



HAL
open science

Dysimmunité humorale du système nerveux central et troubles du sommeil

Clélia Galmiche

► **To cite this version:**

Clélia Galmiche. Dysimmunité humorale du système nerveux central et troubles du sommeil. Médecine humaine et pathologie. 2022. hal-04042693

HAL Id: hal-04042693

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042693>

Submitted on 23 Mar 2023

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

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



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

GALMICHE Clélia

Soutenue le 1er avril 2022

*Dysimmunité humorale du système nerveux central et troubles du
sommeil*

Membres du Jury :

M. le Professeur M.DÉBOUVERIE
Mme. le Professeur L.TYVAERT
M. le Professeur L.MAILLARD
M. le Docteur N.CARPENTIER
M. le Docteur M.FERRAND

Président du Jury
Directrice de thèse
Juge
Directeur de thèse
Juge

Asseseurs :

- *Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER, Dr Thomas SCHWITZER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Interface avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Dr Jacques JONAS
- *ECOS* : Drs Eva FEIGERLOVA et Patrice GALLET
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Pr Pablo MAUREIRA, Drs Nicla SETTEMBRE et Fabienne LIGIER
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

Chargés de mission

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER *PASS* : Pr Mathias POUSSEL

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY –
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE -
Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE -
Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH -
Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ -
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET –
Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER – Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL – Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT -

Michel SCHMITT – Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ –
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE - Jean-Pierre KAHN - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Jean-Luc SCHMUTZ - Paul VERT - Faïez ZANNAD
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE 1^{re} sous-section : Anatomie

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : Histologie, embryologie et cytogénétique Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : Anatomie et cytologie pathologiques Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE 1^{re} sous-section : Biophysique et médecine nucléaire

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : Radiologie et imagerie médicale

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : Physiologie

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section : Biologie cellulaire Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : Nutrition

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE 1^{re} sous-section : Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : Parasitologie et Mycologie Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : Maladies infectieuses ; maladies tropicales Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ 1^{re} sous-section : Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication* Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE 1^{re} sous-section : ***Hématologie ; transfusion***

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE

2^e sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3^e sous-section : *Immunologie*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : *Génétiq* Professeur Philippe JONVEAUX

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : *Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : *Médecine intensive-réanimation*

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : *Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie* Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : *Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie* Professeur Nicolas GIRERD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : *Médecine d'urgence* Professeur Tahar CHOUIHED

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : *Neurologie*

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : *Neurochirurgie*

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie* Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : *Pédopsychiatrie ; addictologie* Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : *Médecine physique et de réadaptation* Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE 1^{re} sous-section : ***Rhumatologie***

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : *Chirurgie orthopédique et traumatologique*

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : *Dermato-vénérologie* Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE 1^{re} sous-section : Pneumologie ; addictologie

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : Cardiologie

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE 1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : Chirurgie viscérale et digestive

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : Néphrologie

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : Urologie

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : Médecine générale

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : Pédiatrie

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : Chirurgie infantile

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU 1^{re} sous-section : Oto-rhino-laryngologie

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2^e sous-section : Ophtalmologie

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3^e sous-section : *Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie* Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : *Médecine générale* Professeure associée Sophie SIEGRIST
Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE 1^{re} sous-section : *Anatomie*

Docteur Bruno GRIGNON

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : *Biochimie et biologie moléculaire*

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2^e sous-section : *Physiologie*

Docteure Iulia-Cristina IOAN (stagiaire) - Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE 1^{re} sous-section : *Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : *Parasitologie et mycologie*

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *Epidémiologie, économie de la santé et prévention*

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU (stagiaire)

2^e sous-section *Médecine et Santé au Travail* Docteure Isabelle THAON

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE 1^{re} sous-section :
*Hématologie ; transfusion***

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie* Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : *Immunologie* Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : *Génétique*

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE
ET THÉRAPEUTIQUE**

1° sous-section : *Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire* Docteur Philippe GUERCI

3° sous-section : *Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie* Docteur Nicolas
GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP
ET RÉÉDUCATION**

2° sous-section : *Neurochirurgie* Docteur Fabien RECH

3° sous-section : *Psychiatrie d'adultes ; addictologie*

Docteur Thomas SCHWITZER

4° sous-section : *Pédopsychiatrie ; addictologie*

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE 4° sous-section : *Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie***

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE 3° sous-section : *Chirurgie
thoracique et cardio-vasculaire***

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : *Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire* Docteure Nicla SETTEMBRE

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE 1^{re} sous-section :
*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie***

Docteur Anthony LOPEZ

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-
OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1° sous-section : *Pédiatrie*

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU (stagiaire)

3° sous-section : *Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*

Docteur Charline BERTHOLD (stagiaire)

4^e sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale Docteure Eva FEIGERLOVA

5^e sous-section : Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU 1^{re} sous-section : Oto-Rhino-Laryngologie

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63^e Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN (stagiaire) - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –
Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE (stagiaire)

69^e Section : NEUROSCIENCES Madame Sylvie MULTON=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE 53^e Section, 3^e sous-section :
(Médecine générale)**

Docteur Cédric BERBE – Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences
de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL
(2007)
*Université de Dundee (Royaume-
Uni)*
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Neurologie

Je vous remercie pour votre soutien dès le début de mon internat, de vos encouragements et de votre bienveillance. C'est avec fierté que j'ai pu bénéficier de vos enseignements.

Vous me faites l'honneur de présider et de juger ce travail.

**A notre Maître et Juge
Monsieur le Professeur Louis MAILLARD**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Neurologie

Merci pour vos enseignements en épileptologie, votre bienveillance et votre accompagnement durant ces dernières années. Vous m’avez fait découvrir de nombreux savoirs et avez attisé ma curiosité à en découvrir de nouveaux. Je suis fier d’avoir pu travailler avec vous et votre équipe.

Merci de me faire l’honneur de juger ce travail.

**A notre Maître et Directrice de Thèse
Madame le Professeur Louise TYVAERT**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Neurologie

Dès mes balbutiements en médecine, ta spontanéité et à ta pédagogie ont fait naître en moi la passion de la neurologie. Tu as toujours été l'exemple que j'essaye de suivre.
Le domaine de l'épilepsie n'a pas toujours été pour moi une évidence mais après avoir pu bénéficier de ton savoir et de ton accompagnement, cet intérêt ne fait plus aucun doute.
Tes pensées à mille à l'heure virevoltent, frôlent et côtoient des idées et des concepts inaccessibles pour le commun des mortels.
Grâce à toi j'ai pu trouver une voie où la curiosité et l'envie d'apprendre se mêlent à une belle médecine.
Merci Louise

Merci de me faire l'honneur de diriger et de juger ce travail.

A notre Maître et Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Nicolas CARPENTIER

Docteur en Neurologie

Le soutien que tu m'as apporté lors de mon premier semestre d'internat est inestimable. Mon stage en neurologie à EPINAL était vraiment une bouffée d'air frais durant cette période de ma vie, une motivation à poursuivre mes efforts. Merci de ta bienveillance et de tes encouragements.

Ton travail quotidien, si rigoureux et si cadré, est un fil directeur pour moi. Merci d'avoir pris le temps de partager avec moi ton savoir sur le sommeil et la neurologie en générale.

Merci de me faire l'honneur de diriger et de juger ce travail.

**A notre Maître et Juge
Monsieur le Docteur Mickael FERRAND**

Docteur en neurologie – Praticien Hospitalier de Neurologie

La motivation, la bienveillance et la pédagogie sont tes leitmotifs.
Tu as pris le temps et tu as eu la patience de m'apprendre à lire mes premiers tracés EEG,
pour cela je ne te remercierais jamais suffisamment.
Le travail ne l'était pas quand tu me partageais ta passion pour la médecine. Merci d'avoir
supporté mes moments « survoltés » où un rien nous faisait rigoler !

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A l'ensemble des médecins des services de neurologie,

- Aux géniaux et incanalissables neuro-vasculaires
- Aux passionnés et téméraires neuro-oncologues
- Aux habiles et musclés EMGistes
- Aux enflammés SuperSepologues
- Aux dopés des mouvements anormaux
- Aux curieux et stimulants épiléptologues
- Aux rêveurs sommeillologues
- Et autres passionnés dans leur globalité

Sébastien, Lisa, Gioia, Jean-Christophe, Marie et Luc, Guillaume, Sophie, Mathilde, Marion, Arnaud, Chloé, Anaïs, Dr Jonveaux, Dr Lonchamp, Lucie, Solène, Pr Maillard, Louise, Jacques, Olivier, Irina, Mickaël, Dr Vignal, Nicolas, Dr Schaff, Loïc : Vous êtes trop balèzes !
MERCY !

Aux infirmières, infirmiers et super équipes soignantes des services ou j'ai eu la chance d'aller, merci d'avoir été indulgents, efficaces et pédagogue. Avec une pensée particulière pour les infirmières de choc du 5c, aussi motivées en tenue blanche qu'en robe de soirée !

A l'ensemble des médecins et équipe infirmières ou secrétaires *du service de Neurologie d'Epinal*, vous m'avez donné la force d'avancer et vous m'avez soutenu lorsque mes absences n'étaient pas pour de joyeux congés.

A l'ensemble des médecins du *service de Neurologie de METZ*, un service à plusieurs facettes, pleins de curiosités. Merci pour ces si beaux mois, et à tout bientôt !

A l'ensemble des équipes du *NBH du CPN* et surtout à *l'unité C* et à ces/sa pathologie(s) frontière(s) #BORDER; à ces soignants complètement perchés mais tellement bienveillants et adorables. A papa ours chef de service, à Ambre ; merci de m'avoir appris à prendre le temps d'écouter les autres, et soi-même. Vous êtes formidables, et si Abil(ify) dans vos diagnostics. Merci de m'avoir appris tant de choses.

Au Dr HINGRAY, qui m'a motivé à faire ce semestre en psychiatrie qui fut enrichissant et bienveillant. Et merci de m'accueillir sur ton projet pour l'année qui arrive, j'ai hâte de commencer !

Milles merci à *mes très chers co-internes de neurologie*, aux indomptables de la meilleure des promos : Louisa toujours beaucoup trop motivée, Hajar d'une gentillesse insupportable, et Justine d'une assurance sans pareil et puis un super big-up à Guillemette, ma pine-co de l'ambiance et futur coloc ! Aux vieux maintenant devenus chefs et aux ptits jeunes que je n'ai pas encore eu la chance de beaucoup côtoyer.

Milles merci à *mon psychiatre préféré* complètement barré, tu éveilles ma curiosité !

Milles merci aux hors filières et interchu avec notamment JeyJey le pointeur de Plombière et Margaux beaucoup trop balèze et tous les autres !
Milles merci à la team des internes du NBH du CPN, vous gérez grave !

A l'ensemble des collègues que je n'ai pas cité mais qui font de l'hôpital un endroit meilleur. Et surtout aux *patients*, à leur patience, leur tolérance et leur courage.

A ma **maman**, qui a toujours su m'apporter tout ce dont j'avais besoin et même plus. Tu es une personne formidable et une maman inestimable.

A mon **papa**, toujours prêt à m'aider, à faire n'importe quoi pour mon bonheur et à ma bonne santé. Tu es tellement généreux !

A mes frangins et *leurs amours*, **Pierre-Lo** le grand frère qui a su attiser nos motivations et nous montrer l'exemple, à **Anaëlle** ma grande sœur si chère à mon cœur qui m'a tant appris, à **Lilian** qui m'a appris des bases scientifiques solides dès mes premières années de vie, à **Aurélien** qui va toujours voir ses potes mixer mais qui n'oublie jamais la ptite sœur dans ces aventures. Je ne vais pas le dire plusieurs fois donc profitez-en : vous êtes géniaux !

A Ying-Ying, Vever, Souhila, Philou et les amoureuses de Aurel (#Lolo ?), merci de prendre soin de ma famille !

A mon filleul mon titi mimi, mon Adridri et ma Lya, vous êtes beaucoup trop mignons et vous êtes des mini boules d'amour.

Aux Bertines, à Alois, à Maureen, à Pauline, aux Da Silva et à tous les autres cousins cousines, merci !

A ma marraine, à mon parrain et à tous mes oncles et tantes, merci !

A papy, mamie et à mémère, je ne vous oublie pas et merci !

A ma seconde famille de Moselle, Pascale, Martiale, Marion, Jule, Mamie Jacqueline et Mamie Lyna, Papy Robert et Papy Camille que je n'ai pas eu la chance de beaucoup connaître, Murielle, Sylvain, Joelle ainsi que Rodin merci pour votre soutien !

A ma famille, à leur soutien, à leur amour... Rien n'aurait été possible sans vous.

A mes amis,

- aux génialissimes copines de toujours *Titinette, Candou, Camcam, et Alex*
- aux téméraires et turbulents *PINPINS* ainsi que leur pièce rapportée *Titi, Matthieu, Max, Vivine, Quentin, Simon, Philippe*
- aux fidèles et inépuisables copains de P1 qui d'emblée mon supporté : *Lulu d'amour, Lolo d'amour, ma Nanna, Clément et Rikou* les pas beaux. Et Loic le Beach volleyeur.
- A mon *momo* il est gros le veau
- Aux merveilleuses Paillettes *Ju, Lélé, LN, Ana, Laura et Eudi*
- A la team beaucoup trop déterre de la Fac, les soirées n'ont jamais été aussi pimentés qu'avec vous
- A ma *Camoche*, moja wątroba jeszcze nie wyzdrowiała, kocham cię

A mes médecins,

Dr GAVOILLE et Dr BULHER ainsi qu'autres médecins du CHRU ou de l'ICL ainsi qu'aux différentes équipes paramédicale qui m'ont soutenu, grâce à vous une immense victoire de la vie a pu être réalisée.

Ça ne serait pas exagéré de dire que vous m'avez sauvé !

A mon pollo le plus beau,

Dieu du babyfoot en marinière. Prof d'expression française à tes heures perdues et véritable imitateur de chats, tu es fantastique (mais tu le sais déjà je crois). Le soutien que tu m'as apporté ces dernières années est inestimable. Merci d'avoir été là pour m'aider, me corriger, me motiver et me nourrir. Me supporter devait être d'une facilité sans nom c'est évident, mais bon... merci tout de même !

La partie ne vient que de commencer mais déjà je sais que j'ai gagné grâce à toi (surtout à Seven Wonders)

Et enfin à mon gringonio et à mon gyogyo,

Vous qui m'avez aidé à rédiger cette thèse en vous endormant sur mes jambes ou sur mon ordinateur. Qui a de multiples reprises avait mis à rude épreuve ma motivation à travailler en m'appâtant avec vos petites truffettes d'amours. A miauler pour me faire signe qu'il était 18h et qu'il était l'heure de faire une pause... ou surtout qu'il était l'heure des croquettes ? Merci mes petites boulettes de poils.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et

je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Recue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

I. Liste des abréviations :

AASM : academy of sleep medicine scoring manual
AC : anticorps
ADCC: cytotoxicité dépendante des anticorps
AK5 : adenylate kinase 5
AMPA R : alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
ARNm : acide ribonucléique messenger
AVC: accident vasculaire cerebral
BCR : B-cell receptor
BOC : bande oligoclonales
CASPR2 : Contactin-associated protein-like 2
CDC: toxicité dépendante du complément
CDR : regions déterminants la complémentarité
CV2 (CRMP5) : crossveinless 2 (Collapsin Response Mediator Protein 5)
DPPX : dipeptidyl-peptidase-like protein-6
EAI : encephalite auto immune
EEG : électroencéphalographie
EMG: électromyogramme
EOG : électro oculogramme
GABA A R : aminobutyric acid receptor-A
GABA B R : aminobutyric acid receptor-B
GAD : glutamic acid decarboxylase
GHRH: growth hormone releasing hormone
GLYCIN-R : glycin receptor
HTA : hypertension artérielle
Hu (ANNA-1) : antineuronal nuclear antibody type 1
ICSD : international classification of sleep disorders
Ig : immunoglobulines
IgIV : Immunoglobulines intra veineuses
IgLON 5 : protéine d'adhérence cellulaire neuronale de la superfamille des immunoglobulines
IL-1Beta : interleukine 1 bêta
LCR : liquide céphalorachidien
LGI 1 : leucine-rich glioma inactivated protein 1
Ma1 : Paraneoplastic Ma1 antigen (PNMA1)
Ma2/Ta : Paraneoplastic Ma2 antigen (PNMA2)
mGluR1 : metabotropic glutamate receptor type 1
mGluR2 : metabotropic glutamate receptor type 2
mGluR5 : metabotropic glutamate receptor type 5
NMDA R : N-methyl-D-aspartate receptor
NREM : non rapid eye movement sleep
PET-TDM ¹⁸F-FDG = tomographie par émission de positon au ¹⁸F-Fluoro-deoxy-glucose
PSG : polysomnographie
REM : rapid eye movement sleep
Ri (ANNA-2) antineuronal nuclear antibody type 2
Sao2 : saturation en oxygène
SAOS: syndrome apnée obstructive du sommeil
SDE : somnolence diurne excessive
SNC : système nerveux central
SOX : sex-determining region Y (SRY)
TILES : tests itératifs d'endormissement

TME : test de maintien d'éveil
TNFalpha : tumor necrosis factor
TTS: Temps total de sommeil
VGKC : voltage gated potassium channel
Yo (PCA-1) : Purkinje cell cytoplasmic antibody type 1
Zic : zinc fingers of the cerebellum

II. Table des matières

I. Liste des abréviations :	19
III. PREAMBULE : une étiologie dysimmunitaire à l'encéphalite léthargique ?	22
IV. INTRODUCTION :	23
A. Physiologie immunitaire humaine et dysimmunité humorale du système nerveux central 23	
1. Physiologie immunitaire humaine.....	23
2. Principes généraux de l'autoimmunité et la dysimmunité humorale du système nerveux central...	25
3. Épidémiologie.....	27
4. Critères diagnostiques.....	27
5. Phénotype clinique selon l'auto-anticorps observé	31
6. Prise en charge thérapeutique.....	32
B. Le sommeil : neurophysiologie et exploration de ses troubles	33
1. Données générales et enjeux	33
2. Les mécanismes et structures impliqués dans le sommeil.....	35
3. Les neurotransmetteurs impliqués dans le sommeil	36
4. Les mécanismes et structures impliqués dans la veille	37
5. Les neurotransmetteurs impliqués dans la veille :.....	39
6. Exploration du sommeil :	39
7. Pathologies du sommeil	40
C. Contexte de l'étude :	41
1. Hypothèse et rationnel de l'étude	43
V. ARTICLE SCIENTIFIQUE	44
VI. DISCUSSION	74
A. Principaux résultats de l'études :	74
B. Forces et limites de notre étude	76
C. Hypothèses	76
D. Perspectives	77
VII. BIBLIOGRAPHIE	77

III. PREAMBULE : une étiologie dysimmunitaire à l'encéphalite léthargique ?

THE NEW YORK TIMES, WEDNESDAY, JANUARY 14, 1920.

NEW SLEEPING DISEASE MYSTIFIES LONDONERS

**Patients Drowsy When Aroused,
but Are Otherwise Normal—
Malady Not Infectious.**

Copyright, 1920, by The New York Times Company.
Special Cable to THE NEW YORK TIMES.

LONDON, Jan. 13.—Doctors have a new disease, encephalitis lethargica, to puzzle over. Several cases are now under treatment in the London Hospital. The chief symptom is sleepiness, yet the disease has nothing in common with the deadly "sleeping sickness" of Africa. In talking about the cases today an official of the London Hospital said:

"The patients are very difficult to awaken, and when aroused are likely to remain in an abnormally drowsy condition. Their state is perhaps best described by the word 'muzzy.' They seem very heavily dazed. In other respects they appear fairly normal, and it is this absence of a number of attendant symptoms that makes the disease more puzzling.

"The greatest interest is being taken in the outbreak, and an authoritative medical committee of experts has been set up to discover its origin and cure. So far as is known, no women have been attacked, and the patients are all Londoners, not seafaring men. Encephalitis lethargica is not in the least infectious. That in itself proves it is not 'sleeping sickness.' Frankly, we are mystified."

Entre 1915 et 1926 et principalement en Amérique du Nord et en Europe, une affection caractérisée par des troubles du sommeil avec une envie irrésistible de dormir évolua de manière épidémique. Cette pathologie engendrait principalement 3 syndromes cliniques distincts (1):

- 1- La forme ophtalmoplégique-somnolente caractérisé par une somnolence excessive suivi progressivement par une confusion, un coma et une stupeur. Il y était associé une ophtalmoplégie, un nystagmus, des dyskinésies, des crises oculogyres, un syndrome pyramidal et cérébelleux.
- 2- La forme akinéto-amyostatique qui était caractérisée par un syndrome parkinsonien aigu associé à une catatonie ou un mutisme.
- 3- La forme hyperkinétique caractérisée par un épisode maniaque, une agitation, des hallucinations visuelles, des mouvements anormaux choréiques ou dyskinétiques, des myoclonies et une insomnie.

Une seconde phase clinique retrouvait un parkinsonisme secondaire séquellaire.

L'étiologie de cette pathologie est encore incertaine mais du fait de sa survenue concomitante à une épidémie de grippe, une étiologie post infectieuse avait été proposée par de nombreux pairs de l'époque. En 1917, le neuropsychiatre C. Von Economo proposa une autre hypothèse : une étiologie auto-immune.(2)

IV. INTRODUCTION :

A. Physiologie immunitaire humaine et dysimmunité humorale du système nerveux central

1. Physiologie immunitaire humaine

L'immunité est l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme pluricellulaire de maintenir la cohérence des cellules et tissus qui le constitue et d'assurer son intégrité en éliminant ou en tolérant les différents types de stimuli immunitaires (antigènes). On retrouve deux types d'immunité, l'une dite « innée » et l'autre dite « acquise ».

Le système immunitaire humain est composé de différents types d'organes et de cellules qui sont modulés par de nombreux facteurs individuels et environnementaux. Parmi les organes impliqués dans la synthèse d'un système immunitaire efficace, on retrouve les organes lymphoïdes primaires où les lymphocytes sont produits, se développent et sont sélectionnés, ainsi que les organes lymphoïdes secondaires où ces cellules sont activées. La moelle osseuse et le thymus sont considérés comme des organes lymphoïdes primaires alors que la rate, le système lymphatique, certaines muqueuses sont considérées comme des organes lymphoïdes secondaires.

Nous allons nous intéresser plus particulièrement aux anticorps (AC) également appelés immunoglobulines (Ig) qui sont un des acteurs clés de la réponse immunitaire innée et adaptative. Ils sont exprimés et produits par les lymphocytes B.

Les Ig sont des glycoprotéines qui sont capables de se lier à un antigène donné. Ces entités peuvent être membranaires ou solubles. Lorsqu'elles sont solubles elles sont présentes dans les liquides biologiques comme le plasma, le sérum, les sécrétions mais normalement absentes dans le liquide céphalo rachidien (LCR).

L'ontogénèse des anticorps solubles débute par la formation des lymphocytes B. Cette cellule est issue de l'hématopoïèse se déroulant au niveau de la moelle osseuse, elle découle d'une progéniture lymphoïde commune jusqu'à la formation d'un lymphocyte B immature; cette cellule migrera ensuite en périphérie où, après avoir rencontré un antigène, se différenciera en plasmocytes à courte ou longue durée de vie ou en lymphocyte B dit « mémoire ». Ces différentes transformations sont médiées par de nombreux facteurs (cytokines, facteurs de transcriptions sécrétés par les cellules stromales de la moelle osseuse).

Lors de sa genèse dans la moelle osseuse, la spécificité de l'immunorécepteur (BCR) du lymphocyte B est complètement hasardeuse, à ce stade il existe donc des risques d'auto-réactivité. Pour remédier à ce risque d'auto-réactivité, le lymphocyte B en devenir va bénéficier d'une sélection négative en quatre mécanismes (réédition du lymphocyte B, délétion clonale, anergie ou ignorance clonale) ce qui va permettre d'exclure les lymphocytes B dont l'immunorécepteur est dirigé vers des antigènes exprimés par des cellules non pathologiques. C'est ce qui permet la tolérance du « soi ».

La structure générale d'un anticorps est formée de quatre chaînes : deux dites « lourdes » qui sont identiques entre elles et reliées à des domaines constants, avec une région charnière et une région variable ; deux chaînes dites « légères » qui sont identiques entre elles et qui possèdent chacune un domaine constant et un domaine variable qui se combineront avec le domaine variable de la chaîne « lourde ». Une chaîne lourde est liée à une chaîne légère par des ponts disulfures (Figure 1).

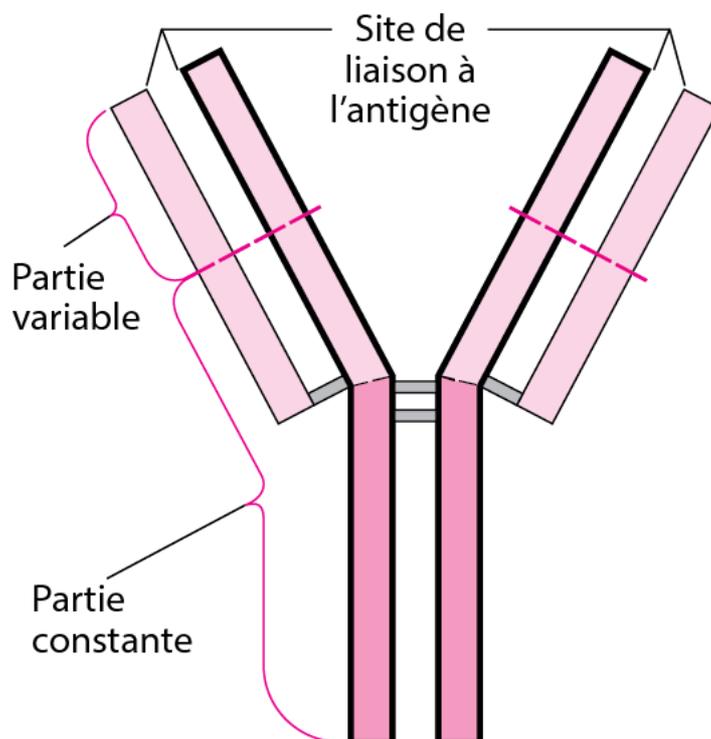


Figure 1 : schéma d'une immunoglobuline, au centre les deux chaînes lourdes et à l'extérieur les deux chaînes légères. Image extraite du site : <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/multimedia/figure/structure-de-base-en-y-des-anticorps>

On retrouve deux isotopes de chaînes légères : kappa (κ) et lambda (λ) et 5 types de chaînes lourdes qui vont permettre de définir des classes et sous classes d'immunoglobuline : alpha (α) : IgA1 et IgA2, epsilon (ϵ) : IgE, mu (μ) : IgM, gamma (γ) : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 ; delta (δ) : IgD. Les différentes classes d'Ig ne sont pas représentées de la même manière dans l'ensemble du corps humain, de plus elles se distinguent par des fonctions différentes, voir Figure 2.

