



Caractérisation phénotypique et physiopathologie du somnambulisme

Régis Lopez

► To cite this version:

Régis Lopez. Caractérisation phénotypique et physiopathologie du somnambulisme. Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier, 2016. Français. NNT : 2016MONTT025 . tel-01508860

HAL Id: tel-01508860

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01508860>

Submitted on 14 Apr 2017

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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de
Docteur

Délivré par UNIVERSITE DE MONTPELLIER

Préparée au sein de l'école doctorale
Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé

Et de l'unité de recherche **Inserm U1061**

Spécialité : **BIOLOGIE SANTÉ - NEUROSCIENCES**

Présentée par **Régis LOPEZ**

**CARACTERISATION PHENOTYPIQUE ET
PHYSIOPATHOLOGIE DU
SOMNAMBULISME**

Soutenue le 19/12/2016 devant le jury composé de

Pr Geert MAYER, MARBURG University, GERMANY
Pr Lino NOBILI, Niguarda Hospital, Milan, ITALY
Dr Audrey GABELLE, CHU Montpellier, FRANCE
Pr Jean-Louis PEPIN, CHU Grenoble, FRANCE
Pr Yves DAUVILLIERS, CHU Montpellier, FRANCE

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Directeur



RÉSUMÉ

Les parasomnies forment un ensemble de troubles du sommeil caractérisés par la survenue de comportements ou de phénomènes psychiques indésirables au cours du sommeil. Les parasomnies du sommeil lent profond (SLP) regroupent le somnambulisme, les terreurs nocturnes et les éveils confusionnels et surviennent au décours d'éveils brutaux en SLP. Elles s'associent souvent chez un même individu et pourraient représenter des variantes cliniques d'une même pathologie.

Longtemps considérées comme des troubles bénins du sommeil, les données actuelles soulignent les conséquences des parasomnies, avec des mises en danger et un retentissement fonctionnel diurne. Nos trois premiers travaux ont permis une meilleure caractérisation du phénotype et des conséquences des parasomnies, en particulier sur le plan de la somnolence et des phénomènes douloureux chroniques. Près de la moitié des adultes parasomniaques rapportaient une plainte de somnolence diurne excessive associée à une propension marquée au sommeil sur les premières heures de la journée. Nous retrouvions une fréquence élevée de douleurs chroniques, de céphalées et de migraine. Par ailleurs nous avons décrit un phénomène fréquent d'hypo/analgésie au cours des accès parasomniaques.

Le diagnostic des parasomnies du SLP repose uniquement sur des éléments cliniques, sans critères polysomnographiques objectifs. Si des travaux récents suggèrent que les parasomnies sont associées à des altérations discrètes de la microstructure du SLP, les performances diagnostiques de ces paramètres n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques. Nous avons développé une nouvelle méthode d'analyse polysomnographique qui offre de bonnes performances de classification chez des adultes parasomniaques et des sujets témoins.

Malgré cinq décennies d'études cliniques et expérimentales, la physiopathologie de ces parasomnies reste mal connue. Un modèle permet de conceptualiser les mécanismes de la maladie. Chez un patient prédisposé génétiquement, certaines conditions responsables d'une instabilité du SLP favorisent la survenue d'un éveil dissocié précipité par un stimulus éveillant. Nos travaux en cours et futurs porteront sur l'étude de ces mécanismes au moyen de techniques innovantes de génétique, d'électrophysiologie et d'imagerie fonctionnelle.

Mots clés : Somnambulisme, terreurs nocturnes, éveils confusionnels, somnolence, nociception, physiopathologie

ABSTRACT

Parasomnias are sleep disorders characterized by undesirable behavioral or experiential phenomena occurring during sleep. Disorders such as sleepwalking (somnambulism), sleep terrors and confusional arousal are classified under the term “Non Rapid Eye Movement (NREM) Sleep-related parasomnias” as they frequently occur during sudden arousals from slow wave sleep. They often coexist within the same individual and are considered as different phenotypes for a similar underlying pathophysiology.

The widespread belief that NREM parasomnias are benign disorders is actually challenged as they can result in various adverse consequences such as violent and injurious behaviors and daytime functional impairment. Our first three studies investigated the clinical phenotype and the consequences of NREM parasomnias, especially subjective and objective daytime sleepiness and chronic pain. We found that almost an half of sleepwalkers had complaint of sleepiness with an increased objective sleep propensity in the morning. We also reported a high frequency of chronic pain, headaches and migraine in patients and described a frequent analgesia phenomenon during injurious parasomniac episodes.

The diagnosis of NREM parasomnias is usually made from clinical history, without polysomnographic-based diagnostic criteria. If recent works suggested that NREM parasomnia were associated with subtle changes on the NREM microstructure, the diagnostic performances of these parameters have been poorly studied with appropriate design. We developed a new polysomnographic scoring method that offers a good classification rate of NREM parasomnia patients and controls.

Despite almost five decades of clinical and laboratory investigations, the pathophysiology of NREM parasomnias remains poorly understood. One model is currently used to conceptualize the mechanisms of the disease. A *predisposed* patient is *primed* by conditions that impair slow wave sleep stability resulting in dissociated arousal *precipitated* by arousing stimuli. Our further works will investigate the pathophysiology of NREM parasomnia using innovative genetic, electrophysiological and functional imagery approaches.

Keywords: Sleepwalking, sleep terrors, confusional arousal, sleepiness, nociception, pathophysiology

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Yves Dauvilliers

Encore une nouvelle étape franchie ensemble! Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as apporté. Tu es tout simplement le meilleur et je mesure tous les jours la chance que j'ai de travailler à tes côtés. A bientôt pour de nouvelles aventures. Best !

Madame le Docteur Audrey Gabelle Deloustal

Nos destins professionnels ne cessent de se croiser et c'est tout naturellement que je te retrouve aujourd'hui pour cette thèse. Tout cela avait commencé, souviens toi, au 5^{ème} étage, alors jeune interne en psychiatrie lâché dans un service de neurologie... Je suis heureux de soumettre à ton avis mon travail de thèse. Que ce moment contribue à poursuivre le rapprochement de nos équipes via nos projets communs actuels et j'espère futurs.

Monsieur le Professeur Geert Mayer

Je vous remercie d'avoir accepté de rapporter mon travail en tant qu'expert reconnu des pathologies du sommeil et en particulier des parasomnies. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude.

Monsieur le Professeur Lino Nobili

Je suis très heureux de vous donner un prétexte de revenir à Montpellier après ces nombreuses années. Votre passage dans notre unité a laissé un souvenir impérissable. On en parle encore ! Je suis très fier de pouvoir présenter mes travaux à l'un des plus grands experts dans le domaine des parasomnies. J'attends votre verdict et vos conseils avec impatience ! Et pourquoi pas de nouvelles collaborations Montpellier-Milan autour des parasomnies ?

Monsieur le Professeur Jean-Louis Pépin

C'est un réel honneur de pouvoir vous compter à ce jury de thèse. Votre regard sur mon travail est très précieux. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance.

A mes amis de l'unité des troubles du sommeil et de l'unité Inserm U1061

Mes premiers remerciements vont sans aucun doute à **Isabelle Jaussent**, sans qui ce travail de thèse (et tous les autres d'ailleurs) n'aurait pas eu lieu. Merci pour ta patience, pour le temps précieux que tu m'accordes. Un grand merci à **Séverine Béziat** également.

J'ai trouvé ma petite sœur, **Lucie Barateau**, assurément la plus belle rencontre de ces dernières années. Nous avons tant de points communs. Tout est facile entre nous. Que notre route soit la plus longue possible. Un remerciement chaleureux à mon ami **Sofiène Chenini**, tu tiens une place importante pour moi. I grazie mille **Elisa Evangelista**, la mia seconda sorella. Soyez assurés de mon affection. Je n'oublierai pas les efforts que vous avez fait pour me permettre de mener ce travail de thèse à bien. A charge de revanche !

Merci à **Bertrand Carlander**, mon premier formateur, qui m'a appris entre autres à être concis dans mes remerciements de thèse.

A **l'équipe soignante et de recherche** de l'unité des troubles du sommeil auprès de qui j'ai appris mon métier de spécialiste du sommeil. Merci pour votre soutien et votre aide précieuse pour nos nombreux projets de recherche. Un remerciement tout particulier à **Sabine Scholz** qui a largement contribué à ce long et fastidieux travail d'imagerie fonctionnelle et à **Gisèle Giralt**, notre secrétaire de choc. Une pensée très amicale pour **Sophie Bayard** avec qui j'ai énormément appris sur mes premières années dans le service.

Merci à toute l'équipe de l'unité Inserm U1061, en particulier Madame le Pr **Karen Ritchie** pour m'avoir accueilli au sein de votre équipe.

A mes amis somnologues et « TDAH-ologues »

A **Jean-Arthur Micoulaud-Franchi**, mon alter-ego, psychiatre 2.0 ! Pas besoin de longs discours pour se comprendre. Au-delà d'un formidable collaborateur, tu es un ami précieux. Je ne doute pas que nous sommes au début d'une longue histoire.

A **Julien Fanielle**, brillant et hilarant neurologue Liégeois, merci ton amical soutien.

Merci à **Michel Lecendreux, Nathalie Franc, Diane Purper-Ouakil** et **Renée Cheminal** pour m'avoir transmis le virus du TDAH.

A mes proches

Merci à ma famille, vous avez toujours cru en moi et je sais les efforts que vous avez fait pour me permettre de vivre mes rêves. J'espère vous rendre fier aujourd'hui.

Enfin, tout cela n'aurait pas été permis sans celle qui a changé ma vie. Tu as compris et accepté ma passion dévorante et chronophage. Tu m'as accompagné et soutenu, tu as fait preuve d'une patience infinie, en particulier sur la dernière ligne droite de cette thèse. Nous irons ensemble au bout de nos rêves, j'en suis sûr. Merci **Audrey**.

TABLE DES MATIÈRES

1		PARTIE 1 : CONTEXTE THÉORIQUE
2		GÉNÉRALITÉS SUR LES PARASOMNIES DU SLP
11		RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DES PARASOMNIES
17		PHYSIOPATHOLOGIE DES PARASOMNIES DU SLP
29		PARTIE 2 : HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS
30		CARACTÉRISATION PHÉNOTYPIQUE DES PARASOMNIES
31		RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DES PARASOMNIES
33		PHYSIOPATHOLOGIE DES PARASOMNIES
35		PARTIE 3 : ÉTUDES
36		ETUDE 1 : RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DU SOMNAMBULISME CHEZ L'ADULTE, UNE ETUDE CAS-TEMOINS
45		ETUDE 2 : SOMNOLENCE OBJECTIVE DANS LE SOMNAMBULISME ET LES TERREURS NOCTURNES
54		ETUDE 3 : ETUDE DE LA NOCICEPTION DANS LE SOMNAMBULISME DE L'ADULTE
62		ETUDE 4 : APPORT DE LA VIDEO-POLYSOMNOGRAPHIE POUR LE DIAGNOSTIC DES PARASOMNIES DU SLP CHEZ L'ADULTE
85		PARTIE 4 : DISCUSSION
86		RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DES PARASOMNIES DU SLP
91		SOMNOLENCE ET PARASOMNIES DU SLP
99		CARACTERISATION ELECTROPHYSIOLOGIQUE DES PARASOMNIES
108		NOCICEPTION DANS LES PARASOMNIES DU SLP

113		PARTIE 5 : PERSPECTIVES
115		CONTRIBUTIONS DE L'IMAGERIE FONCTIONNELLE POUR LA COMPREHENSION DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DU SOMNAMBULISME
122		GENETIQUE DU SOMNAMBULISME : QUELLES APPROCHES ?
125		LE PARADOXE DE LA DOULEUR DANS LE SOMNAMBULISME : BIAIS DE RAPPEL OU PERTURBATIONS OBJECTIVES DE LA NOCICEPTION ? L'ETUDE « NOCISOMNIE »
127		ETUDES DES FORMES SECONDAIRES DE PARASOMNIE DU SLP
131		CONTRIBUTIONS D'UN SUIVI PROSPECTIF DES PATIENTS DE LA COHORTE
134		CONCLUSION
135		REFERENCES
152		ANNEXES
153		ANNEXE 1
154		ANNEXE 2

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1	4	<i>General Diagnostic Criteria for Disorders of Arousal (ICSD-3)</i>
Tableau 2	5	<i>Non-Rapid Eye Movement Sleep Arousal Disorders Diagnostic Criteria (DSM-5)</i>
Tableau 3	6	<i>ICD-10 criteria for sleepwalking (somnambulism) and sleep (night) terrors</i>
Tableau 4	20	<i>Classification des facteurs favorisant les parasomnies du SLP</i>
Tableau 5	21	<i>Eveils en sommeil lent profond rapportés dans les études cas-témoin.</i>
Tableau 6	74	<i>Comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques et polysomnographiques des sujets parasomniaques et des sujets témoins</i>
Tableau 7	75	<i>Comparaison des paramètres micro-architecturaux du sommeil lent profond des sujets parasomniaques et des sujets témoins</i>
Tableau 8	78	<i>Analyse descriptive des comportements parasomniaques sur l'enregistrement vidéo.</i>
Tableau 9	80	<i>Analyse descriptive de l'association entre la complexité des comportements moteurs et les caractéristiques EEG des interruptions du SLP chez 33 patients</i>
Tableau 10	82	<i>Comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques et polysomnographiques des patients avec et sans parasomnies objectivées sur l'enregistrement</i>
Tableau 11	92	<i>Principales données concernant la somnolence subjective dans les parasomnies du SLP</i>
Tableau 12	93	<i>Principales données concernant les déterminants démographiques et cliniques de la somnolence subjective dans les parasomnies du SLP</i>
Tableau 13	94	<i>Principales données concernant les déterminants polysomnographiques de la somnolence subjective dans les parasomnies du SLP</i>
Tableau 14	119	<i>Caractéristiques démographiques et cliniques des populations étudiées</i>
Tableau 15	120	<i>Caractéristiques des épisodes parasomniaques déclenchés</i>

Figure 1	8	<i>Modélisation de la dynamique des parasomnies du sommeil lent profond</i>
Figure 2ab	23	<i>Aspects polysomnographiques des tracés alternants cycliques.</i>
Figure 3	24	<i>Illustration de la dynamique de l'activité à ondes lente chez des sujets somnambules en comparaison à des sujets témoins.</i>
Figure 4a	69	<i>Exemple d'éveil rapide (pattern I)</i>
Figure 4b	70	<i>Exemple d'éveil intermédiaire (pattern II)</i>
Figure 4c	70	<i>Exemple d'éveil lent (pattern III)</i>
Figure 5	76	<i>Relations entre l'âge et le ratio II+III</i>
Figure 6	76	<i>relations entre l'âge de début des parasomnies et l'IFSLP</i>
Figure 7	79	<i>Répartition des épisodes en fonction des cycles de sommeil</i>
Figure 8a	79	<i>Répartition de tous les épisodes en fonction de leur délai d'apparition sur la nuit</i>
Figure 8b	80	<i>Répartition des premiers épisodes de chaque patient en fonction de leur délai d'apparition sur la nuit</i>
Figure 8	89	<i>Qualité de vie évaluée par le questionnaire SF-36 dans différents troubles du sommeil</i>

LISTE DES ABREVIATIONS

AOL	<i>Activité à Ondes Lentes</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
CAP	<i>Cyclic Alternating Patterns</i>
EEG	<i>Electroencéphalographie</i>
EFN	<i>Epilepsie Frontale Nocturne</i>
EMG	<i>Electromyogramme</i>
ESS	<i>Echelle de Somnolence d'Epworth</i>
GABA	<i>Acide Acide γ-aminobutyrique</i>
GWAS	<i>Genome Wide Association Study</i>
HI	<i>Hypersomnie Idiopathique</i>
HLA	<i>Human Leucocyt Antigen</i>
IFLSP	<i>Index de Fragmentation du Sommeil Lent Profond</i>
IMC	<i>Indice de Masse Corporelle</i>
ISI	<i>Index de Sévérité de l'Insomnie</i>
MPMI	<i>Mouvements Périodiques des Membres Inférieurs</i>
NT1	<i>Narcolepsie de Type 1</i>
NT2	<i>Narcolepsie de Type 2</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PSG	<i>Polysomnographie</i>
ROC	<i>Receiver Operator Curve</i>
SLP	<i>Sommeil Lent Profond</i>
TCSP	<i>Trouble du Comportement en Sommeil Paradoxal</i>
TDAH	<i>Trouble Déficit de l'Attention / Hyperactivité</i>
TEMP	<i>Tomographie à Emission Mono-Photonique</i>
TILE	<i>Test Itératif de Latence d'Endormissement</i>
vPSG	<i>Vidéo-polysomnographie</i>

PARTIE 1 : CONTEXTE THEORIQUE

GÉNÉRALITÉS SUR LES PARASOMNIES DU SOMMEIL LENT

PROFOND

Définitions

Les parasomnies forment un ensemble de troubles du sommeil caractérisés par la survenue de comportements ou de phénomènes psychiques indésirables au cours du sommeil. Certaines de ces parasomnies peuvent être spécifiques d'un type de sommeil. Par exemple, le trouble du comportement en sommeil paradoxal et les cauchemars surviennent au cours du sommeil paradoxal. Les troubles de l'éveil (*disorders of arousal*), ou parasomnies du sommeil lent profond (SLP) surviennent comme leur nom l'indique au cours du sommeil lent, principalement le SLP (Broughton, 1968; Zadra et al. 2013). Elles regroupent principalement le somnambulisme, les terreurs nocturnes et les éveils confusionnels. Des arguments cliniques, épidémiologiques et physiopathologiques suggèrent que ces trois entités sont fortement associées, et pourraient représenter une variante clinique d'une même pathologie.

Données épidémiologiques

Une étude longitudinale récente portant sur une cohorte de 1940 enfants suivis de l'âge de 18 mois jusqu'à 13 ans révèle des prévalences élevées pour des épisodes au moins occasionnels de terreurs nocturnes (56,2%, IC95% 53,8%-58,6%) ou de somnambulisme (29,1%, IC95% 26,8%-31,4%). Des trajectoires distinctes sont observées pour ces deux parasomnies (Petit et al., 2015).

Des épisodes de terreurs nocturnes sont rapportés chez 34,4% des enfants à l'âge de 18 mois. Cette prévalence diminue ensuite pour atteindre 10,1% à l'âge de 7 ans et 5,3% à l'âge de 13 ans. A l'inverse, la prévalence du somnambulisme augmente avec l'âge, avec 3,6% des enfants concernés à l'âge de 30 mois, jusqu'à atteindre 13,4% à l'âge de 10 ans. Les auteurs rapportent un continuum entre ces deux parasomnies, avec un risque deux fois plus élevé de souffrir de somnambulisme chez les enfants ayant présenté des épisodes de terreurs nocturnes avant l'âge de 4 ans. La prévalence du somnambulisme

diminue ensuite à l'adolescence (Klackenberg, 1982). Un travail récent portant sur 532 sujets âgés de 17 ans retrouve une prévalence de 2,9% (IC95% 1,47-4,33) pour au moins un épisode de somnambulisme au cours du dernier mois. Des épisodes au moins hebdomadaires étaient rapportés par 1% de l'échantillon (Stallman et al., 2016). Le somnambulisme persiste à l'âge adulte dans 25% des cas (Hublin et al., 1997) et peut plus rarement également apparaître à l'âge adulte.

La prévalence du somnambulisme à l'âge adulte est comprise entre 2 et 4% (Hublin et al., 1997; Ohayon et al., 1999; Ohayon et al., 2012). Elle semble diminuer avec l'âge, passant de 4,9% chez les 15-24 ans à 0,5% chez les plus de 65 ans (Ohayon et al., 1999). Une prévalence et une trajectoire similaire des terreurs nocturnes sont observées à l'âge adulte (Ohayon et al., 2012). Aucune étude ne rapporte de différences en fonction du sexe.

Le diagnostic des parasomnies du sommeil lent profond

Le diagnostic des parasomnies du SLP est uniquement basé sur des critères cliniques et l'exclusion d'autres diagnostics différentiels selon les principales classifications internationales du sommeil (ICSD3), des pathologies mentales (DSM-5) ou des maladies (CIM-10) (American Academy of Sleep Medicine, 2014; American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 1992). Ces trois classifications diagnostiques portent un regard différent sur les parasomnies du SLP. L'ICSD-3 (Tableau1) propose des critères généraux pour la définition des parasomnies du SLP, quel que soit le sous-type (somnambulisme, terreur nocturne, éveils confusionnels). Le DSM-5 ne permet pas de spécifier pas le diagnostic d'éveils confusionnels, alors que la CIM-10 sépare le somnambulisme et les terreurs nocturnes des éveils confusionnels.

Tableau 1 : General Diagnostic Criteria for Disorders of Arousal (ICSD-3)

Criteria A-E must be met

- A. Recurrent episodes of incomplete awakening from sleep.
- B. Inappropriate or absent responsiveness to efforts of others to intervene or redirect the person during the episode.
- C. Limited (e.g., a single visual scene) or no associated cognition or dream imagery.
- D. Partial or complete amnesia for the episode.
- E. The disturbance is not better explained by another sleep disorder, mental disorder, medical condition, medication, or substance use.

Notes

- 1. The events usually occur during the first third of the major sleep episode.*
- 2. The individual may continue to appear confused and disoriented for several minutes or longer following the episode.*

Tableau 2 : Non-Rapid Eye Movement Sleep Arousal Disorders Diagnostic Criteria (DSM-5)

A. Recurrent episodes of incomplete awakening from sleep, usually occurring during the first third of the major sleep episode, accompanied by either one of the following:

Sleepwalking: Repeated episodes of rising from bed during sleep and walking about. While sleepwalking, the individual has a blank, staring face; is relatively unresponsive to the efforts of others to communicate with him or her; and can be awakened only with great difficulty.

Sleep terrors: Recurrent episodes of abrupt terror arousals from sleep, usually beginning with a panicky scream. There is intense fear and signs of autonomic arousal, such as mydriasis, tachycardia, rapid breathing, and sweating, during each episode. There is relative unresponsiveness to efforts of others to comfort the individual during the episodes.

B. No or little (e.g., only a single visual scene) dream imagery is recalled.

C. Amnesia for the episodes is present.

D. The episodes cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.

E. The disturbance is not attributable to the physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication).

F. Coexisting mental and medical disorders do not explain the episodes of sleepwalking or sleep terrors.

Tableau 3a et 3b : ICD-10 criteria for sleepwalking (somnambulism) and sleep (night) terrors

F51.3 Sleepwalking [somnambulism]

- A. The predominant symptom is repeated (two or more) episodes of rising from bed during sleep and walking about for several minutes to one half hour, usually occurring during the first third of nocturnal sleep.
- B. During an episode, the individual has a blank staring face, is relatively unresponsive to the efforts of others to influence the event or to communicate with him or her and can be awakened only with considerable difficulty.
- C. Upon awakening (either from an episode or the next morning), the individual has amnesia for the episode.
- D. Within several minutes of awakening from the episode, there is no impairment of mental activity or behaviour, although there may initially be a short period of some confusion and disorientation.
- E. Absence of any evidence of an organic mental disorder, such as dementia, or a physical disorder, such as epilepsy.

F51.4 Sleep terrors [night terrors]

- A. Repeated (two or more) episodes in which the individual gets up from sleep with a panicky scream and intense anxiety, body motility and autonomic hyperactivity, (such as tachycardia, heart pounding, rapid breathing and sweating).
- B. The episodes occur mainly during the first third of sleep.
- C. The duration of the episode is less than ten minutes.
- D. If others try to comfort the individual during the episode there is lack of response followed by disorientation and perseverative movements.
- D. Limited recall of the event.
- E. Absence of any known causative organic factor, such as a neurological or other medical condition, psychoactive substance use disorder or a medication.

G47.51 Confusional Arousals

Trois entités cliniques (somnambulisme, terreurs nocturnes et éveils confusionnels) sont classiquement distinguées. Il n'est cependant pas rare d'observer chez un même sujet des présentations cliniques différentes d'un accès à l'autre ainsi que des épisodes dits mixtes (somnambulisme-terreur par exemple).

Dans *le somnambulisme*, les manifestations motrices sont au premier plan. Les comportements sont en général simples, le sujet se lève et marche dans sa chambre. Les yeux sont ouverts, les gestes sont lents, souvent maladroits, relevant parfois d'automatismes. Quelquefois, le sujet peut être amené à exécuter des fonctions plus complexes, comme ouvrir et fermer des portes, s'habiller, voire sortir de son domicile.

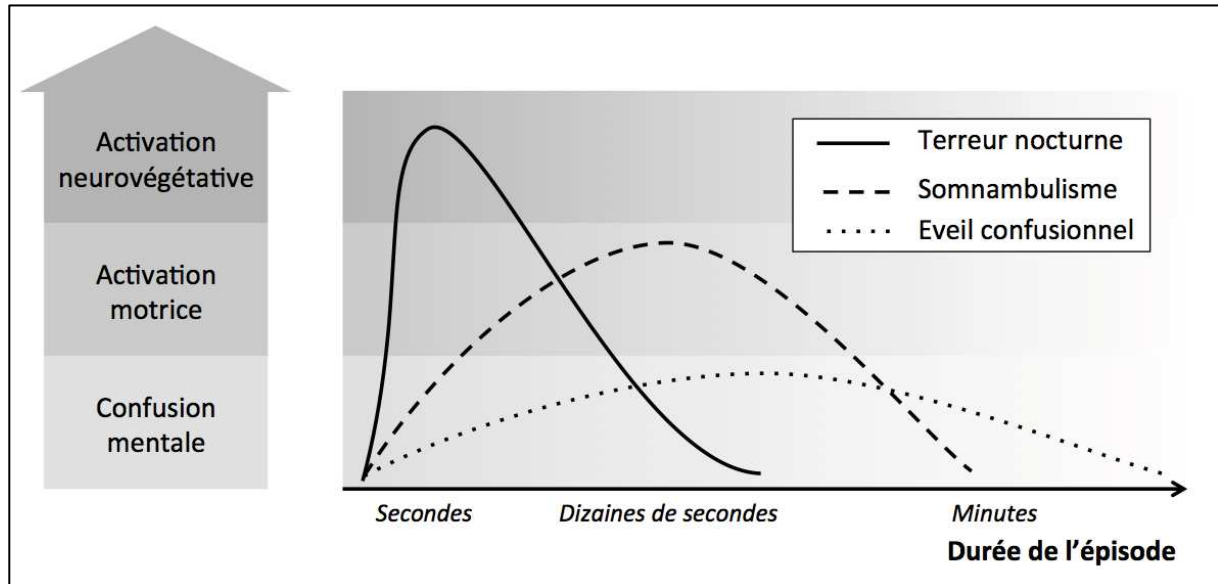
Les terreurs nocturnes sont généralement initiées par un grand cri. Elles sont caractérisées par l'importance des manifestations comportementales et neurovégétatives de peur (tachycardie, hypersudation, polypnée, mydriase). Les épisodes sont le plus souvent courts et de début brutal.

Enfin, *les éveils confusionnels* se distinguent par la faible composante motrice et neurovégétative au cours de l'épisode. Le sujet reste allongé, ou s'assoit dans le lit. Les accès sont volontiers longs, exceptionnellement jusqu'à plusieurs dizaines de minutes. Le sujet est désorienté, il existe un ralentissement psychomoteur, des difficultés d'élocution et de compréhension.

Ces trois formes de parasomnies présentent des caractéristiques cliniques communes. Premièrement, les accès surviennent volontiers en première partie de nuit, principalement durant les trois premières heures de sommeil. Ils sont souvent uniques, mais peuvent parfois se répéter au cours d'une même nuit, bien que leur nombre ne dépasse rarement plus de trois par nuit. La durée de l'accès est très variable, de quelques secondes à parfois plusieurs minutes. L'épisode en lui-même ne laisse généralement pas de souvenir, mais il n'est pas rare d'observer un rappel d'activité mentale au cours de l'accès, rarement élaborée. Au cours d'une parasomnie du SLP, le sujet garde les yeux ouverts, le regard est vide, les gestes sont souvent maladroits et relevant d'automatismes. Il est parfois difficile de communiquer avec le sujet durant

l'accès. Le réveil forcé au cours de l'accès est difficile à obtenir et souvent incomplet, source de confusion et rarement de phénomènes anxieux et violents.

Figure 1 : Modélisation de la dynamique des parasomnies du sommeil lent profond



Les épisodes d'éveils confusionnels sont longs, avec une faible activation motrice ou neurovégétative. Les épisodes de somnambulisme sont de durée intermédiaire, caractérisés par une confusion mentale associée à des comportements moteurs. Les terreurs nocturnes ont un début brutal, et sont caractérisées d'emblée par une forte activation neurovégétative.

A ce jour, aucun biomarqueur, qu'il soit biologique ou électrophysiologique ne présente les performances suffisantes pour établir le diagnostic. Contrairement à d'autres parasomnies comme le trouble du comportement en sommeil paradoxal, il n'existe notamment pas de critères polysomnographiques validés pour le somnambulisme et les autres parasomnies du SLP. L'objectivation des épisodes parasomniaques en condition de laboratoire, même pour les sujets présentant des épisodes fréquents, n'est pas systématique. La probabilité de survenue d'un épisode parasomniaque peut cependant être nettement améliorée via la combinaison d'un protocole de privation de sommeil et le déclenchement d'épisodes par stimulation auditive lors du sommeil de récupération (Pilon et al., 2008). Cependant les contraintes inhérentes à de tels protocoles, à la fois pour le patient et les équipes, en limitent grandement la généralisation en pratique clinique.

La réalisation d'un enregistrement vidéo-polysomnographique reste cependant recommandée, en particulier en cas de formes cliniques atypiques afin d'éliminer de

possibles diagnostics différentiels comme l'épilepsie, le trouble du comportement en sommeil paradoxal ou le trouble dissociatif nocturne. Par ailleurs, la polysomnographie permet de documenter un trouble du sommeil associé, pouvant participer au déclenchement des épisodes, comme le syndrome d'apnées du sommeil ou les mouvements périodiques des membres (Espa et al., 2000; Guilleminault et al., 2005).

Prise en charge des parasomnies du sommeil lent profond

Les parasomnies occasionnant un retentissement significatif (mises en danger, risque de blessures pour le sujet lui-même ou le partenaire, gêne sociale importante) justifient une prise en charge spécifique. Celle-ci repose en premier sur l'éviction des facteurs favorisants et précipitants, en instaurant en particulier une hygiène de sommeil adéquate. Une sécurisation de l'environnement de sommeil permet de limiter le risque accidentel (Galbiati et al., 2015).

La prise en charge du somnambulisme et des parasomnies du SLP n'est pas codifiée, et aucune étude contrôlée évaluant l'efficacité de prises en charge, qu'elles soient médicamenteuses ou non, n'a été menée dans cette indication (Harris et al., 2009).

L'intérêt de la technique des éveils programmés a été rapporté dans plusieurs études de cas chez l'enfant (Frank et al., 1997; Tobin, 1993). Elle consiste dans un premier temps à tenir un agenda des épisodes parasomniaques afin de déterminer l'horaire le plus fréquent de survenue des accès parasomniaques. A la fin de cette période d'observation, il est demandé aux parents de réveiller systématiquement et calmement l'enfant environ 15 à 30 minutes avant l'horaire habituel de survenue des crises. Lorsque l'enfant est réveillé, il est autorisé à se rendormir. En général, la technique des éveils programmés est poursuivie sur une période de 6 à 8 semaines, tout comme la tenue de l'agenda des crises. Cette technique comportementale n'a pas fait l'objet d'étude ou de rapport de cas chez l'adulte.

De façon anecdotique, l'hypnose, les thérapies de relaxation et la psychothérapie ont été proposées comme une alternative non médicamenteuse efficace dans quelques rapports

ou séries de cas (Attarian et al., 2013; Conway et al., 2011; Hurwitz et al., 1991; Kales, et al., 1982; Kellerman, 1979).

Les formes sévères peuvent justifier d'un traitement pharmacologique (Clonazépam – RIVOTRIL®) à très faible posologie (Harris et al., 2009; Hauri et al., 2007; Schenck et al., 1996; Schenck et al., 1989). Son utilisation dans le somnambulisme est empirique, appuyée par une expérience clinique et quelques séries de cas. Schenck et al. rapporte l'utilisation du clonazépam et de l'alprazolam chez 170 patients souffrant de parasomnies, dont 58 patients avec parasomnies du SLP (Schenck et al., 1996). Une amélioration significative des parasomnies (sans détail concernant les parasomnies du SLP) était obtenue chez 86% des patients. Plus récemment, un taux de réponse de 73,7% était rapporté avec l'utilisation de faibles doses de clonazépam chez 57 sujets atteints de parasomnies du SLP (Attarian et al., 2013).

Quelques rapports de cas isolés font part de l'utilisation de paroxétine (Bengtson et al., 1999; Lillywhite et al., 1994), diazépam (Reid et al., 1983), carbamazépine (Kavey et al., 1990), mélatonine (Özcan et al., 2014), rameltéon (Sasayama et al., 2016) dans le traitement des parasomnies du SLP.

RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DES PARASOMNIES DU SOMMEIL LENT PROFOND

La plupart des troubles du sommeil de nuit sont responsables de conséquences sur le fonctionnement diurne, portant sur la fatigue, la somnolence excessive, l'humeur, l'anxiété, la cognition avec un retentissement significatif sur la qualité de vie. Pourtant, et ce jusqu'à très récemment, peu de données étaient disponibles concernant l'impact fonctionnel du somnambulisme et des autres parasomnies du SLP.

Fonctionnement psychopathologique

La psychopathologie a été le premier domaine de fonctionnement exploré dans les parasomnies du sommeil lent profond.

Les premières études portant sur l'évaluation des comorbidités psychopathologiques chez les parasomniaques retrouvaient des fréquences particulièrement élevées (jusqu'à 72 à 85%) de troubles psychiatriques, principalement des troubles de la personnalité, dépressifs ou anxieux (Crisp et al., 1990; Kales et al., 1980; Llorente et al., 1992). Une méthodologie plus rigoureuse était employée pour évaluer 54 sujets présentant des parasomnies du SLP (Schenck et al., 1989). Un diagnostic de pathologie psychiatrique de l'axe I du DSM-III était porté chez 48% des patients (dont 13% en cours de rémission). Les troubles de l'humeur et de dépendance à l'alcool étaient majoritaires. Dans une autre série de 69 patients, seulement 23,1% de sujets recevaient un diagnostic psychiatrique, et 18,8% d'abus de substances psychoactives et d'alcool (Schenck et al., 1996).

Les données épidémiologiques ont confirmé l'association entre le somnambulisme et les troubles psychiatriques, dans des proportions moindres par rapport à ces premiers échantillons cliniques. Un trouble dépressif et un trouble anxieux étaient retrouvés respectivement chez 14.6% et 12.7% des sujets souffrant de somnambulisme (Ohayon et al., 2012). Une étude plus récente retrouvait une association marquée entre la survenue d'éveils confusionnels et les troubles psychiatriques, présents chez 34.7% des

sujets avec éveils confusionnels (Ohayon et al., 2014). Il était également retrouvé une association forte avec la consommation de psychotropes, pourtant l'association entre les éveils confusionnels et divers troubles anxieux ou de l'humeur persistait après ajustement sur cette variable (Ohayon et al., 2014).

Les études plus récentes réalisées en population clinique retrouvaient une fréquence moins élevée de psychopathologie (Atay et al., 2000; Brion et al., 2012; Guilleminault et al., 2005; Ugucioni et al., 2015). En particulier, Guilleminault et al. ne retrouvaient chez 50 somnambules que cinq sujets (10%) souffrant de dépression et trois (6%) de trouble anxieux (Guilleminault et al., 2005). De façon intéressante, dans cette étude, l'amélioration de la symptomatologie anxieuse ou dépressive ne s'accompagnait pas d'une résolution du somnambulisme.

Les données concernant le fonctionnement psychopathologique dans les parasomnies du SLP ne sont pas concordantes. En population clinique, les études ont été menées sur de faibles échantillons non systématiquement contrôlés. Par ailleurs, les déterminants cliniques ou polysomnographiques de la présence de symptômes psychiatriques n'avaient pas été étudiés.

Somnolence et fatigue

Les premières informations disponibles sur la plainte de somnolence chez les adultes parasomniaques sont fournies par une étude en 2005. Dans ce travail portant sur un échantillon de 50 patients somnambules, une fréquence étonnamment faible de plainte de somnolence (4%) était observée (Guilleminault et al., 2005). Une nouvelle étude menée en 2009 retrouvait chez 43 adultes parasomniaques que près de la moitié d'entre eux présentaient une plainte de somnolence diurne excessive, caractérisée par un score à l'échelle d'Epworth >10/24 (Oudiette et al., 2009). Une autre série rapportée en 2010 retrouvait avec le même outil, une fréquence comparable de 38.2% (13/34) (Cao et al., 2010). Une récente étude épidémiologique a également observé une association entre le somnambulisme et la somnolence auprès d'un large échantillon en population générale (Ohayon et al., 2012).

L'étude de la plainte subjective de somnolence reste difficile, et peut en particulier être confondue avec la plainte de fatigue. Très peu de données existent concernant la plainte de fatigue dans cette population. Une fatigue « sans somnolence » était rapportée par 72% des 50 patients d'une étude (Guilleminault et al., 2005). Dans un travail de validation d'une échelle de fatigue comportant 25 sujets parasomniaques, les scores de fatigue étaient comparables ou supérieurs à ceux observés chez des sujets souffrant de syndrome d'apnée du sommeil, d'insomnie, de narcolepsie, de syndrome des jambes sans repos ou d'hypersomnies non spécifiées (Valko et al., 2008). Dans cet échantillon, les sujets parasomniaques étaient les seuls avec les sujets insomniaques pour lesquels une corrélation entre somnolence et fatigue n'était pas retrouvée.

Une seule étude préliminaire mesurait objectivement la somnolence chez 10 adultes somnambules et des sujets témoins au moyen du test itératif de latence d'endormissement (TILE) (Montplaisir et al., 2011). Une latence moyenne d'endormissement significativement inférieure à celle des contrôles (8.4 vs 12.7 minutes) était décrite, avec 70% des patients présentant une latence inférieure au seuil pathologique de 8 minutes.

Si ces résultats préliminaires suggèrent une association entre les parasomnies du SLP et la fatigue ou la somnolence subjective et objective, les déterminants cliniques et polysomnographiques de ces associations n'ont pas été étudiés. Étonnamment, il n'existe à notre connaissance aucune étude portant sur la plainte d'insomnie chez les sujets somnambules ou souffrant de terreur nocturne. Une seule étude en population générale portant sur les éveils confusionnels retrouve une fréquence élevée de mauvais sommeil de nuit (70.8%) (Ohayon et al., 2014).

Fonctionnement cognitif

Une première étude menée récemment s'intéressait à l'impact de la fragmentation du SLP sur la consolidation de la mémoire déclarative au cours du sommeil chez les somnambules (Uguccioni et al., 2015). Aucune différence n'était observée entre les groupes, que ce soit pour les évaluations réalisées avant ou après le sommeil.

Un autre travail, portait sur l'évaluation de domaines cognitifs volontiers plus affectés par les troubles du sommeil, comme l'attention soutenue et les fonctions exécutives. Le fonctionnement cognitif diurne d'un échantillon de somnambules et d'un groupe contrôle était évalué après une nuit régulière de sommeil et après 25 heures de privation de sommeil (Labelle et al., 2015). Les domaines cognitifs investigués incluaient l'attention soutenue et les fonctions exécutives, mesurées par la tâche de Stroop. Les résultats obtenus à la suite d'une nuit régulière de sommeil montraient une performance aux deux tâches cognitives comparable entre les groupes. Des différences apparaissaient par contre lorsque les tests étaient administrés en situation de privation de sommeil, avec davantage d'erreurs de commission ainsi qu'à la condition flexibilité du Stroop, sans impact différentiel significatif pour les paramètres d'attention soutenue.

Enfin, un travail portant sur un faible échantillon de patients somnambules associé à des sujets souffrant de cauchemars chroniques idiopathiques, retrouvait des scores plus élevés de recherche de nouveauté, traduisant une sensibilité accrue à la récompense et une impulsivité plus marquée (Perogamvros et al., 2015).

Une autre approche pour apprécier le fonctionnement cognitif de sujets atteints de parasomnies repose sur l'étude de l'association entre les parasomnies et le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). Chez 55 enfants TDAH ayant bénéficié d'une vidéo-polysomnographie une fréquence élevée des parasomnies du SLP était retrouvée avec un somnambulisme chez 47,6%, de terreur nocturne chez 38%, et d'éveils confusionnels chez 26,5% sur des critères cliniques (Silvestri et al., 2007). Une autre étude comparait 79 enfants TDAH non traités à un groupe d'enfants sans TDAH ni comorbidités psychiatriques, avec une fréquence de terreurs nocturnes de 19% (contre 8.3%) et de 11.4% pour le somnambulisme (contre 2.8%) (Corkum et al., 1999). A

l'inverse, dans une cohorte de 2463 enfants en population générale, il était observé plus de symptômes de TDAH chez les 5% d'enfants souffrant de parasomnies (Odds Ratio = 1,7 [1.4-2.1]) (Gau, 2006).

Ces résultats suggérant une association entre le TDAH et les parasomnies du SLP doivent être interprétés avec précaution. Premièrement, aucune étude n'a testé cette association dans une population adulte. Par ailleurs, aucune inférence causale ne peut être portée. Si il est possible que les troubles attentionnels puissent être une conséquence du somnambulisme, il n'est pas exclu que ces troubles puissent partager un même déterminisme neurodéveloppemental (Nevsimalova et al., 2013).

Au final, il existe peut d'arguments pour la présence d'altérations générales du fonctionnement cognitif chez les adultes parasomniaques. Par contre, les performances cognitives semblent plus facilement se détériorer en condition de privation de sommeil.

Plaintes somatiques et douleurs chroniques

L'ensemble des troubles du sommeil chez l'enfant et l'adulte est fortement associé à diverses conditions médicales. La plupart d'entre eux constituent même un facteur de risque indépendant de développement de pathologies cardiovasculaires, neurodégénératives et de mortalité. Peu de données sont disponibles concernant l'association des parasomnies du SLP et les pathologies somatiques. En population générale, un recours à une hospitalisation au cours de l'année passée (motif non précisé) était associé au somnambulisme, aux terreurs nocturnes et aux éveils confusionnels (Ohayon et al., 1999). Une seule étude menée en population générale retrouve une association significative (OR 1.65, 1.34-2.03) entre les maladies somatiques (« physical illness », dont la méthodologie d'évaluation n'est pas précisée) et les formes fréquentes de somnambulisme (Ohayon et al., 2012). Une autre étude en population générale retrouvait que les éveils confusionnels s'associaient aux maladies du tractus digestif (OR 1.5, 1.2-1.9), cérébrovasculaires (OR 1.7, 1.2-2.4) et les affections des voies aériennes supérieures (OR 1.3, 1.1-1.5), sans association avec les affections du système nerveux central (Ohayon et al., 2014).

Un lien spécifique est établi entre les perturbations du sommeil et les pathologies douloureuses chroniques (Finan, et al. 2001). Cette association entre douleur et sommeil est bidirectionnelle, la pathologie douloureuse contribuant à la fragmentation du sommeil, et cette dernière contribuant à abaisser le seuil de nociception. Plusieurs études rapportaient une fréquence élevée de somnambulisme chez les patients souffrant de migraine (Barabas et al., 1983; Casez et al., 2005; Giroud et al., 1986; Miller et al., 2003; Pradalier et al., 1987). La fréquence des phénomènes douloureux chroniques, en particulier de la migraine reste cependant inconnue dans les parasomnies du SLP.

Fonctionnement global et qualité de vie

Une étude en population générale retrouvait que les adultes somnambules étaient cinq fois plus à risque d'avoir été impliqué dans un accident de la route au cours de l'année précédente que les sujets sans parasomnies (Ohayon et al., 1999). Si les données de cette étude ne permettaient pas d'établir un mécanisme causal, il est probable que la fatigue, la somnolence et les plaintes cognitives puissent intervenir dans cette association. Aucune étude à notre connaissance n'a porté sur des indicateurs plus globaux du fonctionnement comme la qualité de vie, pourtant profondément altérée dans la plupart des troubles du sommeil étudiés (Abetz et al., 2004; Dauvilliers et al. 2009; Dodel et al., 2007; Happe et al., 2009; Léger et al., 2001; Rolinski et al., 2014; Vignatelli et al., 2004).

L'intensité et la nature du retentissement des parasomnies du SLP restent largement méconnues, avec l'absence d'étude systématique de cette problématique dans un large échantillon clinique. De plus, la nature du lien entre les caractéristiques cliniques ou électrophysiologiques des parasomnies et le fonctionnement diurne dans cette pathologie n'a jamais été étudié.

PHYSIOPATHOLOGIE DES PARASOMNIES DU SOMMEIL LENT

PROFOND

Les connaissances cliniques et épidémiologiques actuelles sur les parasomnies du SLP ont contribué à l'élaboration d'un modèle théorique physiopathologique (MR Pressman, 2007b). Ce modèle propose que la vulnérabilité d'un individu à présenter des épisodes de parasomnies du SLP est sous-tendue par des facteurs de trois ordres :

- Une prédisposition génétique (*Predisposing*), marquée par une forte composante héréditaire,
- Des facteurs favorisants (*Priming*), qui augmentent la probabilité de survenue des épisodes. Ce sont principalement les facteurs qui augmentent la quantité de sommeil lent profond, qui augmentent la fragmentation du sommeil et les facteurs qui augmentent la confusion au réveil,
- Des facteurs précipitants (*Precipitating*), qui sont à l'origine du déclenchement d'éveils dissociés.

Ce modèle physiopathologique, essentiellement basé sur des constatations cliniques, est cependant appuyé par les résultats d'études électrophysiologiques, génétiques et d'imagerie fonctionnelle.

Les arguments cliniques et épidémiologiques du modèle « 3P »

Prédisposition génétique aux parasomnies du SLP

Une fréquence élevée de parasomnies du SLP est observée chez les apparentés de sujets souffrant de somnambulisme ou de terreur nocturne (A. Kales, Soldatos, Bixler, et al., 1980). Chez l'enfant, la prévalence du somnambulisme augmente en fonction du nombre de parents présentant une histoire de somnambulisme. Elle est de 22,5% chez les enfants sans histoire parentale de somnambulisme, de 47,4% lorsque un parent est atteint, jusqu'à 61,5% lorsque les deux parents sont atteints (Petit et al., 2015). Une histoire parentale de SW est également associée à une augmentation de la prévalence des TN chez les enfants (Petit et al., 2015). Dans une cohorte finnoise de jumeaux, une

concordance 1,5 fois supérieure est observée chez les monozygotes que chez les dizygotes pour le SW dans l'enfance (0.55 versus 0.35) et 5 fois supérieure (0.32 versus 0.06) pour le SW à l'âge adulte (Hublin et al., 1997).

Si les données épidémiologiques et cliniques suggèrent une forte héritabilité pour les parasomnies du SLP, peu de travaux ont porté sur la recherche et la mise en évidence de biomarqueurs génétiques dans cette pathologie (Lecendreux et al., 2003).

Une surreprésentation de l'allèle HLA DQB1*0501 a été démontrée dans un échantillon de 60 enfants et adultes somnambules (35.0% versus 13.3%), avec un excès de transmission des allèles DQB1*05 et DQB1*04 dans les formes familiales (Lecendreux et al., 2003). Une fréquence similaire de cet haplotype a récemment été rapportée dans un échantillon de 71 patients parasomniaques, comprenant également des sujets avec terreurs nocturnes et éveils confusionnels (Heidbreder et al., 2015). Une seule étude pangénomique a été menée au sein d'une famille de 22 sujets sur 4 générations dont 9 étaient atteints de somnambulisme, avec l'implication d'un locus sur le bras court du chromosome 20 (Dogu et al., 2011; Liciis et al., 2011). Ces résultats n'ont cependant pas été répliqués à ce jour et aucun gène de ce locus ne semble être impliqué dans la physiopathologie du somnambulisme.

Facteurs favorisant les parasomnies, l'instabilité du SLP

Un deuxième type de facteur peut conduire un sujet (prédisposé génétiquement ou non) à présenter des accès de parasomnies du SLP. La présence de ces facteurs doit être systématiquement recherchée en pratique clinique, car la plupart du temps modifiables, leur éviction peut permettre d'améliorer la fréquence et la sévérité des parasomnies (Galbiati et al., 2015; Pressman, 2007b).

La privation de sommeil est l'un des facteurs favorisant le plus fréquemment décrit par les patients en pratique clinique, bien que peu de données descriptives aient été rapportées (Lecendreux et al., 2003; Oudiette et al., 2009).

De nombreux cas rapportés dans la littérature font part de l'implication de traitements pour la plupart de type psychotrope dans la survenue d'accès parasomniaques chez des sujets avec ou sans histoire personnelle et/ou familiale de somnambulisme.

On retrouve au premier rang des molécules citées les hypnotiques à demi-vie courte tels que le zolpidem, zopiclone, zaleplon (Chen et al., 2014; Ferentinos et al., 2009; Liskow et al., 2004; Molina et al., 2010; Pressman, 2011; Tsai et al., 2009). Certains antidépresseurs notamment les tricycliques, le bupropion sont aussi cités (Khazaal et al., 2003), parmi les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, la paroxétine aurait des effets contradictoires (Kawashima et al., 1999; Lillywhite et al., 1994). Parmi les antipsychotiques, l'olanzapine et la quétiapine ont également été incriminées (Chiu et al., 2008; Faridhosseini et al., 2012; Kolivakis et al., 2001; Paquet et al., 2009). L'implication du lithium a également été rapportée dans la survenue ou l'exacerbation d'accès parasomniaques (Charney et al., 1979; Landry et al., 1999; Warnes et al., 1993). L'oxybate de sodium, a lui aussi été associé à la survenue ou l'aggravation de manifestations parasomniaques chez des patients traités pour narcolepsie (Lecendreux et al., 2012; Wang et al., 2009; Xyrem® International Study Group, 2005). L'ingestion aiguë d'alcool est également un facteur classiquement impliqué (Pressman et al., 2007).

Le stress a très souvent été rapporté comme un, sinon le facteur prédisposant essentiel des parasomnies. Dans une série de sujets adultes présentant des terreurs nocturnes, le stress était reconnu comme facteur aggravant les épisodes de terreur nocturne chez 7 patients sur 11 (Llorente et al., 1992). Dans l'étude de Lecendreux et al. 50% des sujets somnambules décrivaient une aggravation des épisodes en lien avec des événements stressants (Lecendreux et al., 2003).

Enfin, la fièvre et l'activité physique intense le soir, la fièvre ou l'exposition tardive aux écrans (Arora et al., 2014; Kales et al., 1979) sont également des facteurs associés à la survenue d'épisodes de somnambulisme.

Les mécanismes qui sous-tendent l'association de ces facteurs avec la survenue d'accès parasomniaques peuvent être classés selon trois catégories :

- Certains facteurs augmentent la quantité et l'intensité du SLP
- Certains facteurs contribuent à la fragmentation du sommeil
- Certains facteurs augmentent la confusion au réveil

Tableau 4 : Classification des facteurs favorisant les parasomnies du SLP

Augmentation du SLP	Fragmentation du sommeil	Augmentation de la confusion au réveil
Privation de sommeil	Stress	Hypnotiques
Fièvre	Fièvre	Psychotropes
Activité physique	Activité physique	Alcool
Oxybate de sodium	Exposition aux écrans	Oxybate de sodium

Abréviations : SLP, sommeil lent profond.

L'observation des facteurs environnementaux associés à la survenue des épisodes parasomniaques suggère que l'augmentation du sommeil lent profond et sa fragmentation contribuent à favoriser la survenue des épisodes parasomniaques. Ces facteurs conduiraient à une instabilité du SLP. Cette hypothèse est appuyée par plusieurs travaux ayant mis en évidence, avec des méthodologies différentes des altérations de la microstructure et de la dynamique du SLP chez les enfants et adultes parasomniaques.

