stades 3-4	0.08	0.28	
% REM	0.47*	0.33	
Eveil-micro éveil	-0.31	-0.33	

STERNBERG SIMPLE	% correct	TR	B
Variables respiratoires			
SaO ₂ moy (sommeil)	0.65**	-0.41	
SaO ₂ moy (veille)	0.53	-0.59*	
Variables polysomnographiques			
% stades 3-4	0.52*	-0.28	
% REM	0.45	-0.02	
Eveil-micro éveil	-0.42	0.15	

STERNBERG COMPLEXE	%correct	TR	C
Variables respiratoires			
Mean SaO ₂ (sleep)	0.58*	-0.53*	
Mean SaO ₂ (awake)	0.64*	-0.60*	
Variables polysomnographiques			
% stades 3-4	0.37	-0.40	
% REM	0.27	-0.14	
Eveil-micro éveil	-0.36	0.32	

Table 2.5 : Régressions non paramétriques montrant les relations entre les variables nocturnes et les performances en MCT sur la période de 24h de veille prolongée chez les patients SAOS et les sujets contrôles. Panel A : tâches d'empan chiffré standard et inverse. Panel B : tâche de Sternberg simple. Panel C : tâche de Sternberg complexe. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$. Test de corrélation de rang de Spearman (ρ).

3.2. Effet du traitement par pression positive continue (PPC) sur les performances en conduite automobile et en mémoire à court terme (Sessions 0, 3, 6)

3.2.1. Effet du traitement sur les performances en conduite automobile

L'amplitude de variation de vitesse reste significativement supérieure chez les sujets apnéiques après 3 mois de traitement ($p = 0.003$), mais ne diffère plus entre les deux groupes après 6 mois. Cependant, l'absence d'interaction Session x Groupe montre que le traitement en lui-même, n'a probablement aucun effet sur cette variable. La figure 2.6 montre en effet que l'absence de différence lors de la session 6 pour l'amplitude de la variation de vitesse est due à une augmentation de celle-ci chez deux sujets contrôle comme en atteste l'important écart-type observé dans ce groupe.

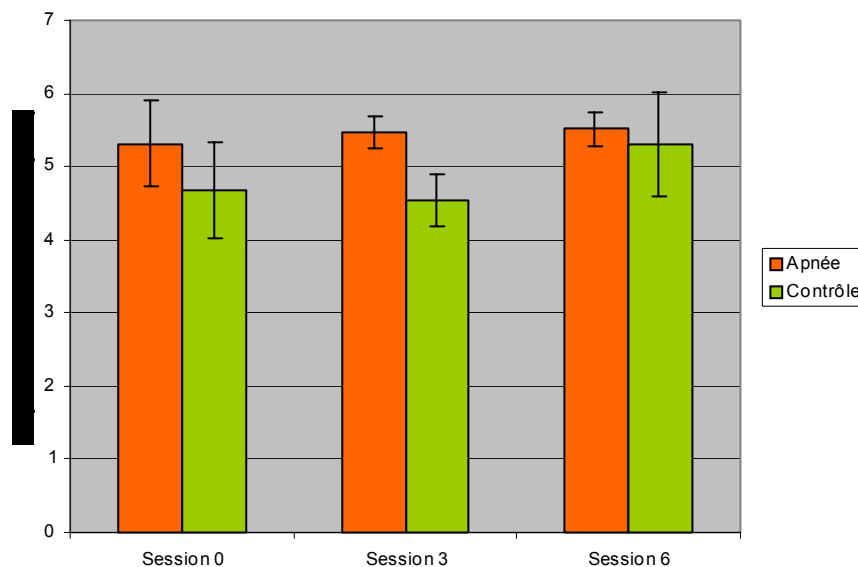


Figure 2.6 : Amplitude moyenne de variation de vitesse (\pm erreur-type) pour les sujets SAOS et les sujets contrôles lors des 3 sessions expérimentales, avant traitement (session 0) et 3 et 6 mois après l'introduction du traitement (session3 et 6).

En revanche, la fréquence de variation de vitesse, la vitesse dans la zone des 400 m avant les travaux, la distance de déboîtement, la distance inter-véhicule et le premier lâcher de pédale ne diffèrent plus entre les deux groupes dès 3 mois de traitement. Un effet principal de la Session est obtenu pour la vitesse

moyenne ($p = 0.03$) avec une augmentation similaire dans les 2 groupes pour les 3 sessions. Par ailleurs, une interaction Session x Heure révèle qu'au fil des sessions, le profil sur 24 heures de la vitesse moyenne se modifie dans les 2 groupes ($p = 0.03$). En effet, lors de la première séance, la vitesse moyenne augmente progressivement sur la période de 24 heures de veille prolongée. A l'opposé, dans les sessions 3 et 6, la vitesse diminue, notamment pendant les sessions de nuit, mais de façon similaire chez les patients et les contrôles.

La distance de rabattement après dépassement, qui lors de la première session avant traitement tendait à être supérieure chez les patients, ne l'est plus après l'introduction du traitement. Comme l'indique la Figure 2.7, ceci est dû au fait que cette distance diminue chez tous les sujets, mais surtout chez les patients apnéiques ($p = 0.03$).

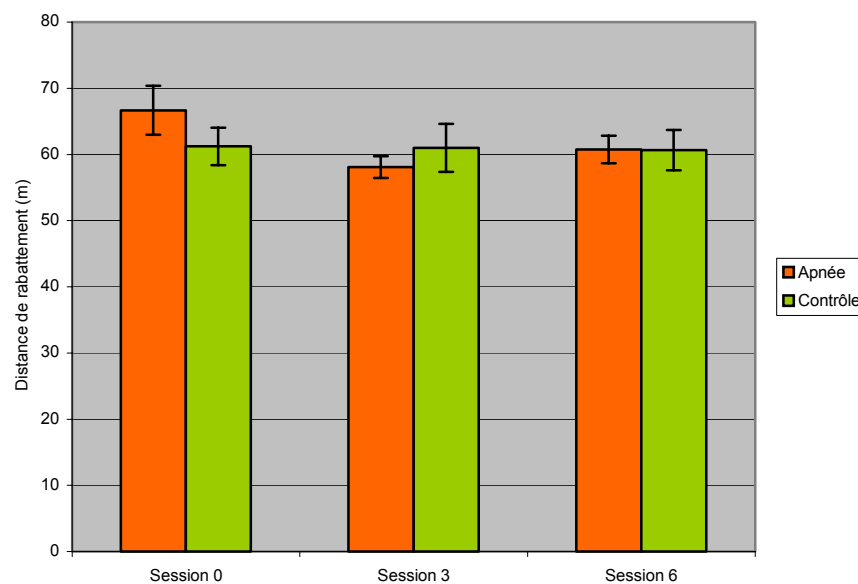


Figure 2.7 : Distance moyenne de rabattement (\pm erreur-type) pour les sujets SAOS et les sujets contrôles lors des 3 sessions expérimentales, avant traitement (session 0) et 3 et 6 mois après l'introduction du traitement (session3 et 6).

Néanmoins, la distance de rabattement augmente au fil de la séance, avec une distance plus importante en fin de séance de conduite, quels que soient le groupe, la session et l'heure du jour ($p < 0.0001$).

L'amplitude de variation du volant augmente également dans les 2 groupes sur les 3 sessions ($p = 0.03$). De plus, quel que soit le groupe, cette amplitude de variation diminue au fil du temps sur la période de 24h, comme en atteste l'effet principal de l'Heure ($p = 0.003$), mais diminue également à l'intérieur d'une même séance comme l'indique l'effet principal du Bloc ($p = 0.01$). Une interaction significative Session x Heure révèle une diminution progressive de la baisse sur 24 heures entre les Sessions 0, 3 et 6. De même, l'interaction significative Session x Bloc montre que la diminution en fin de séance observée lors de la Session 0, est moins forte lors des Sessions 3 et 6.

L'analyse de la variance révèle également un effet principal de l'Heure sur l'amplitude de la variation de la position latérale ($p < 0.0001$). Comme le montre la Figure 2.8, quels que soient le groupe et la session, cette amplitude augmente au fil des 6 séances sur la période de 24 heures de veille prolongée.

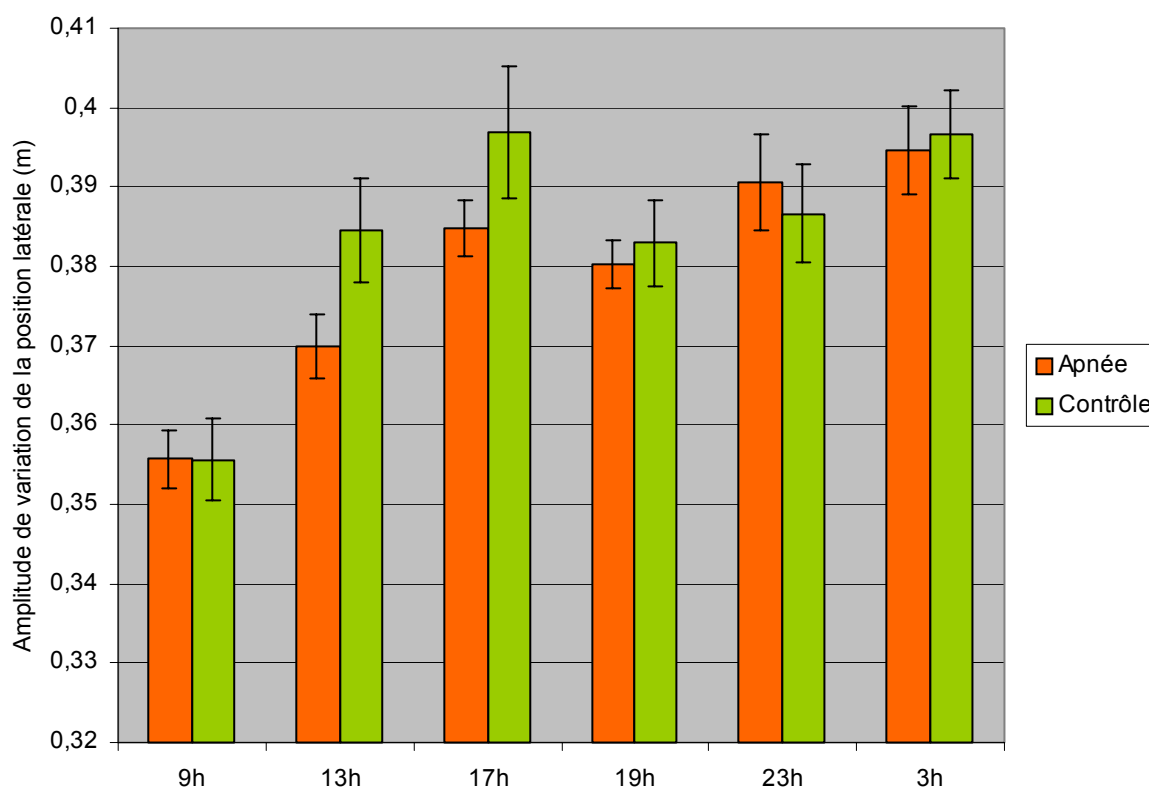


Figure 2.8 : Amplitude moyenne de variation de la position latérale (\pm erreur-type) sur la période de 24 heures de veille prolongée chez les patients SAOS et les sujets contrôles.

Par ailleurs, aucun autre effet remarquable n'a été observé que ce soit sur les variables Groupe, Session, Heure ou Bloc.

3.2.2. Effet du traitement sur l'EEG de veille pendant la tâche de conduite

Ondes alpha (8-12 Hz) : dans la mesure où aucune différence entre les groupes n'avait été observée même avant traitement, il n'est pas étonnant qu'aucune différence entre patients et contrôles n'ait été observée après l'introduction du traitement. En revanche, quels que soient le groupe et la session expérimentale, l'activité alpha était faible le matin (7h), puis augmentait dès 11h pour atteindre un plateau de 19h à 3h du matin à un niveau relativement élevé, comme en atteste l'effet principal de l'Heure ($p < 0.0001$) sans qu'aucune interaction significative n'ait été décelée entre les deux groupes (Figure 2.9). Il en est de même pour l'activité alpha 1 (8-10 Hz) qui ne montre pas d'effet principal de la Session, mais en revanche une interaction significative Session x Heure ($p = 0.01$) montrant une augmentation progressive des ondes alpha 1 au cours des 24 heures avant traitement (session 0) et après 3 mois de traitement, alors qu'à la session 6, l'activité alpha 1 est élevée durant la journée, mais s'abaisse durant la nuit.

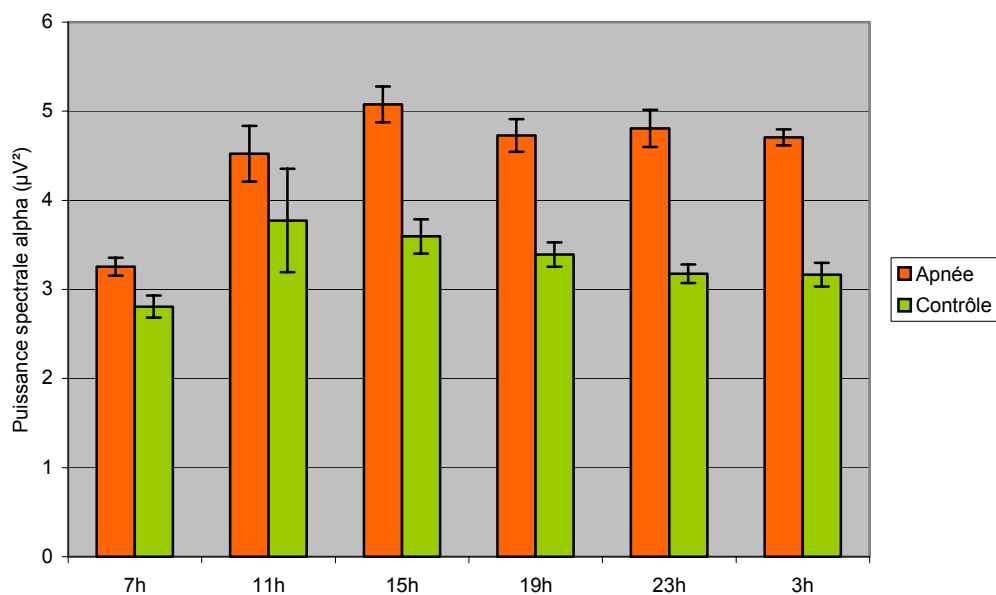


Figure 2.9 : Puissance spectrale moyenne (en μV^2) \pm erreur-type au cours de la période de 24h de veille prolongée, chez les patients SAOS et les sujets contrôles.