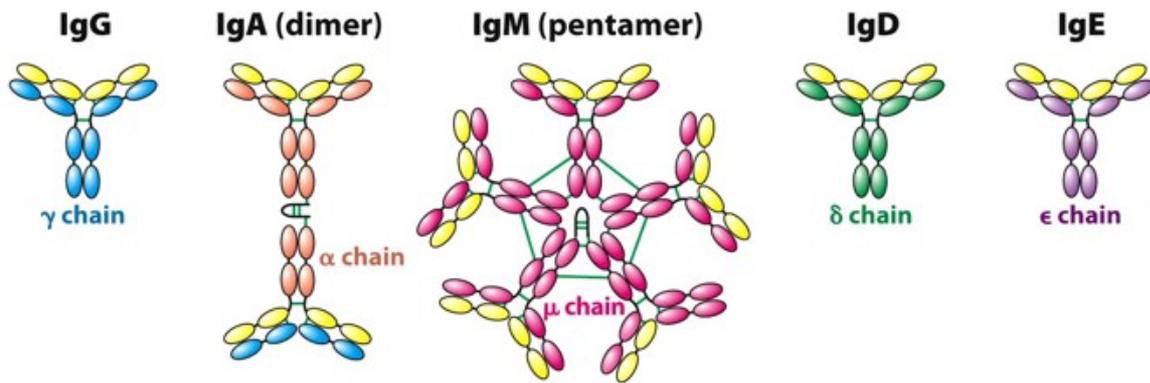


Figure 2 : Les différentes classes d'immunoglobulines.

Image issue du site internet : <https://ncgovote.org/fr/signification-clinique-des-cinq-tests-dimmunoglobulines/>

Les portions variables de l'anticorps sont les régions déterminants la complémentarité (« CDR ») et vont permettre de reconnaître un antigène, c'est le paratope. Le domaine constant lui, va permettre le transport de l'Ig vers une zone d'intérêt ou encore, va permettre la fixation des molécules engendrant une cascade immunitaire pouvant aboutir à la destruction ou non de la cellule porteuse de l'antigène.

La dégradation ou la neutralisation de la cellule peut passer par plusieurs types de cascades immunitaires, on notera notamment la voie de la cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et la voie de la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC).

2. Principes généraux de l'autoimmunité et la dysimmunité humorale du système nerveux central

Dans l'auto-immunité la réponse immunitaire est dirigée vers les antigènes du soi. Il s'agit d'une dysrégulation immunitaire impliquant une réponse innée et spécifique avec une composante cellulaire et humorale (auto-anticorps).

Cette dysrégulation immunitaire peut atteindre tous les systèmes du corps humain, et notamment le système nerveux central. Tous les composants des structures de ce système peuvent être mis en cause, que ce soient des protéines neuronales, astrocytaires et oligodendrocytaires.

Parmi les acteurs de ce type d'attaques, on retrouve des auto-anticorps. Ces entités qui sont constituées d'un domaine constant et d'un domaine variable vont cibler des antigènes spécifiques à chaque structure du SNC. Le mécanisme immunitaire mis en jeu sera régulé selon la classe et la sous classe de l'immunoglobuline mais surtout selon l'antigène ciblé. On pourra donc retrouver différentes voies immunitaires à l'origine de mécanismes de toxicité différente.

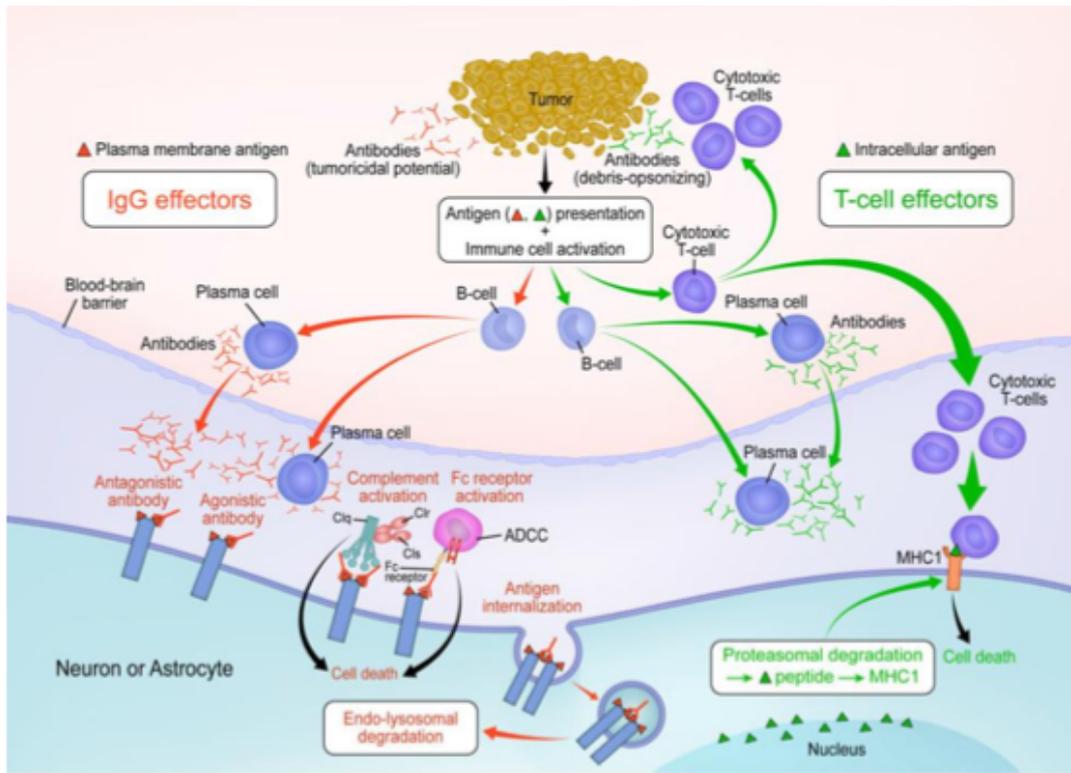


Figure 3 : Résumé du mécanisme de mimétisme moléculaire et des voies de lésions immunitaires neuronales selon l'antigène cible.(3)

Schéma issu de l'article : McKeon A, Pittock SJ. Paraneoplastic encephalomyelopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol.* oct 2011;122(4):381-400.

Sur le plan biologique au niveau cérébral, l'équipe de Lancaster & Dalmau en 2012 ont proposé une classification des différents types d'encéphalites auto immunes selon l'antigène ciblé par l'anticorps et son mode de toxicité (4):

- Les atteintes du SNC par une toxicité directe des anticorps : c'est le cas des anti-neuropiles dont les antigènes cibles de ces entités sont des protéines membranaires ou synaptiques et sont donc directement au contact de ces anticorps.
- Les atteintes du SNC par une toxicité mixte : directement par les anticorps qui ciblent des protéines synaptiques intracellulaires ou par un mécanisme cellulaire via les lymphocytes T.
- Les atteintes du SNC par un mécanisme de cytotoxicité cellulaire par l'intermédiaire des lymphocytes T : ces anticorps sont dits « onco-neuronaux » et sont des anticorps anti-neuronaux qui ciblent des protéines intracellulaires nucléaires ou cytoplasmiques (donc non directement accessible par les anticorps)
- Les atteintes du SNC par des anticorps dont les cibles sont non neuronales (cellules gliales), parmi lesquels on peut retrouver les anti NMO (anti-AQP4 et anti-MOG) ou les anti GFAP qui sont des anti astrocytes ou des anti oligodendrocytes et qui utilisent un mécanisme de toxicité humorale ou cellulaire (5)

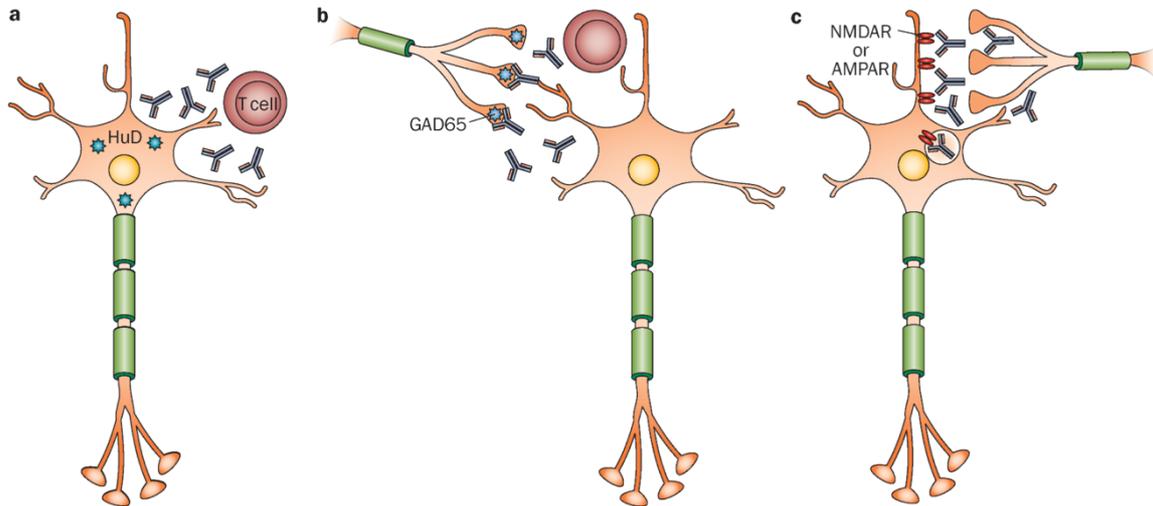


Figure 4 : Autoanticorps et les mécanismes de dysfonctions neuronales. A) Anticorps ciblant des antigènes intracellulaires, peu ou pas pathogénique mais inducteur d'une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T contre les cellules neuronales. B) Antigène synaptique intracellulaire, comme GAD65, qui peut être atteint par une toxicité directe humorale ou par des mécanismes immunitaires médiés par les lymphocytes T. La part de ces deux mécanismes est controversée. C) Dysfonction des récepteurs cellulaires par les anticorps. An-NMDAR et anti-AMPA occasionnent des dysfonctions des récepteurs cellulaires. AMPAR, alpha-amino-3-hydroxy-5methyl-4isoxazolepropionic acid récepteur ; GAD65, 65 kDa glutamic acid decarboxylase ; NMDAR, N-methyl-D-aspartate récepteur.

Schéma et légende traduite issue de l'article : Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. Nat Rev Neurol. juill 2012;8(7):380-90.

3. Épidémiologie

Les encéphalites auto-immunes sont des pathologies neurologiques rares (incidence globale : 0.8/100 000 personnes/an et une prévalence de 13.7/100 000), leur prévalence et incidence sont en augmentation ces dernières années comme le retrouve la publication de l'équipe de Dubey et al. en 2018. D'après leur publication, on retrouve une augmentation de l'incidence annuelle des EAI médiées par des anticorps entre l'intervalle des années 1995-2005 (0,4/100000) et l'intervalle des années 2005-2015 (1,2/100000). Ce type d'encéphalite auto-immunes, sont définies par des marqueurs biologiques de découverte récente et expansive avec une découverte d'environ 2 nouveaux anticorps définis par an en moyenne. De plus, dans leur étude Dubey et al. retrouvaient une incidence et une prévalence similaire entre les encéphalites auto-immunes et les encéphalites infectieuses. (6)

4. Critères diagnostiques

Une encéphalite auto-immune est caractérisée comme une affection cérébrale subaiguë, associant des symptômes neurologiques, psychiatriques, radiologiques, électroencéphalographiques (EEG) et parfois biologiques. Graus and al., dans leur étude de 2016 ont proposé des critères diagnostics :

Critères diagnostiques (7):

(Diagnostic posé si les 4 critères suivant sont présents)

1. Troubles mnésiques/épilepsie/troubles psychiatrique évoluant <3mois
2. Anomalie T2 FLAIR localisées temporo méiales bilatérales
3. Au moins 1 parmi :
 - Pléiocytose (>5/mm³ GB)
 - EEG avec activité épileptique temporale ou Focalisation lente temporale
4. Exclusion des autres diagnostics

De manière associée à ces critères, nous pouvons évoquer d'autres examens paracliniques permettant d'argumenter le diagnostic d'encéphalite auto-immune, comme la tomographie par émission de positon au ¹⁸F-Fluoro-deoxy-glucose (PET-TDM ¹⁸F-FDG). Une revue de la littérature réalisée en 2021 par l'équipe de Bourdonne et al. (8) concernant cet examen dans le diagnostic de l'encéphalite méditée par un anticorps retrouve des résultats probants avec une mise en évidence d'une encéphalite méditée par des anticorps anti-VGKC avec une sensibilité de 82% [56%-94%] grâce à la visualisation de vastes plages d'hyper métabolisme cérébral. Ces patterns d'imagerie peuvent même permettre une orientation humorale encore plus précise, il a notamment été visualisé que cette zone d'hyper métabolisme pouvait toucher préférentiellement les ganglions de la base associée à la région temporo-mésiale dans les EAI méditées par l'anticorps anti-LGI1 alors que l'atteinte métabolique de l'EAI méditée par l'anticorps anti-CASPR2 porterait plutôt directement sur la région temporo-mésiale.

Les patterns de PET-TDM selon la phase de la maladie sont également mis en évidence avec un hypermétabolisme des régions temporo-mésiales plutôt évocateur d'une phase aiguë et un hypométabolisme de ces mêmes régions plutôt retrouvé lors des phases avancées.

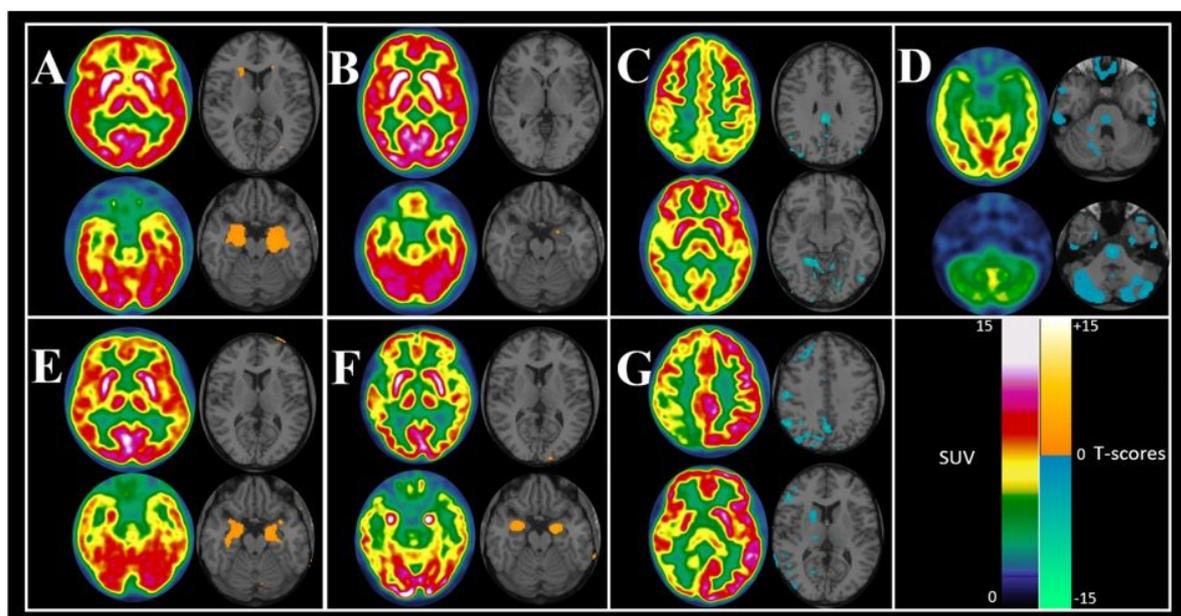


Figure 5 : Utilisation du PET-TDM dans le diagnostic des encéphalites auto-immunes.

Images provenant de coupe axiale de cerveau au PET-TDM FDG représentant les patterns cérébraux typiques des principales encéphalite auto-immune (avec l'échelle française), et correspondant aux résultats de l'analyse des paramètres statistiques de carte (SPM) après comparaison avec des sujets contrôles (p -voxel <0,005) fusionné aux images IRM. (A) Patient diagnostiqué avec une EAI à anti-LGI1. L'examen montre un hypermétabolisme des ganglions de la base et des lobes temporo-mésiaux de manière bilatérale. (B) Patient diagnostiquée avec une EAI à anti-CASPR2. L'examen montre une augmentation du métabolisme du lobe temporo mésial gauche. (C) Patient diagnostiquée avec une EAI à anti-NMDA. L'examen montre un aspect typique de gradient antéro-postérieur avec un hypométabolisme marqué dans les

aires postérieures et conservé dans les aires corticales antérieures. (D) Patiente diagnostiquée avec une EAI à anti-GAD. L'examen montre un hypométabolisme atteignant la partie mésiales des lobes temporaux. (E) Patient diagnostiqué avec une EAI à anti-GABA-B. L'examen montre un hypermétabolisme au niveau mésial des lobes temporaux de manière bilatérale. (F) Patiente diagnostiquée avec une EAI à anti-Hu. L'examen retrouve une augmentation du métabolisme dans les lobes temporo mésiaux. (G) Patiente présentant une encéphalite de RASMUSSEN. L'examen retrouve une asymétrie de métabolisme avec un hypométabolisme de l'hémisphère droit et des ganglions de la base droits. Images et légende issues de la revue « Brain 18F-FDG PET for the diagnosis of autoimmune encephalitis: a systematic review and a meta-analysis » de l'équipe de Bourdonne et al. de l'université de LORRAINE (8)

Dans les critères proposés par Graus and al., les biomarqueurs inflammatoires dans le LCR prennent en compte uniquement la pléiocytose, alors que d'autres marqueurs de l'inflammation sont disponibles en pratique courante et pourraient être utilisés. Comme le décrit l'équipe de Tetyana Blinder et Jan Lewerenz dans leur publication datant de 2019 (9) et évaluant de manière rétrospective les données concernant plus de 1300 cas reportés de patients atteints d'EAI avec anticorps retrouvés, ces marqueurs pourraient être pris en compte dans la description phénotypique de chaque sous type humoral d'encéphalite auto-immunes. Parmi leurs résultats, ils ont notamment retrouvé une plus fréquente inflammation du LCR (comprenant une pléiocytose et la présence de BOC) dans les EAI à anticorps anti-NMDA, anti-GABA_B, anti-AMPA et anti-DPPX par rapport aux EAI à anti-CASPR2, LGI1, GABA_A ou GlyR qui présentaient plus fréquemment un LCR normal. Un pattern inflammatoire typique concernant les EAI à anti-GAD a été mis en évidence avec la présence de BOC sans autre argument d'inflammation alors qu'une hyperprotéinorachie aurait été retrouvée de manière plus souvent isolée pour les anti-IGLON5. Ils ajoutent également qu'un profil plutôt inflammatoire est retrouvé pour les EAI associé à un mécanisme à IgG1 prédominant (correspondants plus fréquemment aux EAI paranéoplasiques) par rapport aux EAI associé à un mécanisme IgG4 prédominant (plutôt associé aux EAI non paranéoplasiques). (Figures 6 et 7).

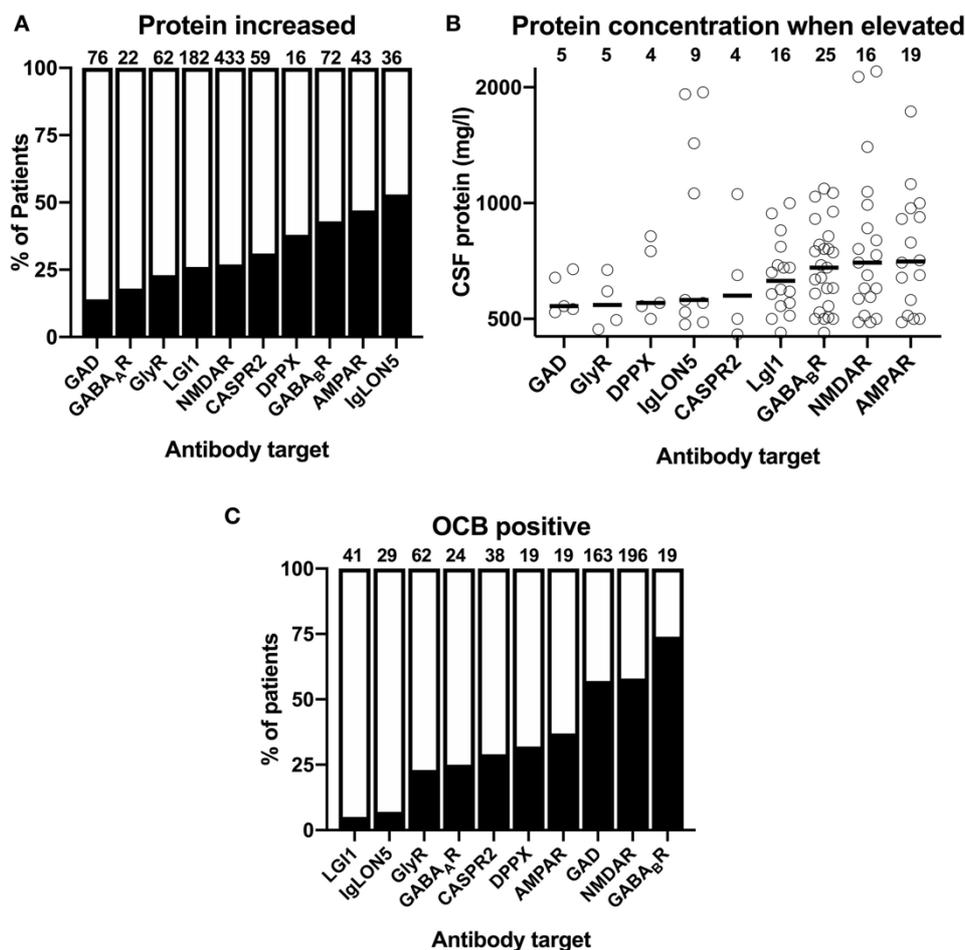


FIGURE 6: Fréquences de l'augmentation de la protéinorachie et des bandes oligoclonales d'IgG dans le LCR de patients atteints de différents sous types d'EAI selon le type d'anticorps retrouvé. (A) Pourcentage cumulé des patients atteints d'EAI médiées par un anticorps avec une augmentation de la protéinorachie selon la littérature. Le pourcentage des patients avec une hyperprotéinorachie est indiqué en noir. Le nombre total de patient est indiqué en dessous de chaque barre. (B) Distribution des valeurs individuelles pathologiques de la protéinorachie chez des patients atteints d'EAI selon le sous type d'anticorps. La médiane de nombre de cellule est identifiée par la ligne en gras. L'origine de l'axe des ordonnées est basée sur une norme haute à 450mg /L. (C) Pourcentage cumulé des patients atteint d'EAI avec des bandes oligoclonales isolées dans le LCR. Le pourcentage des patients avec présence de bandes oligoclonales dans le LCR est indiqué en noir. Le nombre total de patient est indiqué au-dessus de chaque barre. Figures et légendes issues de l'article « Cerebrospinal Fluid Findings in Patients With Autoimmune Encephalitis—A Systematic Analysis » réalisé par l'équipe de Tetyana Blinder et Jan Lewerenz du département de neurologie de l'université de ULM en Allemagne. (9)

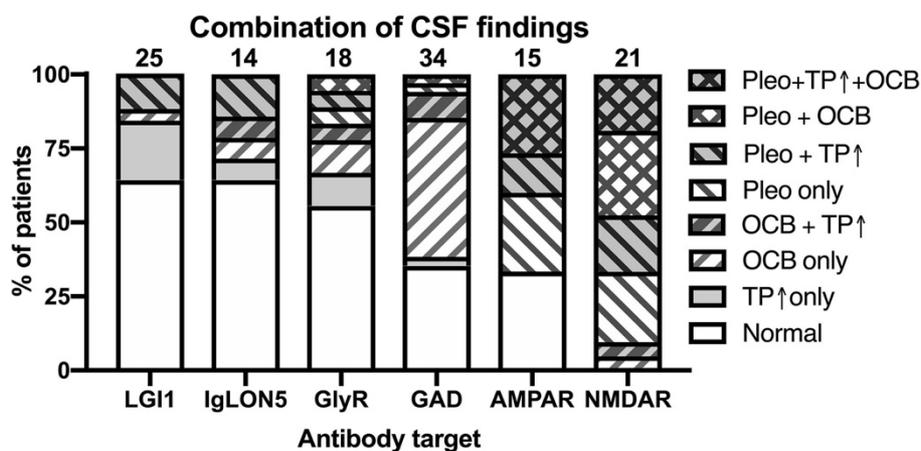


FIGURE 7: Combinaison des données pathologiques des patients atteints d'EAI avec autoanticorps retrouvés. Patients avec données individuelles concernant les trois analyses de base du LCR : pléiocytose, hyperprotéinorachie,

présence de BOC, analysées par rapport à la fréquence possible de 8 combinaisons des trois critères. L'ordre des différents anticorps était déterminé par le pourcentage de patient avec un LCR normal ou défini comme non inflammatoire (hyperprotéinorachie isolée). Pleo, pléiocytose ; TP ↑, élévation totale des protéines; OCB, bande oligoclonales positives isolées dans le LCR. Bandes diagonales de gauche à droite, BOC positives, bandes descendantes : pléiocytose. Figure et légende issue de l'article « Cerebrospinal Fluid Findings in Patients With Autoimmune Encephalitis—A Systematic Analysis » réalisé par l'équipe de Tetyana Blinder et Jan Lewerenz du département de neurologie de l'université de ULM en Allemagne. (9)

La détection d'un anticorps anti-antigène du SNC dans le sang ou le LCR vient finaliser le bilan diagnostique. Les premiers anticorps ciblant des antigènes du SNC à avoir été mis en évidence étaient des anticorps onconeuronaux, pouvant la plupart du temps s'inclure dans un syndrome paranéoplasique spécifique d'une tumeur d'organe ; on peut citer par exemple l'anti-Hu dans le syndrome paranéoplasique du cancer pulmonaire à petites cellules(10), l'anti-Ri avec le cancer mammaire(10), l'anti-CV2 dans le thymome ou le cancer pulmonaire à petites cellules (11) ou encore l'anti-Ma2 dans le cancer du poumon ou du testicule(11).