La plupart des études polysomnographiques réalisées chez des patients souffrant de parasomnies ont démontré une préservation de l'architecture globale du sommeil. Quelques études retrouvaient une augmentation du pourcentage de SLP (Blatt et al., 1991; Espa et al., 2000) au profit du sommeil lent léger, sans atteinte du sommeil paradoxal. Des caractéristiques polysomnographiques comparables sont observées chez les sujets sains privés de sommeil chez qui un rebond, principalement de SLP est observé lors du sommeil de récupération. La régulation du sommeil paradoxal est principalement circadienne (Wurts et al., 2000), et n'est ainsi perturbée qu'en cas de privation plus sévère de sommeil (Kales et al., 1970). L'augmentation de la quantité de

SLP chez les somnambules, bien qu'étant un résultat non systématiquement répliqué, indique la possible implication de perturbations de l'homéostasie du sommeil dans cette pathologie et une vulnérabilité plus marquée à la privation de sommeil. Cette hypothèse a été confirmée par l'équipe de Montréal qui a conduit plusieurs études de privation de sommeil chez des sujets parasomniaques. La privation de sommeil augmentait ainsi de manière significative la fréquence et la complexité des épisodes parasomniaques, pouvant faciliter ainsi le diagnostic (Joncas et al., 2002; Mayer et al., 1998; Pilon et al., 2008; Zadra et al., 2008).

Une fragmentation excessive du SLP a été rapportée à de multiples reprises. Celle-ci peut être premièrement appréciée par le nombre d'éveils en SLP. Une synthèse de ces résultats est rapportée dans le tableau 5 :

Tableau 5 : Eveils en sommeil lent profond rapportés dans les études cas-témoin.

	Parasomnies	Témoins
Gaudreau et al., 2000	2.9 ± 1.9	0.9 ± 1.0
Schenck et al., 1998	4.1 ± 2.0	2.7 ± 1.4
Blatt et al., 1991	8.4 ± 5.7	3.7 ± 1.7
Joncas et al., 2002	1.3 ± 1.1	0.0 ± 0.0
Espa et al., 2000	10.5 ± 2.8	4.1 ± 1.0
Espa et al., 2002	13.8 ± 1.2	3.8 ± 0.4
Oudiette et al., 2009	4.8 ± 3.0	1.2 ± 1.0
Brion et al., 2012	5.1 ± 3.2	1.2 ± 1.4
Uguccioni et al., 2015	7.0	2.5

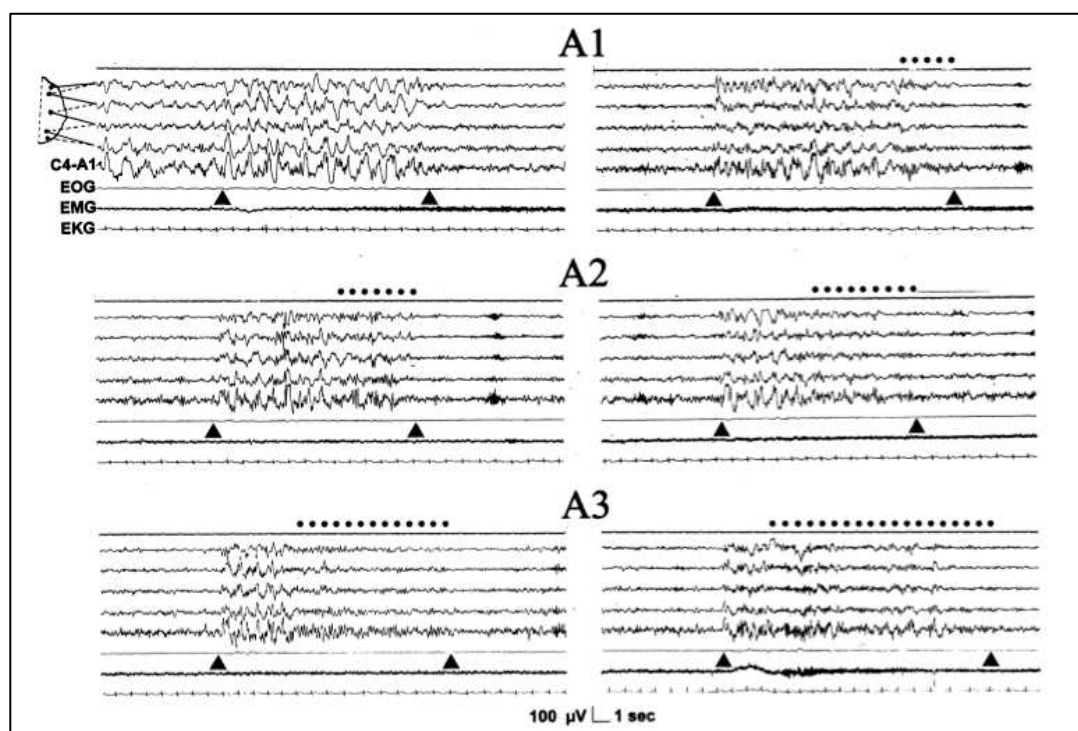
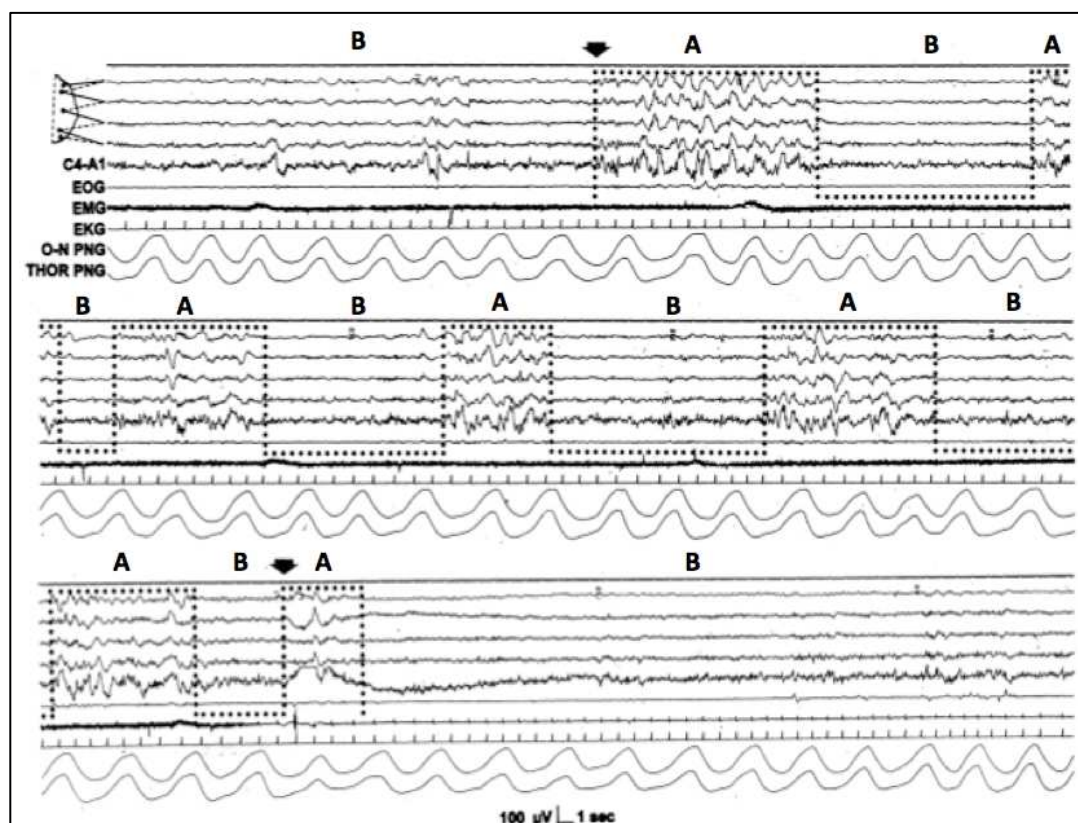
Nous observons une grande variabilité dans le nombre d'éveil en SLP selon les études qui tient essentiellement à l'absence d'homogénéité des méthodologies employées (éveils et/ou micro-éveils, nombre total ou index horaire).

Une analyse plus codifiée et standardisée peut être réalisée par l'étude des tracés cycliques alternants (cyclic alternating patterns – CAP) (Terzano et al., 1985). Il s'agit d'une activité EEG périodique observée en sommeil lent, organisée en cycles biphasiques (phase A et phase B) de durée variable (Terzano et al., 2001). Les CAP

reflètent l'alternance synchronisation/désynchronisation, leur augmentation semble être un marqueur d'instabilité du sommeil lent (Terzano & Parrino, 2000). Une augmentation du taux de CAP a été observée, à la fois chez les enfants et les adultes parasomniaques (Bruni et al., 2008; Guilleminault et al., 2005b; Guilleminault et al., 2006; Zucconi et al., 1995). Ces fluctuations intrinsèques de la stabilité au cours du SLP sont considérées par certains auteurs comme un biomarqueur stable des parasomnies, survenant également en l'absence d'épisodes parasomniaques, en faveur d'un trait de vulnérabilité de cette pathologie.

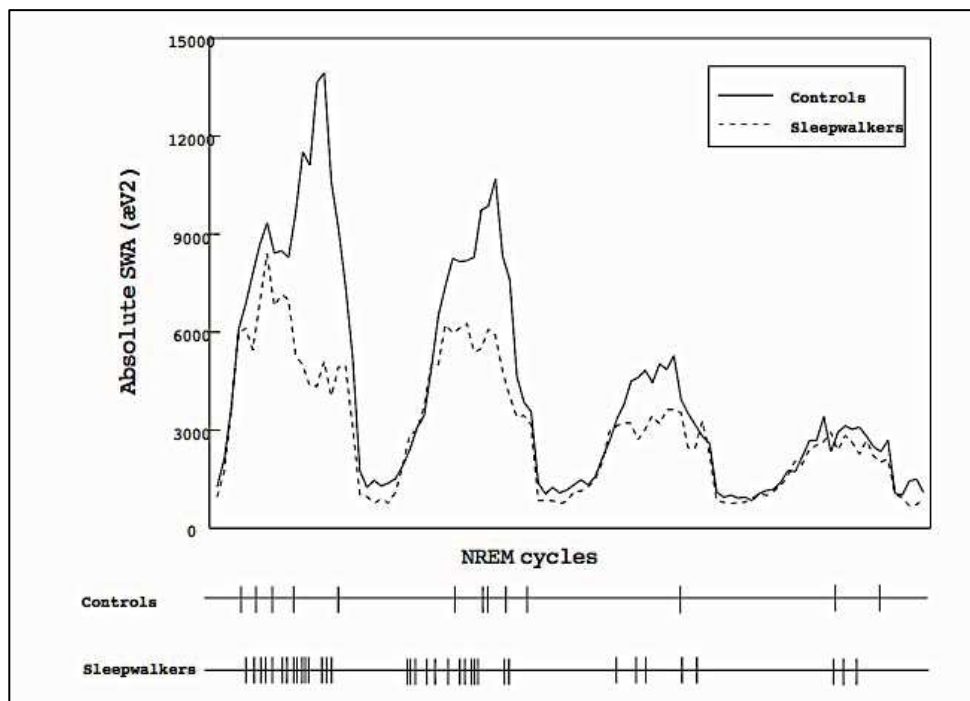
Les figures 2a et 2b illustre l'activité EEG biphasique du sommeil lent et les différentes typologies des phases A (A1, A2 et A3).

Figures 2a et 2b : Aspects polysomnographiques des tracés alternants cycliques.
Reproduit de (Terzano & Parrino, 2000)



Les perturbations de l'intensité du SLP peuvent être appréciées par l'analyse spectrale de l'activité à ondes lentes. Cette méthode, basée sur un traitement du signal par transformée de Fourier, permet une mesure quantitative de la puissance spectrale de la bande delta (0-5-2hz) au cours des différents cycles de sommeil et ainsi déterminer une dynamique de l'activité à ondes lentes (Achermann et al., 1993). Une diminution globale de l'activité à ondes lentes est observée chez les enfants et adultes parasomniaques (Bruni et al., 2008; Espa et al., 2000; Gaudreau et al., 2000; Guilleminault et al., 2001). Cette diminution apparaît plus marquée sur les deux premiers cycles de sommeil, reflet d'une fragmentation du SLP plus marquée en début de nuit. De ce fait, la pente de la diminution normale de l'activité à ondes lentes au cours de la nuit est moins marquée chez ces patients. Cependant, une étude plus récente n'a pas confirmé ces résultats (Perrault et al., 2013).

Figure 3 : Illustration de la dynamique de l'activité à ondes lente chez des sujets somnambules en comparaison à des sujets témoins. Reproduit de (Gaudreau et al., 2000).



La question de la participation de cette instabilité du SLP dans l'émergence des épisodes parasomniaques n'est pas tranchée. Si certains travaux ne mettent pas en évidence de

modifications de l'activité EEG précédant les épisodes parasomniaques (Pilon et al., 2006; Schenck et al., 1998), deux études retrouvent une augmentation brutale de la puissance spectrale de la bande delta respectivement dans les minutes ou secondes précédant l'évènement (Espa et al., 2000; Guilleminault et al., 2001). Une étude plus récente portant sur l'analyse des oscillations de la puissance spectrale de l'activité à ondes lentes confirme que les épisodes parasomniaques sont précédés d'une augmentation transitoire de la puissance delta et s'accompagnent d'un pattern d'oscillation spécifique (Jaar et al., 2010) et diffèrent notamment de ceux observés lors d'éveils non parasomniaques (Perrault et al., 2014).

L'ensemble de ces résultats suggère que l'instabilité du SLP est un marqueur associé au somnambulisme et aux terreurs nocturnes, favorisant l'émergence d'épisodes parasomniaques.

Facteurs précipitants de l'éveil dissocié

Chez un sujet prédisposé génétiquement ou soumis à l'influence d'un facteur favorisant, certains évènements agissent comme des déclencheurs de l'accès parasomniaque.

Ces facteurs peuvent être d'origine endogène, en lien avec une pathologie du sommeil sous-jacente comme les évènements respiratoires dans le cadre d'un syndrome d'apnées du sommeil, ou les mouvements périodiques des membres dans le cadre d'un syndrome des jambes sans repos par exemple (Cao et al., 2010; Espa et al., 2002; Guilleminault et al., 2005).

D'autres facteurs sont d'origine exogène. Le contact physique et le bruit sont fréquemment associés au déclenchement d'épisodes parasomniaques (Pressman, 2007a). En condition expérimentale, la stimulation auditive peut être utilisée pour le déclenchement volontaire d'accès parasomniaques chez des sujets préalablement prédisposés par privation de sommeil par exemple (Pilon et al., 2008).

Les premières études électrophysiologiques du somnambulisme et des terreurs nocturnes avaient dès les années 60 mis en évidence une activité EEG singulière lors des

accès parasomniaques (Broughton, 1968; Kales et al., 1966). Un travail de Schenck et al. portait sur l'analyse visuelle de l'activité EEG au cours d'éveils en SLP chez des sujets parasomniaques (Schenck et al., 1998). Trois patterns EEG étaient identifiés, définis par la proportion d'activité à ondes lentes. La persistance de cette activité était fréquemment observée lors des éveils en SLP et dans presque la moitié des épisodes parasomniaques (Zadra et al., 2004). La mise en évidence de ces éveils, dits « dissociés » a conduit à la dénomination de « disorders of arousal » ou parasomnies par trouble de l'éveil (Broughton, 1968). L'épisode parasomniaque résulterait ainsi d'un éveil incomplet à partir du SLP. Cependant, l'utilisation de l'EEG de surface ne permettant qu'une exploration limitée de l'activité cérébrale n'était pas suffisante pour déterminer les structures impliquées dans cet éveil dissocié.

Une reconstruction en 3 dimensions de l'activité EEG (eLORETA) permet une exploration plus profonde de l'activité cérébrale. Cette technique a mis en évidence une activation du cortex cingulaire, quelques secondes avant le début d'accès parasomniaques, et ceux malgré la persistance des ondes lentes sur l'EEG de surface (Januszko et al., 2016).

En 2009, les résultats d'un enregistrement stéréo-EEG obtenu au cours d'un éveil confusionnel chez un patient de 20 ans exploré pour une épilepsie ont été rapportés (Terzaghi et al., 2009). Durant l'épisode, il était observé une activité EEG rapide, similaire à la veille, au niveau des cortex moteur et cingulaire avec la persistance voire une augmentation d'une activité lente delta, similaire au SLP dans les cortex frontal et pariétal associatif.

En 2012, un second enregistrement de ce type, explorant également les régions limbiques est publié chez un enfant de 7 ans (Terzaghi et al., 2012). Une persistance de l'activité delta au niveau de l'hippocampe et du cortex associatif frontal coexistait avec une activation des cortex moteur, cingulaire, insulaire, temporal et de l'amygdale. Il était également observé la persistance de fuseaux du sommeil au niveau de l'hippocampe durant l'ensemble de l'épisode.

Un autre épisode d'éveil confusionnel chez un jeune homme de 17 ans a été capturé par la même équipe au cours de l'exploration d'une épilepsie pharmaco-résistante (Gibbs et al., 2016; Sarasso et al., 2014). Le dispositif d'enregistrement explorait également le thalamus. Une activité delta de forte amplitude d'allure pseudo-rythmique était observée dans les régions corticales et l'hippocampe. Contrairement aux deux précédents cas, aucune activité rapide concomitante n'était retrouvée en particulier au niveau du cortex moteur ou cingulaire. Par contre, une diminution de l'activité delta et l'apparition d'une activité bêta étaient observées au niveau de la partie ventro-médiale du thalamus. Cette activité était comparable à celle observée en veille dans cette région. Une dissociation thalamo-corticale comparable a été rapportée lors de l'endormissement et plus récemment au cours de réveils spontanés ou provoqués (Magnin et al., 2010; Peter-Derex et al., 2015).

Plus récemment, une équipe française rapportait des résultats différents au cours d'éveils « dissociés » en stéréo-EEG chez un jeune homme de 15 ans exploré pour une épilepsie pharmacorésistante (Frezel et al., 2015). L'analyse de l'activité de régions non lésées et non incluses dans la zone pariétale droite, épileptogène (les gyrus pré- et post-centraux, frontaux médian et supérieur, le gyrus cingulaire, l'hippocampe, le gyrus temporaux moyen et supérieur et le cortex pariétal inférieur) révélait un blocage diffus des rythmes de très basses fréquences, suggérant une activation de l'ensemble du cortex. Mais alors que dans le cortex moteur, des rythmes similaires à un éveil normal apparaissaient, les autres aires corticales présentaient une activité hypersynchrone d'une fréquence d'environ 2hz, différente de celle du SLP. Les auteurs de ce travail émettaient l'hypothèse d'une activité EEG pathologique spécifique au cours de l'éveil dissocié, allant à l'encontre de celle du sommeil local. Ce type d'activité au cours des éveils en SLP est parfois observé en EEG de surface, et est plutôt retrouvée en fin d'éveil ou d'épisode, au moment du réendormissement. La spécificité de cette activité rythmique par rapport à l'activité à ondes lentes du SLP n'a jamais été étudiée.

Bassetti et ses collaborateurs rapportaient en 2000 la première et la seule exploration d'un accès parasomniaque en imagerie fonctionnelle (Bassetti et al., 2000). Il s'agissait d'un adolescent de 16 ans avec une histoire de somnambulisme fréquent. Une tomographie à émission monophotonique (TEMP) avait été réalisée au cours du SLP calme, puis au cours d'un accès parasomniaque spontané (éveil confusionnel). Une

augmentation de plus de 25% du débit sanguin cérébral au niveau du cortex cingulaire postérieur ainsi qu'au niveau du cervelet antérieur était notée. La comparaison des résultats de l'acquisition au cours de l'accès avec des données de TEMP obtenus en veille chez 24 volontaires sains montrait une diminution de la perfusion cérébrale au niveau du cortex associatif pariéto-frontal au cours de l'accès parasomniaque. Ces données à propos d'un cas suggèrent une persistance de l'inhibition des voies thalamo-corticales propre au sommeil lent avec une activation du cortex cingulaire et du cervelet. Cependant, ces résultats ne concernent qu'un seul sujet et n'ont pas à ce jour été répliqués.

Les données issues de l'électro-encéphalographie de surface ou profonde et d'imagerie fonctionnelle sont concordantes et appuient l'hypothèse selon laquelle l'accès parasomniaque résulte d'un état dissocié au cours duquel semble coexister un état de veille au niveau du thalamus, du cortex cingulaire et moteur et possiblement de l'amygdale, conjointement avec un état de sommeil lent au niveau des cortex associatifs et possiblement de l'hippocampe. Le somnambulisme, l'éveil confusionnel ou la terreur nocturne constituerait alors une forme spécifique et pathologique de sommeil local (Nir et al., 2011), résultant d'un dysfonctionnement du processus de réveil à partir du sommeil lent. Un travail récent réalisé en EEG haute densité retrouvait que cet état de sommeil local ne concernait pas uniquement les accès parasomniaques, mais était également observé au cours du SLP en l'absence d'épisode (Castelnovo et al., 2016). Dans cette étude, une diminution localisée de l'activité à ondes lentes était observée au niveau du cortex cingulaire et moteur, du précunéus et de certaines aires associatives. Au cours du SLP chez les patients parasomniaques, ces structures pourraient ainsi présenter un seuil d'éveil plus faible, favorisant ainsi l'émergence de l'éveil dissocié.

Enfin, un travail très récent en imagerie fonctionnelle (TEMP) au cours du SLP de récupération de privation de sommeil chez 10 somnambules et 9 témoins retrouvait une diminution du métabolisme cérébral au niveau des régions préfrontales et insulaires chez les somnambules, sans augmentation régionale du métabolisme (Desjardins et al., 2016). Ce travail confirme l'hétérogénéité régionale de l'activité cérébrale et possiblement de la vigilance chez les somnambules au cours du SLP.

PARTIE 2 : HYPOTHESES ET OBJECTIFS

Les travaux présentés dans le cadre de cette thèse s'inscrivent dans un projet global à long terme comportant trois axes :

- Une meilleure caractérisation phénotypique des parasomnies du SLP
- L'étude du retentissement fonctionnel des parasomnies du SLP
- L'étude des mécanismes physiopathologiques des parasomnies du SLP

CARACTERISATION PHENOTYPIQUE DES PARASOMNIES

Le premier objectif de ce travail a consisté à mieux caractériser le phénotype des parasomnies du SLP, à la fois sur le plan clinique et polysomnographique. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude phénotypique au sein de grands échantillons cliniques d'adultes souffrant de parasomnies du SLP. Nous ne disposons en effet que de peu de données sur la nature des épisodes parasomniaques, leur fréquence et intensité, leurs facteurs favorisants et leur évolution au fil des années. De plus, une caractérisation phénotypique de qualité est nécessaire afin d'homogénéiser la sélection des patients pour des études physiopathologiques ou portant sur le retentissement des parasomnies.

Le diagnostic des parasomnies repose principalement sur des caractéristiques cliniques, avec l'absence de paramètres polysomnographiques quantifiables permettant l'établissement de critères diagnostiques objectifs pour cette pathologie. Une telle approche est pourtant nécessaire pour permettre des études de qualité en optimisant à la fois les critères de sélection des patients et mettant à disposition une méthodologie d'étude polysomnographique reproductible.

Les résultats de deux études concernant la caractérisation clinique et électrophysiologique des parasomnies du SLP sont rapportés dans les sections suivantes :

- PARTIE 3 / Etude 1 : ***Retentissement fonctionnel du somnambulisme chez l'adulte, une étude cas-témoins***
- PARTIE 3 / Etude 4 : ***Apport de la vidéo-polysomnographie pour le diagnostic des parasomnies du sommeil lent profond chez l'adulte***

RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DES PARASOMNIES

Peu de données sont actuellement disponibles sur le retentissement fonctionnel associé aux parasomnies du SLP chez l'adulte. Les relations entre les parasomnies et le fonctionnement psychopathologique, les plaintes d'insomnie, de fatigue et la qualité de vie ne sont pas clairement établies. Nous suggérons qu'une importante proportion d'adultes parasomniaques présentaient des plaintes de dépression, d'anxiété, d'insomnie, de fatigue et rapportaient une altération de la qualité de vie. Nous émettions par ailleurs l'hypothèse que ces altérations étaient en lien avec la sévérité clinique de la maladie.

Quelques travaux récents suggèrent que la somnolence diurne excessive est une plainte fréquente chez les adultes souffrant de parasomnies du SLP. Nous avons mené deux études évaluant les dimensions subjectives et objectives de la somnolence dans cette population. Il était postulé qu'une fréquence plus élevée de somnolence à la fois subjective et objective serait observée chez les adultes parasomniaques en comparaison à des sujets témoins. Nous émettions également l'hypothèse que la présence de somnolence était associée à une sévérité clinique plus marquée ainsi qu'à la fragmentation excessive du SLP.

Les relations entre le sommeil et la douleur sont complexes. Les patients souffrant de douleurs chroniques présentent fréquemment des troubles du sommeil. Inversement, des plaintes de douleurs chroniques sont souvent retrouvées chez des patients souffrant de troubles du sommeil et les expériences de privation expérimentale de sommeil démontrent une élévation du seuil de nociception. A l'exception de la fréquente association rapportée entre somnambulisme et migraine, aucune étude à notre connaissance n'a porté sur la douleur dans les parasomnies du SLP. Nous postulons qu'une importante proportion d'adultes parasomniaques rapporterait des douleurs chroniques à l'éveil, en particulier des céphalées et des migraines, en lien avec la sévérité des parasomnies et la fragmentation du SLP. La nociception est un processus complexe impliquant une coopération entre diverses structures cérébrales, corticales et sous-corticales. La dissociation de l'activité cérébrale au cours de l'accès parasomniaque pourrait perturber l'intégrité des circuits cérébraux impliquant la nociception. Nous

émettions l'hypothèse d'une altération profonde de la nociception au cours des épisodes parasomniaques.

Les résultats de trois études portant sur le retentissement des parasomnies du SLP sont rapportés dans les sections suivantes :

- PARTIE 3 / Etude 1 : ***Retentissement fonctionnel du somnambulisme chez l'adulte, une étude cas-témoins***
- PARTIE 3 / Etude 2 : ***Somnolence objective dans le somnambulisme et les terreurs nocturnes***
- PARTIE 3 / Etude 3 : ***Etude de la nociception dans le somnambulisme de l'adulte***

PHYSIOPATHOLOGIE DES PARASOMNIES

Les connaissances actuelles sur les mécanismes des parasomnies du SLP ont permis l'élaboration d'un modèle de compréhension physiopathologique impliquant une vulnérabilité génétique, responsable d'une instabilité constitutionnelle du SLP sous-tendue par des phénomènes de sommeil local, favorisant ainsi l'émergence d'éveils dissociés.

Les différentes composantes de ce modèle reposent cependant sur des hypothèses non ou incomplètement validées. Nous proposons une approche multidisciplinaire associant des techniques d'imagerie fonctionnelle, d'électrophysiologie et de génétique afin d'améliorer nos connaissances sur la physiopathologie complexe des parasomnies du SLP.

Premièrement, une collection systématique d'échantillons biologique a été constituée de façon prospective chez des patients et parfois leurs apparentés, dans le cadre d'une collaboration internationale. La constitution de cette banque biologique nous permettra de répondre à plusieurs objectifs :

- Identifier des facteurs génétiques et les modes de transmission de la vulnérabilité aux parasomnies, via une étude d'association pangénomique et l'étude de gènes candidats, en particulier dans les formes familiales.
- Préciser l'implication du sous-type HLA DQB1*0501 dans la vulnérabilité aux parasomnies

Deuxièmement, l'élaboration de notre méthodologie d'analyse quantifiée de la fragmentation du SLP facilitera l'étude des déterminants polysomnographiques du retentissement des parasomnies. Par ailleurs, cette méthodologie pourra être utilisée pour étudier les mécanismes physiopathologiques des parasomnies du SLP pharmacologiques induites ou associées à d'autres troubles du sommeil.

Nous avons enfin mené une étude en imagerie fonctionnelle explorant à la fois la veille et le SLP chez des patients parasomniaques et des sujets témoins, ainsi que des accès parasomniaques déclenchés en laboratoire. L'étude du métabolisme cérébral en

tomographie à émission mono-photonique pourrait nous permettre de caractériser les phénomènes de sommeil local à la fois au cours du SLP et de l'accès parasomniaque. Nous étudierons la spécificité du métabolisme cérébral en veille chez les adultes parasomniaques et ses liens avec certaines dimensions cliniques, en particulier la somnolence diurne excessive.

Les résultats préliminaires des travaux portant sur la physiopathologie des parasomnies du SLP et les projets de travaux futurs sur cette thématique sont rapportés dans les sections suivantes :

- PARTIE 3 / Etude 4 : ***Apport de la vidéo-polysomnographie pour le diagnostic des parasomnies du sommeil lent profond chez l'adulte***
- PARTIE 5 : ***Perspectives***

PARTIE 3 : ETUDES

ETUDE 1

RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DU SOMNAMBULISME CHEZ L'ADULTE, UNE ETUDE CAS-TEMOINS

Lopez, R., Jaussent, I., Scholz, S., Bayard, S., Montplaisir, J., Dauvilliers, Y.

Lopez, R., Jaussent, I., Scholz, S., Bayard, S., Montplaisir, J., Dauvilliers, Y. (2013). Functional impairment in adult sleepwalkers: a case-control study. Sleep, 36(3), 345-51.

RESUMÉ

Objectifs

Etudier les indicateurs cliniques du caractère restaurateur du sommeil et du fonctionnement diurne chez des adultes souffrant de somnambulisme en comparaison à des sujets témoins.

Méthodes

Cent adultes (55 hommes, âge médian 30 ans) avec plainte primaire de somnambulisme ont été recrutés de façon prospective entre 2007 et 2011. Tous les patients ont eu une évaluation clinique standardisée, complétée d'auto-questionnaires évaluant les caractéristiques cliniques des parasomnies, du mauvais sommeil de nuit, de la plainte de somnolence diurne excessive, de fatigue, d'anxiété, de dépression et la qualité de vie. Les résultats de l'évaluation ont été comparés à ceux de 100 sujets sains, sans histoire passée ou actuelle de parasomnies du sommeil lent profond.

Résultats

Parmi les somnambules, 22.3% rapportaient une fréquence quotidienne des épisodes, et 43.5% hebdomadaire. L'âge médian de début des épisodes était de 9 ans, avec 16.9% de début à l'âge adulte. Des antécédents familiaux de parasomnies étaient présents chez 56.6% d'entre eux, et 57.9% d'entre eux rapportaient au moins un épisode violent occasionnant pour 17.0% des cas des blessures nécessitant une intervention médicale. Le somnambulisme était significativement associé à la plainte de mauvais sommeil, de fatigue, de somnolence (42.2% versus 11.0%, OR=5.96, $p<0.001$), d'anxiété et de dépression, avec une altération significative de la qualité de vie dans plusieurs domaines. Un âge de début précoce était associé à la survenue d'épisodes violents et de blessures. Les sujets avec épisodes violents présentaient plus fréquemment des terreurs nocturnes, avec plus de facteurs déclenchants identifiés, et une qualité de vie plus altérée.

Conclusion

Le somnambulisme chez l'adulte occasionne une altération de la qualité de vie, en lien avec de fréquents épisodes violents, parfois avec blessures, un mauvais sommeil de nuit, une fatigue et somnolence excessive, ainsi que des symptômes anxio-dépressifs.

Functional Impairment in Adult Sleepwalkers: A Case-Control Study

Regis Lopez, MD¹; Isabelle Jausse, MSc²; Sabine Scholz, MSc¹; Sophie Bayard, PhD^{1,2}; Jacques Montplaisir, MD, PhD³; Yves Dauvilliers, MD, PhD^{1,2}

¹Sleep Unit, Department of Neurology, Gui-de-Chauliac Hospital, National Reference Network for Narcolepsy, CHU Montpellier, France; ²Inserm, U1061, Montpellier, France; U Montpellier 1, Montpellier, F-34000 France; ³Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, Canada.

Study Objectives: To investigate the restorative quality of sleep and daytime functioning in sleepwalking adult patients in comparison with controls.

Design: Prospective case-control study.

Setting: Data were collected at the Sleep Disorders Center, Hôpital-Gui-de-Chauliac, Montpellier, France between June 2007 and January 2011.

Participants: There were 140 adult sleepwalkers (100 (median age 30 y, 55% male) in whom primary SW was diagnosed) who underwent 1 night of video polysomnography. All patients participated in a standardized clinical interview and completed a battery of questionnaires to assess clinical characteristics of parasomnia, daytime sleepiness, fatigue, insomnia, depressive and anxiety symptoms, and health-related quality of life. Results were compared with those of 100 sex- and age-matched normal controls.

Interventions: N/A.

Measurements and Results: Of the sleepwalkers, 22.3% presented with daily episodes and 43.5% presented with weekly episodes. Median age at sleepwalking onset was 9 y. Familial history of sleepwalking was reported in 56.6% of sleepwalkers and violent sleep related behaviors in 57.9%, including injuries requiring medical care for at least one episode in 17%. Significant associations were found between sleepwalking and daytime sleepiness, fatigue, insomnia, depressive and anxiety symptoms, and altered quality of life. Early-onset sleepwalkers had higher frequency of violent behaviors and injuries. Sleepwalkers with violent behaviors had higher frequency of sleep terrors and triggering factors, with greater alteration in health-related quality of life.

Conclusion: Adult sleepwalking is a potentially serious condition that may induce violent behaviors, self-injury or injury to bed partners, sleep disruption, excessive daytime sleepiness, fatigue, and psychological distress, all of which affect health-related quality of life.

Keywords: Depression, fatigue, parasomnia, sleepwalking

Citation: Lopez R; Jausse I; Scholz S; Bayard S; Montplaisir J; Dauvilliers Y. Functional impairment in adult sleepwalkers: a case-control study. *SLEEP* 2013;36(3):345-351.

INTRODUCTION

Sleepwalking (SW) is a common nonrapid eye movement (NREM) sleep parasomnia characterized by behaviors usually initiated during arousals from slow wave sleep (SWS).¹ Clinical presentation varies greatly, from a benign disease with simple, infrequent episodes to a severe disease with complex, injurious sleep related behaviors. SW can occur at any age, with an estimated 2-4% prevalence in adults that decreases with age.^{2,3}

Unlike rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder, NREM parasomnias (confusional arousals, sleep terrors, and SW) have received little attention from researchers. NREM sleep arousal disorders were recently classified into primary NREM parasomnias, or sleep state disorders *per se*, and secondary parasomnias, or disorders of specific organ systems that also manifest during sleep.⁴ The pathophysiology of NREM sleep parasomnias remains unclear. The brain is partially awake, resulting in behavioral manifestations, and partially in NREM sleep, with no conscious awareness of actions.^{5,6} Previous studies on SW reported increased awakenings from SWS that interfere with normal slow wave activity buildup.⁷⁻⁹ Both NREM sleep instability and altered sleep homeostatic regulation may impair restorative sleep and daytime functioning in SW. However, associations between SW and excessive daytime

sleepiness (EDS), fatigue, nighttime sleep problems, psychological distress, and health-related quality of life have been understudied. One clinical study reported EDS anecdotally in half of SW patients,¹⁰ which was recently confirmed in a small study that objectively measured sleepiness.¹¹ A recent large epidemiologic study in the US adult general population also revealed an association between excessive sleepiness and having at least one SW episode in the previous year.²

Large case-control studies on adult sleepwalkers seen in clinic that consider both nighttime and daytime symptoms and psychological assessments are lacking. We conducted a clinically-based prospective case-control study aiming to (1) measure nighttime and daytime functioning, psychological health, and health-related quality of life using face-to-face interviews and standardized questionnaires in a large adult sample of primary SW patients compared with sex- and age-matched normal controls, and (2) determine relationships between the frequency and severity of parasomnia episodes, age at onset, familial history, and clinical characteristics of SW.

METHODS

Participants

From June 2007 to January 2011, SW was diagnosed in 140 consecutive adults at the Sleep Disorders Clinic, Montpellier-France. Inclusion criteria were (1) a primary complaint of typical clinical history of SW characterized by behavioral manifestations, misperception of the environment, impaired judgment, and frequent retrograde amnesia¹² (assessed by the patient and bed partner or parent) with no traumatic, neurological, or medication-induced origin according to the guidelines⁴;

Submitted for publication May, 2012

Submitted in final revised form August, 2012

Accepted for publication September, 2012

Professor Yves Dauvilliers, Service de Neurologie, Hôpital Gui-de-Chauliac, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France; Tel: (33) 4 67 33 72 77; Fax: (33) 4 67 33 72 85; E-mail: ydauvilliers@yahoo.fr

(2) at least one SW episode annually; (3) at least one episode in the past 6 months. Exclusion criteria were a positive clinical history of neurological disease (including epilepsy, REM sleep behavior disorder, and parkinsonism), psychosis, or concomitant sleep disorder assessed by semistructured clinical interview (mainly behavioral-induced insufficient sleep syndrome, narcolepsy, idiopathic hypersomnia and restless leg syndrome; more than two complaints/week), excepting reports of associated NREM parasomnias (nocturnal terrors, sleepwalking). None of the patients finally included had a bizarre phenotype with complex repetitive stereotyped behaviors suggestive of epileptic seizures, and none of them had a family history of epilepsy.

Polysomnography

All patients underwent 1 night of audio-video polysomnography (PSG) recording in the sleep laboratory. None were taking any medication known to influence sleep or motor activity for at least 1 month prior to PSG. Sleep recording included electroencephalogram leads (C3/A2, Fp1/T1, T1/O1, O1/C3, C4/A1, Fp2/T2, T2/O2, O2/C4), two electrooculograms, one chin electromyogram, and an electrocardiogram. Respiration was monitored with a nasal cannula/pressure transducer, mouth thermistor, chest and abdominal bands, and pulse oximeter. Sleep stage as well as microarousals and respiratory events were measured manually according to standard American Academy of Sleep Medicine (AASM) criteria.¹³ Obstructive sleep apneas were defined as > 10 sec complete airflow cessation associated with thoracoabdominal movements and hypopneas as $\geq 50\%$ reduction in airflow plus $\geq 3\%$ drop in SaO_2 and/or a microarousal based on AASM criteria.¹³ Surface electromyogram electrodes on anterior tibialis muscles recorded periodic limb movements during sleep (PLMS).¹⁴ Subjects with REM sleep parasomnias, nocturnal seizures, an apnea-hypopnea event index > 10/h, PLMS index > 10/h, and > 20% loss of chin muscle atonia in REM sleep were excluded.

Forty sleepwalkers were excluded for infrequent episodes ($n = 1$), neurological comorbidities (epilepsy, $n = 4$; rapid eye movement sleep behavior disorder, $n = 3$), restless leg syndrome more than twice a week ($n = 14$), PLMS index > 10/h ($n = 9$), and apnea-hypopnea index > 10/h ($n = 9$). The final sample included 100 patients with primary SW (55 males, 45 females; age 18 to 58 y; median age 30 y). Investigating SW with audio-visual PSG monitoring is often difficult because episodes rarely occur in the sleep laboratory. However, we noted in 97 patients during the PSG either a typical parasomniac episode arising from SWS or one hypersynchronous delta wave arousal (defined as the occurrence of continuous hypersynchronous high-voltage [> 150 microvolts] delta waves [0.5–4 Hz])¹⁵ associated with an abnormal motor behavior on video or with a sustained increased muscle activity during SWS. Although neither totally sensitive nor specific to SW, these findings are supportive PSG criteria in the clinical context of parasomnia.^{15,16}

Results were compared for SW patients and 100 controls, who were community-dwelling adult volunteers recruited from local association networks (Montpellier, France). Controls were matched for age and sex (55 males, 45 females age 18 to 58 y; median age 27.5 y). The same exclusion criteria were used for controls and none reported any current or past symptoms of arousal disorders. None of the controls underwent a PSG recording.

All subjects gave their informed consent to participate in the study, which was approved by the local Institutional Review Board.

Clinical Evaluation

Patients and controls participated in face-to-face standardized clinical interviews to ascertain demographic and socioeconomic features, characteristics of parasomnia episodes, and normal general physical condition. Participants completed a battery of standardized questionnaires. None of the participants were taking any medication at least 1 month prior to evaluation.

Characteristics of SW Episodes

Age at onset, frequency of episodes at disease onset and at time of study, SW history in first- and second-degree relatives, and potential associated parasomnias (sleep terrors, sleepwalking) were assessed. Sleep related violent behaviors (physically aggressive or potentially dangerous behaviors for patients and cosleepers) were investigated in 95 patients together with potential associations with injuries defined as moderate to severe when they required medical care. Triggering factors for SW episodes were assessed by reports of strong positive emotions (such as unusual exciting leisure activity), stressful events, sleep deprivation, evening physical activity, drug intake, and alcohol use.

Nighttime Sleep Problems and Daytime Functioning

EDS was evaluated with the Epworth Sleepiness Scale (ESS).¹⁷ A total score of 10 or more indicates EDS. Fatigue symptoms were assessed with the Chalder Fatigue Scale (CFS), a self-rated measure of fatigue severity for physical (eight questions) and mental symptoms (six questions).¹⁸ A cutoff score of four or higher indicates fatigue. Insomnia was assessed by the Insomnia Severity Index (ISI), a seven-item self-report scale assessing subjective insomnia symptoms, including the degree of resultant distress.¹⁹ A cutoff score of 14 indicates insomnia; 21 indicates severe insomnia.

Psychologic Health and Health-Related Quality of Life

Depressive symptoms were assessed using the Beck Depression Inventory (BDI), a 21-item self-assessment tool, with higher scores indicating severe depressive symptoms (14–19 = moderate and > 19 = severe).²⁰ Anxiety symptoms were assessed using the State-Trait Anxiety Inventory Form Y (STAI); scores ≤ 60 indicate abnormal levels.²¹ Health-related quality of life was assessed using the 36-item Short Form Health Survey (SF-36).²²

Statistical Analysis

The sample is described using percentages for categorical variables and median and range for quantitative variables (e.g., age, disease duration, evolution), whereas the Shapiro-Wilk test revealed skewed distribution. Continuous variables were grouped into clinical thresholds. Sleepwalkers and controls were subjected to univariate comparisons using logistic regression analysis to evaluate the relationships between SW and social, clinical, and sleep characteristics. Associations were quantified with odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). Finally, logistic regressions were run to examine, in sleep-

Table 1—Clinical features of sleepwalking patients (n = 100)

	n	%
Sleepwalking episode frequency		
Every night	21	22.83
Every week	40	43.48
Several nights per month	16	17.39
Several nights per year	11	11.96
Once a year	4	4.35
Sleepwalking evolution		
Improvement	20	22.73
Stability	47	53.41
Worsening	21	23.86
Triggering factors		
Stressful events	59	59.60
Strong positive emotions	51	52.04
Sleep deprivation	41	41.84
Sleep deprivation	26	26.53
Alcohol	26	26.53
Alcohol	12	12.24
Intense physical activity	5	5.10
Sleep related violent behaviors		
Toward self	55	57.89
Toward self	30	31.25
Toward bed partner	44	45.83

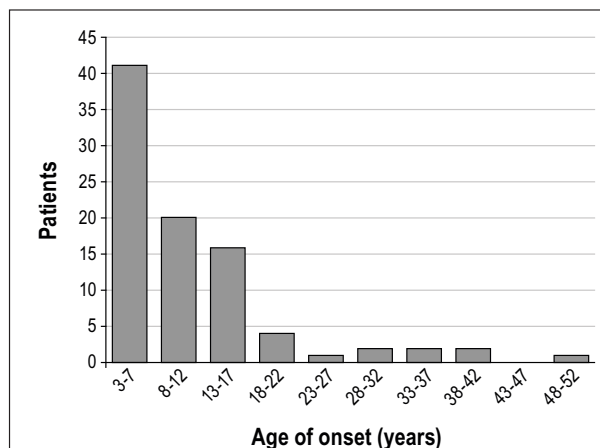
walkers, the univariate relationships between clinical characteristics and early-onset SW; history of violent behavior; familial NREM parasomnia; and frequency of SW episodes. Significance was set at $P < 0.05$. Statistical analyses were performed with SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina).

RESULTS

Demographic parameters, including age (31.3 ± 9.3 for patients versus 31.1 ± 10.1 for controls), sex (55 male patients versus 55 male controls), body mass index ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ in 3.1% of patients and 7.9% of controls), education, and socioprofessional characteristics, were not statistically different between SW patients and controls.

Clinical Features of SW Episodes

Table 1 shows that 22.8% of SW patients had daily episodes at the time of study, with 43.5% having at least one episode per week. Fifteen patients (16.3%) only had SW episodes either several nights per year or just 1 night per year (Table 1); however, they came to the sleep clinic due to the intensity of episodes with violent behaviors leading to severe injuries. Figure 1 shows the age distribution at SW onset, with more than half below 10 y, and only 16.9% adult onset. Median age at onset was 9 y (range 3-49), and median duration of evolution at time of study was 19 y (range 0-53). Only 22.3% of patients reported spontaneous improvement in episode frequency since onset, and frequency increased with age in 23.9%. Of the patients, 59.6% reported triggering factors that increased episode frequency and severity, mostly related to psychological stress, strong positive emotions, and sleep deprivation, and less frequently to alcohol or intense evening physical activity (Table 1). Only one subject reported medication (zolpidem) as a precipitating factor, and none reported fever. Night terrors were reported by 63.6% and sleepwalking by 91.9% of SW patients, but no controls, except for occasional sleepwalking by 41.0%. Occurrence of sleep related eating or sexual behaviors were not

**Figure 1**—Age at first episode in adult patients with sleepwalking.

systematically assessed in our population but four patients reported spontaneous occurrence of sleep related eating and none reported sexsomnia.

A positive history of violent or dangerous sleep related behaviors were reported by 57.9% overall, with 31.2% of patients themselves and 45.8% of bed partners (Table 1). Violent behaviors with moderate to severe injuries occurring at least once per lifetime and requiring medical care for the patient himself were reported in 10.6% (10 patients including eight males). For example, one patient jumped out a third-floor window and sustained multiple fractures and serious head trauma. Another was hospitalized for months for lower limb and back fractures after a stairway fall. Others reported traumatic injuries with bruises, nose bleeding, fractures, abrasions, head contusions due to striking bedside tables, breaking walls, or jumping down stairs, leading to medical care. For six patients (6.4% of the population, five males), violent behaviors occurred toward bed partners who needed medical care after being attacked.

Positive familial history of SW was reported in 56.6% of patients, affecting first-degree relatives in 76.4%. Among familial cases, two SW adult members (including the proband) were reported in 58.9%, with 28.5% having three affected relatives and 12.6% having at least four affected relatives.

Daytime Functioning and Nighttime Sleep Problems

Table 2 presents the crude associations between daytime functioning, nighttime sleep problems, and SW. EDS (defined as ESS > 10) was reported in 42.2% of SW patients, significantly higher than the 11.0% in controls (OR = 5.96; 95% CI = 2.84-12.5; $P < 0.001$). Severe EDS (ESS > 15) was reported in 11.1% of SW patients and 1.0% in controls ($P < 0.001$). The association between SW and EDS (defined as a continuous variable) was confirmed (OR = 1.58; 95% CI = 1.33-1.87, for a two-point increase), with significant results even after adjusting for ISI, BDI, and fatigue scores (OR = 1.35; 95% CI = 1.07-1.70). A greater proportion of SW patients presented with moderate fatigue symptoms (CFS > 4) than controls (47% versus 14%; $P < 0.001$), with a reported association between SW and fatigue (defined as a continuous vari-

Table 2—Daytime functioning, nighttime sleep problems, and psychologic health in sleepwalking patients and in normal controls

	Controls, % (n = 100)	Sleepwalking patients, % (n = 100)	OR (95% CI)	P value
Daytime sleepiness				
ESS score, median (min, max)	6.50 (0.00, 17.00)	10.00 (2.00, 22.00)	1.58 (1.33-1.87) ^a	< 0.0001
Daytime fatigue				
CFS score, median (min, max)	3.00 (0.00, 11.00)	6.00 (0.00, 14.00)	1.90 (1.54-2.35) ^a	
Insomnia				
Total ISI score, median (min, max)	4.00 (0.00, 23.00)	14.00 (0.00, 28.00)	2.00 (1.67-2.40) ^a	< 0.0001
ISI subitems				
Difficulty initiating sleep				
Never/rarely	84.29	63.22	1	0.01
Moderate	12.86	21.84	2.26 (0.94-5.43)	
Frequently/often	2.86	14.94	6.97 (1.50-32.3)	
Difficulty maintaining sleep				
Never/rarely	77.14	36.78	1	< 0.0001
Moderate	17.14	32.18	3.94 (1.76-8.81)	
Frequently/often	5.71	31.03	11.39 (3.65-35.5)	
Early morning awakenings				
Never/rarely	74.29	51.72	1	0.005
Moderate	17.14	18.39	1.54 (0.66-3.60)	
Frequently/often	8.57	29.89	5.01 (1.89-13.3)	
Satisfaction				
Very satisfied/Satisfied	50.00	12.64	1	< 0.0001
Moderately satisfied	28.57	21.84	3.02 (1.20-7.61)	
Dissatisfied/very dissatisfied	21.43	65.52	12.09 (4.99-29.3)	
Interference				
Never/rarely	81.16	24.14	1	< 0.0001
Moderate	13.04	21.84	5.63 (2.20-14.4)	
Frequently/often	5.80	54.02	31.33 (10.0-97.7)	
Noticeability				
Moderate/frequently/often versus never/rarely	7.14	32.18	19.31 (7.07-52.8)	< 0.0001
Distress				
Moderate/frequently/often versus never/rarely	7.14	77.01	43.54 (15.4-123)	< 0.0001
Psychological health				
BDI score, median (min, max)	3.00 (0.00, 21.00)	6.50 (0.00, 59.00)	1.26 (1.12-1.41) ^a	0.0001
State-Trait Anxiety Inventory Form Y (STAI)				
STAI-State (T-score) > 60 vs. ≤ 60	10.10	25.00	2.97 (1.34-6.57)	0.0073
STAI-Trait (T-score) > 60 vs. ≤ 60	6.12	16.00	1.05 (1.02-1.08)	0.0327

^aOR for a two-point increase. BDI, Beck Depression Inventory; CFS, Chalder Fatigue Scale; CI, confidence interval; ESS, Epworth Sleepiness Scale; ISI, Insomnia Severity Index; OR, odds ratio.

able) (OR = 1.90; 95% CI = 1.54-2.35, for a two-point increase), which disappears after adjusting for ISI, BDI, and ESS scores.

Nighttime sleep disturbances were frequently reported in SW patients. More frequent insomnia symptoms (ISI > 14) were found in SW patients than in controls (43.4% versus 3.0%; $P < 0.0001$). Insomnia symptoms (defined as a continuous variable) were significantly associated with SW (OR = 2.00; 95% CI = 1.67-2.40, for a two-point increase), even after adjusting for BDI, fatigue, and ESS scores (OR = 1.92; 95% CI = 1.56-2.35). More precisely, our results showed significantly higher insomnia complaints for all ISI subcomponents in SW, with most complaints concerning the nonrestorative sleep profile

(Table 2). However, only 5% of SW patients reported severe insomnia symptoms (ISI > 21), and 1% in control.

Psychologic Assessment and Health-Related Quality of Life

Table 2 presents the crude associations between psychological assessment, health-related quality of life assessed on the SF-36 scale, and SW. Note that depressive symptoms (BDI > 13) were more frequent in SW patients than in controls (20% versus 7.0%; $P < 0.035$). SW was significantly associated with BDI (OR = 1.26; 95% CI = 1.12-1.41), but this association does not remain significant after adjusting for ESS, fatigue, and insomnia scores. State anxiety level > 60 (OR = 2.95;

95% CI = 1.34-6.57) and trait anxiety level > 60 (OR = 1.05; 95% CI = 1.02-1.08) were associated with SW (Table 2). Alterations in health-related quality of life were greater for SW patients than controls for the entire SF-36 scale (Figure 2).