Ondes thêta (4-8 Hz) : aucun effet du traitement n'a été observé sur les ondes thêta tel qu'en atteste l'absence d'effet Session (Figure 2.10). En revanche, l'analyse de la variance montre un effet de l'Heure ($p < 0.0001$) qui présente un profil similaire à celui des ondes alpha avec une augmentation au courant de la journée et une stabilisation sur la période nocturne, quelle que soit la session. Toutefois, cette fluctuation est essentiellement due aux patients apnéiques telle qu'en atteste l'interaction Groupe x Heure ($p = 0.03$) avec notamment une stabilité très grande et un niveau significativement plus bas de l'activité thêta chez les contrôles ($p < 0.05$). En revanche, l'activité thêta 1 (4-6 Hz) qui était significativement augmentée lors de la session 0 chez les patients par rapport aux témoins, ne présente plus de différence entre les 2 groupes après l'introduction du traitement même si aucun effet principal de la Session n'a pu être mis en évidence. En revanche, il existe toujours une forte augmentation des ondes thêta 2 (6-8 Hz) tout au long de la période de 24 heures ($p < 0.0001$) qui concerne les patients, mais non les contrôles dont les valeurs restent basses et stables avec une tendance à l'interaction Heure x Groupe ($p < 0.09$).

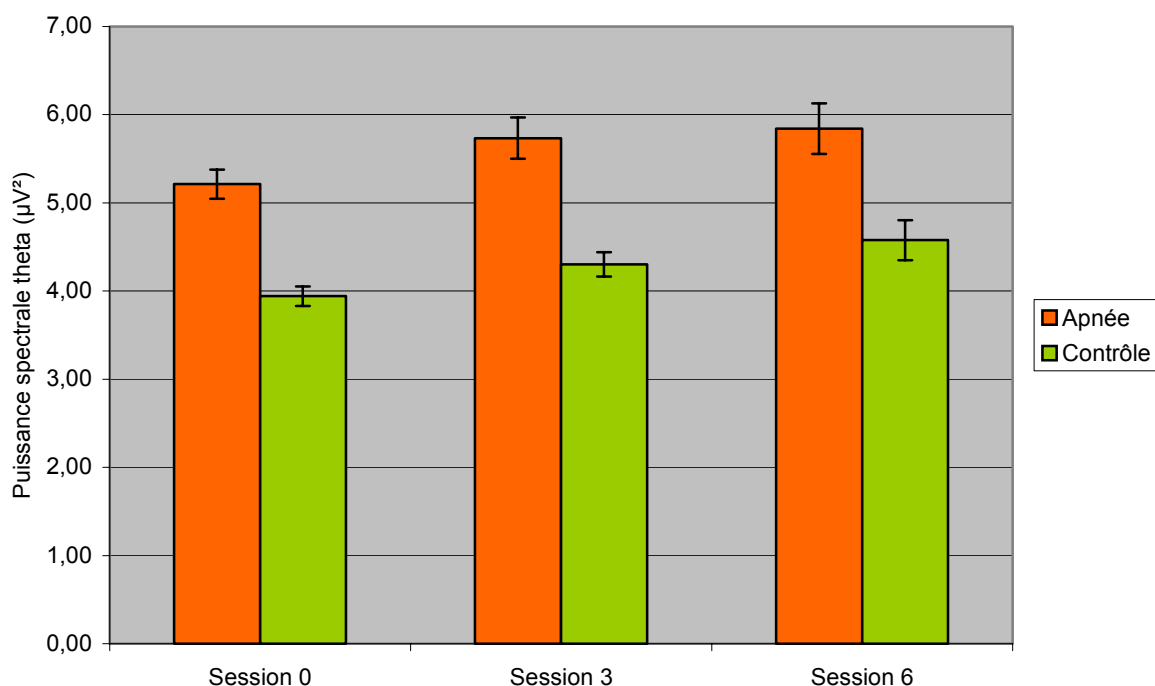


Figure 2.10 : Puissance spectrale moyenne des ondes thêta (en %V²) ± erreur-type avant traitement (session 0) ainsi que 3 (session 3) et 6 mois (session 6) après l'introduction du traitement chez les patients SAOS comparés aux sujets contrôles.

Ondes bêta (12-30 Hz) : la figure 2.11 montre une importante élévation des ondes bêta dans les 3 sessions chez les patients apnéiques par rapport aux contrôles ($p < 0.0001$) ainsi qu'une interaction Groupe x Session ($p < 0.0001$) révélant une augmentation de l'activité beta chez les contrôles en session 6 et un maintien stable sur les 3 sessions chez les patients SAOS. L'activité bêta augmente considérablement sur la période de 24 heures de veille prolongée ($p < 0.0001$), mais avec un profil sensiblement identique dans les deux groupes.

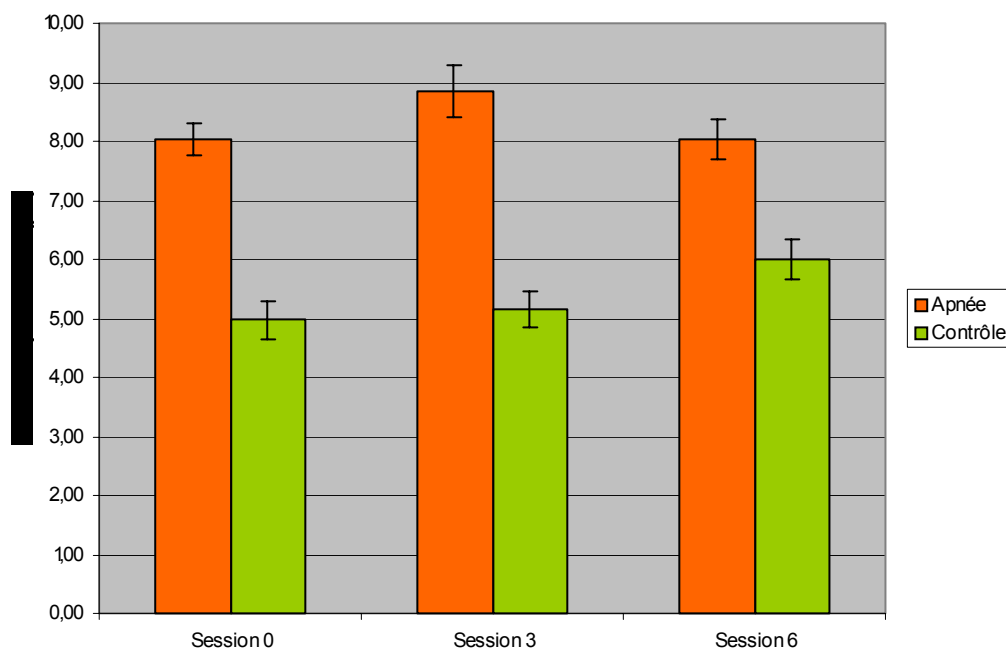


Figure 2.11 : Puissance spectrale moyenne des ondes bêta (en μV²) ± erreur-type avant traitement (session 0) puis 3 et 6 mois (session 3 et 6) après traitement chez les patients SAOS comparés aux sujets contrôles.

3.2.2. Effet du traitement sur les performances cognitives

Comme le montre l'interaction significative Groupe x Ordre ($T(1,504)=9.01$, $p < 0.01$), en comparaison du groupe contrôle, les patients apnéiques présentaient des performances inférieures dans le test d'empan chiffré en ordre inverse dans les 3 sessions expérimentales.

Test d'empan chiffré ordre normal : Quelle que soit la session expérimentale, la longueur de l'empan chiffré en ordre normal était comparable dans les 2 groupes. Cependant, chez les patients, la longueur de l'empan chiffré augmentait après l'introduction du traitement par rapport aux valeurs avant traitement (T0-T3 : T(504)=-2.65, $p < 0.05$; T0-T6 : T(504)=-4.78, $p < 0.05$). Chez les contrôles, c'est entre la session 3 et la session 6 que la longueur de l'empan chiffré augmentait (T(504)=-2.50, $p < 0.05$).

Test d'empan chiffré ordre inverse : La longueur de l'empan chiffré était significativement inférieure chez les patients apnéiques par rapport aux sujets contrôles dans la session 0 (T(174)=-2.57, $p < 0.05$). Elle restait inférieure en session 3 (T(504)=-2.41, $p < 0.05$), mais en session 6, les performances entre les 2 groupes ne présentaient plus de différence. En ce qui concerne le profil des performances sur 24h, en dehors d'une altération ponctuelle des performances chez les patients non traités (session 0) à 9h et 17h (respectivement T(504)=2.13, $p < 0.05$; T(504)=-2.21, $p < 0.05$) comparés aux contrôles, il n'y avait pas de différence majeure dans le profil sur 24 heures en session 3 et 6.

Tâche de Sternberg simple : Quelle que soit la session expérimentale, aucune différence n'a été observée entre les patients et les contrôles ni sur le pourcentage de bonnes réponses, ni sur les TR correspondant. Comme le montre la Figure 2.12, le décours temporel sur 24 heures chez les patients apnéiques avant traitement montre un pourcentage de réponses correctes supérieur à 17h par rapport à 9h du matin (T(1498)=-2.78, $p < 0.05$), sans changement au niveau des TR. En session 3, le pourcentage de réponses correctes chez les patients était significativement inférieur avec un TR augmenté de 1h à 5h du matin (respectivement T(1498)=4.57, $p < 0.05$; T(3228)=-4.00, $p < 0.05$). En session 6, le pourcentage de réponses correctes chez les patients était inférieur à 5h du

matin par rapport au niveau de base ($T(1498)=3.04$, $p < 0.05$), sans changement au niveau des TR. La diminution des performances liée à la veille prolongée n'a jamais été observée chez les sujets contrôles.

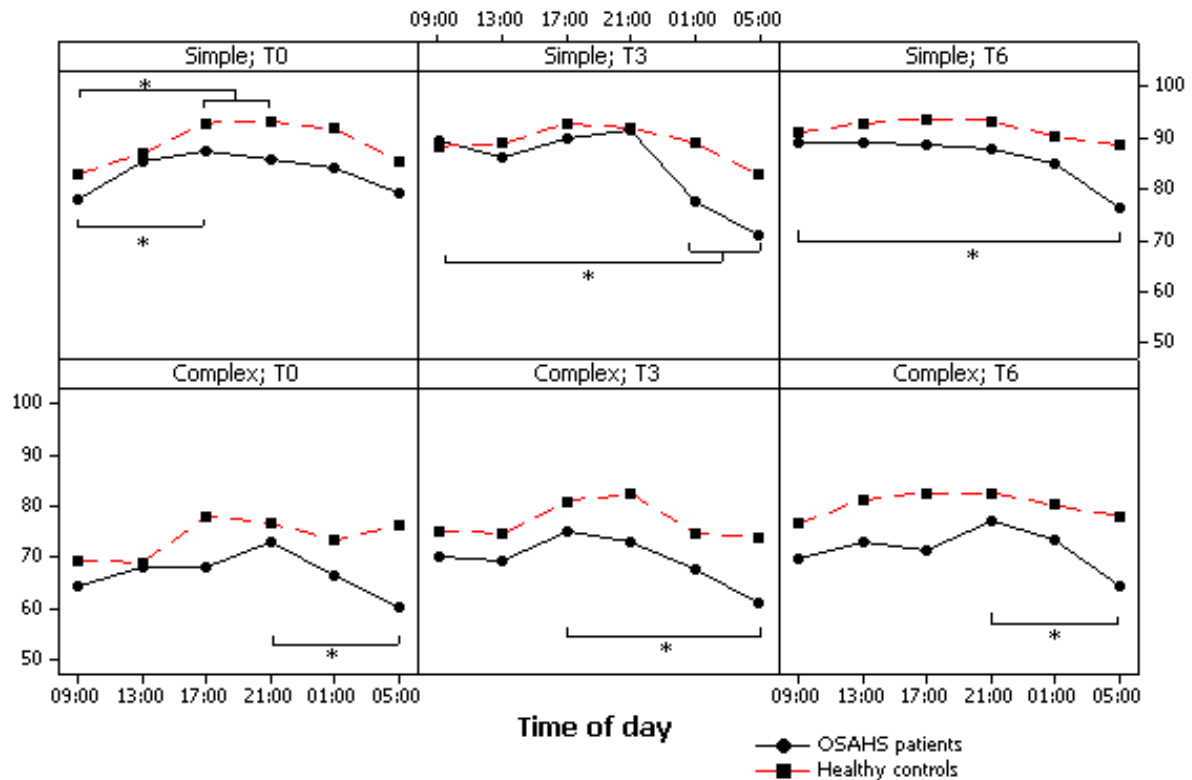


Figure 2.12 : Décours temporel moyen (\pm erreur-type) du pourcentage de réponses correctes dans la tâche simple (panel du haut) et la tâche complexe (panel du bas) au cours de la période de 24h de veille prolongée chez les patients SAOS et les sujets contrôles. * = $p < 0.05$, © : Modèles mixtes non paramétriques.

Effet de la charge en mémoire : Comme l'indique la Figure 2.13, le pourcentage de réponses correctes était significativement diminué chez les patients avant traitement comparés aux contrôles, mais seulement pour la matrice de 6 consonnes ($T(1498)=-2.92$, $p < 0.05$), cette différence disparaissant aux sessions 3 et 6. En revanche, pour les matrices de 2 et 4 consonnes, quelle que soit la session expérimentale, nous n'avons jamais observé de différence entre les 2 groupes.