Donc si les critères diagnostiques sont définis comme précédemment (d'après Graus et al., 2016), il existe néanmoins une grande diversité phénotypique paraclinique et clinique pouvant dans certains cas mettre à mal ces critères. Cette diversité est corrélée à la nature des autoanticorps retrouvés et donc aux mécanismes lésionnels engendrés par ces derniers.

5. Phénotype clinique selon l'auto-anticorps observé

Les phénotypes cliniques des atteintes dysimmunitaires du système nerveux central diffèrent selon l'anticorps mis en jeu, un recensement des syndromes cliniques a déjà été réalisé (12), et décrit notamment:

Anti NMDA: troubles psychiatriques aigus, crises temporales, trouble de la conscience, dysautonomie, dyskinésies oro-faciales

Anti CASPR2: neuromyotonie, *syndrome de Morvan*, encéphalite limbique (troubles mnésiques, crise temporelle, trouble du comportement), syndrome cérébelleux paroxystique

Anti GAD65: épilepsie temporelle pharmacorésistante, troubles mnésiques, évolution chronique

Anti AMPARr: encéphalite limbique, pan encéphalite, ataxie

Anti GABAaR: surtout chez l'enfant, crise temporelle ou généralisée, trouble de la mémoire, trouble du comportement

Anti GABA_bR: crise temporelle ou généralisée, et troubles cognitifs sévères

Anti DPPX: troubles psychiatriques, mouvements anormaux, diarrhée, perte de poids

Anti mGluR5: troubles psychiatriques, épilepsie temporale, troubles mnésiques

Anti AK5: trouble de la mémoire antérograde sévère

Anti neurexin-3: crise généralisée, trouble de la vigilance, trouble mnésique

Anti MOG: chez l'adulte: névrite optique notamment bilatérale, myélite (cône terminale surtout), atteinte du tronc cérébral

Anti LGI1: crise temporale, dystonies brachio-faciales, amnésie antérograde, syndrome dysexécutif, *troubles du sommeil en REM*, hyponatrémie

Anti GFAP: troubles psychiatriques dont *insomnie*, syndrome myélopathique, vision floue, dysautonomie, neuropathie périphérique (5)

Anti IGLON5: troubles du sommeil caractérisé par une *mauvaise différenciation des stades non-REM, des parasomnies en REM avec des troubles respiratoires*, ces symptômes étaient précédés ou accompagnés de symptômes bulbaires, trouble de la marche, troubles oculomoteurs et parfois troubles cognitifs.(13)

6. Prise en charge thérapeutique

Une prise en charge thérapeutique symptomatique des conséquences de l'encéphalite est indispensable. En effet, ces symptômes comme l'épilepsie, les troubles cognitifs, psychiatriques ou même les troubles biologiques sont potentiellement dommageables voir même peuvent poser des risques vitaux pour les patients. Parmi ces thérapeutiques on retrouve évidemment les traitements anti épileptiques, les benzodiazépines, les traitements neuroleptiques, les antalgiques, la correction des troubles ioniques etc.

Le traitement des lésions tumorales associées aux encéphalites (paranéoplasiques ou non) fait partie des clés du traitement de ces pathologies, en effet, si l'on tient compte de l'hypothèse de mimétisme moléculaire par la lésion tumorale, l'arrêt de stimulation du système immunitaire par la lésion tumorale est indispensable pour mettre un terme à la cascade immunitaire et donc à l'inflammation cérébrale.

Enfin, en l'absence de lésion tumorale identifiée et curable, l'immunomodulation ou l'immunosuppression est l'une des clés du traitement de l'encéphalite. De manière courante, on retrouve fréquemment l'utilisation de corticostéroïdes intra veineux ou per os, d'immunoglobulines intra veineuses, de traitement immunosuppresseurs comme les anti-CD20, le cyclophosphamide. Parfois les échanges plasmatiques peuvent être une alternative.

Malgré l'absence d'études comparatives précises entre ces traitements, dans leur revue de littérature datant de 2018(14), l'équipe de Dutra La et al., préconise la mise en place d'un traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) à 0,4mg/kg/jour durant 5 jours associées à des bolus intra veineux de méthylprednisolone (1g/jour durant 3 à 5jours). L'utilisation des échanges plasmatiques est proposée chez les patients avec une épilepsie

réfractaire ou avec une dysautonomie sévère. Ces traitements sont à débiter sans attendre, et notamment avant les résultats des autoanticorps.

Néanmoins, la validation de ces traitements et l'indication à un traitement de seconde ligne doit se faire en réunions de concertations pluridisciplinaires nationales issue des centres de références français ; en effet ce choix doit se discuter selon l'anticorps mis en évidence, la durée d'évolution et la sévérité des symptômes initiaux et résiduels.

B. Le sommeil : neurophysiologie et exploration de ses troubles

1. Données générales et enjeux

Le sommeil est présent chez tous les animaux mais ces caractéristiques diffèrent d'une espèce à une autre(15). Chez l'être humain, le sommeil est organisé sur un cycle de 24h : le cycle circadien. De manière générale, l'être humain dort durant les périodes de nuit et est actif durant les périodes de jour.

D'après la description faite dans le livre de Chokroverty S. datant de 2009, le sommeil est défini par l'association du comportement du patient endormi et des modifications électrophysiologiques.

Table I. Behavioural and physiological criteria of wakefulness and sleep			
Criteria	Awake	Non-rapid eye movement sleep	Rapid eye movement sleep
Posture	Erect, sitting, or recumbent	Recumbent	Recumbent
Mobility	Normal	Slightly reduced or immobile; postural shifts	Moderately reduced or immobile; myoclonic jerks
Response to stimulation	Normal	Mildly to moderately reduced	Moderately reduced to no response
Level of alertness	Alert	Unconscious but reversible	Unconscious but reversible
Eyelids	Open	Closed	Closed
Eye movements	Waking eye movements	Slow rolling eye movements	Rapid eye movements
Electroencephalography	Alpha waves; desynchronized	Synchronized	Theta or saw tooth waves; desynchronized
Electromyography (muscle tone)	Normal	Mildly reduced	Moderately to severely reduced or absent
Electro-oculography	Waking eye movements	Slow rolling eye movements	Rapid eye movements

Source: Ref. 1 (Reprinted with permission)

Tableau 1 : Caractéristiques comportementales et électrophysiologiques de l'éveil et du sommeil ; issu du livre « An overview of normal sleep. » (16)

Selon l'Academy of Sleep Medicine scoring manual (AASM), le sommeil normal est organisé en plusieurs stades(17)(18), avec notamment :

Le sommeil lent qui est divisé en trois sous-stades définis sur des critères électrophysiologiques, N1, N2 et N3 ainsi que le sommeil paradoxal (Rapid eye movement sleep, REM). Le stade REM est remarquable par des rythmes rapides associés à des ondes lentes thêta avec parfois une apparence de dent de scie à l'EEG associé à des mouvements oculaires rapides visualisables sur l'oculogramme (OEG) et une atonie à l'électromyogramme (EMG). Les phases non-REM (NREM, N1/N2/N3) sont caractérisées sur l'EEG par des ondes lentes associées à des complexes K et des fuseaux de sommeil avec sur l'EMG une diminution progressive du tonus musculaire. Dans un sommeil physiologique, on retrouve un continuum de ces différents stades.

Les normes des proportions des différents stades et les variations entre les individus sont définies (18)(19) : on retrouve les stades N1 et N2 durant 55% du temps total de sommeil (TTS), le stade de sommeil lent profond (N3) durant environ 20% et le stade correspondant au sommeil paradoxal (REM) durant environ 25% du TTS. Le temps total de sommeil est de 6 à 9 heures avec une moyenne de 7h30.

Durant une nuit on retrouve 3 à 5 cycle d'environ 90 à 110 minutes qui se succèdent, classiquement la macroarchitecture du sommeil retrouve une plus forte proportion en sommeil lent profond (N3) en début de nuit et une majorité de REM en fin de nuit.

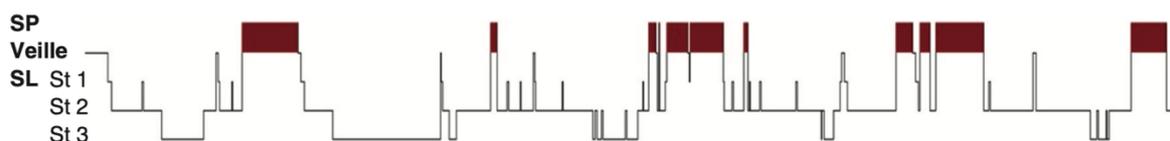


Figure 9 : Représentation schématique de la répartition des stades de sommeil au cours d'une nuit. Noter l'organisation en cycles du sommeil.

*SP, sommeil paradoxal ; SL, sommeil lent.
(Figure et légende issue du CEN, 2019.)*

Le chronotype individuel désigne l'ensemble des caractéristiques d'une personne déterminant sur une journée les moments où elle peut dormir ou travailler de manière optimale. On peut retrouver une certaine variabilité interindividuelle des chronotypes avec des individus « plutôt du matin » et d'autres « plutôt du soir » avec, respectivement, un sujet qui aura plutôt une propension à se coucher tôt et à être en forme sur la matinée alors qu'un autre aura une propension plutôt à se coucher tard et à être en forme sur la fin de journée.

Un certain nombre d'anomalie concernant le sommeil peuvent avoir des conséquences cliniques :

D'après un consensus publié par l'AASM en 2015, une moyenne de sommeil égale ou supérieure à 7h/nuit est recommandé pour garantir une santé globale optimale, en effet, il a été constaté qu'une moyenne de sommeil inférieur à 7h/nuit était associée à des comorbidités cardiovasculaires comme notamment une prise de poids et une obésité, des risques de cardiopathie et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), un diabète, une hypertension artérielle (HTA), mais également à une augmentation de la mortalité de manière globale. Dans une autre étude, publiée en 2017 par l'équipe de A.Grandner, il est relaté également une association entre une carence en sommeil et des complications d'autres systèmes comme notamment une altération du système immunitaire, les syndromes dépressifs, une potentialisation d'une douleur chronique, un sur-risque de traumatismes et des troubles cognitifs avec parmi eux une altération de la vigilance, des troubles en mémoire de travail ou dans les processus exécutifs. (20)(21)

Dans leur revue de la littérature publiée en 2020, l'équipe de Arnaud et al., mettent en évidence que certaines pathologies du sommeil comme le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) sont reconnues comme facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaires (HTA, coronaropathie, arythmie et insuffisance cardiaque) et de maladie métabolique (HTA, obésité, dyslipidémie, insulino résistance).(22)

Le sommeil est également impliqué dans les mécanismes de plasticité cérébrale, en effet l'équipe de F Raven et al., a mis en évidence sur des rongeurs, l'implication du REM dans

la régulation de la taille et du nombre des épines dendritiques notamment au niveau hippocampique. (23)

Pour finir, la plupart des humains de notre société dorment de 20 à 40% de leur journée, ce qui en fait un phénomène universel et important. (20) Ainsi, plus d'un tiers d'une existence est consacrée au sommeil et les conditions de celui-ci peuvent être disparates selon les classes sociétales : Simon Williams, sociologue Anglais, dans son livre intitulé *Sleep and Society* avait écrit : « *Where we sleep, when we sleep, and with whom we sleep are all important markers or indicators of social status, privilege, and prevailing power relations.* »

La compréhension des mécanismes et structures mises en jeu dans les cycles veille-sommeil est donc d'une importance capitale ; ceux-ci ne sont pas tous entièrement connus mais nous pouvons distinguer les structures et neurotransmetteurs plutôt impliqués dans les mécanismes d'initiation et de maintien du sommeil, et d'autres plutôt impliqués dans les mécanismes de la veille.(24)

2. Les mécanismes et structures impliqués dans le sommeil

Lors des périodes de sommeil, on retrouve une implication particulière de 5 zones cérébrales : le noyau supra chiasmatic, le cerveau basal antérieur, le noyau latéral et médian préoptique, le noyau préoptique ventrolatéral et le tronc cérébral.

- Le noyau supra chiasmatic est impliqué via deux mécanismes : un mécanisme homéostatique qui permet de réguler la quantité de sommeil, et un deuxième mécanisme qui met en jeu le cycle nyctéméral par une projection des neurones de l'hypothalamus dorso médian vers la zone du noyau préoptique ventrolatéral.
- Le cerveau basal antérieur par une inhibition de l'activité des corps mamillaires.
- Les noyaux préoptiques latéraux et médians, zone de localisation principale des neurones GABAergique qui présente un contrôle inhibiteur des systèmes de veille.
- Le noyau préoptique ventrolatéral situé au niveau de l'hypothalamus antérieur est lié au sommeil de stade REM. Deux neurotransmetteurs, le GABA et la galanine, ont été observés avec des taux élevés dans ces neurones qui se projettent vers les neurones impliqués dans la veille et qui sont situés au niveau de l'hypothalamus et du tronc cérébral.
- Le tronc cérébral, surtout dans sa partie haute, rassemble de nombreux neurones cholinergiques qui sont mis en jeu lors de la veille mais aussi du REM.

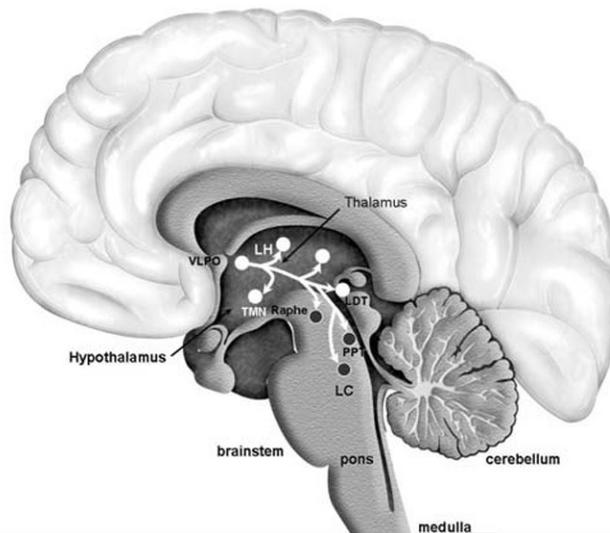


Figure 10: Les centres inducteurs du sommeil du SNC.

L'activité du noyau préoptique ventro latéral induit le sommeil qui est le résultat de l'inhibition des zones pro-veille. De plus, le noyau préoptique ventro latéral envoie des projections au niveau de l'hypothalamus latéral, du noyau des tubercules mamillaires, des noyaux du raphé, des noyaux du tegmentum laterodorsaux et pedonculopontiques, du locus coeruleus. Abréviations : LC, locus coeruleus ; LDT, noyau latérodorsaux du tegmentum ; LH, hypothalamus latéral ; TMN, noyaux des tubercules mamillaires ; PPT, noyaux du tegmentum pédonculo pontique ; VLPO, noyaux préoptiques ventro latéraux.

Schéma et légende issue de l'article : « Basic Sleep Mechanisms: An Integrative Review » publié en 2012 par l'équipe de Eric MURILLO-RODRIGUEZ.

3. Les neurotransmetteurs impliqués dans le sommeil

On peut retrouver l'implication de plusieurs neurotransmetteurs :

- Le GABA qui a déjà été cité ci-dessus et qui est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. La modulation du sommeil par ce neurotransmetteur débute au niveau des neurones GABAergiques situés dans le cerveau basal antérieur et les noyaux préoptiques qui se projettent vers l'hypothalamus postéro latéral où sont situés des neurones à hypocrétine. Une voie décrite fait évoluer des projections de neurones GABAergique vers les corps mamillaires ou vers le locus coeruleus. On retrouve également une inhibition de la voie corticothalamique par une inhibition des neurones relais. Les neurones GABAergiques sont plus actifs lors des périodes de N3 que pendant la veille. Récemment, il a été discuté l'implication des neurones GABAergiques dans la régulation des neurones cholinergiques impliqués dans la phase de REM.
- L'acétylcholine : impliquée surtout dans le stade REM.
- La glycine serait impliquée dans le mécanisme d'atonie musculaire survenant durant le stade REM.(25)

On retrouve également des neurotransmetteurs plutôt impliqués dans l'initiation du sommeil avec :

Les cytokines (IL-1Beta, Facteurs de croissances, TNFalpha) et hormones (GHRH), l'adénosine, prostaglandine, anandamide et l'urotensine II.

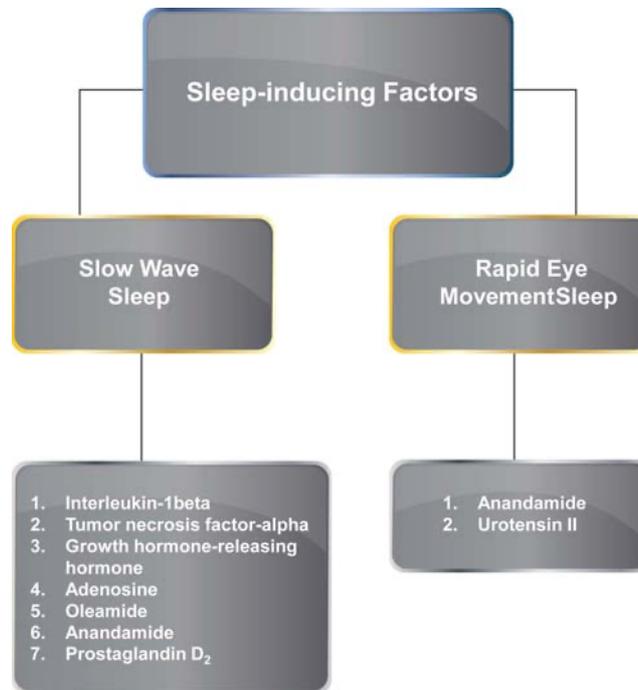


Figure 11: Composants endogènes potentiellement impliqués dans l'induction et la stabilité des cycles de sommeil.

Sleep-inducing factors, facteurs inducteurs de sommeil; Slow Wave Sleep, Sommeil lent; Rapid Eye Movement Sleep, REM; Interleukin-1beta, interleukine-1bêta; Tumor necrosis factor-alpha, TNF α ; Growth hormone-releasing hormone, GHRH; Adenosine, Adénosine; Oleamide, Oléamide; Anandamide, Anandamide; Prostaglandin D₂, Prostaglandine D₂; Urotensin II, Urotensine II.

Schéma et légende issue de l'article : « Basic Sleep Mechanisms: An Integrative Review » publié en 2012 par l'équipe de Eric MURILLO-RODRIGUEZ.

4. Les mécanismes et structures impliqués dans la veille

Lors des périodes d'éveil, on retrouve une activation particulière de 3 principales structures : le tronc cérébral, le cerveau basal antérieur et le diencephale.

Le tronc cérébral est impliqué via des projections partant de la formation réticulée vers le cerveau antérieur. On y retrouve deux voies distinctes ainsi qu'une localisation privilégiée pour des neurones producteurs de neurotransmetteurs pro veille :

- La première remonte dorsalement à travers l'hypothalamus latéral jusqu'au cerveau basal antérieur. Ce dernier se projette vers plusieurs noyaux thalamiques en lien étroit avec le cortex cérébral. On peut d'ailleurs retrouver une ré activation de ces neurones lors des phases de sommeil REM.
- La deuxième voie évolue ventralement et se projette en avant à travers l'hypothalamus latéral pour terminer dans les neurones magnocellulaires qui sont situés entre la substantia innominata, le septum médian et la bande diagonale. Ces cellules ne s'activent que pendant l'éveil, elles sont inactives pendant le sommeil même le REM.

- Le locus coeruleus qui contient la plupart des neurones producteurs de noradrénaline et possède des projections vers le cerveau antérieur et le tronc cérébral ainsi que vers la moelle épinière.
- Le raphé médian qui contient la plupart des neurones sérotoninergiques. Ces neurones sont réactivés durant le stade de sommeil REM.
- Le tegmentum ponto mésencéphalique qui contient les neurones cholinergiques, on retrouve également une réactivation de ces cellules durant le stade de sommeil REM.

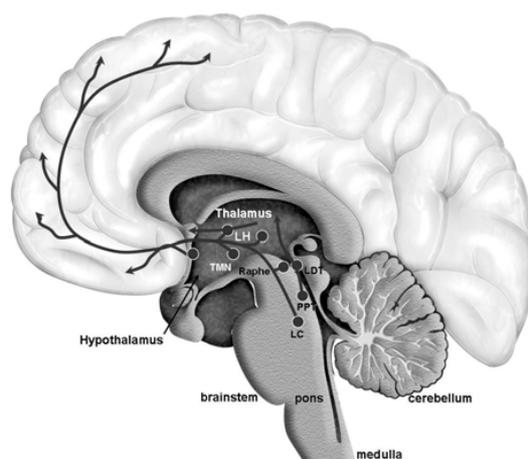


Figure 12: La distribution des noyaux relatifs à la veille dans SNC.

Les structures neuroanatomiques et les neurotransmetteurs qui participent dans le système de la veille comprennent les noyaux des tubercules mamillaires (TMN, histamine), l'hypothalamus latéral (LH, hypocrotine), locus coeruleus (LC, noradrénaline), le raphé dorsal (avec la sérotonine) et le cerveau basal antérieur et les noyaux du tegmentum pédonculopontique et latéro dorsaux (système cholinergique). Les noyaux du tegmentum envoient des projections jusqu'au thalamus ; et parallèlement, le LC associé au noyau du raphé, aux noyaux des tubercules mamillaires et l'hypothalamus latéral avec le thalamus projettent leur signal vers le cortex pour induire l'état de vigilance de l'éveil. Abréviations : LH, hypothalamus latéral ; TMN, noyaux des tubercules mamillaires ; PPT/LDT, noyau pédonculopontique (PPT) et dorsolatéraux (LDT).

Schéma et légende issue de l'article : « Basic Sleep Mechanisms: An Integrative Review » publié en 2012 par l'équipe de Eric MURILLO-RODRIGUEZ.

Le cerveau basal antérieur est une structure neuro anatomique qui contient de nombreux noyaux comme l'hypothalamus latéral et les neurones cholinergiques, ces structures contribuent à la diffusion des signaux pro-veille vers les neurones corticaux.

Le diencephale contient deux zones principales d'intérêts :

- L'hypothalamus latéral, où l'on retrouve les neurones à hypocrotine entre le fornix et les corps mamillaires ; ces cellules se projettent vers différentes structures impliquées dans la régulation veille-sommeil et notamment vers les neurones cholinergiques, histaminergique, noradrénergiques et sérotoninergiques ainsi que vers le cerveau basal antérieur ou la substance innominée.
- L'hypothalamus postérieur, où l'on retrouve les neurones histaminergiques au niveau des corps mamillaires, ces neurones se projettent vers l'amygdale et la substance noire où l'on retrouve les neurones dopaminergiques. Ces mêmes

neurones sont stimulés par les neurones à hypocréatine et les neurones GABAergiques.

5. Les neurotransmetteurs impliqués dans la veille :

En plus des neurotransmetteurs déjà cités, on peut retrouver

- Le glutamate au niveau de la formation réticulée ascendante ;
- La noradrénaline,
- La dopamine surtout présente au niveau de la substance noire et du tegmentum ventral et qui vont ensuite se projeter vers le cerveau basal antérieur, le striatum et le cortex cérébral ;
- La sérotonine surtout produite par les neurones localisés dans le noyau raphé, l'acétylcholine surtout produit par le cerveau antérieur basal ; l'histamine produit par les neurones situés dans les tubercules mamillaires qui sont localisés au niveau de l'hypothalamus latéral ;
- L'hypocréatine qui est produit par quelques milliers de neurones issu de l'hypothalamus latéral
- Le neuropeptide S qui est un neuropeptide composé de 20 acides aminés qui est exprimé partout dans le système nerveux central mais où des concentrations significativement fortes de son ARNm précurseurs ont été constaté dans les structures impliquées dans la veille. Ce neuropeptide joue un rôle dans le transfert intracellulaire du calcium.

En résumé, lors du passage de l'état de veille au sommeil lent (N1/N2/N3), on retrouve une inhibition du système d'éveil ascendant et donc à une diminution des neurotransmetteurs favorisant la veille (notamment la noradrénaline qui est produite au niveau du locus coeruleus, l'histamine produite dans l'hypothalamus postérieur, la sérotonine produite au niveau des noyaux du Raphé et l'acétylcholine produite au niveau du tegmentum) ce qui engendre une diminution de l'activité électrique des neurones corticaux ; alors que lors du sommeil paradoxal (REM) on retrouve également une inhibition du système d'éveil ascendant mais sans inhibition des neurones cholinergiques et donc de la projection corticale de ce signal.

6. Exploration du sommeil :

Le Gold Standard pour l'exploration du sommeil est l'enregistrement polysomnographique, comprenant l'enregistrement d'électroencéphalographie (EEG) associé à des capteurs de ventilation, deux électro oculogrammes (EOG), des capteurs d'oxymétrie (SaO₂), de ronflements, de mouvements thoraciques et abdominaux et des mouvements des membres (EMG). Cet examen se réalise à l'hôpital, dans des conditions optimales et sous la surveillance d'une équipe entraînée permettant un confort maximum du patient et une qualité d'enregistrement suffisante.

L'American Association of Sleep Medicine a établi des critères précis pour scorer de manière adéquate ces différents paramètres. (26)

On peut visualiser l'architecture globale (macroarchitecture) ainsi qu'une architecture plus fine du sommeil (microarchitecture) :

La macroarchitecture concerne la répartition des différents stades de sommeil et de veille ainsi que les cycles de sommeil dans la globalité du cycle circadien du patient.

La microarchitecture du sommeil s'attache plutôt à la quantité de sommeil globale ou à la quantité de chaque stade de sommeil (Temps total de sommeil, quantité de minutes en N1, N2, N3, REM), ainsi qu'à leur fragmentation. Cette fragmentation se définit par un nombre de réveils (>15sec) et micro-réveils (>3sec <15sec) par heure.

A ces paramètres électroencéphalographiques s'ajoute la partie ventilatoire de l'exploration du sommeil qui est réalisée à partir de capteurs de flux d'air et de ronflement, d'un saturomètre, d'une sangle abdominale et thoracique. Ces éléments permettent d'objectiver les hypopnées et apnées, et de distinguer si elles sont centrales ou obstructives. On comptabilise ces événements sous forme d'un index d'apnée-hypopnée par heure et d'un index de désaturation nocturne.

Enfin, on retrouve également des capteurs de mouvements de membres permettant d'objectiver le tonus musculaire durant les phases de sommeil et également le syndrome de mouvements périodiques des membres au cours du sommeil et le syndrome des jambes sans repos.