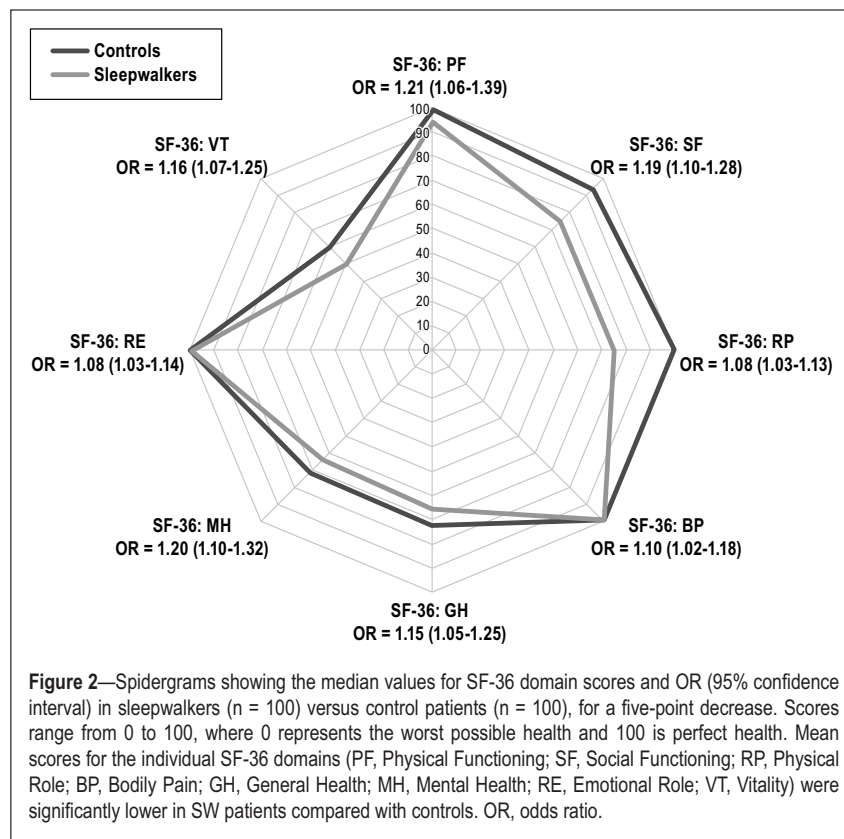
Correlates of Clinical Characteristics of SW

We further analyzed the frequency of SW episodes, associated parasomnias, the time course of sleep episodes, violent and injury phenotypes, the familial component, daytime (EDS and fatigue) and nighttime symptoms (insomnia), psychological assessment (depressive and anxiety symptoms), and health-related quality of life in relation to clinical SW characteristics using logistic regression models. Compared with late-onset SW (patients older than 9 y, $n = 44$), early-onset SW in patients of similar age at time of study showed more frequent violent behaviors (OR = 2.63; 95% CI = 1.09-6.67) and injury (OR = 2.56; 95% CI = 1.05-6.25). In contrast, late-onset SW more frequently resulted in a worsening in the time course evolution than early-onset SW (OR = 5.65; 95% CI = 1.60-19.90). Compared with patients with no history of violent behavior ($n = 40$), patients with violent behavior ($n = 55$) had more frequent sleep terrors (81.8% versus 38.5%; OR = 7.20; 95% CI = 2.81-18.5) and triggering factors (74.1% versus 42.5%; OR = 3.87; 95% CI = 1.61-9.26), particularly alcohol intake, with no significant association with depressive and anxiety symptoms or mental health-related quality of life alterations.

In comparison with patients who had frequent somnambulism episodes (weekly to daily, $n = 61$), patients with infrequent episodes (less than weekly, $n = 31$) more frequently experienced improvement in SW evolution (10% versus 48%; OR = 6.10; 95% CI = 1.93-19.28), and unexpectedly, more frequent daytime sleepiness (ESS > 10) (31.7% versus 58.1%; OR = 2.99; 95% CI = 1.22-7.33). Similar comparisons between patients with familial NREM parasomnia and sporadic cases revealed no significant differences. Except for a larger occurrence of violent behaviors with injuries in males, no other sex difference was found in SW characteristics.

DISCUSSION

This is the largest prospective cohort study on adult sleepwalkers seen in clinic, using face-to-face clinical interviews, standardized questionnaires, and PSG assessments, to investigate the clinical characteristics, consequences, and comorbidities of SW. We found greater sleepiness, fatigue, insomnia, depressive and anxiety symptoms, and altered quality of life in adult SW patients compared with age- and sex-matched controls. However, we may acknowledge that SW patients



referred to a sleep clinic may not reflect those from the general population.

SW is usually classified as an arousal disorder because complex behaviors occur during sudden arousals from SWS, commonly culminating in walking with an altered state of consciousness and impaired judgment.¹² Because SW patients often have little or no memory of their behaviors, diagnosis is based primarily on a positive clinical history from the patient, and importantly, corroboration by bed partner or parent. Sleep laboratory analyses are useful for ruling out differential diagnoses and associated conditions and for identifying potential triggers.^{23,24} Because numerous conditions may mimic arousal disorders, especially in adults, a video-PSG was performed to exclude REM sleep parasomnias, nocturnal seizures,²⁵ sleep apnea syndrome, and PLMS.^{23,24} We excluded patients for comorbid neurologic diseases and associated factors that may trigger parasomnia episodes, such as PLMS or obstructive sleep apnea syndrome indexes above 10/h that induce frequent arousals. Thus, one-third of patients were excluded, leaving a sample of adults with persistent primary NREM parasomnia.

Although SW may be a benign disease when episodes are simple and infrequent, most adult sleepwalkers who consulted the sleep clinic presented with a history of aggressive and/or injurious behaviors during sleep, causing problems with bed partners.^{26,27} In the current study, more than half of SW adult patients had weekly somnambulism episodes, with violent behaviors in 57.9% and moderate to severe injuries requiring medical care for at least one lifetime episode in 17%. Patients with violent behaviors had more frequent associated sleep ter-

rors and reports of triggering factors, including alcohol intake. Triggering factors that increased both the frequency and severity of episodes were reported in 59%, related mainly to stressful events, strong positive emotions, sleep deprivation, and less frequently to drug or alcohol intake or intense evening physical activity, all conditions promoting increased SWS and NREM sleep instability.⁷⁻⁹ A recent epidemiologic study also highlighted the presence of alcohol intake, psychotropic medication, and sleep restriction as triggering factors for SW episodes.²

Previous studies showed SW onset mainly in childhood. Median age at SW onset in our population (with persistent parasomnias at adulthood) was 9 y old, a common finding with episodes tending to diminish with age.²⁸ However, a relatively large percentage (16.9%) of SW episodes began in adulthood in our population. Patients with early-onset SW had more frequent violent behaviors and injuries than those with late-onset SW. There were 22.7% of patients who reported less frequent SW episodes with age, but unexpectedly we reported that the frequency of SW episodes increased with age in 23.9%, with a significant worsening in the time course evolution in late-onset SW. SW is known to run in families, with both genetic and environmental factors playing key pathogenic roles.²⁹⁻³³ We found a positive familial history of SW in 56.6%, with first-degree relatives affected in 76.4%. However, no sociodemographic or clinical characteristics distinguished patients with familial and sporadic SW. No sex effect was found on clinical SW characteristics except for the dangerous sleep related behaviors with moderate to severe injuries being more frequently reported in male sleepwalkers (81% of males) that confirmed earlier findings.²⁶

Adults with persistent SW showed higher sleep disruption, EDS, fatigue, and psychological distress than age-matched controls. Compared with most other sleep disorders (narcolepsy,³⁴ restless leg syndrome,³⁵ and sleep apnea syndrome³⁶), little is known about the effect of NREM parasomnia on daily functioning, psychological distress, or health-related quality of life.³⁷ EDS was reported in 42.2% of patients and severe in 11.1%, significantly higher than in controls, with similar results for fatigue. Our findings on association between SW and EDS are consistent with previous studies conducted in small clinic samples and a large epidemiologic population.^{2,10,11} Unexpectedly in our study and for unclear reasons, patients with frequent SW episodes had less frequent EDS than patients with rare episodes. Hence, we were unable to establish a direct relationship between the number of parasomnia episodes and daytime consequences, even if no objective assessment of sleepiness was available. We also showed a significant association between insomnia symptoms and SW, with most symptoms being related to a nonrestorative sleep profile. Even without clinically defined episodes recorded by video-PSGs, lower slow wave activity in early night cycles, and more awakenings in SWS have been reported in SW patients.⁷⁻⁹ Unfortunately, the current study does not help in the understanding of the mechanism of arousal from SWS. We may, however, hypothesize that NREM sleep disruption combined with an impaired sleep homeostatic mechanism is responsible for altered daytime functioning and restorative sleep in SW.

We observed more frequent depressive and anxiety symptoms in adult SW patients than in normal controls. Previous studies proposed that SW may be a nocturnal expression of a mental disorder,^{38,39} together with a recent large epidemiologic

study showing frequent associations between major depressive disorder, obsessive-compulsive disorder, and frequent episodes of SW.² However, based on studies on SW subjects seen in clinic this conclusion remained controversial.³⁹⁻⁴¹ We suggest instead a serious effect of persistent SW in adults on both psychological outcomes and quality of life, which were altered in most domains of the SF-36 scale.

The current study has some limitations. Adult SW patients who consult a sleep laboratory may not well represent SW patients in the general population. At our clinic, we see patients whose SW is the most frequent and severe, with more serious outcomes and comorbidities. The violent nature of SW behaviors varies from one patient to another and from one episode to another for a single patient, leading to difficulty in assessing the risk of injury to self or bed partner with potential forensic implications. Some patients were unable to report age at onset, the frequency and intensity of episodes, the presence and type of triggering factors, or disease evolution. This clinical study did not report on nighttime polysomnographic and daytime multiple sleep latency test patterns to link symptoms to objective measurements. Based on both clinical interview (with primary complaint of persistent SW at adulthood, frequent nighttime awakenings, and absence of long nighttime sleep, sleep inertia, cataplexy, hypnagogic hallucination and sleep paralysis), and PSG assessments (with frequent microarousals during SWS, frequent hypersynchronous delta wave arousals, low sleep efficiency and absence of REM sleep dysregulation), we may assume that almost none of these patients met criteria for hypersomnia of central origin, namely narcolepsy and idiopathic hypersomnia. However, potential mechanisms linking the presence of SW to the complaint of EDS (especially in patients with severe EDS, $n = 11$) remained unclear and required further investigations using objective daytime multiple sleep latency test measurements. Finally, we cannot exclude that some SW patients in our study also presented with mild sleep disordered breathing (apnea-hypopnea index below 10/h) or an upper airway resistance syndrome²⁴ that may trigger parasomniac episodes but also fatigue and EDS.²

In summary, although usually considered a benign condition, adult SW is a potentially serious condition that can induce violent behaviors, with injury to self or bed partner, sleep disruption, excessive daytime sleepiness, fatigue, psychological distress, and altered quality of life. Further nighttime and daytime polysomnographic studies are needed to determine whether daytime functional impairment was linked SWS disruption, and whether they can be reversed through management of the disease *per se*.

ACKNOWLEDGMENTS

Regis Lopez and Yves Dauvilliers were responsible for drafting the manuscript, study concept, and the data acquisition, analysis, and interpretation. Isabelle Jausent was responsible for data analysis, statistical analysis, and interpretation and manuscript revision. Sophie Bayard, Sabine Scholz, and Jacques Montplaisir were responsible for manuscript revision.

DISCLOSURE STATEMENT

This was not an industry supported study. Dr. Montplaisir received research grants/support from Boehringer-Ingelheim

and Sanofi-Aventis, served as an advisor for Boehringer-Ingelheim, Merck and Servier, and received honoraria for speaking engagements from Valeant Pharmaceutical, Boehringer-Ingelheim, Sanofi-Aventis and GlaxoSmithKline. Dr. Dauvilliers has received speaker's honoraria and funding for travel to conferences from UCB Pharma, Cephalon, Novartis, and Bioprojet. Prof. Dauvilliers has participated in advisory boards of UCB and Bioprojet. The other authors have indicated no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Broughton RJ. Sleep disorders: disorders of arousal? *Science* 1968;159:1070.
- Ohayon MM, Mahowald MW, Dauvilliers Y, Krystal AD, Léger D. Prevalence and comorbidity of nocturnal wandering in the US adult general population. *Neurology* 2012;78:1583-9.
- Hublin C, Kaprio J. Genetic aspects and genetic epidemiology of parasomnias. *Sleep Med Rev* 2003;7:413-21.
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd edition: diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Bassetti C, Vella S, Donati F, Wielepp P, Weder B. SPECT during sleepwalking. *Lancet* 2000;356:484-5.
- Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, et al. Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. *Sleep* 2009;32:409-2.
- Gaudreau H, Joncas S, Zadra A, Montplaisir JY. Dynamics of slow-wave activity during the NREM sleep of sleepwalkers and control subjects. *Sleep* 2000;23:755-60.
- Espa F, Ondze B, Deglise P, Billiard M, Besset A. Sleep architecture, slow wave activity, and sleep spindles in adult patients with sleepwalking and sleep terrors. *Clin Neurophysiol* 2000;111:929-39.
- Guilleminault C, Kirisoglu C, Rosa AC da, Lopes C, Chan A. Sleepwalking, a disorder of NREM sleep instability. *Sleep Med* 2006;7:163-70.
- Oudiette D, Leu S, Pottier M, Buzare MA, Brion A, Arnulf I. Dream-like mentations during sleepwalking and sleep terrors in adults. *Sleep* 2009;32:1621-7.
- Montplaisir J, Petit D, Pilon M, Mongrain V, Zadra A. Does sleepwalking impair daytime vigilance? *J Clin Sleep Med* 2011;7:219.
- Mahowald M, Cramer Bornemann M. Non-REM arousal parasomnias. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 5th edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events; rules, terminology and technical specifications. 1st ed. 2007. Westchester, IL, American Academy of Sleep Medicine.
- Zucconi M, Ferri R, Allen R, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med* 2006;7:175-83.
- Pilon M, Zadra A, Joncas S, Montplaisir J. Hypersynchronous delta waves and somnambulism: brain topography and effect of sleep deprivation. *Sleep* 2006;29:77-84.
- Jaar O, Pilon M, Carrier J, Montplaisir J, Zadra A. Analysis of slow-wave activity and slow-wave oscillations prior to somnambulism. *Sleep* 2010;33:1511-6.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
- Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993;37:147-3.
- Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2:297-307.
- Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck depression inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1996:1-82.
- Spielberger CD. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory: STAI (Form Y). Consulting Psychologists Press, 1983, Palo Alto, CA.
- Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;473-83.
- Espa F, Dauvilliers Y, Ondze B, Billiard M, Besset A. Arousal reactions in sleepwalking and night terrors in adults: the role of respiratory events. *Sleep* 2002;25:871-5.
- Guilleminault C, Kirisoglu C, Bao G, Arias V, Chan A, Li KK. Adult chronic sleepwalking and its treatment based on polysomnography. *Brain* 2005;128:1062-9.
- Nobili L. Nocturnal frontal lobe epilepsy and non-rapid eye movement sleep parasomnias: differences and similarities. *Sleep Med Rev* 2007;11:251-4.
- Schenck CH, Milner DM, Hurwitz TD, Bundlie SR, Mahowald MW. A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients. *Am J Psychiatry* 1989;146:1166-73.
- Ohayon MM, Schenck CH. Violent behavior during sleep: prevalence, comorbidity and consequences. *Sleep Med*. 2010;11:941-6.
- Klacken G. Somnambulism in childhood-prevalence, course and behavioral correlations. A prospective longitudinal study (6-16 years). *Acta Paediatr Scand* 1982;71:495-9.
- Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, et al. Hereditary factors in sleepwalking and night terrors. *Br J Psychiatry* 1980;137:111-8.
- Lecendreux M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Mayer G, Neidhart E, Tafti M. HLA and genetic susceptibility to sleepwalking. *Mol Psychiatry* 2003;8:114-7.
- Licis A, Desruisseau D, Yamada K. Novel genetic findings in an extended family pedigree with sleepwalking. *Neurology* 2011;76:49-52.
- Pilon M, Montplaisir JY, Zadra A. Precipitating factors of somnambulism: impact of sleep deprivation and forced arousals. *Neurology* 2008;70:2284-90.
- Pressman MR, Mahowald MW, Schenck CH, Bornemann MAC. Alcohol-induced sleepwalking or confusional arousal as a defense to criminal behavior: a review of scientific evidence, methods and forensic considerations. *J Sleep Res* 2007;16:198-212.
- Vignatelli L, D'Alessandro R, Mosconi P, et al. Health-related quality of life in Italian patients with narcolepsy: the SF-36 health survey. *Sleep Med* 2004;5:467-75.
- Abetz L, Allen R, Follet A, et al. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther* 2004;26:925-35.
- Ohayon MM. The effects of breathing-related sleep disorders on mood disturbances in the general population. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1195-200.
- Pressman MR. Factors that predispose, prime and precipitate NREM parasomnias in adults: clinical and forensic implications. *Sleep Med Rev*. 2007;11:5-30.
- Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG. Night terrors, sleepwalking, and confusional arousals in the general population: their frequency and relationship to other sleep and mental disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60:268-76.
- Kales JD, Kales A, Soldatos CR, Caldwell AB, Charney DS, Martin ED. Night terrors. Clinical characteristics and personality patterns. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:1413-7.
- Hartmann E, Greenwald D, Brune P. Night terrors-sleepwalking: personality characteristics. *Sleep Res* 1982;11:121.
- Llorente M, Currier M, Norman S, Mellman TA. Night terrors in adults: phenomenology and relationship to psychopathology. *J Clin Psychiatry* 1992;53:392-94.

ETUDE 2

SOMNOLENCE OBJECTIVE DANS LE SOMNAMBULISME ET LES TERREURS NOCTURNES

Lopez, R., Jaussent, I., Dauvilliers, Y.

Lopez, R., Jaussent, I., & Dauvilliers, Y. (2014). Objective daytime sleepiness in patients with somnambulism or sleep terrors. Neurology, 83(22), 2070-76.

RÉSUMÉ

Objectifs

Mesurer objectivement la somnolence diurne excessive et étudier ses déterminants cliniques et polysomnographiques chez des adultes souffrant de somnambulisme et de terreurs nocturnes en comparaison à des sujets témoins, sans histoire passée ou actuelle de parasomnies du sommeil lent profond.

Méthodes

Trente adultes (13 hommes, âge médian 28 ans) avec plainte primaire de somnambulisme ou de terreurs nocturnes et 30 sujets témoins appariés sur l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle ont été recrutés. Tous ont eu un entretien clinique structuré, complété une série d'auto-questionnaires dont l'échelle de somnolence d'Epworth, et ont effectué un enregistrement vidéo-polysomnographique suivi de tests itératifs de latence d'endormissement.

Résultats

Une plainte de somnolence définie par un score d'Epworth >10 était présente chez 66.7% des patients et 6.7% des sujets témoins. L'évolution des latences d'endormissement au cours des 5 tests était différente entre les groupes, avec une augmentation progressive des latences chez les patients et une courbe en « U » chez les sujets témoins. La latence moyenne d'endormissement sur les 5 tests n'était pas différente entre les groupes, nous observions cependant une latence réduite sur les deux premiers tests. Malgré une plus importante fragmentation du sommeil lent profond chez les patients, les caractéristiques polysomnographiques étaient similaires chez les patients avec somnolence subjective ou objective, et les patients sans somnolence.

Discussion

La somnolence excessive est une plainte fréquente chez les patients souffrant de somnambulisme ou de terreurs nocturnes, lesquels présentent des latences d'endormissement réduites dans les premières heures de la journée. Malgré une fragmentation excessive du sommeil lent profond, nous n'avons pas identifié de facteurs associés au degré de somnolence, suggérant un déficit de vigilance primaire dans ces parasomnies.

Objective daytime sleepiness in patients with somnambulism or sleep terrors

Régis Lopez, MD
Isabelle Jaussent, PhD
Yves Dauvilliers, MD,
PhD

Correspondence to
Prof. Dauvilliers:
ydauvilliers@yahoo.fr

ABSTRACT

Objective: To objectively measure daytime sleepiness and to assess for clinical and polysomnographic determinants of mean sleep latency in adult patients with somnambulism (sleepwalking [SW]) or sleep terrors (ST) compared with controls.

Methods: Thirty drug-free adult patients with primary SW or ST, and age-, sex-, and body mass index-matched healthy controls underwent a standardized clinical interview, completed questionnaires including the Epworth Sleepiness Scale, and underwent one night of video polysomnography followed by the Multiple Sleep Latency Test (MSLT).

Results: Excessive daytime sleepiness defined as Epworth Sleepiness Scale score >10 was reported in 66.7% of patients and 6.7% of controls. The temporal pattern of sleep latencies in individual MSLT trials differed between patients and controls, with progressive increased sleep latency in patients across the trials in contrast to a “U curve” for controls. We did not find between-group differences regarding the mean sleep latency on the 5 MSLT trials, but did observe reduced sleep latencies in patients for the first 2 trials. Despite increased slow-wave sleep disruptions found in patients (i.e, more micro-arousals and hypersynchronous high-voltage delta waves arousals), we did not find polysomnographic characteristic differences when comparing sleepy patients for either subjective or objective daytime sleepiness on the MSLT compared with alert patients.

Conclusion: Excessive daytime sleepiness is a common complaint in subjects with SW or ST and shorter sleep latencies in the early morning hours. Despite an increased slow-wave sleep fragmentation found in these patients, we did not identify any association with the level of daytime sleepiness. *Neurology*® 2014;83:1–7

GLOSSARY

AHI = apnea-hypopnea index; **BDI** = Beck Depression Inventory; **EDS** = excessive daytime sleepiness; **ESS** = Epworth Sleepiness Scale; **HSDWA** = hypersynchronous high-voltage delta waves arousal; **ISI** = Insomnia Severity Index; **MSLT** = Multiple Sleep Latency Test; **NREM** = non-REM; **PLM** = periodic limb movements; **PLMS** = periodic limb movements during sleep; **PSG** = polysomnography; **ST** = sleep terrors; **SW** = sleepwalking; **SWS** = slow-wave sleep.

Somnambulism or sleepwalking (SW) and sleep terrors (ST) are usually classified as disorders of arousal^{1,2} but may also be related to slow-wave sleep (SWS) regulation dysfunction. Non-REM (NREM) parasomnias frequently occur during sudden arousals from SWS, are often coexisting, and might be different phenotypes for a similar underlying pathophysiology.³ During NREM parasomnias, the brain is partially awake, and partially in NREM sleep, with no conscious awareness of behavior; this mechanism is potentially due to activation of localized brain networks involved in sleep and wakefulness.^{3–6} This dissociated state may result in default of arousal mechanisms specifically for SWS, including reduced slow-wave activity in the first cycles of the night, a different nighttime course of slow-wave activity decay, excessive fragmentation in SWS even for nights without episodes, and atypical response to sleep deprivation.^{2,3,7–9}

Because increased NREM sleep instability is the hallmark of SW, it may alter restorative sleep and vigilance. A large epidemiologic US study reported an association between excessive daytime sleepiness (EDS) and SW in adults.¹⁰ Sleepwalkers from a sleep clinic cohort also reported

From the National Reference Network for Narcolepsy (R.L., Y.D.), Sleep-Wake Disorders Center, Department of Neurology, Gui-de-Chauliac Hospital, CHU Montpellier; INSERM (R.L., I.J., Y.D.), U1061, Montpellier; and Université Montpellier 1 (R.L., I.J., Y.D.), Montpellier, France. Go to Neurology.org for full disclosures. Funding information and disclosures deemed relevant by the authors, if any, are provided at the end of the article.

increased EDS compared with controls.^{11–13} However, objective EDS assessment is mostly lacking in SW. In a pilot study, researchers investigated objective EDS using the gold-standard Multiple Sleep Latency Test (MSLT) and reported that 7 of 10 sleepwalkers but none of the controls had abnormal mean sleep latency.¹⁴ In the current study, we evaluated subjective and objective EDS, and assessed clinical and polysomnographic determinants for EDS in a case-matched control study.

METHODS Participants. Thirty consecutive adult patients were referred to our sleep unit for a primary complaint of either SW or ST. As defined elsewhere,¹¹ inclusion criteria were the following: (1) history of SW (defined by simple or complex nocturnal behavior, decreased perception of the environment, abnormal judgment, and frequent memory impairment) or ST (defined by autonomic nervous system and behavioral manifestations of intense fear, usually initiated by a cry or loud scream, and associated frequent memory impairment) assessed by the patient, a bed partner, or a parent, with no known neurologic or medication-induced origin; (2) at least one parasomnia episode per year; and (3) at least one episode in the last 6 months. We acknowledge that all patients but none of the controls participated in our previous clinically based study on the phenotyping of SW.¹¹

Patients with a neurologic disorder (including head injury, epilepsy, REM sleep behavior disorder, parkinsonism, or restless legs syndrome at least twice a week), a psychiatric disorder, cataplexy, or uninterrupted and prolonged nocturnal sleep of more than 10 hours were excluded.¹¹ Some patients reported EDS but in all cases included either SW or ST as the primary sleep complaint, i.e., the main reason for presenting at the clinic. None of the patients presented with complex recurrent stereotyped behaviors suggestive of epilepsy or reported a family history of epilepsy.¹¹

Thirty individuals (controls) who lived in the community were recruited from local association networks. Each individual was matched for age, sex, and body mass index. The same exclusion criteria were used for controls and none reported a primary complaint of daytime sleepiness or current or past symptoms of parasomnias.

Standard protocol approvals, registrations, and patient consents. All subjects gave their informed written consent to participate in the study, and the local institutional review board approved the study.

Clinical evaluation. All subjects underwent a standardized clinical interview to determine the sleep problem phenotypes as previously detailed.¹¹ We assessed EDS using the Epworth Sleepiness Scale (ESS)¹⁵ and defined subjective sleepiness with an ESS score above 10. Insomnia was evaluated using the Insomnia Severity Index (ISI),¹⁶ with a threshold above 14 indicating significant insomnia. Depressive symptoms were explored with the Beck Depression Inventory (BDI),¹⁷ and moderate or severe depressive symptoms were defined by a score above 14 and 19, respectively. Patients and controls also completed a questionnaire regarding their habitual sleep patterns (time of sleep onset and offset, and nocturnal sleep duration) on weekdays and weekends in the past month.

Polysomnography. All subjects underwent one night of audio-video polysomnography (PSG) recording in the laboratory. None

of the participants used drugs that could influence the sleep EEG or behaviors. As already reported,¹¹ PSG included several EEG leads (C3/A2, Fp1/T1, T1/O1, O1/C3, C4/A1, Fp2/T2, T2/O2, O2/C4) to exclude potential epileptic activity, right and left electrooculogram, electromyography of chin and tibialis anterior muscle, electrocardiogram, nasal cannula/pressure transducer, mouth thermistor, chest and abdominal bands, and pulse oximeter. Obstructive apnea was defined as a complete airflow cessation for more than 10 seconds associated with thoracoabdominal movements, and hypopnea as airflow reduction of more than 50% associated with a drop in SpO₂ (blood oxygen saturation measured using a pulse oximeter) of more than 3% or a micro-arousal. Sleep stage, micro-arousals, periodic limb movements (PLM), and respiratory events were scored manually according to standard criteria.^{18,19} We excluded participants with an index of apneas + hypopneas >10/h or with PLM index during sleep associated with micro-arousal >10/h.

Particular attention was given to the scoring of arousal reactions and especially to SWS fragmentation. A micro-arousal of at least 3 seconds but less than 15 seconds was defined by an abrupt shift in EEG frequency on the central or occipital leads including a combination of theta, alpha, and frequencies greater than 16 Hz (without spindles) according to standard criteria.¹⁸ The presence of EMG activity together with arousal reaction was required for REM sleep only. The number of SWS interruptions was calculated as a micro-arousal, an awakening (i.e., arousal of duration more than 15 seconds), or hypersynchronous high-voltage delta waves arousal (HSDWA). HSDWA, a typical although controversial sleep EEG pattern often observed in parasomnia,^{7–9,20} is defined as the occurrence of continuous hypersynchronous high-voltage (>150 μ V) delta waves (1–3 Hz) on central derivations in SWS, with increased muscle activity, and for a duration of at least 10 seconds.²⁰ We also quantified overall SWS fragmentation using a new index, namely, the sum of micro-arousals in SWS, awakenings in SWS, and HSDWA in SWS per hour of SWS (SWS fragmentation index).

Multiple Sleep Latency Test. All subjects underwent the MSLT on the day after completion of the PSG. The MSLT consisted of 5 naps scheduled at 2-hour intervals between 9:00 AM and 5:00 PM. For each recording, the patients were allowed 20 minutes to fall asleep. If they did fall asleep, they were allowed to sleep an additional 15 minutes after which they were awakened. Sleep onset was determined by the first epoch of any stage of sleep. Mean sleep latency from the 5 naps was computed for each subject, and a mean sleep latency below 8 minutes was considered pathologic. Sleep-onset REM periods were defined by the onset of REM sleep within 15 minutes of sleep onset.

Statistical analysis. Categorical variables for the sample are presented as percentages, and quantitative variables as medians with ranges. Distributions were mostly skewed, according to Shapiro-Wilk test. Sociodemographic, clinical, and polysomnographic characteristic differences between parasomniac subjects and controls were compared using logistic regression analysis. We used the Friedman test when comparing 3 or more dependent samples (e.g., sleep latencies over the different time of MSLT), Wilcoxon signed rank to compare 2 dependent samples (latencies post hoc analysis) using Bonferroni correction, and Spearman rank order correlations to determine associations between 2 continuous variables.

RESULTS In the patient cohort, 57.2% had both SW and ST episodes, 31.4% had only SW, and

11.4% had only ST. Of patients, 73.3% reported more than one episode per week at the time of the study, and the remainder reported infrequent episodes (less than one episode per week), but all had more than one episode per month. The median age at onset of parasomnia was 8 years (range 3–46 years). Sixty percent of the patients reported that age at onset was younger than 11 years, and only 2 patients had typical NREM parasomnia onset at adult age. A positive familial NREM parasomnia history existed in 66.7% of patients including the 2 with adult onset (table 1).

When compared with controls, patients had higher ESS scores that persisted after adjustment for BDI and ISI (table 1). We observed higher ISI scores in sleepwalkers (ISI >14; 48.1 vs 0, $p = 0.0001$), which remained after adjustment for BDI and ESS scores. Patients had higher BDI scores, indicating more depressive symptoms than controls (BDI >13; 28.6% vs 6.7%, $p = 0.04$, patients and controls, respectively). There was no association between patients and depressive symptoms after further adjustment for ISI and ESS scores. In sleepwalkers, we noted a positive correlation between ISI and BDI ($r = 0.55$; $p = 0.003$), but no correlations were found between ESS, and BDI or ISI results. Sleep onset, sleep offset, and nocturnal sleep duration were similar for patients compared with controls for weekdays or weekends (table 1), but both groups had

different results for weekends vs weekdays ($p < 0.0001$, for the 2 comparisons).

Sleep architecture did not differ significantly between the 2 groups, except for an increased percentage of REM sleep in patients ($p < 0.001$). Two patients and 5 controls had an apnea–hypopnea index (AHI) above 5 per hour but all were below 10 per hour as required by our exclusion criteria. We did not observe between-group differences for the PLM during sleep (PLMS) index, but 2 patients, and none of the controls, had a PLMS index higher than 10 per hour. None of patients or controls had PLMS index associated with micro-arousal greater 10 per hour. There were significant between-group differences for SWS micro-arousal, HSDWA, and SWS fragmentation indexes, even after adjustment for BDI and ESS (table 2).

In the figure, we compare temporal patterns of sleep latencies for individual MSLT trials between patients and controls. We observed differences in median latencies over the different trials ($p = 0.0002$ among controls, $p = 0.004$ among patients with parasomnia) for both study groups. In the control group, post hoc analyses resulted in a “U curve” evolution with decreased latency between 9:00 AM and 1:00 PM ($p = 0.001$) and between 11:00 AM and 1:00 PM ($p = 0.02$) and increased latency between 1:00 PM and 5:00 PM ($p = 0.007$). For the parasomniac group, latencies evolution was different and progressive over naps with increased

Table 1 Demographic and clinical characteristics of patients with non-REM parasomnias (sleepwalking or sleep terrors) compared with controls

	Patients with parasomnias (n = 30)	Controls (n = 30)	p Value
Sex, male, %	43.33	43.33	0.99
Age, ^a y	28 (18–57)	24 (20–60)	0.30
Body mass index, ^a kg/m ²	22.31 (17.78–29.30)	22.15 (18.29–29.06)	0.39
Epworth Sleepiness Scale score ^a	13 (4–19)	5 (0–15)	<0.0001 ^b
Epworth Sleepiness Scale score >10, %	66.67	6.67	<0.0001
Beck Depression Inventory score ^a	10 (0–27)	2 (0–19)	0.005 ^c
Insomnia Severity Index score ^a	14 (0–23)	3 (0–7)	0.0007 ^d
Duration of nocturnal sleep on weekdays, h:min	7:50 (5:35–11:30)	7:55 (6:45–10:15)	0.55
Duration of nocturnal sleep on weekend days, h:min	9:10 (5:50–12:00)	9:00 (5:15–10:50)	0.41
Sleep onset during weekday, h:min	11:00 PM (9:00 PM–1:30 AM)	11:00 PM (9:30 PM–12:30 AM)	0.32
Sleep onset during weekend, h:min	12:00 AM (9:00 PM–3:00 AM)	12:00 AM (11:00 PM–2:30 AM)	0.65
Sleep offset during weekday, h:min	7:00 AM (6:00 AM–11:00 AM)	8:00 AM (6:00 AM–9:00 AM)	0.68
Sleep offset during weekend, h:min	9:00 AM (7:00 AM–3:00 PM)	10:00 AM (8:00 AM–11:30 AM)	0.29

^aContinuous variables are expressed as median (min–max).

^bAdjustment for Beck Depression Inventory and Insomnia Severity Index ($p = 0.04$).

^cAdjustment for Insomnia Severity Index score and Epworth Sleepiness Scale ($p = 0.22$).

^dAdjustment for Beck Depression Inventory and Epworth Sleepiness Scale ($p = 0.02$).

Table 2 Polysomnographic characteristics of patients with NREM parasomnias (sleepwalking or sleep terrors) compared with controls

	Patients with parasomnias (n = 30)	Controls (n = 30)	p Value	p Value ^a
Total sleep time, min ^b	414.00 (244.00–482.00)	410.50 (289.00–468.00)	0.56	0.72
Sleep efficiency, % ^b	88.78 (62.40–94.84)	85.65 (58.98–94.44)	0.14	0.46
Sleep latency, min ^b	15.50 (2.00–103.00)	21.00 (6.00–84.00)	0.37	0.49
N1, % ^b	3.43 (0.86–12.44)	4.12 (1.92–14.50)	0.11	0.37
N2, % ^b	48.46 (31.32–65.79)	53.68 (35.75–69.00)	0.09	0.04 ^c
SWS, % ^b	25.30 (9.09–38.93)	22.47 (9.80–41.52)	0.56	0.14
REM, % ^b	21.52 (15.16–31.32)	16.85 (9.27–28.00)	0.003 ^c	0.02 ^c
PLMS, n/h ^b	0.80 (0.00–13.66)	0.00 (90.00–8.20)	0.27	0.69
PLM >10/h, %	6.67	0.00	0.98	NA
AHI, n/h ^b	0.95 (0.00–9.40)	2.24 (0.00–8.98)	0.04 ^c	0.07
AHI >5/h	6.67	13.33	0.24	0.04 ^c
Micro-arousal index, n/h	10.02 (3.74–21.12)	7.32 (2.40–23.64)	0.40	0.92
SWS micro-arousal index, n/h ^d	5.28 (0–10.71)	2.64 (0–8.96)	0.002 ^c	0.03 ^c
SWS awakening index, n/h ^d	2.33 (0.00–6.59)	1.82 (0.00–5.29)	0.24	0.29
HSDWA, n/h ^d	4.77 (0.00–14.30)	0.00 (0.00–2.07)	0.0007 ^c	0.02 ^c
SWS fragmentation index, n/h ^f	10.96 (3.16–23.57)	4.77 (0.85–10.30)	0.0002 ^c	0.01 ^c
MSLT latency, min ^b	14.60 (6.40–20.00)	15.70 (7.40–20.00)	0.27	0.82

Abbreviations: AHI = apnea-hypopnea index; HSDWA = hypersynchronous high-voltage delta waves arousal; MSLT = Multiple Sleep Latency Test; NA = not applicable; NREM = non-REM; PLM = periodic limb movements; PLMS = periodic limb movements in sleep; SWS = slow-wave sleep.

^a Adjustment for Epworth Sleepiness Scale and Beck Depression Inventory.

^b Continuous variables are expressed as median (min-max), N1: non-REM stage 1 sleep; N2: non-REM stage 2 sleep.

^c Significant values.

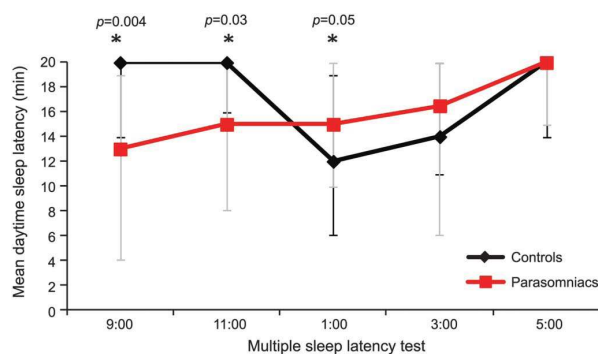
^d Per hour of SWS.

^e HSDWA index.

^f SWS fragmentation index = (number of micro-arousals in SWS + number of awakenings in SWS + number of HSDWA in SWS)/number of hours in SWS.

latency between 9:00 AM and 5:00 PM ($p = 0.007$), between 1:00 PM and 5:00 PM ($p = 0.05$), and between 3:00 PM and 5:00 PM ($p = 0.02$).

Figure Dynamics of sleep latency across the 5 MSLT trials in patients with non-REM parasomnias (sleepwalking or sleep terrors) compared with controls



*Significant between-group differences for the different MSLT sessions ($p < 0.05$). MSLT = Multiple Sleep Latency Test.

There were no between-group differences for mean sleep latency on the 5 MSLT trials (14.60 [6.40–20.00] vs 15.70 [7.40–20.00] for patients with parasomnia and controls, respectively) (table 2). Two patients and 2 controls had mean sleep latencies below 8 minutes, which is the accepted threshold for clinical somnolence. In addition, 2 patients had more than one sleep-onset REM period (both with MSLT >8 minutes), and there were none in the control group. We found between-group differences for the first 3 trials, with reduced sleep latencies in patients for the first 2 trials (9:00 AM: 13.00 [2.00–20.00] vs 20.00 [4.00–20.00], $p = 0.004$; 11:00 AM: 15.00 [1.00–20.00] vs 20.00 [2.00–20.00], $p = 0.03$), and increased sleep latency for the third trial (1:00 PM: 15.00 [6.00–20.00] vs 12.00 [0.00–20.00], $p = 0.048$) for patients vs controls, respectively.

We further analyzed demographic (age, sex, and body mass index), clinical (frequency of episodes, age at parasomnia onset, family history of parasomnia, depressive symptomatology), and polysomnographic (total sleep time, sleep efficiency, percentage of SWS

and REM sleep, PLMS, AHI, micro-arousal index, SWS micro-arousal and awakening indexes, HSDWA and SWS fragmentation indexes) characteristics of patients in relation to EDS for the following: (1) mean sleep latency on the 5 MSLT trials; (2) the first MSLT trial (9 AM); and (3) ESS. We did not observe any correlation of clinical or PSG factors to ESS, except for a higher ESS in women (16.00 [5.00–19.00] vs men 12.00 [4.00–19.00], $p = 0.035$). Similarly, the only correlation between clinical or PSG factors with either the mean latency on the 5 MSLT trials or on the first trial was between age and latency on the first MSLT trial ($r = 0.46$, $p = 0.01$). Finally, there were no differences between the 5 MSLTs or the first MSLT latency in sleepy patients (ESS >10, $n = 20$) compared with alert patients (ESS ≤10, $n = 10$).

DISCUSSION In the present case-control study, we confirmed that EDS is a frequent complaint in adult patients with SW or ST and they have differing temporal patterns of sleep latencies on individual MSLT trials, with reduced sleep latencies in patients for the first 2 trials. Despite large between-group differences for SWS disruption with higher SWS fragmentation reported in patients (i.e., more micro-arousals and hypersynchronous high-voltage delta waves arousals in SWS), there were no polysomnographic characteristic differences observed between sleepy patients with either subjective or objective EDS on MSLT compared with alert patients.

Our clinical results for EDS confirmed previous studies performed in different clinical or general populations showing that a large proportion of patients with NREM parasomnias also reported EDS.^{10–13} The association between NREM parasomnia and subjective EDS was not explained by more depressive symptoms or insomnia complaints in sleepwalkers. To further understand the association between EDS and NREM parasomnias, we recorded a PSG followed by the gold-standard MSLT in all patients and controls. According to standard clinical criteria, only 2 patients (and 2 controls although they did not report daytime sleepiness) had an objective EDS (mean sleep latency below 8 minutes). Therefore, our results are not in agreement with the results of a pilot study conducted in a smaller sleepwalker sample, in which the investigators reported that 70% of patients had abnormal MSLT latency.¹⁴ We found, however, that the dynamics of sleep latencies across the 5 MSLT trials differed between patients and controls revealing progressive reduction of sleep propensity over the course of the day in patients, and with between-group differences for the first 3 trials. Of interest, unlike the classic noontime sleepiness seen in controls, shorter sleep latencies were found in the

first trial of the morning (9:00 AM) in patients. Although few studies focused on the time course of MSLT trials during the day, there are similar results reported in children with attention deficit hyperactivity disorder, a condition that is highly comorbid with NREM parasomnias.²¹ The mechanism for the peak of sleepiness occurring in the early morning in patients with SW/ST has not yet been elucidated. Possible explanations include a tendency toward delayed sleep phase syndrome, a different response to sleep restriction, or a consequence of sleep fragmentation rather than a primary daytime sleepiness. We observed comparable total sleep time and nighttime sleep latency on PSG. Regarding sleep habits, both patient and control groups had similar sleep onset, sleep offset, and nocturnal sleep duration for weekdays and weekends. Patients and controls reported longer nocturnal sleep duration for weekends than weekdays but without between-group differences, making the first 2 hypotheses unlikely.

According to the sleep continuity hypothesis,²² sleep fragmentation per se may also contribute to subsequent daytime sleepiness particularly in the morning. Because SWS regulation dysfunction is the hallmark of SW and ST,^{2,23,24} we compared SWS fragmentation in patients and controls, and between patients with and without subjective or objective EDS. Patients with SW or ST had excessive SWS disruption and more micro-arousals and HSDWA, regardless of behavioral episodes. Note that, different from previous studies,^{7,8,24,25} we used modified criteria for HSDWA, which required duration of at least 10 seconds and an associated increased of muscle activity as previously described.²⁰ We propose a new SWS fragmentation index for NREM parasomnias, which includes quantification of the number of micro-arousals, awakenings, and HSDWA in SWS per hour of SWS; here, our results show large differences compared with controls. The SWS fragmentation index may be a valuable biomarker of increased SWS instability for patients with SW or ST. Further studies are required for validation in independent populations and to assign cutoff values allowing for highest sensitivity and specificity in discriminating patients with SW/ST from normal controls.

Despite large between case-control differences for SWS disruption, we found no differences in PSG characteristics between patients with SW or ST, with subjective or objective EDS on MSLT (using the 5 trials or the first trial only), compared to those without. There were no clinical differences between sleepy or alert patients with SW or ST, except for age that correlated with the sleep latency on the first MSLT trial, and sex with higher ESS scores in females. However, no differences were found for either the mean latency on the 5 MSLTs or on the first MSLT trial

regarding report of EDS based on ESS scores. Finally, neither component of SWS fragmentation nor the SWS fragmentation index per se were associated with ESS scores or MSLT results, indicating that SWS impairment does not explain daytime sleepiness in NREM parasomnias. Taken together, these results confirm recent findings showing no association between reports of EDS and polysomnographic signs of nocturnal sleep disruption in SW.¹²

There were a few limitations in the study. Our clinical population sample was well characterized but relatively small; it included patients with severe NREM parasomnias with SW or ST that persisted in adulthood. All patients were referred to our sleep clinic and therefore were probably not reflective of individuals from the general population. We cannot exclude the possibility that the between-group differences noted for the first 3 trials may be related to type I error risk. We do not provide any potential mechanism for the association between EDS and NREM parasomnia, but we excluded a link between NREM sleep instability and either subjective or objective EDS. The literature reveals that fragmented sleep is less restorative than uninterrupted sleep and has sleepiness-related daytime impairment consequences.²⁶ The optimal approach for quantification of sleep fragmentation and measurement of daytime sleepiness continues to be debated.²⁶ We found no associations between EDS, apnea-hypopnea and PLMS indexes, but we excluded patients with AHI or PLMS indexes associated with micro-arousal greater than 10 per hour. We did not measure all complex arousal-related phasic NREM sleep events, which may include autonomic arousals and cyclic alternating patterns that are potentially related to HSDWA.^{27–29} Other measures of attention, alertness, and sleepiness (i.e., reaction times, executive function, event-related potentials, and maintenance of wakefulness tests) should be performed in patients with NREM parasomnias to further study the daytime functional impairment and its determinants.

We conclude that EDS is a common complaint in patients with SW or ST with shorter sleep latencies in the early morning hours. Despite increased slow-wave sleep fragmentation found in these patients, we did not find any association with the level of daytime sleepiness. Whether the decreased alertness found in patients with SW or ST reflects a neurobiological substrate per se instead of a chronic state of SWS hyperarousal remains to be validated.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

R. Lopez: drafting and revising the manuscript for content, study concept, interpretation of data, acquisition of data. I. Jausse: revising the manuscript for content, statistical analysis and interpretation of data analysis. Y. Dauvilliers: drafting and revising the manuscript for content,

including medical writing for content, study concept and design, interpretation of data analysis, study supervision and coordination.

STUDY FUNDING

No targeted funding reported.

DISCLOSURE

R. Lopez and I. Jausse report no disclosures relevant to the manuscript. Y. Dauvilliers has received funds for speaking and board engagements with UCB Pharma, Jazz, and Bioprojet. Go to Neurology.org for full disclosures.

Received January 14, 2014. Accepted in final form August 28, 2014.

REFERENCES

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic & Coding Manual. Chicago: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
2. Broughton RJ. Sleep disorders: disorders of arousal? Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in "dreaming sleep." *Science* 1968; 159:1070–1078.
3. Zadra A, Desautels A, Petit D, Montplaisir J. Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *Lancet Neurol* 2013;12:285–294.
4. Bassetti C, Vella S, Donati F, Wielepp P, Weder B. SPECT during sleepwalking. *Lancet* 2000;356:484–485.
5. Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, et al. Dissociated local arousal states underlying essential clinical features of non-rapid eye movement arousal parasomnia: an intracerebral stereo-electroencephalographic study. *J Sleep Res* 2012;21:502–506.
6. Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, et al. Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. *Sleep* 2009;32: 409–412.
7. Jacobson A, Kales A, Lehmann D, Sweig JR. Somnambulism: all-night electroencephalographic studies. *Science* 1965;148:975–977.
8. Pilon M, Montplaisir J, Zadra A. Precipitating factors of somnambulism: impact of sleep deprivation and forced arousals. *Neurology* 2008;70:2284–2290.
9. Joncas S, Zadra A, Paquet J, Montplaisir J. The value of sleep deprivation as a diagnostic tool in adult sleepwalkers. *Neurology* 2002;58:936–940.
10. Ohayon MM, Mahowald MW, Dauvilliers Y, Krystal AD, Léger D. Prevalence and comorbidity of nocturnal wandering in the U.S. adult general population. *Neurology* 2012;78:1583–1589.
11. Lopez R, Jausse I, Scholz S, Bayard S, Montplaisir J, Dauvilliers Y. Functional impairment in adult sleepwalkers: a case-control study. *Sleep* 2013;36:345–351.
12. Desautels A, Zadra A, Labelle MA, Dauvilliers Y, Petit D, Montplaisir J. Daytime somnolence in adult sleepwalkers. *Sleep Med* 2013;14:1187–1191.
13. Oudiette D, Leu S, Pottier M, Buzare MA, Brion A, Arnulf I. Dreamlike mentations during sleepwalking and sleep terrors in adults. *Sleep* 2009;32:1621–1627.
14. Montplaisir J, Petit D, Pilon M, Mongrain V, Zadra A. Does sleepwalking impair daytime vigilance? *J Clin Sleep Med* 2011;7:219.
15. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14: 540–545.

16. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2:297–307.
17. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–571.
18. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
19. Zucconi M, Ferri R, Allen R, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med* 2006;7:175–183.
20. Espa F, Ondze B, Deglise P, Billiard M, Besset A. Sleep architecture, slow wave activity, and sleep spindles in adult patients with sleepwalking and sleep terrors. *Clin Neurophysiol* 2000;111:929–939.
21. Golan N, Shahar E, Ravid S, Pillar G. Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactive disorder. *Sleep* 2004;27:261–266.
22. Bonnet MH. Effect of sleep disruption on sleep, performance, and mood. *Sleep* 1985;8:11–19.
23. Schenck CH, Pareja JA, Patterson AL, Mahowald MW. Analysis of polysomnographic events surrounding 252 slow-wave sleep arousals in thirty-eight adults with injurious sleepwalking and sleep terrors. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:159–166.
24. Zadra A, Pilon M, Joncas S, Rompré S, Montplaisir J. Analysis of postarousal EEG activity during somnambulistic episodes. *J Sleep Res* 2004;13:279–284.
25. Pressman MR. Hypersynchronous delta sleep EEG activity and sudden arousals from slow-wave sleep in adults without a history of parasomnias: clinical and forensic implications. *Sleep* 2004;27:706–710.
26. Stepanski EJ. The effect of sleep fragmentation on daytime function. *Sleep* 2002;25:268–276.
27. Busek P, Vankova J, Opavsky J, Salinger J, Stepanova I, Nevsimalova S. Spectral analysis of the variations in heart rate and cardiac activation on waking up in sleepwalking [in Spanish]. *Rev Neurol* 2005;41:338–343.
28. Guilleminault C, Kirsoglu C, da Rosa AC, Lopes C, Chan A. Sleepwalking, a disorder of NREM sleep instability. *Sleep Med* 2006;7:163–170.
29. Guilleminault C. Hypersynchronous slow delta, cyclic alternating pattern and sleepwalking. *Sleep* 2006;29:14–15.

ETUDE 3

ETUDE DE LA NOCICEPTION DANS LE SOMNAMBULISME DE L'ADULTE

Lopez, R., Jaussent, I., Dauvilliers, Y.

Lopez, R., Jaussent, I., & Dauvilliers, Y. (2015). Pain in sleepwalking: a clinical enigma. Sleep, 38(11), 1693-8.

RÉSUMÉ

Objectifs

Etudier la fréquence, le retentissement et l'impact des douleurs chroniques, des céphalées et de la migraine chez des adultes souffrant de somnambulisme en comparaison à des sujets témoins ; et reporter la fréquence des phénomènes d'analgésie au cours des épisodes parasomniaques.

Méthodes

Cent adultes avec plainte primaire de somnambulisme ont eu une évaluation structurée du sommeil (plainte d'insomnie, de somnolence et polysomnographie), de l'humeur, de la qualité de vie et de la douleur (douleurs chroniques, céphalées, migraine, inventaire multidimensionnel de la douleur). Les résultats ont été comparés à ceux de 100 sujets témoins. La perception de la douleur pendant et au décours d'épisodes parasomniaques violents était évaluée de façon rétrospective.

Résultats

La migraine, les céphalées et les douleurs chroniques étaient significativement associées au somnambulisme. Les sujets somnambules rapportaient plus de plainte de somnolence, d'insomnie et de symptômes dépressifs. Après ajustement sur ces facteurs, les céphalées et la migraine restaient associés au somnambulisme. Les patients avec douleurs chroniques étaient plus âgés, rapportaient plus de somnolence, d'insomnie et de symptômes dépressifs que ceux sans plainte de douleurs chroniques, sans différence sur les paramètres polysomnographiques. Parmi les 47 patients ayant subi au moins un épisode parasomniaque violent avec blessures, 78.7% décrivaient ne pas avoir perçu de douleur pendant leur épisode, ne la ressentant qu'en se réveillant plus tard le matin.

Discussion

Nos résultats mettent en évidence le paradoxe de la nociception dans le somnambulisme, avec une fréquence élevée de douleurs chroniques durant la veille, et la description de phénomènes d'analgésie pendant leurs épisodes sévères, suggérant un lien possible entre la dysrégulation de la nociception et le phénomène d'éveil dissocié.