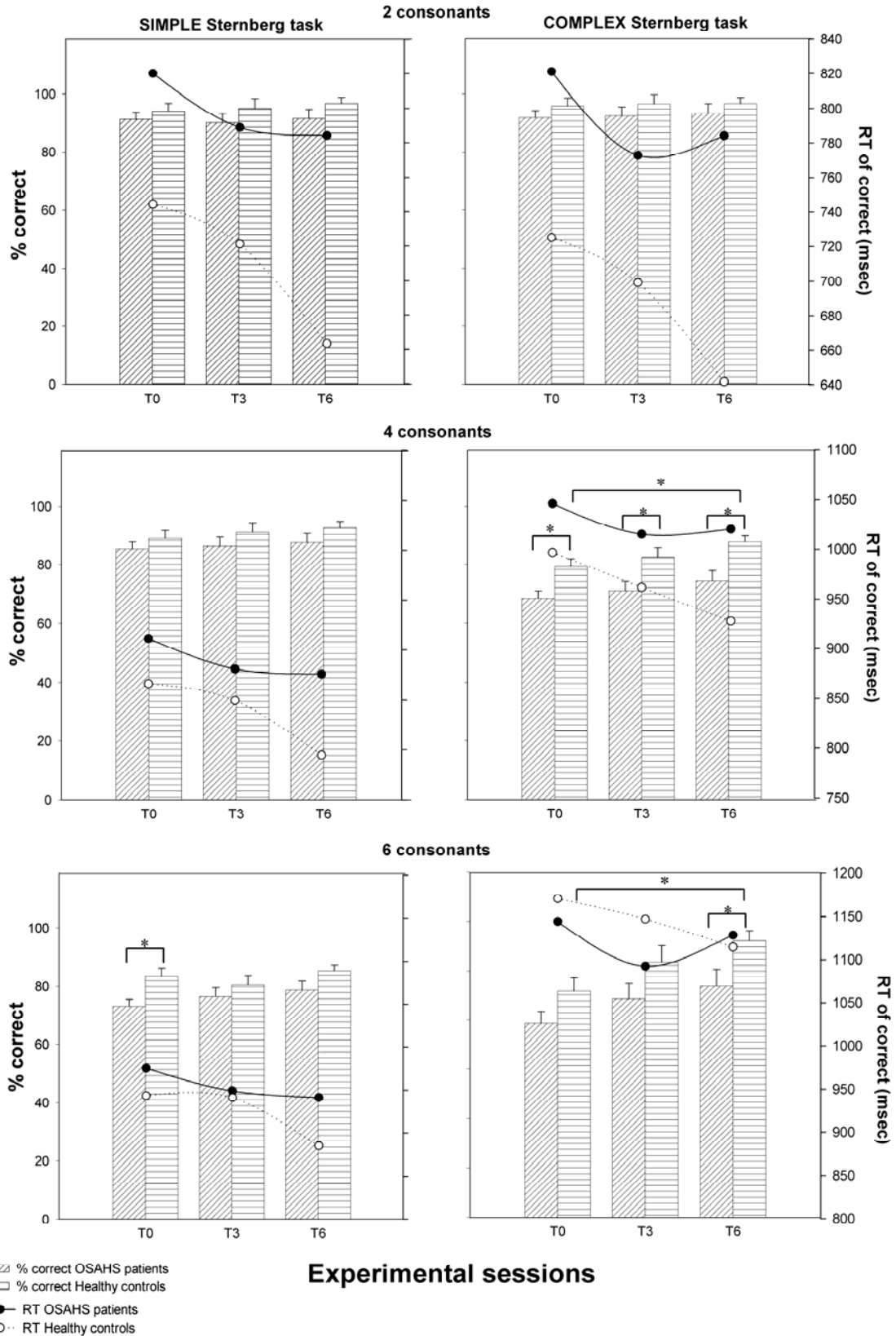


Figure 2.13 : Pourcentage moyen (\pm erreur-type) des réponses correctes et TR correspondant dans la tâche de Sternberg simple (panel de gauche) et complexe (panel de droite) en fonction de la charge en mémoire (2, 4 et 6 consonnes, respectivement panel du haut, du milieu et du bas) pendant 24h de veille prolongée chez les patients SAOS et les sujets contrôles lors des sessions 0, 3 et 6. * = $p < 0.05$ @. Modèle mixte non paramétrique.

Tâche de Sternberg complexe : Avant traitement, le pourcentage de bonnes réponses chez les patients SAOS était inférieur par rapport aux sujets contrôles ($T(1498)=-2.26$, $p < 0.05$), cette différence disparaissant en session 3, mais réapparaissant en session 6 ($T(1498)=-2.40$, $p < 0.05$). En revanche, les TR ne différaient pas selon les groupes et les sessions. Quelle que soit la session expérimentale, le décours temporel sur 24 heures montrait que chez les patients, le pourcentage de bonnes réponses était diminué à 5h du matin par rapport à la veille au soir ($T(1498)=3.63$, $p < 0.05$). Cette diminution en fin de session n'existait pas chez les contrôles (Figure 2.13).

Effet de la charge en mémoire : Dans le groupe des patients, le pourcentage de réponses correctes de même que les TR correspondant sont restés les mêmes avant et après traitement, quelle que soit la taille de la matrice (Figure 2.13). Pour les sujets contrôles au contraire, les résultats ont montré une augmentation du pourcentage de bonnes réponses de la session 0 à la session 6 notamment pour les matrices de 4 et 6 consonnes ($T(1498)=3.03$, $p < 0.05$). Pour les matrices de 2 consonnes, aucune différence n'a été relevée entre les patients et les contrôles sur le pourcentage de réponses correctes, quelle que soit la session. Pour les matrices de 4 consonnes, le pourcentage de bonnes réponses était significativement inférieur chez les patients quelle que soit la session ($T(1498)=-3.35$, $p < 0.05$), malgré un TR similaire dans les 2 groupes. Pour les matrices de 6 consonnes, le pourcentage de bonnes réponses restait inférieur chez les sujets apnéiques notamment dans la session 6 ($T(1498)=-2.30$, $p < 0.05$), mais avec des TR comparables dans les 2 groupes.

3.2.3. Effet du traitement sur l'oxymétrie

Comme le montre la Figure 2.14, quelle que soit la session expérimentale, la SaO_2 de veille mesurée avant et après les tâches de mémoire était significativement inférieure chez les patients SAOS par rapport aux contrôles, et ce sur l'ensemble de la période de 24 heures de veille prolongée ($T(473)=-4.08$, $p <$

0.05). Cette valeur de SaO₂ de veille n'a pas évolué chez les patients entre la période pré et la période post-traitement. Sur la période de 24 heures de veille prolongée, aucune fluctuation notable n'a été enregistrée entre avant et après les tâches que ce soit chez les patients ou chez les sujets contrôles.

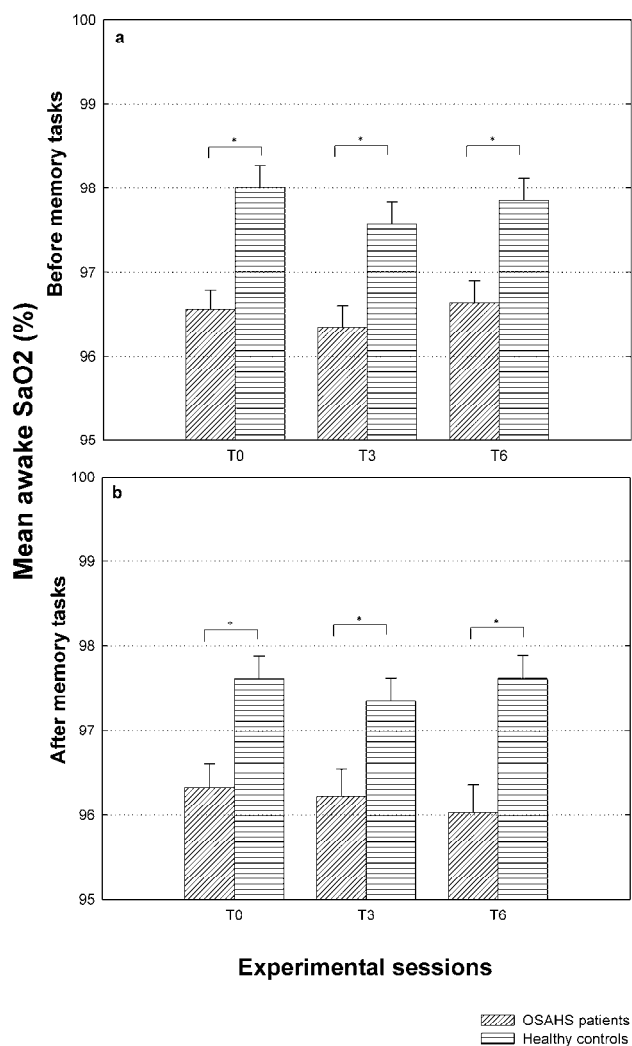


Figure 2.14 : Saturation moyenne (\pm erreur-type) en oxygène mesurée avant et après les tâches de mémoire pendant 24h de veille prolongée chez les patients SAOS et les sujets contrôles pour chaque session expérimentale (0, 3, 6). * = p<0.05 ©. Modèle mixte non paramétrique.

4. DISCUSSION

1. Performances en conduite automobile de patients apnéiques et effet d'un traitement par Pression Positive Continue

Cette étude suggère que même dans les cas d'apnée sévère, avec un Index d'Apnée-Hypopnée (IAH) important et un Index de Fragmentation du Sommeil très élevé, les performances en conduite automobile de patients porteurs du SAOS ne sont pas effondrées de façon importante, sauf en ce qui concerne la gestion de la vitesse. En effet, avant traitement, les patients présentaient une augmentation de la variation de la vitesse et une tendance à une diminution de la fréquence d'ajustement de la vitesse. Ceci suggère que ces patients ont des difficultés à maintenir une vitesse stable et régulière. En revanche, plusieurs indices sont en faveur d'une conduite plus circonspecte de la part des patients avec notamment une augmentation des distances inter-véhicule, de la distance de rabattement, une tendance à une augmentation de la distance de déboîtement et enfin, un lâcher de pédale plus précoce que les contrôles lorsqu'ils entraient dans la zone des 400 m avant les travaux. Un tel résultat semble *a priori* en contradiction avec de nombreuses autres études qui ont rapporté d'importants déficits dans la capacité à conduire chez les patients atteints du SAOS (Mazza et al., 2006 ; Pack et al., 2006 ; Pichel et al., 2006 ; Turkington et al., 2001). De plus, en dehors du questionnaire d'Epworth qui montrait une somnolence plus importante chez les patients apnéiques, toutes les autres évaluations subjectives de la fatigue et de la vigilance, notamment les scores obtenus avec les échelles visuelles analogues passées avant et après chaque session de conduite, n'ont montré aucune différence entre les deux groupes. Cette discordance avec les études précédentes pourrait, au moins partiellement, être due au fait qu'en

dehors de l'étude de Mazza et al. (2006), la majorité d'entre elles étaient réalisées dans des conditions de conduite longue et monotone dans lesquelles la vigilance doit être maintenue durant au moins une heure pour éviter des accidents ou des comportements potentiellement dangereux. Dans ces conditions, les sujets sont soumis à si peu de stimulations que la tâche elle-même induit une hypovigilance qui à son tour exacerbe leur niveau basal de somnolence (Tiffault et Bergeron, 2003). Dans la présente expérience, l'objectif était de tester les sujets dans un contexte plus proche de la réalité et qui simule dans la mesure du possible, les conditions normales de conduite entre la maison et le travail, par exemple, avec un trafic semi-dense, des zones de travaux et des panneaux de signalisation. Ce scénario a été conçu pour donner aux sujets suffisamment de stimulations pour maintenir un niveau soutenu de vigilance pendant une période relativement courte (environ 25 minutes). Et de ce fait, non seulement dans ces conditions, les patients n'étaient plus sévèrement affectés dans leur capacité de conduite, mais semblaient même présenter un comportement plus prudent comme l'indique une gestion plus circonspecte quant aux distances inter véhicules à l'intérieur d'une voie, ou lorsqu'ils s'engageaient dans un dépassement. Ceci pourrait être le résultat d'années d'expérience d'une somnolence excessive diurne, qui les amenait à conduire de façon plus prudente afin d'éviter les accidents. Plusieurs arguments sont en faveur de cette hypothèse. Tout d'abord, nous avons trouvé une corrélation positive entre les indices d'un sommeil altéré et les conduites prudentes, et à l'inverse, une corrélation positive entre les indices d'un sommeil de qualité et les conduites à risque. Par exemple, chez les patients SAOS, la vitesse était positivement corrélée avec le temps total de sommeil, l'efficacité du sommeil et le pourcentage de sommeil lent profond, tandis que le temps passé dans la voie de droite (donc à éviter de dépasser) était positivement corrélé avec la latence de sommeil lent profond (donc la difficulté à entrer en sommeil profond), les changements de stade et les indices de fragmentation du sommeil. Même si peu