Cet examen nocturne peut être complété par des tests de vigilance diurnes via des tests de maintien d'éveil (TME) ainsi que par des tests itératifs de latence d'endormissement (TILE). Les TILES et les TME sont à réaliser dans des conditions optimales avec des règles strictes. Ils permettent d'évaluer la somnolence diurne. Des normes sont définies pour considérer une somnolence diurne comme excessive (SDE). Celle-ci est considérée comme pathologique si la latence moyenne d'endormissement aux 4 tests est inférieure à 8 minutes et très pathologiques si elle est inférieure à 5 minutes. (27)(28)(29)

7. Pathologies du sommeil

De nombreuses pathologies du sommeil sont connues. On peut citer des pathologies d'endormissement avec les insomnies, les troubles respiratoires du sommeil, l'hypersomnolence d'origine centrale, les troubles du rythme circadien veille-sommeil, les parasomnies, les mouvements anormaux liés au sommeil. Elles sont diagnostiquées par des critères précis définis par l'AASM dans l'International Classification of Sleep Disorders (ICSD). (30)

Ces maladies présentent des retentissements importants sur la survie globale et la qualité de vie des patients. (Cf « Partie II, chapitre Le sommeil : neurophysiologie et l'exploration de ses troubles, sous partie 7. Données générales et enjeux »)

D'autant plus que nombres d'entre elles sont éligibles à un traitement médicamenteux, à un appareillage ou à une psychothérapie.

(31)(32)(33)

C. Contexte de l'étude :

Les descriptions phénotypiques des encéphalites auto-immunes sont de plus en plus riches ces dernières années, parmi les symptômes mis en avant il n'est pas rare que soient rapportés des troubles du sommeil, malheureusement des données précises sur le sujet sont manquantes. Pourtant, si la description phénotypique classique apparaît pertinente dans la distinction de la nature des AC en cause, l'étude du sommeil, phénomène complexe sous tendu par de différents et larges réseaux cérébraux, devrait également en être un autre indice sémiologique spécifique. S'intéresser au sommeil des patients est une enquête sémiologique certainement aussi pertinente que celle de s'intéresser à leur cognition. Ainsi, la nature et l'intensité des troubles du sommeil pourraient être un marqueur diagnostique supplémentaire du type d'encéphalite. L'identification de tels troubles apportera également des éléments de compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'atteinte neurologique spécifique à chaque type d'AC. Un lien direct entre des troubles du sommeil et une dysimmunité humorale du système nerveux central pourrait être évoqué.

Dans la littérature, les troubles du sommeil ont été particulièrement retrouvés et analysés dans l'emblématique encéphalite à anti Iglon5 (34)(35). Cette dernière compte parmi ses symptômes principaux des troubles du sommeil avec des altérations de la microarchitecture du sommeil parmi lesquelles une carence en N2, des stades NREM non ou mal différenciés, ainsi qu'une perte d'atonie en stade REM, des troubles ventilatoires à type de syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) avec ou sans stridor), une diminution du temps total de sommeil (TTS) associé à une diminution de l'efficacité du sommeil. Il a parfois été défini un « status dissociatus » qui est caractérisé par une agitation motrice avec des mouvements de jambes permanents associés à des vocalisations, objectivée par une PSG sans stade de sommeil différenciable et notamment une absence de complexes K et de fuseaux de sommeil.(13) Dans l'étude publiée en 2017 par l'équipe de Gaig et al., il a été retrouvé des troubles du sommeil dans 100% de leurs 22 patients atteints d'une encéphalite à anti-IGLON5, et pour 86% d'entre eux, des épisodes de vocalisation, de mouvements de jambe, des ronflements ou des apnées ont été décrits par leur partenaire de lit. Il a donc été discuté qu'une encéphalite à anti-IGLON5 devrait être suspectée devant la distinction d'un trouble du sommeil associé à un symptôme parmi des troubles bulbaires, des troubles de la marche, des troubles oculomoteurs, une chorée ou une détérioration cognitive.

La description de troubles du sommeil a également été faite dans les encéphalites à anti-VGKC (12)(36)(37). Dans leur étude réalisée (37) sur 34 patients atteints par une EAI à anti-VGKC (7 patients avec une affection à anti-CASPR2 et 27 patients avec une affection à anti-LGI1), l'équipe de Lin et al., a mis en évidence l'apparition ou l'aggravation de troubles du sommeil chez la totalité de leurs patients atteints d'EAI à anti-LGI1, sur les 21 patients ayant bénéficié d'un enregistrement polysomnographique il a été constaté une diminution du temps total de sommeil (TTS) à 365,5min, une proportion réduite de stade REM à 9,9% et une diminution de l'efficacité du sommeil à 70%. Sur leur population de 7 patients atteints d'EAI à anti-CASPR2 dont 5 ayant bénéficié d'une V-PSG, 100% était atteint d'une insomnie, 4/7 avait des troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP), 5/4 avait des mouvements périodiques des jambes, le TTS moyen était de

329,5min avec une efficacité du sommeil de 61,7%. Ils ont également mis en évidence des status dissociatus chez 23,8% (n=5) des patients avec un affection à anti-LGI1 et dans 40% (n=2) des patients avec un anticorps à anti-CASPR2. D'après le livre de Yves Dauvilliers intitulé « les troubles du sommeil », un status dissociatus correspondant à « un état dissocié dans lequel des éléments d'un état de veille ou de sommeil (veille, sommeil lent, sommeil paradoxal) s'immiscent pathologiquement dans un autre. » La forme la plus sévère de status dissociatus correspond à l'agrypnia excitata. L'agrypnia excitata associe une insomnie sévère, une agitation motrice, une confusion mentale et une hyperactivité dysautonomique. (38)(39) Ce syndrome peut être observé dans le syndrome de MORVAN qui lui-même est observé dans le cadre des encéphalites à anti-VGKC mais surtout aux encéphalites à anti-CASPR2(40).

Peu d'études du sommeil ont été réalisées concernant les encéphalites à anti-GFAP. D'après l'étude de référence datant de 2016 de McKeon et al., on retrouverait une insomnie dans ce type d'atteinte. (41)

Il a été visualisé des narcolepsies considérées comme secondaires à une dysimmunité humorale démyélinisantes s'incluant dans le spectre des neuromyérites optiques, dans leur étude datant de 2009, l'équipe de Kanbayashi et al.(42) retrouvait 7 patients (dont 3 séropositifs à un anticorps anti-AQP4) répondants aux critères d'une narcolepsie d'après l'ICSD.

Enfin, d'après l'étude de Arino et al., publiée en 2020, il est retrouvé une insomnie chez 90% des patients atteint d'encéphalite à anti-NMDA à la phase initiale, puis lors de la phase de rémission de la maladie on peut retrouver une hypersomnie dans 78% des cas et des réveils confusionnels dans 33% des cas. Cette insomnie accompagnait la phase initiale de la maladie au même titre que les symptômes positifs d'une psychose, les dyskinésies et les dysfonctions dysautonomiques, et pouvait même parfois les précéder. (43)

Ces arguments nous permettent d'évoquer deux phases distinctes de la maladie ; la phase aiguë qui résulterait de l'inflammation aiguë du SNC et la phase de rémission survenant lors de la récupération de la fonction des récepteurs à NMDA.

Mais ces études possèdent plusieurs limites, en effet, la plupart de ces études ont été réalisées de manière rétrospective ou sans exploration polysomnographique systématique ce qui ne permet pas d'évaluer la fréquence de ces troubles de manière optimale. En effet ces troubles sont moins « bruyants » que les autres symptômes associés à ce type d'affection, ceux-ci peuvent donc passer inaperçus. Une anosognosie de ces symptômes du sommeil est également envisageable. Certaines études réalisaient un enregistrement restreint à une nuit, sans test itératifs d'endormissement ni enregistrement en libre cours durant la journée ce qui ne permet pas d'objectiver le cycle circadien ou la somnolence diurne avec finesse.

De plus, dans le cas de ces pathologies, l'épilepsie focale, en général temporale, est une des pierres angulaires du diagnostic. Ce type d'épilepsie nécessite un montage EEG suffisant pour objectiver des décharges critique infra clinique ou des crises partielles pauci symptomatiques.

1. Hypothèse et rationnel de l'étude

Le sommeil et la vigilance sont la conséquence de la mise en jeu de différents circuits neuronaux associant des structures corticales et sous corticales ainsi que des neurotransmetteurs spécifiques formant un réseau neuronal orientés vers ces fonctions qui sont indispensables à l'équilibre physique, mental et cognitif de l'être humain.

L'objectif principal de notre étude est donc de caractériser les patterns cliniques et polysomnographiques des troubles du sommeil dans les affections dysimmunitaires humorales du système nerveux central.

Chaque anticorps en cause dans les différents sous-types EI est responsable d'un dysfonctionnement du système nerveux central qui lui est spécifique. L'agression cérébrale dysimmune atteint, selon l'anticorps en cause, des structures et de fait des réseaux neuronaux physiologiques distincts. Notre hypothèse est que le sommeil, système complexe et étendu, devrait donc être atteint de manière différente et spécifique selon l'anticorps en cause. La description phénotypique des encéphalites devrait donc tenir compte de l'atteinte du sommeil de la même manière que l'on prête attention aux troubles cognitifs, aux anomalies biologiques, aux mouvements anormaux ou à l'épilepsie.

L'identification précise de ces patterns cliniques et polysomnographiques du sommeil nous permettra d'identifier de nouveaux marqueurs diagnostiques permettant à terme d'optimiser la recherche de l'anticorps mis en cause. Mais surtout, de manière innovante, nous permettra de dépister et de corriger les troubles du sommeil observés selon le type d'AC qui peuvent être des sources d'aggravation du tableau neurologique.

Cela nous permettra de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques des troubles du sommeil car selon l'anticorps mis en jeu, les réseaux fonctionnels altérés sont différents et engendrent des phénotypes cliniques différents.

Pour répondre à cette question nous avons donc mené une étude rétrospective, monocentrique et descriptive des troubles du sommeil qui peuvent être constatés durant les affections cérébrales auto-immunes à mécanisme de toxicité humorale neuronale ou non neuronale.

Les critères de sélection étaient les suivants :

- Patients suivis au CHRU de Nancy ou dans la région Lorraine
- Atteints d'une affection cérébrale auto immune
- Avec présence d'anticorps identifiés ciblant une protéine membranaire ou synaptique neuronale, ou non neuronale
- Ayant bénéficié d'un examen du sommeil, de 2 nuits, par polysomnographie 21 électrodes EEG et capteurs PSG habituels associé à un enregistrement en libre cours le deuxième jour et des TILE le dernier jour
- À n'importe quel moment de leur prise en charge de leur encéphalite.

Ces explorations du sommeil leurs ont été proposées au cours de leur suivi médical de manière systématique dans le cadre de leur soin courant. Tous les patients étaient au courant et d'accord pour que leurs résultats d'examen ou leurs données clinique soient récupérés à des fin d'études scientifiques. Ils ont tous signé un document dans ce sens.

Les critères d'exclusions étaient les suivants :

- Atteintes dysimmunitaire du système nerveux central par un anticorps considéré comme onconeural parmi lesquels : Anti-Hu, Anti-Yo, Anti-Tr, Anti-Ma1/Ma2, Anti-CV2, Anti-Ri, Anti-ZIC4, Anti-SOX1.
- absence de polysomnographie

V. ARTICLE SCIENTIFIQUE

Sleep disorders a new diagnosis marker of humoral dysimmunity of central nervous system.

Clélia GALMICHE¹, Nicolas CARPENTIER^{1,2}, Mickaël FERRAND^{1,2}, Louise TYVAERT^{1,3}

¹⁻ Department of Neurology, Nancy University Hospital, France

²⁻ Center for Medicine and Research in Sleep, Nancy University Hospital, France

³⁻ UMR 7039 CRAN Nancy, France

ABSTRACT

Introduction: A specific clinical phenotype is classically associated to each type of antibodies (Ab) observed in Humoral dysimmunity of central nervous system (HD-CNS-D). This phenotype reflects the functional alteration of brain structures and of their related physiological neuronal networks. Sleep is a complex system involving sub cortical and cortical areas. If sleep disorders are mainly described in IgLON 5 patients, they certainly exist in different ways in the other types of HD-CNS-D. As cognitive and psychiatric dysfunctions, they may be specific diagnosis markers of certain Ab. Subsequently, these sleep disorders may be detected and corrected in the specific target population. We conducted a retrospective, monocentric and descriptive study to describe the sleep characteristics of patients with humoral dysimmunity of central nervous system.

Method: A 21-EEG-Video-polysomnography was systematically performed in HD-CNS-D patients with defined Ab and followed in our expert center (CHU Nancy, in France). They all received a two-nights, one all-day free recording and multiple sleep latency testings during the sleep examination. A specific sleep interview and questionnaires were realized. Demographic, therapeutic, initial symptoms and paraclinics features were also reviewed.

Results: Twenty patients were analyzed (5 anti-LGI1, 4 anti-GAD, 3 anti-CASPR2, 1 anti-GABAb-R, 1 anti-NMDA-R, 2 anti-GFAP, 2 anti-AQP4, 1 anti-MOG). 20% (n=4) of them reported sleep complain at the initial time of the examination. After PSG recording, 100% (20/20) of them had confirmed sleep abnormalities. Anti-CASPR2 patients, were the most affected, 100% had a moderate or severe OSAS and had PSG criteria for limb periodic movement disorder. A reduce in the average of total sleep time and REM stage was also found. Among anti LGI1 patients 60% has been diagnosed with moderate or severe OSAS and REM/N3 stages deficiency. In anti-GAD patients, we found a REM deficiency and a constant high apnea-hyponea index (4, 100%) with a diagnostic of moderate or severe OSAS in 50%. A very severe total sleep time reduction was observed in the patient with anti-GABAb encephalitis. The patients with anti-GFAP and anti-NMDA disease had rather a long sleeper profile and REM deficiency for the anti-NMDA patient. The sleep profil of anti-NMO patients was heterogeneous: a severe reduction of total sleep time with a severe restless leg syndrome limb periodic movement disorders were found in anti MOG; whereas the recording of our patients with anti-AQP4 disease found only isolated high level of mean microarousal index. Furthermore, according to the course of the disease it seems that acute phase was rather associated with inferior total sleep time whereas in the chronic phase. REM stage deficiency seems to be stable during the disease (13% for acute stage and 14% for chronic stage). Thanks

to the 21 EEG recording, we detected EEG abnormalities in half of our patients (10, 50%), including 3 patients with NMO-SD disease not known to present epilepsy.

Conclusion: Sleep disorders appear to be common in HD-CNS-D even without complaint patients. The nature and the severity of sleep disorders seem to differ according to the subtypes of the antibody. More than the antibody subtype itself, the course of the disease appears to also be an influencing factor. Further studies should be conducted on larger series of HD-CNS-D to confirm these preliminary results. However, sleep exploration especially by systematic V-PSG may be of interest in the clinical phenotype description of HD-CNS-D. Description of these sleep disturbances is crucial to better understand the physiopathological mechanisms of these immune diseases. But this will especially improve the clinical follow up of our patients with sleep disorders detection and appropriate treatment.

INTRODUCTION

Auto immune encephalitis (AIE) is a sub-acute pathology with a prevalence of 13.7 per 100.000 inhabitants and an incidence of 0.8/100.000 inhabitants (1). The diagnosis is based on major criteria associating seizures, cognitive impairment and psychiatric disorders that are developing from less than 3 months (2). The interest in this pathology and its incidence have been growing for several years with regular description of new cerebral autoantibodies in the serum and/or in the CSF (1). Currently, the different targets of these antibodies are the membrane or the synapse (Anti-NMDA, anti-VGCC, Anti-LGI1, Anti-CASPR2, Anti-DPPX, Anti-AMPA, Anti-GABA_B, Anti-Gly, Anti-mGluR 1, Anti-mGluR5, Anti-GAD65, Anti-amphiphysin), the intracellular nuclear or intracytoplasmic proteins (Anti-Hu, Anti-Yo, Anti-Tr, Anti-Ma1/Ma2, Anti-CV2, Anti-Ri, Anti-ZIC4, Anti-SOX1), and the astrocytes or oligodendrocytes (Anti-GFAP, Anti-AQP4, Anti-MOG) (3). The link between the antibody and its target induces either a direct toxicity on cell or a cell lysis via T-cell response, or even both(4).

Depending on the repartition of the target in brain, the immune response will result in a large spectrum of phenotypes (5), embedded in the name of humoral dysimmunity of the central nervous system diseases (HD-CNS-D). Each type of antibody (AB) appears to be responsible of AIE characterized by a specific clinical phenotype related to specific structures and networks dysfunction. Psychiatric, cognitive, epileptic disorders and abnormal movements are classically reported. Sleep, a complex system, involves different cortical and subcortical areas and specific neuronal networks mediated by different neurotransmitter systems(6). Autoantibodies, as other mentioned cerebral dysfunction, may alter sleep function. Type and severity of these sleep disturbances may also be specific of certain types of autoantibodies.

Among the clinical features of HD-CNS-D, sleep disorders have been sparsely reported in some AIE. The relationship between sleep disorders and AIE has been mainly described in anti-IgLON5 AIE (7) with a N2 sleep deficiency, undifferentiated no-REM states, loss of atonia in REM, respiratory abnormalities, decrease in total sleep time and a drop-off of the sleep efficiency. In the other types of AIE, the knowledge of sleep disturbances is only based on single case reports or small series: Morvan's syndrome with severe insomnia in anti-CASPR2 encephalitis (8); REM sleep disorders in anti-LGI1 encephalitis (8); insomnia in anti-GFAP disease (9) or even secondary narcolepsy in neuromyelitis optical spectrum disorder (NMO-Sd, mostly positive anti-AQP4)(10). Sleep disorders may be reported in other types of AIE but may depend on whether if the AIE is in acute or chronic phase (11).

At best, studies detected sleep disorders in their HD-CNS-D cohort using forms or interviews and sometimes, sleep assessment with polysomnography was performed in patients with clinical indication (7) or not (12). To investigate the exact frequency, severity, type of sleep disorders in HD-CNS-D according to the type of autoantibodies, it is essential to monitor all patients with a qualitative and quantitative evaluation.

We hypothesized that sleep characteristics and/or disorders depend on the type of the autoantibody and in the second step, that depends on the time course of the AIE. This may lead to define some sleep-related features as diagnosis biomarkers for specific AIE, and therefore increase the diagnosis and better estimate the prognosis and treatment.

We aimed to describe sleep characteristics in all patients with a diagnosis of HD-CNS-D associated with a blood and/or CSF autoantibody, based on anamnesis and polysomnographic analysis.

MATERIEL AND METHODS

Patients' selection:

All patients followed in our regional network for HD-CNS-D care (university hospital of Nancy and regional hospital of Metz Thionville, France) were screened. The criteria of selection were a diagnosis of HD-CNS-D with a defined autoantibody (Anti-NMDA, anti-VGCC, Anti-LGI1, Anti-CASPR2, Anti-DPPX, Anti-AMPA, Anti-GABA_B, Anti-Gly, Anti-mGluR 1, Anti-mGluR5, Anti-GAD65, Anti-amphiphysine, Anti-GFAP, Anti-AQP4 and Anti-MOG) in serum and or CSF. Patients with paraneoplastic autoantibodies were not included (Anti-Hu, Anti-Yo, Anti-Tr, Anti-Ma1/Ma2, Anti-CV2, Anti-Ri, Anti-ZIC4, Anti-SOX1 associated encephalitis). In our center, all AIE diagnosed patients are routinely referred for a comprehensive in-lab sleep study, including two successive nocturnal video polysomnographies (V-PSG), a continuous diurnal EEG recording in-between, and a multiple sleep latency test the last day. Only the patients who achieved sleep evaluation have been included in our study.

The demographic information, clinical features, radiologic data, and laboratory test data were reviewed. We defined an acute course of the disease if the time between the beginning of the symptoms and the V-PSG was less than 12 months and chronic if it was more than 12 months.

Determination and selection of antibodies:

The auto antibodies were detected in the blood or in the CSF. Analytics were performed by the national reference center of the neurologic paraneoplastic syndrome in Lyon (France).(13)

Subjective sleep questionnaires:

A general sleep complaint was asked using a standardized question "Do you complain about your sleep?". Then, they underwent a specific sleep interview conducted by experienced sleep clinicians. All patients received seven self-questionnaires to assess the sleep complains: the EPWORTH sleepiness scale (ESS) (14), the HORNE & OSTBERG questionnaire (15), the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)(16), the Pichot Fatigue Scale(17), the International Restless Legs Severity Scale (IRLSS) (18), the Insomnia Severity Index (ISI)(19), and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS part A and part D)(20). The threshold values used to score th sleep questionnaires are availables in the Annex 1.

Sleep assessments:

All patients received at least one sleep assessment with a in-lab two-night video polysomnography (V-PSG), one free-running EEG recording during the second day and Multiple Sleep Latency Test (MSLT) after the second V-PSG (21)(22). All these recordings were carried out in the CMRS (Medical and research sleep center) of the CHRU of Nancy

(France). V-PSG, free-running EEG and MSLT were interpreted by an experienced sleep clinician (NC), blinded to the HD-CNS-D related antibody.

The V-PSG (Brainnet B3IP©, Medatec©, Belgium) included : twenty-one monopolar EEG electrodes, one EEG reference, the ground (according to the international 10/20 system), two monopolar electro-oculograms, one bipolar mentalis electromyogram, two bipolar left and right tibialis electromyograms, one abdominal strap and one thoracic strap to estimate ventilation work, a nasal pressure and a buccal thermistance to estimate airflow, a tracheal microphone for snoring, a bipolar electrocardiogram (DII), a transcutaneous oximeter, and a body position sensor.

The sleep scoring followed the standard criteria of the American Academy of Sleep Medicine (AASM) (version 2.1). To determine a hypopnea, the desaturation's threshold was fixed at -4 in accordance with acceptable parameters as outlined in chapter VIII, Part1: rules for adults, category D, section 1B. Normal sleep values was definite from the National neurologic French college (23) and from the large meta analysis published by Boulos and al in 2019 (24).

Sleep diseases diagnostic were made according to the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). (25)

EEG analysis:

Because HD-CNS-D's patients are used to present epilepsy associated to their disease, we performed twenty-one monopolar EEG electrodes recording. We have focused on EEG abnormalities as slow waves, critique discharges, paroxystic elements and on their location.

Statistical analyses:

We carried out descriptive statistics; mean, median and standard deviation for quantitative data and number, percentage for the qualitative data.

We used RStudio software 2021.09.2+382 "Ghost Orchid" Release with the *questionr* and the *knitr* packages. According to the small number of patients in each antibody group, no statistical analysis was performed.

RESULTS

Patient characteristics:

We identified 44 HD-CNS-D patients with defined antibody. Only 20 patients underwent the full sleep examination (13 loss of follow up, 6 patients refused the exam, and 3 patients could not endure the polysomnography because of severe pain or movements disorders).

Among the 20 patients, half of them had an autoantibody against cell-surface neuronal antigens (anti-LGI1 n= 5, anti-CASPR2 n= 3; anti-GABAb n= 1, anti-NMDA n= 1), 4 had an autoantibody against synaptic antigens (anti-GAD65 n=4) and 6 had an autoantibody against no neuronal cell antigens (4 against astrocytoma protein (anti-AQP4 n= 2 and anti-GFAP n=2), and 1 against oligodendrocyte protein and myeline protein(anti-MOG)).

Demographic features, initial symptoms, treatments of the AIE, paraclinics data and subjective sleep assessment of the global population are reported in the Table 1. The detailed characteristics of each patient are described in the Annex 2 and 3.

The mean of duration between the beginning of AIE symptoms and the sleep examination was 76.7 months (SD±52.3). Three patients had previous sleep disorders diagnosed before the examination: two had restless legs symptoms (RLS); one blind patient received melatonin because of a circadian cycle disorder (CCD).

	Patient features	Results
Demographic features	Age, year (m ±SD)	53 (17)
	Female sex, n (%)	12 (60)
	BMI, kg/m ² (m ±SD)	26 (4.5)
	Disease duration average, month (m ±SD)	46 (41.4)
	Preexisting sleep disorder, n (%)	3 (15)
	Neurotropic treatment during the examination ^o , n (%)	15 (75)
Initial symptoms of the disease	Epilepsy, n (%)	12 (60)
	Cognitive impairment, n (%)	14 (70)
	Psychiatric symptom, n (%)	13 (65)
	Sleep complaint, n (%)	5 (25)
Paraclinics features	Auto antibodies, n (%)	
	-Anti-LGI1	5 (25)
	-Anti-GAD	4 (20)
	-Anti- CASPR2	3 (15)
	-Anti-NMDA	1 (5)
	-Anti-GABA _B	1 (5)
	-Anti-GFAP	2 (10)
	-Anti-AQP4	3 (15)
	-Anti-MOG	1 (5)
Treatment of the disease	PSG after or during first line of treatment, n (%)	19/20 (95)
	Average time from the beginning of disease and the first curative treatment, months (SD)	10*(12)
	Which treatment before PSG, n (%):	
	- CTC IV	9 (45)
-IgIV	15 (75)	
-PE	3 (15)	
-Immunosuppressor	9(45)	
Medical interview	“Do you complain about your sleep?”	
	- “Yes” answer, n (%)	4 (20)
	- “No” answer, n (%)	16 (80)
	Clinical criteria for sleep disorders, n (%)	14 ^{#*} (70)
	-RLS	6 (30)
	-CCD	1 (5)
	-SAS	9 (45)
	-Hypersomnia	1 (5)
-RBD	0	
Sleep auto-questionnaires	Results of sleep questionnaires, (m ±SD) **	
	-Pittsburg	6.3 (5.3)
	-Horne et Ostberg* ^o	56.1(9.5)
	-Pichot	11.8 (8.1)
	-Epworth	6 (5.7)
	-IRLS Scale	11.1 (8.8)
	-HAD A	7.5 (4.6)
	-HAD D	5.6 (3.9)
	-ISI	9 (6.5)

Table 1: clinical features of global population

°Considered as neurotropic treatment: antiseizure, benzodiazepine, oral or intra veinous corticoids, antidepressor, anti-histamine, melatonin, neuroleptics, morphine, baclofen, Agonist dopaminergic.
 *Based on 17 patients, one was no treated and 2 were treated at the beginning of their disease but we do not have precise information.

**Based on 19 patients, one did not be interviewed.

*°The average of the HORNE & OSTBERG score was done on 19 patients.