Pain in Sleepwalking: A Clinical Enigma

Régis Lopez, MD^{1,2}; Isabelle Jausset, PhD²; Yves Dauvilliers, MD, PhD^{1,2}

¹National Reference Network for Narcolepsy, Sleep–Wake Disorders Center, Department of Neurology, Gui-de-Chauliac Hospital, CHU Montpellier, France; ²Inserm U1061, Montpellier, France, Université Montpellier 1, Montpellier, France

Study Objectives: Sleepwalking is a disorder characterized by arousal specifically from slow wave sleep with dissociated brain activity that may be related to lower nociceptive state. Our objectives were to assess the frequency of chronic pain, headache, and migraine in sleepwalkers compared to controls, examine the impact and determinants of pain in sleepwalkers, and report analgesia frequency during injurious parasomnia episodes.

Design: Cross-sectional case-control study.

Setting: Data were collected at the Sleep Disorders Center, Montpellier, France.

Participants: One hundred patients with sleepwalking were assessed for disease characteristics, sleep (polysomnography, sleepiness, and insomnia), pain (chronic pain, multidimensional pain inventory, headache, and migraine), depressive symptoms, and quality of life compared to 100 adult controls. Pain perception was retrospectively assessed during injurious parasomnia episodes.

Measurements and Results: Raw association data showed that lifetime headache, migraine, and chronic pain at time of study were significantly associated with sleepwalking (also called somnambulism). Compared to controls, sleepwalkers reported more frequent daytime sleepiness, and depressive and insomnia symptoms. After adjustments, sleepwalking was associated with increased risk for headache and migraine only. Compared to pain-free sleepwalkers, sleepwalkers with chronic pain were more likely to be older and to have greater daytime sleepiness, insomnia, and depressive symptoms, with no difference in polysomnography assessment. Of the 47 sleepwalkers with at least one previous violent parasomnia episode, 78.7% perceived no pain during episodes, allowing them to remain asleep despite injury.

Conclusion: Our results highlight the clinical enigma of pain in sleepwalking patients with complaints of frequent chronic pain, migraine, and headache during wakefulness but who report retrospectively experience of analgesia during severe parasomnia episodes, suggesting a relationship between dissociated brain activity and nociceptive dysregulation.

Keywords: sleepwalking, parasomnia, pain, headache, analgesia

Citation: Lopez R, Jausset I, Dauvilliers Y. Pain in sleepwalking: a clinical enigma. *SLEEP* 2015;38(11):1693–1698.

INTRODUCTION

Disturbed sleep is a major complaint of subjects suffering from chronic pain.¹ Pain during sleep increases arousal frequency, thereby disrupting sleep. However, experimental studies also suggest another causal dynamic between pain and sleep disturbances.² Partial and total sleep deprivation protocols in humans have increased hyperalgesia by decreasing pain perception thresholds.^{3,4} Selective stage-specific sleep deprivation studies have highlighted the prominent role of both slow wave sleep (SWS) and REM sleep in modulating pain perception.^{3,5,6}

Sleepwalking (also called somnambulism) is a disorder in which only SWS is disrupted. This NREM parasomnia is characterized by inappropriate motor behaviors, usually initiated during arousal from SWS, that induce psychological distress and alter quality of life, leading to fatigue, excessive daytime sleepiness, and objectively impaired vigilance in the morning.^{7–10} Compared to controls, sleepwalkers had difficulty maintaining stable, consolidated sleep and experienced more arousals and microarousals, specifically from SWS, leading to increased

NREM instability, especially during the first sleep cycles.^{10–12}

We hypothesized that alterations in the build-up of slow wave activity may decrease the pain perception threshold and influence pain production in sleepwalking. Except for the frequent association reported with migraine,¹³ no study to our knowledge has focused on pain experienced during sleepwalking.

Nociception is a complex process involving connectivity between many peripheral and central nervous system structures. Some evidence suggests that sleepwalking is a dissociative state caused by disturbances in local sleep mechanisms due to incomplete arousal from SWS.^{14–16} Accordingly, dissociated brain activity combined with the persistence of local sleep versus wake state may activate regions involved in nociception and pain perception, such as the thalamocortical network. Our clinical experience suggests that some violent parasomnia behaviors are accompanied by analgesia during episodes, allowing patients to remain asleep despite serious injury. However, no systematic assessment of pain perception during parasomnia episodes has been conducted in sleepwalkers.

The aims of the present study were to (1) compare the frequency of chronic pain, headache, and migraine between sleepwalkers (SW) and controls; (2) examine the impact and determinants of pain in sleepwalkers; and (3) report retrospectively analgesia frequency during injurious parasomnia episodes.

METHODS

Participants

One hundred adults (55 males, 45 females; aged 18–59 years; median age 30 years) were diagnosed with sleepwalking at the

A commentary on this article appears in this issue on page 1667.

Submitted for publication January, 2015

Submitted in final revised form March, 2015

Accepted for publication March, 2015

Address correspondence to: Pr. Yves Dauvilliers, Service de Neurologie, Hôpital Gui-de-Chauliac, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France; Tel: (33) 4 67 33 47 78 (72 77) ; Fax: (33) 4 67 33 72 85; Email: ydauvilliers@yahoo.fr

Sleep Disorders Clinic, Montpellier, France. Inclusion criteria were (1) a primary complaint and typical clinical history of sleepwalking characterized by behavioral manifestations, misperception of the environment, impaired judgment, and frequent retrograde amnesia (assessed by the patient and bed partner or parent), with no traumatic, neurological, or medication-induced origin according to guidelines; (2) at least one sleepwalking episode annually; and (3) at least one episode in the last 6 months. Exclusion criteria were a positive clinical history of neurological disease (including epilepsy, REM sleep behavior disorder, or parkinsonism) or psychosis. Subjects with at least one concomitant sleep disorder (mainly behaviorally induced insufficient sleep syndrome, narcolepsy, idiopathic hypersomnia, or restless leg syndrome) were excluded by semistructured clinical interview and video-polysomnography.

A control group of 100 community-dwelling volunteer adults was recruited from local association networks (Montpellier, France). Controls were matched for age (± 1 year) and gender (55 males, 45 females; aged 18 to 58 years; median age 27.5 years). The same exclusion criteria were used for controls, and none reported any current or past symptoms of NREM parasomnia.

All participants gave their informed consent to participate in the study, which was approved by the local institutional review board.

Polysomnography

All sleepwalkers, drug-free, underwent one night of audio-video-polysomnography (PSG) recording in the sleep laboratory, as described previously.⁹ All PSGs were scored manually for sleep stages, microarousals, periodic limb movements, and respiratory events according to standard criteria.¹⁷ Participants with an index of apneas + hypopneas $> 10/h$ or with a periodic limb movements index during sleep associated with micro-arousal $> 10/h$ were excluded. Particular attention was paid to quantify SWS interruptions (microarousals and awakenings in SWS, and hypersynchronous delta wave arousals in SWS per hour of SWS)¹⁰ in a subset of patients with PSGs available ($n = 57$) to be reanalyzed for this issue. No controls underwent PSG recording.

Clinical Assessment

Patients and controls participated in a standardized face-to-face clinical interview to assess demographic features and the presence and characteristics of sleep and pain problems.

Excessive daytime sleepiness was assessed with the Epworth Sleepiness Scale (ESS). A total score > 10 indicates excessive daytime sleepiness.¹⁸ Insomnia was assessed with the insomnia severity index (ISI), a 7-item self-report scale assessing subjective insomnia symptoms.¹⁹ A cutoff score > 14 indicates significant insomnia, and > 21 severe insomnia. Depressive symptoms were assessed with the Beck Depression Inventory (BDI), a 21-item self-assessment tool, with higher scores indicating more severe depressive symptoms (14–19, moderate; > 19 severe).²⁰ Health-related quality of life was assessed with the MOS 36-item Short Form Health Survey (SF-36),²¹ containing 36 items with 8 scales. Higher SF-36 scores indicate better quality of life.

Pain and Headache Assessment during Wakefulness

Pain was assessed by a clinician and self-report questionnaires. First, patients and controls were asked whether they

experienced any chronic pain symptoms. To be chronic, the pain had to be present ≥ 3 months before the time of study. Chronic pain location was identified from a list of 9 preselected body regions: (1) head and face, (2) cervical region, (3) upper limbs, (4) thoracic region, (5) dorsolumbar region, (6) abdominal region, (7) lower limbs, (8) pelvic region, and (9) perineal region. Participants with chronic pain also completed the West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI),²² containing 5 subscales to assess the impact of pain on the patient's life (pain intensity, pain interference, affective distress, social support, and life control). Scores on each item range from 0 (never or minimum level) to 6 (very frequently or maximum level) and are averaged to obtain subscale scores.

Lifetime headache frequency and headache characteristics were reported by all participants. Recurrent headache disorder manifesting as attacks lasting 4 to 72 h with typical characteristics of the headache (unilateral location, pulsating quality, moderate or severe intensity, aggravation by routine physical activity, and association with nausea and/or photophobia and phonophobia) were diagnosed as migraine, according to guidelines (International Classification of Headache Disorders ICHD-II).²³

Pain Perception during Parasomnia Episodes

Violent parasomnia behaviors (physically aggressive or potentially dangerous behaviors for patients and co-sleepers) were systematically investigated in sleepwalkers together with their potential association with injury. Patients with at least one lifetime severe injurious sleepwalking episode associated with pain were asked retrospectively whether they experienced pain either (1) during the parasomnia episode (Question: "Did the pain wake you up from your injurious sleepwalking episode?") or (2) later during the night or in the morning (Question: "Did you feel the pain only when you woke up later in the night or in the morning?").

Statistical Analysis

The sample is described using percentages for categorical variables and median and range for quantitative variables, the latter being mostly skewed according to the Shapiro-Wilk test. Sociodemographic and clinical variables between cases and controls were compared using the χ^2 test for categorical variables and the Mann-Whitney test for continuous variables.

Associations between pain and headache evaluations (chronic pain, headache, migraine) and sleepwalking were quantified as odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CI). Sociodemographic and clinical data associated with sleepwalking at $P < 0.10$ were included in logistic regression models to estimate adjusted OR for the relationship between pain, headache evaluation, and sleepwalking. The same methodology was used to analyze the determinants of pain among sleepwalkers. Significance level was set at $P < 0.05$. Analyses were performed using SAS statistical software (version 9.3; SAS Inc., Cary, North Carolina, US).

RESULTS

Frequency and Locations of Pain

Sleepwalkers had more frequent daytime sleepiness and depressive and insomnia symptoms compared to controls

Table 1—Demographic and clinical characteristics of controls and sleepwalkers.

Variable	Controls (n = 100)	Sleepwalkers (n = 100)	P value
Gender, male	55.00 (55.00)	55.00 (55.00)	0.99
Age, years	27.50 [18.00–58.00]	30.00 [18.00–59.00]	0.51
Duration of nocturnal sleep during weekday, hh:mm	7:43 [5:20–10:10]	7:45 [5:10–13:40]	0.97
Duration of nocturnal sleep during weekend, hh:mm	8:45 [5:22–11:30]	8:48 [5:00–11:59]	0.63
Beck Depression Inventory score	3.00 [0–21]	6.50 [0–59]	< 0.0001
Beck Depression Inventory score > 13	7.00 (7.00)	20.00 (20.00)	0.007
Epworth score	6.50 [0–17]	10.00 [2–22]	< 0.0001
Epworth score > 10	11.00 (11.00)	44.00 (44.44)	< 0.0001
Insomnia severity index score	4.00 [0–23]	14.00 [0–28]	< 0.0001
Insomnia severity index score > 14	3.00 (3.00)	43.00 (43.43)	< 0.0001

Variables are expressed as n (%) or median [minimum value–maximum value].

Table 2—Comparison of chronic pain, headache, and migraine between controls and sleepwalkers.

Variable	Controls (n = 100)	Sleepwalkers (n = 100)	Model 1		Model 2	
	n (%)	n (%)	OR [95% CI]	P value	OR [95% CI]	P value
Chronic pain	20 (20.00)	44 (44.00)	3.14 [1.67;5.90]	0.0004	1.47 [0.67;3.26]	0.34
Headache	19 (19.00)	50 (50.00)	4.26 [2.26;8.04]	< 0.0001	3.80 [1.79;8.07]	0.0005
Migraine	2 (2.20)	20 (21.28)	12.03 [2.72;53.10]	0.001	10.04 [2.00;50.30]	0.005

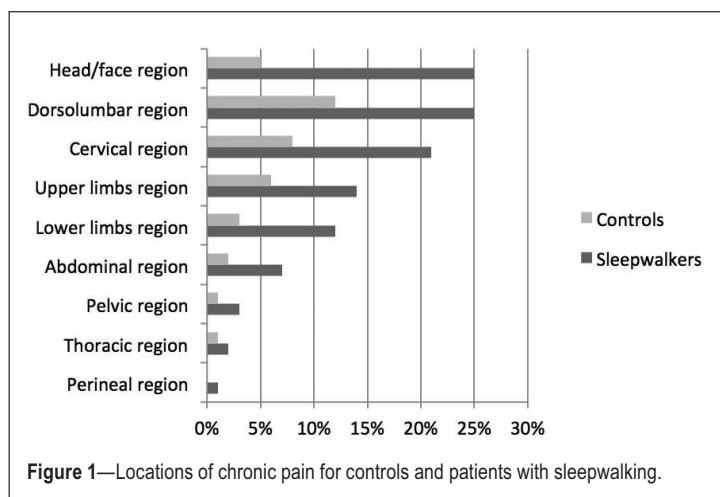
Model 1: raw association. Model 2: adjusted for Epworth Sleepiness Scale, insomnia severity index, and Beck Depression Inventory.

(Table 1, $P < 0.01$ for all comparisons). Two patients with sleepwalking met criteria for major depressive disorder, and one for generalized anxiety disorder. No significant differences were found between patients and controls for age, gender, or nocturnal sleep duration. Raw associations showed significant associations between sleepwalking and lifetime headache, migraine, and chronic pain at time of study (Table 2). However after adjusting for ESS, ISI, and BDI scores, sleepwalking was associated with increased risk for headache and migraine only (Model 2: OR = 3.80 95% CI = [1.79–8.07]; OR = 10.04 95% CI = [2.00–50.30], respectively) (Table 2).

Chronic pain locations varied greatly, with head, back, and neck being the most frequent for all participants (Figure 1). Wide differences in pain location were found between patients and controls (raw association); however, results remained nonsignificant after adjusting for ESS, ISI, and BDI. No significant associations were found between the 5 scores on the WHYMPI and sleepwalking (Table 3), and results remained unchanged after adjusting for ISI, Epworth, and BDI scores.

Impact of Pain on Sleepwalkers and its Determinants

Of the 100 sleepwalkers, 44 also suffered from chronic pain. Compared to pain-free sleepwalkers, those with chronic pain were more likely to be older ($P = 0.02$), have higher daytime sleepiness ($P < 0.0001$), and score higher on the ISI ($P = 0.03$) and BDI scales ($P = 0.002$). They were also more likely to be women ($P = 0.09$). Subsequent analyses of the relationship

**Figure 1**—Locations of chronic pain for controls and patients with sleepwalking.

between chronic pain and both migraine and headache were adjusted for these factors. No significant associations were found between chronic pain and body mass index, frequency of episodes, age at onset of sleepwalking, duration of disease, family history, associated sleep terrors, injurious behavior during episodes, or PSG parameters: total sleep time, sleep efficiency, sleep stage percentages, respiratory events, periodic limb movements, microarousal indexes, and quantification of SWS fragmentation (indexes of microarousals and awakenings in SWS and of hypersynchronous delta wave arousals in SWS per hour of SWS). Concerning the relationship between quality of life scores and chronic pain, sleepwalkers with chronic pain scored low on 5 of the 7 SF-36 subscales (physical functioning

Table 3—West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI) scores between controls and sleepwalkers affected with chronic pain – raw association.

	Controls (n = 20) Median [Min–Max]	Sleepwalkers (n = 44) Median [Min–Max]	OR [95% CI]	P value
WHYMPI: Interference with pain	0.78 [0.00–4.44]	1.50 [0.11–6.00]	1.42 [0.89;2.26]	0.14
WHYMPI: Support	1.83 [0.00–6.00]	3.00 [0.00–5.67]	1.34 [0.96;1.86]	0.09
WHYMPI: Pain severity	1.67 [0.00–3.67]	2.00 [0.00–6.00]	1.34 [0.77;2.34]	0.31
WHYMPI: Life control	4.00 [0.50–6.00]	4.00 [0.00–6.00]	0.98 [0.69;1.38]	0.90
WHYMPI: Affective distress	2.67 [1.00–4.00]	2.67 [0.00–6.00]	1.18 [0.71;1.96]	0.52

Table 4—Relationships between chronic pain and both headache and migraine in sleepwalkers.

Variable	Chronic Pain		Model 0		Model 1	
	No (n = 56) n (%)	Yes (n = 44) n (%)	OR [95% CI]	P	OR [95% CI]	P
Headache						
No	37 (66.07)	13 (29.55)	1	0.0004	1	0.001
Yes	19 (33.93)	31 (70.45)	4.64 [1.98;10.9]		6.36 [2.06;19.7]	
Migraine						
No	47 (87.04)	27 (67.50)	1	0.03	1	0.04
Yes	7 (12.96)	13 (32.50)	3.23 [1.15;9.09]		3.72 [1.01;13.8]	

Model 0: raw association. Model 1: adjusted for age, gender, Epworth Sleepiness Scale, insomnia severity index, and Beck Depression Inventory.

$P < 0.0001$, role-physical $P = 0.002$, general health $P < 0.0001$, vitality $P = 0.02$, and social functioning $P = 0.04$; bodily pain was excluded from this analysis).

The associations between chronic pain and both headache and migraine are presented in Table 4. Migraine and headache were significantly associated with chronic pain for both models (raw and adjusted: Model 1 OR = 6.36 95% CI = [2.06; 19.7], OR = 3.72 95% CI = [1.01; 13.8], respectively). No demographic or clinical characteristic were associated with migraine in sleepwalkers. Migraine was not associated with higher SWS fragmentation, and it had no impact on sleepwalkers' quality of life. However, patients with both sleepwalking and headache had more violent parasomnia episodes than headache-free sleepwalkers (80% vs 34.78%; $P < 0.0001$), with no other between-group differences in clinical or PSG parameters.

Pain Perception during Parasomnia Episodes

Forty-seven patients reported retrospectively having experience of at least one lifetime injurious parasomnia episode associated with pain. Perceived pain during a self-injurious sleepwalking behavior woke the patient immediately in only 10 cases. In contrast, 78.7% of patients ($n = 37/47$) perceived no pain during episodes, but felt pain later in the night or in the morning after a full awakening. In these cases, the noxious stimuli occurring during an injurious parasomnia did not wake the patient up despite its potential severe intensity. For example, one patient had jumped out a third-floor window during a parasomnia episode, sustaining severe fractures, but perceived the pain only later in the night after being fully awakened. Another patient climbed onto his house roof, fell down, and broke his leg, but did not awaken until morning. The spouse of another patient explained that her husband neither woke up nor

complained of pain for several minutes after he had a terrible fall down the stairs during a sleepwalking episode. Accordingly, sleepwalkers frequently present at clinics with painful bruises and contusions after waking up in the morning with no memory of nighttime parasomnia events.

Sleepwalkers with and without reports of analgesia during parasomnia episodes showed no difference on demographic and clinical characteristics, and no associations with migraine, headache, or chronic pain. No between-group differences were found for PSG characteristics, including the quantification of SWS fragmentation. However, due to the small sample size, statistical comparison was impossible.

DISCUSSION

This study demonstrates that almost half the adult sleepwalking patients in our sample experienced either chronic pain or lifetime headache, with migraine in 22%, exceeding the percentages in matched controls. Sleepwalkers had greater daytime sleepiness and depressive and insomnia symptoms than controls, with sleepwalking being associated with increased risk for headache and migraine only, after adjustments. However, almost 80% of sleepwalkers retrospectively reported altered pain perception during severe injurious parasomnia episodes.

Currently, the relationship between sleep and pain remains unclear. Patients with chronic pain frequently have sleep disturbances,^{24–28} and sleep-deprived conditions reduce the pain threshold.^{3–6} Sleep and pain interact in complex ways, which may be influenced by several concomitant biological and/or psychological factors. Our results highlight the clinical enigma of pain in sleepwalking patients with complaints of frequent pain during wakefulness but who experience analgesia during parasomnia episodes.

The proportion of sleepwalking patients who suffered from chronic pain was unexpectedly high, at threefold that of controls. The Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI) revealed no particular interference with pain, support, pain severity, life control, or affective distress between patients and controls with chronic pain. However chronic pain had a significant impact on sleepwalkers' quality of life. We previously reported reduced quality of life in sleepwalkers compared to age- and gender-matched controls as assessed by scores on the SF-36 scale Bodily Pain scale.⁹

The locations of chronic pain at time of study varied across patients, with between-group differences, but most subjects suffered from head, back, and/or neck pain. Results showed that the lifetime frequencies of headache and migraine were strongly associated with sleepwalking, with odds ratio as high as 3.8 and 10.04, respectively. These findings confirm previous studies reporting high incidences of sleepwalking and sleep terrors in patients suffering from migraine.^{13,29–33} However, to our knowledge, no study has reported the frequency of migraine or headache in a large cohort of sleepwalkers. In the present study, no clinical aspects, parasomnia characteristics, or PSG parameters were associated with migraine or headache and sleepwalking, except for more violent parasomnia episodes in patients with headache.

Our current results showed that the association between sleepwalking and chronic pain was modulated by age and daytime sleepiness. Previous studies revealed that chronic pain was frequently reported in insomnia,²⁷ but also in central hypersomnia, which also includes narcolepsy with cataplexy.³⁴ A study also found that sleepy individuals experienced hyperalgesia in response to a painful stimulus compared to non-sleepy individuals with no pain in daily life.³⁵ We previously found more frequent complaints of daytime sleepiness and shorter sleep latencies in the early morning hours in sleepwalkers compared to matched controls.¹⁰ However, in this study, we found no between-group (with and without chronic pain) differences in PSG architecture and continuity parameters, insomnia, or depressive symptoms. Against our hypothesis, no association was found between sleepwalkers, slow-wave sleep fragmentation, and chronic pain. Similarly, other studies reported no association between daytime sleepiness and nighttime sleep fragmentation in sleepwalkers.^{7,10}

Despite the widespread prevalence of sleepwalking, its pathophysiology remains poorly understood. The brain is partially awake, resulting in behavioral manifestations, and partially in NREM sleep, resulting in no conscious awareness of actions. A SPECT study of one sleepwalking episode found increased activation in the posterior cingulate cortex and cerebellum, with deactivation in the frontoparietal associative cortices.¹⁴ Data from intracerebral EEGs during confusional arousals confirmed both local arousal of the motor and cingulate cortices and increased delta activity in the frontoparietal associative cortices.^{15,16} As these neuronal networks also play a role in nociceptive regulation, we hypothesize that a dissociated arousal state in these regions may modify the components of sleep-wake behavior, consciousness, and pain perception. Hence, activity inhibition mechanisms within the thalamocortical circuits may block the transfer of sensory information to the cerebral cortex, thus inducing analgesia. Accordingly, 79%

of sleepwalkers perceived no pain during violent parasomnia episodes, allowing them to remain “asleep” despite potential serious injury. Studies in healthy volunteers have revealed that nociceptive input processing is attenuated across sleep stages, preventing awakening in response to non-meaningful sensory inputs.³⁶ In sleepwalking, this process may be reinforced by the differing sensitivity to arousing stimuli between the subcortical and cortical areas. Loss of the inhibitory function of the frontoparietal cortices together with activation of the motor and cingulate cortices may explain the complex behavioral patterns and the analgesic effect during parasomnia episodes. The abnormal function of arousal circuits in sleepwalkers may also modify cortical excitability, even during wakefulness. Using transcranial magnetic stimulation, a previous study reported altered excitability of the motor cortex during wakefulness in sleepwalkers, suggesting impaired GABA-A neurotransmission.³⁷ GABA-A is a good candidate to explain the potential impaired efficiency of inhibitory subcortical circuits in sleepwalking, as it constitutes an important inhibitory neurotransmitter, and GABAergic neurons play a key role in NREM sleep processing^{38,39} and nociception regulation.^{40,41} The large difference in GABA-A receptor distribution in the brain with lower density in subcortical structures (including the thalamus) compared to the cortex may also explain the variable response to noxious stimulation according to dissociated brain activity in sleepwalking.^{42–44} All these findings strengthen the argument for potential underlying mechanisms associated with frequent observations of analgesia during severe injurious parasomnias which may lead to serious medical and legal complications. If confirmed by either further prospective investigations or objective measurements of pain sensitivity during sleep and parasomnia episodes, our results contrasted with the frequent argument that subjects would have been awakened due to pain during violent behavior which possibly occurred while sleepwalking with major consequences for the complex field of forensics.

Several limitations in our study need to be addressed. First, the etiology and mechanisms underlying chronic pain were not individualized in sleepwalkers. Second, because sleepwalking episodes are frequently associated with lack of conscious awareness and memory of the event, we cannot formally exclude that the absence of perceived pain during parasomnia episodes is due to a recall bias.⁴⁵ The retrospective assessment of perceived pain during parasomnia episodes over a lifetime span may also introduce a recall bias. Third, PSG assessment for SWS fragmentation was not available for all patients, which may have decreased the statistical power of the analysis. Fourth, our selection criteria excluded patients with sleepwalking comorbid with significant sleep disordered breathing or periodic limb movements index during sleep, restless legs syndrome, hypnotic medications (i.e., benzodiazepine receptor agonists) that preclude generalization of our findings to all sleepwalkers. Finally, we were unable to measure pain sensitivity in the present study.

Our results show increased frequency of chronic pain, migraine, and headache together with altered pain perception during parasomnia episodes in patients with sleepwalking, suggesting a relationship between dissociated brain activity and the co-occurrence of local awakenings, local sleep, and

nociceptive dysregulation. We may conclude that greater attention should be paid to assessing pain in sleepwalkers.

DISCLOSURE STATEMENT

This was not an industry supported study. Dr. Dauvilliers has received funds for speaking and board engagements with UCB Pharma, Jazz, and Bioprojet. The other authors have indicated no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Med Rev* 2001;5:385–96.
- Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg J-C. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev* 2006;10:357–69.
- Onen SH, Alloui A, Gross A, et al. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res* 2001;10:35–42.
- Lavigne GJ. Effect of sleep restriction on pain perception: towards greater attention! *Pain* 2010;148:6–7.
- Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976;38:35–44.
- Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol* 1999;26:1586–92.
- Desautels A, Zadra A, Labelle MA, et al. Daytime somnolence in adult sleepwalkers. *Sleep Med* 2013;14:1187–91.
- Labelle MA, Desautels A, Montplaisir J, Zadra A. Psychopathologic correlates of adult sleepwalking. *Sleep Med* 2013;14:1348–55.
- Lopez R, Jaussent I, Scholz S, et al. Functional impairment in adult sleepwalkers: a case-control study. *Sleep* 2013;36:345–51.
- Lopez R, Jaussent I, Dauvilliers Y. Objective daytime sleepiness in patients with somnambulism or sleep terrors. *Neurology* 2014;83:2070–6.
- Gaudreau H, Joncas S, Zadra A, Montplaisir J. Dynamics of slow-wave activity during the NREM sleep of sleepwalkers and control subjects. *Sleep* 2000;23:755–60.
- Guilleminault C, Poyares D, Aftab FA, et al. Sleep and wakefulness in somnambulism: a spectral analysis study. *J Psychosom Res* 2001;51:411–6.
- Mick BA. Headaches and sleepwalking. *JAMA* 1974;229:393.
- Bassetti C, Vella S, Donati F, et al. SPECT during sleepwalking. *Lancet* 2000;356:484–5.
- Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, et al. Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. *Sleep* 2009;32:409–12.
- Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, et al. Dissociated local arousal states underlying essential clinical features of non-rapid eye movement arousal parasomnia: an intracerebral stereo-electroencephalographic study. *J Sleep Res* 2012;21:502–6.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540–5.
- Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2:297–307.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–71.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473–83.
- Kerns RD, Turk DC, Rudy TE. The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain* 1985;23:345–56.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd ed. *Cephalalgia* 2004;24 Suppl 1:9–160.
- Affleck G, Urrows S, Tennen H, et al. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain* 1996;68:363–8.
- Atkinson JH, Ancoli-Israel S, Slate MA, et al. Subjective sleep disturbance in chronic back pain. *Clin J Pain* 1988;4:225–32.
- Mahowald ML, Mahowald MW. Nighttime sleep and daytime functioning (sleepiness and fatigue) in well-defined chronic rheumatic diseases. *Sleep Med* 2000;1:179–93.
- Morin CM, Gibson D, Wade J. Self-reported sleep and mood disturbance in chronic pain patients. *Clin J Pain* 1998;14:311–4.
- Raymond I, Nielsen TA, Lavigne G, et al. Quality of sleep and its daily relationship to pain intensity in hospitalized adult burn patients. *Pain* 2001;92:381–8.
- Barabas G, Ferrari M, Matthews WS. Childhood migraine and somnambulism. *Neurology* 1983;33:948.
- Dexter JD. The relationship between disorders of arousal from sleep and migraine. *Headache* 1986;26:322.
- Casez O, Dananchet Y, Besson G. Migraine and somnambulism. *Neurology* 2005;65:1334–5.
- Isik U, Ersu RH, Ay P, et al. Prevalence of headache and its association with sleep disorders in children. *Pediatr Neurol* 2007;36:146–51.
- Fialho LMN, Pinho RS, Lin J, et al. Sleep terrors antecedent is common in adolescents with migraine. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71:83–6.
- Dauvilliers Y, Bayard S, Shneerson JM, et al. High pain frequency in narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med* 2011;12:572–7.
- Chhangani BS, Roehrs TA, Harris EJ, et al. Pain sensitivity in sleepy pain-free normals. *Sleep* 2009;32:1011–7.
- Lavigne G, Zucconi M, Castronovo C, Manzini C, Marchettini P, Smirne S. Sleep arousal response to experimental thermal stimulation during sleep in human subjects free of pain and sleep problems. *Pain* 2000;84:283–90.
- Oliviero A, Della Marca G, Tonali PA, et al. Functional involvement of cerebral cortex in adult sleepwalking. *J Neurol* 2007;254:1066–72.
- Gallopini T, Fort P, Eggermann E, et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature* 2000;404:992–5.
- Steriade M, Timofeev I, Grenier F. Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. *J Neurophysiol* 2001;85:1969–85.
- Jasmin L, Rabkin SD, Granato A, et al. Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex. *Nature* 2003;424:316–20.
- Enna SJ, McCauley KE. The role of GABA in the mediation and perception of pain. *Adv Pharmacol* 2006;54:1–27.
- Braestrup C, Albrechtsen R, Squires RF. High densities of benzodiazepine receptors in human cortical areas. *Nature* 1977;269:702–4.
- Akbadian S, Huntsman MM, Kim JJ, et al. GABA-A receptor subunit gene expression in human prefrontal cortex: comparison of schizophrenics and controls. *Cereb Cortex* 1995;5:550–60.
- Juszczak GR. Desensitization of GABAergic receptors as a mechanism of zolpidem-induced somnambulism. *Med Hypotheses* 2011;77:230–3.
- Pressman MR. Sleepwalking, amnesia, comorbid conditions and triggers: effects of recall and other methodological biases. *Sleep* 2013;36:1757–8.

ETUDE 4

APPORT DE LA VIDEO-POLYSOMNOGRAPHIE POUR LE DIAGNOSTIC DES PARASOMNIES DU SOMMEIL LENT PROFOND CHEZ L'ADULTE

Lopez, R., Shen, Y., Evangelista, E., Jaussent, I., Dauvilliers, Y.

Résultats préliminaires présentés au congrès de la Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil (2015). Article en préparation

RÉSUMÉ

Objectifs

Etudier les paramètres micro-architecturaux du sommeil lent profond (SLP) et caractéristiques vidéo-polysomnographiques des éveils en SLP chez des adultes souffrant de somnambulisme ou de terreur nocturne, en comparaison à des sujets témoins ; et établir des critères diagnostiques objectifs.

Méthodes

75 adultes (35 hommes, âge médian 26 ans) avec plainte primaire de parasomnies du SLP et 43 sujets témoins appariés selon l'âge et le sexe ont eu une évaluation clinique structurée avec auto-questionnaires (sommolence, insomnie, symptômes dépressifs) et une vidéo-polysomnographie pour quantifier la fragmentation du SLP (via l'index de fragmentation du SLP – IFLSP), la typologie de l'activité EEG des interruptions du SLP (éveils lents, intermédiaires et rapides) et les comportements moteurs associés.

Résultats

Un IFLSP significativement plus sévère était observé chez les patients (10.2/h versus 4.5/h), avec un ratio d'éveils lents et intermédiaires (ratio II+III) plus élevé (80.0% versus 40.0%), sans lien avec les caractéristiques cliniques des parasomnies, en particulier la somnolence. Chez les patients, il existait une corrélation négative entre l'âge et le ratio II+III et l'âge de début des parasomnies et l'IFSLP. Au moins un épisode parasomniaque était retrouvé lors de l'enregistrement chez 61.3% des patients contre aucun des témoins. Une fréquence quotidienne des épisodes était associée à la survenue d'épisodes sur l'enregistrement. La présence d'au moins un épisode parasomniaque et/ou un IFLSP>8.5/h classait correctement 90.1% des sujets (Se 88.4% et Sp 93.0%).

Discussion

La fragmentation excessive du SLP et la persistance d'une activité EEG lente lors de ses interruptions sont associées aux parasomnies du SLP de l'adulte. Nous proposons un algorithme diagnostique vidéo-polysomnographique standardisé, simple et fiable qui ouvre des perspectives cliniques, physiopathologiques et médico-légales.

CO 2-1

Apport de la vidéo-polysomnographie pour le diagnostic du somnambulisme chez l'adulte : étude cas-témoins



Regis Lopez^{1,*}, Yun Shen², Elisa Evangelista², Isabelle Jausse³, Yves Dauvilliers¹

¹ Centre de référence national narcolepsie hypersomnie idiopathique, unité des troubles du sommeil, CHU Gui-de-Chauliac, Inserm U1061, Montpellier, France

² Unité des troubles du sommeil, CHU Gui-de-Chauliac, Montpellier, France

³ Inserm U1061, Montpellier, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : r-lopez@chu-montpellier.fr (R. Lopez)

Objectif Le diagnostic de somnambulisme (SW) repose uniquement sur des critères cliniques. Pourtant le SW est associé à des altérations structurales du sommeil lent profond (SLP) appréciées via la vidéo-polysomnographie (vPSG). Nous proposons une étude cas-témoins comparant les caractéristiques vPSG de sujets SW et de témoins afin d'établir des critères diagnostiques objectifs.

Méthodes Au total, 75 sujets SW (46 % hommes, 26 ans [18–59], 46 % ESS > 10) et 43 témoins appariés en âge et en sexe ont eu une vPSG avec analyse visuelle de l'Index de Fragmentation du SLP (IFSLP), du pattern EEG des 3 premières secondes de chaque interruption du SLP (classée en éveil EEG rapide, intermédiaire, lent) et du comportement moteur associé.

Résultats Au moins un épisode parasomniaque était retrouvé chez 61,3 % des SW sur la vPSG. Les sujets SW présentaient un IFSLP plus élevé (10,2/h vs 4,5/h ; $p < 0,001$), un pourcentage de pattern EEG lent plus élevé (21 % vs 7 % ; $p < 0,001$) et rapide plus faible (32 % vs 60 % ; $p < 0,001$), sans lien avec la somnolence. Chez les SW, une corrélation positive était observée entre l'âge et les éveils EEG rapides ($r = 0,53$; $p < 0,001$) et entre l'âge de début du SW et l'IFSLP ($r = -0,31$; $p = 0,008$). La présence d'un épisode parasomniaque et/ou un IFSLP > 8,5/h classait correctement 90,1 % des sujets (Se 88,4 %, Sp 93,0 %).

Conclusion La fragmentation excessive du SLP et la persistance d'une activité EEG lente ou intermédiaire lors de ses interruptions sont associées au SW chez l'adulte. Nous proposons un algorithme diagnostique simple et fiable, qui ouvre des perspectives cliniques, physiopathologiques et médico-légales.

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.msom.2016.01.009>

INTRODUCTION

La physiopathologie des parasomnies du SLP (somnambulisme, terreurs nocturnes et éveils confusionnels) repose sur une fragmentation excessive du SLP responsable d'éveils dissociés propices à l'émergence de comportements inappropriés, parfois dangereux, avec altération de la conscience (Zadra et al., 2013).

Cette instabilité et fragmentation du SLP ont été mises en évidence via des méthodologies différentes, parfois complexes, basées sur la quantification de l'activité à ondes lentes ou l'analyse des tracés cycliques alternants (Gaudreau et al., 2000; Zucconi et al., 1995). Les hypersynchronies d'éveil en SLP, caractérisées par la survenue ou la persistance d'une activité delta hypersynchrone de forte amplitude, pourraient être une traduction électrophysiologique de l'éveil dissocié (Espa et al., 2002; Pilon et al., 2006; Pressman, 2004). Il n'existe cependant pas de définition consensuelle de ces événements. L'absence de standardisation pour la définition et la quantification de ces altérations du SLP rendent difficile l'étude des parasomnies. Ainsi, les corrélats cliniques et fonctionnels de ces altérations du SLP ont été peu étudiés et rarement mis en évidence (Carrillo-Solano et al., 2016; Desautels et al., 2013; Lopez et al., 2013; Lopez et al., 2014).

Contrairement à d'autres parasomnies, le diagnostic du somnambulisme, des terreurs nocturnes ou des éveils confusionnels repose exclusivement sur des critères cliniques (American Academy of Sleep Medicine, 2014; American Psychiatric Association, 2013). L'enregistrement vidéo-polysomnographique (vPSG) est principalement pratiqué afin d'éliminer des diagnostics différentiels comme l'épilepsie frontale nocturne (EFN), trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) ou le trouble dissociatif nocturne ; et de rechercher des troubles du sommeil associés comme le syndrome d'apnées du sommeil ou les mouvements périodiques des membres. Si la vPSG fournit par ailleurs des éléments en faveur du diagnostic positif des parasomnies du SLP, ils reposent sur une interprétation subjective, de ce fait très opérateur-dépendante. Il n'existe pas à notre connaissance de méthodologie de cotation standardisée et reproductible des paramètres vPSG des parasomnies du SLP.

MATERIEL ET METHODES

Objectifs

L'objectif principal de ce travail était d'étudier les paramètres micro-architecturaux du SLP chez des adultes souffrant de parasomnies du SLP en comparaison à des sujets témoins.

Les objectifs secondaires étaient :

- Caractériser la complexité des épisodes parasomniaques et étudier leur relation avec l'activité électro-encéphalographique concomitante
- Définir et étudier les performances de critères vidéo-polysomnographiques objectifs pour le diagnostic des parasomnies du SLP chez l'adulte.

Population

Soixante-quinze patients (35 hommes, âge médian 26 ans 19-59 ans) ont été sélectionnés à partir de la cohorte clinique de patients parasomniaques du CHU Gui-de-Chauliac à Montpellier.

Les critères d'inclusions étaient :

- Avoir reçu un diagnostic de somnambulisme et/ou de terreurs nocturnes selon les critères de l'ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014).
- Présenter au moins un épisode parasomniaque par mois
- Avoir présenter un épisode parasomniaque dans le mois précédant l'enregistrement vPSG
- Avoir eu un enregistrement vPSG avec données réinterprétables

Les critères d'exclusion étaient :

- Présenter une pathologie neurologique (épilepsie, syndrome parkinsonien, TCSP, syndrome des jambes sans repos présent au moins deux fois par semaine).
- Présenter une pathologie psychiatrique non stabilisée

- Avoir pris un traitement psychotrope dans les 15 jours précédents l'enregistrement vPSG

Quarante-trois sujets témoins (21 hommes, âge médian 24 ans, 20-60 ans) ont été inclus dans l'étude. Ces sujets ont été sélectionnés en fonction d'un appariement selon le sexe et l'âge (+/- un an) de 1 à 2 cas pour un témoin. Les sujets témoins ne présentaient pas d'histoire passée ou actuelle de somnambulisme ou de terreur nocturne. Les mêmes critères d'exclusion ont été appliqués lors du recrutement des sujets témoins.

Evaluation clinique

Tous les sujets ont bénéficié d'une évaluation structurée détaillant les caractéristiques cliniques des parasomnies : l'âge de début des parasomnies, la fréquence actuelle des épisodes parasomniaques, le type actuel des épisodes parasomniaques (somnambulisme, terreurs nocturnes), la recherche d'antécédents familiaux du premier et second degré de parasomnies du SLP. La plainte de somnolence subjective était évaluée par l'échelle de somnolence d'Epworth (Johns, 1991), la plainte d'insomnie évaluée au moyen de l'index de sévérité de l'insomnie (Bastien et al., 2001). La présence et l'intensité d'une symptomatologie dépressive étaient appréciées au moyen de l'échelle de dépression de Beck (Beck et al., 1996).

Evaluation vidéo-polysomnographique

Tous les sujets ont bénéficié d'un enregistrement vPSG avec le montage électro-encéphalographique suivant (C3/A2, Fp1/T1, T1/O1, O1/C3, C4/A1, Fp2/T2, T2/O2, O2/C4), un électro-oculogramme droit et gauche, des électromyogrammes (muscle mentalis et submentalis, et muscles tibialis antérieurs), une canule nasale, une thermistance buccale, des ceintures thoracique et abdominale, un oxymètre de pouls. Les stades de sommeil, les événements respiratoires et les mouvements périodiques des membres inférieurs ont été interprétés selon les critères de l'AASM (Iber et al., 2007).

Quantification de la fragmentation du SLP

Nous avons utilisé l'index de fragmentation du sommeil lent profond (IFS_{SLP}) (Lopez et al., 2014; Lopez et al., 2015), qui est un score composite comprenant :

- Le nombre total de transitions directes entre le SLP et la veille
- Le nombre total de micro-éveils survenant en SLP
- Le nombre total d'épisodes d'hypersynchronies d'éveil en SLP

Un index horaire est alors calculé à partir du temps total de SLP obtenu sur la vPSG, selon la formule suivante :

$$\frac{\text{(Nombre de transitions SLP-veille + Nombre de micro-éveils en SLP + Nombre d'hypersynchronies d'éveils en SLP)}}{\text{Temps total de SLP}}$$

Caractéristiques EEG des interruptions du SLP

Chaque évènement (transition SLP-veille, micro-éveil en SLP, hypersynchronie d'éveil en SLP) était analysé visuellement puis classifié selon la nature de l'activité EEG au cours des 3 premières secondes de l'évènement, compte tenu de la durée minimale nécessaire à la définition d'un micro-éveil. Trois types (patterns) d'évènements étaient distingués. Les critères électro-encéphalographiques utilisés pour distinguer ces patterns sont inspirés de ceux utilisés par deux précédentes études (Schenck et al., 1998; Zadra et al., 2004).

- **Le pattern I (éveils rapides)** correspond à une activité EEG majoritairement désynchronisée (>80% de l'activité constituée de fréquences rapides mixtes bêta, alpha de plus de 8 Hz).
- **Le pattern III (éveils lents)** correspond à une activité EEG majoritairement synchronisée (>80% d'activité à ondes lentes, delta de 0,5 à 4 Hz).
- **Le pattern II (éveils intermédiaires)** correspond à une activité EEG n'appartenant ni au pattern I, ni au pattern III avec une proportion d'activité à ondes lentes comprise entre 20 et 80%, pouvant être accompagnée d'activité thêta comprise entre 4 et 7 Hz)

Figure 4a : Exemple d'éveil rapide (pattern I)

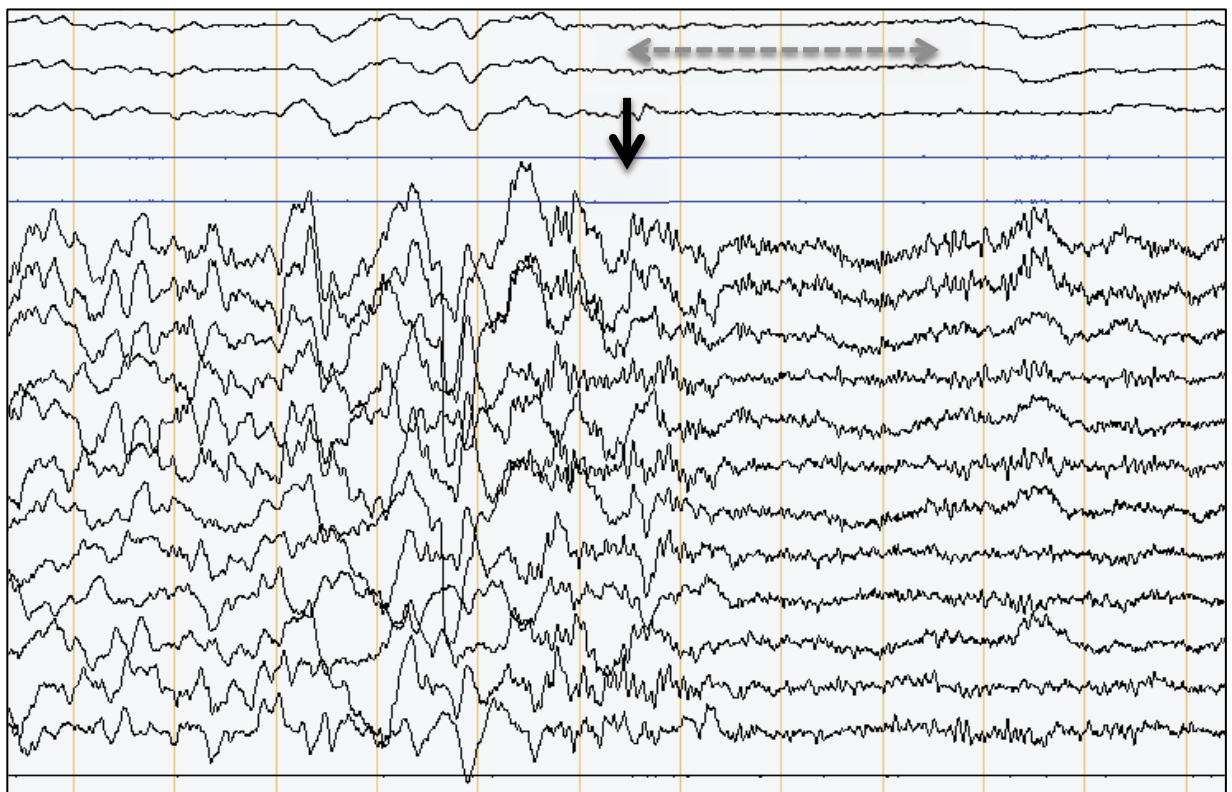


Figure 4b : Exemple d'éveil intermédiaire (pattern II)

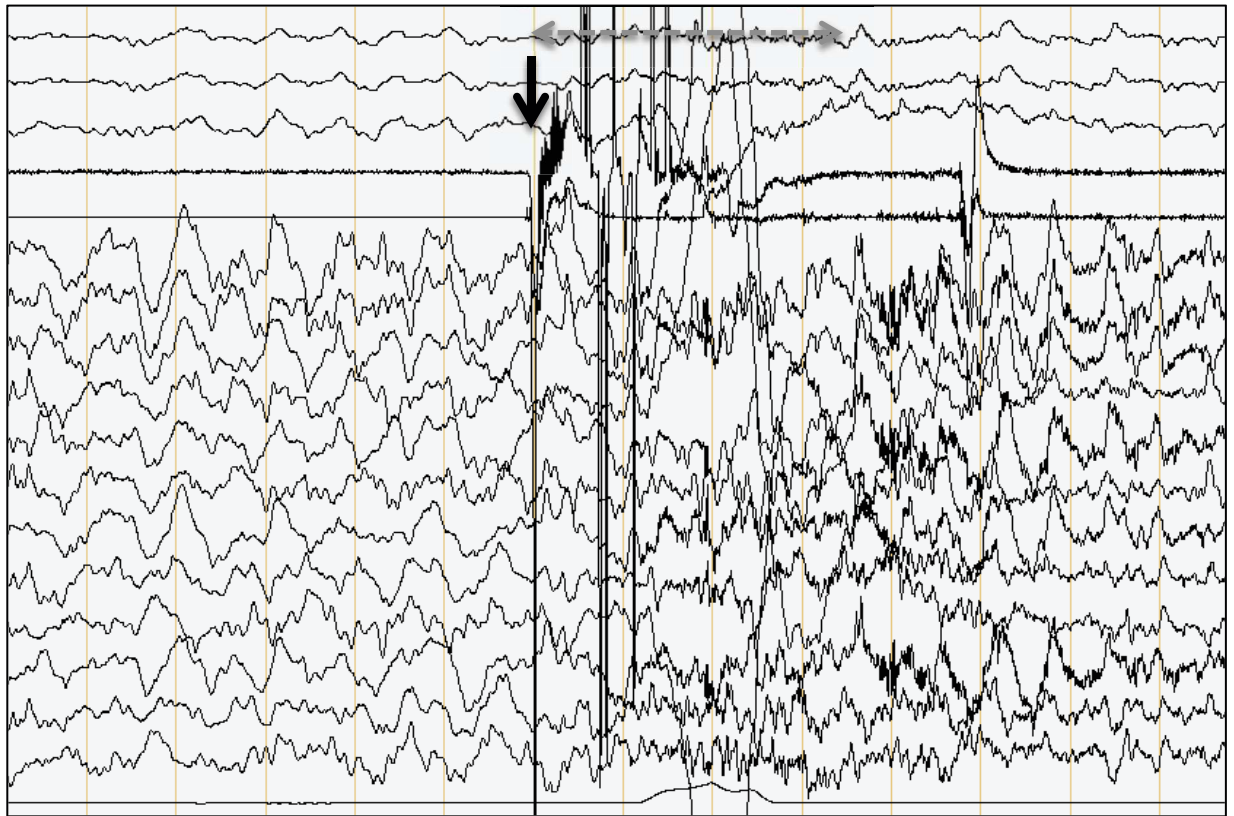
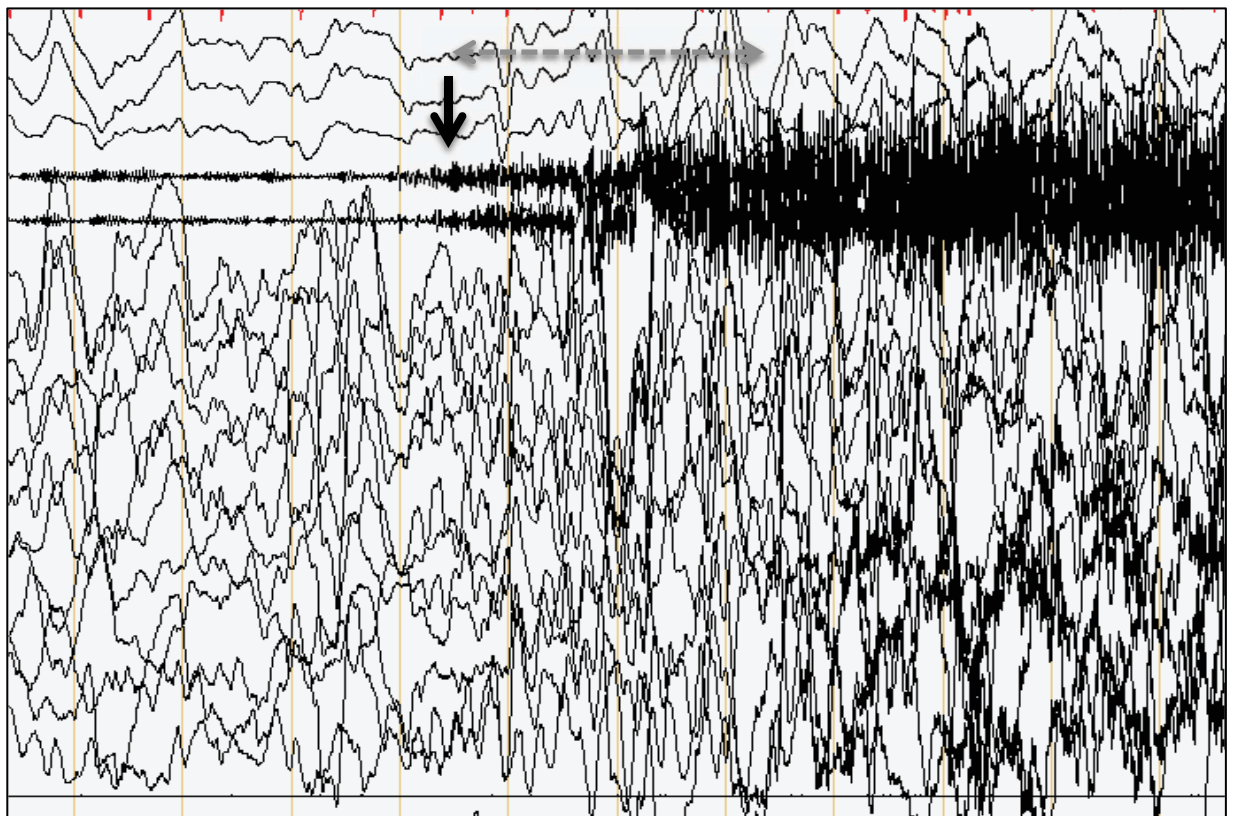


Figure 4c : Exemple d'éveil lent (pattern III)



Un ratio correspondant au pourcentage d'éveils par pattern est calculé selon la formule suivante :

$\frac{\text{Nombre d'éveils en pattern X en SLP}}{\text{Nombre total d'éveils en SLP}}$
--

Analyse des comportements moteurs

Tous les sujets parasomniaques et témoins ont bénéficié d'un enregistrement vidéo concomitant et synchronisé à l'acquisition des paramètres polysomnographiques. La présence ou non d'au moins un épisode parasomniaque était consignée sur les rapports de surveillance nocturnes.