d'étude ont pu mettre en évidence une relation entre des variables cliniques telles que la somnolence diurne, les indices de sévérité de l'apnée tels que l'IAH (Barbé et al., 1998), et les paramètres de sommeil (Aldrich, 1989), peut-être en raison d'une absence de confirmation polysomnographique (Horstmann et al., 2000), la majorité d'entre elles a montré, en revanche, que moins il y avait de sommeil, plus les risques d'accident étaient importants (George, 2004b). Ce résultat a été rapporté dans beaucoup d'études réalisées sur différents continents (Carter et al., 2003 ; Garbarino et al., 2001 ; Horne et Reyner, 1995 ; Maycock, 1997 ; MacCartt et al., 2000). Un autre argument provient de l'EEG de veille. Comme l'avait observé Papadelis et al. (2006), même dans des conditions réelles de conduite connues pour être plus stimulantes, les basses fréquences (ondes alpha : 8-12 Hz) augmentent tandis que les hautes fréquences (ondes gamma : 30-80 Hz) diminuent si l'on compare les 5 minutes avant la tâche de conduite, et les 5 minutes qui suivent la tâche. Dans notre étude, un comportement de prudence tel que rester dans la voie de droite et éviter les dépassements était positivement corrélé avec la densité de puissance spectrale dans la bande des alpha, tandis que la vitesse dans la zone de travaux était négativement corrélée avec l'activité alpha. De plus, pendant la tâche de conduite, le groupe des patients présentait également une augmentation des ondes thêta (4-8 Hz), contrairement à ce qui avait été rapporté par Risser et al. (2000) qui montrait que dans une tâche de conduite de 60 minutes, les lapses attentionnels chez les patients étaient essentiellement composés d'activité alpha. En fait, Campagne et al. (2004) ont mis en évidence une augmentation de l'activité alpha et thêta chez des sujets normaux engagés dans un parcours de 7 circuits consécutifs de 50 km (*i.e.* environ 210 km). L'activité alpha était positivement corrélée avec les sorties de route, tandis que l'activité thêta était corrélée avec de grandes variations de la vitesse chez des sujets âgés. De fait, les données obtenues dans la présente étude suggèrent fortement que les sujets apnéiques étaient en effet plus somnolents que les contrôles sains, même si les

deux groupes présentaient le même niveau d'activité alpha. Ceci pourrait être dû à un effet plafond dans cette bande de fréquence, auquel se rajoute l'effet des 24 heures de veille prolongée. Cependant, nous avons également observé, comme dans l'Expérience 1 de la présente étude, une augmentation de l'activité bêta chez les patients SAOS (Grenèche et al., 2008). De plus, une augmentation de l'activité bêta chez des sujets privés de sommeil avait déjà été rapportée par Lorenzo et al. (1995) qui suggéraient que cette augmentation pourrait être liée aux efforts pour se maintenir éveillé, et donc à un rebond d'activité rapide destiné à lutter contre l'occurrence de micro-sommeils. Si tel est le cas, l'augmentation d'activité bêta chez les patients apnéiques pourrait être le reflet d'un effort plus soutenu chez ces sujets pour se maintenir en état d'éveil en raison d'une déstructuration chronique de leur sommeil qui se surajoute à la privation aiguë à laquelle ils devaient faire face pendant les 24 heures de veille prolongée. De ce fait, les performances relativement préservées de ces patients ne signifieraient pas que leurs aptitudes à la conduite automobile ne sont pas affectées par leur pathologie, mais plutôt que ces patients fournissent des efforts plus importants que les sujets sains pour maintenir un niveau de performance satisfaisant, à condition toutefois que le parcours ne soit ni trop long ni trop monotone pour briser l'équilibre fragile qu'ils tentent de maintenir. Il se pourrait donc fort bien qu'un parcours plus long dans un trafic semi-dense se solde par un effondrement important des performances chez les patients SAOS. En tout état de cause, nos résultats suggèrent que les évaluations subjectives de la fatigue et de la somnolence ne sont pas suffisantes pour refléter le réel état électrophysiologique des sujets et prédire leurs performances. Au contraire, elles pourraient même induire en erreur dans la mesure où, comme l'indique la présente expérience, les évaluations subjectives pouvaient laisser penser que les sujets se trouvaient dans un état de vigilance normal, alors que les données électrophysiologiques suggéraient au contraire des efforts importants pour se maintenir éveillés.

L'application d'un traitement ventilatoire nocturne par pression positive continue (PPC) qui restaure la ventilation nocturne et la structure du sommeil devrait permettre aux patients apnéiques d'améliorer au moins partiellement leur niveau de vigilance. Il nous a donc semblé opportun de mesurer l'effet d'un traitement par PPC dans les mêmes conditions de conduite afin de confirmer le rôle d'un sommeil de qualité sur les performances en conduite et l'EEG de veille des sujets. Les résultats suggèrent que le traitement n'a pas d'effet spectaculaire sur les performances en conduite automobile. Pourtant, d'autres études avaient montré qu'un traitement par PPC avait un impact positif sur les performances en conduite automobile (Hoekema et al., 2007 ; Mazza et al., 2006 ; Orth et al., 2005 ; Turkington et al. 2004). Néanmoins, la majorité des études ayant porté sur cette question, avait montré d'importants déficits dans les performances en conduite avant traitement. Ces déficits étaient la plupart du temps liés au fait que les tests de simulation de conduite étaient réalisés dans des conditions de conduite très monotone. Dans notre étude, utilisant un simulateur mobile, plus proche des conditions réelles de conduite, la différence entre patients et sujets contrôles lors de la première session, était réduite. Il n'est donc pas surprenant que le traitement n'ait eu qu'un effet limité chez les patients. En effet, lors de la première session, seule la vitesse était gérée avec plus de difficulté par les patients comparés aux contrôles. Nos résultats montrent que sur l'ensemble des 3 sessions, la vitesse moyenne augmente au fil du temps, mais de façon similaire dans les 2 groupes, ce qui pourrait s'expliquer par un apprentissage de la tâche de simulation de conduite, entraînant une plus grande confiance des sujets quel que soit leur état de vigilance par ailleurs. En revanche, sur la période de 24 heures, la vitesse moyenne qui augmentait lors de la première session, diminue après traitement pendant la période nocturne, mais là encore, de façon similaire dans les 2 groupes, ce qui ne permet pas de présumer d'un quelconque effet du traitement sur la vitesse moyenne. L'amplitude d'ajustement de la vitesse qui était plus importante chez les patients avant traitement reste plus élevée chez

eux, mais ne montre plus de différence significative à 6 mois entre les deux groupes, notamment en raison d'une augmentation de cette amplitude chez les contrôles. La fréquence d'ajustement de la vitesse qui présentait une tendance à être plus faible chez les patients avant traitement ne bouge pas chez eux, mais l'absence de différence à 3 et 6 mois s'explique par une baisse de cette variable chez les sujets contrôles, ce qui pourrait également s'expliquer par un gain de confiance dans le dispositif se traduisant par une certaine forme de passivité. Par ailleurs, les indices de prudence observés avant le traitement chez les patients SAOS évoluent différemment suivant les variables. La distance inter-véhicule qui était plus grande chez les patients diminue à 6 mois, même si dès 3 mois, il n'y a plus de différence significative entre les deux groupes. La distance de déboîtement avant un dépassement était également plus élevée avant traitement chez les patients SAOS. Il n'y a plus de différence significative entre les groupes à 3 mois et à 6 mois, mais la diminution de cette distance n'est sensible chez les patients qu'à 6 mois. De même, la distance de rabattement qui avant traitement tendait à être supérieure chez les patients par rapport aux contrôles, ne l'est plus dès 3 mois. Enfin, le premier lâcher de pédale en arrivant dans la zone des 400 m avant travaux est plus tardif après 3 et 6 mois de traitement chez les patients apnéiques. Pris ensemble, ces résultats suggèrent plutôt qu'après traitement, les patients s'affranchissent de la conduite de prudence qu'ils observaient avant traitement. Ceci pourrait être lié à un effet d'apprentissage et d'habitation aux conditions de simulation de conduite, les patients se sentant plus confiants et perdant donc dans une certaine mesure, le bénéfice associé à la prudence. Ces résultats sont très contradictoires avec la méta-analyse pratiquée par Sassani et al. (2004). Ce travail pratiqué sur de très nombreuses études parues aux Etats-Unis entre 1980 et 2003 avait clairement fait apparaître une diminution importante du coût lié aux dommages matériels, ainsi que du nombre de collision et de morts dans la population des patients SAOS après l'introduction d'un traitement par PPC. Or, dans notre étude, il

semblerait *a priori* que le traitement favorise plutôt une conduite plus risquée (augmentation de la vitesse moyenne et diminution de la distance inter-véhicule, distance de déboîtement avant dépassement, de rabattement après dépassement, premier lâcher de pédale dans la zone des travaux). En fait, les corrélations obtenues lors de la première session entre les styles de conduite, les variables nocturnes et l'EEG de veille montraient que plus le sommeil était récupérateur, plus les caractéristiques de l'activation corticale de jour étaient favorables, plus les sujets (patients ou contrôles) prenaient des risques en conduite automobile. Il convient cependant de ne pas perdre de vue que l'effet d'apprentissage peut expliquer à lui tout seul, un certain nombre de ces paradoxes. L'absence d'effet du traitement sur les variables de conduite peut donc s'expliquer à la fois par la faible différence existant entre les deux groupes avant le traitement, et par un effet d'apprentissage qui se traduirait par une conduite plus assurée, voire plus risquée et ce dans les deux groupes. Il reste cependant une autre hypothèse liée à l'état de vigilance des sujets, et en particulier à l'activation corticale durant la journée. En effet, l'augmentation des ondes thêta durant la tâche de conduite observée chez les patients avant traitement par rapport aux contrôles, perdure lors des sessions 3 et 6 mois. Il en est de même pour les ondes beta qui signent un effort accru pour se maintenir éveillé. Ceci suggère donc qu'une durée plus longue de traitement pourrait être nécessaire pour rétablir complètement le status électrophysiologique des patients apnéiques lorsqu'ils sont impliqués dans une tâche. En effet, les données de l'Expérience 1 avaient pourtant montré une diminution des ondes thêta de veille dès la session 3 mois. L'absence de différence notée lors de la tâche de conduite incite donc à la prudence en matière de vigilance, avec la possibilité qu'il faille plus longtemps que 6 mois de traitement continu pour améliorer définitivement l'état de ces patients lorsqu'ils sont en situation de conduite.

Il convient toutefois de conserver à l'esprit les limites de cette étude. Tout d'abord, en raison de la lourdeur de l'expérience et de la perte de sujets due à une observance insuffisante du traitement, notre échantillon était relativement faible. De plus, il convient de se rappeler que même si le simulateur de conduite utilisé ici est parmi les plus performants au monde, notamment en raison de sa base mobile, il reste clair que la simulation de conduite ne peut jamais reproduire les conditions réelles de la route et de ses dangers. Toutefois, ces données présentent un intérêt clinique indéniable dans la mesure où elles suggèrent que la qualité du sommeil préalable est l'un des facteurs essentiels pour déterminer les performances de conduite le lendemain.

Pourtant, la question se pose de la persistance dans certains cas, d'une somnolence résiduelle, même après l'utilisation optimale du traitement, notamment chez les patients apnéiques les plus sévères. Il se pourrait alors que celle-ci soit liée soit aux conséquences irréversibles d'une hypoxémie nocturne sévère survenue avant traitement notamment chez les patients souffrant depuis de longues années du SAOS, soit de l'hypoventilation diurne liée à une obésité résiduelle.

2. Mémoire à court terme chez les patients SAOS et effet d'un traitement par Pression Positive Continue

Le SAOS étant associé à une altération du niveau de vigilance, il semble logique que les capacités cognitives des patients apnéiques soient également affectées par les conséquences de ce syndrome sur la respiration nocturne et l'architecture du sommeil. Etant donné que les capacités mnésiques dépendent des ressources attentionnelles, ces patients peuvent également présenter une certaine incapacité en mémoire à court terme, à savoir en mémoire immédiate et

en mémoire de travail. Une forte mobilisation des ressources attentionnelles de haut niveau étant sollicitée lors de la mémoire de travail, on peut s'attendre à ce qu'elle soit plus fortement altérée que la mémoire immédiate. La baisse de la vigilance étant d'autant plus forte en fonction du temps passé à l'état d'éveil, on peut également s'attendre à d'importantes fluctuations de leurs performances cognitives au cours d'une période de veille prolongée chez les patients apnéiques. Dans cette étude, au sein de la MCT, la mémoire immédiate et la mémoire de travail ont été comparées à l'aide des tâches classiques d'empan chiffré standard et inversé. L'administration de versions simple et complexe de la 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. La tâche d'empan chiffré inversé mesure spécifiquement la capacité de l'administrateur central (Lehto 1996), tandis que les tâches de Sternberg mesurent non seulement sa précision et sa vitesse de traitement en fonction du niveau de difficulté des processus exécutifs rapides.

Altération de la mémoire de travail associée au SAOS

Cette étude montre une altération de la mémoire de travail impliquée non seulement dans la manipulation mentale de séquences chiffrées, mais également dans le balayage en mémoire complexe chez des patients apnéiques maintenus éveillés pendant 24 heures. Les patients apnéiques modérés à sévères souffrant d'hypoxémie nocturne intermittente et d'un sommeil fragmenté sont donc essentiellement caractérisés par un déficit de la mémoire de travail. Bien qu'une charge en mémoire maximale réduit la capacité de mémoire de travail impliquée dans le balayage en mémoire simple, la mémoire immédiate semble relativement préservée chez ces patients. La mémoire à court terme n'est donc pas altérée de façon homogène par le SAOS, ce qui indique une sensibilité différente de la mémoire de travail selon les tâches cognitives utilisées. Les patients apnéiques

seraient principalement déficients à la tâche d'empan chiffré inversé et à la tâche complexe de balayage en mémoire rapide qui nécessitent des ressources attentionnelles de haut niveau, ce qui indique un déficit spécifique des fonctions exécutives. En revanche, leur capacité de stockage à court terme sollicitant une attention moindre est peu affectée par le SAOS, mais limiterait néanmoins leur mémoire de travail lors de la tâche simple de balayage en mémoire rapide. Contrairement à certaines études antérieures (Naegelé et coll., 1995, Verstraeten et coll., 2004), ce travail a mis en évidence une altération spécifique des fonctions exécutives lorsque des ressources attentionnelles de haut niveau sont requises non seulement pour inverser mentalement des séquences chiffrées, mais également pour effectuer un balayage en mémoire rapide nécessitant des processus exécutifs complexes. En effet, il semble réaliste de penser que la mémoire de travail qui nécessite des ressources attentionnelles de haut niveau puisse être spécifiquement altérée chez des patients apnéiques dont la ventilation nocturne et le sommeil sont chroniquement perturbés.