Abbreviations: BMI: Body mass index; PSG: polysomnography; CTC IV: intraveinuous steroids ; IgIV: intraveinuous immunoglobulin; PE: plasmatic exchange ; SAS: Sleep Apnea Syndrome; CCD: Cycle circadian disorder; RLS: restless legs symptoms, RBD: REM sleep behavior disorders; PITTSBURG, Pittsburg sleep quality index; HORNE & OSTBERG, Horne and Ostberg score; PICHOT, Pichot Fatigue Scale; EPWORTH, Epworth sleepiness scale; IRLS SCALE, International restless syndrome scale; HAD A and D, Hospital Anxiety and Depression Scale; ISI, Insomnia severity Scale. NA: number of patients not included because of lack of answers.

Discrepancies between subjective and objective sleep disorders:

Spontaneously or when we have asked patients about general sleep or fatigue complaint, 4 patients (20%) noticed sleep discomfort (3 anti AQP4, 1 anti CASPR2). All these patients were in chronic course of the disease.

Based on interview, 14 (70%) patients fulfilled clinical criteria of either SAS, hypersomnia, RLS, CCD. From the previous complainers, only 1 didn't reach those clinical criteria.

Based on auto-questionnaires, 18 patients (90%) reached an abnormal rate of at least on questionnaire. Among them 13 patients reached the threshold of severe pathologic disorders.

Based on PSG results, 100% patients had relevant abnormalities. Further precisions are provided later, and a resume is done in the Annex 4.

Subjective sleep assessment:

Except anti NMDA patient, all sub-types of patients reached clinical criteria for sleep disorders based on interview. Patients with anti CAPSR2, anti GABA_B and anti-GAD were the most affected (Figure 1).

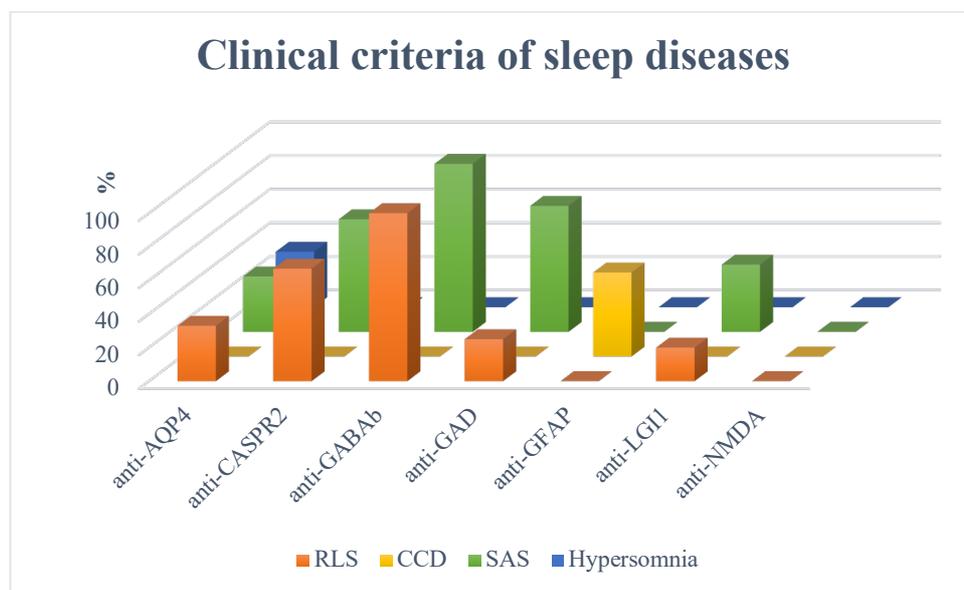


Figure 1: Clinical criteria of sleep disorder during the specific sleep clinical interview according to antibodies, in percent among each antibody.

Furthermore, each patient filled the seven self-assessments; one patient did not complete the entire Horne and Ostberg score, so he was excluded of the descriptive analysis of the Horne and Ostberg score (Annex 3 and 5).

Among all the population, 12 patients (60%) had poor quality of sleep. Four patients (20%) had an excessive fatigue, 2 patients (10%) no fatigue at all. Two patients (10%) had an excessive daytime sleepiness. One patient (5%) had a severe insomnia, 1 patient (5%) a moderate insomnia, 10 patients (50%) a mild insomnia and 8 patients (40%) no insomnia. Four patients (20%) had a severe RLS; 6 patients (30%) a moderate RLS; 6 patients (30%) a mild RLS and 4 patients (20%) no RLS. Five patients (25%) had a result in favor of an anxiety; 3 patients (15%) with uncertain anxiety result; 12 patients (60%) without anxiety and 3 patients (15%) had a result in favor of a depression; 4 patients (20%) with an uncertain result and 13 patients (65%) without depression.

The mean results of the sleep self-questionnaires according to the antibody can be seen in figure 2.

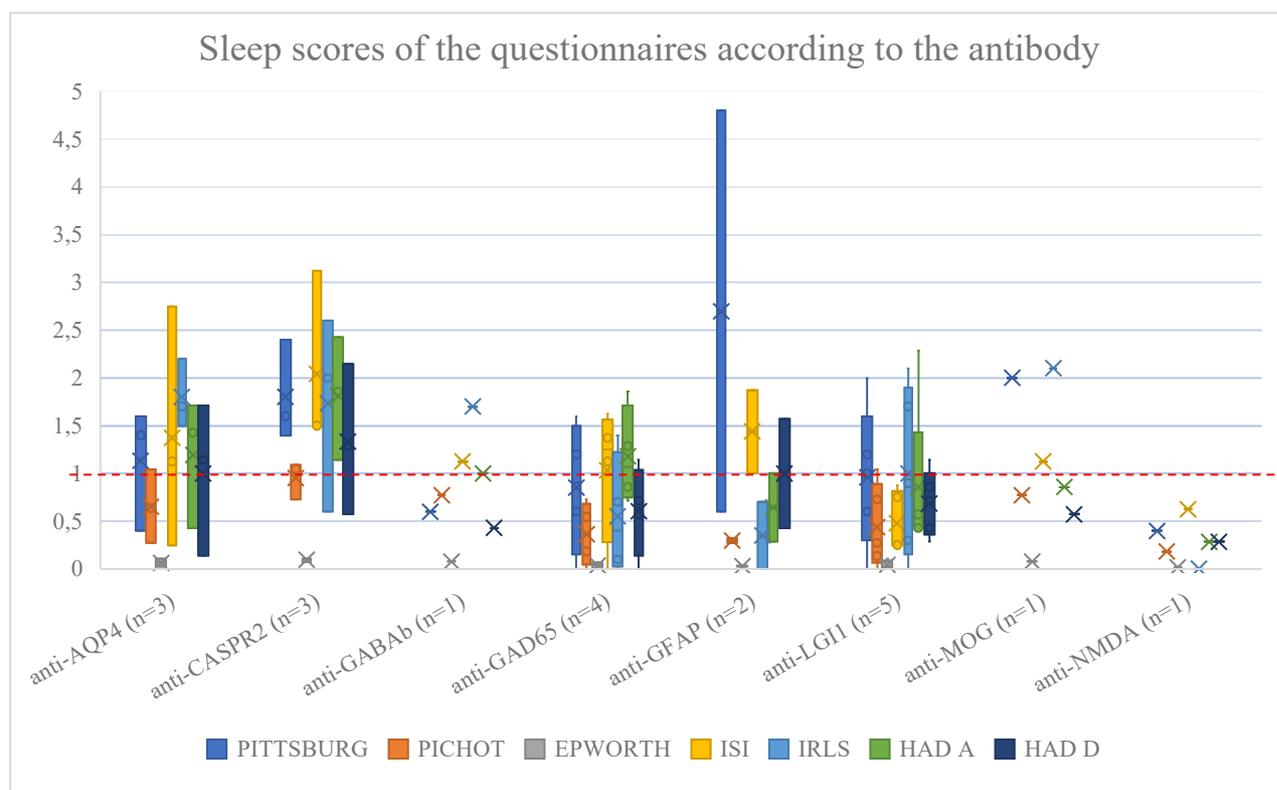


Figure 2: Boxplot of the self-sleep-questionnaires according to the antibody.

Data normalized to the upper normal threshold value. Normal score if <1 (red line).

Anormal score was defined if the the Epworth was superior to 10. PSQI identified poor quality of sleep in the event of a score greater than 5. The PICHOT fatigue scale defined an excessive fatigue if the results were greater than 22. The severity of Rest leg syndrome was moderate to severe if the results were greater than 10. The severity of Insomnia was considered as mild if the scale was greater than or equal to 8.

Abbreviations: PITTSBURG, Pittsburg sleep quality index; HORNE & OSTBERG, Horne and Ostberg score; PICHOT, Pichot Fatigue Scale; EPWORTH, Epworth sleepiness scale; IRLS SCALE, International restless syndrome scale; HAD A and D, Hospital Anxiety and Depression Scale; ISI, Insomnia severity Scale.

We observed that in anti CASPR2 patients, self-questionnaire results were almost homogenously found abnormal in all subtypes except for Pichot form. Patients with anti LGI1 and anti GAD, anti NMDA patients had roughly normal results (Annex 5).

The results of self-sleep-questionnaires according to the disease course can be seen in the figure 3 and more details are available in the Annex 6. The average of the results of the Epworth sleepiness scale in the acute population was 7.5 (SD±9.6) and in the chronic population was 5.6 (SD±4.2).

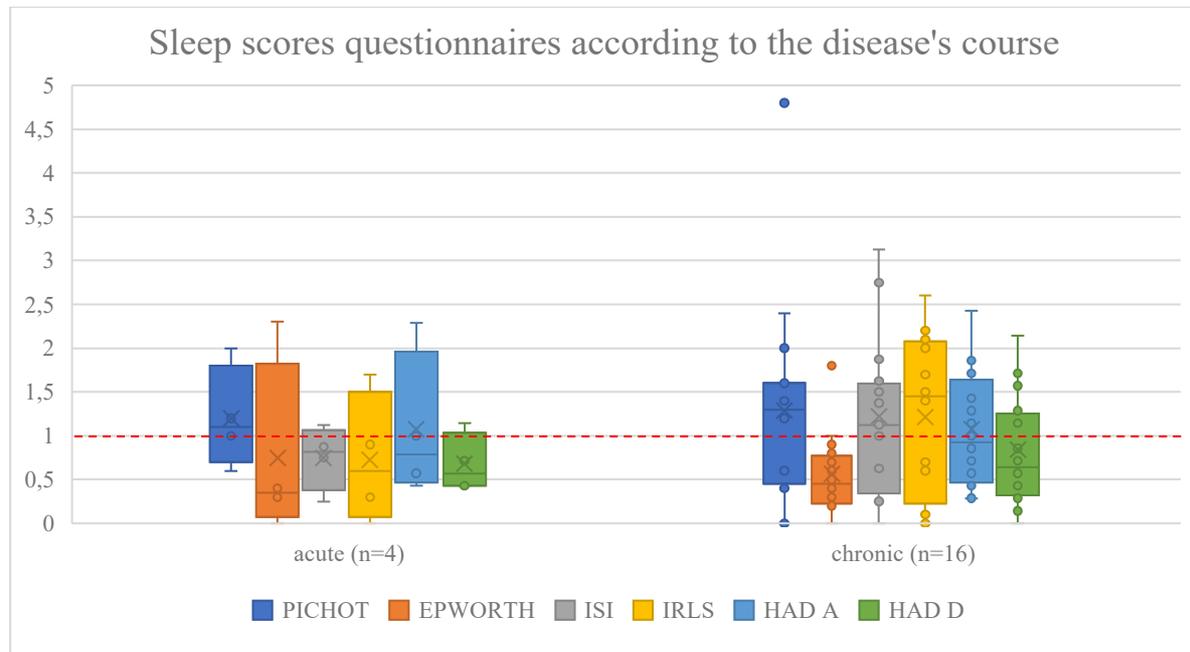


Figure 3: Results of the average of the self-questionnaires according to disease's course.

Data normalized to the upper normal threshold value. Normal score if <1. (red line).

Anormal score was defined if the Epworth was superior to 10. PSQI identified poor quality of sleep in the event of a score greater than 5. The PICHOT fatigue scale defined an excessive fatigue if the results were greater than 22. The severity of Rest leg syndrome was moderate to severe if the results were greater than 10. The severity of Insomnia was considered as mild if the scale was greater than or equal to 8

Acute phase is defined by a cut off between the beginning of the symptoms and the V-PSG <12months.

Chronic phase is defined by a cut off between the beginning of the symptoms and the V-PSG >12months.

Abbreviations: PITTSBURG, Pittsburg sleep quality index; HORNE & OSTBERG, Horne and Ostberg score. PICHOT, Pichot Fatigue Scale; EPWORTH, Epworth sleepiness scale; IRLS SCALE, International restless syndrome scale; HAD A and D, Hospital Anxiety and Depression Scale; ISI, Insomnia severity Scale.

Objective sleep characteristics:

We observed that all patients with an anti-neuronal antibody disease had a reduced REM stage (Anti-CASPR2: 32.5min (SD±8.6); anti-GAD: 50min (SD±25.2); anti-LGI1: 39.6(SD±30.9); anti-GABAb: 37min; anti-NMDA: 64min). The TST was reduced in anti CASPR2 (351.2min (SD±41.9)) and anti GAD (383.2min (SD±26.9)) patients whereas it was increased in anti-GFAP patients (440.7(SD±.53.25). The N1 stage was reduced almost in all the patients (anti-AQP4: 13.3min (SD±4.1); anti-NMDA:16min; anti-GAD:21.7min (SD±7.8); anti-CASPR2: 16.5min (SD±5.3); anti-GABAb: 13.5min; anti GFAP: 15min (SD±1.5); anti-MOG:12min. The N3 stage was increased in anti AQP4 (103.5min (SD±34), anti-GFAP (123.7min (SD±8.2), anti-GAD (113.7min (SD±30) and anti-CASPR2 (143.5min (SD±82) patients. (Figure 4)

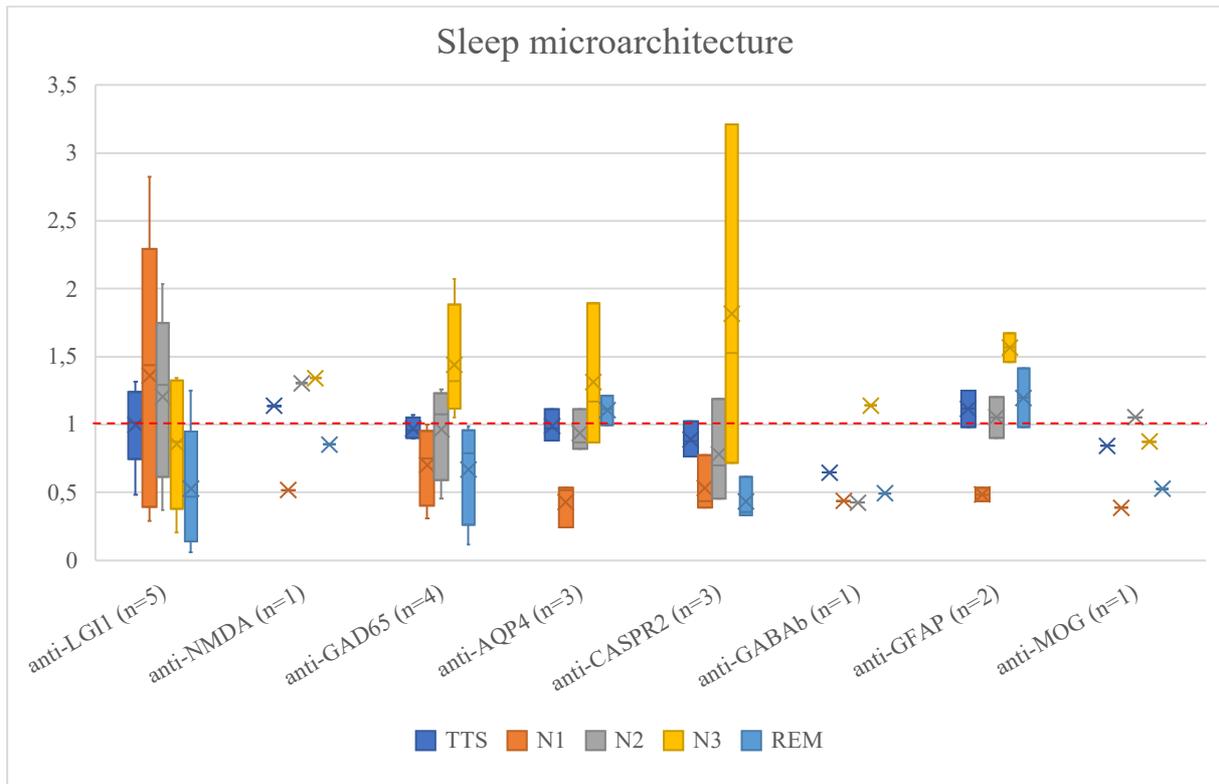


Figure 4: sleep microarchitecture (mean results obtained during the two nights) according to the antibody. Data normalized to the upper normal threshold value. Normal score is 1. (red dotted line).
 AB: Antibodies; TST: Total sleep time, in minutes; N1/N2/N3: total time in N1/N2/N3 stage, in minutes; REM: total time in REM, in minutes.

The patients with anti-LGI1, an anti-GAD or an anti-CASPR2 had a systematically increased AHI (Anti-LGI1: 32.5(SD±22.8); anti-CASPR2: 34.7(SD±15.9); anti-GAD: 26.6 (SD±14.6)) and most of them had an AHI showing a moderate or severe OSAS. Sleep fragmentation can be seen in anti-LGI1 (23.9(SD±12.3)) and anti-AQP4 patients (19.4(SD±3.5)) without very elevated AHI nor PLMS. Furthermore, PLMS index was very increased in anti-CASPR2 patients (33.3 (SD±8.8)). (Figure 5)

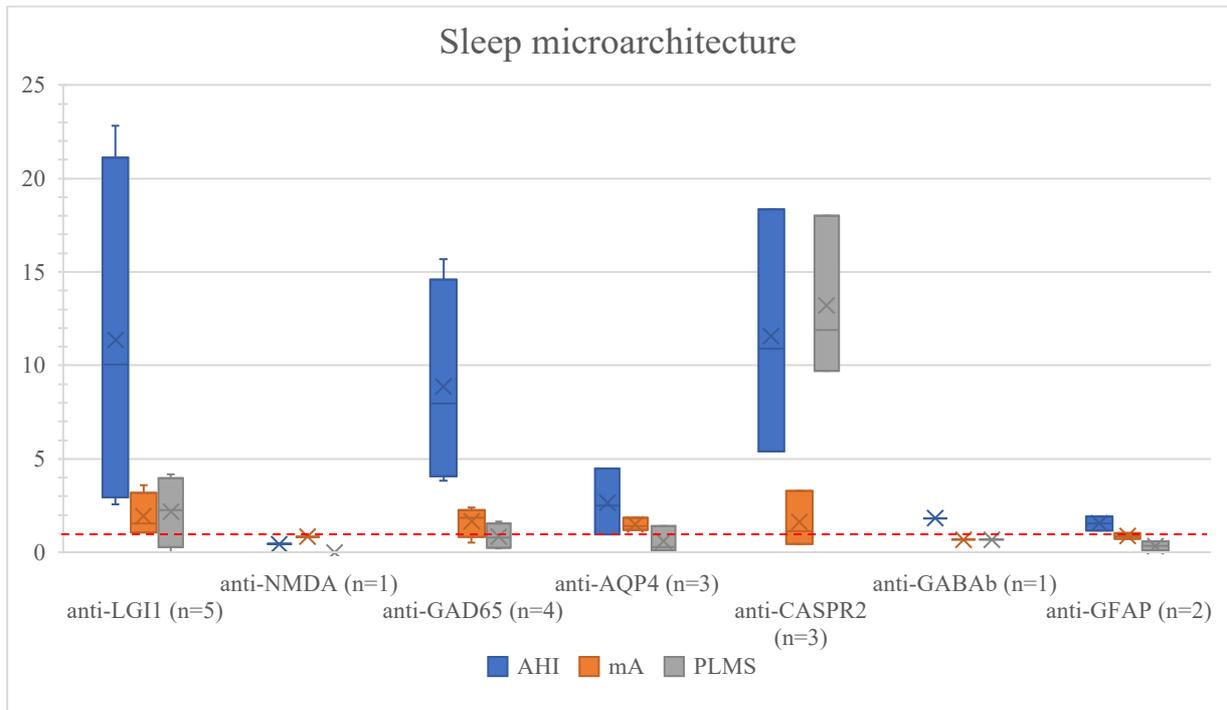


Figure 5: Sleep parameters (mean results obtained during the two nights) according to the antibody. Data normalized to the normal threshold value. Normal score is 1. (red dotted line). PLMS: limb movement index, per hour; AHI: Apnea-Hyponea index, per hour, MA: microarousal index, per hour.

Details of sleep data for each night according to the antibody and for the overall population is available in the Annex 7, 8,11 and 12.

The proportion of sleep stages according to the antibody is represented in the figure 6.

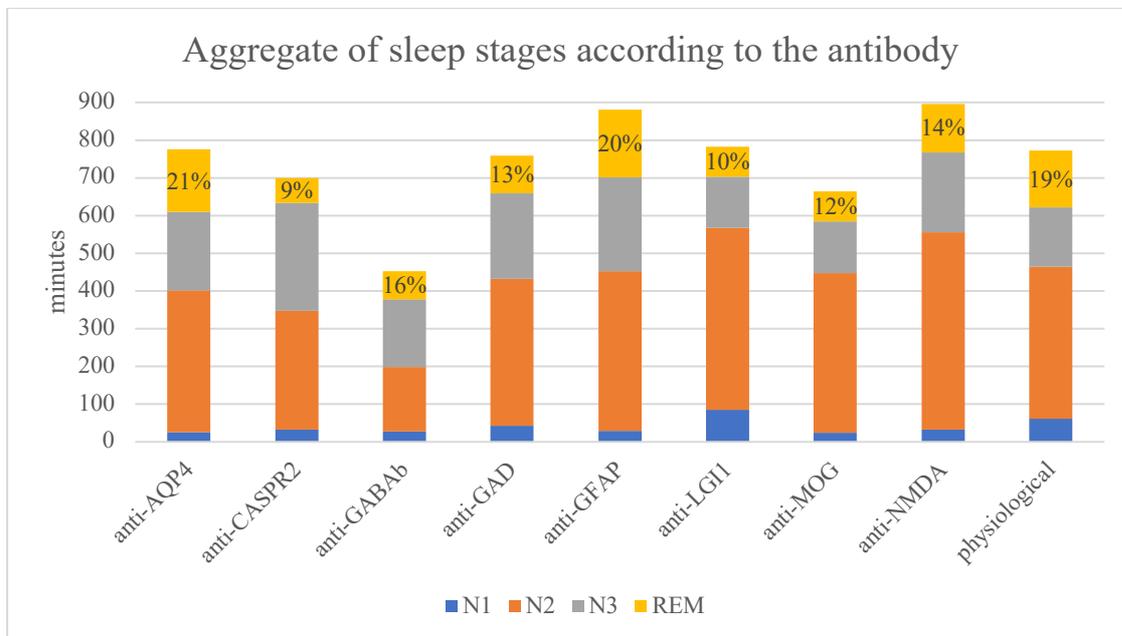


Figure 6: Proportion of the different stages of sleep during the two nights according to antibodies. Sum of each sleep stages during the two nights. Minutes in order, names of antibodies in abscissa and percentage of REM stage on Total sleep times are written in the yellow part..

PSG according to the course of the disease:

The different stages of sleep according to the course of the disease seem to be quite similar between the chronic and the acute course of the disease except about the N1 stage who seems to be reduced in patients in chronic stage of the disease.

The results of the mean of the two nights V-PSG according to the course of the disease can be seen in the figure 7 and 8.

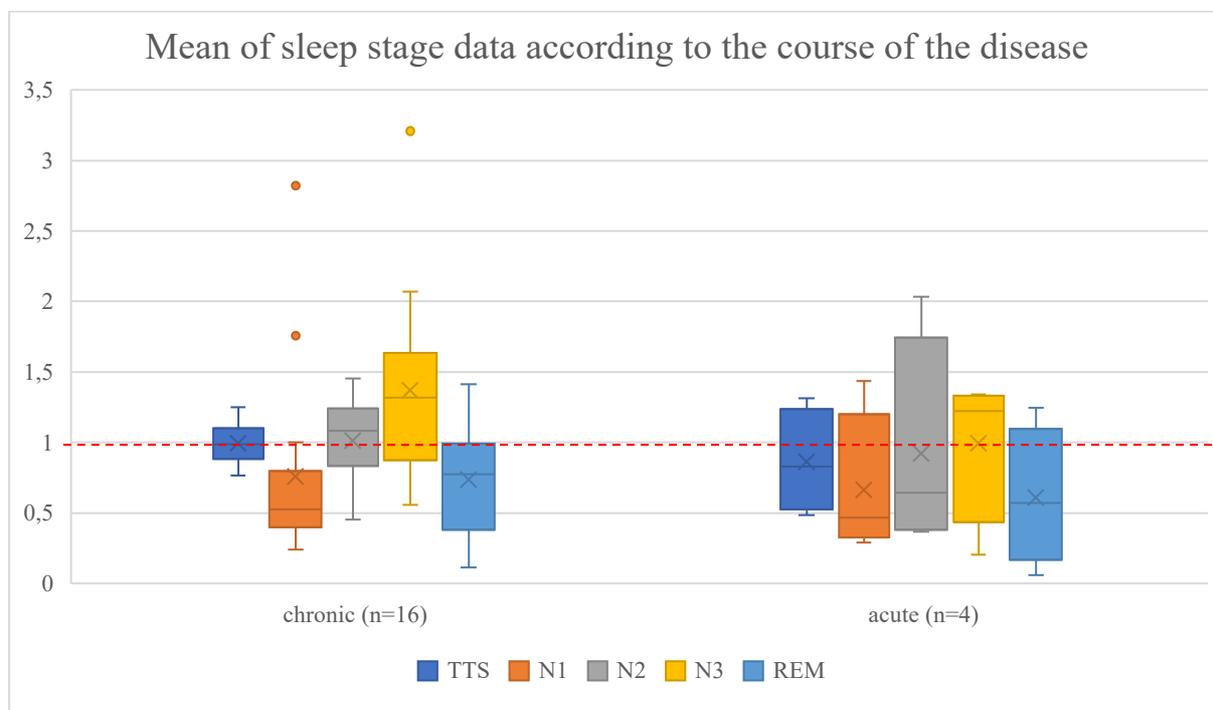


Figure 7: Mean of sleep data from the two nights according to the course of the disease, in minutes.