Un comportement parasomniaque était défini par au moins une des 6 caractéristiques suivantes :

- La présence de gémissements, de cris ou de somniloquie
- La présence de comportements moteurs élaborés inadaptés à l'environnement
- La présence de comportements exploratoires
- Le caractère brutal de l'éveil
- L'expression comportementale de peur, de surprise, de confusion
- Une tentative de sortie du lit

Pour un sous-groupe de 33 patients, l'enregistrement vidéo était disponible pour une analyse rétrospective approfondie de chaque interruption du SLP. Quatre types de comportements étaient définis :

- Absence de mouvements observables (Type 0)
- Mouvements simples, éveil normal (Type A)
- Episode parasomniaque peu élaboré (Type B)
- Episode parasomniaque élaboré (Type C)

Le caractère élaboré des épisodes parasomniaques était défini selon une analyse comportementale de l'enregistrement vidéo. Cette analyse comprenait la durée des épisodes, le caractère brutal du début de l'épisode, la rapidité des mouvements réalisés,

la présence de mouvements orientés vers un but, la position du patient au moment de l'épisode, la présence de vocalisations ou de somniloquie concomitante, le type d'émotions exprimées.

Un épisode parasomniaque (Type B ou C) était défini par la survenue d'un comportement moteur en SLP présentant au moins une des cinq caractéristiques suivantes :

- Se redresser brutalement
- Tenter de sortir du lit
- Expression comportementale de peur ou de surprise
- Mouvements orientés inadaptés à l'environnement
- Vocalisations (gémissements, paroles inintelligibles ou intelligibles)

Un épisode parasomniaque élaboré (Type C) était défini par les critères de l'épisode parasomniaque (Cf infra) avec l'association d'au moins 2 des caractéristiques suivantes :

- Tentative de sortie du lit
- Paroles intelligibles
- Mouvements orientés inadaptés à l'environnement

Le nombre et le type des événements parasomniaques étaient recueillis ainsi que leur association avec le pattern électro-encéphalographique décrit précédemment.

Fiabilité intercotateur

Pour 33 patients parasomniaques, les analyses de la micro-architecture du SLP et des comportements moteurs sur la vidéo ont été réalisées par deux cotateurs indépendants (R.L. et Y.S.). La fiabilité intercotateur a été calculée pour :

- L'index de fragmentation du SLP
- Les caractéristiques EEG des interruptions du SLP
- La classification des comportements moteurs

Analyses statistiques

Les populations étaient décrites avec des pourcentages pour les variables catégorielles et avec la médiane (minimum-maximum) pour les variables quantitatives du fait de la distribution asymétrique de la plupart des variables. Les caractéristiques démographiques, cliniques et polysomnographiques entre les cas et les témoins étaient comparées au moyen du test du χ^2 pour les variables catégorielles et le test de Mann et Whitney pour les variables continues. Des courbes ROC ont été réalisées afin d'identifier les seuils d'IFSLP ou de ratio II+III qui prédisaient le mieux la présence de parasomnies du SLP. La sensibilité et la spécificité étaient calculées, et le meilleur seuil était défini par l'index de Youden (spécificité / sensibilité -1) le plus élevé. Les analyses ont été réalisées avec un risque α fixé à 5%, avec le logiciel SPSS.

RESULTATS

Description des populations

Des épisodes quotidiens au cours du dernier mois étaient rapportés par 16 (21.6%) patients, des épisodes au moins hebdomadaires chez 39 (52.7%). Une forme combinée de parasomnie associant à la fois des épisodes de somnambulisme et de terreurs nocturnes était retrouvée chez 46 (62.2%) des sujets. Un somnambulisme isolé était présent chez 24 (32.4%) patients et seuls 4 (5.4%) patients présentaient uniquement des épisodes de terreurs nocturnes. L'âge médian de début des parasomnies était de 9 ans (de 3 à 35 ans). Des antécédents familiaux de parasomnies étaient rapportés par 37 (52.1%) des patients.

Conformément à l'appariement réalisé, nous n'observons pas de différences sur l'âge et le sexe entre les deux groupes. Les sujets parasomniaques présentaient des plaintes de somnolence, d'insomnie et de symptômes dépressifs plus fréquentes que les sujets témoins. Il n'existait pas de différences majeures entre les groupes concernant la macrostructure du sommeil, excepté une proportion plus importante de sommeil paradoxal chez les sujets parasomniaques (22, 11-12 versus 17, 9-31 ; $p < 0.01$) et un pourcentage réduit de stade 1 (3, 1-10 versus 4, 1-15 ; $p < 0.01$). Quatre patients et deux

témoins avaient un index de mouvements périodiques des membres inférieurs (MPMI) >15/h et deux patients et aucun témoin avec un index apnées-hypopnées (IAH) >15/h. Aucune différence entre les groupes n'était observée concernant les index de réactions d'éveil, de MPMI ou l'IAH (tableau 6).

Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques et polysomnographiques des sujets parasomniaques et des sujets témoins

	Parasomniaques		Témoins		p-value
	N=75		N=43		
Caractéristiques démographiques					
Sexe (hommes)	35	45.8	21	48.8	0.820
Age ^a	26	[19.0-59.0]	24	[20.0-60.0]	0.760
Caractéristiques cliniques					
Score d’Epworth ^a	10.0	[2.0-19.0]	6.0	[0.0-15.0]	<0.001
Epworth >10	35	44.4	5	11.6	<0.001
Score ISI ^a	14.0	[0.0-26.0]	4.0	[0.0-14.0]	<0.001
ISI >14	28	45.8	0	0.0	<0.001
Score BDI ^a	7.0	[0.0-35.0]	3.5	[0.0-17.0]	0.003
BDI > 13	15	25.0	2	4.8	0.009
Caractéristiques polysomnographiques					
Temps total de sommeil (min) ^a	414	[277-507]	413	[289-504]	0.506
Efficacité (%) ^a	87	[62-97]	86	[59-95]	0.284
Latence d’endormissement (min) ^a	17	[2-84]	17	[4-140]	0.306
Stade N1 (%) ^a	3	[1-10]	4	[1-15]	0.001
Stade N2 (%) ^a	53	[29-70]	55	[38-69]	0.092
Sommeil lent profond (%) ^a	22	[10-41]	21	[8-36]	0.323
Sommeil paradoxal (%) ^a	22	[11-32]	17	[9-31]	0.005
Index de réactions d’éveil (/h) ^a	9.1	[3.3-36.6]	7.6	[2.4-23.9]	0.776
Index de MPMI (/h) ^a	0.0	[0.0-20.6]	0.0	[0.0-17.0]	0.521
Index apnées-hypopnées (/h) ^a	0.7	[0.0-21.7]	1.4	[0.0-9.0]	0.694

a, valeurs exprimées en médiane [min-max]

Abréviations : ISI, index de sévérité de l'insomnie ; BDI, échelle de dépression de Beck ; MPMI, mouvements périodiques des membres inférieurs.

Analyse de la microstructure du sommeil lent profond

Nous avons objectivé une fragmentation du SLP plus marquée chez les sujets parasomniaques (IFSLP 10.1/h versus 4.5/h ; $p<0.001$). Le pourcentage d'éveils lents et intermédiaires était plus important chez les sujets parasomniaques en comparaison aux sujets témoins (Tableau 7).

Tableau 7 : Comparaison des paramètres micro-architecturaux du sommeil lent profond des sujets parasomniaques et des sujets témoins

	Parasomniaques		Témoins		
	N=75		N=43		
IFSLP (/h SLP)	10.1	[2.2-21.8]	4.5	[0.5-10.4]	<0.001
Ratio II+III (%)	80.0	[19.4-100.0]	40.0	[0.0-100.0]	<0.001
Ratio III (%)	14.3	[0.0-78.6]	0.0	[0.0-50.0]	<0.001

Abréviations : IFSLP, index de fragmentation du sommeil lent profond.

Bien que tous les sujets soient adultes, une corrélation négative était observée entre le ratio II+III et l'âge ($r=-0.528$; $p<0.001$) (**Figure 5**). Une corrélation négative était également observée entre l'IFSLP et l'âge de début des parasomnies ($r=-0.309$; $p<0.001$) (**Figure 6**). Aucune relation n'était observée entre les paramètres micro-architecturaux du SLP et la plainte de somnolence, d'insomnie ou la symptomatologie dépressive (Epworth, ISI, BDI).

Figure 5 : Relations entre l'âge et le ratio II+III

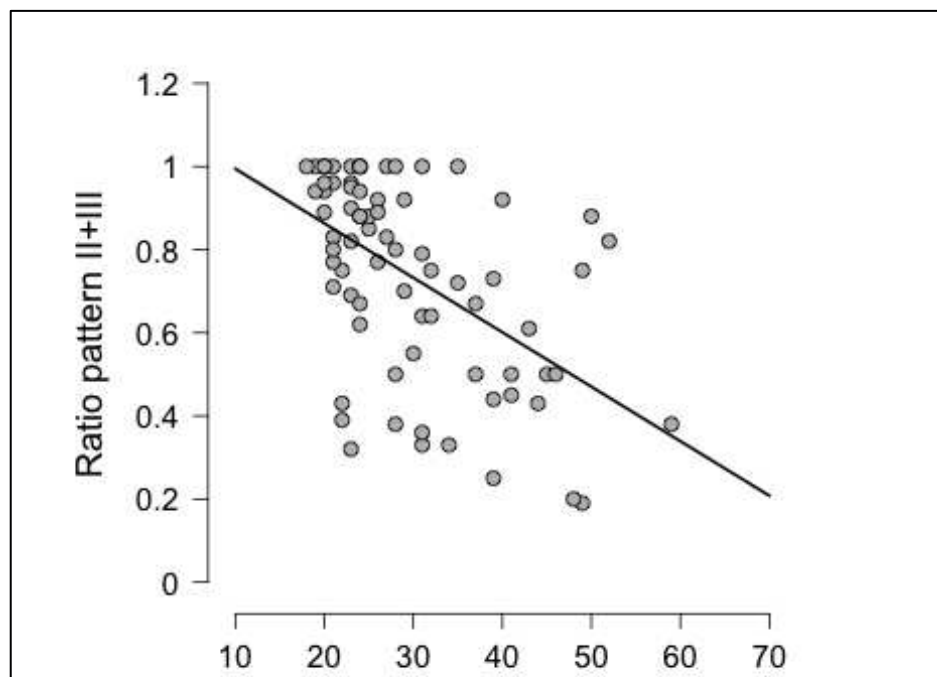
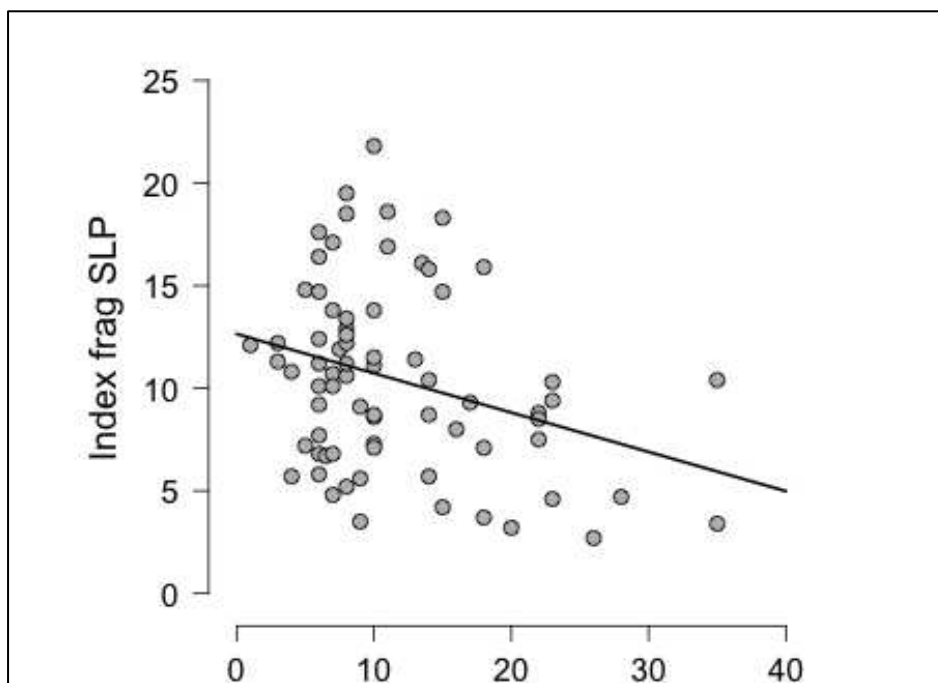


Figure 6 : relations entre l'âge de début des parasomnies et l'IFSLP



Abréviations : IFSLP, index de fragmentation du sommeil lent profond

Caractérisation comportementale des épisodes parasomniaques

Au moins un comportement parasomniaque était objectivé sur la vidéo-PSG chez 46 patients (61.3%), et aucun chez les témoins. Pour les 33 patients avec enregistrement vidéo ré-interprétable, 433 interruptions du SLP ont été analysées. Cent-huit comportements parasomniaques ($3,85 \pm 3,46$ épisodes par patient, de un à 14 épisodes) ont été objectivées chez 28 patients, avec 17 comportements parasomniaques élaborés (type C) et 91 comportements parasomniaques peu élaborés (type B).

Une analyse comportementale détaillée était possible pour 101 épisodes parasomniaques. Le tableau 8 présente les principales caractéristiques comportementales de ces épisodes parasomniaques. Du fait des conditions d'enregistrement, aucun épisode de déambulation n'a été objectivé. Les épisodes survenaient majoritairement en début de nuit, avec 40% des épisodes survenant entre 30 minutes et 120 minutes après l'endormissement (figures 7, 8a et 8b). Les épisodes étaient pour la plupart peu élaborés, volontiers courts. Leur début était le plus souvent brutal, accompagné le plus souvent d'une ouverture des yeux. Dans plus de 20% des cas, des vocalisations, des gémissements ou une somniloquie étaient associés. L'expression reconnaissable d'émotions était rare, principalement la peur et la surprise.

Tableau 8 : Analyse descriptive des comportements parasomniaques sur l'enregistrement vidéo.

	Médiane	[Min-max]
Horaire de survenue (hh:mm) ^a	01:45	[22:45-07:30]
Latence d'apparition (min) ^a	127.5	[17.0 - 455.0]
Latence du 1 ^{er} épisode(min) ^a	49.5	[17.0-276.0]
Durée (sec) ^a	6.0	[2.0-38.0]
	n	%
Début brutal	87	86.1
Rapidité des mouvements		
<i>Ralenti</i>	34	33.7
<i>Normaux</i>	45	44.6
<i>Abrupts</i>	22	21.8
Position du sujet		
<i>Allongée</i>	59	58.4
<i>Assise</i>	32	31.7
<i>Tentative de sortie du lit</i>	9	8.9
Ouverture des yeux	81	89.0
Mouvements orientés	20	19.8
Vocalisations		
<i>Gémissements</i>	7	8.3
<i>Paroles inintelligibles</i>	4	4.8
<i>Paroles intelligibles</i>	7	8.3
Emotions exprimées		
<i>Pas d'émotions</i>		
<i>Peur</i>	16	17.6
<i>Surprise</i>	14	15.4
<i>Colère</i>	1	1.1
<i>Joie</i>	0	0.0
<i>Tristesse</i>	0	0.0
<i>Dégoût</i>	1	1.1
Classification des évènements		
<i>Peu élaborés</i>	91	84.3
<i>Elaborés</i>	17	15.7

a, valeurs exprimées en médiane [min-max]

Figure 7 : Répartition des épisodes en fonction des cycles de sommeil

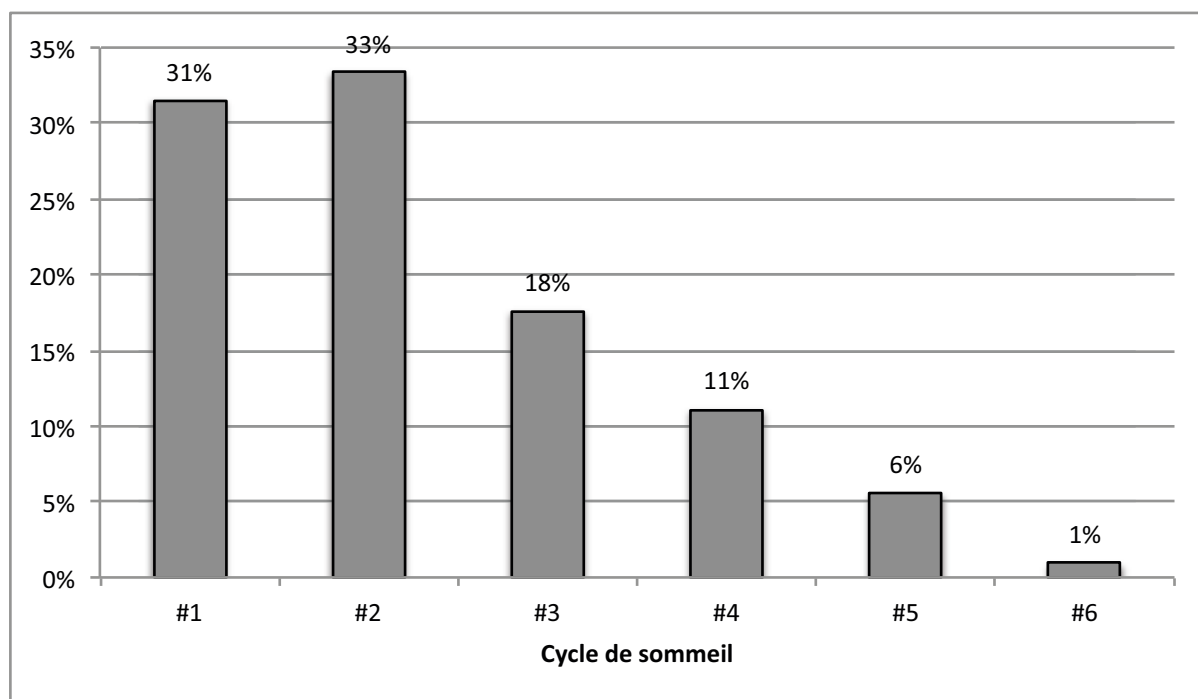


Figure 8a : Répartition de tous les épisodes en fonction de leur délai d'apparition sur la nuit

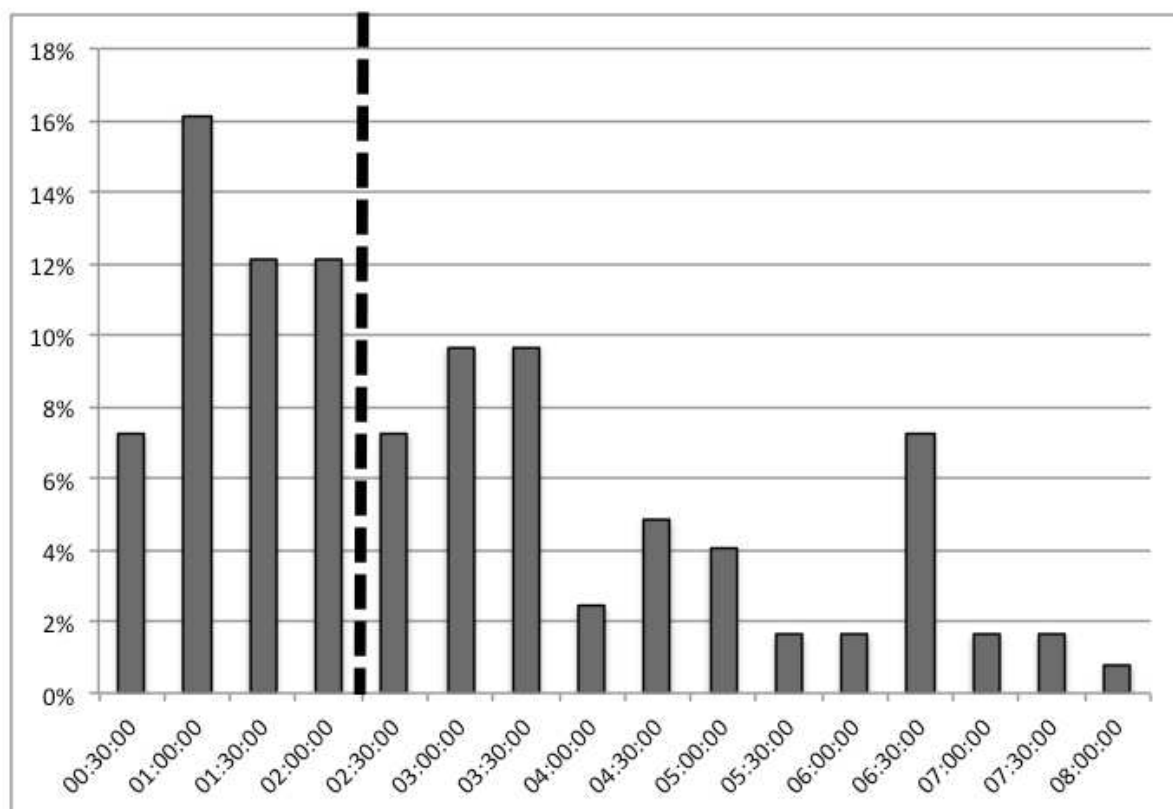
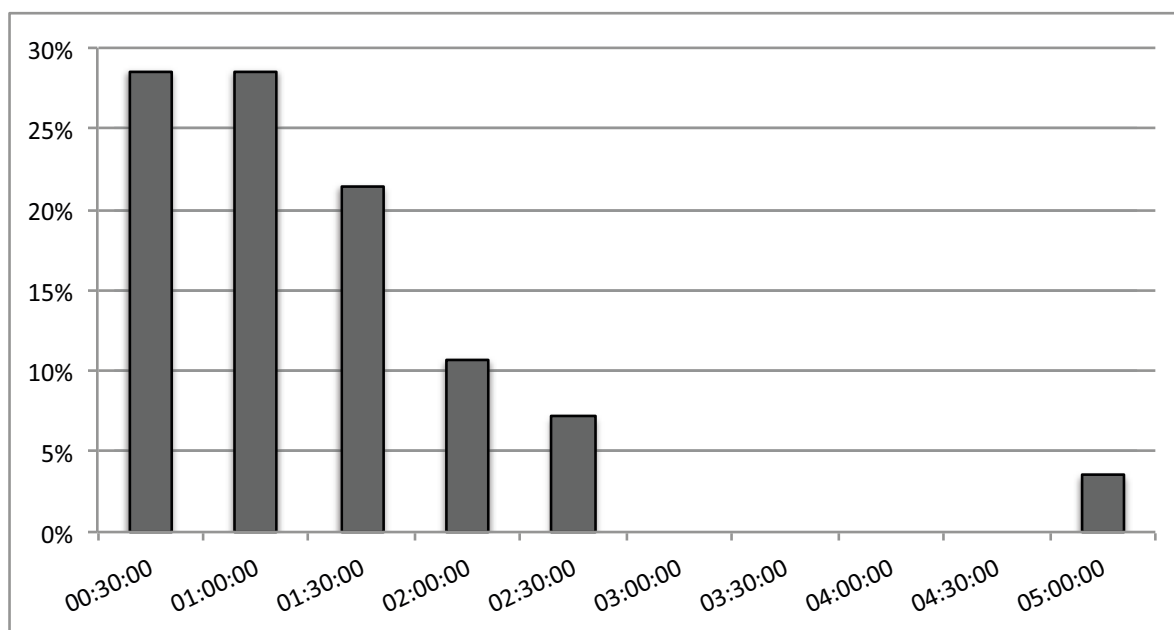


Figure 8b : Répartition des premiers épisodes de chaque patient en fonction de leur délai d'apparition sur la nuit



L'analyse descriptive chez les 33 patients avec vidéo ré-interprétable de l'association entre la complexité des comportements moteurs et les caractéristiques EEG des interruptions du SLP révèle que les éveils rapides (pattern I) semblent associés à des comportements moteurs plus élaborés. A l'inverse les éveils lents ne s'accompagnent d'aucun comportement moteur (type 0) dans près de 2/3 des cas (tableau 9).

Tableau 9 : Analyse descriptive de l'association entre la complexité des comportements moteurs et les caractéristiques EEG des interruptions du SLP chez 33 patients

	Pattern I (rapide)	Pattern II (intermédiaire)	Pattern III (lent)	
Type 0	29 (15.2%)	75 (39.3%)	87 (45.5%)	191
Type A	26 (19.4%)	73 (54.5%)	35 (26.1%)	134
Type B	28 (30.7%)	55 (60.4%)	8 (8.8%)	91
Type C	6 (35.3%)	9 (52.9%)	2 (11.8%)	17
	89	212	132	433

Nous avons comparé les caractéristiques démographiques, cliniques et polysomnographiques des sujets ayant présenté au moins un épisode parasomniaque sur la vidéo-PSG (n=46) et ceux sans épisode parasomniaque (n=29). Les résultats sont présentés dans le tableau 10. Seule une fréquence quotidienne d'épisodes rapportés par le patient était associé à la survenue d'épisodes sur la vPSG (30.4% versus 7.1% ; $p=0.018$).

Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques et polysomnographiques des patients avec et sans parasomnies objectivées sur l'enregistrement

	Parasomnies objectivées N=46		Parasomnies non objectivées N=29		p-value
Caractéristiques démographiques					
Sexe (hommes)	23	50.0	12	41.4	0.466
Age ^a	27.5	[19.0-48.0]	24.0	[19.0-59.0]	0.606
Caractéristiques cliniques					
Age de début des parasomnies	8.5	[3.0-28.0]	10.0	[4.0-35.0]	0.633
Somnambulisme	43	93.5	28	96.6	0.564
Terreurs nocturnes	32	69.6	18	64.3	0.638
Fréquence quotidienne	14	30.4	2	7.1	0.018
Forme familiale	26	57.8	11	42.3	0.209
Score d'Epworth ^a	10.0	[3.0-19.0]	10.0	[2.0-17.0]	0.782
Epworth >10	21	45.7	14	48.3	0.824
Score ISI ^a	14.0	[0.0-24.0]	14.0	[0.0-26.0]	0.814
ISI >14	17	47.2	11	44.0	0.804
Score BDI ^a	7.0	[0.0-35.0]	7.0	[0.0-17.0]	0.333
BDI > 13	10	27.0	5	20.0	0.526
Caractéristiques polysomnographiques					
Temps total de sommeil (min) ^a	420	[321-507]	403	[277-504]	0.442
Efficacité (%) ^a	87	[62-96]	88	[62-97]	0.820
Latence d'endormissement (min) ^a	19.5	[2-84]	14	[5-65]	0.564
Stade N1 (%) ^a	3	[1-10]	3	[1-6]	0.125
Stade N2 (%) ^a	53	[29-70]	53	[38-65]	0.788
Sommeil lent profond (%) ^a	21.5	[11-39]	22	[10-41]	0.275
Sommeil paradoxal (%) ^a	22	[11-32]	20	[11-31]	0.168
Index de réactions d'éveil (/h) ^a	8.7	[3.3-24.2]	9.4	[3.8-36.6]	0.548
Index de MPMI (/h) ^a	0.0	[0.0-20.6]	0.0	[0.0-10.5]	0.477
Index apnées-hypopnées (/h) ^a	0.9	[0.0-15.4]	0.5	[0.0-21.7]	0.786
Microstructure du SLP					
IFSLP (/h SLP)	10.2	[2.2-19.5]	10.1	[3.4-21.8]	0.611
Ratio II+III (%)	79.3	[20.0-100]	82.0	[19.4-100.0]	0.604
Ratio III (%)	12.0	[0.0-78.6]	16.7	[0.0-75.0]	0.852

a, valeurs exprimées en médiane [min-max]

Abréviations : ISI, index de sévérité de l'insomnie ; BDI, échelle de dépression de Beck ; MPMI, mouvements périodiques des membres inférieurs ; IFSLP, index de fragmentation du sommeil lent profond.

Fiabilité intercotateur

La fiabilité intercotateur était de 97% pour l'index de fragmentation du SLP, 79% pour la typologie des éveils en SLP et de 100% pour l'analyse des comportements moteurs sur la vPSG.

Critères vidéo-polysomnographiques des parasomnies du SLP

L'index de fragmentation du SLP, le ratio II+III et la présence d'un comportement parasomniaque sur l'enregistrement ont été pris en compte pour la recherche de critères permettant la meilleure classification des cas et des témoins.

Un ratio II+III $\geq 50\%$ offrait une sensibilité de 74.7% et une spécificité de 65.1%. Du fait de l'existence d'une corrélation négative entre l'âge et le ratio II+III (figure 5), une stratification selon l'âge (<30 ans et ≥ 30 ans) a été effectuée afin d'adapter le seuil du ratio II+III dans ces deux groupes. Chez les sujets de moins de 30 ans, le seuil optimal du ratio II+III était de 66.6% avec une sensibilité de 86.6% et une spécificité de 74.1%. Chez les sujets de plus de 30 ans, le ratio optimal était de 33.3% avec une sensibilité de 74.3% et une spécificité de 72.7%.

Après maximisation de l'indice de Youden (0.57), un IFSLP $\geq 6/h$ offrait une sensibilité de 76.4% et une spécificité de 81.0%, avec un taux de classification correcte de 78.0%.

L'objectivation d'au moins un épisode parasomniaque sur l'enregistrement offrait quant à lui une spécificité de 100% pour une sensibilité de 61.3%. Une deuxième analyse était réalisée, comparant les sujets témoins (n=43) et les patients sans épisode parasomniaque lors de l'enregistrement (n=29). Après maximisation de l'indice de Youden, un IFSLP $>8.5/h$ offrait une sensibilité de 69.0% et une spécificité de 93.0%, avec un taux de classification correct de 83.3%. Une classification basée sur le ratio II+III n'offrait qu'une sensibilité de 75.9% et une spécificité de 65.1%.

Ainsi, les meilleures performances de classification étaient obtenues avec un indice composite associant un IFSLP $>8.5/h$ et/ou l'objectivation d'au moins un comportement

parasomniaque. Il permettait de classer correctement 90.1% de la population, avec une sensibilité de 88.4% et une spécificité de 93.0%.

DISCUSSION

La discussion des résultats de cette étude est présentée dans la section suivante.

PARTIE 4 : DISCUSSION

RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DES PARASOMNIES DU SLP

Notre premier travail constituait au moment de sa publication, l'étude sur le plus important échantillon clinique d'adultes souffrant de somnambulisme. Chaque sujet avait une évaluation clinique structurée complétée de questionnaires validés portant sur les caractéristiques cliniques, les conséquences et les comorbidités de leurs parasomnies. Nous retrouvions en particulier des plaintes plus importantes de somnolence, de fatigue, d'insomnie, de symptômes anxio-dépressifs et une altération de la qualité de vie en comparaison à des sujets témoins appariés selon l'âge et le sexe.

Il est premièrement important de spécifier que nos résultats portent sur un échantillon clinique sélectionné, et ne peuvent être généralisés à l'ensemble des sujets présentant des épisodes de somnambulisme en population générale. Premièrement, l'ensemble des patients inclus bénéficiaient d'un enregistrement polysomnographique afin d'éliminer un possible diagnostic différentiel ou associé (trouble du comportement en sommeil paradoxal, épilepsie frontale nocturne, trouble dissociatif nocturne). Cet enregistrement nous a permis de sélectionner des sujets présentant un somnambulisme « primaire », excluant les patients présentant un syndrome des jambes sans repos fréquent, un index élevé de mouvements périodiques des membres inférieurs ou un syndrome d'apnées du sommeil. Aucun sujet ne recevait de traitement psychotrope au moment de l'évaluation clinique et polysomnographique.

Près des deux-tiers des patients de cet échantillon clinique rapportaient des épisodes fréquents, au moins pluri-hebdomadaires. Une proportion similaire rapportait également des épisodes de terreurs nocturnes. Hormis un caractère violent des épisodes plus marqué, aucune caractéristique clinique ou conséquence fonctionnelle n'était associée à la présence de terreurs nocturnes. Des résultats similaires étaient rapportés par les travaux de Labelle et Desautels et al. (Desautels et al., 2013; Labelle et al., 2013). Ils constituent des arguments forts en faveur de l'hypothèse selon laquelle le somnambulisme et les terreurs nocturnes sont une expression phénotypique différente d'un même trouble plutôt que deux entités cliniques distinctes.

Notre travail fournit des informations importantes sur l'histoire naturelle des parasomnies du SLP. L'âge de début médian des parasomnies était de 9 ans dans notre échantillon, ce qui est conforme à ce qui est décrit en population générale (Petit et al., 2015). Nous retrouvons une proportion non négligeable de formes à début tardif (16.9%), similaire à celle retrouvée dans une cohorte canadienne (Labelle et al., 2013). Il était suggéré que les formes de somnambulisme à début tardif devaient être considérées comme secondaires à des facteurs favorisant ou déclenchant comme la prise de médicaments ou de toxiques ou des troubles du sommeil associés. Nous démontrons que ces formes à début tardif étaient non seulement fréquentes en cas de somnambulisme « primaire » et se distinguaient peu des formes de début dans l'enfance. Avant l'évaluation clinique et la prise en charge thérapeutique, la durée médiane de la maladie était de 19 ans dans notre échantillon. Cela nous a permis de retracer l'histoire naturelle du somnambulisme chez ces patients, avec une faible proportion de sujets décrivant une amélioration spontanée, contrairement à ce qui est observé en population générale. Cette évolution péjorative était particulièrement marquée chez les patients avec début tardif.

Notre étude était la première à décrire de manière systématique la fréquence des facteurs favorisant les accès parasomniaques. Près de 60% des patients décrivaient des facteurs favorisant la survenue de leurs épisodes, avec en premier lieu des facteurs émotionnels, pas nécessairement négatifs. Un quart des patients soulignaient également l'effet de la privation de sommeil confirmant les résultats obtenus en conditions expérimentales (Joncas et al., 2002; Zadra et al., 2008).

Notre échantillon clinique est remarquable par la fréquence rapportée des comportements violents associés aux parasomnies. Près de 60% des patients décrivaient avoir eu au moins un épisode violent, mettant en danger son partenaire ou lui-même. Pour un patient sur 10, ces comportements dangereux occasionnaient des blessures ayant nécessité une prise en charge médicale. Six patients avaient sévèrement blessé leur partenaire. Ces résultats soulignent que les accès de violence nocturne ne sont pas exceptionnels dans les formes sévères et fréquentes de parasomnies du SLP, et constituent un signe de gravité devant systématiquement être évalué dans notre pratique clinique. Par ailleurs, nous mettons en évidence que les patients avec

comportements violents rapportés plus de facteurs favorisant les épisodes, en particulier l'alcool, bien que cette association reste controversée (Pressman et al., 2007).

Dans notre étude, environ un patient sur cinq présentait une symptomatologie anxieuse ou dépressive. Cette proportion est similaire à celle retrouvée dans des études antérieures variant entre 16 et 35% (Brion et al., 2012; Guilleminault et al., 2005; Moldofsky et al., 1995; Schenck et al., 1989). Peu après la publication de nos résultats, une nouvelle étude entièrement dédiée à l'évaluation des paramètres psychopathologiques dans le somnambulisme est parue (Labelle et al., 2013). Ce travail portant sur un échantillon clinique de 105 patients, trouvait des proportions comparables de symptômes modérés à sévères d'anxiété (19%) et de dépression (15%). Dans cette étude, la présence de psychopathologie était associée à l'absence d'antécédents familiaux de somnambulisme, dont la fréquence était identique à celle retrouvée dans notre étude. Une étude portant sur les parasomnies en population psychiatrique retrouvait également une fréquence faible de formes familiales de somnambulisme (Lam et al., 2009). Nous n'avons pas mis en évidence de déterminants cliniques des formes familiales dans notre étude, en particulier les caractéristiques psychopathologiques. Dans l'étude de Labelle et al., une association était retrouvée entre psychopathologie et caractère violent des épisodes, contrairement à notre étude (Labelle et al., 2013).

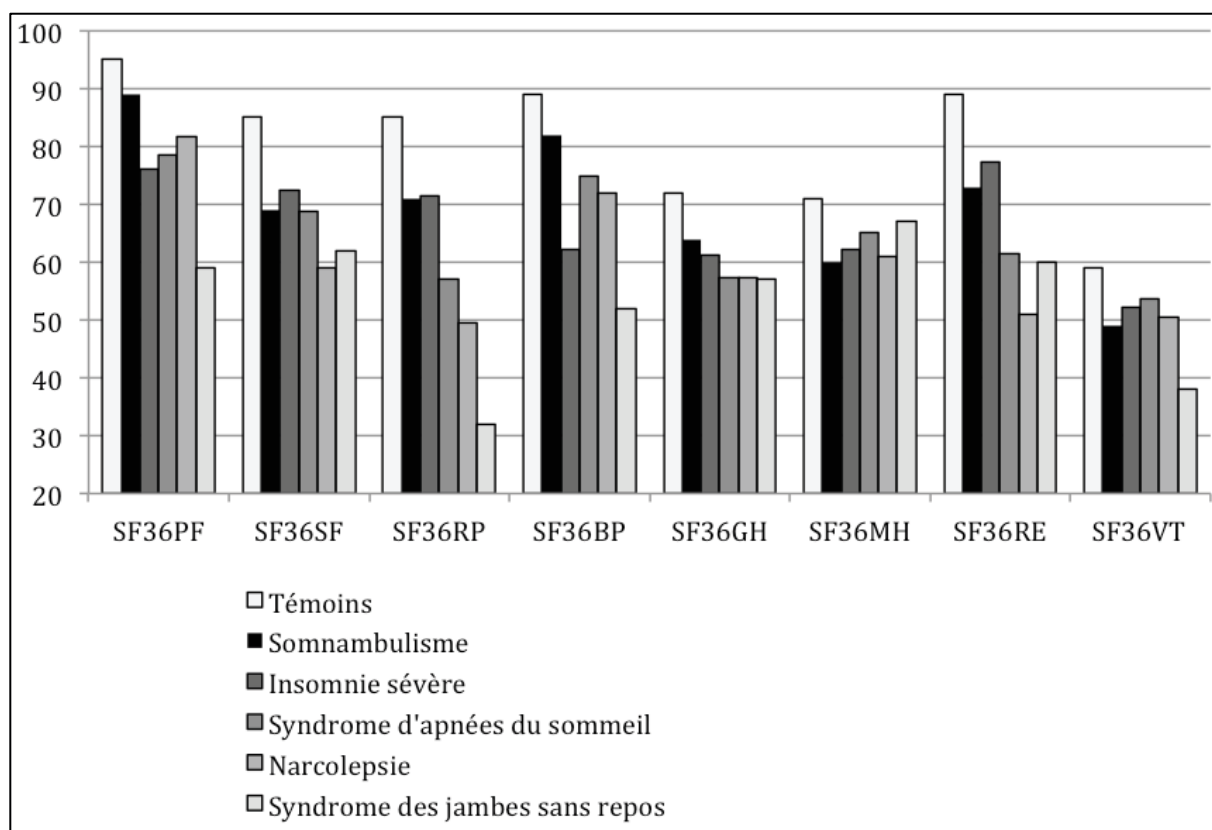
La question de l'association du caractère violent et dangereux des parasomnies avec la psychopathologie reste ouverte. En population générale, les individus parasomniaques présentant un trouble de l'humeur étaient plus à risque de rapporter des comportements violents (Ohayon et al., 2012). Toutefois, dans une étude dédiée à la recherche des facteurs associés au caractère violent des parasomnies, il n'était pas retrouvé d'association avec les diagnostics psychiatriques de l'axe 1, hormis l'abus de substances (Moldofsky et al., 1995).

A notre connaissance, notre travail est le seul à avoir exploré de façon systématique la qualité de vie des sujets souffrant de somnambulisme. Une altération significative de la qualité de vie était retrouvée dans la quasi-totalité des domaines explorés par l'échelle

SF-36 chez les sujets souffrant de somnambulisme. Les aspects physiques de la qualité de vie étaient remarquablement altérés en comparaison aux sujets témoins.

Des altérations comparables de la qualité de vie sont observées dans d'autres pathologies primaires du sommeil comme l'insomnie sévère (Léger et al., 2001), le syndrome d'apnées du sommeil (Vignatelli et al., 2004), le syndrome des jambes sans repos (Abetz et al., 2004) ou la narcolepsie (Dauvilliers et al., 2009; Vignatelli et al., 2004). La figure 9 illustre les résultats de qualité de vie des sujets de notre étude en comparaison avec ceux obtenus pour d'autres pathologies du sommeil.

Figure 9 : Qualité de vie évaluée par le questionnaire SF-36 dans différents troubles du sommeil



Abréviations : SF36PF, Physical functioning ; SF36SF, social functioning; SF36RP, physical role ; SF36BP, bodily pain; SF36GH, general health; SF36MH, mental health; SF36RE, emotional role; SF36VT, vitality.

Nos résultats ne nous ont pas permis d'isoler les déterminants de la détérioration de la qualité de vie. Elle apparaît cependant multifactorielle, résultant de l'intégration des perturbations fonctionnelles décrites plus haut, et possiblement de la somnolence excessive.

L'évaluation systématique d'un échantillon clinique de patients atteints de somnambulisme nous a permis de mieux préciser les caractéristiques cliniques du somnambulisme. Ce travail souligne le retentissement majeur associé à cette pathologie, avec des conséquences immédiates parfois dramatiques des épisodes, une fréquence plus élevée de psychopathologie conduisant à une dégradation de la qualité de vie.

SOMNOLENCE ET PARASOMNIES DU SLP

Nous avons démontré dans notre première étude que les sujets somnambules présentaient une plainte d'insomnie, principalement en lien avec le caractère non réparateur du sommeil, et une plainte spécifique de fatigue. Conjointement à ces paramètres nous avons investigué la somnolence, à la fois sur le plan subjectif et objectif.

Somnolence subjective

Une somnolence subjective, caractérisée par un score à l'échelle d'Epworth $>10/24$ était rapportée par 42% des patients de notre étude. Ces résultats confirmaient ceux obtenus dans deux autres échantillons cliniques de 43 et 34 patients somnambules, avec des fréquences de 46.5% et 38.2% respectivement (Cao et al., 2010; Oudiette et al., 2009). Quatre autres études publiées après notre travail retrouvaient des fréquences variables comprises entre 15.6% et 46.8%, les résultats les plus concordants étant rapportés par les études avec les échantillons les plus importants (Buškova et al., 2015; Carrillo-Solano et al., 2016; Desautels et al., 2013; Heidbreder et al., 2015). Trois études dont la nôtre rapportaient la fréquence d'une somnolence sévère, avec des résultats concordants compris entre 8.6 et 16.5% des échantillons.

Le tableau 11 résume les principaux résultats concernant l'appréciation de la somnolence subjective dans les parasomnies du SLP chez l'adulte, mesurée par l'échelle de somnolence d'Epworth.

Tableau 11 : Principales données concernant la somnolence subjective dans les parasomnies du SLP

	ESS >10/24		ESS >15/24	
	Somnolence diurne excessive		Somnolence diurne excessive sévère	
Guilleminault et al., 2005	2/50	4.0%	-	-
Oudiette et al., 2009	20/43	46.5%	-	-
Cao et al., 2010	13/34	38.2%		
Lopez et al., 2013	42/100	42.0%	11/100	11.0%
Desautels et al., 2013	32/70	45.7%	6/70	8.6%
Bušková et al., 2015	5/32	15.6%	-	-
Heidbreder et al., 2015	18/63	28.6%	-	-
Carrillo-Solano et al., 2016	74/158	46.8%	26/158	16.5%

Abréviations : ESS, échelle de somnolence d'Epworth.

En excluant l'échantillon clinique d'Oudiette et al. incluant possiblement des sujets de l'étude de Carrillo-Solano (Carrillo-Solano et al., 2016; Oudiette et al., 2009), la fréquence moyenne de la plainte de somnolence dans ces échantillons cliniques étaient de 36.7% (189/507). Cette association entre parasomnies du SLP et somnolence subjective est par ailleurs confirmée par les résultats d'études en population générale (Ohayon et al., 1999, Ohayon et al., 2012, Ohayon et al., 2014).

L'étude des déterminants de cette somnolence apporte des résultats intéressants. Contrairement à nos hypothèses initiales, la somnolence apparaît peu liée à la sévérité ou aux caractéristiques cliniques des parasomnies. En particulier, l'étude de Desautels et al. ne retrouvait aucun déterminant clinique de l'association entre les parasomnies et la somnolence, en particulier pour l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle ou les formes familiales (Desautels et al., 2013). Nous observions uniquement un effet sexe, avec plus de femmes somnolentes (Lopez et al., 2014). Aucun effet de l'âge n'était démontré dans l'ensemble des études. De façon inattendue, nous retrouvions que les patients avec de fréquents épisodes décrivaient moins de plaintes de somnolence, ce résultat n'ayant pas été observé par un travail plus récent (Carrillo-Solano et al., 2016; Lopez et al., 2013). Enfin, nous avons démontré que l'association entre somnolence et

parasomnies n'était pas modifiée par la sévérité de l'insomnie ou des symptômes dépressifs. Les principaux résultats de l'étude des déterminants cliniques de la somnolence subjective sont rapportés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Principales données concernant les déterminants démographiques et cliniques de la somnolence subjective dans les parasomnies du SLP

	Lopez et al., 2013	Desautels et al., 2013	Lopez et al., 2014	Carrillo- Solano et al., 2016
Caractéristiques démographiques				
Age	X	X	X	X
Sexe (femmes)	X	X	↑	X
IMC (kg/m ²)	X	X	X	-
Caractéristiques cliniques				
Forme familiale	X	X	-	-
Age de début	X	-	-	-
Fréquence des épisodes	↓	-	-	X
Caractère violent	X	-	-	-
Terreurs nocturnes	X	-	-	X

Abréviations : IMC, indice de masse corporelle. X : Pas d'association, ↑ : Corrélation positive, ↓ : Corrélation négative, - : non testé.

Nous n'avons pas mis en évidence de liens entre les paramètres polysomnographiques et la survenue de somnolence. Les déterminants polysomnographiques de la somnolence subjective ont été étudiés dans deux autres études. Des résultats comparables aux nôtres étaient rapportés dans la cohorte clinique canadienne (Desautels et al., 2013). Seule l'étude parisienne retrouvait une association entre la somnolence et un temps total de sommeil élevé, une latence d'endormissement courte et une proportion plus importante de sommeil paradoxal (Carrillo-Solano et al., 2016). Les marqueurs d'altération de la microstructure du SLP, comme la fragmentation du SLP ou l'activité à ondes lentes au cours du SLP n'étaient pas associés à la somnolence. Seule une étude retrouvait une latence d'apparition du SLP plus courte chez les somnambules somnolents (Carrillo-Solano et al., 2016). Le tableau 13 rapporte les principaux résultats

de l'étude des déterminants électrophysiologiques de la somnolence dans les parasomnies du SLP.

Tableau 13 : Principales données concernant les déterminants polysomnographiques de la somnolence subjective dans les parasomnies du SLP

	Desautels et al., 2013	Lopez et al., 2014	Carrillo-Solano et al., 2016
Architecture générale du sommeil			
Latence d'endormissement (min)	X	X	↯
Temps total de sommeil (min)	X	X	↗
Efficacité de sommeil (%)	X	X	X
Stade 1 (%)	X	X	X
Stade 2 (%)	X	X	X
Sommeil paradoxal (%)	X	X	↗
Index de réactions d'éveil (/h)	X	X	X
Index apnées-hypopnées (/h)	X	X	X
Index de MPMI (/h)	X	X	X
Microstructure du sommeil lent profond			
Sommeil lent profond	X	X	X
Latence du SLP (min)	X	X	↯
Eveils en SLP (/h)	X	X	X
Micro-éveils en SLP (/h)	X	X	X
IFLSP (/h)	-	X	-
AOL	X	-	X

Abréviations : MPMI, mouvements périodiques des membres inférieurs ; SLP, sommeil lent profond ; IFLSP, index de fragmentation du SLP ; AOL, activité à ondes lentes. X : Pas d'association, ↗ : Corrélation positive, ↯ : Corrélation négative, - : non testé.

L'ensemble de ces résultats démontre que si la somnolence diurne excessive est une plainte fréquente chez les adultes parasomniaques, elle apparaît peu en lien avec la sévérité de la maladie. De façon étonnante, alors qu'un effet de l'âge sur la somnolence est suggéré en population générale, montrant une courbe en U avec une somnolence plus marquée chez les sujets les plus jeunes et les plus âgés, cette association n'a été

retrouvée dans aucune étude sur des sujets parasomniaques. Enfin l'intensité de la fragmentation du SLP ne semble pas non plus être liée à celle de la plainte de somnolence.

Somnolence objective

Pour mieux préciser l'association entre somnolence et parasomnies, nous avons évalué la somnolence au moyen de critères objectifs dans une étude cas-témoins (Lopez et al., 2014). La somnolence était mesurée par le test itératif de latence d'endormissement (TILE).

Ce test mesure la propension du sujet à s'endormir la journée. Le sujet, allongé dans un lit, a pour consigne lors de 5 sessions (généralement à 9h, 11h, 13h, 15h et 17h) : « Allongez-vous calmement, fermez les yeux et ne lutter pas contre le sommeil ». Le test est interrompu au bout de 20 minutes si le sujet ne s'est pas endormi ou 15 minutes après son endormissement. La latence moyenne d'endormissement, correspondant à la moyenne du délai entre le début du test et l'endormissement sur les cinq tests est la mesure principale recueillie par le TILE (Littner et al., 2005). Ce test est le plus largement utilisé en pratique clinique, et souvent considéré comme le «gold standard» pour établir un diagnostic objectif d'une maladie de l'hypersomnolence. La classification internationale des Troubles du Sommeil (ICSD-3) utilise la latence moyenne d'endormissement au TILE pour établir un diagnostic d'hypersomnie comme la narcolepsie ou l'hypersomnie idiopathique (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Les sujets sans plainte de somnolence s'endorment généralement en plus de 10 minutes et les sujets hypersomnolents en moins de 8 minutes.

Selon ces critères dans notre étude, seulement 2/30 patients (6.7%) présentaient une somnolence objective alors que 66.7% d'entre eux rapportaient une somnolence subjective. Ces résultats contrastent avec ceux obtenus dans une étude préliminaire réalisée auprès d'un échantillon de 10 patients et témoins, montrant que 70% des somnambules présentaient une latence moyenne inférieure à 8 minutes (Montplaisir et al., 2011). Par ailleurs, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les groupes concernant la latence moyenne d'endormissement (14.6, 6.4–20.0 min chez les

somnambules versus 15.7, 7.4–20.0 chez les témoins) contrairement aux résultats de l'équipe de Montréal. Si un effet centre peut expliquer ces différences, les méthodologies employées dans les deux études étaient distinctes. Nous avons réalisé un TILE selon les recommandations de bonne pratique clinique, à savoir que le patient est autorisé à dormir jusqu'à 15 minutes après l'endormissement. Dans l'étude canadienne, le test était interrompu après une minute de sommeil stable. Cette procédure, plutôt utilisée en conditions expérimentales, a pour objectif de limiter l'accumulation de sommeil diurne pouvant influencer la suite des tests.

L'étude de la dynamique d'évolution des latences d'endormissement au fil de la journée démontrait des différences importantes entre les groupes. Nous observions une réduction progressive de la propension au sommeil au fil des tests chez les patients. Ce profil se distinguait de celui observé chez les sujets témoins, avec une dynamique en « U » caractérisée par des endormissements plus rapides sur les tests de 13h00 et 15h00.