Les versions simple et complexe de la tâche de balayage en mémoire rapide qui proposent une charge en mémoire identique, ne diffèrent que dans le niveau d'allocation des ressources attentionnelles supérieures nécessaires aux processus exécutifs de traitement rapide des informations. L'altération globale de la mémoire de travail uniquement à la tâche complexe de balayage en mémoire rapide confirme donc l'hypothèse d'un déficit spécifique du système de contrôle attentionnel (Norman et Shallice, 1986) qui coordonne le partage des ressources nécessaires au stockage et à la manipulation des informations. Ceci corrobore les études antérieures (Baddeley et Hitch, 1974; Baddeley, 1986, 1992) qui avaient 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 cette tâche, les processus 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 dans la

série cible, par rapport à la tâche simple de Sternberg. C'est donc la fonction de contrôle attentionnel 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 en mémoire rapide.

Il est néanmoins peu probable que le stockage des informations intervenant généralement avant leur manipulation n'ait pas d'influence sur la vitesse et la précision de la mémoire de travail, avec d'importantes charges en mémoire pouvant limiter l'efficacité du système attentionnel, notamment dans la tâche simple de balayage en mémoire rapide. L'efficacité des ressources attentionnelles qu'il coordonne dépend en effet de la quantité d'informations destinées à être temporairement stockées avant leur manipulation. L'interaction entre une charge en mémoire élevée et les processus exécutifs de recherche et de comparaison entre la série de 6 consonnes préalablement encodées et la consonne cible ensuite présentée pourrait en effet expliquer la baisse d'efficacité du contrôle attentionnel. Le système de contrôle attentionnel serait donc spécifiquement altéré, mais une charge en mémoire importante peut également contribuer à la baisse d'efficacité des processus exécutifs de recherche et de comparaison contrôlés par ce système. On peut ainsi supposer que l'administrateur central, en tant que système de contrôle attentionnel, serait saturé par un stockage important d'informations qui mobiliserait une forte attention focalisée au détriment de l'attention partagée qui gère simultanément le maintien en mémoire et la manipulation de ces informations. Ceci reflèterait donc plutôt un problème de récupération des informations qui dépend de l'interaction entre leur stockage et leur manipulation. Cette hypothèse est corroborée par une récente étude de Thomas et coll. (2005) utilisant l'imagerie cérébrale chez des patients apnéiques. Ces auteurs ont en effet observé chez

ces patients une activation préfrontale dorso-latérale absente et une activation pariétale postérieure réduite lors d'une tâche similaire à la tâche de balayage en mémoire rapide évaluant la mémoire de travail. Lorsque les processus exécutifs nécessaires au balayage en mémoire rapide sont simples, l'efficacité de la mémoire de travail est réduite uniquement lorsque la charge en mémoire est maximale. Cette 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 en mémoire rapide. Le temps de réponse étant limité lors des tâches de balayage en mémoire rapide, un ralentissement de la mémoire de travail des patients apnéiques déjà observé dans des études précédentes (Adams et coll., 2001; Thomas et coll., 2005) pourrait en partie limiter sa précision, essentiellement dans la version complexe. Dans la mesure où seules les latences des réponses correctes ont été prises en compte, 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 effet, contrairement aux sujets sains, le ralentissement cognitif persistant chez les patients apnéiques malgré la répétition des tâches de Sternberg au cours de la veille prolongée reflète une altération chronique de leur capacité attentionnelle (Verstraeten et coll., 2004). Il est par ailleurs possible que les patients apnéiques se soient précipités dans leurs réponses afin qu'elles soient comptabilisées, malgré l'augmentation du risque d'erreurs.

Nos résultats obtenus aux tâches simple et complexe de Sternberg mettent ainsi en évidence une influence prédominante de la charge en mémoire lorsque la capacité de mémoire de travail est sollicitée dans une tâche simple de balayage en mémoire rapide. En revanche, la mémoire de travail nécessaire à un balayage en mémoire rapide plus complexe, sollicitant ainsi la capacité maximale du système attentionnel, est altérée quelle que soit la charge en mémoire. Néanmoins, une partie des ressources attentionnelles étant destinée au stockage des informations, il paraît toutefois peu probable que l'altération de la mémoire

de travail ne soit pas influencée par la charge en mémoire qui détermine également le niveau d'allocation de ces ressources nécessaire au stockage. 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.

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. Comme l'avaient déjà observé Drummond et collègues (2004) 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 SAOS 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 les 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 SAOS qui souffrent d'hypovigilance chronique et de nombreux déficits attentionnels (Findley et coll., 1986; Greenberg et coll., 1987 ; Bédard et coll., 1991a, 1991b) comme l'attention divisée (George et Boudreau, 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; Naegele 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.

Somnolence, hypoxémie nocturne et mémoire à court terme

Lors de la nuit de sommeil précédant la période de veille prolongée, les patients SAOS qui se plaignaient de somnolence subjective évaluée par l'échelle d'Epworth présentaient non seulement un sommeil fragmenté par les éveils et les micro-éveils, mais également une hypoxémie nocturne intermittente modérée à sévère. Le niveau de vigilance des patients apnéiques était en effet dépendant à la fois de la fragmentation du sommeil et de l'hypoxémie nocturne intermittente qui entraînaient non seulement de la somnolence excessive diurne, mais également de l'hypovigilance (Bédard et coll., 1991 ; Poceta et coll., 1990). Nous avons donc cherché à savoir quelles sont les contributions d'un sommeil perturbé et d'une hypoxémie nocturne intermittente dans l'émergence de ces déficits mnésiques et exécutifs chez des patients apnéiques maintenus éveillés pendant 24 heures.

Etant donné que la contribution de l'hypoxémie nocturne intermittente dans l'altération du niveau de vigilance prédomine chez les patients apnéiques les plus sévères (Poceta et coll., 1990), on s'attend dans ce travail à ce que l'hypoxémie soit le principal facteur affectant les déficits cognitifs observés chez les patients apnéiques modérés à sévères, notamment lors des tâches cognitives 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 pendant le sommeil avant l'effort cognitif, mais également lors de la veille prolongée pendant l'effort cognitif.

Chez les patients apnéiques, l'altération de la mémoire de travail impliquée dans le partage rapide des ressources attentionnelles de haut niveau nécessaires aux processus exécutifs complexes par l'hypoxémie survenant lors du sommeil avant les tâches de mémoire confirme les études précédentes qui ont associé les déficits exécutifs à l'hypoxémie nocturne intermittente (Findley et coll., 1986 ; Bédard et coll., 1993 ; Kotterba et coll., 1998 ; Adams et coll., 2001). En revanche, la contribution de l'hypoxémie de veille dans l'altération de la mémoire de travail qui a été observée ici, a rarement été décrite chez les patients apnéiques (Beebe, 2005).

Contrairement à la mémoire de travail évaluée par la tâche d'empan chiffré inversé, 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 en mémoire rapide indique un dysfonctionnement exécutif non décelé par la tâche d'empan chiffré inversé. En conséquence, le degré d'hypoxémie pourrait être un déterminant important des déficits en mémoire de travail lorsque celle-ci est impliquée dans des 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 (Davies et coll., 1979 ; Gibson et coll., 1981 ; Furey et coll., 2000) et ainsi engendrer une altération potentiellement réversible du fonctionnement cérébral (Findley et coll., 1986 ; Walsleben et coll., 1989 ; Kelly et coll., 1990), sans 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 associé avec un dysfonctionnement exécutif chez des patients apnéiques sévères (Beebe et Gozal, 2002). Etant donné que la matière blanche est 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 notamment impliqués dans la tâche complexe de balayage en mémoire rapide. Ce ralentissement cognitif qui traduit une capacité attentionnelle réduite (Verstraeten et coll., 2004) pourrait en effet avoir réduit le nombre de réponses correctes chez les patients apnéiques, considérées comme des omissions lorsqu'elles sont données hors délai. Une baisse de la disponibilité en oxygène cérébral à la fois pendant la veille et le sommeil pourrait ainsi contribuer, au moins partiellement, au dysfonctionnement cérébral limitant la vitesse et la précision de la mémoire de travail évaluée par la tâche complexe de balayage en mémoire rapide.

Ce travail indique également que la quantité de sommeil lent profond et la plainte subjective de somnolence peuvent également influencer la mémoire de travail chez les patients apnéiques (Durmer et Dingus, 2005), uniquement lorsque les processus exécutifs de balayage en mémoire rapide sont simples. La mémoire immédiate semble principalement dépendante de la quantité de sommeil paradoxal, indiquant que la perte de sommeil aurait également un impact sur les processus cognitifs simples comme la mémoire immédiate qui nécessite uniquement un stockage des informations suivie de leur restitution et des processus attentionnels de « faible niveau » sous-jacents, c'est-à-dire essentiellement l'attention focalisée, comme l'a récemment montré Verstraeten (2007). La somnolence associée à un sommeil perturbé affecterait principalement des processus attentionnels et mnésiques simples, tandis que l'hypoxémie plutôt associée à une hypovigilance et à des déficits attentionnels de haut niveau pourrait entraîner un dysfonctionnement exécutif.

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., 1991 ; Cheshire et coll., 1992 ; Valencia-Florès et coll., 1996 ; Ferini-Strambi et coll., 2003), certainement en raison des causes multifactorielles de la somnolence excessive diurne et des différentes tâches

cognitives utilisées. En conséquence, il est tout à fait possible que les différentes tâches de mémoire à court terme présentent une sensibilité variable au traitement par PPC, avec certainement une plus grande probabilité de restauration des capacités mnésiques les moins affectées par l'hypoxémie chez les patients SAOS traités.

Effet du traitement par PPC sur la mémoire à court terme

Après 6 mois de traitement par PPC chez les patients apnéiques, la persistance du déficit en mémoire de travail évalué par la tâche complexe de Sternberg par rapport à l'amélioration de la mémoire de travail évaluée par la tâche d'empan chiffré en ordre inversé, suggère une sensibilité différente de la mémoire de travail au traitement en fonction des tâches utilisées. L'effet délétère de l'hypoxémie nocturne et diurne sur la mémoire de travail évaluée par la tâche complexe de Sternberg pourrait effectivement refléter une sensibilité variable de la mémoire de travail au traitement par PPC selon les tâches cognitives utilisées. 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 verbal des patients apnéiques, probablement due à la réorganisation de leur sommeil qui intervient après 3 mois de traitement PPC.

Bien que la mémoire immédiate des patients apnéiques semble relativement préservée avant traitement, son amélioration chez les patients apnéiques et les sujets sains reflète un effet d'apprentissage au cours des sessions expérimentales. Toutefois, certains auteurs (Feuerstein et coll., 1997 ; Naegelé et coll., 1998) n'ont pas observé d'amélioration de la mémoire immédiate chez des patients apnéiques traités par PPC pendant 4 à 6 mois et ont suggéré qu'une atteinte du lobe frontal pourrait expliquer la persistance de ce déficit. Cette différence pourrait donc être liée à une différence de sévérité dans le

syndrome et ne préjuge pas de la capacité ou non à récupérer dans l'absolu. La somnolence attribuée à un sommeil perturbé pouvant contribuer aux déficits de l'apprentissage verbal et de la mémoire immédiate (Valencia-Florès et coll., 1996 ; Bédard et coll., 1991b), la réorganisation de l'architecture du sommeil des patients apnéiques après 3 mois de traitement pourrait être responsable de l'amélioration de la capacité de stockage des séquences chiffrées (Cheshire et coll., 1992 ; Telakivi et coll., 1988). La perte de sensibilité de la mémoire immédiate aux effets de la veille prolongée chez les patients apnéiques après 6 mois de traitement confirme l'efficacité du traitement par PPC dans la résistance de la capacité de stockage immédiat à une courte privation de sommeil. Etant donné l'amélioration de la capacité de la mémoire immédiate chez les patients apnéiques après traitement par PPC, l'influence de la charge en mémoire sur le niveau de performances en mémoire de travail pourrait devenir négligeable, notamment lors de la tâche simple de balayage en mémoire rapide.

Par ailleurs, notre étude 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 nécessaire au balayage en mémoire rapide évalué par la tâche complexe de Sternberg restait altérée. Bien que la mémoire de travail impliquée dans la tâche simple de Sternberg n'était pas globalement altérée chez les patients apnéiques avant traitement par PPC, les 3 premiers mois de traitement ont cependant permis de minimiser l'impact d'une charge en mémoire importante sur les processus exécutifs simples. Après 3 mois de traitement par PPC, 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 Sternberg. En revanche, la persistance du déficit exécutif évalué par la tâche complexe de balayage en mémoire rapide chez les patients apnéiques traités par PPC suggère un dysfonctionnement dans

la récupération des informations, uniquement lorsque les processus exécutifs deviennent complexes. Toutefois, le traitement a permis de restaurer la somnolence subjective, l'architecture du sommeil ainsi que la ventilation nocturne des patients apnéiques.

L'amélioration de la capacité à inverser mentalement des séquences chiffrées montre que les structures préfrontales impliquées dans cette capacité de mémoire de travail peuvent retrouver une certaine efficacité. Le déficit observé chez les patients SAOS avant traitement à la tâche d'empan chiffré inversé étant associé à leur plainte subjective de somnolence, son amélioration uniquement après 6 mois de traitement peut donc être attribuable à la fois à la restauration de la forme subjective évaluée par l'échelle d'Epworth, sans toutefois exclure l'influence de la ventilation nocturne également restaurée après 6 mois de traitement par PPC. L'hypoxémie nocturne intermittente étant un des principaux facteurs affectant la mémoire de travail (Kotterba et coll., 1998 ; Naegelé et coll., 1998 ; Férimi-Strambi et coll., 2003), la manipulation active des séquences chiffrées effectuée par l'administrateur central pourrait en effet avoir été partiellement restaurée après 6 mois de traitement par la normalisation de la ventilation nocturne. En revanche, la persistance du déficit en mémoire de travail évaluée par la tâche complexe de balayage en mémoire rapide après 6 mois de traitement par PPC chez les patients apnéiques soulève la possibilité de conséquences potentiellement irréversibles de l'hypoxémie nocturne intermittente observée avant traitement, mais suggère également l'intervention de processus exécutifs distincts entre les différentes tâches évaluant la mémoire de travail.

Comme l'on précédemment indiqué Naegelé et coll. (1998), chaque tâche mesure des sous-systèmes de processus cognitifs, ce qui signifie que la restauration de la mémoire de travail par le traitement dépendrait du type de tâche utilisée. Les différences entre les caractéristiques de la tâche d'empan chiffré inversé et de la tâche complexe de balayage en mémoire rapide pourraient en effet expliquer

la différence de sensibilité 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 en mémoire rapide implique en plus une prise de décision et une flexibilité mentale. Ainsi, après traitement par PPC, la persistance des déficits initialement associés à l'hypoxémie lors de cette tâche suggère que des lésions cérébrales irréversibles pourraient avoir définitivement altéré ces fonctions exécutives nécessitant des ressources attentionnelles de haut niveau (Férini-Strambi et coll., 2003; Naegelé et coll., 1998 ; Valencia-Florès et coll., 1996). Les caractéristiques de la tâche complexe de balayage en mémoire rapide semblent en effet favoriser un ralentissement de la mémoire de travail des patients apnéiques sur une tâche dont le temps de réaction est court et limité. Ce ralentissement persistant en mémoire de travail 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 qui nécessitent une mobilisation soutenue et rapide.

Avant traitement, les profils individuels indiquent que les performances réduites des patients apnéiques lors de la tâche complexe de Sternberg, étaient non seulement dues à un pourcentage d'erreurs élevé, mais également à une vitesse de traitement insuffisante qui limitait leur nombre de réponses correctes considérées comme des omissions si elles étaient données hors délai. En revanche, après 6 mois de traitement PPC, les profils individuels indiquent que la persistance des déficits initialement observés serait essentiellement due à un ralentissement cognitif résiduel des patients apnéiques qui présentent un nombre encore élevé d'omissions. En effet, contrairement aux sujets sains qui améliorent progressivement leur vitesse de mémoire de travail lors des tâches de Sternberg au fur et à mesure des sessions expérimentales, aucun apprentissage n'a été observé chez les patients apnéiques. Des études récentes

réalisées auprès de sujets sains ont effectivement montré que la tâche de Sternberg était sensible à l'entraînement répété (Jansma et coll., 2001) et même qu'une pratique soutenue diminuait les variations de l'activation cérébrale lors de cette tâche (Garavan et coll., 2000). Etant donnée la fenêtre de réponse très étroite à cette tâche, la persistance d'une faible vitesse du traitement correct de l'information en mémoire de travail complexe chez les patients apnéiques après traitement pourrait avoir limité leur capacité exécutive à cette tâche. Ce résultat concorde avec la récente étude de Thomas et coll. (2005) qui ont montré une altération résiduelle de la vitesse et de la précision en mémoire de travail après traitement PPC malgré la résolution de la somnolence subjective. L'étude de Valencia-Florès et coll. (1996) a par ailleurs mis en évidence qu'une sévère hypoxémie nocturne associée au SAOS pouvait affecter l'attention soutenue lors de la réalisation de tâches de mémoire de travail répétées sans qu'elle puisse être facilement corrigée par le traitement par PPC. En effet, chez les patients apnéiques non traités, les fortes associations observées entre leur niveau de performance aux tâches de balayage en mémoire rapide et la ventilation tant diurne que nocturne, suggèrent que la vitesse et la précision du traitement en mémoire de travail seraient limitées par l'hypoxémie. Malgré la restauration de la ventilation nocturne des patients apnéiques après 6 mois de traitement par PPC, la persistance des déficits exécutifs complexes soulève la possibilité de lésions cérébrales irréversibles consécutives à l'hypoxémie nocturne intermittente observée avant traitement (Montplaisir et coll., 1992 ; Bédard et coll., 1993 ; Macey et coll., 2002 ; Tonon et coll., 2007). Macey et coll. (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 la mémoire de travail et les fonctions exécutives, notamment le cortex préfrontal et le cortex pariétal postérieur. Une récente étude de Tonon et coll. (2007) réalisée auprès de patients apnéiques a également

mis en évidence une perte neuronale irréversible associée à une sévère hypoxémie nocturne intermittente connue pour induire un stress oxydatif (Lavie, 2003) qui produit des radicaux libres pouvant entraîner une dégénérescence neuronale (Götz et coll., 1994). D'autres études ont indiqué que le ralentissement de la vitesse de la mémoire de travail des patients apnéiques pouvait également s'expliquer par des lésions neuronales irréversibles consécutives à l'hypoxémie nocturne intermittente (Quan et coll., 2006 ; Naismith et coll., 2004). Ceci nous amène à penser que des lésions préfrontales consécutives à une sévère hypoxémie nocturne avant traitement ont pu altéré de façon permanente la vitesse et la précision de la mémoire de travail évaluée par la tâche complexe de balayage en mémoire rapide chez les patients apnéiques traités par PPC. En plus de ces lésions cérébrales permanentes, le manque de disponibilité en oxygène cérébral pendant la veille prolongée pourrait également réduire l'efficacité de la mémoire de travail évaluée par la tâche complexe de Sternberg. Ainsi, l'hypoventilation diurne persistante chez les patients apnéiques traités par PPC, certainement en raison des conséquences irréversibles de l'hypoxémie nocturne observée avant traitement ou d'une obésité résiduelle (Weitzenblum et coll., 1999 ; Burwell et coll., 1956) pourrait répondre du ralentissement de la vitesse de la mémoire de travail lors de la tâche complexe de balayage en mémoire rapide, limitant ainsi le nombre de réponses correctes.

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 de traitement indique une certaine efficacité du traitement dans la restauration partielle du fonctionnement de l'administrateur central associée à la restauration de la ventilation nocturne et à l'élimination de la somnolence subjective. En revanche, le dysfonctionnement exécutif évalué par la tâche complexe de balayage en mémoire rapide chez les patients apnéiques après traitement 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 complexes. Contrairement à la tâche d'empan chiffré inversé, la tâche complexe de Sternberg étant relativement longue et exigeant des réponses rapides, elle requiert une forte attention soutenue ainsi qu'un partage rapide des ressources attentionnelles qui pourraient être limités de façon persistante chez les patients apnéiques après traitement, tout particulièrement à la fin de la période de veille prolongée. Les caractéristiques de la tâche complexe de Sternberg qui nécessitent une forte mobilisation des ressources attentionnelles de haut niveau nécessaires au traitement rapide et complexe des informations en mémoire de travail, pourraient donc expliquer la persistance du dysfonctionnement exécutif des patients apnéiques après traitement. 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 même 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. En effet, l'hypoxémie affecterait le fonctionnement de l'administrateur central assimilé à un système de contrôle attentionnel, limitant ainsi la mobilisation de capacités attentionnelles de haut niveau comme le partage rapide de l'attention lors de processus exécutifs complexes. En plus de l'hypoxémie diurne, l'hypovigilance résiduelle des patients apnéiques obèses traités par PPC pourrait également altérer la capacité d'attention soutenue et ainsi contribuer au ralentissement persistant de la mémoire de travail évaluée par la tâche complexe de balayage en mémoire rapide. Enfin, ces déficits résiduels sont certainement exacerbés par les effets d'une courte privation de sommeil auxquels sont toujours sensibles les patients SAOS même après traitement par PPC, en raison d'une hypovigilance résiduelle associée aux conséquences irréversibles de l'hypoxémie nocturne

observée avant traitement ou à la persistance d'un manque d'oxygénation diurne et de l'obésité. En effet notre première expérimentation a montré que les patients apnéiques pouvaient rester hypovigilants après 6 mois de traitement par PPC, notamment en raison d'une hypoxémie ou d'une obésité résiduelle, malgré la restauration partielle de leur somnolence.

CONCLUSION GENERALE

Le SAOS représente une pathologie du métabolisme respiratoire associée à une altération de l'architecture du sommeil. Le présent travail, scindé en deux expériences différentes, a permis de caractériser un certain nombre de paramètres qui n'avaient jamais été évalués de manière aussi précise jusqu'ici. Dans la première partie de ce travail, nous avons évalué l'évolution diurne pendant une période de 24 heures de veille prolongée, de l'électroencéphalogramme de veille afin de mesurer, voire de prédire, l'évolution de la vigilance et de la somnolence de ces patients à partir des critères objectifs que constitue l'activation corticale. L'effet du traitement par pression positive continue après 3 et 6 mois de traitement a été caractérisé, fournissant ainsi pour la première fois, des données précieuses permettant l'établissement de pronostics notamment en terme de vigilance diurne. Un tel apport est particulièrement important dans la mesure où de nombreuses études avaient montré que les patients atteints du SAOS présentaient des baisses importantes de la vigilance se répercutant sur leurs performances cognitives et sur leurs capacités en conduite automobile. Néanmoins, dans ces différentes études, les conditions de simulation de conduite s'inscrivaient la plupart du temps dans des contextes de conduite monotone et de longue durée, très éloignées de la réalité. Il était donc important d'évaluer l'étendue des déficits de ces patients dans des contextes de conduite plus réalistes qui pourraient répliquer autant que faire se peut, des trajets de type maison-travail, relativement courts, avec un trafic au moins semi-dense. Notre étude a montré que dans ces conditions, les performances en conduite automobile des patients porteur du SAOS n'étaient pas fondamentalement effondrées. Et de ce fait, les effets du traitement restaient limités. Néanmoins, un effort soutenu pour se maintenir éveillé pourrait partiellement expliquer ce maintien relatif des performances. Les

mêmes conditions de trafic appliquées cette fois à un trajet de plus longue durée, pourraient rompre le fragile équilibre que ces patients tentent de maintenir au prix d'un effort soutenu.

Ce travail a montré également que cette pathologie respiratoire au cours du sommeil associée à une altération mécanique de la ventilation nocturne pouvait entraîner une modification de la physiologie cérébrale, et ainsi avoir des conséquences sérieuses voire irréversibles sur le fonctionnement cérébral impliqué dans le niveau de vigilance dans des processus cognitifs complexes au cours d'une veille prolongée. Les deux principales conséquences associées au SAOS, à savoir l'hypoxémie nocturne intermittente et la déstructuration du sommeil, pourraient altérer le niveau de vigilance, l'attention et la mémoire, notamment la mémoire de travail qui nécessite des ressources attentionnelles de haut niveau comme le contrôle exécutif et le partage de l'attention. Selon les caractéristiques des différents processus mnésiques et du niveau attentionnel qu'ils requièrent, il semble que les contributions respectives de l'hypoxémie et de la déstructuration du sommeil soient variables. En revanche, 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 permanente de processus exécutifs complexes, malgré l'utilisation optimale du traitement par PPC. En conséquence, la mémoire de travail faisant intervenir des processus exécutifs rapides et complexes qui nécessitent des ressources attentionnelles de haut niveau pourrait se trouver altérée de façon permanente si le stress oxydatif associé à l'hypoxémie intermittente nocturne chez ces patients entraînait des lésions cérébrales irréversibles.

PERSPECTIVES

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 SAOS ont utilisé des tailles d'échantillon de moins de 15 patients (Bédard et coll., 1991, 1993; Gillberg et coll., 1996; Kribbs et coll., 1993; Reyner et Horne, 1997). Il convient néanmoins 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. Des études réalisées auprès de groupes plus importants semblent primordiales pour généraliser nos données.

Néanmoins, de nombreuses perspectives de recherche peuvent être proposées afin de mieux comprendre les mécanismes et les conséquences des modifications anatomiques et fonctionnelles associées au SAOS.

D'autres scénarios de conduite pourraient être mis au point afin de tester les performances en conduite automobile dans cette population de patients. En effet, les caractéristiques techniques de notre simulateur haute-performance nous permettent d'une part, de densifier encore plus le trafic tout en prolongeant le circuit. L'idée maîtresse dans ce type de plan expérimental, serait bien entendu de caractériser le seuil à partir duquel, même dans des conditions stimulantes, les performances en conduite s'effondreraient chez ces patients. De plus, il serait intéressant d'évaluer quelle type de variable est principalement affectée dans ces conditions. En effet, la somnolence ne provoque pas forcément le même type de perturbation que les déficits attentionnels surtout dans des conditions complexes où la prise d'une décision adéquate est un facteur essentiel. De plus, la conduite de nuit ou par temps de brouillard pourraient

constituer des scénarios particulièrement sensibles aux effets délétères du SAOS. En effet, les effets de l'augmentation de la complexité d'un parcours ne se superposent pas forcément aux effets d'une augmentation de sa difficulté. Dans le premier cas, l'augmentation de la complexité se traduit par une sollicitation accrue de fonctions cognitives de haut niveau, alors que dans le cas d'une augmentation de la difficulté, c'est le rapport signal/bruit qui est plus difficile à appréhender, sans forcément que la tâche requiert des niveaux élevés de raisonnement, d'attention ou de prise de décision.

Notre étude a permis, par ailleurs, de souligner l'importance du degré d'hypoxémie dans l'altération potentiellement irréversible du niveau de vigilance et de capacités cognitives spécifiques chez les patients apnéiques, en plus de l'altération de l'architecture du sommeil par les éveils et micro-éveils associées au SAOS. 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 chez les patients.

Enfin, les tâches utilisées dans ce travail n'ayant pas permis d'évaluer séparément les déficits attentionnels des déficits mnésiques des patients apnéiques, d'autres études utilisant des tâches mesurant spécifiquement les capacités attentionnelles et les capacités mnésiques sont nécessaires afin de mieux comprendre la contribution de déficits attentionnels dans la baisse de performances à des tâches mnésiques dans la mesure où ces deux fonctions cognitives sont les plus impliquées dans la majorité des tâches de la vie quotidienne, y compris de la conduite automobile.

BIBLIOGRAPHIE

- Adams, M., Strauss, N., Schluchter, M., Redline, S. (2001). Relation of measures of sleep-disordered breathing to neuropsychological functioning. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 163, 1626-1631.
- Aeschbach, D., Matthews, J.R., Postolache, T.T., Jackson, M.A., Giesen, H.A., Wehr, T.A. (1997). Dynamics of the human EEG during prolonged wakefulness: evidence for frequency-specificity circadian and homeostatic influences. *Neurosci Lett*, 239, 121-124.
- Akerstedt, T., Gillberg, M. (1990). Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Intern J Neuroscience*, 52, 29-37.
- Alchanatis, M., Zias, N., Deligiorgis, N., Amfilochiou, A., Dionellis, G., Orphanidou, D. (2005). Sleep apnearelated cognitive deficits and intelligence: an implication of cognitive reserve theory. *J. Sleep Res.*, 14(1), 69-75.
- Aldrich, M.S. (1989). Automobile accidents in patients with sleep disorders. *Sleep*, 12, 487-494.
- American Academy of Sleep Medicine (1999). Sleep-related breathing disorders in adults: recommendation for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*, 22, 667-689.
- Atlas task force for the American Sleep Disorders Association (1992). EEG Arousals: scoring rules and examples. *Sleep*, 14, 174-184.
- Baddeley, A. (1986). *Working memory*. Oxford University Press, Oxford.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255:556-9.
- Baddeley, A. and Hitch, G. J. (1974). *Working memory*. In: G. Bower (Eds), *Recent advances in learning and motivation* vol VIII. Academic press, New York,.

- Barbe, F., Pericas, J., Munoz, A., Findley, L., Anto, J., Agusti, A. (1998). Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome - an epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med*, 158, 18-22.
- Bédard, M.A., Montplaisir, J., Richer, F., Rouleau, I., Malo, J. (1991a). Obstructive sleep apnea syndrome : pathogenesis of neuropsychological deficits *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 13(6), 950-964.
- Bédard, M.A., Montplaisir, J., Richer, F., Malo, J. (1991b). Nocturnal hypoxemia as a determinant of vigilance impairment in sleep apnea syndrome. *Chest*, 100, 367-370.
- Bédard, M.A., Montplaisir, J., Malo, J., Richer, F., Rouleau, I. (1993). Persistent neuropsychological deficits and vigilance impairment in sleep apnea syndrome after treatment with continuous positive airways pressure (CPAP). *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 15(2), 330-341.
- Beebe, D.W., Gozal, D. (2002). 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*, 11, 1-16.
- Bonnefond, A., Rogé, J., Muzet, A. (2006). Behavioral reactivation and subjective assessment of the state of vigilance - Application to simulated car driving. *Int J Occup Saf Ergon*, 12(3), 221-229.
- Borbély, A.A., Baumann, F., Brandeis, D., Strauch, I., Lehmann, D. (1981). Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalograph Clin Neurophysiol.*, 51, 483-93.
- Borbély, A.A. (1982). A two-process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*, 1, 195-204.

- Burwell, C.S., Robin, E.D., Whaley, R.D., Bickelmann, A.G. (1956). Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a pickwickian syndrome. *Am. J. Med.*, 21, 811-818.
- Cajochen, C., Brunner, D., Kraüchi, K., Graw, P., Wirtz-Justice, A. (1995). Power density in thêta/alpha frequencies of the waking EEG progressively increases during sustained wakefulness. *Sleep*, 18(10), 890-894.
- Campagne, A., Pebayle, T., Muzet, A. (2004). Correlation between driving errors and vigilance level : influence of the driver's age. *Physiology and Behavior*, 80, 515-524.
- Campagne, A., Pebayle, T., Muzet, A. (2005). Oculomotor changes due to road events during prolonged monotonous simulated driving. *Biological Psychology*, 68, 353-368.
- Carter N, Ulfberg J, Nystrom B, Edling C. (2003). Sleep debt, sleepiness and accidents among males in the general population and male professional drivers. *Accid Anal Prev*, 35, 613-617.
- Cassel, W., Ploch, T., Becker, C., Dugnus, D., Peter, J., Wichert, P. (1996). Risk of traffic accidents in patients with sleep disordered breathing: reduction with nasal CPAP. *Eur Respir J*, 9, 2606-2611.
- Chervin, R.D., Aldrich, M.S. (1998). Characteristics of apneas and hypopneas during sleep and relation to excessive daytime sleepiness. *Sleep*, 21, 799-806.
- Cheshire, K., Engleman, H., Deary, I., Shapiro, C., Douglas, N.J. (1992). Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch. Intern. Med.*, 152(3), 538-541.
- Corsi-Cabrera, M., Ramos, J., Arce, C., Guevara, M.A., Ponce-de Léon, M., Lorenzo, O. (1992). Changes in the waking EEG as a consequence of sleep and sleep deprivation. *Sleep*, 15, 550-555.

- Daniel, R.S. (1967). Alpha and thêta EEG in vigilance. *Percept Motor Skills*, 25, 697-703.
- Davis, J.N., Giron, L.T., Stanton, E., Maury, W. (1979). The effect of hypoxia on brain neurotransmitter system. *Adv. Neurol.*, 26, 219-223.
- Décary, A., Rouleau, I., Montplaisir, J. (2000). Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery. *Sleep*, 23, 369-81.
- Drummond, S.P., Brown, G.G. (2001). The effects of total sleep deprivation on cerebral responses to cognitive performance. *Neuropsychopharmacol.*, 25, 68-73.
- Drummond, S.P., Brown, G.G., Salamat, J.S., Gillin, J.C. (2004). Increasing task difficulty facilitates the cerebral compensatory response to total sleep deprivation. *Sleep*, 27(3), 445-451.
- Durmer, J.S., Dinges, D.F. (2005). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin. Neurol.*, 25, 117-129.
- Engle, R.W., Tuholski, S.W., Laughlin, J.E., Conway, A.R. (1999). Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: a latent-variable approach. *J Exp Psychol Gen.*, 128, 309-31.
- Ferini-Strambi, L., Baietto, C., Di Gioia, M.R., Castaldi, P., Castronovo, C., Zucconi, M., Cappa, S.F. (2003). Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain. Res. Bull.*, 61(1), 87-92.
- Feuerstein, C., Naegelé, B., Pépin, J.L., Lévy, P. (1997). Frontal lobe-related cognitive functions in patients with sleep apnea syndrome before and after treatment. *Acta Neurol. Belg.*, 97(2), 96-107.

- Findley, L. J., Barth, J.T., Powers, D.C., Wilhoit, S.C., Boyd, D.G., Suratt, P.M. (1986). Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest*, 90, 686-690.
- Frey, J.G. (2005). SAOS and driving capacity. *Rev med Suisse*, 1(23), 1561-1564.
- Friedman, L., Bergmann, M., Rechtschaffen, A. (1979). Effects of sleep deprivation on sleepiness, sleep intensity and subsequent sleep in the rat. *Sleep*, 1, 369-391.
- Furey, M.L., Pietrini, P., Alexander, G.E., Schapiro, M.B., Horwitz, B. (2000). 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.*, 51 (3), 213-218.
- Garavan, H., Kelley, D., Rosen, A., Rao, S.M., Stein, E.A. (2000). Practice-related functional activation changes in a working memory task. *Microsc. Res. Tech.*, 51(1), 54-63.
- Garbarino, S., Nobili, L., Beelke, M., De Carli, F., Ferrillo, F. (2001). The contributing role of sleepiness in highway vehicle accidents. *Sleep*, 24, 203-206.
- Geisser, S., Greenhouse, S.W. (1958). An extension of Box's results on the use of the F distribution in multivariate analysis. *Annals of Mathematical Statistics*, 29, 885-891.
- George, C.F.P. (2004a). Sleep 5: Driving and automobile crashes in patients with obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 59, 804-807.
- George, C.F.P. (2004b). Sleepiness, sleep apnea, and driving. Still miles to go before we safely sleep. *Am J Respir Crit Care Med*, 170, 927-932.
- George, C.F.P., Smiley, A. (1999). Sleep apnea and automobile crashes. *Sleep*, 22, 790-795.

- Georges, C, Boudreau, A. (1996). Simulated driving performance in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 154, 175-181.
- Gibson, G.J. (2005). Obstructive sleep apnoea syndrome : underestimated and undertreated. *British Med Bull*, 72(1), 49-65.
- Gibson, G.E., Pulsinelli, W., Blass, J.P., Duffy, T.E. (1981). Brain dysfunction in mild to moderate hypoxia, *Am J Med*, 70 (6), 1247-1254.
- Gillberg, M., Kecklund, G., Akerstedt, T. (1996). Sleepiness and performance of professional drivers in a truck simulator - comparisons between day and night driving. *J. Sleep Res*, 5(1), 12-15.
- Götz, M.E., König, G., Riederer, P., Youdim, M.B. (1994). Oxidative stress: free radical production in neural degeneration. *Pharmacol. Ther*, 63(1), 37-122.
- Greenberg, G. D., Watson, R.K., Deptula, D. (1987). Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. *Sleep*, 10, 254-262.
- Grenèche, J., Krieger, J., Erhardt, C., Bonnefond, A., Eschenlauer, A., Muzet, A., Tassi, P. (2008). EEG spectral power and sleepiness during 24 h of sustained wakefulness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Neurophysiol*, 119, 418-28.
- Guilleminault, C. (1989). Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: MH Kryger, T Roth and WC Dement (Eds). Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: Saunders, 552-558.
- Hack, M., Davies, R., Mullins, R., Choi, S.J., Ramdassingh-Dow, S., Jenkinson, C., Stradling, J.R. (2000). Randomized prospective parallel trial of therapeutic versus sub-therapeutic nasal continuous positive airway pressure on simulated steering performance in patients with obstructive sleep apnea. *Thorax*, 55, 224-231.
- Haraldsson, P.O., Akerstedt, T. (2001). Drowsiness-greater traffic hazard than alcohol. Causes, risks and treatment. *Lakartidningen*, 98(25), 3018-3023.

- Harrison, Y., Horne, J.A. (1998). Sleep loss impairs short and novel language tasks having a prefrontal focus. *J Sleep Res*, 7(2), 95-100.
- Harrison, Y., Horne, J.A. (2000). The impact of sleep deprivation on decision making: a review. *J Exp Psychol Appl*, 6(3), 236-249.
- Herscovitch, J., Stuss, D., Broughton, R. (1980). Changes in cognitive processing following short-term cumulative partial sleep deprivation and recovery oversleeping. *J Clin Neuropsychol*, 2, 301-319.
- Higuchi, S., Liu, Y., Yuasa, T., Maeda, A., Motohashi, Y. (2001). Diurnal variation in alpha power density and subjective sleepiness while performing repeated vigilance tasks. *Clin Neurophysiol*, 112, 997-1000.
- Hoddes, E., Dement, W.C., Zarcone, V. (1972). The development and use of the Stanford Sleepiness Scale. *Psychophysiology*, 9, 150.
- Hoekema, A., Stegenga, B., Bakker, M., Brouwer, W.H., de Bont, L.G., Wijkstra, P.J., van der Hoeven, J.H. (2007). Simulated driving in obstructive sleep apnoea-hypopnoea: effects of oral appliances and continuous positive airway pressure. *Sleep Breath*, 11(3), 129-138.
- Hortsmann, S., Hess, C., Bassetti, C., Gugger, M., Mathis, J. (2000). Sleep-related accidents in sleep apnea patients. *Sleep*, 23(3), 383-389.
- Horne, J.A., Ostberg, O. (1977). A self assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythm. *Int J Chronobiol*, 4, 97-110.
- Horne, J.A., Reyner, L.A. (1995). Sleep related vehicles accidents. *BMJ*, 310, 565-567.
- Howard, M.E., Desai, A.V., Grunstein, R.R., Hukins, C., Armstrong, J.G., Joffe, D., Swann, P., Campbell, D.A., Pierce, R.J. (2004). Sleepiness, sleep-disordered breathing, and accident risk factors in commercial vehicle drivers. *Am J Respir Crit Care Med*, 170, 1014-1021.

- Jansma, J.M., Ramsey, N.F., Slagter, H.A., Kahn, R.S. (2001). Functional anatomical correlates of controlled and automatic processing. *J Cogn Neurosci*, 13(6), 730-743.
- Juniper, M., Hack, M., Georges, C., Davies, R., Stradling, J. (2000). Steering simulation performance in patients with obstructive sleep apnea and matched control subjects. *Eur Respir J*, 15, 590-595.
- Kaida, K., Takahashi, M., Akerstedt, T., Nakata, A., Otsuka, Y., Haratani, T., Fukasawa, K. (2006). Validation of the Karolinska sleepiness scale against performance and EEG variables. *Clinical Neurophysiology*, 117(7), 1574-1581.
- Kelly, D.A., Claypoole, K.H, Coppel, D.B. (1990). Sleep apnea syndrome: Symptomatology, associated features, and neurocognitive correlates. *Neuropsychol Rev*, 1(4), 323-342.
- Kingshott, R.N., Sime, P.J., Engleman, H.M., Douglas, N.J. (1995). Self assessment of daytime sleepiness: patient versus partner. *Thorax*. 50(9), 994-995.
- Kingshott, R.N., Engelman, H.M., Deary, I.J., Douglas, N.J. (1998). Does arousal frequency predict daytime function ? *Eur Resp J*, 12, 1264-1270.
- Kotterba, S., Rasche, K., Widdig, W., Blombach, S., Duchna, K., Duchna, H.W., Schultze-Werninghaus, G., Malin, J.P. (1998). Vigilance and neuropsychological capacity in obstructive sleep apnea syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Somnologie*, 2(3), 117-122.
- Kraaier, V. Van Huffelen, A.C., Wieneke, G.H. (1988). Quantitative EEG changes due to hypobaric hypoxia in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 69(4), 303-12.
- Kribbs, N.B., Pack, A.I., Kline, L.R., Smith, P.L., Schwartz, A.R., Schubert, N.M., Redline, S., Henry, J.N., Getsy, J.E., Dinges, D.F. (1993). Objective

- measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 147(4), 887-95.
- Krieger, J., Meslier, M., Lebrun, T., Levy, P., Philip-Joet, F., Saily, J.C., Racineux, J.L. (1997). Accidents in obstructive sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure. *Chest*, 112, 151-156.
- Lavie, L. (2003). Obstructive sleep apnoea syndrome - an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*, 7(1), 35-51.
- Lehto, J. (1996). Are executive function tests dependent on working memory capacity. *Quart J Exp Psychol*, 49, 29-50.
- Littell, R.C., Milliken, G.A., Stroup, W.W., Wolfinger, R.D., Schabenberger, O. (2006). *SAS for Mixed Models*, 2nd edition, SAS Publishing.
- Lloberes, P., Levy, G., Descals, C., Sampol, G., Roca, A., Sagales, T., de la Calzada, M.D. (2000). Self-reported sleepiness while driving as a risk factor for traffic accidents in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and in non-apnoeic snorers. *Respir Med*, 94(10), 971-976.
- Lorenzo, I., Ramos, J., Arce, C., Guevara, M.A., Corsi-Cabrera, M. (1995). Effect of total sleep deprivation on reaction time and waking EEG activity in man. *Sleep*, 18(5), 346-354.
- MacCartt, A.T., Rohrbaugh, J.W., Hammer, M.C., Fuller, S.Z. (2000). Factors associated with falling asleep at the wheel among long-distance truck drivers. *Accid Anal Prev*, 32, 493-504.
- Macey, P.M., Henderson, L.A., Macey, K.E., Alger, J.R., Frysinger, R.C., Woo, M.A., Harper, R.K., Yan-Go, F.L., Harper, R.M. (2002). Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 166(10), 1382-1387.

- Martin, S.E., Wraith, P.K., Deary, I.J., Douglas, N.J. (1997). The effects on non - visible sleep fragmentation on daytime function. *Am J Respi Crit Care Med*, 155, 1596-1601.
- Maycock, G. (1997). Sleepiness and driving: the experience of UK car drivers. *Accid Anal Prev*, 29, 453-562.
- Mazza, S., Pépin, J.L., Naëgele, B., Rauch, E., Deschaux, C., Ficheux, P., Lévy, P. (2006). Driving ability in sleep apnoea patients before and after CPAP treatment: evaluation on a road safety platform. *Eur Respir J*, 28, 1020-1028.
- Miyamoto, M., Miyamoto, T., Iwata, K. (2002). Diurnal variation in daytime sleepiness of patients with sleep apnea syndrome. *Psych Clin Neurosc*, 56, 319-320.
- Monk, T.H. (1989). A visual analogue scale to measure global vigor and affect. *Psych Res*, 27(1), 89-99.
- Montplaisir, J., Bédard, M.A., Richer, F., Rouleau, I. (1992). Neurobehavioral manifestations in obstructive sleep apnea syndrome before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep*, 15, 17-19.
- Morisson, F., Lavigne, G., Petit, D., Nielsen, T., Malo, J., Montplaisir, J. (1998). Spectral analysis of wakefulness and REM sleep EEG in patients with sleep apnea syndrome. *Eur Respir J*, 11, 1135-1140.
- Morisson, F., Decary, A., Petit, D., Lavigne, G., Malo, J., Montplaisir, J. (2001). Daytime sleepiness and EEG spectral analysis in apneic patients before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest*, 119(1), 45-52.
- Morris, N. and Jones, D. M. (1990). Memory updating in working memory: the role of the central executive. *Br J Psychol*, 81, 111-121.

- Mu, Q., Mishory, A., Johnson, K.A., Nahas, Z., Kosel, F.A., Yamanaka, K., Bohning, D.E., George, M.S. (2005). Decreased brain activation during a working memory task at rested baseline is associated with vulnerability to sleep deprivation. *Sleep*, 28, 433-46.
- Naegele, B., Thouvard, V., Pépin, J.L., Lévy, P., Bonnet, C., Perret, J.E., Pellat, J., Feuerstein, C. (1995). Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep*, 18, 43-52.
- Naismith, S., Winter, V., Gotsopoulos, H., Hickie, I., Cistulli, P. (2004). Neurobehavioral functioning in obstructive sleep apnea: differential effects of sleep quality, hypoxemia and subjective sleepiness. *J Clin Exp Neuropsychol*, 26, 43-54.
- Norman, D. A., Shallice, T. (1986). *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.
- Orth, M., Leidag, M., Kotterba, S., Widdig, W, de Zeeuw, J., Walther, J.W., Duchna, H.W., Schafer, D., Schlafke, M.E., Malin, J.P., Schultze-Werninghaus, G., Rasche, K. (2002). Estimation of accident risk in obstructive sleep apnea syndrome (SAOS) by driving simulation. *Pneumologie*, 56(1), 13-18.
- Orth, M., Duchna, H.W., Leidag, M., Widdig, W., Rasche, K., Bauer, T.T, Walther, J.W., de Zeeuw, J., Malin, J.P., Schultze-Werninghaus, G., Kotterba, S. (2005). Driving simulator and neuropsychological testing in SAOS before and under CPAP therapy. *Eur Resp J*, 26(5), 898-903.
- Pack, A.I., Maislin, G., Staley, B., Pack, F.M., Rogers, W.C., George, C.F.P., Dinges, D.F. (2006). Impaired performance in commercial drivers. *Am J Respir Crit Care Med*, 174, 446-454.
- Papadelis, C., Kourtidou-Papadeli, C., Bamidis, P.D., Chouvarda, I., Koufogiannis, D., Bekiaris, E., Maglaveras, N. (2006). Indicators of sleepiness in an

- ambulatory EEG study of night driving. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 1, 6201-6204.
- Pichel, F., Zamarron, C., Magan, F., Rodriguez, J.R. (2006). Sustained attention measurements in obstructive sleep apnea and risk of traffic accidents. *Resp Med* 100, 1020-1027.
- Poceta, JS, Timms, RM, Jeong DU, Ho SL, Erman MK, Mitler MM. (1992). Maintenance of wakefulness test in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 101(4), 893-897.
- Presles, P. (2002). Société Européenne de Pneumologie. *European Respiratory Journal*, décembre 2002.
- Quan SF, Wright, R., Baldwin, C.M., Kaemingk, K.L., Goodwin, J.L., Kuo, T.F., Kaszniak, A., Boland, L.L., Caccappolo, E., Bootzin, R.R. (2006). Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. *Sleep Med*, 7, 498-507.
- Rechtschaffen, A., Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. *Public Health Service. US Government Printing Office, Washington, DC.*
- Reyner, L.A., Horne, J.A. (1997). Suppression of sleepiness in drivers: combination of caffeine with a short nap. *Psychophysiol*, 34(6), 721-5.
- Risser, M., Ware, J.C., Freeman, F. (2000). Driving simulation with EEG monitoring in normal and obstructive sleep apnea patients. *Sleep*, 23, 393-398.
- Roehrs, T., Zorick, F., Wittig, R., Conway, W., Roth, T. (1989). Predictors of objective level of daytime sleepiness in patients with sleep-related breathing disorders. *Chest*, 95, 1202-1206.

- Rogé, J., Pebayle, T., Muzet, A. (2001). Variations of the level of vigilance and of behavioral activities during simulated automobile driving. *Acc Anal Prev*, 33, 181-186.
- Rypma, B., D'Esposito, M. (1999). 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.*, 96(11), 6558-63.
- Saletu, B., Grunberger, J., Anderer, P., Linzmayer, L., Konig, P. (1996). On the cerebro-protective effects of caroverine, a calcium-channel blocker and ant glutamatergic drug: double-blind, placebo-controlled, EEG mapping and psychometric studies under hypoxia. *Br J Clin Pharmacol*, 41(2), 89-99.
- Sassani, A., Findley, L.J., Kryger, M., Goldlust, E., Georges, C., Davidson, T.M. (2004). Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 27(3), 453-458.
- Sauter, C., Asenbaum, S., Popovic, R., Bauer, H., Lamm, C., Klösch, G., Zeithofer, J. (2000). Excessive daytime sleepiness in patients suffering from different levels of obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Res*, 9, 293-301.
- Schneider, C., Fulda, S., Schultz, H. (2004). Daytime variation in performance and tiredness/sleepiness ratings in patients with insomnia, narcolepsy, sleep apnea and normal controls. *J Sleep Res*, 13, 373-383.
- Sforza, E., Grandin, S., Jouny, C., Rochat, T., Ibanez, V. (2002). Is waking EEG activity, a predictor of daytime sleepiness in sleep related breathing disorders ? *Eur Respir J*, 19, 645-652.
- Shiomi, T., Arita, A.T., Sasanabe, R., Banno, K., Yamakawa, H., Hasegawa, R., Ozeki, K., Okada, M., Ito, A. (2002). Falling asleep while driving and automobile accidents among patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Psych Clin Neurosc*, 56, 333-334.

- Smith, E.E., Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283, 1657-61.
- Stampi, C., Stone, P., Michimori, A. (1993). The alpha attenuation test: a new quantitative method for assessing sleepiness and its relationship to the MSLT. *Sleep Res*, 22, 115.
- Sternberg, S. (1966). High-speed scanning in human memory. *Science*, 153, 652-654.
- Tabachnick, B.G., Fidell, L.S. (2001). Using multivariate statistics (4th ed.). Boston: Allyn and Bacon.
- Telakivi, T., Kajaste, S., Partinen, M., Koskenvuo, M., Salmi, T., Kaprio, J. (1998). Cognitive function in middle-aged snorers and controls: role of excessive daytime somnolence and sleep-related hypoxic events. *Sleep*, 11, 454-462.
- Terran-Santos, J., Jimenez-Gomez, A., Cordero-Guevara, J. (1999). The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med*, 847-851.
- 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. (2000). 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*, 9(4), 335-352.
- Thomas, R.J., Rosen, B.R., Stern, C.E., Weiss, J.W., Kwong, K.K. (2005). Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*, 98, 2226-34.
- Tiffault, P., Bergeron, J. (2003). Monotony of road environment and driver fatigue: a simulator study. *Accid Anal Prev*, 35(3), 381-391
- Tonon, C., Vetrugno, R., Lodi, R., Gallassi, R., Provini, F., Iotti, S., Plazzi, G., Montagna, P., Lugaresi, E., Barbiroli, B. (2007). Proton magnetic resonance

- spectroscopy study of brain metabolism in obstructive sleep apnoea syndrome before and after continuous positive airway pressure treatment. *Sleep*, 30(3), 305-311.
- Torsvall, L., Akerstadt, T. (1987). Sleepiness on the job: continuously measure EEG changes in train drivers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 66(6), 502-511.
- Turkington, P.M., Sricar, M., Allgar, V., Elliott, M.W. (2001). Relationship between obstructive sleep apnoea, driving simulator performance, and risk of road traffic accidents. *Thorax*, 56, 800-805.
- Turkington, P.M., Sircar, M., Saralaya, D., Elliott, M.W. (2004). Time course of changes in driving simulator performance with and without treatment in patients with sleep apnea hypopnea syndrome. *Thorax*, 59(1), 56-59.
- Valencia-Flores, M., Bliwise, D.L., Guilleminault, C., Cilveti, R., Clerk, A. (1996). 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*, 18(2), 197-210.
- Verstraeten, E. (2007). Neurocognitive effects of obstructive sleep apnea syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 7(2), 161-6.
- Verstraeten, E., Cluydts, R., Pevernagie, D., Hoffmann, G. (2004). Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep*, 27, 685-93.
- Walsleben, J. A., Squires, N.K., Rothenberger, V.L. (1989). Auditory event-related potentials and brain dysfunction in sleep apnea. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 74, 297-311.
- Wang, G., Chen, M., Bian, J., He, B. (2002). Electroencephalogram spectral power analysis of obstructive sleep apnea syndrome patients before and during

continuous positive airway pressure therapy. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 25(4), 199-203.

Weitzenblum, E., Chaouat, A., Kessler, R., Oswald, M., Apprill, M., Krieger, J. (1999). Daytime hypoventilation in obstructive sleep apnoea syndrome. *Sleep Med Rev*, 3(1), 379-393.

Yamamoto, H., Akashiba, T., Kosaka, N., Ito, D. and Horie, T. (2000). Long-term effects nasal continuous positive airway pressure on daytime sleepiness, mood and traffic accidents in patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Med*, 94(1), 87-90.

Young, T., Blustein, J., Finn, L., Palta, M. (1997). Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep*, 20, 208-213.

ANNEXE FINANCIERE



CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Délégation Alsace
Le Délégué Régional

Convention 2006-03
CEPA-CNRS - Fondation MAIF

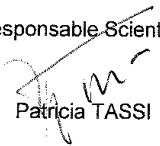
Etude : Syndrome d'apnée du sommeil et conduite automobile
Responsable Scientifique : Patricia TASSI

**Relevé des dépenses effectuées dans le cadre de la recherche
du 02.10.06 au 31.08.08**

Catégorie de dépenses	Montant
1. Frais de personnel B. Vacataires, CDD	106 632.66
2. Indemnités sujets	20 935.00
3. Matériel - Investissements	0.00
4. Documentation - Déplacements - Colloques	756.00
5. Frais divers - Achats - Prestation de service	4 175.21
Total H.T.	132 498.87
Contribution Fondation MAIF	132 125.00
TVA 19.6%	25 896.50
Total TTC	158 021.50

Strasbourg, le 16 septembre 2008

La Responsable Scientifique


Patricia TASSI

L'agent Comptable Secondaire


Béatrice LAZARUS