Data normalized to the upper normal threshold value. Normal score is 1. (Red dotted line).

AB: Antibodies; TST: Total sleep time, in minutes; N1/N2/N3: total time in N1/N2/N3 stage, in minutes; REM: total time in REM, in minutes.

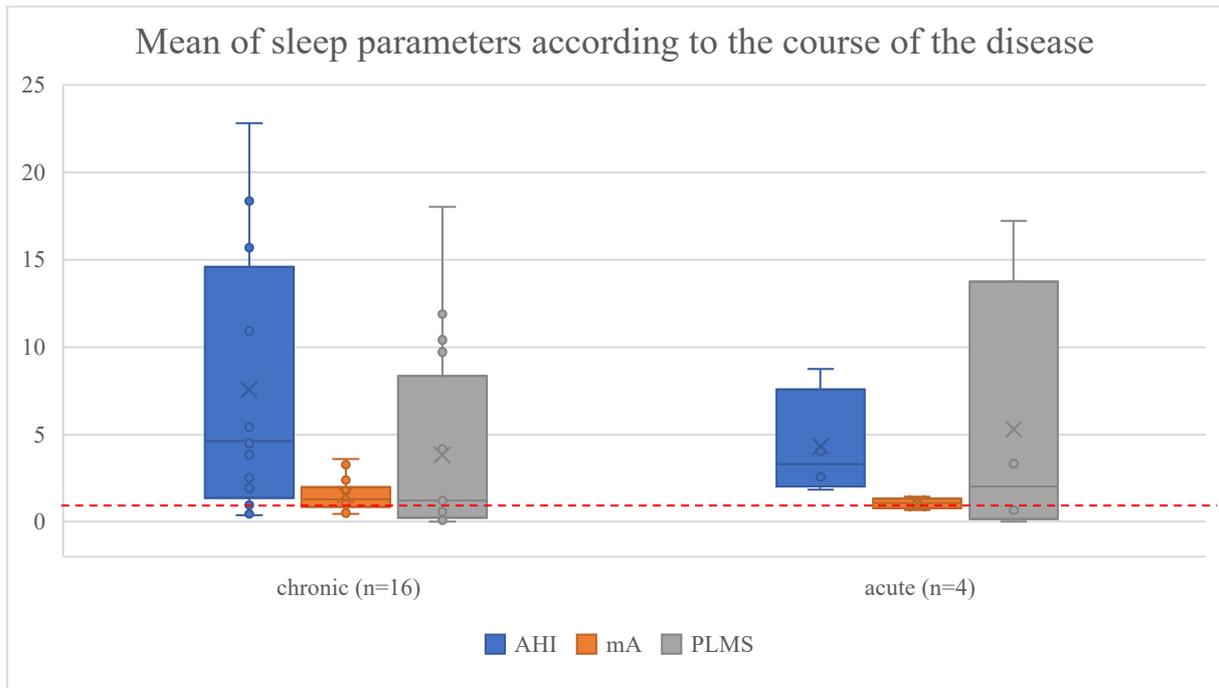
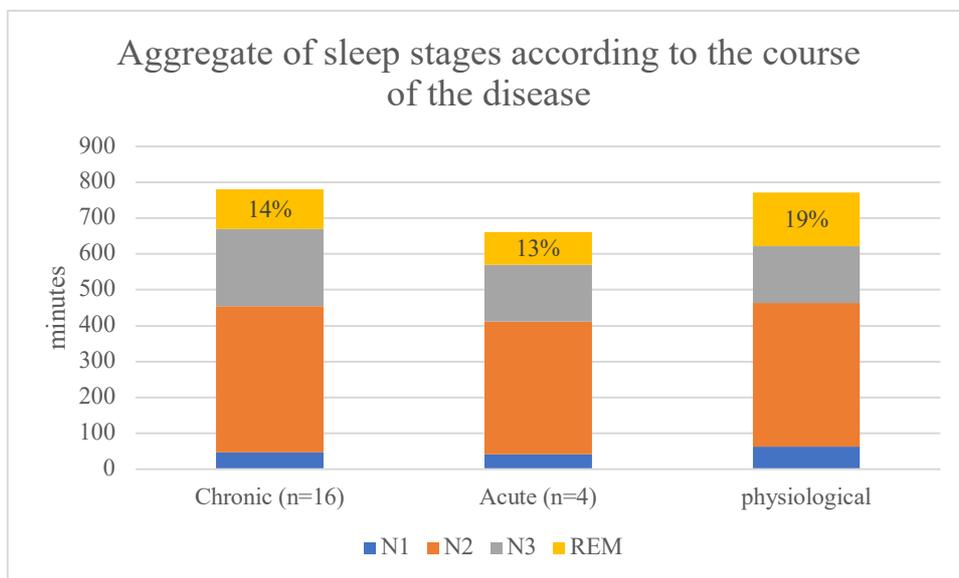


Figure 8: Mean of sleep parameters from the two nights according to the course of the disease, in minutes. Data normalized to the normal threshold value. Normal score is 1. (Red dotted line).
 PLMS: limb movement index, per hour; AHI: Apnea-Hyponea index, per hour, MA: microarousal index, per hour.

Details of each night according to the disease's course can be found in the Annexes 9 and 10.

The proportions of the sleep stages (sum of the two nights) according to the course of the disease can be seen in figure 9. The TST seem to appear more reduced in patients in acute course of the disease whereas the REM deficiency seems to be stable.



Figures 9: Different stages of sleep during the two nights according to the course of the disease.

Results of daytime free-running recording and multiple sleep latency test:

In the global population, the average of sleep latency during the multiple sleep latency test (MSLT) was 14.2min (SD±5.1), only one patient fell asleep in REM during one test, this patient had an anti-GFAP antibody. Two patients did not fall asleep during any test, so their average was 20 min. The anti-NMDA patient had a mean of sleep latency at the limit of a severe diurnal sleepiness with 8.9min.

The average of sleep latency during the multiple sleep latency test in acute patient is 13.2min (SD±6.2) and 17.8min (SD±4) in chronic patients.

During the all-day free recording the second day, the average of sleep was 66.6 (SD±68.2) min, and 5 patients get to REM stage (2 anti-GFAP, 1 anti-NMDA, 1 anti-LGI1, 1 anti-CASPR2).

Additional results:

Sleep Apnea Syndrome diagnostic (SAS):

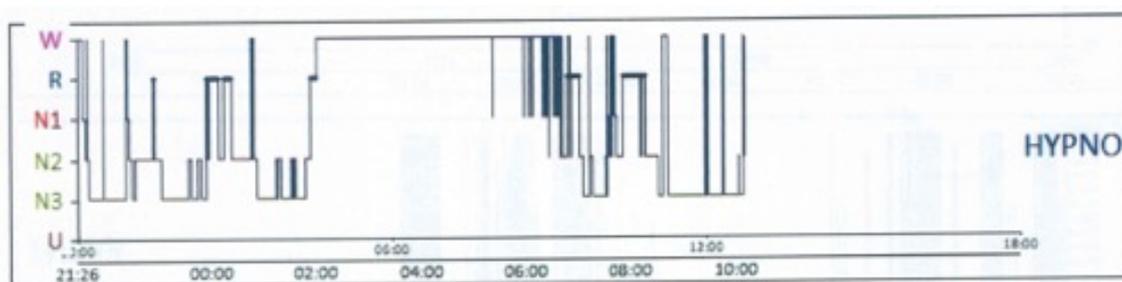
We diagnosed 8 (8/20, 40%) SAS that can be eligible to a treatment and 6 of them benefited to a continuous positive airway pressure (CPAP) (the 2 others refused the treatment at the moment of the examination). This pathology was diagnosed in 3 patients with anti-LGI1 disease (3/5, 60%), 3 patients with an anti-CASPR2 disease (3/3, 100%) and 2 patients with an anti-GAD disease (2/4, 50%). Only one patient with an acute course of the disease was diagnosed with a moderate or severe SAOS (n=1/4, 25%) whereas we have diagnosed 7 moderate or severe SAOS in chronic patient (n=7/16, 44%).

Periodic limb movement disorders:

Polysomnographic criteria to periodic limb movement disorders were found in 5/20 (25%) of the global population. PLMD was seen in the totality of the anti-CASPR2 patients (3/3), in 20% (1/5) of the patients with anti-LGI1 disease and in the patient with a anti-MOG disease.

About the sleep architecture:

During the first night, we constate that half of the population (10, 50%) had a non-respected macroarchitecture. All those patients were patients with anti-neuronal antibodies. During the second night, 9 (50%) had a non-respected macroarchitecture and among them only one patient had an anti-NMO antibody (anti-AQP4). One of our patients with an anti-CASPR2 antibody had an atypic sleep architecture with an important period of wakefulness in the middle of the night and a majority of N3 during the first part of the night (Figure 10). One patient with an anti-LGI1 at the initial stage (8 months between the beginning of symptoms and V-PSG) had a very atypical sleep architecture; indeed, she had a severe insomnia with an important instability of the sleep as we can see in the figure 11, without any other sleep pathology as SAS or RLS who can perturb her sleep architecture. In one patient with anti-CASPR2 antibody, several dissociated wake-up were observed.



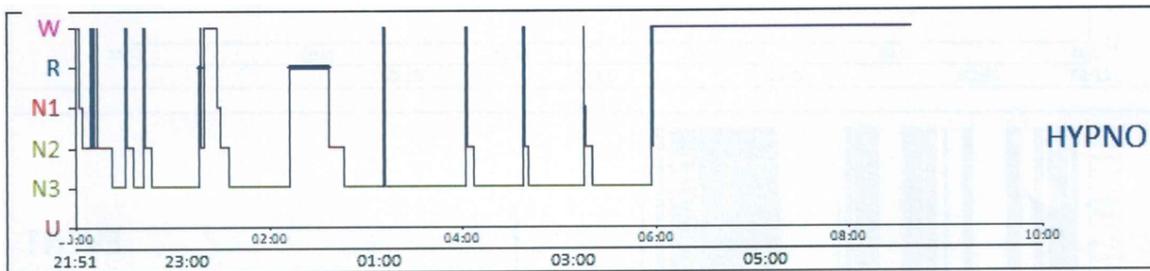


Figure 10: Anomaly in sleep architecture during the first night (up) and the second night(down) from the P5 patient (anti-CASPR2 antibody).

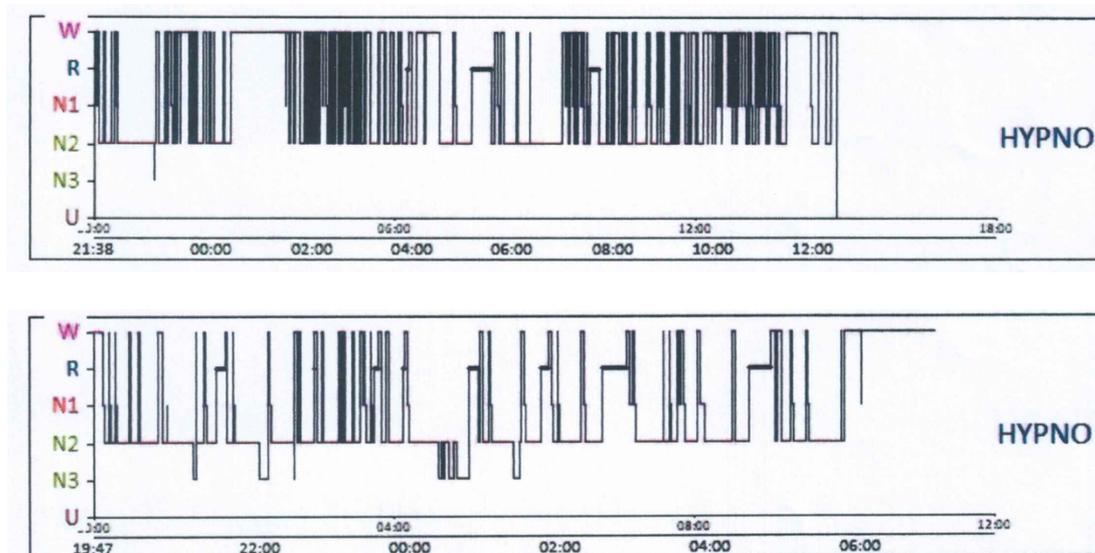


Figure 11 : Anomaly in sleep architecture during the first night (up) and the second night (down) from P16 patient (anti-LGI1 antibody at 8months after beginning of symptoms).

EEG analysis:

Among all the 20 patients and during all recording (the two PSG nights, all-day recording and the four MSLT) we detected paroxysms abnormalities in 10/20 (50%) and we detect 5 seizures in 3/20 (15%) patients. Epilepsy was finally diagnosed in one anti LGI 1 patient based on this recording.

DISCUSSION

Subjective sleep complaints are commonly reported by HD-CNS-D patients (20%) and it could be higher if a specific sleep interview is done (70%) or if a specific self-sleep-questionnaires is supported (90%). However, objective sleep disorders are even more frequent and severe than initially reported by patients. In our cohort, all the patients had objectified sleep abnormalities during the sleep and vigilance evaluation (n=20, 100%). Type and severity of these disorders appear to vary according to the type of antibody and to the disease course. Especially, our results highlight the consistency and severity of sleep disorders observed in patients with anti CASPR2.

In our cohort of HD-CNS-D few patients (n=4, 20%) had sleep complain when we asked them a simple question about their sleep whereas we found sleep abnormalities in all our patients (n=20,100%). Furthermore, we have diagnosed 8 moderate or severe OSAS in our patients (40%), 5 patients with V-PSG criteria for PLMD (25%) and 4 for severe RLS (20%).

Sleep questionnaires seems to be not very helpful in the anti-LGI1 and the anti-GAD patients whereas sleep disorders are frequent in these sub-groups. These questionnaires are often lengthy and tedious, and these sub-groups use to have cognitive impairments so we can imagine that these questionnaires were not fulfilled in an optimal way. The significant sleep damage in the anti-CASPR2 patients could be the reason why these subjective sleep assessments seem to be better informative in that category.

Indeed, patients with the most important disturbances are the anti-CASPR2 patients. The V-PSG recording found a reduced total sleep time with a REM stage deficiency and a decrease of sleep efficiency. A moderate to severe OSAS was diagnosed in all our patients (n=3, 100%), as well as V-PSG criteria for periodic limb movement disorder (n=3, 100%). We recorded several confusional arousals too. We did not observe neither RBD nor REM without atonia. (26)

In the anti-LGI1 patients, we noted a poor sleep quality and a REM and N3 deficiency. Moreover, we observed a sleep fragmentation associated to a high AHI leading to a reduce of sleep efficiency and more than the half of our anti-LGI1 patients had a moderate or severe SAS diagnostic whereas none of them expressed sleep complaint during a general interview. These sleep stages abnormalities are consistent with the previous available literature. (11)(26)

The anti-GAD patients did not notice many complaints in the self-assessment except for a frequent poor quality of sleep, but we recorded a REM stage deficiency, a sleep fragmentation, and a constant high AHI that led us to diagnose moderate to severe SOAS in half of these patients. No literature can be found about sleep exploration in this affection.

A long sleeper profile could be suggested in the patients with an anti-NMDA and anti-GFAP disease, with a borderline mild-severe day sleepiness and an important REM deficiency in the anti-NMDA patient and with a rapid REM latency during the V-PSG and the MSLT with almost the criteria for hypersomnia for the anti-GFAP patients. Our results are consistent with the literature about anti-NMDA patients (12) but, concerning the anti-GFAP patients, it contains only one study with an unclear definition of insomnia (27).

The anti-AQP4 patients had a constant sleep fragmentation without any others sleep disorders. At this time, the cause of these abnormalities is not known. A link with the chronic pain often seen in this category of patient could be proposed. We did not observe secondary narcolepsy as the few literatures available could have reported. (28)(29).

The anti-GABAb patient had a severe reduced total sleep time (4.25h/night) and a REM deficiency was present too, but we did not objective neither a sleep fragmentation nor elevated AHI.

The anti-MOG patient did not describe any sleep complain but we noted a severe restless syndrome on the self-assessment (RLS scale) and the PSG showed an important reduced total sleep time with a N3 and REM deficiency with the polysomnography criteria for a periodic movement disorder with a very high PLMS.

It is the first study with a systematic sleep evaluation during a two nights V-PSG so the comparison to previous studies is not applicable. However, the anti-CASPR2 patients seems to be very affected by sleep disorders as well as anti-LGI1 patients, which is similar to the available literature. (7)(11)

According to the course of the disease, it seems that the total sleep time is reduced in the acute course whereas it seems normal in chronic course. Like the anti-NMDA affection, it can be suggested that sleep disorders evolve during the course of the HD-CNS-D. (12)

Finally, we conducted an innovative study who managed to objectify a sleep pattern specific to the antibody with a systematic damage in anti-CASPR2 patients and a similar difference between acute and chronic course of the HD-CNS-D.

This is the first study to explore the sleep of HD-CNS-D even if no sleep complaints were detected in patients during the clinical interrogatory, indeed, in our knowledge, it is the first sleep-centered objective study of anti-GABAb and anti-GFAP patients. We did a systematic two nights V-PSG recording with a one-day free recording and four multiple sleep latency tests to evaluate the real circadian cycle of the patients and to limit the confounding factors of the hospital environment. These recording was analyzed in blind of the antibody and of the course of the disease. All the patients had a HD-CNS-D confirmed by a labtest who was positive to one of the selected antibodies. The rare frequency of this disease and this condition explain why our population was small, so we must be careful with the results. Because of this small population we did not perform further statistical analysis.

This study suggests that a systematic objective sleep exploration should be performed in patients with HD-CNS-D and specifically in patients with an anti-neuronal disease, indeed thanks to this systematic exploration we have diagnosed OSAS in 40% (n=8) of our population and 25% (n=5) of V-PSG criteria for periodic limbs movements and 20% (n=4) of RLS. Because of the high frequency of epilepsy in this category of patients, we propose to use a 21EEG protocol to perform this examen.

Further studies with systematic V-PSG should be conduct about these pathologies, even if the patients do not have complaint in sleep field. Hence a prospective study with V-PSG carried out again should be interesting to bring to the fore the sleep characteristics evolution in this kind of pathologies.

CONCLUSION

Sleep disorders are common in patients with auto-immune encephalitis. Their characteristics and theses disorders are available to a treatment, so we should screen it in the same way as others neurologic symptoms as epileptic, cognitive or psychiatric symptoms. In our study we observed constant sleep abnormalities during the recording of our patients. Mainly REM state deficiency, RLS, MPS or SAOS were viewed. Different pattern can be seen according to the neuronal network that is involved or the course of the disease.

Annexes:

According to Johns, there was severe sleepiness if the ESS was strictly superior to 10.

The chronotype was defined as “equilibrated” when the score was between 42 and 58 when patients are less than 44 years old and between 53 and 64 if the patients are older than 44 years old; “morningness” if the results were above and “eveningness” if the results were below.

PSQI identified poor quality of sleep in the event of a score greater than 5.

The PICHOT fatigue scale defined an excessive fatigue if the results were greater than 22.

The severity of restless syndrome (RLS) was mild if the score of the RLSS was between 1 to 10, moderate from 11 to 20, severe from 21 to 30 and very severe if IRLSS score was greater than 30 points.

The severity of Insomnia was considered mild if the score of the ISI was between 8-14, moderate between 15-21 and severe if the scale was greater than or equal to 22.

The HAD scale was normal if the result was between 0 and 7; uncertain between 8 and 10 and pathologic when it was greater than 10.

Annex 1: Threshold values used to score the sleep questionnaires

PATIENT (SEX/AGE)	ANTIBODY	DISEASE DURATION (MONTHS)	BMI	SLEEP DISORDERS*	NEUROTROPIC TREATMENT°	INITIALS SYMPTOMS OF THE HD-CNS-D	RADIOLOGIC ABNORMALITIES**	EEG ABNORMALITIES	NEUROPSYCHOLOGIC ASSESSMENT	TREATMENT OF THE HD-CNS-D	DURATION BETWEEN BEGINNING OF THE DISEASE AND TREATMENT	CLINICAL CRITERIA FOR SLEEP DISEASES*°
P1 (F/35)	anti-AQP4	153	30,1	0	0	Optic neuritis, myelopathy	FLAIR HS bulbo-medullar junction, optic and chiasma atrophy, myelitis (C2-C4 and T4-T6)	/	/	CTC IV, immunosuppressor	<36	SAS
P2 (F/48)	anti-AQP4	68	20,4	0	0	Myelopathy	FLAIR HS left-frontal white substance	/	/	CTC IV, PE, celsept and rituximab	NA	0
P3 (F/37)	anti-AQP4	39	28,4	0	0	Myelopathy	FLAIR HS bulbo-medullar and protuberantial, global myelitis	/	/	CTC IV, PE, immunosuppressor	<1	RLS hypersomnia
P4 (M/49)	anti-CASPR2	27	34,7	0	CZ, HX	Insomnia, psychiatric symptoms, epilepsy, cognitive impairment	Hypometabolism associative right posterior cortex	0	Mnesic and dysexecutive impairment	IgIV, immunosuppressor	4	SAS
P5 (F/67)	anti-CASPR2	101	20,3	0	LC	Insomnia, psychiatric symptoms, epilepsy, cognitive impairment	FLAIR HS temporal, hypermetabolism temporal and basal ganglia, prefrontal hypometabolism	slow waves and paroxystic abnormalities in temporal regions	Mnesic and dysexecutive impairment	IgIV	18	RLS, SAS
P6 (M/48)	anti-CASPR2	14	28,4	RLS	LC, VX, ST	sleep disorders, psychiatric symptoms, epilepsy,	0	temporal paroxystic abnormalities	mnesic and dysexecutive impairment	IgIV, CTC IV	13	RLS, SAS

						cognitive impairment						
P7 (M/73)	anti-GABAb	1	23,7	0	LC, ST	sleep complaint, psychiatric symptoms, epilepsy, cognitive impairment	Right fronto-orbital and insulo opercular hypometabolism	Temporal slow waves	mnesic impairment	IgIV, CTC PO	1	RLS, SAS
P8 (F/61)	anti-GAD	25	32	CCD	LTG, MN	Epilepsia, cerebellar syndrom	FLAIR HS temporal, hypometabolism temporal and prefrontal mesial and anterior cingular	Temporal paroxystic abnormalities	0	IgIV, immunosuppressor	8	SAS
P9 (M/67)	anti-GAD	132	24	0	LTG, CT	Psychiatric symptoms, confusious, epilepsy, cognitive impairment	FLAIR HS basal ganglia, temporal, brainstem and frontal	temporal slow waves and paroxystic abnormalities	mnesic and dysexecutive impairment	IgIV	16	SAS
P10 (F/69)	anti-GAD	61	23,4	RLS	EZ, PMP, CZ, LTG	Psychiatric symptoms, confusious, epilepsy, cognitive impairment	Right frontal lobe and bilateral caudate nucleus diencephalic and basal ganglia hypometabolism	temporal and frontal slow waves and paroxystic abnormalities	mnesic and dysexecutive impairment	IgIV	1,5	RLS
P11 (F/36)	anti-GAD	77	34	0	EZ, LC, CBZ, ST	Psychiatric symptoms, confusious, epilepsy, cognitive impairment	FLAIR HS temporal and temporal hypometabolism	Temporal paroxystic abnormalities	dysexecutive impairment	IgIV	26	SAS
P12 (M/28)	anti-GFAP	13	25,7	0	0	psychiatric symptoms, abnormal movements	FLAIR HS gbasal ganglia, leptomeningitis	Diffuse slow waves	/	CTC IV, IgIV	0,5	0
P13 (M/22)	anti-GFAP	15	20,4	0	0	Confusion, epilepsy, cognitive impairment	0	diffuses slow waves	/	0	Not treated	CCD
P14 (F/61)	anti-LGI1	50	26,7	0	LC	psychiatric symptoms (anxiety), confusion, epilepsy, cognitive impairment	Temporal Hypo and hypermetabolism	Slow waves and paroxystics abnormalities	mnésic impairment	IgIV, CTC PO	1	RLS
P15 (F/72)	anti-LGI1	9	28,5	0	LV	insomnia, psychiatric symptoms, abnormal movements	basal ganglia Hypermetabolism and global hypometabolism	0	mnesic and dysexecutive impairment	CTC IV, IgIV	1,5	0
P16 (F/64)	anti-LGI1	8	21,5	0	LC, ST, RPD	Confusion, epilepsy, cognitive impairment	status epilepticus images; temporal and basal ganglion hypermetabolism	slow waves discharge, paroxystic abnormalities and rhythmic discharge in temporal regions	dysexecutive impairment	IgIV, CTC PO	6	SAS
P17 (F/83)	anti-LGI1	24,5	26,2	0	LC, MSR, ST	sleep disorders, psychiatric symptoms, confusion,	FLAIR HS temporal and hypermetabolism temporal and basal ganglion	slow waves, paroxystic abnormalities and	mnesic and dysexecutive impairment	IgIV, CTC IV, immunosuppressor	22	0

						epilepsy, cognitive impairment		rhythmic discharge in temporal regions				
P18 (M/64)	anti-LGI1	8	30,1	0	LV, ST, CBZ	psychiatric symptoms, epilepsy, cognitive impairment	FLAIR HS left frontal; basal ganglion hypermetabolism, prefrontal and orbitofrontal hypometabolism medullar oedeme	slow waves and paroxystic abnormalities in left frontal regions	mnesic and dysexecutive impairments	IgIV , CTC PO	7	SAS
P19 (M/46)	anti-MOG	47	22	0	GBP, CZ, BF	myelopathy	Myelitis (C2-T8)	/	/	CTC IV, PE, immunosuppressor	45	0
P20 (F/22)	anti-NMDA	48	23,4	0	LC	psychiatric symptoms (psychosis, hypomania, anxiety), confusion, epilepsy, cognitive impairment	Temporal, occipital and associative posterior aera hypometabolism	slow waves and paroxystic abnormalities in temporal regions	mnesic and dysexecutive impairment	CTC IV, IgIV, immunosuppressor	1	0

Annexe 2 : Patient's characteristics:

°Considered as neurotropic treatment: antiseizure, benzodiazepine, oral or intra veinous corticoids, antidepressor, anti-histamine, melatonin, neuroleptics, morphine, baclofen, Agonist dopaminergic.

*already diagnosed Sleep disorders before humoral disimmunity of CNS

** brain MRI, medullar MRI or brain PET-TDM

*° Clinical criteria for sleep disease reviewed during the specific sleep interview

PITTSBURG, Pittsburg sleep quality index; HORNE & OSTBERG, Horne and Ostberg score; PICHOT, Pichot Fatigue Scale; EPWORTH, Epworth sleepiness scale; IRLS SCALE, International restless syndrome scale; HAD A and D, Hospital Anxiety and Depression Scale; ISI, Insomnia severity Scale.