La régulation de l'alternance veille-sommeil au cours des 24h est soumise à l'influence de facteurs à la fois homéostasiques et circadiens selon le modèle élaboré par Borbély (Borbély, 1982). La propension à s'endormir au cours du nyctémère augmente progressivement au cours de la veille et diminue au cours du sommeil en accord avec la régulation homéostatique du sommeil. Le processus circadien, sous l'influence de l'horloge biologique, détermine quant à lui des périodes fixes propices à la veille ou au sommeil. Ainsi, la somnolence fréquemment ressentie entre 13h00 et 15h00 est attribuable principalement à l'influence du processus circadien. L'amélioration de la vigilance après une sieste est quant à elle principalement attribuable à l'influence de l'homéostasie du sommeil.

Selon le modèle de régulation à deux processus, les différences observées entre les groupes pourraient être premièrement attribuables à une dysrégulation du processus circadien chez les somnambules. Par exemple, un retard de la phase de sommeil pourrait expliquer une propension au sommeil encore forte au réveil. Dans un rapport de cas, des marqueurs biologiques de la régulation circadienne (acrophases de la sécrétion de la mélatonine et du cortisol) étaient étudiés (Koch et al., 2015). Aucune anomalie n'était

ainsi retrouvée. De plus, dans notre étude, les horaires de sommeil rapportés n'étaient pas en faveur d'un retard de phase chez les patients (Lopez et al., 2014).

La deuxième hypothèse serait que les sujets somnambules seraient soumis à une influence plus marquée du processus homéostatique. Cette hypothèse reçoit plus d'arguments. Premièrement, il est largement admis que la régulation du SLP est étroitement liée aux facteurs homéostatiques et peu voire pas influencée par les facteurs circadiens. L'augmentation de la pression de sommeil suite à une privation expérimentale de sommeil augmente la durée et l'intensité du SLP alors qu'une récupération de sommeil diurne diminue ces paramètres (Achermann et al., 1993). Nous avons confirmé que la privation de sommeil était un facteur favorisant majeur des épisodes parasomniaques (rapporté par 26.5% de notre échantillon) (Lopez et al., 2013). En conditions expérimentales, la privation de sommeil augmente à la fois le nombre et la complexité des épisodes parasomniaques (Joncas et al., 2002; Mayer et al., 1998; Pilon et al., 2008; Zadra et al., 2008). Cette méthodologie a également été utilisée avec succès dans le cadre de notre étude d'imagerie fonctionnelle. Il a également été démontré que les somnambules soumis à une privation de sommeil présentaient des performances cognitives plus altérées que celles de sujets témoins dans les mêmes conditions (Labelle et al., 2015). Par ailleurs, une étude en imagerie fonctionnelle lors de la veille menée chez 11 adultes somnambules et 12 témoins, ne mettait pas en évidence de différence de perfusion cérébrale entre les groupes. Par contre, les acquisitions scintigraphiques réalisées en veille après privation de sommeil révélaient des altérations régionales (au niveau des gyri temporaux) du métabolisme cérébral entre les somnambules et les témoins (Dang-Vu et al., 2015). L'ensemble de ces résultats suggère qu'une sensibilité plus marquée à la privation de sommeil semble exister chez les adultes parasomniaques, probablement sous-tendue par une dysrégulation du processus homéostatique.

Ainsi, nous observions dans notre étude une pression de sommeil anormalement élevée dans le début de la journée, progressivement restaurée par les premières siestes matinales. Cette hypothèse permet par ailleurs de mieux comprendre les différences importantes obtenues entre notre étude et celle de Montplaisir et al. dont la

méthodologie, contrairement à la notre, n'autorisait pas une récupération de sommeil diurne (Montplaisir et al., 2011).

Selon une dernière hypothèse, la fragmentation excessive du sommeil perturberait le caractère restaurateur du sommeil et serait responsable d'une somnolence diurne plus marquée au réveil. Comme pour la somnolence subjective, nous n'avons pas mis en évidence de déterminants polysomnographique de la somnolence objective, que ce soit sur l'ensemble de la journée ou sur les premiers tests ; rendant cette dernière hypothèse peu probable.

La somnolence est fréquente chez les adultes atteints de parasomnie du SLP. Elle est indépendante de la sévérité de la maladie et de la qualité du sommeil de nuit. La somnolence serait une composante intrinsèque des parasomnies, possiblement reflet d'une dysrégulation de l'homéostasie du sommeil.

CARACTERISATION ELECTROPHYSIOLOGIQUE DES PARASOMNIES

Nous avons, via une étude cas-témoins, confirmé l'association entre les perturbations de la microstructure du SLP et le somnambulisme/terreurs nocturnes. Chez les patients, nous avons retrouvé une fragmentation du SLP deux fois plus élevée que celle observée chez les sujets témoins. Par ailleurs, nous avons également mis en évidence une proportion deux fois plus importante d'éveils en ondes lentes à partir du SLP chez les sujets parasomniaques. Ces marqueurs micro-architecturaux nous ont permis de constituer un algorithme de diagnostic vidéo-polysomnographique des parasomnies du SLP, à la fois simple, utilisable en routine clinique et performant.

Paramètres micro-architecturaux du SLP

Nos résultats confirment premièrement que la macrostructure du sommeil est préservée chez les sujets souffrant de parasomnies du SLP (Blatt et al., 1991; Espa et al., 2000; Oudiette et al., 2009). L'efficacité de sommeil, la latence d'endormissement et la répartition des différents stades de sommeil n'étaient pas différentes des sujets témoins, à l'exception d'un pourcentage de stade 1 diminué et de sommeil paradoxal légèrement plus élevé chez les parasomniaques. La fragmentation du sommeil, appréciée par l'efficacité de sommeil et l'index de réactions d'éveil était comparable entre les groupes.

L'analyse de la microstructure du SLP révèle quand à elle d'importantes différences entre les deux populations. Certaines études cas-témoins ont rapporté une fréquence plus élevée d'éveils à partir du SLP chez les parasomniaques, avec différentes définitions des éveils en SLP : transitions SLP-veille, incluant ou non les réactions d'éveil, rapportées ou non à un index horaire (Blatt et al., 1991; Brion et al., 2012; Espa et al., 2002, 2000; Gaudreau et al., 2000; Joncas et al., 2002; Lopez et al., 2014; Oudiette et al., 2009; Schenck et al., 1998; Ugucioni et al., 2015). L'absence d'harmonisation de définition des éveils en SLP dans ces études vient certainement du fait que les critères permettant de définir l'éveil ou la réaction d'éveil s'appliquent difficilement aux évènements survenant en SLP, notamment chez les enfants (Miano et al., 2010) et chez

les sujets souffrant de parasomnies. Dans ces deux populations, les éveils comportementaux ne s'accompagnent pas toujours d'une désynchronisation ou de l'accélération brutale de l'activité EEG telle qu'elle est définie par les standards de cotation internationaux (Iber et al., 2007). Ainsi, pour prendre en compte cette particularité, l'utilisation d'autres méthodes de quantification de la fragmentation du sommeil lent ont émergé, en particulier l'analyse des tracés cycliques alternants (Terzano et al., 1985, Terzano et al., 2001) ou l'analyse quantifiée de l'activité à ondes lentes (Achermann et al., 1993).

Pour s'affranchir de ces limites et refléter au mieux la fragmentation du SLP, nous avons élaboré une définition permettant d'identifier toutes les interruptions du SLP, qu'elles correspondent à des passages en veille, à des réactions d'éveil classiques ou des éveils en ondes lentes (Lopez et al., 2014). Dans notre étude, une interruption du SLP était définie par une désynchronisation ou accélération brutale de l'activité EEG et/ou l'augmentation soudaine du tonus musculaire (EMG mentonnier) associé à une persistance partielle ou complète des ondes lentes. La quantification de ces interruptions du SLP nous a permis de créer l'index de fragmentation du SLP dont la cotation offre une bonne reproductibilité inter-cotateur (97% de concordance).

Nous avons ainsi mis en évidence que l'IFSLP était plus de deux fois plus élevé chez les adultes atteints de parasomnies en comparaison aux sujets témoins. Par ailleurs, l'intensité de cette fragmentation du SLP était corrélée négativement à l'âge de début des parasomnies. Les formes précoces de parasomnies du SLP persistantes à l'âge adulte possèdent possiblement un déterminisme génétique plus marqué que les formes à début tardif, souvent associées à des facteurs favorisants ou déclenchants avec moins de formes familiales. Aucune relation entre l'IFSLP et les paramètres de sévérité clinique de la maladie, de retentissement diurne, en particulier la somnolence n'a été retrouvée. Ces résultats sont concordants avec d'autres travaux qui ne retrouvaient pas non plus de lien entre la somnolence et le nombre d'éveils en SLP (Carrillo-Solano et al., 2016; Desautels et al., 2013). Ces résultats suggèrent que la fragmentation excessive du SLP pourrait être un biomarqueur de la vulnérabilité aux parasomnies plus que de sa sévérité.

Dans un second temps, notre travail a porté sur l'étude de l'activité électro-encéphalographique des éveils en SLP. Les premières études électrophysiologiques du somnambulisme et des terreurs nocturnes avaient dès les années 60 mis en évidence l'activité EEG singulière des éveils en SLP de ces patients (Broughton, 1968; Kales et al., 1966). La mise en évidence de ces éveils, dits « dissociés » a conduit à la dénomination de « disorders of arousal » ou parasomnies par trouble de l'éveil. Le concept d'hypersynchronies d'éveil a émergé, traduisant la signature électrophysiologique de l'éveil dissocié. Longtemps considérée comme un marqueur du somnambulisme, sa définition n'est cependant pas consensuelle (Espa et al., 2000; Pilon et al., 2006; Pressman, 2004) et sa spécificité a été remise en question (Pressman, 2004).

Un travail de Schenck et al. a porté sur l'analyse visuelle de l'activité EEG d'éveils en SLP de sujets parasomniaques (Schenck et al., 1998). Il était proposé une classification en trois patterns électro-encéphalographiques, selon la proportion d'activité synchronisée et désynchronisée. Cette approche semi-quantifiée permettait ainsi de s'affranchir du caractère dichotomique présence/absence des hypersynchronies d'éveil. Cette classification également reprise dans un travail de Zadra et al., a été utilisée dans notre étude pour définir la typologie d'éveils (I-rapides, II-intermédiaires et III-lents) et en établir des ratio (Zadra et al., 2004). Afin de nous intéresser à la dynamique du réveil et pouvoir interpréter chaque interruption du SLP quelle que soit sa durée, notre analyse portait, contrairement aux études précédentes sur les 3 premières secondes de l'interruption du SLP.

Nous avons retrouvé une proportion plus marquée d'éveils lents et intermédiaires en SLP chez les sujets parasomniaques en comparaison aux sujets témoins. Par ailleurs, les proportions d'éveils intermédiaires et lents les plus élevées étaient observées chez les patients les plus jeunes. Une fréquence élevée d'éveils en SLP accompagnés d'ondes lentes est observée chez les enfants, qui sont par ailleurs plus nombreux que les adultes à présenter des épisodes parasomniaques (Miano et al., 2010; Petit et al., 2015). Cette relation entre l'âge et la typologie des éveils pourrait être, comme la diminution importante de la fréquence des parasomnies avec l'âge, l'un des témoins du caractère neurodéveloppemental des parasomnies du SLP (Nevsimalova et al., 2013). Cette

relation illustre également la nécessité de prendre en compte l'âge des patients pour l'interprétation des hypersynchronies d'éveil.

Analyse comportementale des interruptions du SLP

Si une définition clinique des parasomnies existe (American Academy of Sleep Medicine, 2014; American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 1992), elle ne peut s'appliquer à la caractérisation des épisodes objectivés sur les enregistrements vPSG. Les épisodes parasomniaques ne sont pas systématiquement objectivés en vPSG, même chez des patients rapportant des épisodes fréquents à domicile. Par ailleurs, ils sont exceptionnellement aussi élaborés que ceux survenant au domicile du patient (Mwenge et al., 2013). Les critères cliniques tels qu'ils sont définis par les classifications internationales ne peuvent donc difficilement être appliqués aux comportements observés en conditions de laboratoire. Il n'existe cependant pas à notre connaissance de critères comportementaux permettant de définir la nature parasomniaque ou non d'un éveil en SLP objectivé en vPSG. Sur la base de l'expérience des membres de l'unité des troubles du sommeil, nous avons établi des critères comportementaux simples permettant de définir le caractère parasomniaque de comportements associés à une interruption du SLP, avec une excellente reproductibilité inter-cotateur de 100%.

Avec l'application de ces critères, 61.3% des patients présentaient au moins un épisode parasomniaque au cours de l'enregistrement. Aucun des éveils présentés par les sujets témoins ne satisfaisaient aux critères de comportement parasomniaque. Plus de 100 épisodes ont été analysés en détail. Ils survenaient majoritairement en début de nuit, au cours du premier et deuxième cycle de sommeil, et conformément à notre expérience, ils étaient pour la plupart peu élaborés.

Nous avons pu observer que les épisodes parasomniaques s'accompagnaient exceptionnellement d'éveils lents (<10% des épisodes), lesquels étaient plus volontiers associés à une absence de comportement moteur. L'activité EEG de plus de la moitié des épisodes était de type intermédiaire, présentant à la fois des caractéristiques de veille et de sommeil lent. Ce type d'activité est ainsi comparable à celui observé lors d'enregistrements stéréo-EEG obtenus lors d'éveils confusionnels (Terzaghi et al., 2009,

2012). Ces résultats suggérant que les comportements parasomniaques les plus élaborés nécessitent une activation corticale plus marquée sont en accord avec une précédente étude (Zadra et al., 2004), bien que notre fenêtre d'observation (3 premières secondes de l'évènement) soit différente et ne soit pas le reflet de l'entièreté de l'activité EEG de l'épisode.

La comparaison des patients ayant présenté au moins un épisode parasomniaque à ceux sans épisode n'a pas montré de différence significative sur les caractéristiques démographiques, cliniques ou polysomnographiques. Seule une fréquence quotidienne des épisodes était associée avec la survenue d'épisodes en vPSG. L'objectivation d'épisodes parasomniaques sur l'enregistrement ne semble donc être qu'un reflet de la fréquence des épisodes, et non de la sévérité ou du retentissement de la maladie, ni un marqueur de l'altération du SLP.

Critères vidéo-polysomnographiques des parasomnies du SLP

La sensibilité et la spécificité des marqueurs polysomnographiques de fragmentation (éveils en SLP), d'instabilité du SLP (activité à ondes lentes, tracés alternants cycliques) ou de l'éveil dissocié (hypersynchronies d'éveils) restent faibles ou n'ont pas été testées avec un design approprié (Brozman et al., 2003; Pilon et al., 2006; Pressman, 2004). Nos résultats confirment en particulier ceux de Pressman et Pilon concernant la faible spécificité de la présence d'au moins une hypersynchronie d'éveil (Pilon et al., 2006; Pressman, 2004). Notre approche quantitative et stratifiée sur l'âge a permis d'augmenter les performances diagnostiques de ce marqueur d'éveils en ondes lentes (sensibilité 74.3-86.6%, spécificité de 72.7-74.1%) qui restent cependant insuffisantes. La quantification de la fragmentation des éveils en SLP offrait dans notre étude des propriétés de classification équivalentes (sensibilité 76.4%, spécificité 81.0%), ce qui contraste avec les performances faibles retrouvées par Brozman et al. chez 124 patients dont 30 avec histoire de SW ou de TN (Brozman et al., 2003). Les différences entre ces deux études tiennent aux méthodologies employées (présence ou non d'éveils en SLP versus quantification du nombre d'éveils en SLP) et aux populations contrôles étudiées (patients souffrant majoritairement de syndrome d'apnées du sommeil versus témoins

sains). Pourtant, nos résultats indiquent que les données électrophysiologiques seules sont insuffisantes pour constituer des critères diagnostiques objectifs satisfaisants.

Nous avons alors déterminé si l'apport de l'interprétation de l'enregistrement vidéo synchronisé nous permettait d'améliorer de façon significative les taux de classification. Nous avons proposé un algorithme simple de classification des événements moteurs lors des interruptions du SLP, basé sur cinq critères comportementaux : 1) le caractère brutal du début de l'épisode, 2) la tentative de sortie du lit, 3) l'expression comportementale d'émotions de peur ou de surprise, 4) la présence de mouvements orientés vers un but et 5) les vocalisations ou paroles. Cette cotation semble être aisément reproductible avec une fiabilité interindividuelle de 100% dans notre étude. La présence d'au moins un comportement parasomniaque au cours de l'enregistrement offrait une spécificité de 100% avec une sensibilité faible de 61.3%. Finalement, la combinaison de marqueurs à la fois électrophysiologiques (IFSPL) et comportementaux nous permettait d'atteindre un taux de classification satisfaisant pour l'ensemble de notre population (avec ou sans épisode parasomniaque objectivé) de 90.1% avec une sensibilité de 88.4% et une spécificité de 93.0%.

La validation de critères vidéo-polysomnographiques pour les parasomnies du SLP revêt plusieurs enjeux. Le premier est clinique. Le diagnostic du somnambulisme, des terreurs nocturnes ou des éveils confusionnels est exclusivement clinique (American Academy of Sleep Medicine, 2014; American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 1992). Si un interrogatoire détaillé permet le plus souvent d'affirmer le diagnostic, les formes cliniques atypiques peuvent poser la question de diagnostics différentiels, en particulier avec l'EFN (Bisulli et al., 2010; Derry et al., 2009; Manni et al., 2008; Zucconi et al., 2000), les formes élaborées avec déambulation de TCSP, surtout quand elles coexistent avec les parasomnies du SLP (Schenck et al., 1997) ou le trouble dissociatif nocturne (Schenck et al., 1989). Dans ce contexte spécifique, l'enregistrement polysomnographique est réalisé à visée de diagnostic d'élimination, recherchant des arguments en faveur de ces diagnostics différentiels (anomalies critiques, intercritiques pour l'EFN, augmentation de l'activité musculaire tonique et phasique en SP pour le TCSP). Cependant, ces marqueurs ne sont pas toujours observés, en particulier pour l'EFN (Derry et al., 2009) et les enregistrements réalisés dans le cadre des troubles dissociatifs nocturnes sont sans anomalies objectives (Schenck et al., 1989). Il apparaît

donc important de disposer également de critères polysomnographique apportant des arguments en faveur du diagnostic positif de parasomnies du SLP.

Deuxièmement, l'absence de critères diagnostiques objectifs et reproductibles est un frein au développement d'études de qualité sur les parasomnies du SLP. Hormis la fréquence rapportée des épisodes par le patient ou son entourage, soumise à la problématique du biais de rappel (Pressman, 2013), ou le développement récent d'une échelle clinique pour les parasomnies (Arnulf et al., 2014), nous ne disposons pas d'outils nous permettant d'homogénéiser la sélection des sujets participants aux études sur cette thématique. A ce jour, aucune étude n'a pu mettre en évidence de déterminants polysomnographiques de paramètres cliniques dans les parasomnies, en particulier la somnolence diurne excessive. Une explication pourrait venir de l'absence de standardisation des procédures d'interprétation polysomnographiques dans cette pathologie. Il y a plus de 20 ans, le même type de problématique concernait le TCSP. Ainsi, des règles précises de cotation de la microstructure du sommeil paradoxal ont été élaborées, et les performances de différents seuils étudiées (Consens et al., 2005; Lapierre et al., 1992; Montplaisir et al., 2010). Par exemple, un taux de classification correcte de 75.6 à 83.8% était obtenu avec une méthode de quantification visuelle dans une grande étude cas-témoins (Montplaisir et al., 2010). Dans le TCSP, la validation de ces critères polysomnographiques a permis une meilleure caractérisation phénotypique et a contribué à l'expansion de publications de qualité.

Troisièmement, la validation de critères diagnostiques objectifs performants des parasomnies du SLP est un enjeu majeur pour l'expertise médico-légale de comportements violents délictuels ou criminels au cours du sommeil. A ce jour, les experts s'appuient sur un faisceau d'arguments cliniques (caractérisation des épisodes, facteurs favorisants, facteurs déclenchants) afin de déterminer le caractère parasomniaque d'un acte commis au cours du sommeil (Mahowald et al., 2000; Morrison et al., 2014; Pressman, 2007b). L'utilisation controversée de l'analyse de l'activité à ondes lentes a été rapportée dans un cas récent d'expertise médico-légale (Cartwright et al., 2013, Cartwright et al., 2014; Pressman et al., 2014). A ce jour cependant, la diminution de l'activité à ondes lentes sur le premier cycle, l'augmentation des hypersynchronies d'éveils, des tracés cycliques alternants ou celle des éveils en SLP ne

constituent pas des arguments recevables pour l'expertise médico-légale (Morrison et al., 2014).

Limites

A notre connaissance, nous proposons la méthodologie d'analyse vidéo-polysomnographique offrant les meilleures performances de classification diagnostique pour les parasomnies du SLP. Cependant, l'utilisation de ce nouvel outil diagnostique, notamment dans le cadre médico-légal présente plusieurs limites. La première est celle des performances de l'outil, certes bonnes mais non parfaites, avec un risque d'erreur d'environ 10%. Les critères vPSG des parasomnies du SLP doivent donc être envisagés comme un outil complémentaire aux éléments cliniques qui peut permettre de renforcer la présomption du diagnostic. Deuxièmement, de nombreuses situations médico-légales impliquent une suspicion de parasomnies induites ou favorisées par une prise de médicaments psychotropes, d'alcool ou de stupéfiants (Pressman, 2007b; Pressman et al., 2007a). Les sujets inclus dans notre étude n'avaient consommé aucun traitement durant les deux semaines précédant l'enregistrement, ni d'alcool ou de toxiques le jour de l'enregistrement. Troisièmement, nous proposons un outil pour le diagnostic des parasomnies du SLP, qui ne peut en aucun cas permettre d'affirmer que l'acte délictuel ou criminel a été commis sous l'emprise d'un épisode parasomniaque.

D'un point de vue clinique, nos critères diagnostiques ont été validés en comparaison à une population de sujets sains, leur apport dans le cadre du diagnostic différentiel avec l'EFN ou le trouble dissociatif nocturne voire le TCSP devrait ainsi être étudié dans ces populations.

Enfin, la validité de ces critères ne s'appliquent pas a priori à la population pédiatrique, compte-tenu de l'important effet âge concernant la typologie des éveils, de la pression homéostatique généralement plus marquée chez l'enfant, limitant le nombre d'interruptions du SLP. Un travail similaire doit être conduit de ce fait dans cette population spécifique.

Nous proposons les premiers critères vidéo-polysomnographiques des parasomnies du SLP chez l'adulte, basés sur la quantification de la fragmentation du SLP et l'analyse des comportements accompagnant les interruptions du SLP (Annexe). Cet outil simple et utilisable en routine clinique offre de bonnes performances de classification avec une excellente fiabilité intercotateur et offre de nouvelles perspectives dans le champ de la pratique clinique et de la recherche sur les parasomnies ainsi que celui de l'expertise médico-légale.

NOCICEPTION DANS LES PARASOMNIES DU SLP

Douleurs chroniques et parasomnies du SLP

Notre étude sur la douleur dans le somnambulisme démontrait que près de la moitié des adultes parasomniaques se plaignaient de douleurs chroniques et de céphalées avec 22% de migraine, et ceux dans des proportions jusqu'à trois fois plus importantes que chez les sujets témoins (Lopez et al., 2015). Conformément aux résultats de notre précédente étude et des données de la littérature, une fréquence plus élevée de somnolence, de plainte d'insomnie et de symptômes dépressifs était retrouvée chez les patients en comparaison aux sujets témoins (Lopez et al., 2013). Après ajustement sur ces facteurs, le somnambulisme restait associé aux céphalées et la migraine.

La sévérité de la douleur et son degré d'interférence sur le fonctionnement du sujet appréciés par l'inventaire multidimensionnel de la douleur, n'était pas différente entre les patients et les témoins souffrant de douleurs chroniques. Nous avons par contre retrouvé dans l'étude #1 un impact significatif de la douleur sur la qualité de vie, appréciée par le questionnaire SF-36 (Lopez et al., 2013). La localisation des douleurs chroniques au moment de l'étude variait selon les patients avec des différences entre les groupes, portant essentiellement sur les douleurs cervicales, dorsolombaires et de l'extrémité céphalique. Nos résultats retrouvaient une forte association entre céphalées, migraines et somnambulisme avec des odds ratio respectivement de 3.8 et 10.04. Ces résultats sont en accord avec la fréquence élevée de somnambulisme observé chez les patients atteints de migraine (Barabas et al., 1983; Casez et al., 2005; Giroud et al., 1986; Miller et al., 2003; Pradalier et al., 1987). Par ailleurs, un travail récent portant sur l'étude des facteurs psychopathologiques dans le somnambulisme retrouvait que les patients avec le plus haut degré de psychopathologie étaient plus sujets à souffrir de migraine (56%) que les autres somnambules (29%) (Labelle et al., 2013).

Nous émettions l'hypothèse que la fréquence et l'intensité des douleurs chroniques chez les adultes parasomniaques étaient en lien avec la sévérité de la maladie et l'importance de la fragmentation excessive du SLP. A notre surprise, aucune caractéristique clinique (hormis le caractère violent des épisodes associé aux céphalées) n'était associée aux

céphalées ou aux migraines. Pourtant dans l'étude de Labelle et al., les facteurs douloureux étaient décrits comme favorisant les épisodes chez 25% des sujets avec le plus haut degré de psychopathologie (Labelle et al., 2013). Nous ne retrouvions cependant pas dans notre étude de lien entre la présence de douleurs chroniques ou de migraine et la fréquence des épisodes parasomniaques. Seul l'âge et la somnolence diurne excessive modulaient l'association entre le somnambulisme et les phénomènes céphalalgiques. Le lien entre somnolence, nociception et douleurs chroniques a précédemment été mis en évidence, en particulier chez des patients atteints de narcolepsie mais aussi en conditions expérimentales sans plaintes de douleurs chroniques (Chhangani et al., 2009; Dauvilliers et al., 2011). Un abaissement du seuil de tolérance à la douleur était ainsi observé chez des sujets somnolents en comparaison à des sujets alertes dans une étude de mesure objective de la nociception.

Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre les phénomènes douloureux et les caractéristiques polysomnographiques. Comme pour les paramètres de somnolence subjective ou objective, les douleurs chroniques dans le somnambulisme ne semblent pas être une conséquence des altérations de la structure du SLP. L'abaissement du seuil nociceptif dans les parasomnies du SLP pourrait donc être une composante intrinsèque de la pathologie, sous-tendue par des perturbations de la neurotransmission dans les circuits impliqués dans le traitement de la douleur.

L'association entre migraine et somnambulisme suggère l'implication d'une dysrégulation du système sérotoninergique dans les parasomnies (Juszczak, 2011; Juszczak et al., 2005). Cette hypothèse non validée est par ailleurs argumentée par l'implication des antidépresseurs sérotoninergiques sur la survenue des crises parasomniaques (Kawashima et al., 1999). Par ailleurs, des micro-injections de sérotonine au niveau des neurones cholinergiques du cerveau antéro-basal au cours du sommeil augmentaient l'activité EEG delta de rats (Cape et al., 1998). De plus, dans la moitié des cas, cette micro-injection induisait des comportements de veille, malgré la persistance d'une activité EEG de sommeil lent. Bien qu'il n'existe pas de modèle animal de parasomnies du SLP, cet état apparaissait étonnamment similaire à ce qui est observé au cours du somnambulisme.

Hypoalgésie et analgésie au cours de l'accès parasomniaque

Les accès de parasomnies peuvent être responsables de conséquences immédiates, qui découlent de comportements potentiellement violents, responsables parfois de blessures pour le sujet lui-même ou son partenaire. Ainsi, nous avons démontré dans notre cohorte que près de 60% des sujets rapportaient des comportements dangereux pour eux-mêmes ou pour les autres avec 10% de blessures sévères.

De façon étonnante, certains sujets ayant été victimes de graves blessures au cours d'accès parasomniaques (défenestration, fractures, plaies), rapportaient que la douleur ne les réveillait pas. Sur 47 sujets ayant été victime de blessures conséquentes au cours d'un épisode de somnambulisme, la douleur ne réveillait pas le sujet dans près de 80% des cas. La douleur était par contre ressentie au cours d'un autre éveil dans la même nuit ou au matin.

La mise en évidence de ces phénomènes d'hypoalgésie/analgésie au cours de l'accès parasomniaque peut apporter des éléments pour une meilleure compréhension physiopathologique de l'accès parasomniaque. Le phénomène d'hypo-analgésie pourrait être sous-tendu par une perturbation de l'intégrité des circuits cérébraux impliquant la nociception. En effet, la nociception est un processus complexe impliquant une coopération entre diverses structures cérébrales, corticales et sous-corticales.

L'information douloureuse, après avoir rejoint le thalamus via la formation réticulée, va être traitée par diverses structures avec des spécialisations fonctionnelles. La dimension sensorielle de la douleur est traitée par le cortex pariétal somatosensoriel (primaire et secondaire). Plus précisément, il joue un rôle dans la localisation (organisation somatotopique) et la discrimination des différentes caractéristiques de la douleur. Le cortex cingulaire est impliqué dans le traitement de la dimension affective de la douleur (Fuchs et al., 2014; Shackman et al., 2011). Il jouerait un rôle d'interface permettant d'intégrer les informations sensorielles douloureuses au traitement cognitif. Le traitement affectif de la douleur par le cortex cingulaire antérieur permet l'élaboration des réponses motrices appropriées en réaction à la douleur comme les comportements d'évitement. La partie postérieure du cortex cingulaire pourrait représenter un

carrefour permettant d'intégrer les caractéristiques sensorielles de la douleur et son traitement affectif. Un autre niveau de traitement de l'information douloureuse est celui de son contrôle cognitif. La partie postérieure du cortex pariétal et le cortex préfrontal dorsolatéral interviennent dans l'attention portée au stimulus douloureux. Le cortex insulaire pourrait intervenir dans les phénomènes d'anticipation de la douleur (Lamm et al., 2011). Sont décrites parallèlement des activations de structures sous-corticales comme la substance grise périaqueducale (Linnman et al., 2012) (analgésie endogène), l'hypothalamus (activation sympathique et de l'axe corticotrope), le striatum (automatisation des réactions motrices nociceptives) (Borsook et al., 2010) et l'amygdale (Simons et al., 2014). Enfin, le cervelet est également activé en cas de stimulations douloureuses, mais son rôle exact dans le traitement de la douleur reste encore mal connu (Moulton et al., 2010).

Des études menées chez des sujets sains révélaient que le traitement de l'information nociceptive est atténué au cours du sommeil, prévenant ainsi la survenue d'éveils en relation avec des stimulations douloureuses non pertinentes (Lavigne et al., 2000). Au cours de l'épisode parasomniaque, ce processus pourrait être renforcé par un seuil d'éveil différent entre les structures corticales et sous-corticales. Une perte des fonctions d'inhibition du cortex frontopariétal parallèlement à une activation des cortex moteurs et cingulaires peut expliquer à la fois la survenue de comportements moteurs complexes accompagnés d'une hypoalgésie.

Une étude menée en stimulation magnétique rapportait une altération de l'excitabilité du cortex moteur durant la veille chez des adultes somnambules, suggérant une altération de la neurotransmission GABAergique (Oliviero et al., 2007). Les neurones GABAergiques jouent un rôle majeur dans la régulation du sommeil lent ainsi que dans les processus de nociception (Enna et al., 2006; Gallopin et al., 2000; Jasmin et al., 2003; Steriade et al., 2001). Les différences de répartition des récepteurs GABA-A au niveau du système nerveux central, avec une plus faible densité au niveau des structures sous-corticales (dont le thalamus) par rapport au cortex, sont possiblement impliquées dans cette perturbation de la nociception en lien avec le phénomène de sommeil local (Akbarian et al., 1995; Braestrup et al., 1977; Juszczak, 2011).

Si ces résultats suggèrent une perturbation de la nociception au cours de l'accès de somnambulisme, ils doivent être interprétés avec précaution. En effet, l'accès parasomniaque est le plus souvent associé à une amnésie partielle ou complète, nous ne pouvons de ce fait exclure l'effet d'un biais de rappel (Pressman, 2013). De plus, une des limites importantes de ce travail portant sur la douleur est l'absence de mesures objectives des seuils de nociception, que ce soit durant la veille, le sommeil ou durant l'accès parasomniaque.

Les douleurs chroniques, en particulier la migraine et les céphalées sont fréquentes chez les sujets souffrant de parasomnies du SLP. L'association des céphalées et de la migraine est indépendante de la sévérité de la maladie, de l'insomnie et de la somnolence. L'association avec les douleurs chroniques est grandement médiée par la présence de somnolence. Ces données suggèrent que les perturbations de la nociception lors de la veille sont une composante intrinsèque des parasomnies du SLP. Nous décrivons par ailleurs un possible phénomène d'hypo/analgésie au cours des épisodes de somnambulisme renforçant l'hypothèse de l'éveil dissocié.

PARTIE 5 : PERSPECTIVES

Les premiers travaux publiés de ce projet ont été permis par la constitution prospective d'une cohorte clinique. Des évaluations cliniques et polysomnographique systématique ont été réalisées depuis 2008, avec à ce jour une base de données comprenant 368 patients, enfants et adultes, évalués en condition basale et de façon prospective pour un sous-groupe. Il s'agit d'un outil indispensable pour la réalisation de nos projets de recherche en cours et futurs. De plus, notre expertise dans la caractérisation phénotypique des parasomnies nous permet désormais l'étude des parasomnies dans d'autres conditions pathologiques, ou associées à des facteurs iatrogènes.

CONTRIBUTIONS DE L'IMAGERIE FONCTIONNELLE POUR

LA COMPREHENSION DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DU

SOMNAMBULISME

Lopez, R., De Verbizier, D., Scholz S., Jaussent, I., Peigneux, P., Dauvilliers, Y.

Les résultats préliminaires d'études de cas au moyen de techniques électrophysiologiques et d'un cas isolé en imagerie fonctionnelle proposent l'implication de phénomènes de sommeil local dans la physiopathologie de l'accès parasomniaque (Bassetti et al., 2000; Sarasso et al., 2014; Terzaghi et al., 2009, Terzaghi et al., 2012). Si un certain nombre de ces données sont concordantes, avec une activation du cortex cingulaire, du cortex moteur et du thalamus associée à la persistance d'une désactivation des autres zones cérébrales, en particulier les cortex associatifs et l'hippocampe. Ces résultats, en particulier d'imagerie fonctionnelle doivent être répliqués sur un plus grand nombre de patients afin de préciser la spécificité de ce pattern d'activation au cours de l'accès parasomniaque.

Nous proposons la réalisation d'une étude pilote comparative de la cartographie du métabolisme cérébral en TEMP au cours d'accès parasomniaques déclenchés, en veille et en SLP chez des patients souffrant de somnambulisme d'une part, en veille et en SLP chez des sujets témoins d'autre part.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal est d'étudier la cartographie du métabolisme cérébral en TEMP au cours d'accès parasomniaques en comparaison à des sujets témoins en SLP.

Les objectifs secondaires étaient :

- 1) Comparer la cartographie du métabolisme cérébral en TEMP au cours d'accès parasomniaques et en SLP chez des patients souffrant de parasomnies du SLP

- 2) Comparer la cartographie du métabolisme cérébral en TEMP au cours d'accès parasomniaques et en veille chez des patients souffrant de parasomnies du SLP
- 3) Comparer la cartographie du métabolisme cérébral en TEMP au cours du SLP chez des patients et des sujets témoins
- 4) Comparer la cartographie du métabolisme cérébral en TEMP au cours de la veille chez des patients et des sujets témoins

Méthodes

Population

De mai 2010 à juin 2016, 26 patients avec plainte primaire de parasomnies du SLP ont été recrutés. Les critères d'inclusion étaient :

- Etre âgé de 18 à 45 ans
- Avoir reçu un diagnostic de parasomnies du SLP
 - Selon les critères de l'ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014)
 - Confirmé par enregistrement polysomnographique
- Présenter au moins 2 épisodes par semaine.
- Avoir au moins deux éveils en ondes lentes sur l'enregistrement polysomnographique

Les critères d'exclusion étaient :

- La consommation d'un psychotrope durant les deux semaines précédant l'étude
- Présenter un trouble du sommeil :
 - Syndrome d'apnées du sommeil (cliniquement défini)
 - Syndrome des jambes sans repos présent plus de deux fois par semaine
- Présenter une histoire actuelle ou passée d'épilepsie
- Présenter une pathologie neurologique ou psychiatrique non stabilisée

Vingt sujets témoins ont également pris part à l'étude. Le critère d'inclusion principal était de ne pas présenter d'histoire passée ou actuelle de parasomnies du SLP. Les mêmes critères d'exclusion que pour les patients étaient appliqués au recrutement des sujets témoins.

Procédures

Afin d'augmenter la probabilité d'enregistrer un accès parasomniaque, nous avons utilisé un protocole de privation de sommeil de 25h selon une méthodologie déjà validée (Pilon et al., 2008). Chaque sujet recevait la consigne de se lever à 8h00 la veille de l'acquisition TEMP et de ne pas effectuer de sieste avant d'être admis à 20h00 au laboratoire de sommeil pour la poursuite de la privation de sommeil sous surveillance. L'absorption de caféine était autorisée jusqu'à 23h00. L'enregistrement vidéo-polysomnographique était démarré à 9h00 le lendemain. Le montage électrophysiologique comprenait des électrodes EEG frontales, centrales et occipitales (F3-F4, C3-C4, O1-O2) un électro-oculogramme droit et gauche et un électromyogramme (muscle mentalis et submentalis). Un cathétérisme veineux était également mis en place avant de démarrer l'enregistrement. Celui-ci était relié à un robinet placé à l'extérieur de la chambre destiné à administrer le radio-traceur. Un monitoring en direct des stades du sommeil était réalisé par un cotateur expérimenté (R.L.), afin de déterminer une période d'au moins 4 minutes de SLP stable, sans interruption. Des stimuli auditifs étaient présentés au patient au moyen d'un casque audio. Le stimulus auditif était un son pur de 1000Hz d'une durée de 3 secondes. Le premier stimulus a une intensité de 40 dB. En l'absence d'épisode parasomniaque ou d'éveil/réaction d'éveil, un stimulus identique d'intensité augmentée de 10 dB était présenté une minute plus tard, et ce jusqu'à obtention d'un accès, avec une limite sonore de 90 dB. En cas d'éveil/réaction d'éveil, la prochaine période de 4 minutes de SLP stable était attendue pour une nouvelle série de stimulations auditives. En l'absence d'accès parasomniaques déclenchés avant 12h00, le monitoring était interrompu et le sujet réveillé.

Un épisode parasomniaque était défini par la survenue d'un comportement moteur en SLP présentant au moins une des caractéristiques suivantes :

- Se redresser brutalement
- Tenter de sortir du lit
- Expression comportementale de peur ou de surprise
- Mouvements orientés inadaptés à l'environnement
- Vocalisations (gémissements, paroles inintelligibles ou intelligibles)

L'administration du traceur s'effectuait alors en bolus, dans les 5 premières secondes après le début des manifestations comportementales de l'accès parasomniaque déclenché. Pour les acquisitions en SLP pour les patients et les témoins, la procédure de privation de sommeil de 25h était identique. L'injection du radiotraceur s'effectuait en bolus au moment déterminé correspondant à une période stable de 4 minutes de SLP. Enfin, pour les acquisitions en veille, le radiotraceur était administré après une période de 30 minutes de veille calme, le sujet étant installé dans un fauteuil avec isolation sensorielle. Elles ont été réalisées le matin (9h-11h) afin d'éliminer un effet confondant potentiel de la composante homéostatique et circadienne sur les débits de perfusion.

Les traceurs radioactifs utilisés étaient l'éthylcisteinate dimère (Tc99m-ECD) pour 31 acquisitions (4 accès parasomniques, 3 en SLP chez les patients, 9 en SLP chez les témoins, 5 en veille chez les patients et 10 en veille chez les témoins) et l'hexa-méthyl-propylène-amine oxime (Tc99m-HMPAO) pour 41 acquisitions (3 accès parasomniques, 8 en SLP chez les patients, 4 en SLP chez les témoins, 16 en veille chez les patients et 10 en veille chez les témoins). L'acquisition des images était réalisée par les caméras PRISM 3000XP de Philips (4 accès parasomniques, 16 en SLP et 27 en veille) et Intevo de Siemens (3 accès parasomniques, 8 en SLP et 14 en veille), 30 minutes après l'administration du traceur.

Ce projet « Imagerie fonctionnelle du somnambulisme », soutenu par l'Appel d'Offre Interne MONTPELLIER 2009, a reçu l'approbation du *Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée III (2009-A01172-55)*.

Analyses

Après l'acquisition, un prétraitement des images était réalisé avant exportation en format DICOM. Les images étaient converties en format « analyse » avec MRlcro®. L'analyse des données est actuellement en cours avec SPM®/Matlab®.

Résultats préliminaires

Description des populations

Vingt-six patients (10 hommes, âge médian 29.5 ans de 19 à 45 ans) et 20 sujets témoins (13 hommes, 26.5 ans de 18 à 35 ans) ont été recrutés. Les principales caractéristiques cliniques des patients et des témoins sont résumées dans le tableau 14.

Tableau 14 : Caractéristiques démographiques et cliniques des populations étudiées

	Parasomniaques		Témoins	
	N=26		N=20	
Caractéristiques démographiques				
Sexe (hommes)	10	38.5%	13	65.0%
Age ^a	29.5	19.0-45.0	26.5	18.0-35.0
Caractéristiques cliniques				
Score ESS ^a	10.0	3.0-20.0	4.5	0.0-13.0
Score ISI ^a	15	0.0-24.0	7.0	0.0-14.0

Abréviations : ESS, échelle de somnolence d'Epworth ; ISI, index de sévérité de l'insomnie.

Déclenchement des épisodes parasomniaques

Cinquante-deux tentatives de stimulations auditives ont été appliquées en SLP chez 16 patients (1 à 5 par sujet). Sept épisodes parasomniaques ont pu être déclenchés, pour un taux de réussite de 13.5%. Le tableau 15 résume les principales caractéristiques des épisodes obtenus. Conformément aux données de la littérature, les épisodes obtenus en condition de privation de sommeil étaient plus élaborés et longs (jusqu'à 80 secondes) que ceux habituellement obtenus en enregistrement polysomnographique de routine (Cf étude 4).

Tableau 15 : Caractéristiques des épisodes parasomniaques déclenchés

#	Sexe	Age	Nombre d'essais	Intensité sonore (dB)	Horaire (HH :MM)	Durée (s)	Description de l'épisode
#1	F	21	4	70	10:42	17	• Se redresse brutalement • Gémissements • Exploration visuelle de la chambre, à gauche et en arrière • Regarde fixement devant elle
#2	H	27	2	50	09:04	25	• Se redresse brutalement • Regarde à droite puis à gauche • Somniloquie « <i>Oh, il y a personne</i> » • Regarde fixement devant lui • Exploration visuelle de la chambre dans toutes les directions
#3	H	33	5	60	10:10	16	• Mouvement brusque du bras gauche • Cri • Cri • Gémissement
#4	H	27	2	60	10:18	80	• Se redresse brutalement • Regarde fixement à droite • Gémissements • Somniloquie « <i>T'es où ?</i> » • Exploration visuelle de la pièce dans plusieurs directions • Se rallonge • Regarde le plafond fixement
#5	F	32	2	70	10:24	34	• Mouvement brusque du bras gauche • Coups de pieds vers la droite • Somniloquie « <i>Putain [...] je fais n'importe quoi là</i> » • Cri • Mouvements du bras gauche devant son visage • Soupir • Version de la tête plusieurs fois à droite et à gauche • Se redresse brutalement • Regarde ses mains • Gémissement • Expression de dégoût, tristesse • Bouge la jambe droite
#6	H	32	5	70	10:59	27	• Se redresse brutalement • Cri « <i>Oh... oh... oh...</i> » • Exploration visuelle dans toutes les directions • Touche le casque audio • Regarde ses mains
#7	F	28	1	40	09:20	20	• Version de la tête à gauche • Retire son masque • Se redresse brutalement dans le lit • Retire le casque audio

							• Regarde à droite et en arrière • Initie un mouvement en direction de la droite et arrière • Se rallonge • Regarde à droite • Touche un livre posé sur sa tablette
--	--	--	--	--	--	--	---

Onze acquisitions en SLP ont été obtenues chez les patients et 13 chez les sujets témoins. Enfin, 21 acquisitions en veille ont été réalisées chez les patients et 20 chez les sujets témoins.

L'interprétation des résultats est actuellement en cours.

GENETIQUE DU SOMNAMBULISME, QUELLES APPROCHES ?

Une meilleure compréhension de la physiopathologie du somnambulisme pourra nous être apportée par la connaissance des facteurs génétiques probablement impliqués. Comme pour de nombreux troubles du sommeil, une forte agrégation familiale est décrite pour les parasomnies du SLP, avec dans notre population clinique, plus de la moitié des patients avec antécédents familiaux de parasomnie (Kales et al., 1980; Lopez et al., 2013; Petit et al., 2015). Dans une cohorte finnoise de jumeaux, une concordance 1,5 fois supérieure est observée chez les monozygotes que chez les dizygotes pour le SW dans l'enfance (0.55 versus 0.35) et 5 fois supérieure (0.32 versus 0.06) pour le SW à l'âge adulte (Hublin et al., 1997). Deux travaux ont mis en évidence une association entre les parasomnies du SLP et le système HLA (Heidbreder et al., 2015; Lecendreux et al., 2003). Une étude d'analyse de ségrégation et de liaison pangénomique révélait l'association d'un locus du bras court du chromosome 20 avec le somnambulisme dans une famille dont plusieurs membres étaient atteints (Licis et al., 2011). Cependant, cette étude n'a pas permis l'identification de gènes spécifiquement associés aux parasomnies. D'autres méthodes d'analyse génétique pourront peut-être permettre d'avancer sur cette question.

Les études d'association pangénomique (Genome Wide Association Study - GWAS) permettent d'identifier sans a priori des variations génétiques fréquentes associées à une maladie sur l'ensemble du génome. Les études d'association permettent d'avoir une puissance plus grande que les études de liaison pour des variants fréquents. Le somnambulisme n'étant pas une maladie rare, probablement sous-tendue par une vulnérabilité génétique multifactorielle, ce type d'approche semble être le plus adapté pour mettre en évidence ces variants. Dans le cadre d'une collaboration internationale avec l'hôpital Sacré-Coeur de Montréal, les échantillons d'ADN d'environ 500 patients vont être analysés et comparés à une base d'échantillon de sujets témoins déjà constituée.

Les connaissances actuelles sur la physiopathologie des parasomnies du SLP nous conduisent à penser que des systèmes impliqués dans la régulation du sommeil lent, de

l'activité à ondes lentes et dans la réponse à la privation de sommeil peuvent être des gènes candidats de la vulnérabilité au somnambulisme.

Premièrement, les gènes associés à la régulation du système adénoenergique méritent une attention spécifique. L'inhibition du catabolisme de l'adénosine augmente l'activité à ondes lentes et la caféine, un antagoniste des récepteurs de l'adénosine A1 et A2a diminue la quantité de SLP (Landolt, 2008). Un travail rapportait que les sujets avec le génotype G/A du nucléotide 22 de la région codant pour l'adénosine déaminase présentaient un temps passé en SLP supérieur de 30 minutes par rapport aux sujets avec le génotype G/G. Dans cette étude, il était par ailleurs démontré également une modulation du SLP en fonction du génotype du récepteur A2a de l'adénosine (Retey et al., 2005). Dans l'étude de liaison de Licis et al. la région du bras court du chromosome 20 mise en évidence comprenait le gène de l'adénosine déaminase (Licis et al., 2011). Cependant, le génotype G/A n'était présent que chez un membre non affecté de cette famille, suggérant que le gène de l'adénosine déaminase n'était pas impliqué.

Le système adénoenergique agit comme un des principaux effecteurs de l'action des prostaglandines D2 pour la promotion du sommeil lent. Les prostaglandines D2 sont produites dans le système nerveux central via l'action de la prostaglandine synthase. La micro-infusion de prostaglandine D2 dans le troisième ventricule de rats en veille induit une augmentation dose-dépendante de la quantité de sommeil lent, via l'activation principale de récepteurs spécifiques (DP1R) stimulant la sécrétion d'adénosine (Hayaishi et al., 2004; Inoue et al., 1984; Narumiya et al., 1982). Les gènes des différents acteurs du métabolisme de la prostaglandine D2 sont impliqués dans la régulation homéostasiques du sommeil lent, peuvent constituer de ce fait des candidats à la vulnérabilité au somnambulisme (Hayaishi et al., 2004).

La cortistatine est un neuropeptide proche de la somatostatine aux propriétés hypnogènes produit par une population d'interneurones GABAergiques (De Lecea et al., 1996). L'administration intracérébroventriculaire de cortistatine induit une augmentation des taux de sommeil lent profond chez des rats (Bourgin et al., 2007). De plus, la privation de sommeil induit une augmentation des taux d'ARN messagers codant la cortistatine suggérant que ce peptide est un autre acteur important de l'homéostasie

du sommeil. Les rôles respectifs de la ghréline et d'un peptide dérivé, l'obestatine ont été démontrés dans la régulation homéostatique (Szentirmai et al., 2006; Weikel et al., 2003). Le rôle de certains gènes horloges comme BMAL1 et les gènes des cryptochromes 1 et 2 n'est pas à exclure, des travaux démontrant leur rôle dans la régulation homéostatique du sommeil lent (Laposky et al., 2005; Wisor et al., 2002). Enfin, l'association du somnambulisme et de la migraine ainsi que l'effet des antidépresseurs sérotoninergiques suggèrent que les gènes impliqués dans le métabolisme de la sérotonine pourraient constituer également de potentiels candidats (Kawashima et al., 1999; Lopez et al., 2015).

L'implication de certains de ces acteurs sera testée au sein de pédigrées de familles de somnambules dans le cadre de notre collaboration avec l'équipe de Montréal. Enfin, nous testerons sur un plus grand échantillon l'association et les déterminants du système HLA de classe 2 avec les parasomnies du SLP.

LE PARADOXE DE LA DOULEUR DANS LE SOMNAMBULISME, **BIAIS DE RAPPEL OU PERTURBATIONS OBJECTIVES DE LA** **NOCICEPTION ? L'ETUDE « NOCISOMNIE »**

Dans la continuité de notre travail sur la douleur, nous avons proposé la réalisation d'une étude originale de mesure objective de la nociception par stimulations thermo-algiques à l'éveil, au cours du sommeil lent (léger et profond) et au cours d'épisodes parasomniaques déclenchés chez des sujets parasomniaques et des sujets témoins.

L'objectif principal sera d'étudier la réponse neurophysiologique à une stimulation thermo-algique en SLP chez des patients souffrant de parasomnies du SLP en comparaison à des sujets témoins stimulés aussi en SLP. Les objectifs secondaires seront :

- L'étude de la réponse neurophysiologique à une stimulation thermo-algique en SLP et lors d'un accès parasomniaque déclenché en laboratoire chez des patients souffrant de parasomnies du SLP
- L'étude de la sensibilité à une stimulation thermo-algique à l'éveil chez des patients souffrant de parasomnies du SLP en comparaison à des sujets témoins.
- L'étude de la sensibilité à une stimulation thermo-algique en stade 2 du sommeil lent chez des patients souffrant de parasomnies du SLP en comparaison à des sujets témoins.
- L'étude de la réponse comportementale à la douleur suite à une stimulation thermo-algique en stade 2 et en SLP chez des sujets souffrant de parasomnies du SLP en comparaison à des sujets témoins.

Cette recherche biomédicale interventionnelle physiopathologique sera menée chez 15 patients souffrant de parasomnies du SLP suivis à l'unité des troubles du sommeil du CHU Gui de Chauliac, Montpellier et 15 sujets témoins issus de la population générale.

Afin de favoriser la survenue d'épisodes parasomniaques, une privation de sommeil de 25h associée au déclenchement par stimuli auditifs sera employée, méthodologie identique à celle utilisée dans notre protocole d'imagerie fonctionnelle. La privation de

sommeil permet d'obtenir un rebond de SLP lors du sommeil de récupération propice à l'émergence d'épisodes parasomniaques. Dans ces conditions, les accès parasomniaques seront déclenchés à partir du SLP au moyen de stimuli auditifs calibrés d'intensité croissante jusqu'à obtention de l'accès.