Abbreviations: CTC: corticoids; PO: per os; IV: intraveinuous; IgIV: immunoglobulin IV; SA: sleep apnea syndrome; BMI: body mass index, ST: steroids; LV: levetiracetam; LTG: lamotrigine; CZ: carbamazepine; CZ: clonazepam; LC: lacosamide; ZS: zonisamide; PX: paroxetine; HX: hydroxyzine; VX: venlafaxine; GBP: gabapentin; BF: ; MSR: mianserin; CBZ:clobazan ; EZ: acetate of eslicarbazepine, RPD: Risperidon; PMP: pramipexol; MN: melatonin; BF: baclofen; na: not available.

PATIENT (SEX/AGE)	ANTIBODY	PITTSBURG:	HORNE ET OSTBERG:	PICHOT:	EPWORTH:	ISI:	IRLS SCALE:	HADS ANXIETY	HADS DEPRESSION
P1 (F/35)	anti-AQP4	2	50	14	9	9	17	10	8
P2 (F/48)	anti-AQP4	7	74	6	0	2	22	3	1
P3 (F/37)	anti-AQP4	8	49	23	18	22	15	12	12

P4 (M/49)	anti-CASPR2	8	68	24	10	12	6	8	4
P5 (F/67)	anti-CASPR2	7	44	23	4	12	20	13	9
P6 (M/48)	anti-CASPR2	12	49	16	4	25	26	17	15
P7 (M/73)	anti-GABAb	3	66	17	3	9	17	7	3
P8 (F/61)	anti-GAD	6	60	4	5	11	0	5	0
P9 (M/67)	anti-GAD	3	64	12	7	9	1	9	4
P10 (F/69)	anti-GAD	0	NA	0	2	0	7	6	5
P11 (F/36)	anti-GAD	8	49	16	8	13	14	13	8
P12 (M/28)	anti-GFAP	3	59	7	4	8	7	2	3
P13 (M/22)	anti-GFAP	24	38	6	2	15	0	7	11
P14 (F/61)	anti-LGI1	3	57	6	6	2	17	4	2
P15 (F/72)	anti-LGI1	5	71	0	0	2	0	3	3
P16 (F/64)	anti-LGI1	6	48	16	4	6	9	4	5
P17 (F/83)	anti-LGI1	0	50	3	3	2	21	3	6
P18 (M/64)	anti-LGI1	10	61	23	23	7	3	16	8
P19 (M/46)	anti-MOG	10	48	17	2	9	21	6	4
P20 (F/22)	anti-NMDA	2	61	4	6	5	0	2	2

Annexe 3: Results of sleep self-questionnaires of each patient.

Abbreviations: *PITTSBURG*, Pittsburg sleep quality index; *HORNE & OSTBERG*, Horne and Ostberg score; *PICHOT*, Pichot Fatigue Scale; *EPWORTH*, Epworth sleepiness scale; *IRLS SCALE*, International restless syndrome scale; *HAD A and D*, Hospital Anxiety and Depression Scale; *ISI*, Insomnia severity. *NA*:No available data.

PATIENT (SEX/AGE)	ANTI BODY	DISEASE EVOLUTION (MONTH)	SLEEP COMPLAINT*	CLINICAL CRITERIA FOR SLEEP DISEASES°	PATHOLOGICAL RESULTS OF SLEEP SELF-QUESTIONNAIRES*°	OBJECTIVES SLEEP ABNORMALITIES**	EEG ABNORMALITIES
P1 (F/35)	anti-AQP4	153	Fatigue	OSAS	mild insomnia, moderate RLS	sleep fragmentation, N3 deficiency	Paroxystic element (sometimes rythmic)
P2 (F/48)	anti-AQP4	68	Fatigue	0	poor quality of sleep, severe RLS	reduced TST, sleep fragmentation	paroxystic element
P3 (F/37)	anti-AQP4	39	Fatigue	RLS, hypersomnia	poor quality of sleep, excessive fatigue and somnolence, severe insomnia, moderate RLS	sleep fragmentation	0
P4 (M/49)	anti-CASP R2	27	0	OSAS	poor quality of sleep, excessive fatigue and limit excessive somnolence, mild insomnia, moderate RLS	reduced TST, N3 and REM deficiency, sleep fragmentation, severe SAOS, PLMD	0
P5 (F/67)	anti-CASP R2	101	0	RLS, OSAS	poor quality of sleep, excessive fatigue, mild insomnia, moderate RLS	REM deficiency, Severe SAOS, PLMD, dissociated wake	paroxystic element and 2 seizures
P6 (M/48)	anti-CASP R2	14	Insomnia	RLS, OSAS	poor quality of sleep, severe insomnia, severe RLS	Reduced TST, REM deficiency, sleep fragmentation, moderate SAOS, PLMD	0
P7 (M/73)	anti-GABA b	1	0	RLS, OSAS	mild insomnia, moderate RLS	TST reduced, REM deficiency	Theta rythmic activity
P8 (F/61)	anti-GAD	25	0	OSAS	poor quality of sleep, mild insomnia	Reduced TST, sleep fragmentation, severe SAOS	paroxystic element
P9 (M/67)	anti-GAD	132	0	OSAS	mild insomnia, mild RLS	REM deficiency, sleep fragmentation, severe SAOS	0
P10 (F/69)	anti-GAD	61	0	OSAS	mild RLS	Bad sleep stage differenciacion, REM deficiency, hypoxemia	paroxystic element
P11 (F/36)	anti-GAD	77	0	OSAS	poor quality of sleep, mild insomnia, moderate RLS	REM deficiency, sleep fragmentation	1 seizure
P12 (M/28)	anti-GFAP	13	0	0	mild insomnia, mild RLS	Rapid REM latency	0
P13 (M/22)	anti-GFAP	15	0	CCD	poor sleep quality, moderate insomnia	limit-hypersomnia, REM deficiency, rapid REM latency	0
P14 (F/61)	anti-LGI1	50	0	RLS	moderate RLS	N3 and REM deficiency, bad sleep stage differenciacion, sleep fragmentation, severe SAOS	2 seizures
P15 (F/72)	anti-LGI1	9	0	0	0	sleep fragmentation, moderate SAOS	0
P16 (F/64)	anti-LGI1	8	0	OSAS	mild RLS	N3 and REM deficiency, sleep instability	0
P17 (F/83)	anti-LGI1	24.5	0	0	poor sleep quality, severe RLS	N3 and REM deficiency, sleep fragmentation, severe SAOS, PLMD	severales seizures
P18 (M/64)	anti-LGI1	8	0	OSAS	poor quality of sleep, excessive fatigue and somnolence, mild RLS	Reduced TST, REM deficiency	0
P19 (M/46)	anti-MOG	47	0	NA	poor sleep quality, mild insomnia, severe RLS	Reduced TST, N3 and REM deficiency, PLMD	paroxystic element

P20 (F/22)	anti-NMDA	48	0	0	0	REM deficiency, Limit excessive somnolence on MLST test	paroxysmic element
-------------------	-----------	----	---	---	---	---	--------------------

Annex 4: Resume of the subjective and objective sleep assessment.

* Definite with a single simple question: "Do you complain about your sleep?"

°definite during a specific sleep interview.

*° definite on the sleep self-questionnaires: the EPWORTH sleepiness scale (ESS), the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), the Pichot Fatigue Scale, the International Restless Legs Severity Scale (IRLSS); the Insomnia Severity Index (ISI).

**Definite on 2 nights V-PSG recording with one day free times recording and 4 MSLT.

Abbreviations: OSAS, Obstructive sleep apnea syndrome; RLS: Restless syndrome; CCD: circadian cycle disorders; TST: total sleep time; REM: Rapid eye movement; PLMD: periodic limb movement disorders; MSLT: Multiple sleep latency test.

	ANTI-LGI1	ANTI-CASPR2	ANTI-GAD	ANTI-NMDA	ANTI-GABAB	ANTI-GFAP	ANTI-AQP4	ANTI-MOG
PITTSBURG	4.8 (3.7)	9 (2.6)	4.25 (3.5)	2 (/)	3 (/)	13.5 (14.8)	5.66 (3.2)	10 (/)
HORNE & OSTBERG	57.4 (9.2)	53.7 (12.7)	57.7 (7.8)	61 (/)	66 (/)	48.5 (14.5)	57.7 (14.1)	48 (/)
PICHOT	9.6 (9.6)	21 (4.3)	8 (7.3)	4 (/)	17 (/)	6.5 (0.7)	14.33 (8.5)	17 (/)
EPWORTH	7.2 (9.1)	6 (3.5)	5.5 (2.6)	6 (/)	3 (/)	3 (1.4)	9 (9)	2 (/)
IRLS SCALE	10 (8.9)	17.3 (10.3)	5.5 (6.4)	0 (/)	17 (/)	3.5 (4.9)	18 (3.6)	21 (/)
HADS A	6 (5.6)	12.7 (4.5)	8.2 (3.6)	2 (/)	7 (/)	4.5 (3.5)	8.3 (4.7)	6 (/)
HADS D	4.8 (2.4)	9.3 (5.5)	4.25 (3.3)	2 (/)	3 (/)	7 (5.6)	7 (5.6)	4 (/)
ISI	3.8 (2.5)	16.33 (7.5)	8.25 (5.7)	5 (/)	9 (/)	11.5 (4.9)	11 (10.1)	9 (/)

Annex 5: Results of self-assessment according to the antibody, mean (SD)

Abbreviations: PITTSBURG, Pittsburg sleep quality index; HORNE & OSTBERG, Horne and Ostberg score; PICHOT, Pichot Fatigue Scale; EPWORTH, Epworth sleepiness scale; IRLS SCALE, International restless syndrome scale; HAD A and D, Hospital Anxiety and Depression Scale; ISI, Insomnia severity Scale.

	ACUTE	CHRONIC
PITTSBURG	6 (2.9)	6.4 (5.9)
HORNE & OSTBERG	61.5 (9.9)	54.7 (9.7)
PICHOT	14 (9.8)	11.3 (7.8)
EPWORTH	7.5 (10.5)	5.6 (4.3)
IRLS SCALE	7.2 (7.5)	12.1 (9)
HADS ANXIETY	7.5 (5.9)	7.5 (4.5)
HADS DEPRESSION	4.7 (2.4)	5.9 (4.3)
ISI	6 (2.9)	9.7 (7)

Annex 6 : Results of self-assessment according to the phase of the disease, mean (SD).

Abbreviations: PITTSBURG, Pittsburg sleep quality index; HORNE & OSTBERG, Horne and Ostberg score; PICHOT, Pichot Fatigue Scale; EPWORTH, Epworth sleepiness scale; IRLS SCALE, International restless syndrome scale; HAD A and D, Hospital Anxiety and Depression Scale; ISI, Insomnia severity Scale

First night according to the antibody:

AB	TST	N1	N2	N3	REM	LATN 1	LATR EM	EFF	CYCL E	MA	PLMS	AHI	DESA T
AQP4	410 (73)	12 (9)	201 (54)	102 (39)	89 (6)	27 (19)	92.5 (21)	80 (8)	3 (0)	21	1 (1)	7 (4.6)	2 (1)
CASP R2	375 (83)	22 (11)	192 (62)	120 (113)	38 (25)	4 (2)	197 (177)	69 (7)	2 (2)	28 (27)	37 (21)	40 (28)	31 (36)
GABA B	205 (/)	13 (/)	84 (/)	74 (/)	19 (/)	100 (/)	330 (/)	39 (/)	3 (/)	10 (/)	2 (/)	5 (/)	9 (/)
GAD	439 (48)	26 (12)	220 (61)	127 (64)	63 (45)	11 (10)	110 (/)	84 (10)	2.75 (1.9)	24 (10)	3.2 (3.2)	28 (14)	19 (14)
GFAP	471 (147)	15 (2)	247 (67)	109 (28)	97 (54)	25 (28)	40 (36)	88 (5)	4.5 (2,12)	11 (2)	1 (0)	4 (0)	2 (0)
LGII	426 (95)	49 (34)	268 (108)	67 (49)	37 (35)	11 (9)	212 (113)	70 (13)	2.8 (1,48)	26 (14)	7 (15)	35 (28)	38,0
MOG	311 (/)	16 (/)	195 (/)	68 (/)	31 (/)	33 (/)	121 (/)	61 (/)	3 (/)	12 (/)	29 (/)	2 (/)	2 (/)
NMDA	465 (/)	20 (/)	303 (/)	71 (/)	69 (/)	18 (/)	231 (/)	80 (/)	5 (/)	10 (/)	0 (/)	1 (/)	3 (/)

Annex 7: Mean of sleep data from the first night according to the antibody, in minutes. mean (SD)

AB: antibodies, TST: Total sleep time, in minutes; N1/N2/N3: total time in N1/N2/N3 stage, in minutes; REM: total time in REM, in minutes; LatN1: Time to get N1 stage, in minutes; LatREM: Time to get REM stage, in minutes; Eff: sleep efficiency, in percent; Cycle: number of cycle per night, mA: microarousals index per hour; PLMS: limb movement index, per hour; AHI: Apnea-Hyponea index, per hour; desat: desaturation index, per hour.

Second night according to the antibody:

AB	TST	N1	N2	N3	REM	LATN1	LATREM	EFF	CYCLE	MA	PLMS	AHI	DESAT
AQP4	372 (64)	14 (7)	174 (10)	105 (48)	77 (21)	30 (12)	194 (168)	76 (16)	2.67 (1.52)	17 (1)	2 (2)	9 (6)	3 (3)
CASPR2	328 (30)	11 (5)	121 (88)	166 (89)	26 (2)	5 (3)	84 (7)	74 (16)	2.67 (0.58)	14 (11)	29 (21)	29 (16)	11 (3)
GABAB	305 (/)	14 (/)	87 (/)	106 (/)	55 (/)	31 (/)	173 (/)	55 (/)	4 (/)	7 (/)	2 (/)	5 (/)	3 (/)
GAD	327 (12)	17 (6)	168 (85)	100 (8)	37 (16)	21 (16)	209 (128)	73 (21)	2 (0.8)	19 (12)	1 (1)	26 (18)	17 (13)
GFAP	410 (4)	14 (2)	175 (19)	138 (4)	82 (8)	9 (4)	86 (47)	79 (14)	4 (1.41)	12 (4)	1 (1)	5 (3)	3 (2)
LGI1	361 (154)	35 (31)	216 (144)	68 (34)	42 (35)	10 (35)	146 (74)	67 (17)	3.2 (1.92)	22 (14)	19 (20)	30 (23)	26 (36)
MOG	355 (/)	8 (/)	228 (/)	70 (/°)	48 (/)	29 (/)	129 (/)	75 (/)	5 (/)	12 (/)	23 (/)	0 (/)	2 (/)
NMDA	434 (/)	12 (/)	221 (/)	141 (/)	59 (/)	22 (/)	130 (/)	80 (/)	4 (/)	11 (/)	0 (/)	2 (/)	2 (/)

Annex 8: Mean of sleep data from the second night according to the antibody, in minutes. mean (SD)

AB: Antibodies; TST: Total sleep time, in minutes; N1/N2/N3: total time in N1/N2/N3 stage, in minutes; REM: total time in REM, in minutes; LatN1: Time to get N1 stage, in minutes; LatREM: Time to get REM stage, in minutes; Eff: sleep efficiency, in percent; Cycle: number of cycle per night, mA: microarousals index per hour; PLMS: limb movement index, per hour; AHI: Apnea-Hyponea index, per hour; desat: desaturation index, per hour.

First night according to the course of the disease:

PHASE	TST	N1	N2	N3	REM	LATN1	LATREM	EFF	CYCLE	MA	PLMS	AHI	DESAT
ACUTE (N=4)	357 (14)	27 (2)	208 (14)	74 (5)	38 (40)	31 (47)	246 (131)	65 (22)	3 (1.6)	15 (6)	9 (17)	14 (12)	15 (6)
CHRONIC (N=16)	421 (75)	27 (2)	228 (59)	103 (5)	61 (37)	17 (15)	136 (95)	77 (11)	3 (1.5)	23 (1)	10 (17)	24 (25)	18 (28)

Annex 9: Average sleep data during the first night according to the course of the disease. Minutes (SD)

Acute phase is defined by a cut off between the beginning of the symptoms and the V-PSG <12months.

Chronic phase is defined by a cut off between the beginning of the symptoms and the V-PSG >12months.

TST: Total sleep time, in minutes; N1/N2/N3: total time in N1/N2/N3 stage, in minutes; REM: total time in REM, in minutes; LatN1: Time to get N1 stage, in minutes; LatREM: Time to get REM stage, in minutes; Eff: sleep efficiency, in percent; Cycle: number of cycle per night, mA: microarousals index per hour; PLMS: limb movement index, per hour; AHI: Apnea-Hyponea index, per hour; desat: desaturation index, per hour, MA: microarousal index, per hour.

Second night according to the course of the disease:

PHASE	TST	N1	N2	N3	REM	LATN1	LATREM	EFF	CYCLE	MA	MOV	AHI	DESAT
ACUTE (N=4)	325 (171)	14 (9)	162 (167)	83 (3)	54 (36)	14 (12)	118 (38)	64 (2)	3.7 (2,1)	12 (4)	17 (24)	11 (7)	10 (5)
CHRONIC (N=16)	364 (59)	20 (19)	180 (66)	113 (5)	49 (25)	18 (13)	158 (104)	74 (1)	2.8 (1.2)	18 (1)	9 (14)	21 (1)	14 (22)

Annex 10: Average sleep data during the second night according to the course of the disease. Minutes (SD)

Acute phase is defined by a cut off between the beginning of the symptoms and the V-PSG <12months.

Chronic phase is defined by a cut off between the beginning of the symptoms and the V-PSG >12months.

TST: Total sleep time, in minutes; N1/N2/N3: total time in N1/N2/N3 stage, in minutes; REM: total time in REM, in minutes; LatN1: Time to get N1 stage, in minutes; LatREM: Time to get REM stage, in minutes; Eff: sleep efficiency, in percent; Cycle: number of cycle per night, mA: microarousals index per hour; PLMS: limb movement index, per hour; AHI: Apnea-Hyponea index, per hour; desat: desaturation index, per hour.

Mean results of the second night according to the course of the disease can be seen in the

	TST	N1	N2	N3	REM	LATN1	LATREM	EFF	CYCLE	MA	PLMS	AHI	OA	CA	HYPOP	DESAT
Min	205.0	5.0	84.0	0.0	0.00	2.000	14.00	38.80	0.00	6.80	0.000	1.00	0.000	0.000	0.900	0.700
1st Qu	339.5	13.0	176.8	69.5	24.75	5.375	81.75	67.28	2.75	11.38	0.000	5.30	0.000	0.000	4.075	2.975
Median	440.0	19.5	217.5	83.5	63.00	9.750	115.00	75.80	3.00	18.10	1.000	14.65	1.650	0.050	10.700	8.850
Mean (SD)	408.2 (91.65)	26.8 (22.10)	223.8 (78.86)	97.3 (57.68)	56.65 (37.75)	19.95 (23.44)	159.32 (114.56)	74.75 (14.11)	3.10 (1.48)	21.45 (13.56)	9.735 (16.75)	22.27 (23)	5.730 (11.13)	2.83 (10.71)	14.465 (12.95)	17.130 (25)
3rd Qu	466.0	Qu.:32.5	269.0	121.5	84.75	27.500	223.75	85.30	4.00	30.12	8.550	29.52	5.425	0.525	22.050	16.025
Max	575.0	95.0	416.0	247.0	136.00	100.500	401.50	92.10	6.00	58.90	54.700	76.80	48.20	48.2	40.4	96.50
	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA's :1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Annex 11: Global data sleep recorded during the first night.

TST: Total sleep time, in minutes; N1/N2/N3: total time in N1/N2/N3 stage, in minutes; REM: total time in REM, in minutes; LatN1: Time to get N1 stage, in minutes; LatREM: Time to get REM stage, in minutes; Eff: sleep efficiency, in percent; Cycle: number of cycle per night, mAs: microarousals index per hour; PLMS: limb movement index, per hour; AHI: Apnea-Hypopnea index, per hour; OA: obstructive apnea index, per hour; CA: central apnea index, per hour; Hypopn: Hypopnea index, per hour; desat: desaturation index, per hour.

Min: minimum, 1st Qu: first quartile; mean(SD): mean (standard deviation), 3rd Qu: 3rd Quartile, Max: Maximum.

NA: number of patient not included because of lack of the sleep stage.

	TST	N1	N2	N3	REM	LATN1	LATREM	EFF	CYCLE	MA	PLMS	AHI	OA	CA	HYPOP	DESAT
Mini	111.0	5.0	19.0	32.0	5.00	2.50	52.50	38.20	1.00	4.00	0.000	0.50	0.00	0.000	0.500	0.200
1st Qu	326.0	10.0	130.2	76.5	27.50	6.95	90.25	64.60	2.00	10.22	1.175	6.55	0.00	0.000	4.925	3.475
Median	356.5	14.0	178.5	105.5	51.00	12.75	110.00	75.65	3.00	15.00	1.800	10.30	0.95	0.250	8.350	6.450
Mean (SD)	356.4 (87.18)	19.1 (17.51)	176.2 (89.01)	107.3 (50.26)	49.85	17.11 (12.35)	150.32 (95.15)	72.19 (15.26)	3.05 (1.39)	16.66 (9.94)	10.910 (16.11)	19.20 (18.09)	4.17 (8.70)	1.595 (5.16)	14.140 (13.56)	12.995 (19.65)
3rd Qu	409.2	19.0	222.8	136.5	66.25	23.00	169.00	81.35	4.00	19.35	17.200	37.92	3.50	1.000	19.075	12.850
Max:	526.0	80.0	402.0	260.0	95.00	43.50	388.00	92.30	6.00	46.60	51.500	60.10	33.70	23.400	43.400	89.700

Annex 12: Sleep data recorded during the second night

TST: Total sleep time, in minutes; N1/N2/N3: total time in N1/N2/N3 stage, in minutes; REM: total time in REM, in minutes; LatN1: Time to get N1 stage, in minutes; LatREM: Time to get REM stage, in minutes; Eff: sleep efficiency, in percent; Cycle: number of cycle per night, microarousals: microarousals index per hour; PLMS: limb movement index, per hour; AHI: Apnea-Hypopnea index, per hour; OA: obstructive apnea index, per hour; CA: central apnea index, per hour; Hypopn: Hypopnea index, per hour; desat: desaturation index, per hour.

REFERENCES DE L'ARTICLE:

1. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis: Autoimmune Encephalitis. *Ann Neurol*. janv 2018;83(1):166-77.
2. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*. avr 2016;15(4):391-404.
3. Zekeridou A, Rossetti AO, Hottinger AF, Du Pasquier RA. [Anti-neuronal antibodies: a rapidly developing field]. *Rev Med Suisse*. 1 mai 2013;9(384):909-14.
4. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiological Reviews*. avr 2017;97(2):839-87.
5. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. Ropper AH, éditeur. *N Engl J Med*. mars 2018;378(9):840-51.
6. Eric Murillo-Rodriguez, Oscar Arias-Carrion, Abraham Zavala-Garcia, Andrea Sarro-Ramirez, Salvador Huitron-Resendiz. Basic Sleep Mechanisms: An Integrative Review. *CNSAMC*. 24 avr 2012;12(1):38-54.
7. Blattner MS, de Bruin GS, Bucelli RC, Day GS. Sleep disturbances are common in patients with autoimmune encephalitis. *J Neurol*. avr 2019;266(4):1007-15.
8. Joubert B, Saint-Martin M, Noraz N, Picard G, Rogemond V, Ducray F, et al. Characterization of a Subtype of Autoimmune Encephalitis With Anti-Contactin-Associated Protein-like 2 Antibodies in the Cerebrospinal Fluid, Prominent Limbic Symptoms, and Seizures. *JAMA Neurol*. 1 sept 2016;73(9):1115.
9. Kunchok A, Zekeridou A, McKeon A. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Current Opinion in Neurology*. juin 2019;32(3):452-8.
10. Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. *Ann N Y Acad Sci*. févr 2016;1366(1):20-39.
11. Muñoz-Lopetegi A, Graus F, Dalmau J, Santamaria J. Sleep disorders in autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*. déc 2020;19(12):1010-22.
12. Ariño H, Muñoz-Lopetegi A, Martinez-Hernandez E, Armangue T, Rosa-Justicia M, Escudero D, et al. Sleep disorders in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*. 11 août 2020;95(6):e671-84.
13. Centre de référence national pour les syndromes neurologiques paranéoplasiques, hôpital neurologique 59, boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex, France.
14. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1 nov 1991;14(6):540-5.
15. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976;4(2):97-110.

16. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*. mai 1989;28(2):193-213.
17. Pichot P, Brun JP. [Brief self-evaluation questionnaire for depressive, asthenic and anxious dimensions]. *Ann Med Psychol (Paris)*. juin 1984;142(6):862-5.
18. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Medicine*. mars 2003;4(2):121-32.
19. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: Psychometric Indicators to Detect Insomnia Cases and Evaluate Treatment Response. *Sleep*. mai 2011;34(5):601-8.
20. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*. 1 août 2003;1:29.
21. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: Failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res*. mars 2000;9(1):5-11.
22. Carskadon MA. Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): A Standard Measure of Sleepiness. *Sleep*. déc 1986;9(4):519-24.
23. Troubles du sommeil de l'enfant et de l'adulte issue du Collège des enseignants de Neurologie, 6ème édition. In.
24. Boulos MI, Jairam T, Kendzerska T, Im J, Mekhael A, Murray BJ. Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. juin 2019;7(6):533-43.
25. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*. nov 2014;146(5):1387-94.
26. Blattner MS, Day GS. Sleep Disturbances in Patients with Autoimmune Encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. juill 2020;20(7):28.
27. Fang B, McKeon A, Hinson SR, Kryzer TJ, Pittock SJ, Aksamit AJ, et al. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Novel Meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol*. 1 nov 2016;73(11):1297.
28. Kallollimath P, Gujjar A, Patil M. Symptomatic Narcolepsy as a Presenting Feature of Neuromyelitis Optica. *Ann Indian Acad Neurol*. 2018;21(2):156-8.
29. Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, Yaguchi H, Yabe I, Nishizawa M, et al. Symptomatic Narcolepsy in Patients With Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis: New Neurochemical and Immunological Implications. *Arch Neurol [Internet]*. 1 déc 2009 [cité 22 mai 2021];66(12). Disponible sur: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurol.2009.264>

VI. DISCUSSION

A. Principaux résultats de l'études :

Alors qu'une plainte clinique était retrouvée uniquement chez 20% des patients de notre population atteint de dysimmunité humorale du système nerveux centrale, notre étude a mis en évidence des anomalies dans le sommeil de la totalité de ces patients avec un diagnostic posé de SAOS modéré à sévère chez 40% d'entre eux (n=8), des critères de mouvements périodiques des membres chez 25% d'entre eux (n=5) et un diagnostic de syndrome des jambes sans repos chez 20% d'entre eux (n=4). De plus, nos résultats tendent vers la description d'un pattern veille-sommeil spécifique à l'anticorps mis en jeu dans cette catégorie de patient avec notamment une atteinte constante et sévère chez les patients à anti-CASPR2.