Des stimulations thermo-algiques seront appliquées au moyen du Modular Sensory Analyzer (MSA) Thermal Stimulator (SOMEDIC®) dans différentes conditions, en veille (à 20h) en stade 2 et en SLP (à partir de 9h lors de la récupération post-privation de sommeil), et lors d'accès parasomniaques déclenchés lors de la récupération post-privation de sommeil.

Un seuil nociceptif sera défini lors des stimulations en veille, correspondant à la température mesurée associée à un score de 5/10 sur une échelle visuelle analogique de la douleur. L'intensité des stimulations thermo-algiques au cours du sommeil et de l'accès parasomniaque sera ainsi calibrée selon ce seuil. Pour chaque stimulation, nous définirons la présence ou non d'une réponse neurophysiologique et/ou comportementale à la douleur.

Les résultats attendus de cette étude sont dans un premier temps de prouver objectivement le phénomène de dysrégulation de la nociception au cours des parasomnies du SLP. Ce travail pourra par ailleurs contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine de la perception des messages douloureux pendant le sommeil et leurs intégrations pendant la veille.

Ce projet « Nocisomnie », soutenu par l'Appel d'Offre Interne MONTPELLIER « Jeune Chercheur » 2014, a reçu l'approbation du *Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée IV Montpellier (2015-A00240-49)*. Les inclusions auront lieu dans le courant de l'année 2017.

ETUDES DES FORMES SECONDAIRES DE PARASOMNIES DU SOMMEIL LENT PROFOND

Les parasomnies du sommeil lent profond sont elles associées aux hypersomnies centrales ? Etudes cliniques et électrophysiologiques

Notre expérience clinique suggère que le somnambulisme est fréquent chez les enfants et adultes souffrant de narcolepsie. L'inertie du réveil, ou « ivresse du sommeil » est l'un des symptômes majeurs de l'hypersomnie idiopathique (HI) (Trotti, 2016). Elle se définit par une altération importante de la vigilance dans les minutes ou heures suivant le réveil matinal. Elle peut se manifester par une difficulté à interrompre le sommeil le matin, par un temps excessif nécessaire pour se sentir pleinement opérationnel ou par une réelle ivresse du réveil source de confusion mentale. Les caractéristiques cliniques des formes sévères d'inertie du réveil sont comparables à celles des éveils confusionnels suggérant un mécanisme physiopathologique commun entre ces manifestations cliniques. Notre expérience clinique suggère également une fréquence élevée d'éveils en ondes lentes chez les patients atteints d'hypersomnie idiopathique.

La fréquence des parasomnies du SLP est peu connue dans la narcolepsie. Une étude rapportait une fréquence trois fois supérieure des parasomnies du SLP dans la narcolepsie, en comparaison à la population générale (Reynolds III et al., 1983). De plus, les parasomnies du SLP peuvent s'associer au trouble du comportement en sommeil paradoxal dans la narcolepsie (Schenck et al., 1997). Une étude démontrait une fréquence élevée de parasomnies du SLP chez les apparentés de patients narcoleptiques par rapport à la population générale (Mayer et al., 1998). A notre connaissance, la fréquence des parasomnies du SLP chez les patients atteints d'HI n'est pas connue.

Un travail est en cours pour comparer la fréquence et étudier les déterminants des parasomnies du SLP chez des adultes souffrant de narcolepsie type 1 (NT1), type 2 (NT2), HI et des sujets sains. Cette étude porte sur 710 patients (290 NT1, 199 NT2 et 221 HI) suivis dans 3 centres de référence pour les hypersomnies rares entre 2008 et 2011 (PHRC Narcobank). Les caractéristiques des patients ont été comparées à 596

sujets sains appariés selon l'âge et le sexe. Tous ont eu un entretien standardisé sur la présence de parasomnies. Les déterminants cliniques et polysomnographiques (pour les patients uniquement) ont été étudiés. Nos résultats préliminaires indiquent que le somnambulisme était plus fréquent (4%) dans la NT1 que chez les contrôles (1%), sans différence avec la NT2 (3%) et l'HI (1%). Une autre forme de parasomnie, le trouble alimentaire lié au sommeil concernait 8% des NT1, 2% des autres hypersomnies et 1% des témoins. Ces premiers résultats sont en désaccord avec notre expérience clinique, suggérant que des formes moins élaborées de parasomnies (les éveils confusionnels) apparaissent fréquentes à la fois chez les patients souffrant de NT1 et d'HI. Notre questionnaire standardisé ne permettait cependant pas d'explorer cette forme clinique. De plus, nous n'avons pour l'instant pas mis en évidence de déterminants de ces associations.

Parallèlement, une étude polysomnographique monocentrique est en cours, utilisant les critères électrophysiologiques que nous avons établi pour le diagnostic des parasomnies du SLP. Nous comparerons ainsi les paramètres micro-architecturaux de patients atteints de NT1, NT2, HI et des sujets témoins appariés en âge et en sexe. Les résultats préliminaires portant sur 19 patients souffrant de NT1 avec et sans histoire de parasomnies du SLP, retrouvent un index de fragmentation du SLP médian de 7.0/h (de 1.4 à 23.1), avec un pourcentage médian d'éveils lents et intermédiaires en SLP de 42%. Un IFLSP médian de 4.5/h et de 10.1/h était retrouvé respectivement chez les sujets témoins et les sujets parasomniaques dans notre étude de validation de ces critères. Une proportion comparable d'éveils lents et intermédiaires était retrouvée dans notre étude de validation chez les sujets témoins (40%). Les analyses pour les patients HI et NT2 sont actuellement en cours.

Nous émettons l'hypothèse d'une fréquence plus élevée des parasomnies du SLP et de leurs marqueurs électrophysiologiques dans les hypersomnies centrales. Des mécanismes physiopathologiques différents expliqueraient cette association, avec une implication de la fragmentation du SLP dans la NT1 et d'éveils dissociés dans l'HI.

Investigations électrophysiologiques des comportements complexes nocturnes pharmaco-induits. Confusion nocturne ou parasomnies ?

Notre algorithme de cotation de la microstructure du SLP permet l'étude de ces marqueurs dans les comportements complexes nocturnes pharmaco-induits. La nature exacte et les mécanismes de ces comportements ne sont pas connus. Si les manifestations cliniques observées chez certains patients utilisant du zolpidem ressemblent à celles des parasomnies, les épisodes sont volontiers plus complexes et plus longs (Pressman, 2011), suggérant qu'ils puissent résulter de phénomènes confusionnels amnésiques, plus que de réelles parasomnies du SLP. Pour tester cette hypothèse, une analyse comparative des caractéristiques micro-architecturales du SLP pourra être menée, chez des patients sujets aux comportements complexes nocturnes pharmaco-induits sous zolpidem, chez des patients parasomniaques et des sujets témoins appariés.

Le même type de problématique est posé par l'utilisation de l'oxybate de sodium chez les patients atteints de narcolepsie de type 1. Une fréquence plus élevée de comportements parasomniaques est observée chez les patients traités par cette molécule dans une étude préliminaire menée à Montpellier dans le cadre d'une thèse d'exercice en pharmacie encadrée par notre équipe (Séjourné, 2013). Trente-deux patients narcoleptiques traités par oxybate de sodium ont eu un entretien clinique structuré concernant la survenue de comportements complexes nocturnes. Les données polysomnographiques avant et sous oxybate de sodium étaient disponibles pour 19 patients. La moitié des patients (16/32) ont rapporté avoir eu des comportements complexes nocturnes au cours de leur traitement, pour une majorité de patients apparus de novo. Ces comportements correspondaient principalement à des épisodes de somnambulisme (39,1%). Des éveils confusionnels (18,7%), des terreurs nocturnes (12,5%) et des troubles du comportement alimentaire lié au sommeil (12,5%) étaient également rapportés.

La prise d'oxybate de sodium s'accompagnait d'importantes modifications de l'architecture du sommeil avec notamment une augmentation significative du pourcentage de SLP avec une proportion plus élevée d'éveils en ondes lentes à partir du

SLP, sans altération de la continuité du SLP. Ces résultats doivent être confirmés sur un plus grand échantillon, ils suggèrent cependant que leur survenue est sous-tendue par une augmentation du SLP, favorisant l'émergence d'éveils dissociés.

CONTRIBUTIONS D'UN SUIVI PROSPECTIF DES PATIENTS DE LA COHORTE

Les altérations de la microstructure du SLP sont-elle un marqueur trait ou état du somnambulisme ?

Nos résultats ont confirmé la présence d'altérations de la microstructure du SLP chez les patients présentant des parasomnies fréquentes. Une question centrale est de savoir si elles constituent des marqueurs endophénotypiques (ou marqueurs traits) des parasomnies, expression d'une vulnérabilité génétique, ou ne sont seulement que des marqueurs d'état.

Une réponse à cette question peut être apportée par l'étude de la microstructure du SLP chez des apparentés sains du 1^{er} degré de patients atteints de parasomnies, et/ou par celle de sujets présentant un antécédent résolu de parasomnies du SLP en comparaison à des patients présentant actuellement des parasomnies du SLP et des sujets sains sans parasomnies ni apparentés atteints de parasomnies.

La prévalence très élevée des parasomnies du SLP chez l'enfant diminue fortement à l'âge adulte (Hublin et al., 1997; Klackenberg, 1982; Petit et al., 2015). Les déterminants de la persistance ou de la rémission du somnambulisme à l'âge adulte ne sont pas connus. Nous proposons l'hypothèse selon laquelle la sévérité des marqueurs d'instabilité du SLP chez les enfants parasomniaques est associée à la persistance du somnambulisme. Pour répondre à cette question, nous pourrions proposer une nouvelle évaluation clinique et polysomnographique standardisée chez des jeunes adultes ayant bénéficié durant leur enfance d'investigations dans notre service pour parasomnies.

Quels sont les mécanismes d'action du clonazépam dans le somnambulisme ?

Le traitement pharmacologique du somnambulisme sévère repose sur le clonazépam à faible posologie (0.25 – 2mg). Aucune étude randomisée contrôlée n'a été menée pour en évaluer l'efficacité, mais l'expérience clinique et des séries de cas sont en largement en faveur d'un excellent taux de réponse avec ce traitement (Attarian et al., 2013; Schenck et al., 1996).

Les mécanismes d'action du clonazépam dans l'amélioration des accès parasomniaques sont inconnus. Ils peuvent possiblement impliquer la restauration des altérations de la microstructure du SLP. En effet, les benzodiazépines ont une action inhibitrice sur le SLP, et en diminuent la durée et l'intensité. Par ailleurs, une réduction de l'instabilité du SLP est probable, ce type de molécule assurant une meilleure continuité du sommeil. Pour répondre à cette question, une analyse comparative des paramètres micro-architecturaux du SLP chez des patients somnambules sans puis sous clonazépam pourra être menée, en tenant compte par ailleurs de la réponse au traitement sur la fréquence et l'intensité des crises.

L'amélioration par le clonazépam des altérations du fonctionnement diurne, en particulier de la somnolence n'a pas été étudiée. Cette question revêt à la fois un intérêt clinique et physiopathologique. La somnolence est l'un des principaux effets secondaires des benzodiazépines. Elle peut être particulièrement marquée le matin en cas de prise vespérale. Les adultes parasomniaques présentant des altérations de la vigilance plus marquée le matin, il est important de savoir si le traitement peut majorer ce phénomène. L'étude comparative de la réponse au traitement, à la fois sur le plan de la fréquence ou de la sévérité des accès mais aussi sur celui de la somnolence peut nous renseigner sur la nature des liens existant entre somnolence et somnambulisme. Une évaluation systématique par questionnaire standardisé est réalisée actuellement de façon prospective avant puis après la mise sous traitement pour tenter de répondre à ces questions.

CONCLUSION

Les travaux présentés dans ce travail de thèse constituent le socle d'un projet global à long terme visant à améliorer nos connaissances cliniques et physiopathologiques des parasomnies du SLP. Les premières contributions à ce projet ont permis 1) de dresser un portrait clinique plus précis des patients somnambules consultant en centre de sommeil, 2) de mieux caractériser le retentissement associé aux parasomnies, en particulier la somnolence diurne excessive et la douleur, 3) l'élaboration d'une méthode standardisée d'évaluation vidéo-polysomnographique des parasomnies et 4) de préparer des études électrophysiologiques, de génétique et d'imagerie fonctionnelle plus ambitieuses qui nous permettront de mieux comprendre et soigner l'une des plus fascinantes pathologies du sommeil, pourtant trop peu étudiée.

RÉFÉRENCES

- Abetz, L., Allen, R., Follet, A., Washburn, T., Early, C., Kirsch, J., & Knight, H. (2004). Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clinical Therapeutics*, 26(6), 925–935.
- Achermann, P., Dijk, D., Brunner, D., & Borbély, A. (1993). A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations. *Brain Research Bulletin*, 31(1), 97–113.
- Akbarian, S., Huntsman, M., Kim, J., Tafazzoli, A., Potkin, S., Bunney, W., & Jones, E. (1995). GABAA Receptor Subunit Gene Expression in Human Prefrontal Cortex: Comparison of Schizophrenics and Controls. *Cerebral Cortex*, 5(6), 550–560.
- American Academy of Sleep Medicine. (2014). *International classification of sleep disorders-third edition (ICSD-3)*. Darien, Illinois.
- American Psychiatric Association. (2013). *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-5)* (APA). Arlington, VA.
- Arnulf, I., Zhang, B., Uguccioni, G., Flamand, M., De Fontréaux, A., Leu-Semenescu, S., & Brion, A. (2014). A scale for assessing the severity of arousal disorders. *Sleep*, 37(1), 127–136.
- Arora, T., Broglia, E., Thomas, G., & Taheri, S. (2014). Associations between specific technologies and adolescent sleep quantity, sleep quality, and parasomnias. *Sleep Medicine*, 15(2), 240–247.
- Atay, T., & Karacan, I. (2000). A retrospective study of sleepwalking in 22 patients: Clinical and polysomnographic findings. *Sleep Hypnosis*, 2(3), 112–119.
- Attarian, H., & Zhu, L. (2013). Treatment options for disorders of arousal: a case series. *International Journal of Neuroscience*, 123(9), 623–625.
- Barabas, G., Ferrari, M., & Matthews, W. (1983). Childhood migraine and somnambulism. *Neurology*, 33(7), 948–949.
- Bassetti, C., Vella, S., Donati, F., Wielepp, P., & Weder, B. (2000). SPECT during sleepwalking. *Lancet*, 356(9228), 484–485.
- Bastien, C., Vallières, A., & Morin, C. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, 2(4), 297–

307.

- Beck, A., Steer, R., & Brown, G. (1996). *Beck depression inventory-II* (Psychological Corporation). San Antonio, TX.
- Bengtson, H., Broman, J., & Hetta, J. (1999). The effect of paroxetine on sleepwalking in 8 adults. *Sleep Research Online*, 2(Suppl 1), 13.
- Bisulli, F., Vignatelli, L., Naldi, I., Licchetta, L., Provini, F., Plazzi, G., ... Tinuper, P. (2010). Increased frequency of arousal parasomnias in families with nocturnal frontal lobe epilepsy: a common mechanism? *Epilepsia*, 51(9), 1852–1860.
- Blatt, I., Peled, R., Gadoth, N., & Lavie, P. (1991). The value of sleep recording in evaluating somnambulism in young adults. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 78(6), 407–412.
- Borbély, A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1(3), 195–204.
- Borsook, D., Upadhyay, J., Chudler, E., & Becerra, L. (2010). A key role of the basal ganglia in pain and analgesia--insights gained through human functional imaging. *Molecular Pain*, 6(27).
- Bourgin, P., Fabre, V., Huitrón-Reséndiz, S., Henriksen, S., Prospero-Garcia, O., Criado, J., & De Lecea, L. (2007). Cortistatin promotes and negatively correlates with slow-wave sleep. *European Journal of Neuroscience*, 26(3), 729–738.
- Braestrup, C., Albrechtsen, R., & Squires, R. (1977). High densities of benzodiazepine receptors in human cortical areas. *Nature*, 269(5630), 702–704.
- Brion, A., Flamand, M., Oudiette, D., Voillery, D., Golmard, J., & Arnulf, I. (2012). Sleep-related eating disorder versus sleepwalking: a controlled study. *Sleep Medicine*, 13(8), 1094–1101.
- Broughton, R. (1968). Sleep disorders: disorders of arousal? Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in “dreaming sleep.” *Science*, 159(3819), 1070–1078.
- Brozman, B., Foldvary, N., Dinner, D., Loddenkemper, T., Lim, L., & Golish, J. (2003). The value of the unexplained polysomnographic arousal from slow-wave sleep in predicting sleepwalking and sleep terrors in a sleep laboratory patient population. *Sleep*, A325.
- Bruni, O., Ferri, R., Novelli, L., Finotti, E., Miano, S., & Guilleminault, C. (2008). NREM sleep instability in children with sleep terrors: the role of slow wave

activity interruptions. *Clinical Neurophysiology*, 119(5), 985–992.

- Bušková, J., Piško, J., Pastorek, L., & Šonka, K. (2015). The course and character of sleepwalking in adulthood: a clinical and polysomnographic study. *Behavioral Sleep Medicine*, 13(2), 169–177.
- Cao, M., & Guilleminault, C. (2010). Families with sleepwalking. *Sleep Medicine*, 11(7), 726–734.
- Cape, E., & Jones, B. (1998). Differential modulation of high-frequency γ -electroencephalogram activity and sleep–wake state by noradrenaline and serotonin microinjections into the region of cholinergic basal ganglia neurons. *The Journal of Neuroscience*, 18(7), 2653–2666.
- Carrillo-Solano, M., Leu-Semenescu, S., Golmard, J., Groos, E., & Arnulf, I. (2016). Sleepiness in sleepwalking and sleep terrors: a higher sleep pressure? *Sleep Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.11.020>
- Cartwright, R., & Guilleminault, C. (2013). Defending sleepwalkers with science and an illustrative case. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 9(7), 721–726.
- Cartwright, R., & Guilleminault, C. (2014). Slow wave activity is reliably low in sleepwalkers: response to Pressman et al. letter to the editor. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 10(1), 113.
- Casez, O., Dananchet, Y., & Besson, G. (2005). Migraine and somnambulism. *Neurology*, 65(8), 1334–1335.
- Castelnovo, A., Riedner, B., Smith, R., Tononi, G., Boly, M., & Benca, R. (2016). Scalp and Source Power Topography in Sleepwalking and Sleep Terrors: A High-Density EEG Study. *Sleep*, 39(10), 1815–1825.
- Charney, D., Kales, A., Soldatos, C., & Nelson, J. (1979). Somnambulistic-like episodes secondary to combined lithium-neuroleptic treatment. *The British Journal of Psychiatry*, 135(5), 418–424.
- Chen, C., Huang, M., Hwang, T., Chen, S., Ko, C., Yen, C., ... Lin, J. (2014). Clinical correlates of zolpidem-associated complex sleep-related behaviors: age effect. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(11), 1314–1318.
- Chhangani, B., Roehrs, T., Harris, E., Hyde, M., Drake, C., Hudgel, D., & Roth, T. (2009). Pain sensitivity in sleepy pain-free normals. *Sleep*, 32(8), 1011–1007.
- Chiu, Y., Chen, C., & Shen, W. (2008). Somnambulism secondary to olanzapine treatment in one patient with bipolar disorder. *Progress in Neuro-*

Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 32(2), 581–582.

- Consens, F., Chervin, R., Koeppe, R., Little, R., Liu, S., Junck, L., ... Gilman, S. (2005). Validation of a polysomnographic score for REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 28(8), 993–997.
- Conway, S., Castro, L., Lopes-Conceição, M., Hachul, H., & Tufik, S. (2011). Psychological treatment for sleepwalking: two case reports. *Clinics*, 66(3), 517–520.
- Corkum, P., Moldofsky, H., Hogg-Johnson, S., Humphries, T., & Tannock, R. (1999). Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of subtype, comorbidity, and stimulant medication. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 38(10), 1285–1293.
- Crisp, A., Matthews, B., Oakey, M., & Crutchfield, M. (1990). Sleepwalking, night terrors, and consciousness. *BMJ*, 300(6721), 360–362.
- Dang-Vu, T., Zadra, A., Labelle, M., Petit, D., Soucy, J., & Montplaisir, J. (2015). Sleep deprivation reveals altered brain perfusion patterns in somnambulism. *PloS One*, 10(8), e0133474.
- Dauvilliers, Y., Bayard, S., Shneerson, J., Plazzi, G., Myers, A., & Garcia-Borreguero, D. (2011). High pain frequency in narcolepsy with cataplexy. *Sleep Medicine*, 12(6), 572–577. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(6), 636–641.
- Dauvilliers, Y., Paquereau, J., Bastuji, H., Drouot, X., Weil, J., Viot-Blanc, V. (2009). Psychological health in central hypersomnias: the French Harmony study.
- De Lecea, L., Criado, J., Prospero-Garcia, O., Gautvik, K., Schweitzer, P., Danielson, P., ... Sutcliffe, J. (1996). A cortical neuropeptide with neuronal depressant and sleep-modulating properties. *Nature*, 381(6579), 242–245.
- Derry, C., Harvey, A., Walker, M., Duncan, J., & Berkovic, S. (2009). NREM arousal parasomnias and their distinction from nocturnal frontal lobe epilepsy: a video EEG analysis. *Sleep*, 32(12), 1637–1644.
- Desautels, A., Zadra, A., Labelle, M., Dauvilliers, Y., Petit, D., & Montplaisir, J. (2013). Daytime somnolence in adult sleepwalkers. *Sleep Medicine*, 14(11), 1187–1191.
- Desjardins, M., Baril, A., Desautels, A., Soucy, J., Montplaisir, J., & Zadra, A. (2016). Reduced cerebral blood flow in prefrontal and insular regions characterises sleepwalkers' recovery slow wave sleep. *Journal of Sleep Research*, 25, 6.

- Dodel, R., Peter, H., Spottke, A., Noelker, C., Althaus, A., Siebert, U., ... Mayer, G. (2007). Health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Medicine*, 8(7), 733–741.
- Dogu, O., & Pressman, M. (2011). Identification of sleepwalking gene (s) Not yet, but soon? *Neurology*, 76(1), 12–13.
- Enna, S., & McCarson, K. (2006). The role of GABA in the mediation and perception of pain. *Advances in Pharmacology*, 54, 1–27.
- Espa, F., Dauvilliers, Y., Ondze, B., Billiard, M., & Besset, A. (2002). Arousal reactions in sleepwalking and night terrors in adults: the role of respiratory events. *Sleep*, 25(8), 871–875.
- Espa, F., Ondze, B., Deglise, P., Billiard, M., & Besset, A. (2000). Sleep architecture, slow wave activity, and sleep spindles in adult patients with sleepwalking and sleep terrors. *Clinical Neurophysiology*, 111(5), 929–939.
- Faridhosseini, F., & Zamani, A. (2012). A Case Report of Somnambulism Associated With Olanzapine. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*, 6(1), 72–74.
- Ferentinos, P., & Paparrigopoulos, T. (2009). Zopiclone and sleepwalking. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12(1), 141–142.
- Finan, P., Goodin, B., & Smith, M. (2013). The association of sleep and pain: an update and a path forward. *The Journal of Pain*, 14(12), 1539–1552.
- Frank, N., Spirito, A., Stark, L., & Owens-Stively, J. (1997). The use of scheduled awakenings to eliminate childhood sleepwalking. *Journal of Pediatric Psychology*, 22(3), 345–353.
- Frezel, N., Boudet, S., Reyns, N., Derambure, P., & Szurhaj, W. (2015). Étude intracérébrale de l'activation corticale lors des éveils dits «dissociés». *Médecine Du Sommeil*, 12(1), 19.
- Fuchs, P., Peng, Y., Boyette-Davis, J., & Uhelski, M. (2014). The anterior cingulate cortex and pain processing. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 8(35), 1–10.
- Galbiati, A., Rinaldi, F., Giora, E., Ferini-Strambi, L., & Marelli, S. (2015). Behavioural and Cognitive-Behavioural Treatments of Parasomnias. *Behavioural Neurology*, 2015, 786928.
- Gallopin, T., Fort, P., Eggermann, E., Cauli, B., Luppi, P., Rossier, J., ... Serafin, M. (2000). Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature*, 404(6781),

992–995.

- Gau, S. (2006). Prevalence of sleep problems and their association with inattention/hyperactivity among children aged 6-15 in Taiwan. *Journal of Sleep Research*, 15(4), 403–414.
- Gaudreau, H., Joncas, S., Zadra, A., & Montplaisir, J. (2000). Dynamics of slow-wave activity during the NREM sleep of sleepwalkers and control subjects. *Sleep*, 23(6), 755–760.
- Gibbs, S., Proserpio, P., Terzaghi, M., Pigorini, A., Sarasso, S., Russo, G., ... Nobili, L. (2016). Sleep-related epileptic behaviors and non-REM-related parasomnias: Insights from stereo-EEG. *Sleep Medicine Reviews*, 25, 4–20.
- Giroud, M., D'Athis, P., Guard, O., & Dumas, R. (1986). Migraine et sonambulisme. Une enquête portant sur 122 migraineux. *Revue Neurologique*, 142(1), 42–46.
- Guilleminault, C., Kirisoglu, C., Bao, G., Arias, V., Chan, A., & Li, K. (2005). Adult chronic sleepwalking and its treatment based on polysomnography. *Brain*, 128(5), 1062–1069.
- Guilleminault, C., Kirisoglu, C., Da Rosa, A., Lopes, C., & Chan, A. (2006). Sleepwalking, a disorder of NREM sleep instability. *Sleep Medicine*, 7(2), 163–170.
- Guilleminault, C., Lee, J., Chan, A., Lopes, M., Huang, Y., & Da Rosa, A. (2005). Non-REM-sleep instability in recurrent sleepwalking in pre-pubertal children. *Sleep Medicine*, 6(6), 515–521.
- Guilleminault, C., Poyares, D., Aftab, F., Palombini, L., & Abat, F. (2001). Sleep and wakefulness in somnambulism: a spectral analysis study. *Journal of Psychosomatic Research*, 51(2), 411–416.
- Happe, S., Reese, J., Stiasny-Kolster, K., Peglau, I., Mayer, G., Klotsche, J., ... Dodel, R. (2009). Assessing health-related quality of life in patients with restless legs syndrome. *Sleep Medicine*, 10(3), 295–305.
- Harris, M., & Grunstein, R. (2009). Treatments for somnambulism in adults: assessing the evidence. *Sleep Medicine Reviews*, 13(4), 295–297.
- Hauri, P., Silber, M., & Boeve, B. (2007). The treatment of parasomnias with hypnosis: a 5-year follow-up study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3(4), 369–373.
- Hayaishi, O., Urade, Y., Eguchi, N., & Huang, Z. (2004). Genes for prostaglandin D synthase and receptor as well as adenosine A2A receptor are involved in the

homeostatic regulation of NREM sleep. *Archives Italiennes de Biologie*, 142(4), 525–531.

- Heidebreder, A., Frauscher, B., Mitterling, T., Boentert, M., Schirmacher, A., Hörtnagl, P., ... Mayer, G. (2015). Not Only Sleepwalking But NREM Parasomnia Irrespective of the Type Is Associated with HLA DQB1* 05: 01. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 12(4), 565–570.
- Hublin, C., Kaprio, J., Partinen, M., Heikkilä, K., & Koskenvuo, M. (1997). Prevalence and Genetics of Sleepwalking A Population-based Twin Study. *Neurology*, 48(1), 177–181.
- Hurwitz, T., Mahowald, M., Schenck, C., Schluter, J., & Bundlie, S. (1991). A retrospective outcome study and review of hypnosis as treatment of adults with sleepwalking and sleep terror. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 179(4), 228–233.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. (2007). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. (1st ed.). Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Inoue, S., Honda, K., Komoda, Y., Uchizono, K., Ueno, R., & Hayaishi, O. (1984). Differential sleep-promoting effects of five sleep substances nocturnally infused in unrestrained rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 81(19), 6240–6244.
- Jaar, O., Pilon, M., Carrier, J., Montplaisir, J., & Zadra, A. (2010). Analysis of slow-wave activity and slow-wave oscillations prior to somnambulism. *Sleep*, 33(11), 1511–1516.
- Januszko, P., Niemcewicz, S., Gajda, T., Wolyńczyk-Gmaj, D., Piotrowska, A., Gmaj, B., ... Szelenberger, W. (2016). Sleepwalking episodes are preceded by arousal-related activation in the cingulate motor area: EEG current density imaging. *Clinical Neurophysiology*, 127(1), 530–536.
- Jasmin, L., Rabkin, S., Granato, A., Boudah, A., & Ohara, P. (2003). Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex. *Nature*, 424(6946), 316–320.
- Johns, M. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540–545.
- Joncas, S., Zadra, A., Paquet, J., & Montplaisir, J. (2002). The value of sleep

- deprivation as a diagnostic tool in adult sleepwalkers. *Neurology*, 58(6), 936–940.
- Juszcak, G. (2011). Desensitization of GABAergic receptors as a mechanism of zolpidem-induced somnambulism. *Medical Hypotheses*, 77(2), 230–233.
 - Juszcak, G., & Swiergiel, A. (2005). Serotonergic hypothesis of sleepwalking. *Medical Hypotheses*, 64(1), 28–32.
 - Kales, A., Jacobson, A., Paulson, M., Kales, J., & Walter, R. (1966). Somnambulism: Psychophysiological correlates: I. All-night EEG studies. *Archives of General Psychiatry*, 14(6), 586–594.
 - Kales, A., Soldatos, C., Bixler, E., Ladda, R., Charney, D., Weber, G., & Schweitzer, P. (1980). Hereditary factors in sleepwalking and night terrors. *The British Journal of Psychiatry*, 137(2), 111–118.
 - Kales, A., Soldatos, C., Caldwell, A., Kales, J., Humphrey 2nd, F., Charney, D., & Schweitzer, P. (1980). Somnambulism. Clinical characteristics and personality patterns. *Archives of General Psychiatry*, 37(12), 1406–1410.
 - Kales, A., Tan, T., Kollar, E., Naitoh, P., Preston, T., & Malmstrom, E. (1970). Sleep patterns following 205 hours of sleep deprivation. *Psychosomatic Medicine*, 32(2), 189–200.
 - Kales, J., Cadieux, R., Soldatos, C., & Kales, A. (1982). Psychotherapy with night-terror patients. *American Journal of Psychotherapy*, 36(3), 399–407.
 - Kales, J., Kales, A., Soldatos, C., Chamberlin, K., & Martin, E. (1979). Sleepwalking and night terrors related to febrile illness. *American Journal of Psychiatry*, 136(9), 1214–1215.
 - Kavey, N., Whyte, J., Resor, S., & Gidro-Frank, S. (1990). Somnambulism in adults. *Neurology*, 40(5), 749.
 - Kawashima, T., & Yamada, S. (1999). Paroxetine-induced somnambulism. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(4), 483.
 - Kellerman, J. (1979). Behavioral treatment of night terrors in a child with acute leukemia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 167(3), 182–185.
 - Khazaal, Y., Krenz, S., & Zullino, D. (2003). Bupropion-induced somnambulism. *Addiction Biology*, 8(3), 359–362.
 - Klackenberg, G. (1982). Somnambulism in childhood: prevalence, course and behavioral correlations. A prospective longitudinal study (6-16 years). *Acta Paediatrica Scandinavica*, 71(3), 495–499.

- Koch, H., & Stiller, O. (2015). Diurnal variation of physiological rhythms in a patient with sleepwalking. *Biological Rhythm Research*, 46(2), 287–289.
- Kolivakis, T., Margolese, H., Beauclair, L., & Chouinard, G. (2001). Olanzapine-induced somnambulism. *American Journal of Psychiatry*, 158(7), 1158.
- Labelle, M., Dang-Vu, T., Petit, D., Desautels, A., Montplaisir, J., & Zadra, A. (2015). Sleep deprivation impairs inhibitory control during wakefulness in adult sleepwalkers. *Journal of Sleep Research*, 24(6), 658–665.
- Labelle, M., Desautels, A., Montplaisir, J., & Zadra, A. (2013). Psychopathologic correlates of adult sleepwalking. *Sleep Medicine*, 14(12), 1348–1355.
- Lam, S., Fong, S., Yu, M., Li, S., & Wing, Y. (2009). Sleepwalking in psychiatric patients: comparison of childhood and adult onset. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 43(5), 426–430.
- Lamm, C., Decety, J., & Singer, T. (2011). Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *NeuroImage*, 54(3), 2492–2502.
- Landolt, H. (2008). Sleep homeostasis: a role for adenosine in humans? *Biochemical Pharmacology*, 75(11), 2070–2079.
- Landry, P., Warnes, H., Nielsen, T., & Montplaisir, J. (1999). Somnambulistic-like behaviour in patients attending a lithium clinic. *International Clinical Psychopharmacology*, 14(3), 173–176.
- Lapierre, O., & Montplaisir, J. (1992). Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder Development of a scoring method. *Neurology*, 42(7), 1371.
- Laposky, A., Easton, A., Dugovic, C., Walisser, J., Bradfield, C., & Turek, F. (2005). Deletion of the mammalian circadian clock gene BMAL1/Mop3 alters baseline sleep architecture and the response to sleep deprivation. *Sleep*, 28(4), 395–409.
- Lavigne, G., Zucconi, M., Castronovo, C., Manzini, C., Marchettini, P., & Smirne, S. (2000). Sleep arousal response to experimental thermal stimulation during sleep in human subjects free of pain and sleep problems. *Pain*, 84, 283–290.
- Lecendreux, M., Bassetti, C., Dauvilliers, Y., Mayer, G., Neidhart, E., & Tafti, M. (2003). HLA and genetic susceptibility to sleepwalking. *Molecular Psychiatry*, 8(1), 114–117.
- Lecendreux, M., Poli, F., Oudiette, D., Benazzouz, F., Donjacour, C., Franceschini, C., ... Plazzi, G. (2012). Tolerance and efficacy of sodium oxybate in childhood

narcolepsy with cataplexy: a retrospective study. *Sleep*, 35(5), 709–711.

- Léger, D., Scheuermaier, K., Philip, P., Paillard, M., & Guilleminault, C. (2001). SF-36: evaluation of quality of life in severe and mild insomniacs compared with good sleepers. *Psychosomatic Medicine*, 63(1), 49–55.
- Licis, A., Desruisseau, D., Yamada, K., Duntley, S., & Gurnett, C. (2011). Novel genetic findings in an extended family pedigree with sleepwalking. *Neurology*, 76(1), 49–52.
- Lillywhite, A., Wilson, S., & Nutt, D. (1994). Successful treatment of night terrors and somnambulism with paroxetine. *The British Journal of Psychiatry*, 164(4), 551–554.
- Linnman, C., Beucke, J., Jensen, K., Gollub, R., & Kong, J. (2012). Sex similarities and differences in pain-related periaqueductal gray connectivity. *Pain*, 153(2), 444–54.
- Liskow, B., & Pikalov, A. (2004). Zaleplon overdose associated with sleepwalking and complex behavior. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 43(8), 927–928.
- Littner, M., Kushida, C., Wise, M., Davila, D., Morgenthaler, T., Lee-Chiong, T., ... Kramer, M. (2005). Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*, 28(1), 113–121.
- Llorente, M., Currier, M., Norman, S., & Mellman, T. (1992). Night terrors in adults: phenomenology and relationship to psychopathology. *Journal of Clinical Psychiatry*, 53(11), 392–394.
- Lopez, R., Jaussent, I., & Dauvilliers, Y. (2014). Objective daytime sleepiness in patients with somnambulism or sleep terrors. *Neurology*, 83(22), 2070–2076.
- Lopez, R., Jaussent, I., & Dauvilliers, Y. (2015). Pain in Sleepwalking: A Clinical Enigma. *Sleep*, 38(11), 1693–1698.
- Lopez, R., Jaussent, I., Scholz, S., Bayard, S., Montplaisir, J., & Dauvilliers, Y. (2013). Functional impairment in adult sleepwalkers: a case-control study. *Sleep*, 36(3), 345–351.
- Magnin, M., Rey, M., Bastuji, H., Guillemant, P., Mauguière, F., & Garcia-Larrea, L. (2010). Thalamic deactivation at sleep onset precedes that of the cerebral cortex in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(8), 3829–3833.
- Mahowald, M., & Schenck, C. (2000). Parasomnias: sleepwalking and the law.

Sleep Medicine Reviews, 4(4), 321–339.

- Manni, R., Terzaghi, M., & Repetto, A. (2008). The FLEP scale in diagnosing nocturnal frontal lobe epilepsy, NREM and REM parasomnias: data from a tertiary sleep and epilepsy unit. *Epilepsia*, 49(9), 1581–1585.
- Mayer, G., Lattermann, A., Mueller-Eckhardt, G., Svanborg, E., & Meier-Ewert, K. (1998). Segregation of HLA genes in multicase narcolepsy families. *Journal of Sleep Research*, 7(2), 127–133.
- Mayer, G., Neissner, V., Schwarzmayer, P., & Meier-Ewert, K. (1998). [Sleep deprivation in somnambulism. Effect of arousal, deep sleep and sleep stage changes]. *Der Nervenarzt*, 69(6), 495–501.
- Miano, S., Paolino, M., Castaldo, R., & Villa, M. (2010). Visual scoring of sleep: A comparison between the Rechtschaffen and Kales criteria and the American Academy of Sleep Medicine criteria in a pediatric population with obstructive sleep apnea syndrome. *Clinical Neurophysiology*, 121(1), 39–42.
- Miller, V., Palermo, T., Powers, S., Scher, M., & Hershey, A. (2003). Migraine headaches and sleep disturbances in children. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 43(4), 362–368.
- Moldofsky, H. (2001). Sleep and pain. *Sleep Medicine Reviews*, 5(5), 385–396.
- Moldofsky, H., Gilbert, R., Lue, F., & MacLean, A. (1995). Sleep-related violence. *Sleep*, 18(9), 731–739.
- Molina, S., & Joshi, K. (2010). A case of zaleplon-induced amnestic sleep-related eating disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(2), 210–211.
- Montplaisir, J., Gagnon, J., Fantini, M., Postuma, R., Dauvilliers, Y., Desautels, A., ... Paquet, J. (2010). Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Movement Disorders*, 25(13), 2044–2051.
- Montplaisir, J., Petit, D., Pilon, M., Mongrain, V., & Zadra, A. (2011). Does sleepwalking impair daytime vigilance? *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 7(2), 219.
- Morrison, I., Rumbold, J., & Riha, R. (2014). Medicolegal aspects of complex behaviours arising from the sleep period: a review and guide for the practising sleep physician. *Sleep Medicine Reviews*, 18(3), 249–260.
- Moulton, E., Schmahmann, J., Becerra, L., & Borsook, D. (2010). The cerebellum and pain: Passive integrator or active participator? *Brain Research Reviews*, 65(1),

14–27.

- Mwenge, B., Brion, A., Ugucioni, G., & Arnulf, I. (2013). Sleepwalking: long-term home video monitoring. *Sleep Medicine*, 14(11), 1226–1228.
- Narumiya, S., Ogorochi, T., Nakao, K., & Hayaishi, O. (1982). Prostaglandin D2 in rat brain, spinal cord and pituitary: basal level and regional distribution. *Life Sciences*, 31(19), 2093–2103.
- Nevsimalova, S., Prihodova, I., Kemlink, D., & Skibova, J. (2013). Childhood parasomnia—A disorder of sleep maturation? *European Journal of Paediatric Neurology*, 17(6), 615–619.
- Nir, Y., Staba, R., Andrillon, T., Vyazovskiy, V., Cirelli, C., Fried, I., & Tononi, G. (2011). Regional slow waves and spindles in human sleep. *Neuron*, 70(1), 153–169.
- Ohayon, M., Guilleminault, C., & Priest, R. (1999). Night terrors, sleepwalking, and confusional arousals in the general population: their frequency and relationship to other sleep and mental disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60(4), 268–276.
- Ohayon, M., Mahowald, M., Dauvilliers, Y., Krystal, A., & Léger, D. (2012). Prevalence and comorbidity of nocturnal wandering in the U.S. adult general population. *Neurology*, 78(20), 1583–9.
- Ohayon, M., Mahowald, M., & Leger, D. (2014). Are confusional arousals pathological? *Neurology*, 83(9), 834–841.
- Oliviero, A., Della Marca, G., Tonali, P., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., ... Di Lazzaro, V. (2007). Functional involvement of cerebral cortex in adult sleepwalking. *Journal of Neurology*, 254(8), 1066–1072.
- Oudiette, D., Leu, S., Pottier, M., Buzare, M., Brion, A., & Arnulf, I. (2009). Dreamlike mentations during sleepwalking and sleep terrors in adults. *Sleep*, 32(12), 1621–1627.
- Özcan, O., & Dönmez, Y. (2014). Melatonin treatment for childhood sleep terror. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 24(9), 528–529.
- Paquet, V., Strul, J., Servais, L., & Fossion, P. (2009). Sleep-related eating disorder induced by olanzapine. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(7), 597–597.
- Perogamvros, L., Aberg, K., Gex-Fabry, M., Perrig, S., Cloninger, C., & Schwartz, S. (2015). Increased reward-related behaviors during sleep and wakefulness in

sleepwalking and idiopathic nightmares. *PloS One*, 10(8), e0134504.

- Perrault, R., Carrier, J., Desautels, A., Montplaisir, J., & Zadra, A. (2013). Slow wave activity and slow oscillations in sleepwalkers and controls: effects of 38 h of sleep deprivation. *Journal of Sleep Research*, 22(4), 430–433.
- Perrault, R., Carrier, J., Desautels, A., Montplaisir, J., & Zadra, A. (2014). Electroencephalographic slow waves prior to sleepwalking episodes. *Sleep Medicine*, 15(12), 1468–1472.
- Peter-Derex, L., Magnin, M., & Bastuji, H. (2015). Heterogeneity of arousals in human sleep: a stereo-electroencephalographic study. *NeuroImage*, 123, 229–244.
- Petit, D., Pennestri, M., Paquet, J., Desautels, A., Zadra, A., Vitaro, F., ... Montplaisir, J. (2015). Childhood Sleepwalking and Sleep Terrors: A Longitudinal Study of Prevalence and Familial Aggregation. *JAMA Pediatrics*, 169(7), 653–658.
- Pilon, M., Montplaisir, J., & Zadra, A. (2008). Precipitating factors of somnambulism: impact of sleep deprivation and forced arousals. *Neurology*, 70(24), 2284–2290.
- Pilon, M., Zadra, A., Joncas, S., & Montplaisir, J. (2006). Hypersynchronous delta waves and somnambulism: brain topography and effect of sleep deprivation. *Sleep*, 29(1), 77–84.
- Pradalier, A., Giroud, M., & Dry, J. (1987). Somnambulism, migraine and propranolol. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 27(3), 143–145.
- Pressman, M. (2004). Hypersynchronous delta sleep EEG activity and sudden arousals from slow-wave sleep in adults without a history of parasomnias: clinical and forensic implications. *Sleep*, 27(4), 706–710.
- Pressman, M. (2007a). Disorders of arousal from sleep and violent behavior: the role of physical contact and proximity. *Sleep*, 30(8), 1039–1047.
- Pressman, M. (2007b). Factors that predispose, prime and precipitate NREM parasomnias in adults: Clinical and forensic implications. *Sleep Medicine Reviews*, 11(1), 5–30.
- Pressman, M. (2011). Sleep driving: Sleepwalking variant or misuse of z-drugs? *Sleep Medicine Reviews*, 15(5), 285–292.
- Pressman, M. (2013). Sleepwalking, Amnesia, Comorbid Conditions and Triggers: Effects of Recall and Other Methodological Biases. *Sleep*, 36(11), 1757–1758.

- Pressman, M., Mahowald, M., Schenck, C., & Bornemann, M. (2007). Alcohol-induced sleepwalking or confusional arousal as a defense to criminal behavior: a review of scientific evidence, methods and forensic considerations. *Journal of Sleep Research*, 16(2), 198–212.
- Pressman, M., Mahowald, M., Schenck, C., Bornemann, M., Banerjee, D., Howell, M., ... Avidan, A. (2014). Spectral EEG analysis and sleepwalking defense: unreliable scientific evidence. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 10(1), 111.
- Reid, W., Haffke, E., & Chu, C. (1983). Diazepam in intractable sleepwalking: a pilot study. *The Hillside Journal of Clinical Psychiatry*, 6(1), 49–55.
- Retey, J., Adam, M., Honegger, E., Khatami, R., Luhmann, U., Jung, H., ... Landolt, H. (2005). A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of deep sleep in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(43), 15676–15681.
- Reynolds III, C., Christiansen, C., Taska, L., Coble, P., & Kupfer, D. (1983). Sleep in Narcolepsy and Depression Does It All Look Alike?. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 171(5), 290–295.
- Rolinski, M., Szewczyk-Krolikowski, K., Tomlinson, P., Nithi, K., Talbot, K., Ben-Shlomo, Y., & Hu, M. (2014). REM sleep behaviour disorder is associated with worse quality of life and other non-motor features in early Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(5), 560–566.
- Sarasso, S., Pigorini, A., Proserpio, P., Gibbs, S., Massimini, M., & Nobili, L. (2014). Fluid boundaries between wake and sleep: experimental evidence from Stereo-EEG recordings. *Archives Italiennes de Biologie*, 152(2e3), 169e77.
- Sasayama, D., Washizuka, S., & Honda, H. (2016). Effective Treatment of Night Terrors and Sleepwalking with Ramelteon. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0088>
- Schenck, C., Boyd, J., & Mahowald, M. (1997). A parasomnia overlap disorder involving sleepwalking, sleep terrors, and REM sleep behavior disorder in 33 polysomnographically confirmed cases. *Sleep*, 20(11), 972–981.
- Schenck, C., & Mahowald, M. (1996). Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. *The American Journal of Medicine*, 100(3), 333–337.

- Schenck, C., Milner, D., Hurwitz, T., & Bundlie, S. (1989). Dissociative disorders presenting as somnambulism: Polysomnographic, video and clinical documentation (8 cases). *Dissociation: Progress in the Dissociative Disorders*, 2(4), 194–204.
- Schenck, C., Milner, D., Hurwitz, T., Bundlie, S., & Mahowald, M. (1989). A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients. *American Journal of Psychiatry*, 146(9), 1166–1173.
- Schenck, C., Pareja, J., Patterson, A., & Mahowald, M. (1998). Analysis of polysomnographic events surrounding 252 slow-wave sleep arousals in thirty-eight adults with injurious sleepwalking and sleep terrors. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 15(2), 159–166.
- Séjourné, B. (2013). Etude de la survenue de comportements complexes nocturnes chez des patients souffrant de narcolepsie-cataplexie traités par oxybate de sodium. Université de Montpellier I. UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques.
- Shackman, A., Salomons, T., Slagter, H., Fox, A., Winter, J., & Davidson, R. (2011). The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(3), 154–167.
- Silvestri, R., Gagliano, A., Calarese, T., Arico, I., Cedro, C., Condurso, R., ... Tortorella, G. (2007). Ictal and interictal EEG abnormalities in ADHD children recorded over night by video-polysomnography. *Epilepsy Research*, 75(2), 130–137.
- Simons, L., Moulton, E., Linnman, C., Carpino, E., Becerra, L., & Borsook, D. (2014). The Human Amygdala and Pain: Evidence from Neuroimaging. *Human Brain Mapping*, 35(2), 527–538.
- Stallman, H., Kohler, M., Wilson, A., Biggs, S., Dollman, J., Martin, J., ... Lushington, K. (2016). Self-reported sleepwalking in Australian senior secondary school students. *Sleep Medicine*, 25, 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.024>
- Steriade, M., Timofeev, I., & Grenier, F. (2001). Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. *Journal of Neurophysiology*, 85(5), 1969–1985.
- Szentirmai, E., & Krueger, J. (2006). Obestatin alters sleep in rats. *Neuroscience Letters*, 404(1), 222–226.

- Terzaghi, M., Sartori, I., Tassi, L., Didato, G., Rustioni, V., LoRusso, G., ... Nobili, L. (2009). Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. *Sleep*, 32(3), 409–12.
- Terzaghi, M., Sartori, I., Tassi, L., Rustioni, V., Proserpio, P., Lorusso, G., ... Nobili, L. (2012). Dissociated local arousal states underlying essential clinical features of non-rapid eye movement arousal parasomnia: an intracerebral stereo-electroencephalographic study. *Journal of Sleep Research*, 21(5), 502–506.
- Terzano, M., Mancina, D., Salati, M., Costani, G., Decembrino, A., & Parrino, L. (1985). The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep*, 8(2), 137–145.
- Terzano, M., & Parrino, L. (2000). Origin and significance of the cyclic alternating pattern (CAP): review article. *Sleep Medicine Reviews*, 4(1), 101–123.
- Terzano, M., Parrino, L., Sherieri, A., Chervin, R., Chokroverty, S., Guilleminault, C., ... Rosa, A. (2001). Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Medicine*, 2(6), 537–553.
- Tobin, J. (1993). Treatment of somnambulism with anticipatory awakening. *The Journal of Pediatrics*, 122(3), 426–427.
- Trotti, L. (2016). Waking up is the hardest thing I do all day: Sleep inertia and sleep drunkenness. *Sleep Medicine Reviews*, Epub ahead of print.
- Tsai, J., Yang, P., Chen, C., Chung, W., Tang, T., Wang, S., & Liu, J. (2009). Zolpidem-induced amnesia and somnambulism: rare occurrences? *European Neuropsychopharmacology*, 19(1), 74–76.
- Uguccioni, G., Pallanca, O., Golmard, J., Leu-Semenescu, S., & Arnulf, I. (2015). Is sleep-related verbal memory consolidation impaired in sleepwalkers? *Journal of Sleep Research*, 24(2), 197–205.
- Valko, P., Bassetti, C., Bloch, K., Held, U., & Baumann, C. (2008). Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep*, 31(11), 1601–1607.
- Vignatelli, L., D'Alessandro, R., Mosconi, P., Ferini-Strambi, L., Guidolin, L., De Vincentiis, A., & Plazzi, G. (2004). Health-related quality of life in Italian patients with narcolepsy: the SF-36 health survey. *Sleep Medicine*, 5(5), 467–475.
- Wang, Y., Swick, T., Carter, L., Thorpy, M., & Benowitz, N. (2009). Safety overview of postmarketing and clinical experience of sodium oxybate (Xyrem): abuse, misuse, dependence, and diversion. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5(4), 365–

371.

- Warnes, H., Osivka, S., & Montplaisir, J. (1993). Somnambulistic like behavior induced by lithium-neuroleptic treatment. *Sleep Research*, 22, 287.
- Weikel, J., Wichniak, A., Ising, M., Brunner, H., Friess, E., Held, K., ... Steiger, A. (2003). Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 284(2), E407–E415.
- Wisor, J., O'Hara, B., Terao, A., Selby, C., Kilduff, T., Sancar, A., ... Franken, P. (2002). A role for cryptochromes in sleep regulation. *BMC Neuroscience*, 3(20).
- World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.
- Wurts, S., & Edgar, D. (2000). Circadian and homeostatic control of rapid eye movement (REM) sleep: promotion of REM tendency by the suprachiasmatic nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 20(11), 4300–4310.
- Xyrem® International Study Group. (2005). Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. *Sleep Medicine*, 6(5), 415–421.
- Zadra, A., Desautels, A., Petit, D., & Montplaisir, J. (2013). Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *Lancet Neurology*, 12(3), 285–294.
- Zadra, A., Pilon, M., Joncas, S., Rompré, S., & Montplaisir, J. (2004). Analysis of postarousal EEG activity during somnambulistic episodes. *Journal of Sleep Research*, 13(3), 279–284.
- Zadra, A., Pilon, M., & Montplaisir, J. (2008). Polysomnographic diagnosis of sleepwalking: effects of sleep deprivation. *Annals of Neurology*, 63(4), 513–519.
- Zucconi, M., & Ferini-Strambi, L. (2000). NREM parasomnias: arousal disorders and differentiation from nocturnal frontal lobe epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 111(Suppl2), S129–S135.
- Zucconi, M., Oldani, A., Ferini-Strambi, L., & Smirne, S. (1995). Arousal fluctuations in non-rapid eye movement parasomnias: the role of cyclic alternating pattern as a measure of sleep instability. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 12(2), 147–154.

ANNEXES

ANNEXE 1

Proposition de critères vidéo-polysomnographiques des parasomnies du SLP

Critères vidéo-polysomnographiques des parasomnies du sommeil lent profond		
Au moins un comportement parasomniaque survenant au décours d'une interruption du SLP	ET / OU	Index de fragmentation du SLP >8.5/h

Comportement parasomniaque	Index de fragmentation du SLP
Comportement moteur présentant au moins une des caractéristiques suivantes :	Index des interruptions du SLP par heure de SLP, caractérisées par :
<i>A. Se redresser brutalement</i>	<i>A. Transitions SLP-veille</i>
<i>B. Tenter de sortir du lit</i>	<i>B. Micro-éveils en SLP</i>
<i>C. Expression comportementale de peur ou de surprise</i>	<i>C. Augmentation soudaine du tonus musculaire (EMG mentonnier) associé à une persistance partielle ou complète des ondes lentes</i>
<i>D. Présenter des mouvements orientés inadaptés à l'environnement</i>	
<i>E. Gémir et ou parler</i>	

ANNEXE 2

AUTRES PUBLICATIONS EN LIEN AVEC LE TRAVAIL DE THESE

Lopez, R. (2012). Parasomnies du sommeil lent profond chez l'enfant. La revue du praticien – médecine générale, 26(884), 502-504

Lopez, R., Dauvilliers, Y. (2015). Is Restless Legs Syndrome Involved in Ambulation Related to Sleepwalking? Sleep, 39(4), 955-956.

Lopez, R., Evangelista, E., Dauvilliers, Y. (2016). Agitation au cours du sommeil - Violent behaviors during sleep. La revue du praticien, Accepté

Parasomnies du sommeil lent profond chez l'enfant

Rassurer les parents sur la bénignité des troubles et leur donner des conseils d'hygiène du sommeil.

Les parasomnies, ensemble hétérogène de manifestations comportementales ou psychiques survenant au cours du sommeil, sont particulièrement fréquentes chez l'enfant. Certaines sont spécifiques d'un stade, c'est le cas par exemple des cauchemars, en rapport avec le sommeil paradoxal, d'autres ne le sont pas, comme l'énurésie. Les parasomnies du sommeil lent profond (SLP) comportent le somnambulisme, les terreurs nocturnes ainsi que les éveils confusionnels. Elles relèvent d'anomalies de la transition entre le SLP et la veille.

Diagnostic

Les accès parasomniaques surviennent majoritairement au cours du premier tiers de la nuit. Cela s'explique notamment par la prépondérance du SLP à ce moment là. La durée des épisodes est variable, de quelques secondes à plusieurs minutes. On observe une mauvaise perception de l'environnement ainsi qu'une maladresse participant à un risque accru d'accidents. La capacité d'interaction avec autrui est limitée, l'enfant peut se montrer anormalement docile ou au contraire difficilement consolable. L'amnésie au réveil définitif le matin est fréquente. **Si trois entités cliniques** (somnambulisme, terreurs nocturnes et éveils confusionnels) peuvent être distinguées, il n'est pas rare d'observer chez un même enfant des formes cliniques différentes d'un accès à l'autre ainsi que des épisodes dits mixtes (somnambulisme-terreur par exemple). **Dans le somnambulisme**, les manifestations

motrices sont au premier plan. L'expression comportementale est en général simple, l'enfant s'assoit ou se lève et marche dans sa chambre. Il garde les yeux ouverts, le regard est vide, les gestes lents, souvent maladroits et relevant d'automatismes. Il peut être amené à exécuter des fonctions plus complexes, comme ouvrir et fermer des portes, s'habiller, voire sortir de son domicile.

Les terreurs nocturnes sont généralement initiées par un grand cri. Elles sont caractérisées par l'importance des manifestations comportementales et neurovégétatives de peur (tachycardie, hypersudation, difficultés respiratoires, mydriase, érythrose cutanée). L'enfant est peu accessible à la réassurance. Le contenu mental, lorsqu'il est remémoré, est en général peu élaboré, correspondant à une image ou une situation effrayante.

Enfin, les éveils confusionnels se distinguent par leur faible composante motrice et neurovégétative. Les accès sont volontiers longs, jusqu'à plusieurs dizaines de minutes. L'enfant est désorienté, ralenti avec lenteur idéatoire, difficultés d'élocution et de compréhension. Des comportements instinctuels,

sexuels ou alimentaires peuvent survenir. Enfin, on peut observer ce trouble au décours de la sieste chez l'enfant et au réveil définitif de fin de nuit où il est appelé « ivresse de sommeil ».

Facteurs favorisants

Il existe en premier lieu une forte prédisposition génétique. On retrouve des antécédents de somnambulisme chez 60 à 80 % des apparentés de sujets souffrant de cette affection. Les études de jumeaux confortent cette observation avec un taux de concordance élevé chez les paires monozygotes. Une implication possible du système HLA a été mise en évidence,² tout comme celle d'un locus spécifique situé sur le chromosome 20. Cependant, on ne sait pas encore par quel mécanisme cette susceptibilité génétique et ce terrain familial affectent le fonctionnement cérébral pour conduire à la parasomnie. Peuvent favoriser la survenue des accès les facteurs qui augmentent la quantité et l'intensité du SLP et ceux qui occasionnent une fragmentation excessive de celui-ci.

La privation de sommeil induit une augmentation de l'intensité du SLP qui lui est proportionnelle selon un mécanisme dit homéostatique.

Un sommeil fragmenté peut être lié au stress ou à des émotions fortes dans la journée, mais aussi à une activité sportive tardive et à la fièvre. Toute stimulation exogène (environnement de sommeil bruyant, contact physique) survenant en SLP est susceptible de déclencher un accès. Enfin, le sommeil peut être fragmenté par des troubles respiratoires³ (efforts respiratoires, apnées) ou moteurs (mouvements périodiques des jambes).

Vidéopolysomnographie : pour qui ?

La vidéopolysomnographie (vidéo-PSG) permet en premier lieu d'enregistrer un ou

Épidémiologie

On considère que 25 à 40 % des enfants ont déjà fait au moins un épisode de parasomnie du SLP. Cependant, environ 15 % auraient des formes occasionnelles à fréquentes.¹ La prévalence des terreurs nocturnes est maximale vers l'âge de 4 ans alors que celle du somnambulisme l'est vers 7 ans. La fréquence des épisodes régresse habituellement durant l'adolescence, mais on constate jusqu'à 25 % de persistance des épisodes à l'âge adulte.

*Centre de référence national narcolepsie et hypersomnie Idiopathique, unité des troubles du sommeil et de l'éveil, CHU Gui-de-Chauliac, 34295 Montpellier Cedex 5.
r-lopez@chu-montpellier.fr

plusieurs épisodes parasomniaques. Ses conditions non écologiques font que les accès enregistrés sont rares, moins élaborés que ceux classiquement décrits. Le plus souvent sont observés des éveils dits dissociés, interrompant de façon brutale le SLP. Ils consistent en un comportement d'éveil sur la vidéo, associé sur le plan électro-encéphalographique à une persistance de l'activité à ondes lentes spécifiques du SLP. Cette activité est le plus souvent très ample et hypersynchrone en début d'accès (hypersynchronies d'éveil) suivie d'une activité mixte de veille et de sommeil lent. L'autre élément remarquable est la fragmentation excessive du SLP avec une fréquence élevée d'éveils intrasommeil (durée > 15 s) et de réactions d'éveil (durée < 15 s). Aucune anomalie épileptique n'est mise en évidence pendant l'épisode.

Le recours systématique à la vidéo-PSG ne se justifie pas, le diagnostic positif étant exclusivement clinique.⁴ Cependant, il est indiqué dans trois situations. Un tableau clinique atypique (multiples épisodes par nuit, en fin de nuit, comportements stéréotypés, antécédents d'épilepsie par exemple) doit être exploré (suspicion d'épilepsie). Des symptômes associés évocateurs de troubles respiratoires ou moteurs (syndrome des jambes sans repos) nocturnes font rechercher des parasomnies secondaires à un syndrome d'apnées du sommeil ou à des mouvements périodiques des membres inférieurs. Enfin, en cas de retentissement important en termes de risque d'accident et de perturbation du fonctionnement diurne (sommolence, troubles des apprentissages, troubles de l'attention) cet examen guide la conduite thérapeutique.

Diagnostic différentiel

La principale difficulté est de distinguer parasomnies du SLP et épilepsie frontale nocturne (EFN).⁵ Son expression clinique peut être très proche, aussi elle a longtemps été considérée comme une parasomnie avant que son origine comitiale soit démontrée. En effet, l'activité épileptique d'un certain nombre de foyers de localisation frontale ne peut pas être identifiée avec l'EEG de surface. Les crises sont exclusivement nocturnes, multiples et de brève durée (de quelques secondes à 3 minutes) avec une forte composante motrice. Elles consistent en un éveil brutal avec souvent une expression de frayeur ou d'étonnement. Des vocalises sont parfois associées. Des crises plus

	Terreur nocturne	Cauchemar	Épilepsie frontale nocturne
Âge de début	3 ans	6 ans	Variable
Horaire de survenue des épisodes	1 ^{er} tiers de la nuit	Milieu et fin de nuit	Variable
Nombre d'épisodes/nuit	Rarement multiples	Le plus souvent unique	Le plus souvent multiples
Amnésie	OUI	NON	OUI
Activité onirique	NON	OUI	NON
Activité motrice	Non stéréotypée	Normale plus ou moins élaborée	Stéréotypée, dyskinétique, dystonique, parfois latéralisée
Activité neurovégétative	Intense	Normale	Variable
Stade de sommeil	Sommeil lent profond	Sommeil paradoxal	Sommeil lent
Anomalies EEG intercritiques	Rarement	Non	50 %

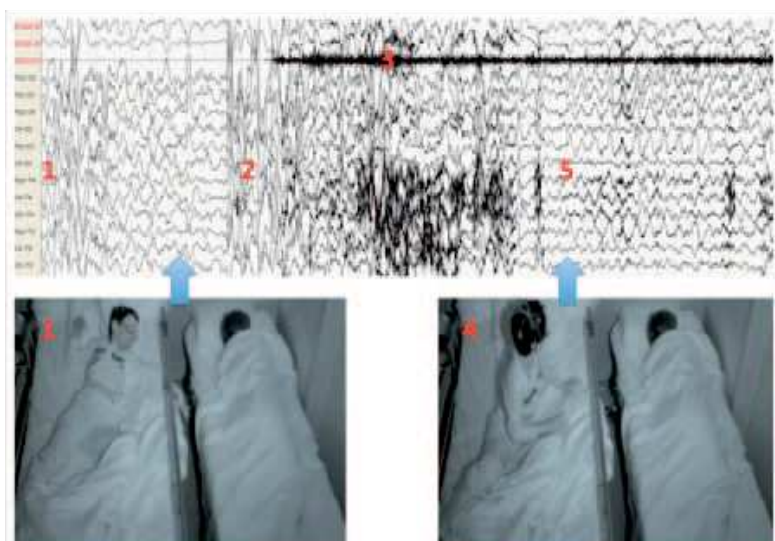


Figure – Caractéristiques vidéopolysomnographiques d'un accès d'éveil confusionnel enregistré chez un garçon de 8 ans. L'accès survient à partir du SLP (1), et est précédé d'une hypersynchronie d'éveil (2). On note une activité musculaire (3) ainsi qu'un comportement d'éveil sur la vidéo (4) avec une persistance de l'activité à ondes lentes (5) caractérisant l'éveil dissocié.

longues peuvent s'accompagner de véritables déambulations épileptiques. L'activité est stéréotypée avec des mouvements dystoniques, dyskinétiques du tronc, des membres ou de la tête.

Un tiers des sujets souffrant d'épilepsie frontale nocturne ont des antécédents familiaux d'épilepsie, cependant les antécédents personnels ou familiaux de parasomnies sont tout aussi courants.

Le cauchemar, particulièrement fréquent chez l'enfant est le premier diagnostic différentiel de la terreur nocturne. C'est un mauvais rêve dont l'intensité réveille le sujet. Les éveils sont en général brusques, non confus et accompagnés d'un rappel onirique détaillé occasionnant des difficultés

de réendormissement. L'activation neurovégétative est bien moindre que dans la terreur nocturne. Les cauchemars surviennent systématiquement en sommeil paradoxal.

Enfin, il faut distinguer les terreurs des éveils associés à une anxiété nocturne caractérisés par l'absence totale de confusion mentale.

Prise en charge

Il faut d'abord rassurer les parents sur le caractère bénin du trouble, très rarement en lien avec un problème psychologique et son amélioration fréquente avec l'âge. Afin de prévenir le risque d'accident, des mesures

- **Ces troubles survenant en première partie de nuit** sont le plus souvent bénins et transitoires.
- **Facteurs favorisants** : journée épuisante, absence de sieste, stress, émotions fortes, activité sportive tardive, fièvre...
- **Un avis pédopsychiatrique n'est justifié** que si un trouble anxieux est associé.
- **Jamais de médicaments** en première intention

simples de sécurisation du domicile doivent être prises (évitement des lits superposés, des objets contondants, sécurisation des portes, fenêtres et placards).

Il est important de leur expliquer les mécanismes des parasomnies et les facteurs à évincer : éviter la privation de sommeil, régulariser les horaires de sommeil, recommander une sieste préventive lorsqu'elle est possible (elle permet de diminuer la pression du SLP au cours de la nuit).

Un avis pédopsychiatrique reste justifié devant des arguments en faveur d'un trouble anxieux associé. L'identification en vidéo-PSG de parasomnies secondaires à un trouble respiratoire nocturne peut faire l'objet d'un avis ORL en vue d'une amygdalotomie. Enfin, le traitement médical, exceptionnel, est réservé aux formes fréquentes et occasionnant un retentissement diurne majeur. Le clonazépam (Rivotril) à très faibles doses s'avère efficace. ●

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Physiologie du sommeil normal

La phase de sommeil paradoxal est caractérisée par une activité électrique rapide, peu différente de celle qui existe à l'état de veille, des mouvements oculaires rapides, et un relâchement du tonus musculaire.

La phase de sommeil lent est dépourvue d'activité motrice, avec des ondes lentes à l'électro-encéphalogramme. Cette phase est subdivisée en 4 stades (I, II, III, IV), selon le rythme et l'amplitude des ondes électriques, allant du sommeil léger (I) au sommeil profond (IV). Le sommeil lent s'accompagne d'une reconstitution énergétique, tandis que le sommeil paradoxal correspond à l'expérience du rêve. L'alternance des stades de sommeil définit des cycles, constitués des différents stades de sommeil lent puis de sommeil paradoxal. Trois à cinq cycles de sommeil se succèdent au cours d'une nuit. Les cycles de début de nuit sont plus riches en sommeil lent profond, les cycles de fin de nuit plus riches en sommeil paradoxal.

RÉFÉRENCES

1. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Heikkilä K, Koskenvuo M. Prevalence and genetics of sleepwalking: a population-based twin study. *Neurology* 1997; 48:177-81.
2. Lecendreux M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Mayer G, Neidhart E, Tafti M. HLA and genetic susceptibility to sleepwalking. *Mol Psychiatry* 2003;8:114-7.
3. Espa F, Dauvilliers Y, Ondze B, Billiard M, Besset A. Arousal reactions in sleepwalking and night terrors in adults: the role of respiratory events. *Sleep* 2002; 25:871-5.
4. AASM (American Academy of Sleep Medicine). International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed. Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: AASM; 2005.
5. Nobili L. Nocturnal frontal lobe epilepsy and non-rapid eye movement sleep parasomnias: differences and similarities. *Sleep Medicine Reviews* 2007;11:251-4.

LETTERS TO THE EDITOR

Is Restless Legs Syndrome Involved in Ambulation Related to Sleepwalking?

Régis Lopez, MD^{1,2}; Yves Dauvilliers, MD, PhD^{1,2}¹National Reference Centre for Orphan Diseases, Narcolepsy, Idiopathic Hypersomnia and Kleine-Levin Syndrome, Sleep Disorders Center, Department of Neurology, Gui-de-Chauliac Hospital, CHU Montpellier, France; ²Inserm, U1061, Montpellier, France

We have read with great interest the commentary “Darwin’s Predisposition and the Restlessness that Drives Sleepwalking” by Howell published in *SLEEP* in November 2015.¹ In this editorial, the author proposed that motor restlessness, a symptom of restless leg syndrome (RLS), might explain why some individuals with a disorder of arousal get out of bed and ambulate (sleepwalking), while others stay in bed (sleep terror, or confusional arousals).

Sleepwalking is a disorder characterized by arousal specifically from slow-wave sleep with dissociated brain activity, resulting in behavioral manifestations, with no conscious awareness of such actions.² We recently reported in a cross-sectional, case-controlled study that sleepwalking patients frequently complain about chronic pain, migraine and headache during wakefulness, while experiencing analgesia during severe parasomnia episodes.³ The absence of normal pain perception during parasomnia is in disagreement with Howell’s hypothesis that pain *per se* could predispose patients with disorder of arousal to walk at night (“motor restlessness”).

RLS, also known as Willis-Ekbom disease, is a frequent chronic and disabling sleep disorder characterized by uncomfortable sensations in the legs that worsen during periods of rest, and are partially or totally relieved by movement. Symptoms occur primarily or worsen at night and are not better explained by an underlying medical or a behavioral condition.^{4,5} Approximately 80% of patients with RLS exhibit periodic leg movements during sleep (PLMS). Such repetitive leg movements are often associated with excessive sleep fragmentation.^{4,5} Based on observational studies and transcranial magnetic stimulation findings, Howell suggests that sleepwalking physiopathology shares a common underlying mechanism with typical or atypical RLS.¹ Little is known about the association between RLS, PLMS and disorders of arousal. Nevertheless, RLS frequency was not different between sleepwalking patients and controls in a small-size study.⁶ During sleepwalking episodes, patients often talk and perform normal-looking movements that potentially require high-level planning and motor control, such as getting dressed, cooking, driving, and that not involve exclusively the legs. Moreover, somnambulism is more common in childhood than in adulthood and progressively decreases with ages, differently from RLS.^{4,7,8} Five studies assessed PLMS frequency in adult sleepwalkers and controls, but only one reported an increased index.⁹

To test the *restlessness predisposition* hypothesis, we analyzed the characteristics of the disorders of arousal, RLS frequency and its potential association with the phenotype in our clinic-based adult population with a disorder of arousal (n = 193 patients; 49.7% males, median age 30 years old [range 17–62]). All patients underwent video-polysomnography recording when free of psychotropic medications to confirm the diagnosis and to rule out alternative diagnoses. Most patients had

a primary disorder of arousal that was infrequently associated with another significant sleep disorder. On the other hand, triggering factors that increased both the frequency and severity of the parasomnia episodes were found in 60% of patients. They were mainly related to stressful events and sleep deprivation, and less frequently to drug or alcohol intake or intense evening physical activity, in agreement with previous studies.¹⁰ The median age at onset was 8 years old (range 2–42), with adult onset only in 28 patients. Moreover, 36.8% of patients reported only sleepwalking episodes, 4.7% sleep terrors or confusional arousal only, and 61.7% mixed episodes. At the time of the study, 39 patients (21.3%) had daily episodes and 129 (70.5%) at least one episode per week. Severe episodes with violent parasomnias were reported by 55.7% of patients and a positive family history by 59.7%. Insomnia symptoms (Insomnia Severity Index > 14) were found in 48.8% of patients and excessive daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale > 10) in 42.8%. Twenty-six subjects had an apnea-hypopnea index (AHI) above 5/h, including five (2.9%) with AHI > 15/h, but none > 30/h. Twenty-four patients (12.4%) had RLS, but only eight reported symptoms more than twice a week (4.1%). RLS severity was moderate (median severity score = 16/40; range: 9–30) in all patients, but four. The age of RLS onset was clearly identified in 18 patients and it was after the disorder of arousal onset for all. Two patients with both sleepwalking and severe RLS were treated with pramipexole. This led to a significant RLS improvement without any change in parasomnia severity. Eleven patients with parasomnia and RLS had a PLMS index above 5/h and higher than 15/h in five of them. Demographic (age and gender) and clinical characteristics (age at onset, positive family history, sleepiness and insomnia symptoms, frequency and severity of episodes, phenotype with ambulation or not) were not significantly different between sleepwalking patients with RLS (n = 24) and without RLS (n = 169).

To conclude, the RLS frequency (4.1% of patients with symptoms more than twice per week) in our large clinical cohort of well-characterized adults with disorders of arousal was not different from what previously reported in the general population.⁴ We found no association between RLS symptoms and sleepwalking or other parasomnia characteristics. In our experience, excessive motor restlessness driven by RLS appears infrequent in sleepwalking and cannot explain why sleepwalkers walk during pain-free episodes of parasomnia. Therefore, it is unlikely that motor restlessness, as proposed by Howell, contributes to the complex genetically-driven pathophysiology of dissociated brain activity in disorders of arousal.¹¹

CITATION

Lopez R, Dauvilliers Y. Is restless legs syndrome involved in ambulation related to sleepwalking? *SLEEP* 2016;39(4):XXX–XXX.

REFERENCES

1. Howell M. Darwin's predisposition and the restlessness that drives sleepwalking. *Sleep* 2015;38:1667–8.
2. Zadra A, Desautels A, Petit D, Montplaisir J. Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *Lancet Neurol* 2013;12:285–94.
3. Lopez R, Jaussent I, Dauvilliers Y. Pain in sleepwalking: a clinical enigma. *Sleep* 2015;38:1693–8.
4. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286–92.
5. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860–73.
6. Brion A, Flamand M, Oudiette D, Voillery D, Golmard J-L, Arnulf I. Sleep-related eating disorder versus sleepwalking: a controlled study. *Sleep Med* 2012;13:1094–101.
7. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Heikkilä K, Koskenvuo M. Prevalence and Genetics of Sleepwalking A Population-based Twin Study. *Neurology* 1997;48:177–81.
8. Petit D, Pennestri M-H, Paquet J, et al. Childhood sleepwalking and sleep terrors: a longitudinal study of prevalence and familial aggregation. *JAMA Pediatr* 2015;169:653–8.
9. Labelle MA, Dang-Vu TT, Petit D, Desautels A, Montplaisir J, Zadra A. Sleep deprivation impairs inhibitory control during wakefulness in adult sleepwalkers. *J Sleep Res* 2015;24:658–65.
10. Lopez R, Jaussent I, Scholz S, Bayard S, Montplaisir J, Dauvilliers Y. Functional impairment in adult sleepwalkers: a case-control study. *Sleep* 2013;36:345–51.
11. Antelmi E, Ferri R, Iranzo A, et al. From state dissociation to status dissociatus. *Sleep Med Rev* 2016;28:1–13.

SUBMISSION & CORRESPONDENCE INFORMATION

Submitted for publication December, 2015

Accepted for publication December, 2015

Address correspondence to: Yves A Dauvilliers, MD, PhD, Sleep Unit, Department of Neurology, Gui de Chauliac Hospital, INSERM U1061, 80 av augustin fliche, Montpellier, 34295 France; Tel: (33) 4-6733-6361; Fax: (33) 4-6733-7285; Email Address ydauvilliers@yahoo.fr

DISCLOSURE STATEMENT

Dr. Dauvilliers has received funds for speaking, board engagements and travel to conferences by UCB pharma, Jazz, and Bioprojet. Dr. Lopez has indicated no financial conflicts of interest.

Agitation au cours du sommeil
Violent behaviors during sleep

Régis Lopez, MD^{1,2,3*} ; Elisa Evangelista, MD^{1,3} ; Yves Dauvilliers, MD, PhD^{1,2,3}

¹ Centre National de Référence Narcolepsie Hypersomnies, Unité des Troubles du Sommeil, Service de Neurologie, Hôpital Gui-de-Chauliac Montpellier, F-34000 France

² Inserm U1061, Montpellier, F-34000 France

³ Université de Montpellier, Montpellier, F-34000 France

Number of words in the title: 5

Number of words in the abstract: 137

Number of words in the body of manuscript: 2153

Number of tables: 1

Number of figures : 2

Number of references: 9

Keywords: Parasomnies, somnambulisme, terreurs nocturnes, trouble du comportement en sommeil paradoxal, épilepsie frontale nocturne

***Correspondance:**

Régis Lopez

Centre national de référence narcolepsie hypersomnies, Inserm U1061

Département de Neurologie, CHU Gui-de-Chauliac

80, avenue Augustin Fliche

34295 Montpellier Cedex 5, France

Tel.: (33) 4 67 33 74 78

Fax: (33) 4 67 33 72 85

Email: r-lopez@chu-montpellier.fr

RÉSUMÉ

L'agitation au cours du sommeil est un symptôme fréquent, parfois invalidant et probablement sous-diagnostiqué. Une variété de comportements peut être observée, depuis la mise en acte de l'activité onirique, jusqu'à des comportements complexes avec des conséquences dramatiques, voire létales pour le sujet lui-même ou les autres. Elle s'accompagne souvent d'une altération de la conscience, avec une amnésie partielle ou complète lors du réveil. Les causes de l'agitation au cours du sommeil sont multiples. Les parasomnies du sommeil lent profond et le trouble du comportement en sommeil paradoxal sont principalement impliqués. Un interrogatoire détaillé permet d'éliminer les diagnostics différentiels (épilepsie frontale nocturne et trouble dissociatif nocturne) et d'adresser le patient pour des investigations complémentaires. Cet article apporte une brève synthèse sur l'épidémiologie, le diagnostic, le pronostic et la prise en charge des principales causes d'agitation au cours du sommeil.

ABSTRACT

Violent behaviors during sleep are probably underdiagnosed but frequent and disabling complaints. They refer to behaviors ranging from simple dream enactment to complex behaviors that may have serious or even lethal consequences for the subject or his bedpartner. After awakening, the subjects are often unaware of their actions and had partial or complete amnesia of the episode. The violent behaviors during sleep may have multiple aetiologies. The parasomnias, including the disorders of arousal and the rapid eye movement sleep behavior disorder are mainly involved. A carefully clinical interview may help the clinician to rule out the differential diagnoses (i.e. nocturnal frontal lobe epilepsy, sleep related dissociative disorder) and to address the patient for further investigations. This article provides a brief overview of the epidemiology, the diagnosis, the prognosis and the treatment of the main causes of violent behaviors during sleep.

INTRODUCTION

L'agitation au cours du sommeil regroupe un ensemble de manifestations comportementales simples ou complexes souvent accompagnées d'altération de la conscience qui peuvent être responsables d'accidents traumatiques, d'agression impliquant parfois des conséquences médico-légales. Alors qu'elle ne constitue que rarement un motif de consultation, sa prévalence est pourtant de 1,6% en population générale¹. L'agitation nocturne est souvent en lien avec des parasomnies, principalement les parasomnies du sommeil lent profond (SLP) ou le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP). Une enquête étiologique est indispensable afin de préciser le diagnostic de parasomnies ou ses diagnostics différentiels (épilepsie ou épisodes psychogènes) afin de proposer une prise en charge adéquate.

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE AGITATION NOCTURNE

Le diagnostic étiologique est essentiellement clinique, complété ou non par des investigations neurophysiologiques. Il convient en premier lieu de distinguer l'agitation au cours du sommeil des éveils anxieux consécutifs à des cauchemars ou en lien avec des attaques de panique nocturnes au cours desquels l'état de conscience est préservé. La présence de mouvements de jambes au cours du sommeil, souvent stéréotypés, bilatéraux, récurrents peut aussi révéler la présence de mouvements périodiques des membres qui sera confirmée via une polysomnographie. Cette pathologie est fréquente chez le sujet âgé, souvent associée à un syndrome d'impatience des membres inférieurs autrement appelée maladie d'Ekbom-Willis. Une agitation nocturne peut aussi révéler des manifestations non pathologiques liées à des mouvements corporels parfois brusques s'associant à des microéveils intra-sommeil.

Quatre diagnostics principaux sont à évoquer de principe devant une plainte d'agitation au cours du sommeil : les parasomnies du SLP, le TCSP, l'épilepsie nocturne et le trouble dissociatif nocturne, ce dernier étant un diagnostic d'élimination. Un interrogatoire minutieux permettra de déterminer le diagnostic le plus probable (tableau 1). Le terrain du patient caractérisé par son âge, son sexe, ses antécédents médicaux, une histoire familiale d'agitation nocturne ainsi que ses traitements ou toxiques consommés sont les premiers éléments d'orientation étiologique. Une caractérisation clinique détaillée des épisodes recueillera les éléments suivants : le nombre, la durée et l'horaire préférentiel de survenue des épisodes, la description des comportements réalisés, leur caractère stéréotypé ou non, l'amnésie ou le contenu mental associé et les facteurs précipitants retrouvés. Idéalement, des épisodes rapportés directement par les proches ou mieux, filmés complèteront l'interrogatoire.

LES PARASOMNIES DU SOMMEIL LENT PROFOND

Les parasomnies du sommeil lent profond incluent le somnambulisme, les terreurs nocturnes ainsi que les éveils confusionnels². Ces parasomnies relèvent d'éveils incomplets ou dissociés à partir du sommeil lent profond.

On considère que 25% des enfants ont déjà présenté au moins un épisode de parasomnie du SLP. Cependant, les formes occasionnelles à fréquentes concernent environ 15% des enfants. La prévalence des terreurs nocturnes est maximale vers l'âge de 4 ans alors que celle du somnambulisme l'est vers l'âge de 7 ans. La fréquence des épisodes régresse habituellement durant l'adolescence, avec une prévalence estimée chez l'adulte comprise entre 1 et 2% pour les formes fréquentes.

Du fait de la prépondérance du SLP en début de nuit, les épisodes de parasomnie surviennent principalement au cours des premières heures de sommeil. La durée des épisodes est variable, de quelques secondes à plusieurs minutes. L'amnésie au décours

des épisodes est très fréquente. Il existe une mauvaise perception de l'environnement ainsi qu'une maladresse participant à un risque accru d'accidents et de blessures, avec de façon étonnante une absence de perception de la douleur au cours des épisodes dans 80% des cas ³.

Trois entités cliniques (somnambulisme, terreurs nocturnes et éveils confusionnels) sont distinguées. Il n'est cependant pas rare d'observer chez un même sujet des présentations cliniques différentes d'un accès à l'autre ainsi que des épisodes dits mixtes (somnambulisme-terreur par exemple). Dans *le somnambulisme*, les manifestations motrices sont au premier plan. Les comportements sont en général simples, le sujet s'assoit ou se lève et marche dans sa chambre. Les yeux sont ouverts, les gestes sont lents, souvent maladroits, relevant parfois d'automatismes. Quelquefois, le sujet peut être amené à exécuter des fonctions plus complexes, comme ouvrir et fermer des portes, s'habiller, voire sortir de son domicile. *Les terreurs nocturnes* sont généralement initiées par un grand cri. Elles sont caractérisées par l'importance des manifestations comportementales et neurovégétatives de peur (tachycardie, hypersudation, polypnée, mydriase). Les épisodes sont le plus souvent courts et de début brutal. Enfin, *les éveils confusionnels* se distinguent par la faible composante motrice et neurovégétative au cours de l'épisode. Les accès sont volontiers longs, jusqu'à plusieurs dizaines de minutes. Le sujet est désorienté, il existe un ralentissement psychomoteur, des difficultés d'élocution et de compréhension. Des comportements instinctuels, sexuels (sexsomnia) ou alimentaires (trouble du comportement alimentaire lié au sommeil) peuvent aussi survenir. Enfin, l'éveil confusionnel peut être observé au décours de la sieste notamment chez l'enfant et au réveil définitif de fin de nuit où il est appelé également « ivresse de sommeil ».

Si le diagnostic positif est essentiellement clinique, le recours à une vidéo-polysomnographie (vPSG) reste justifié devant :

- Un tableau clinique présentant des caractéristiques atypiques imposant d'éliminer un diagnostic différentiel (épilepsie, TCSP, épisodes dissociatifs nocturnes)
- La présence associée de symptômes évocateurs d'autres troubles du sommeil ou de somnolence diurne excessive imposant de rechercher des diagnostics associés (syndrome d'apnées du sommeil, insomnie, hypersomnia centrale).

La vPSG permet en premier lieu d'enregistrer un ou plusieurs épisodes parasomniaques. Les accès observés sont cependant plus rares, moins élaborés que la description clinique habituellement rapportée par le patient ou son entourage. Une analyse attentive de la structure du sommeil permet de retrouver des éléments caractéristiques, comme la fragmentation excessive du SLP par des éveils dits « dissociés ». Ces éveils consistent en un comportement moteur, associé sur le plan électro-encéphalographique à une persistance de l'activité à ondes lentes propre au SLP. Cette activité est le plus souvent très ample et hypersynchrone en début d'accès (hypersynchronies d'éveil) suivie d'une activité mixte de veille et de sommeil lent.

Les parasomnies du SLP sont parfois associées à une altération de la qualité de vie. Les épisodes sont associés à un risque accidentel, pour le sujet lui-même ou son partenaire, et occasionnent souvent une gêne sociale significative. Le retentissement diurne des parasomnies est important, marqué par des problèmes de somnolence diurne excessive, de fatigue, de plaintes attentionnelles et de phénomènes douloureux chroniques, en particulier la migraine ³⁻⁵.

La prédisposition aux parasomnies du SLP est sous-tendue par des facteurs de trois ordres ⁶ :

- Une *vulnérabilité génétique*, marquée par une forte composante héréditaire.
- Des *facteurs favorisants*, qui augmentent le risque de survenue des crises. Ce sont principalement les facteurs qui augmentent la quantité de sommeil lent profond, avec au premier plan la privation de sommeil. Les facteurs qui peuvent fragmenter le sommeil (stress, émotions fortes, fièvre, activité physique de fin de journée) et les facteurs qui augmentent la confusion au réveil, comme l'alcool ou les hypnotiques à demi-vie courte contribuent également à augmenter la fréquence des épisodes.
- Des *facteurs précipitants*, qui sont à l'origine du déclenchement des épisodes. On peut citer le bruit, le contact physique ou des efforts respiratoires.

Les parasomnies occasionnant un retentissement significatif justifient une prise en charge spécifique. Celle-ci repose sur l'éviction des facteurs favorisants et précipitants, en instaurant en particulier une hygiène de sommeil adéquate. Une sécurisation de l'environnement de sommeil permet de limiter le risque accidentel. Les formes sévères peuvent justifier d'un traitement pharmacologique (Clonazépam – RIVOTRIL®) à très faible posologie, bien que celui-ci n'ait fait l'objet d'étude contrôlée dans cette indication.

LE TROUBLE DU COMPORTEMENT EN SOMMEIL PARADOXAL

Le TCSP se définit par l'apparition de manifestations motrices en sommeil paradoxal en lien avec la disparition intermittente de l'atonie musculaire normalement présente lors de ce stade de sommeil ⁷. Ce trouble concerne principalement le sujet de plus de 50 ans, avec une nette prédominance masculine sans composante familiale franche. Sa prévalence chez le sujet âgé est estimée à 0,4%.

Le TCSP est caractérisé par la survenue de comportements moteurs, parfois violents qui correspondent généralement à la mise en acte de l'activité onirique du sujet. Une grande variété de comportements peut être observée, depuis de simples secousses musculaires, des paroles ou des cris, des mouvements brusques jusqu'à des comportements plus complexes impliquant exceptionnellement des déambulations. Ces comportements sont souvent sources de blessures du sujet lui-même en cas de chute par exemple ou bien du conjoint en cas de comportements agressifs. Un contenu mental peut être remémoré, il apparaît souvent en lien avec les actes ou les paroles observées. Une modification de l'activité onirique est souvent rapportée au moment de l'apparition du TCSP, avec des rêves décrits comme plus intenses, de tonalité plus agressive, des rêves de combats ou de défense sont fréquemment observés. Les épisodes de TCSP surviennent majoritairement dans la 2^{ème} partie du sommeil, du fait de la prépondérance du sommeil paradoxal en fin de nuit.

Le diagnostic de TCSP peut être confirmé par la vPSG. Les épisodes parasomniaques typiques ne sont pas toujours observés lors des enregistrements, mais l'analyse de la vidéo peut montrer des mouvements, brusques et saccadiques des membres. L'analyse fine de la microstructure du sommeil paradoxal révèle une augmentation de l'activité musculaire tonique et phasique spécifiquement en sommeil paradoxal. Des critères polysomnographiques quantitatifs permettent ainsi de valider le diagnostic en l'absence de comportement moteur évident sur l'enregistrement. La vPSG permet aussi de mettre en évidence une mauvaise continuité du sommeil et de dépister des troubles du sommeil associés comme les mouvements périodiques des membres ou le syndrome d'apnées du sommeil, fréquents dans cette tranche d'âge.

Le TCSP est fortement associé aux synucléinopathies telles la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy ou l'atrophie multi-systématisée ainsi qu'à la narcolepsie. Des formes secondaires iatrogènes sont décrites en particulier lors de la prise d'antidépresseurs, quelle qu'en soit la classe. Des formes de TCSP dites idiopathiques existent, bien qu'environ 33% de celles-ci évoluent en 4 ans, et jusqu'à 80-90% en 14 ans vers une pathologie neurodégénérative⁸. De ce fait, le TCSP constitue souvent un signe prodromique des synucléinopathies.

Une prise en charge spécifique doit être proposée aux sujets dont le TCSP occasionne un retentissement important. Une adaptation thérapeutique doit être envisagée pour les formes suspectées iatrogènes. Pour toutes les autres situations, le traitement du TCSP est symptomatique, que celui-ci soit idiopathique ou secondaire à une pathologie neurologique. La mélatonine est le traitement de première intention, du fait d'un bon rapport bénéfices/risques. Dans les formes plus sévères, et en l'absence de syndrome d'apnées du sommeil non traité, le clonazépam se révèle également efficace.

EPILEPSIE FRONTALE NOCTURNE

Le principal diagnostic différentiel des parasomnies est l'épilepsie frontale nocturne (EFN)⁹. Son expression clinique peut en être très proche, aussi elle a longtemps été considérée comme une parasomnie avant que son origine comitiale soit démontrée.

Il s'agit d'un syndrome d'étiologie multiple, dont des formes d'origine génétique (souvent de type autosomique dominant), lésionnelle, mais aussi idiopathique sont décrites. L'EFN est souvent considérée comme un syndrome épileptique bénin du fait d'une bonne réponse au traitement pharmacologique ; cependant, il existe des formes sévères et pharmaco-résistantes, parfois associées à un retard mental.

Les crises débutent généralement avant l'âge de 20 ans, avec un pic d'incidence pendant l'enfance, bien que des débuts tardifs à l'âge adulte soient possibles.

Les crises sont quasi-exclusivement nocturnes, fréquentes, multiples au cours d'une même nuit et de brève durée (de quelques secondes à quelques minutes).

Il s'agit de manifestations motrices de complexité et de durée croissantes au cours de la nuit, variables d'une nuit et l'autre, incluant :

- Des mouvements stéréotypés de courte durée (quelques secondes) des membres, du tronc et/ou de la tête.
- Des éveils paroxystiques caractérisés par des éveils brutaux (5-10 secondes), parfois associés à des activités stéréotypées, des vocalisations, des expressions de frayeur ou d'étonnement.
- Les manifestations majeures, souvent plus longues (20-30 secondes), sont caractérisées par des postures dystoniques ou toniques et asymétriques, des mouvements complexes, comme le balancement du bassin, un pédalage et des mouvements choréo-athétosiques et balliques des membres. Les crises les plus longues de quelques minutes peuvent s'accompagner de véritables déambulations épileptiques, souvent associées à une expression effrayée et apeurée.

Le diagnostic de l'EFN n'est pas simple. L'enregistrement des épisodes nocturnes en vPSG permet d'affiner le diagnostic. Cependant, dans un grand pourcentage de cas, les anomalies épileptiques ne sont pas détectées par l'EEG de surface, en particulier en cas de crises d'origine corticale frontale profonde (fronto-mésiale). Un enregistrement intracérébral pourra alors s'avérer nécessaire pour affirmer ce diagnostic et ce notamment dans les formes pharmaco-résistantes.

Un tiers des sujets souffrant d'EFN présentent des antécédents familiaux d'épilepsie, cependant les antécédents familiaux de parasomnies du SLP sont tout aussi fréquents, rendant complexe le diagnostic différentiel.

TROUBLE DISSOCIATIF LIÉ AU SOMMEIL

Chez des sujets présentant une agitation nocturne récurrente, le trouble dissociatif lié au sommeil est un diagnostic d'élimination. Ce trouble se manifeste par des épisodes souvent longs jusqu'à plusieurs heures, pouvant survenir quelques minutes seulement après l'endormissement. Les comportements observés sont volontiers violents. Un traumatisme psychique est souvent retrouvé dans l'histoire du patient. De façon non systématique, une psychopathologie telle un trouble anxieux, un trouble de la personnalité ou un état de stress post-traumatique est associée. L'enregistrement vPSG ne révèle aucune anomalie, et permet d'éliminer une épilepsie ou une parasomnie. De façon exceptionnelle, les épisodes sont enregistrés et s'accompagnent d'une activité électro-encéphalographique correspondant à de la veille. Le trouble dissociatif lié au sommeil relève d'une prise en charge psychiatrique spécialisée.

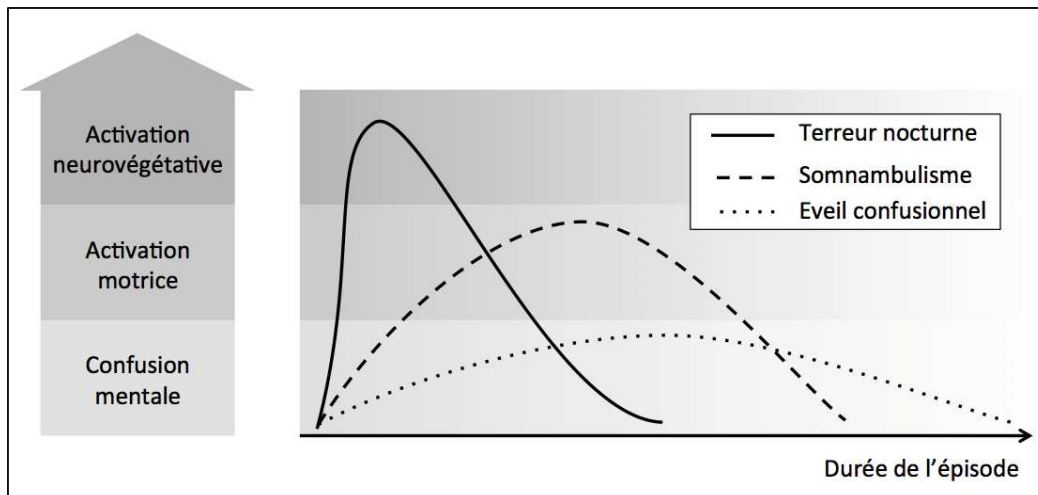
CONCLUSION

L'agitation au cours du sommeil est une plainte fréquente dont l'origine reste certainement sous-diagnostiquée. Elle relève principalement de parasomnies, qui sont des troubles du sommeil fréquents, et pour la plupart accessibles à une prise en charge spécifique. Une démarche diagnostique simple permet d'orienter le patient vers un centre spécialisé du sommeil pour établir le diagnostic et sa prise en charge.

Références

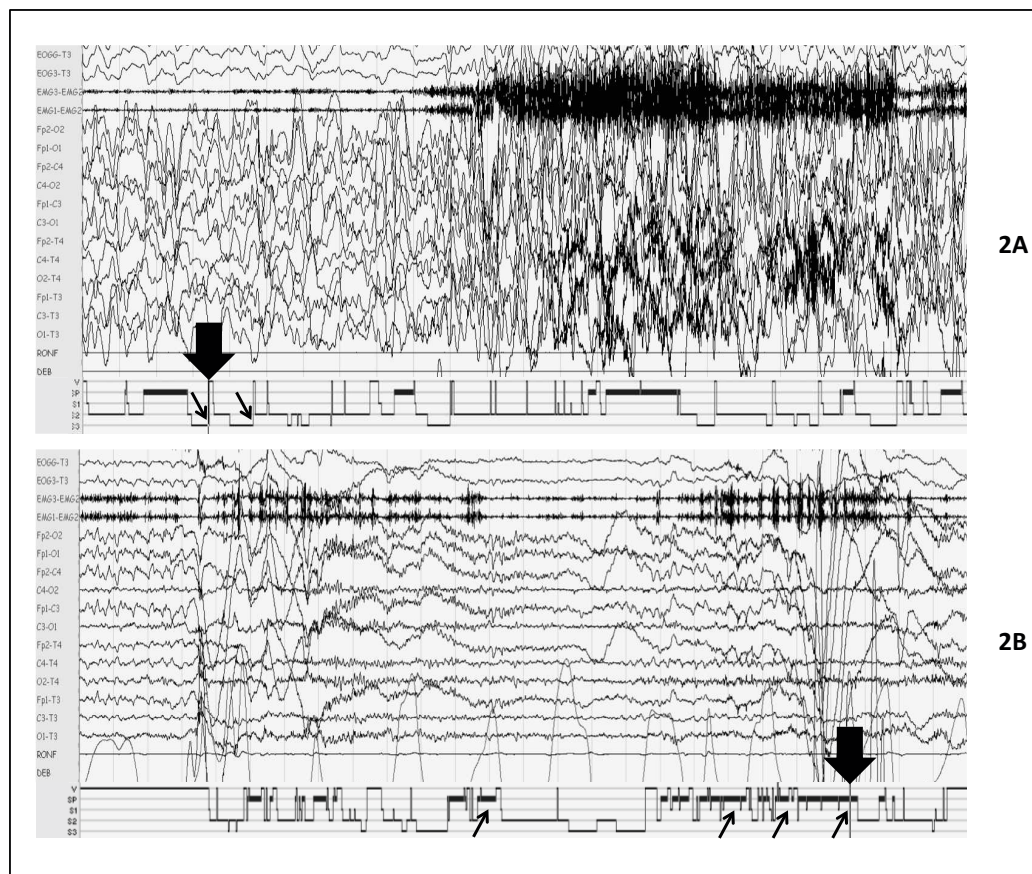
- 1 Ohayon MM, Schenck CH. Violent behavior during sleep: Prevalence, comorbidity and consequences. *Sleep Med* 2010; **11**: 941–6.
- 2 Zadra A, Desautels A, Petit D, Montplaisir J. Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *Lancet Neurol* 2013; **12**: 285–94.
- 3 Lopez R, Jaussent I, Dauvilliers Y. Pain in Sleepwalking: A Clinical Enigma. *SLEEP* 2015; **38**: 1693–8.
- 4 Lopez R, Jaussent I, Scholz S, Bayard S, Montplaisir J, Dauvilliers Y. Functional impairment in adult sleepwalkers: a case-control study. *SLEEP* 2013; **36**: 345–51.
- 5 Lopez R, Jaussent I, Dauvilliers Y. Objective daytime sleepiness in patients with somnambulism or sleep terrors. *Neurology* 2014; **83**: 2070–6.
- 6 Pressman MR. Factors that predispose, prime and precipitate NREM parasomnias in adults: Clinical and forensic implications. *Sleep Med Rev* 2007; **11**: 5–30.
- 7 Arnulf I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord* 2012; **27**: 677–89.
- 8 Postuma RB, Iranzo A, Hogl B, *et al*. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Ann Neurol* 2015; **77**: 830–9.
- 9 Nobili L, Proserpio P, Combi R, *et al*. Nocturnal frontal lobe epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; **14**: 1–11.

Figure 1 : Modélisation de la dynamique des parasomnies du sommeil lent profond



Les épisodes d'éveils confusionnels sont longs, avec une faible activation motrice ou neurovégétative. Les épisodes de somnambulisme sont de durée intermédiaire, caractérisés par une confusion mentale associée à des comportements moteurs. Les terreurs nocturnes ont un début brutal, et sont caractérisées d'emblée par une forte activation neurovégétative.

Figure 2 : Caractéristiques polysomnographiques des parasomnies du sommeil lent profond et du trouble du comportement en sommeil paradoxal



2A : Episode de parasomnie du sommeil lent profond enregistré en vidéo-polysomnographie. On observe une persistance de l'activité électro-encéphalographique du sommeil lent profond concomitante à la survenue d'un comportement moteur caractérisé par l'augmentation brutale du tonus musculaire (hypersynchronies d'éveil). Sur l'hypnogramme, on visualise deux épisodes de parasomnies du SLP en début de nuit chez ce sujet, ainsi que de nombreux éveils à partir du SLP.

2B : Episode de trouble du comportement en sommeil paradoxal enregistré en vidéo-polysomnographie. On observe une perte de l'atonie musculaire normale du sommeil paradoxal. Quatre épisodes de TCSP sont survenus chez ce sujet dans la 2^{ème} moitié de la nuit.

RESUMÉ

Les parasomnies forment un ensemble de troubles du sommeil caractérisés par la survenue de comportements ou de phénomènes psychiques indésirables au cours du sommeil. Les parasomnies du sommeil lent profond (SLP) regroupent le somnambulisme, les terreurs nocturnes et les éveils confusionnels et surviennent au décours d'éveils brutaux en SLP. Elles s'associent souvent chez un même individu et pourraient représenter des variantes cliniques d'une même pathologie. Longtemps considérées comme des troubles bénins du sommeil, les données actuelles soulignent les conséquences des parasomnies, avec des mises en danger et un retentissement fonctionnel diurne. Nos trois premiers travaux ont permis une meilleure caractérisation du phénotype et des conséquences des parasomnies, en particulier sur le plan de la somnolence et des phénomènes douloureux chroniques. Près de la moitié des adultes parasomniaques rapportaient une plainte de somnolence diurne excessive associée à une propension marquée au sommeil sur les premières heures de la journée. Nous retrouvons une fréquence élevée de douleurs chroniques, de céphalées et de migraine. Par ailleurs nous avons décrit un phénomène fréquent d'hypo/alalgésie au cours des accès parasomniaques. Le diagnostic des parasomnies du SLP repose uniquement sur des éléments cliniques, sans critères polysomnographiques objectifs. Si des travaux récents suggèrent que les parasomnies sont associées à des altérations discrètes de la microstructure du SLP, les performances diagnostiques de ces paramètres n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques. Nous avons développé une nouvelle méthode d'analyse polysomnographique qui offre de bonnes performances de classification chez des adultes parasomniaques et des sujets témoins. Malgré cinq décennies d'études cliniques et expérimentales, la physiopathologie de ces parasomnies reste mal connue. Un modèle permet de conceptualiser les mécanismes de la maladie. Chez un patient prédisposé génétiquement, certaines conditions responsables d'une instabilité du SLP favorisent la survenue d'un éveil dissocié précipité par un stimulus éveillant. Nos travaux en cours et futurs porteront sur l'étude de ces mécanismes au moyen de techniques innovantes de génétique, d'électrophysiologie et d'imagerie fonctionnelle.

ABSTRACT

Parasomnias are sleep disorders characterized by undesirable behavioral or experiential phenomena occurring during sleep. Disorders such as sleepwalking (somnambulism), sleep terrors and confusional arousal are classified under the term "Non Rapid Eye Movement (NREM) Sleep-related parasomnias" as they frequently occur during sudden arousals from slow wave sleep. They often coexist within the same individual and are considered as different phenotypes for a similar underlying pathophysiology. The widespread belief that NREM parasomnias are benign disorders is actually challenged as they can result in various adverse consequences such as violent and injurious behaviors and daytime functional impairment. Our first three studies investigated the clinical phenotype and the consequences of NREM parasomnias, especially subjective and objective daytime sleepiness and chronic pain. We found that almost an half of sleepwalkers had complaint of sleepiness with an increased objective sleep propensity in the morning. We also reported a high frequency of chronic pain, headaches and migraine in patients and described a frequent analgesia phenomenon during injurious parasomniac episodes. The diagnosis of NREM parasomnias is usually made from clinical history, without polysomnographic-based diagnostic criteria. If recent works suggested that NREM parasomnia were associated with subtle changes on the NREM microstructure, the diagnostic performances of these parameters have been poorly studied with appropriate design. We developed a new polysomnographic scoring method that offers a good classification rate of NREM parasomnia patients and controls. Despite almost five decades of clinical and laboratory investigations, the pathophysiology of NREM parasomnias remains poorly understood. One model is currently used to conceptualize the mechanisms of the disease. A *predisposed* patient is *primed* by conditions that impair slow wave sleep stability resulting in dissociated arousal *precipitated* by arousing stimuli. Our further works will investigate the pathophysiology of NREM parasomnia using innovative genetic, electrophysiological and functional imagery approaches.