D'autre part, il semble que certains patients atteint de ce type d'affection ne perçoivent pas ou peu les troubles du sommeil dont ils sont touchés. Nous ne retrouvons en effet que peu d'altération des auto-questionnaires chez les patients atteints d'encéphalite à anticorps anti-LGI1 et anti-GAD alors qu'ils présentent de fréquentes anomalies de leur sommeil. Ces sous-groupes de patients sont souvent associés à des troubles cognitifs et la longueur des auto-questionnaires proposés peut impacter leur bon remplissage. Chez les patients atteint d'encéphalite à anti CASPR2 la sévérité des troubles du sommeil pourrait expliquer la meilleure concordance de ces troubles aux résultats très pathologiques des auto-questionnaires.

En effet, le phénotype relié à l'anticorps anti-CASPR2 semble être le plus pourvoyeur de troubles du sommeil. Nous avons mis en évidence une réduction du temps total de sommeil avec une moyenne globale chez l'ensemble de ces patients à 5,8h/nuite associée à une carence en stade REM (9%). De plus, nous avons visualisé une importante fragmentation du sommeil et un syndrome d'apnée obstructive du sommeil considéré comme modéré à sévère chez la totalité d'entre eux (n=3, 100%). Durant les deux enregistrements V-PSG nous avons pu constater des réveils dissociés multiples chez une de ces patientes ainsi que des critères polysomnographiques de mouvements périodiques des membres chez l'ensemble de ce sous-groupe. Ces résultats sont concordants avec la littérature concernant ces patients (44), en revanche nous n'avons pas mis en évidence de perte d'atonie en REM ni de trouble du comportement en sommeil paradoxale.

Chez les patients atteint d'une pathologie reliée à l'anticorps anti-LGI1, un SAOS modéré à sévère a été diagnostiqué chez 60% d'entre eux. De plus, ce sous-groupe de patient présentait une carence en REM (9%) et en stade N3 (67,5min/nuite) ainsi qu'une importante fragmentation du sommeil. Ces résultats corroborent de précédentes études et notamment celle de Munoz et Al. en 2020. (45) Nous n'avons cependant pas ou peu mis en évidence d'insomnie et aucun trouble du comportement en sommeil paradoxal.

Les enregistrements polysomnographiques des patients atteints d'une pathologie à anti-GAD ont retrouvé une carence en REM et une fragmentation du sommeil associé à un index d'apnée hypopnée élevé ce qui a mené à diagnostiquer un syndrome d'apnée du sommeil modéré à sévère chez la moitié d'entre eux (n=2 ; 50%). Aucune donnée de la littérature n'est disponible à ce jour concernant une exploration objective du sommeil dans cette catégorie de patients.

Un profil de long dormeur a été visualisé chez notre patiente ayant présenté une encéphalite à anti-NMDA et nos patients atteint d'une dysimmunité humorale du SNC à anti-GFAP. Chez la patiente atteinte d'une EAI à anti-NMDA une carence en stade REM a également été visualisé alors qu'une latence rapide d'endormissement en REM a été visualisé chez nos deux patients

atteint de pathologies à anti-GFAP. Un d'entre eux avait presque les critères polysomnographiques ainsi qu'une évaluation clinique en faveur d'une hypersomnie alors que dans la littérature un unique article mentionne un trouble du sommeil dans le cadre de ces pathologies et il s'agit d'une insomnie initiale(41).

L'évaluation par les auto-questionnaires de notre patient atteint d'une encéphalite à anti-GABA_B n'a retrouvé qu'une insomnie considérée comme légère sur le score de sévérité de l'insomnie alors que nous avons objectivé une réduction du temps total de sommeil très importante avec un moyenne à 4,25h/nuite, sur les TILES nous n'avons par contre pas objectivé de somnolence diurne excessive ce qui est cohérent avec les réponses données au score d'EPWORTH ; les causes de cette réduction sévère du TST ne sont pas claires, en effet, ce patient ne présentait ni une fragmentation importante du sommeil ni de troubles ventilatoires. Ces éléments évocateurs d'une insomnie sans fatigue, vont dans le sens de la phase hypomaniaque qui avait été suspecté lors de son évaluation clinique à l'entrée en hospitalisation.

Les patients avec une affection associée à un anticorps anti-AQP4 avait des plaintes modérées sur leur auto-questionnaires du sommeil ; sur l'enregistrement V-PSG nous avons uniquement constaté une fragmentation du sommeil associé à un IAH légèrement augmenté. Ces anomalies ne semblent donc pas être expliquées par un trouble respiratoire nocturne ou des mouvements périodiques des membres, l'origine de ceux-ci n'est donc, à l'heure actuelle, pas identifiée. Une hypothèse de micro éveil sur les douleurs chroniques pourrait être explorée chez ce type de patient qui présente souvent des douleurs en lien avec leur atteintes neurologiques(46). Aucune narcolepsie secondaire n'a été objectivé à la différence de l'étude de l'équipe de Kanbayashi et al. datant de 2009. (42)

L'évaluation d'un patient atteint d'une pathologie liée à un anticorps anti-MOG a retrouvé une discordance franche entre la perception de son sommeil par le patient lui-même et son évaluation objective, en effet ce patient ne relatait qu'une qualité de sommeil considérée comme pauvre ainsi qu'un SJSR sévère, pas d'insomnie sévère ni de fatigue excessive alors qu'il a été constaté une réduction du temps totale de sommeil importante (5,5h/nuite) ainsi que des arguments polysomnographiques en faveur d'un syndrome des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil.

Il semble également y avoir un pattern des troubles du sommeil évolutif au cours de ces affections. En effet nous avons constaté un temps total de sommeil inférieur chez les patients considérés en phase aigüe de leur maladie par rapport aux autres alors que la carence en REM semblait plutôt stable dans le temps. Une évolution du sommeil de ce type de patients est donc à envisager sur le même modèle que les patients atteints de pathologie associées à un anticorps anti-NMDA comme l'évoquait l'étude de Arino et al.(43)

Sur l'ensemble de notre cohorte, nous avons diagnostiqué chez 40% de nos patients (n=8) un SAOS modéré à sévère éligible à un traitement par PPC, 25% de patients répondant aux critères polysomnographique de mouvements périodiques des membres au cours du sommeil (n=5) ainsi que 20% de patients atteints de syndrome des jambes sans repos (n=4).

Le montage en 21 électrodes EEG réalisé durant cet examen a mis en évidence de nombreuses anomalies paroxystiques (10, 50% des patients) mais ces éléments n'ont pas tous été considérés comme pathologiques. En effet nous pouvons retrouver chez 3,4% de la population générale non épileptiques des patterns épileptiformes bénins(47), mais le pourcentage de patient non épileptiques chez qui nous avons retrouvé ce type de pattern était plus élevée que celui antérieurement décrit (3/6, 50%), les 3 patients sans maladie épileptique chez qui nous avons

rencontré ce type de pattern étaient tous des patients atteints d'une pathologie du spectre des NMO (2 patients avec un anti-AQP4 et 1 avec un anti-MOG).

B. Forces et limites de notre étude

Notre étude est la première étude à proposer de manière systématique une exploration objective du sommeil chez les patients atteints de dysimmunité humorale du système nerveux central, la comparaison avec des études précédentes est donc difficile. De plus, à notre connaissance il s'agit de la première étude à explorer en vidéo-polysomnographie des patients atteints de pathologie dysimmunitaire à anti-GFAP et anti-GABA_B.

Nous avons réalisé une étude systématique comportant deux nuits d'enregistrement vidéo-polysomnographique enregistrées avec un montage EEG complet (21 électrodes EEG) associé à un enregistrement en libre cours et des tests itératifs d'endormissement ce qui permet de s'affranchir de certains biais de confusion et d'évaluer le cycle circadien réel de nos patients. De plus, ces enregistrements étaient analysés en aveugle de l'anticorps concerné ainsi que de la phase de la maladie, chez des patients atteints d'une pathologie dysimmunitaire humorale du système nerveux central confirmée par des tests biologiques réalisés dans des centres experts. Du fait de ce dernier critère notre population comporte un effectif réduit, nous nous devons donc d'être prudent dans l'extrapolation de ces données ainsi nous n'avons donc pas pu réaliser de tests statistiques plus poussés.

C. Hypothèses

Les fonctions précises des différents stades de sommeil ne sont pas encore complètement établies notamment concernant le stade REM qui pourrait avoir été identifié comme ayant un lien dans la croissance des dendrites des neurones hippocampiques (23) ou avoir un rôle dans le développement neurologique(48). Un lien entre déficit en REM et les troubles mnésiques est-il à envisager ? En effet, nous n'avons pas constaté de déficit conséquent en REM chez nos patients atteints d'une affection à anti-cellule non neuronale et ceux-ci ne décrivaient pas nous plus de troubles cognitifs initiaux dans leur maladie à la différence de la totalité des autres patients qui présentent une carence en REM et chez qui il avait été décrit des troubles cognitifs initialement.

Les stades non-REM eux sont bien connus pour avoir une part importante dans le processus de mémorisation(49), leur quantité n'était pas fortement impactée dans notre étude, hormis chez les patients atteints d'une encéphalite à anti-LGI1 (diminution moyenne de la quantité de N3 à 67,5min/nuit) mais la qualité de ceux-ci est difficile à évaluer, en effet, de nombreux patients de notre cohorte présentait une fragmentation du sommeil en lien avec un trouble ventilatoire nocturne. Outre la quantité de ces stades de sommeil, leur architecture globale ainsi que leur stabilité pourrait-elle mettre à mal leur efficacité ? Chez certains de nos patients, l'origine de cette instabilité du sommeil n'est pas, à l'heure actuelle, bien identifiée mais elle semble être en lien avec un mauvaise qualité subjective de leur sommeil.

La particularité d'une atteinte humorale est la cible lésionnelle extrêmement spécifique de l'anticorps mais chez certains de nos patients les phénotypes des troubles du sommeil se rapprochent et se superposent. Une déstructuration des réseaux fonctionnels du sommeil par une atteinte ciblée d'une de ses structures pourrait-il mettre en péril l'ensemble du réseau concerné et même d'autres réseaux vulnérables à l'instar de l'atteinte de type néxopathique qui est suspectée dans les maladies neurodégénératives (50)(51)? Nous pourrions donc imaginer un mode d'altération de ces réseaux neuronaux par un mécanisme initialement humoral, mais avec ensuite une propagation lésionnelle le long de ces réseaux à la manière d'une protéinopathie « PRION's like ». Pourrait-on donc parler de pathologies néxopathiques humorale du système

nerveux central ? D'autres études sur ce thème pourraient permettre d'approfondir nos connaissances dans la compréhension du fonctionnement des différents réseaux neuronaux cérébraux.

De plus, la frontière entre la psychiatrie et la neurologie est étroite dans ce type de dysimmunité humorale du système nerveux central. Ainsi les troubles du sommeil font partis de certains critères diagnostics de pathologies psychiatriques notamment le trouble bipolaire et l'épisode dépressif caractérisé (52) et ils ont déjà été constaté dans de nombreuses pathologies psychiatriques (53). De manière parallèle, des symptômes psychiatriques sont des critères diagnostic de certaines pathologies neurologique, ce qui est notamment le cas des encéphalites auto-immunes. Une vaste atteinte du fonctionnement cérébrale semble donc être en jeu dans ces atteintes dysimmunitaires. Une exploration systématique et précise des symptômes psychiatriques associés aux troubles du sommeil dans cette catégorie de patient serait donc judicieuse.

D. Perspectives

De nombreuses études ont montré que les pathologies du sommeil sont un facteur important à prendre en compte dans les pathologies métaboliques ou cardiovasculaires(22), les troubles cognitifs, les troubles psychiatriques ou les douleurs chroniques(21), un dépistage pour une prise en charge optimale de cette comorbidité semble donc indispensable.

Des évaluations du sommeil et de la vigilance, réalisées de manière systématiques, sur un plus grand nombre de patients et avec un protocole adapté à la pathologie seraient nécessaire pour permettre une meilleure prise en charge de ces patients et également une meilleure compréhension des réseaux neuronaux cérébraux qui sont à la base de processus indispensables à l'être humain.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Dale RC. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain*. 1 janv 2004;127(1):21-33.
2. Vyas A, De Jesus O. Von Economo Encephalitis. [Updated 2022 Feb 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
3. McKeon A, Pittock SJ. Paraneoplastic encephalomyelopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. oct 2011;122(4):381-400.
4. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. juill 2012;8(7):380-90.
5. Kunchok A, Zekeridou A, McKeon A. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Current Opinion in Neurology*. juin 2019;32(3):452-8.
6. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis: Autoimmune Encephalitis. *Ann Neurol*. janv 2018;83(1):166-77.
7. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*. avr 2016;15(4):391-404.
8. Bordonne M, Chawki MohammadB, Doyen M, Kas A, Guedj E, Tyvaert L, et al. Brain 18F-FDG PET for the diagnosis of autoimmune encephalitis: a systematic review and a meta-analysis [Internet]. In Review; 2021 févr [cité 9 févr 2022]. Disponible sur:

<https://www.researchsquare.com/article/rs-243472/v1>

9. Blinder T, Lewerenz J. Cerebrospinal Fluid Findings in Patients With Autoimmune Encephalitis—A Systematic Analysis. *Front Neurol.* 25 juill 2019;10:804.
10. Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 14 mai 1996;93(10):4529-36.
11. Graus F. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1 août 2004;75(8):1135-40.
12. Joubert B, Saint-Martin M, Noraz N, Picard G, Rogemond V, Ducray F, et al. Characterization of a Subtype of Autoimmune Encephalitis With Anti-Contactin-Associated Protein-like 2 Antibodies in the Cerebrospinal Fluid, Prominent Limbic Symptoms, and Seizures. *JAMA Neurol.* 1 sept 2016;73(9):1115.
13. Gaig C, Graus F, Compta Y, Högl B, Bataller L, Brüggemann N, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology.* 2 mai 2017;88(18):1736-43.
14. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuro-Psiquiatr.* janv 2018;76(1):41-9.
15. Keene AC, Duboue ER. The origins and evolution of sleep. *Journal of Experimental Biology.* 1 juin 2018;221(11):jeb159533.
16. Chokroverty S. An overview of normal sleep. In: Chokroverty S, editor. *Sleep disorders medicine: Basic science, technical considerations and clinical aspects*, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier/Butterworth; 2009. In.
17. Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. *Indian J Med Res.* févr 2010;131:126-40.
18. *Troubles du sommeil de l'enfant et de l'adulte* issue du Collège des enseignants de Neurologie, 6ème édition. In.
19. Boulos MI, Jairam T, Kendzerska T, Im J, Mekhael A, Murray BJ. Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine.* juin 2019;7(6):533-43.
20. Grandner MA. Sleep, Health, and Society. *Sleep Medicine Clinics.* mars 2017;12(1):1-22.
21. Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, et al. Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *SLEEP* [Internet]. 1 juin 2015 [cité 14 févr 2022]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.5665/sleep.4716>
22. Arnaud C, Bochaton T, Pépin J-L, Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Archives of Cardiovascular Diseases.* mai 2020;113(5):350-8.
23. Raven F, Van der Zee EA, Meerlo P, Havekes R. The role of sleep in regulating structural plasticity and synaptic strength: Implications for memory and cognitive function. *Sleep Medicine Reviews.* juin 2018;39:3-11.
24. Eric Murillo-Rodriguez, Oscar Arias-Carrion, Abraham Zavala-Garcia, Andrea Sarro-Ramirez, Salvador Huitron-Resendiz. Basic Sleep Mechanisms: An Integrative Review. *CNSAMC.* 24 avr 2012;12(1):38-54.
25. Luppi P-H. [Progress in our understanding of the architecture of paradoxical sleep since William Dement and Michel Jouvet]. *Bull Acad Natl Med.* oct 2011;195(7):1517-24; discussion 1524-1525.
26. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 15 oct 2012;08(05):597-619.

27. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: Failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res.* mars 2000;9(1):5-11.
28. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1 nov 1991;14(6):540-5.
29. Carskadon MA. Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): A Standard Measure of Sleepiness. *Sleep.* déc 1986;9(4):519-24.
30. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest.* nov 2014;146(5):1387-94.
31. Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, et al. Narcolepsy — clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol.* sept 2019;15(9):519-39.
32. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* déc 2017;26(6):675-700.
33. Wiggins RV, Schmidt-Nowara WW. Treatment of the obstructive sleep apnea syndrome. *West J Med.* nov 1987;147(5):561-8.
34. Heidebreder A, Philipp K. Anti-IgLON 5 Disease. *Curr Treat Options Neurol.* août 2018;20(8):29.
35. Blattner MS, de Bruin GS, Bucelli RC, Day GS. Sleep disturbances are common in patients with autoimmune encephalitis. *J Neurol.* avr 2019;266(4):1007-15.
36. Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, Sabater L, Martinez-Hernandez E, Hara M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome. *Neurology.* 23 août 2016;87(8):759-65.
37. Lin N, Hao H, Guan H, Sun H, Liu Q, Lu Q, et al. Sleep Disorders in Leucine-Rich Glioma-Inactivated Protein 1 and Contactin Protein-Like 2 Antibody-Associated Diseases. *Front Neurol* [Internet]. 30 juill 2020 [cité 16 déc 2020];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7406672/>
38. Antelmi E, Ferri R, Iranzo A, Arnulf I, Dauvilliers Y, Bhatia KP, et al. From state dissociation to status dissociatus. *Sleep Medicine Reviews.* août 2016;28:5-17.
39. Lugaresi E, Provini F. Agrypnia excitata: clinical features and pathophysiological implications. *Sleep Medicine Reviews.* août 2001;5(4):313-22.
40. Masood W, Sitamagari KK. Morvan Syndrome. 2021 Nov 26. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29939664.
41. Fang B, McKeon A, Hinson SR, Kryzer TJ, Pittock SJ, Aksamit AJ, et al. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Novel Meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol.* 1 nov 2016;73(11):1297.
42. Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, Yaguchi H, Yabe I, Nishizawa M, et al. Symptomatic Narcolepsy in Patients With Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis: New Neurochemical and Immunological Implications. *Arch Neurol* [Internet]. 1 déc 2009 [cité 22 mai 2021];66(12). Disponible sur: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurol.2009.264>
43. Ariño H, Muñoz-Lopetegi A, Martinez-Hernandez E, Armangué T, Rosa-Justicia M, Escudero D, et al. Sleep disorders in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology.* 11 août 2020;95(6):e671-84.
44. Blattner MS, Day GS. Sleep Disturbances in Patients with Autoimmune Encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* juill 2020;20(7):28.
45. Muñoz-Lopetegi A, Graus F, Dalmau J, Santamaria J. Sleep disorders in autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology.* déc 2020;19(12):1010-22.
46. Asseyer S, Cooper G, Paul F. Pain in NMO and MOGAD: A Systematic Literature Review of Pathophysiology, Symptoms, and Current Treatment Strategies. *Front Neurol.* 21 août 2020;11:778.
47. Santoshkumar B, Chong JJR, Blume WT, McLachlan RS, Young GB, Diosy DC, et al.

- Prevalence of benign epileptiform variants. *Clinical Neurophysiology*. mai 2009;120(5):856-61.
48. Siegel JM. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*. oct 2005;437(7063):1264-71.
49. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*. avr 2013;93(2):681-766.
50. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative Diseases Target Large-Scale Human Brain Networks. *Neuron*. avr 2009;62(1):42-52.
51. Ahmed RM, Devenney EM, Irish M, Ittner A, Naismith S, Ittner LM, et al. Neuronal network disintegration: common pathways linking neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2016;87(11):1234-41.
52. Battle DE. American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. (DSM IV)*. American Psychiatric Association. Washington DC. CoDAS. 2013;25(2):190-1.
53. Baglioni C, Nanovska S, Regen W, Spiegelhalter K, Feige B, Nissen C, et al. Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychological Bulletin*. sept 2016;142(9):969-90.

VU

NANCY, le **14 mars 2022**
Le Président de Thèse

NANCY, le **17 mars 2022**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **12405C**

NANCY, le **22 mars 2022**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : Les atteintes dysimmunes humorales du système nerveux central sont issues d'une dysrégulation de l'immunité humorale humaine. Il a été défini des phénotypes cliniques spécifiques à chacun de ces types d'anticorps. Parmi ceux-ci on ne retrouve que rarement une exploration systématique des troubles du sommeil alors que ces troubles sont généralement accessibles à un dépistage non invasif et à un traitement efficace. De plus ces troubles du sommeil sont pourvoyeurs de comorbidités cardiovasculaires, d'aggravation de pathologies chroniques épileptiques, psychiatriques et cognitives et peuvent ainsi impacter la survie globale et la qualité de vie de nos patients. En sus, les mécanismes physiopathologiques qui sont à la base de ces pathologies peuvent être des modèles de compréhension des réseaux neuronaux cérébraux. Notre objectif est donc de décrire les caractéristiques du sommeil de ces patients selon l'anticorps mis en jeu et dans un second temps d'évaluer les particularités du sommeil des patients selon le stade de leur maladie.

Méthode : étude épidémiologique, observationnelle, descriptive, rétrospective et monocentrique. Nous avons inclus les patients atteints d'une pathologie dysimmunitaire humorale du système nerveux central qui avaient été adressés au CHRU de NANCY pour une exploration du sommeil entre mai 2020 et décembre 2021 et ayant bénéficié d'une hospitalisation de 48h comprenant deux enregistrements vidéo-polysomnographiques (V-PSG) nocturnes, un enregistrement en libre cours ainsi que 4 tests de latence d'endormissement (TILE).

Résultats : 20 patients ont été inclus. Parmi eux, 16 étaient atteints d'une pathologie mettant en jeu un anticorps anti-neurone et 4 un anticorps anti-cellule gliale (5 patients avec une maladie à anti-LGI1, 4 avec une maladie à anti-GAD, 3 avec une maladie à anti-CASPR2, un patient avec une pathologie à anti-GABAb-R, un patient avec une affection à anti-NMDA-R, 2 patients avec une maladie associée à un anti-GFAP, 2 patients avec une maladie du spectre des NMO à anti-AQP4, et un patient avec une affection à anti-MOG). A la phase initiale et subjective de l'évaluation, uniquement 20% de nos patients (n=4) relataient une plainte concernant leur sommeil alors que l'exploration objective du sommeil a permis de mettre en évidence des anomalies du sommeil chez la totalité d'entre eux (n=20, 100%). Les patients les plus atteints par des troubles du sommeil étaient les anti-CASPR2. En effet nous avons diagnostiqué un SAOS modéré à sévère et des critères V-PSG de mouvements périodiques des membres chez la totalité d'entre eux (n=3, 100%) associé à un temps total de sommeil et un stade REM diminué. Les patients atteints d'anti-LGI1 étaient également très atteints, en effet, plus de la moitié d'entre eux ont bénéficié d'un diagnostic de SAOS modéré ou sévère (n=3, 60%) et sur deux nuits, il existait un déficit en sommeil lent profond (N3) (67,5min/nuit en moyenne) et un déficit en stade REM (10%) alors qu'aucun d'entre eux ne mettait en avant une plainte concernant leur sommeil. Les patients atteints d'affection associée à un anti-GAD présentaient en moyenne un déficit en REM (13%) et un index d'apnées- hypopnées (IAH) constamment augmenté ainsi un diagnostic de SAOS modéré à sévère a été posé chez la moitié d'entre eux (n=2, 50%). Notre patient présentant une encéphalite à anti-GABAb présentait une sévère réduction du temps total de sommeil avec une moyenne de 4,2h/nuit. Nos patients porteurs d'affection associée à un anticorps anti-GFAP ou anti-NMDA présentait plutôt un profil de long dormeur avec une carence en REM pour la patiente avec une encéphalite à anti-NMDA et une latence d'endormissement rapide en REM (59,5min) pour les autres. Les patients ayant une pathologie du spectre de la NMO présentaient des anomalies hétérogènes, en effet nous avons constaté une réduction importante du temps de sommeil total de notre patient avec un anticorps anti-MOG (5,5h/nuit) associé à des critères V-PSG pour des mouvements périodiques des membres (MPS); alors que les patients atteints d'une pathologie du spectre des NMO avec une séropositivité à un anti-AQP4 avaient plutôt un sommeil fragmenté avec un index de micro-éveils plus élevé que la norme (19,5/h) sans cause respiratoire ni de MPS constaté. Enfin, il a été constaté un temps de sommeil total diminué chez les patients considérés en phase aiguë (n=4) alors que la carence en REM semblait plutôt stable dans le temps.

Conclusion : Les anomalies du sommeil étaient objectivement constantes dans notre population de patients atteints de dysimmunité humorale du système nerveux central alors que l'évaluation subjective de ces troubles par les patients eux-mêmes était faible. Une atteinte sévère et constante chez les patients avec une affection à anti-CASPR2 a notamment été mise en évidence avec un diagnostic de SAOS modéré à sévère posé chez la totalité d'entre eux. Une description des troubles de la veille et du sommeil selon l'anticorps mis en jeu et l'évolution de la maladie semble être présente. Malgré tout, ceux-ci semblent parfois se superposer et se confondre alors même que le mécanisme humoral mis en jeu est très spécifique à une cible du SNC, faisant suspecter des mécanismes physiopathologiques sous-jacents multiples. Une évaluation systématique du sommeil chez ces patients est recommandée pour dépister et traiter de manière optimale ces pathologies ainsi que pour parfaire la compréhension neurophysiologique des réseaux neuronaux cérébraux.

TITRE: *Sleep disorders a new diagnosis marker of humoral dysimmunity of central nervous system.*

THESE : DIPLÔME D'ETUDE SPECIALISEES DE NEUROLOGIE-ANNEE 2022

MOTS CLES : Dysimmunité humorale du système nerveux central, encéphalite auto-immunes, troubles du sommeil, PSG, EEG

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex