

Université de Montréal

**Phase d'Activation Transitoire et analyse spectrale en
sommeil : utilisation pour la quantification des
mécanismes d'éveil chez l'enfant Tourette**

par

Manon Robert

Département de Sciences Biomédicales

Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en sciences biomédicales
option recherche clinique

août 2006

© Manon Robert, 2006



w
4
U58
2007
v.027

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Phase d'Activation Transitoire et analyse spectrale en sommeil : utilisation pour la
quantification des mécanismes d'éveil chez l'enfant Tourette

présenté par :

Manon Robert

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Roger Godbout, président-rapporteur

Paul Lespérance, directeur de recherche

Gilles Lavigne, membre du jury

Résumé

Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est un désordre neurodéveloppemental. Ce syndrome se manifeste par des tics et des troubles de comportement qui sont souvent des facteurs de co-morbidité (dépression, trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA), trouble obsessionnel-compulsif) et de trouble de sommeil. L'altération de la macrostructure dans le syndrome de Gilles de la Tourette est peut-être associée à plusieurs facteurs comme une altération des processus homéostatiques du sommeil, une fragmentation du sommeil ou un trouble dans la régulation des processus d'éveil. Nous avons testé l'hypothèse que l'instabilité du sommeil affecte des enfants SGT en examinant la microstructure de 9 enfants SGT et 9 enfants appariés pour leur âge. Les enfants SGT ont démontré une augmentation du taux de PAT et du temps passé en PAT, une mesure de l'instabilité du sommeil. De plus, les enfants SGT montrent une plus faible puissance totale de la fréquence sigma et une diminution du sigma lent dans le troisième cycle de nuit. Ces données supportent l'hypothèse que les enfants SGT ont une augmentation de l'instabilité du sommeil.

Mots-clés : syndrome de Gilles de la Tourette, PAT, analyse spectrale, sommeil

Abstract

Tourette Syndrome (TS) is a neurodevelopmental disorder in which tics are often accompanied by behavioral co-morbidities and sleep problems. Alterations in sleep macrostructure in TS may be linked to a number of factors including altered sleep homeostatic processes, sleep fragmentation, or a dysfunction of arousal regulation. We tested the hypothesis that arousal instability was affected during sleep in TS by examining sleep microstructure in 9 TS children and 9 age-matched controls. TS children showed an increase in cyclic alternating pattern (CAP) rate and time measures of arousal instability. TS children also showed less total sigma power and a decrease in the slow sigma frequencies in the third cycle of the night. The data support the hypothesis of increased arousal instability in TS.

Keywords : Tourette syndrome, CAP, non-REM sleep, activation, polysomnography, cortico-striatal systems.

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
Liste des tableaux	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des sigles.....	ix
Remerciements	xii
1. Introduction	1
2. Contexte théorique.....	7
2. 1 Phénoménologie.....	7
2. 1. 1. Désordre neuropsychiatrique	8
2. 1. 2 Pathogenèse du syndrome.....	9
2. 2 Neurophysiologie du Tourette.....	10
2.2.1 Fonctionnement normal des circuits cortico-striato-thalamo-corticaux.....	10
2.2.2 Hypothèse de dysfonctionnement de ces boucles dans le syndrome de Gilles de la Tourette	12
2. 3 Neurophysiologie des mécanismes Éveil- Sommeil.....	13
2.3.1 Quantification des mécanismes d'éveils au cours du sommeil.....	13
2.3.2 Les mécanismes du sommeil normal.....	15
2.3.3 La neurophysiologie éveil-sommeil normal	16
2.3.4 La constitution des événements phasiques du sommeil	17
2.3.5 La neurophysiologie des complexes K.....	18
2.3.6 La neurophysiologie des fuseaux de sommeil.	18
2.3.5 La neurophysiologie des phases d'activation transitoire.....	19
2.4 Hypothèse de recherche	20
3. Méthodologie.....	22
3.1 Participants	23
3.2 Instruments de mesure.....	26

3.2.1 Données cliniques, développementales et psychopathologiques.....	26
3.2.2 Mesures polysomnographiques.....	26
3.2.3 Analyses de la macrostructure.....	27
3.2.4 Analyses spectrales de l'EEG.....	27
3.2.5 Analyses du PAT.....	28
3.2.6 Mesures statistiques.....	29
3.3 Déroulement de l'étude.....	30
4. Résultats.....	32
4.1 Données psychopathologiques.....	32
4.1.1 Mesures des facteurs cliniques.....	32
4.1.2 Mesures polysomnographiques.....	33
4.1.3 Mesures des phases d'activation transitoire (PAT).....	35
4.1.4 Mesures de l'analyse fréquentielle du sommeil (FFT).....	38
5. Discussion.....	42
5.1 Macrostructure.....	42
5.2 Microstructure.....	44
5.2.1 Analyse spectrale.....	44
5.2.2 Phase transitoire d'activation.....	45
6. Conclusion.....	47
Bibliographie.....	49
Appendice A.....	I
Appendice B.....	VIII

Liste des tableaux

Tableau I. Caractéristiques cliniques des sujets atteints du SGT	25
Tableau II. Mesures cliniques des sujets et leurs contrôles	34
Tableau III. Mesures polysomnographiques de sujets avec SGT et les sujets contrôles effectuées sur la seconde nuit	35
Tableau IV. Mesures de PAT chez des enfants SGT et leurs contrôles pour la nuit entière	36
Tableau V. Mesures de PAT dans les quatre premiers cycles de sommeil	38

Liste des figures

- 4.1.4.1 Représentant les valeurs absolues ($\mu\text{v}^2/\text{Hz}$) de composantes lentes de l'EEG de sommeil. 39
- 4.1.4.2 Représentant les valeurs absolues ($\mu\text{v}^2/\text{Hz}$) de composantes rapides de l'EEG de sommeil. 40
- 4.1.4.3 Représentant plus fine des valeurs absolues ($\mu\text{v}^2/\text{Hz}$) de composantes rapides de l'EEG de sommeil. 41

Liste des sigles

BECK	Inventaire d'anxiété de Beck
CAP	Cyclic Alternating Pattern
DA	Dopamine
ECG	Électro-cardiogramme
EEG	Électro-encéphalogramme
EMG	Électro-myogramme
EOG	Électro-oculogramme
GABA	Gamma-Amino-Butyric Acid
GH	Growth Hormone
GPe	Globus Pallidus pars externa
GPi	Globus Pallidus pars interna
IDE	Index de dépression pour enfants
NE	Nor-épinéphrine
NGC	Noyaux Gris Centraux
NREM	Non Rapid Eye Movement
NS	Substance noire
NST	Noyau sous-talamique
PAT	Phase d'activation transitoire
PSG	Polysomnographie
QPTS	Questionnaire pédiatrique de troubles du sommeil
RE	Neurone réticulaire du thalamus
REM	Rapid Eye Movement
SGT	Syndrome de Gilles de la Tourette
SNC	Système nerveux central
THADA	Trouble d'hyper-activité et déficit de l'attention
TOC	Trouble obsessionnel compulsif

5-HT	Sérotonine
VCN	Variation de contingente négative
YBOCS	Index des symptômes obsessionnels et compulsifs de Yale-Brown

À LA MÉMOIRE DE MON TENDRE PÈRE GEORGES

ROBERT 1929-2005 ET DE MA FILLE ARIEL

PERREAULT 2001-2001

*Ma fille qui fut ma source d'inspiration et mon père qui
tout au long de sa vie, m'a démontré que le courage et la
détermination portent toujours fruit.*

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de maîtrise, docteur Paul Lespérance, psychiatre, professeur au Département de psychiatrie et Directeur du Programme d'études post doctorales en psychiatrie de l'Université de Montréal pour son encadrement au cours des différentes étapes de ce mémoire de maîtrise. Je tiens à lui exprimer ma plus grande reconnaissance pour sa confiance et son engagement dans l'élaboration de ce projet de recherche et la production des analyses. L'autonomie qu'il m'a accordée tout au long du mon travail et la grande souplesse qu'il a su me démontrer au niveau de l'organisation du travail m'ont permis d'apprendre et de développer mes compétences pour lesquelles je lui dois ma plus grande gratitude. J'aimerais aussi remercier docteur Émilie Sforza qui m'a chaleureusement accueilli dans son département et qui m'a accordé énormément de son temps. Elle a su m'assister et aider à l'élaboration de la technique du PAT. Elle m'a apporté une grande connaissance de l'analyse du PAT.

Je tiens à exprimer ma gratitude au docteur Monique Desjardins psychiatre. Elle m'a permis d'avoir accès avec la plus grande générosité à sa population d'intérêt. Sans cette implication enthousiaste, il aurait été tout à fait impossible pour moi de recruter des patients. Je tiens également à la remercier pour le modèle de médecin clinicienne-chercheuse, infatigable. Je tiens aussi à remercier tous les enfants qui ont participé à cette étude. Sans eux, rien de cela n'aurait été possible.

J'aimerais aussi remercier Messieurs Martin Plante et Charles Savoie ainsi que Mesdames Stéphanie Gill et Diane Bergeron, techniciens en polysomnographie de l'Hôtel-Dieu de Montréal pour leur disponibilité, l'aide au recrutement des sujets témoin et le support technique. Je remercie également les docteurs Pierre Mayer, Franco Lepore et Maryse Lassonde pour le support moral tout au long de mon périple d'étudiante à la maîtrise.

Je termine ces remerciements en témoignant ma plus grande gratitude et reconnaissance à mon conjoint Denis et à mes trois filles Annie, Édith et Élyse qui ont su m'encourager et me supporter tout au long de ce parcours. Sans ce support moral qui fut parfois discret mais constant ce mémoire n'aurait pu être possible.

1. Introduction

Le syndrome de Gilles de la Tourette est un désordre connu depuis plus de 200 ans mais son étiologie demeure encore inconnue^{1,2}. Les premières manifestations du désordre s'observent à l'enfance et parfois demeurent tout au long de la vie. L'atteinte cérébrale, si elle existe, est sans doute bien subtile au plan anatomique bien que les répercussions fonctionnelles semblent diffuses et complexes. En effet, une étude plus approfondie va permettre d'offrir une lumière sur la localisation d'une dysfonction développementale fine. Il est souvent mentionné que ce type de désordre est accompagné de déficits neurologiques diffus et globaux ce que l'on retrouve souvent dans des syndromes génétiques envahissants. Les patients SGT présentent fréquemment des co-morbidités psychiatriques dites primaires: le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA) et le trouble obsessionnel-compulsif (TOC). De plus, la phénoménologie se manifeste avec différents degrés de sévérité, allant du simple tic moteur ou vocal à de multiples manifestations (i.e. tic moteur complexe, crise de rage, anxiété, trouble obsessionnel-compulsif)⁴. Ainsi les patients SGT porteurs d'une symptomatologie plus marquée sont plus à risque de développer des co-morbidités psychiatriques secondaires, comme la dépression majeure, la phobie sociale et les dépendances aux substances.

L'étude Allen et coll. (1992)³ estimait une prévalence de 20% à 50% de troubles du sommeil chez des sujets atteints du syndrome. L'évaluation du sommeil a été principalement faite par l'analyse de cas cliniques et des études questionnaires. Malgré une littérature importante concernant le sommeil chez les sujets SGT, peu d'études ont objectivé ceci à l'aide de polysomnographies (PSG) en laboratoire. Le recensement dans la littérature des études avec PSG démontre l'existence d'anomalies du sommeil(éveil

paroxystique en sommeil lent profond, tic moteur) parmi des sujets atteints du SGT ce autant chez les enfants que chez l'adulte^{6,8,15,16,20}. Cependant l'étiologie demeure inexplicée, bien des facteurs ont été pointés du doigt comme certains facteurs neurochimiques qui serait diminués (5-HT, DA, NE)⁵ et hormonaux (GH). Certains auteurs évoquent l'hypothèse d'un désordre d'éveil durant le sommeil qui se présenterait sous forme de parasomnie^{6, 7}. Ce désordre pourrait être secondaire à un délai de maturation du SNC. Certains auteurs invoquent une étiologie secondaire à des facteurs associés, comme le THADA, la prise d'une médication psycho-stimulante, un syndrome d'impatience musculaire⁹ ou la persévérance de tics durant le sommeil^{10, 11}. Par ailleurs, l'étude de Jankovic¹¹ (1987) a démontré la persistance de tics moteurs dans tous les stades du sommeil. Cependant la présence de ces tics moteurs est plus marqué en sommeil lent qu'en sommeil lent profond (sommeil delta) et au sommeil paradoxal. L'étude de Fish et coll.⁷ (1991) a démontré que ces mouvements n'amènent pas toujours un éveil mais ils sont souvent précédés d'un micro-éveil. C'est la première étude qui a fait l'analyse d'époque transitionnelle (2 secondes). Ces avancées ont suggéré une altération fonctionnelle des noyaux gris centraux (NGC) et des structures adjacentes comme le thalamus, le système limbique et les lobes frontaux. Il est aussi suggéré dans la littérature que la voie noradrénergique, en partie responsable de l'état d'alerte, est possiblement perturbée. Cette dysfonction pourrait contribuer à des troubles du sommeil tel que le somnambulisme, les terreurs nocturnes, les troubles de l'endormissement, les réveils précoces, etc. Ainsi, une perturbation de cette voie pourrait aussi être à l'origine de l'état d'hyperexcitabilité que

l'on rencontre chez les personnes présentant le syndrome de Gilles de la Tourette. Enfin, l'étude de De Gennaro et coll(2003)⁷¹ mentionne qu'une altération des fuseaux de sommeil pourrait indiquer la sévérité d'un problème de développement et un problème de maturation qui se serait relié à une agression périnatale du SNC.

Il a été proposé^{13, 14} qu'une perturbation constante du sommeil a pour conséquence d'augmenter le risque de développer de l'hyperactivité et/ou un déficit de l'attention. Des études ont démontré la persistance de tics durant le sommeil^{10, 15}. La présence de tics durant le sommeil pourrait influencer la qualité et la quantité de sommeil. Nous serions donc enclins à penser que la présence de ces manifestations motrices et les troubles de comportements diurnes des enfants atteints du SGT pourrait influencer la qualité du sommeil. Ainsi nous pourrions formuler ce premier postula : que ces manifestations motrices occasionnent des éveils qui ne sont pas conscient mais qui perturbent l'architecture du sommeil, ou cette autre postula : qu'une atteinte primaire des mécanismes de régulation du sommeil et des états d'éveils favorise une activation motrice et une réactivité environnementale favorisant l'apparition de phénomènes moteurs dans le sommeil, y compris des tics.

Comme ces derniers paragraphes l'indiquent, l'étiologie des troubles du sommeil chez les patients atteints du SGT est toujours un sujet de discussion. Dans les études recensées, la majorité des paramètres observés proviennent de la macro-structure comme la quantité de

sommeil lent et de sommeil paradoxal. Cependant les résultats de ces études sont contradictoires et il existe une grande hétérogénéité d'échantillonnage (diagnostic, sévérité, co-morbidité, état pharmacologique) ce qui rend la comparaison difficile. Au cours de la maturation normale d'un enfant de la naissance jusqu'à l'adolescence, le sommeil évolue considérablement. Cette évolution est observée autant dans les cycles ultradiens, circadiens, les caractéristiques de l'électroencéphalogramme (EEG), les rythmes respiratoires, la température corporelle que sur les sécrétions hormonales. On peut certainement s'interroger sur la validité d'études avec des cohortes très hétérogènes pour l'âge. Un autre aspect que l'on doit aussi prendre en considération est le caractère fluctuant du syndrome de SGT en fonction de la maturation normale du SNC avec de l'âge. Peu d'études parlent des micro-éveils observés dans le sommeil chez les SGT, ceux qui le mentionnent font état de quelques désordres sans plus^{6,16,17}. Il est connu que les micro-éveils dans le sommeil sont un phénomène perturbateur pour la consolidation du sommeil¹⁸. Si la qualité du sommeil contribuait à la comorbidité, directement ou indirectement (i.e. insomnie et parasomnie par rapport à l'hyperactivité secondaire au mauvais sommeil) ceci donnerait une base pour justifier l'investigation des troubles du sommeil et un traitement mieux ajuster en ciblant sommeil plus énergiquement. Aussi, le sommeil et ses mécanismes de régulation ouvrent une voie d'investigation comme endophénotype d'atteinte fine et spécifique du SNC dans une maladie aux manifestations complexes.

Les développements technologiques récents ont permis une nouvelle voie d'analyse des phénomènes d'éveil durant le sommeil. C'est vers le début des années 70 que Muzet et coll. (1973) a observé qu'il existait des activations transitoires spontanées dans le sommeil. Par la suite, il y a eu des développements technologies qui ont permis d'appliquer une technique d'analyse des phases transitoires. L'équipe italienne de Terzano (2001) ont établi une méthode d'analyse de ces phases transitoires d'activation. Nous avons donc choisi d'utiliser cette méthode d'analyse du phase transitoire d'activation (PAT) ou "cyclic alternating pattern" (CAP). Cette méthode permet d'évaluer l'instabilité du sommeil sur le plan de la microstructure. Nous aimerions appliquer ce développement, étant donné que la méthode standard de Rechtschaffen et Kales (1968) comporte certaines imprécisions fondamentales dans l'analyse de sommeil. Cette méthode d'analyse des événements d'activation transitoire permet une analyse plus fine des micros éveils. Lors de l'analyse, on distingue les périodes de PAT et de non-PAT. Le PAT et le non-PAT constituent des éléments des cycles ultradiens qui caractérisent les phénomènes phasiques du sommeil lent. Il est connu que les micros éveils sont accompagnées d'une augmentation de l'activité sympathique musculaire, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle⁸⁴. Ces manifestations sont souvent associé aux micro-éveils dites corticales.

Nous présumons qu'une étude détaillée, avec un groupe de sujets dans la même fenêtre de maturation des structures sous-corticales, nous permettra d'objectiver les troubles du sommeil du SGT.

Notre hypothèse principale est que le sommeil des enfants SGT est plus instable que des enfants sains. Ainsi nous nous attendons à trouver des différences significatives sur la quantité de micro-éveils et la quantité de PAT entre les deux groupes. Nous nous attendons aussi à trouver des différences significatives dans le spectre des fréquences rapides de l'EEG (alpha, bêta, sigma). Nous avons donc écrit un devis de recherche nous permettant de comparer des enfants atteints du SGT sans comorbidité significative et sans médication avec des enfants du même âge et sexe, sans trouble de sommeil et en bonne santé.

2. Contexte théorique

De nombreux articles ont fait état du syndrome de Gilles de la Tourette tant sur la phénoménologie que la neurophysiologie du sommeil. Il est fort intéressant de voir comment ce syndrome peut influencer nos connaissances sur l'architecture des rythmes éveil-sommeil. Dans un premier temps, nous allons donner une brève description de la phénoménologie et études génétiques des populations à risque. Dans un deuxième temps, nous allons faire état des avancés et des découvertes neurophysiologiques tant au niveau des structures que des neurotransmetteurs. Dans un troisième temps, nous allons voir la neurophysiologie du sommeil tant sur le plan de la macrostructure que de la microstructure. Enfin, nous allons faire une synthèse de toutes ces parties pour permet de mieux exposer notre hypothèse de recherche.

2.1 Phénoménologie

Malgré que ce syndrome soit connu depuis presque 200 ans, il n'existe toujours pas d'instrument diagnostique pour ce syndrome. Cependant, les manifestations et l'évolution du syndrome sont cliniquement reconnaissables chez tous les patients. L'âge moyen de diagnostic de la maladie est vers l'âge de 7 ans mais les premières manifestations peuvent s'observer dès l'âge de trois ans ¹⁹. Les manifestations se présentent avec différents degrés de sévérité, allant du simple tic moteur ou vocal à de multiples manifestations (i.e. tic moteur complexe, crise de rage, anxiété, trouble obsessionnel compulsif). Les tics, dans les cas légers à modérés, sont maximaux en période pré-pubère et disparaissent ou diminuent significativement au début de la vingtaine. Plusieurs études effectuées sur la maladie ont

démontré que les personnes atteintes du syndrome présentaient une dysfonction au niveau de certaines structures cérébrales liées au contrôle volontaire des mouvements²⁰ :

2.1.1. Désordre neuropsychiatrique

Le TOC est une anomalie neuropsychiatrique qui est une comorbidité fréquemment rencontrée dans le SGT. L'étude de Freeman²¹ démontre que 13% à 66% d'une cohorte multicentrique présentait un TOC. Des études ont démontré que la prévalence de symptômes du TOC est augmentée chez les parents de premier degré d'un patient atteint d'un SGT^{22, 23}. Une étude sur des familles atteintes du SGT a démontré que les tics et le TOC représentent une même variante génotypique. Cette étude suggère une localisation neuroanatomique commune soit niveau du noyau caudé^{24,28} ainsi qu'une anomalie similaire au niveau de la voie de neurotransmission.²⁶ Cette anomalie est présente dans les deux conditions et pourrait ainsi expliquer l'association de ces deux phénomènes. Chez les filles, le TOC semble être une variante phénotypale du défaut génétique, présentant une expression alternative du ou des gènes transmis porteurs du SGT²⁷.

Un autre comorbidité fréquemment rencontré dans le SGT est très fréquente, le trouble d'hyperactivité et déficit de l'attention. Malgré qu'il existe une controverse dans la communauté scientifique, plusieurs études font état de la présence THADA avec le SGT. L'étude de Leckman^{29, 30} fait état que 50 à 90 % des enfants en présomption de SGT qui sont vu en clinique présente un THADA.

2.1.2 Pathogenèse du syndrome

Le SGT est connue pour avoir une transmission génétique verticale⁶³. La présence d'un ratio de 3-4 garçons pour 1 fille suggère une transmission liée au chromosome X avec une expressivité variable. Mais il existe encore de la controverse sur cette hypothèse. Il semble que ce syndrome ne se développe pas uniquement sur une base génétique, une étude suggérant que des microtraumatismes ischémiques et hypoxiques périnataux, affectant certains régions du parenchyme cérébral augmentait la probabilité de huit fois de développer des tics⁶⁴.

Certaines études ont démontré que des facteurs environnementaux, particulièrement les infections infantiles pourraient être impliquées dans l'apparition du syndrome. Swedo et coll (1998)⁶⁷ ont émis l'hypothèse d'un mécanisme immunologique croisé entre les anticorps produits durant l'infection et les bactéries streptocoque bêta-hémolytique de groupe A et le striatum. Ce modèle décrit bien l'apparition de la chorée de Sydenham (CS). Les enfants démontrant ce genre de réaction auto-immune sont plus susceptibles de développer des tics, des TOC ou d'autre désordre neuropsychiatrique. Une analyse des résonances magnétique d'enfants ayant eu ce type de réaction auto-immune montrent que la taille du noyau caudé, du putamen et du globus pallidus est nettement augmenté comparé à un groupe d'enfants témoin. Une étude effectuée sur un enfant qui a fait une encéphalite post-infection virale a développé des tics chroniques et un THADA. Chez cet enfant, la lésion était principalement localisée dans les ganglions de la base⁷⁰

Malgré une quantité importante d'études sur l'environnement et la génétique du syndrome, il est encore difficile d'élucider de façon claire l'origine de ce désordre.

2. 2 Neurophysiologie du Tourette

Plusieurs recherches mentionnent une implication des noyaux gris centraux. Afin de bien comprendre ces mécanismes, nous allons regarder les circuits cortico-striato-thalamo-corticaux. Nous allons porter une attention plus particulière aux interactions possibles avec les mécanismes du sommeil.

2.2.1 Fonctionnement normal des circuits cortico-striato-thalamo-corticaux

D'abord, regardons le fonctionnement normal de ces boucles. Les noyaux gris centraux (NGC) forment une collectivité de centres inter-reliés à des structures télencéphaliques, mésencéphalique et diencéphaliques. Ces centres sont composés du striatum (noyau caudé, putamen), le noyau sous-thalamique (NST), le globus pallidus et la substance noire (NS). Un système ventral sous-cortical est aussi impliqué dans les échanges cortico-sous-corticaux. Ce système ventral comprend le noyau accumbens, le pallidum ventral et l'aire tegmentaire ventrale.

Le striatum et le noyau sous-thalamique sont des structures qui modulent l'information dirigée vers le globus pallidus et la substance noire. Le thalamus constitue le support de la transmission entre les effecteurs de NGC et les zones corticales effectrices.

Le fonctionnement de la voie striato-thalamique se fait comme suit : les neurones du striatum se divisent en deux populations. Une population qui contient les neurotransmetteurs suivants : le GABA, de la dynorphine et de la substance P. Cette population de neurone contient aussi des récepteurs dopaminergiques de la famille D1 (récepteurs D1 et D5). Ces récepteurs sont couplés à une protéine Gs qui stimule la formation d'adényl cyclase. Ces neurones communiquent avec les noyaux effecteurs du Globus Pallidus pars interna et de la substance noire, ce qui forme la voie directe striato-thalamique. L'autre population contient du GABA, de l'enképhaline et exprime les récepteurs dopaminergiques de la famille D2 c'est-à-dire les récepteurs D2, D3 et D4. Ces deux populations sont couplés à une protéine G inhibitrice ce qui empêche la formation de l'adényl cyclase. Ces neurones entrent en communication avec le segment externe du globus pallidus (GPe) et le noyau sous-thalamique (NST). Ceci forme la voie indirecte striato-thalamique, puisqu'elle transite par le GPe et le SN avant de revenir vers les noyaux du Globus pallidus interne GPi et de la NS. Ces deux voies ont des effets opposés sur les neurones gabaergiques. La voie directe inhibe tandis que la voie indirecte excite, ce qui provoque l'effet inverse au niveau de la voie thalamo-corticale.

Les voies thalamo-corticales sont très importantes dans le contrôle des informations sensorielles car les afférences thalamiques provenant du GPI et de la SN se projettent vers le lobe frontal.

2.2.2 Hypothèse de dysfonctionnement de ces boucles dans le syndrome de Gilles de la Tourette

On a longtemps cru que le syndrome de Gilles-de-la-Tourette était d'origine psychologique. Plusieurs études ces dernières années ont démontré au niveau neurophysiologique l'aspect involontaire des mouvements anormaux. Leckman a décrit les structures neuronales qui participent à la formation des automatismes et possiblement les tics chez les Tourettes ¹⁹, 26,28,29,68.

Plusieurs études électrophysiologiques (polysomnographie, EEG et potentiel évoqué) ont été faites pour démontrer le réseau neuronal impliqué dans le syndrome. Les résultats de l'analyse spectrale de l'EEG sur des paires de jumeaux n'ont montré qu'une augmentation d'activité dans la bande thêta dans les régions fronto-centrales particulièrement dans les cas plus sévères⁷⁴. L'auteur postule que l'origine de ce ralentissement est dû à une interaction avec l'environnement qui aurait créé un attaque au SNC suite à une susceptibilité génétique et que cet attaque sera plus dirigée vers le cortex et le thalamus. Une autre étude sur les potentiels évoqués utilisant les variations de contingente négative (VCN) a démontré que les sujets Tourette avec un THADA ou un TOC avaient une augmentation de la deuxième

composante qui représente l'intégration du processus sensori-moteur d'un mouvement volontaire. Le circuit cortico-striatal et striato-thalamo-cortical semble jouer un rôle important dans la formation de la VCN. La VCN est connue comme une méthode d'analyse de l'attention et l'éveil. La VCN est sensible aux variations dopaminergiques⁵⁸. Ces résultats suggéraient aux auteurs que l'équilibre entre la voie directe et indirecte semblait en faveur d'une désinhibition de la voie thalamo-corticale pouvant influencer les mécanismes d'éveil et d'attention.

2. 3 Neurophysiologie des mécanismes Éveil- Sommeil

2.3.1 Quantification des mécanismes d'éveils au cours du sommeil

L'intérêt pour la quantification des éveils au cours du sommeil peut être expliqué par l'importance des grandes plaintes subjectives d'un mauvais sommeil dans la population. On sait que le sommeil tout comme l'éveil sont fondamentaux pour la survie de l'espèce humaine. L'éveil a une telle importance pour la survie de l'espèce qu'il est fort possible que plusieurs mécanismes, ce soient acquis successivement au cours de l'évolution de l'espèce. Ces mécanismes permettent d'assurer les fonctions complémentaires à la survie qui surviennent au cours de l'éveil: faim, soif, activité sexuelle, apprentissage, mémoire, etc. Le sommeil quant à lui servirait à des rôles importants comme la conservation de l'énergie, les sécrétions hormonales et à une réorganisation de l'information. Il est connu qu'il y a une sécrétion hormonale (hormone de croissance) lors du sommeil lent particulièrement chez

l'enfant et l'adolescent, ce qui suppose qu'il y ait des processus actifs de synthèse protéique qui surviennent et jouent un rôle important au niveau du système nerveux central⁴⁰.

Un désordre de la régulation de l'éveil et du sommeil peut avoir un impact considérable sur le développement de l'être humain. En utilisant une population atteinte d'un syndrome qui manifeste un désordre probable au niveau de la régulation fine de l'éveil et du sommeil et une population témoin nous pourrions mieux en comprendre les mécanismes.

Plusieurs études ont démontré que les adultes atteints du syndrome de Gilles-de-la-Tourette avaient un sommeil perturbé^{41;42;43;44;46}. Cependant il est difficile d'établir si les plaintes subjectives proviennent uniquement d'un désordre des mécanismes d'éveil au cours du sommeil ou d'une autre pathologie associée. La possibilité que ces plaintes subjectives proviennent de la présence de micro-éveils sans éveil est une possibilité. Halász^{65, 66} (1998, 2004) propose une structure hiérarchique des micro-éveils, il énonce qu'il existe des "micro-éveils sans réveil dans le sommeil lent et paradoxal" ce qui forme la *microstructure du sommeil*. Ces événements phasiques se distinguent d'un rythme de fond (la macrostructure) et ils en modifient son amplitude et sa morphologie. Ils apparaissent de façon spontanée ou induite par différents types de stimuli. Ils sont indépendants de toute modalité sensorielle. Ils excitent le cerveau et induisent une interruption brève du sommeil et une transition vers un état d'éveil bref, sans reprise de la conscience du dormeur. Ils occasionnent ainsi une perturbation du sommeil qui aura tendance à s'alléger.

Voilà une raison pour développer un nouvel outil d'analyse de la microstructure du sommeil puisque nous possédons déjà des outils pour la macrostructure du sommeil, c'est-à-dire l'analyse classique des stades de sommeil à l'aide de la polysomnographie. Nos connaissances de la neurophysiologie des éléments composant la microstructure semblent primordiales pour ce faire.

2.3.2 Les mécanismes du sommeil normal

Les mécanismes d'éveil et de sommeil sont fort complexes mais depuis de nombreuses années beaucoup de recherches ont été effectuées pour mieux comprendre ces mécanismes. Ces recherches nous ont permis de découvrir que les cycles éveil-sommeil sont régis par deux processus : un qui promeut le sommeil et l'autre qui promeut l'éveil, ce que l'on appelle les processus homéostatiques. Ces processus sont assujettis à un rythme nyctéméral (le jour et la nuit). Ce rythme nyctéméral est sous l'influence de l'horloge biologique interne. Cette horloge est située dans l'hypothalamus, au niveau des noyaux suprachiasmatiques⁴⁷. Les noyaux suprachiasmatiques reçoivent l'information lumineuse par des voies visuelles spécialisées, les faisceaux rétino-hypothalamiques provenant de la rétine. L'horloge biologique interne, en absence d'un synchroniseur externe (par exemple un séjour prolongé dans un endroit obscur) fonctionne "en libre-cours" avec plus ou moins d'exactitude sur le rythme de 24 h (circardies), d'où le terme de rythme circadien. L'horloge interne (rythme circadien) est couplée avec de nombreuses autres horloges qui

contrôlent la synthèse d'enzymes et d'hormones, la température centrale et le rythme d'éveil et de sommeil ⁴⁸.

2.3.3 La neurophysiologie éveil-sommeil normal

La neurophysiologie du rythme éveil-sommeil dépend d'une interaction de nombreuses régions du cerveau ⁴⁹. Les systèmes impliqués dans l'éveil sont situés au niveau du tronc cérébral dans la formation réticulée, le système d'activation réticulaire ascendant. Ce système d'activation fait voyager l'information via une voie dominante. Cette voie passe par les noyaux péribrachiaux, ces derniers contenant des neurones synthétiseurs d'acétylcholine qui est un neurotransmetteur de l'éveil. Les fibres qui partent des noyaux péribrachiaux utilisent deux voies : une directe (voie dorsale) et l'autre plus complexe (voie ventrale).

Les cellules de la voie dorsale projettent vers un groupe de noyau du thalamus soit les noyaux centraux et les noyaux intralaminaires. Ces cellules de ces noyaux libèrent du glutamate qui est un puissant neurotransmetteur de l'éveil ^{49,50}. Elles font synapse avec des neurones collatéraux des voies sensorielles. À ce niveau, toutes les informations peuvent venir converger vers un seul neurone ou au contraire « diverger » vers plusieurs neurones à la fois. Ce relais pourra modifier le niveau d'excitation du cortex cérébral, via les voies efférentes thalamocorticales, et déclencher la réaction d'éveil qui se caractérise par une accélération de l'activité électrique du cerveau, tandis qu'autres voies vont augmenter le

tonus musculaire. Sur l'EEG, on voit alors apparaître une activité désynchronisée et une augmentation du tonus musculaire.

Les projections de la voie ventrale passent via l'hypothalamus et le diencephale et d'autres neurotransmetteurs sont mis à contribution notamment l'histamine et l'hypocrétine^{49, 50, 51}. Puis il existe d'autres systèmes régulateurs des mécanismes d'éveil et de sommeil. Ces autres systèmes utilisent différents neurotransmetteurs tel que la dopamine, la noradrénaline, et la sérotonine. Tous ces processus peuvent être impliqués dans les événements phasiques du sommeil.

2.3.4 La constitution des événements phasiques du sommeil

Les événements phasiques du sommeil sont des caractéristiques de la microstructure tel qu'observée sur l'électroencéphalogramme(EEG). Ces éléments électrographiques sont les complexes K connu pour être de marqueur indirect de l'éveil, les fuseaux de sommeil reconnus pour être des protecteurs du sommeil et les phases d'activation transitoire (PAT). L'apparition de ces éléments électrographiques sont dépendant d'un stimulus externe ou interne. L'intensité et la signification biologique du stimulus peuvent engendrer l'apparition de micro-éveils. Ainsi, on peut dire que ces événements électrographiques sont des représentants d'une altération de l'architecture du sommeil⁵². Ces micro-éveils sont considérés comme des éléments perturbateurs de la cyclicité du sommeil.

Maintenant regardons les mécanismes physiologiques qui sont à la source de ces événements.

2.3.5 La neurophysiologie des complexes K.

Le complexe K est une forme élémentaire d'éveil. Il est évoqué lorsqu'un stimulus sensoriel est présent dans l'environnement du dormeur⁵³. Le complexe K est formé à partir d'un phénomène de dépolarisation et d'hyperpolarisation des cellules pyramidales du cortex⁵¹. Ce phénomène provient d'une rythmicité de moins de 1Hz. Ainsi au début du sommeil lent, la diminution des impulsions provenant des centres d'éveil (la formation réticulée, les noyaux cholinergiques) permet aux neurones thalamo-corticaux d'hyperpolariser les neurones corticaux. Cette hyperpolarisation réduit graduellement la durée des phases de dépolarisation des oscillations lentes corticales et ralentit le rythme. On sait que les complexes K peuvent être spontanés ou évoqués La présence de complexe K dans un tracé EEG indique une perturbation du sommeil lent.

2.3.6 La neurophysiologie des fuseaux de sommeil.

Tous comme les complexes K, les fuseaux de sommeil sont des composantes importantes du sommeil lent. Ils sont principalement générés par les neurones réticulaires du thalamus(RE)⁵². Ces neurones forment une mince couche de cellules qui entourent la portion antérieure, latérale et une partie de portion ventrale du thalamus dorsal. La présence de ces cellules permet une communication constante avec le thalamus. La répétition du potentiel inhibiteur post-synaptique des neurones gabanergiques du RE sur la boucle thalamo-corticale sont à l'origine des fuseaux de sommeil⁷¹. Il est connu que les fuseaux de sommeil jouent un rôle protecteur du sommeil. Cette protection se manifeste par

une inhibition active des neurones impliqués dans la boucle thalamocorticale⁷¹. Des modèles mathématiques établissent que les membranes cellulaires des neurones de la boucle thalamo-corticale deviennent hyperpolarisées par une boucle d'inhibition rétroactive. Cette boucle d'inhibition crée une rétro-régulation des oscillations de certaines cellules du thalamus ce qui masque l'arrivée d'information sensorielle et maintient le sommeil⁷². Les fréquences plus lentes (< 13 Hz) seraient principalement vues dans le cortex pré-frontal (aires de Brodmann 9 et 10) qui proviendrait d'une hyperpolarisation longue des neurones thalamo-corticaux tandis que les fréquences supérieures seraient dues à une hyperpolarisation plus courte qui serait dans l'aire de Brodmann 7⁷². Sur le plan électrophysiologique, il existe deux façons de mesurer ces oscillations : un décompte manuel des fuseaux de sommeil ou une analyse fréquentielle. Les oscillations associées des fuseaux de sommeil se situent entre 12 à 15 cycles par secondes. De nombreux articles font référence à l'activité sigma comme les caractéristiques spectrales des fuseaux de sommeil .

2.3.5 La neurophysiologie des phases d'activation transitoire

Les phases d'activation transitoire sont des changements de l'état du sommeil qui se présentent tous les 2 à 60 sec. Les intervalles deviennent plus grand plus que le sommeil avance et s'approfondit. Ces phénomènes transitoires sont des éléments naturels du cerveau endormi. Ils s'ajoutent au rythme de fond. Cependant, la fréquence et la répartition de ces phénomènes peuvent perturber l'organisation du sommeil. Cette perturbation engendre une

fragmentation du sommeil et en réduit sa valeur récupératrice. L'analyse de ces phénomènes démontre l'instabilité du sommeil qui est souvent corrélé avec la somnolence diurne excessive même s'il n'y a pas d'évidence de fragmentation du sommeil à la conscience du sujet. Les PAT se distribuent en trois catégories : A1 qui sont plus reconnus comme des marqueurs à maintenir le sommeil, A2 sont plus des marqueurs de l'instabilité du sommeil et A3 qui ont les mêmes caractéristiques que les micro éveils standard mais ne répondent pas aux critères temporelles.

2.4 Hypothèse de recherche

Nous présumons qu'une étude de la microstructure chez des enfants SGT, avec un groupe de sujets étudiés dans une période cruciale de la maturation des structures sous-corticales, nous permettra d'objectiver une fragilité du sommeil du SGT, reflet d'un mauvais développement ou d'un délai de maturation de ces structures. Une meilleure catégorisation de manifestations anormales du sommeil pourra être mise en relation avec les symptômes diurnes que présente les enfants atteints du SGT (déficit de l'attention, fatigue, etc.).

Notre hypothèse principale est que le sommeil des enfants SGT est plus instable que des enfants sains. Notre hypothèse secondaire est que cette instabilité serait due à une altération du fonctionnement normal de la boucle thalamo-corticale impliquée dans les mécanismes sensoriels tant à l'éveil qu'en sommeil, ainsi que dans la génération du rythme de fond (fuseaux de sommeil) du sommeil NREM. Ainsi nous nous attendons à trouver une plus grande quantité de micro-éveils et de PAT chez les enfants SGT que chez les sujets

témoins. Nous espérons aussi montrer une différence dans l'analyse spectrale de l'EEG entre les groupes, notamment dans un allègement du sommeil se reflétant au niveau du ratio de l'activité rapide/l'activité lente, et aussi dans une moins grande production e sommeil lent et d'activité sigma.

3.Méthodologie

Nous avons donc écrit un devis de recherche nous permettant de comparer des enfants atteints du SGT sans co-morbidité significative et sans médication avec des enfants sains du même âge et sexe, sans trouble de sommeil et en bonne santé. La population clinique a été recrutée à la Clinique du Tourette de l'Hôpital Ste-Justine à Montréal. La population témoin a été recrutée parmi la population générale de la région métropolitaine d'âge scolaire.

Pour les sujets cliniques, un diagnostic de syndrome de Gilles-de-la-Tourette selon les critères du DSM-IV et les critères du TS Classification Study Group a été établi. Ils devaient être âgés entre 8 et 14 ans. Une évaluation par un neurologue spécialisé dans les troubles du mouvement a été faite afin de bien définir les participants.

Toute présence d'une médication avec niveau plasmatique détectable durant les polysomnographies ou de co-morbidités secondaires (phobie sociale, dépression, abus de substances) formaient les seuls critères d'exclusion. Cependant les sujets cliniques pouvaient présenter certains symptômes de co-morbidité fréquemment observés lors du diagnostic de SGT (THADA, TOC). Il existe peu de sujets cliniques avec une pathologie purement motrice et vocale. Cette tactique de recrutement visait à sélectionner des sujets cliniques avec un syndrome clairement identifiable, une sévérité n'empêchant pas l'enregistrement de deux nuits de polysomnographie en laboratoire, et exempts de co-morbidité nécessitant une médication ou d'une condition secondaire superposée pouvant directement affecter le sommeil lors des enregistrements.

Une compensation financière était remise aux parents pour dédommager les frais en cours (stationnements, repas) pour la participation à l'étude.

3.1 Participants

Dix sujets cliniques atteints de SGT ont été recrutés, sept garçons et trois filles et douze sujets témoins ont participé au protocole de recherche. Quatre sujets ont été retirés du protocole suite aux polysomnographies. Ils ont complété deux nuits consécutives d'enregistrement. Un sujet SGT, une fillette, a été exclus de l'analyse à cause d'un enregistrement incomplet en cours de nuit (patient no. 4) tandis qu'un sujet témoin a présenté des terreurs nocturnes et deux sujets témoins ont présenté des épisodes d'insomnie durant la deuxième nuit d'enregistrement. Sur le plan clinique, on observe que la durée moyenne des tics moteurs simples chez les sujets avant l'enregistrement polysomnographique était de 4,3 ans (déviation standard (SD) = 2,3, étendue = 2 – 8 ans). La sévérité des tics, évaluée durant la journée entre les deux protocoles de polysomnographie, allait de légère chez deux sujets cliniques, modérée chez cinq sujets cliniques à modérée-sévère chez un sujet clinique et un sujet clinique, âgé de 11 ans, n'a présenté aucun tic moteur ou sonore et était considéré en rémission. Ainsi, neuf sujets SGT, sept garçons et deux filles, âgés entre 9 et 14 ans ($M=11,3; SD=1,8$ ans) et neuf sujets témoins, six garçons et trois filles, âgés entre 8 et 16 ans ($M = 10,2; SD= 2,2$ ans) ont été retenus pour fins d'analyse (voir tableau I). Aucun sujet témoin retenu n'a présenté de

complications gestationnelles, périnatales et de problème neuro-développemental. Certains sujets cliniques ont une histoire pédiatrique plus chargée que leur témoins. En effet, parmi les neuf sujets retenus, deux ont souffert de prématurité, l'un de 22 semaines et le second de moins de 37 semaines. Des études ont montré une association de nombreux problèmes développementaux aux naissances prématurées³¹. À travers nos sujets cliniques, on observe également plusieurs diagnostics reçus en bas âge: celui de trichotillomanie, une méningo-encéphalite virale à l'âge de 15 mois suivie d'une réadaptation à la marche jusqu'à l'âge de deux ans, un trauma crânien à l'âge de 6 ans, et une hyperplasie des adénoïdes traitée par exérèse à l'âge de 5 ans. Il est noté que sept de sujets cliniques avec une histoire familiale positive pour le SGT. Deux sujets cliniques masculins avaient un diagnostic de THADA et pour cette pathologie l'un prenait toujours du méthylphénidate et l'autre avait cessé cette médication depuis un an avec succès et maintenait d'excellents résultats scolaires. Un autre des sujets clinique masculin présentait une lenteur d'apprentissage sans hyperactivité, pour laquelle il était traité avec du méthylphénidate. La médication a été cessée temporaire la nuit précédente le début des enregistrements polysomnographiques en laboratoire. Étant donné la courte demi-vie de la médication, elle se trouvait ainsi complètement éliminé du SNC. Un sujet clinique féminin avait reçu le diagnostic d'hyperactivité sans déficit attentionnel et souffrait d'un TOC léger, mais ne prenait aucune médication pour ces conditions.

Tableau I Caractéristiques cliniques des sujets

No.	Sexe	Âge (ans)	BECK	IDE	YBOCS	QPTS	Début Manifestation	Tics	Antécédent: Familiaux
S1	M	11	7	15	6	65	7 ans	modéré	+
S2	M	11	3	5	9	54	3 ans	modéré	+
S3	M	12	1	4	15	57	6 ans	léger [†]	+
S4	F	9	19	13	15	81	7 ans	modéré	+
S5	M	9	6	15	3	61	3 ans	modéré- sévère [†]	-
S6	M	9	17	12	17	83	7 ans	léger	+
S7	M	11	0	8	6	53	4 ans	modéré	?
S8	F	14	17	6	26	61	8 ans	modéré	+
S9	F	14	2	3	6	48	3 ans	léger	+
S10	M	11	11	5	22	45	2 ans	nil	-
T1	M	11	4	5	7	66	---	---	---
T2	M	9	1	2	6	48	---	---	---
T3	M	11	0	3	6	44	---	---	---
T4	M	8	0	5	0	39	---	---	---
T5	M	11	10	9	3	60	---	---	---
T6	F	11	4	4	1	55	---	---	---
T7	F	9	2	3	8	40	---	---	---
T8	F	16	4	5	8	61	---	---	---
T9	M	10	6	2	0	54	---	---	---

[†]méthylphénidate: sevré pendant 5 demie-vies avant les enregistrements polysomnographiques.

3.2 Instruments de mesure

3.2.1 Données cliniques, développementales et psychopathologiques

Les données cliniques, développementales et psychopathologiques, sont décrites et discutées en détails dans la thèse de maîtrise du Docteur Monique Desjardins. Les sujets avaient des tics légers à modérés et peu de comorbidité psychiatrique cliniquement significative. Ils étaient exempts de médication lors des nuits d'enregistrement de sommeil depuis au moins 5 demie-vie. Différents questionnaires et échelles ont été utilisés pour documenter la sévérité des tics, la présence et sévérité des symptômes obsessionnel-compulsifs, le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité, les symptômes anxieux et dépressifs et l'atteinte subjective du sommeil, résumés au tableau II.

3.2.2 Mesures polysomnographiques

L'enregistrement polysomnographique des sujets de recherche comprenait le montage électrographique suivant: cinq électrodes EEG monopolaires enregistrés sur trois dérivation C3-A2, C4-A1 et O1-A2, les électro-oculogrammes droit et gauche, l'électromyogramme du sous-mentonnier, l'ECG, un oxymètre digital (Nellcor N200), les capteurs de mouvement thoracique et abdominal, un transducteur de pression pour les voies respiratoires hautes (Brabeon, Ultima pressure sensor model 0581H) et finalement les électromyogrammes (EMG) des tibias antérieurs droit et gauche. Aucun des sujets n'a

présenté un index d'apnée/hypopnée supérieurs à plus d'un événement à l'heure. Le signal EEG a été digitalisé à une fréquence de 256 Hz avec une bande passante de 0,3Hz-30Hz. Le signal EMG a été enregistré avec une bande passante 10Hz-100Hz. Un signal sinusoïdal de calibration de 100 μ v a été appliqué sur tous les enregistrements polysomnographiques afin de vérifier la qualité de l'enregistrement.

3.2.3 Analyses de la macrostructure

Une analyse de la macrostructure a été faite sur des époques de 20 secondes selon la méthode standard de Rechtschaffen et Kales³⁵. Suite à ces analyses, les éléments suivants ont été retenus pour l'analyse statistique : le temps total de sommeil, la latence au sommeil, l'efficacité et la stabilité du sommeil, le nombre d'éveil, le nombre de micro-éveils, le nombre de stade de transitions, puis le pourcentage de chaque stade, la durée totale de l'éveil après l'endormissement, la durée des quatre premiers cycles de sommeil NREM/REM. Une analyses visuelle des micro-éveils (ME) a été effectuée selon les critères de l'American Sleep Disorders Association (ASDA, 1992) Ils devaient posséder les caractéristiques suivant : un rythme de fond plus rapide et/ou présenter des ondes alpha et/ou une activation musculaire associée.

3.2.4 Analyses spectrales de l'EEG

La puissance spectrale a été calculée à l'aide du logiciel commercial (PBRANA Phitools®, Grenoble, France) qui effectue la transformation de rapide de Fourier (FFT) sur des fenêtres

de 4 sec sans artéfact avec un filtre de type Hanning appliqué. Les artéfacts ont été exclus par une analyse visuelle du signal sur la dérivation C3-A2. Seulement quelques époques ont été exclues, les enfants ayant un sommeil relativement stable, et la majorité des artéfacts observés étaient des mouvements d'électrode ou des bruits sur les électrodes. Les époques enlevées ont été marquées comme donnée manquante dans l'analyse afin de conserver la continuité du sommeil. Les fréquences spectrales des cinq composantes de l'EEG analysé ont été délimitées comme suit: delta (0.5-4.5 Hz), thêta (4.5-7.5 Hz), alpha (8-12 Hz), sigma dite fusorielle (12.5-15 Hz) et bêta (15.5-35 Hz). Les bandes alpha et sigma ont été divisées en deux sous-catégorie: en bande lente et en bande rapide (alpha lent : 7.5-9 Hz; alpha rapide : 9.5-11 Hz; sigma lent : 11.5-13 Hz; sigma rapide : 13.5-15 Hz) afin d'identifier si les changements observés dans la bande de fréquence sigma pouvaient être dus à un rythme alpha mal défini. L'analyse spectrale a été faite durant les périodes de sommeil NREM (NREM, stade 2 à 4) dans le but de quantifier les changements dynamiques au cours de la nuit de sommeil. L'analyse spectrale a été effectuée sur la dérivation C3-A2 sur les quatre premiers cycles de sommeil. Une transformation logarithmique de la puissance absolue a été appliquée pour établir une distribution gaussienne pour les analyses statistiques.

3.2.5 Analyses du PAT

La PAT a été analysée selon la méthode développée par Terzano et coll³⁶ et nous avons pris l'adaptation de Bruni et coll^{37,38} pour des enfants d'âge scolaire. Une séquence est une série de cycle qui sont temporellement distribués entre 2 et 60 secs d'une phase A à une

autre phase A. La phase A est divisée en trois catégories. La phase A1 contient un patron d'EEG synchronisé qui consiste en un rythme alpha intermittent, une séquence de complexes K ou une bouffée de delta avec de légers changements polygraphiques. La phase A2 consiste en une désynchronisation de l'EEG précédé par un mixte d'ondes lentes de haut voltage phase (k-alpha, complexes K avec de l'alpha et bêta, micro-éveils avec une synchronisation d'onde lente) qui est associé à une augmentation modérée du tonus musculaire ou de la fréquence cardiaque. La phase A3 est similaire au micro-éveil standard qui consiste en une désynchronisation de l'EEG accompagnée par une phase d'activation transitoire où le patron d'éveil excède les 2/3 de l'époque et est associée avec une augmentation importante du tonus musculaire ou de la fréquence cardiaque. Lorsqu'une séquence d'une des trois phases A est suivie d'une période de non-PAT, la séquence est terminée à fin de la seconde phase B et la phase A suivante est considérée comme du non-PAT, et donc exclue du calcul³⁷. Le temps en PAT est la durée totale d'une séquence PAT passée en sommeil lent. Le ratio de PAT est le pourcentage du total de sommeil passé en séquence PAT (s/sec).

3.2.6 Mesures statistiques

Le logiciel SPSS pour Windows version 10.0 (SPSSinc) a été utilisé comme outil d'analyse. Les statistiques descriptives ont calculé les moyennes et les écarts-types. Le test Mann-Whitney U est utilisé pour les comparaisons entre groupes ayant une distribution non-paramétrique pour la macrostructure étant donné le petit échantillon de notre population (n=9). L'hypothèse bilatérale que les deux groupes comparés est testée avec une

probabilité à $p \leq 0,05$. Deuxièmement, une mesure répétée a été utilisée pour l'analyse du PAT et l'analyse spectrale pour évaluer la variance des données étant donné que nous avons divisé la nuit en quatre cycles de NREM. Encore une fois l'hypothèse bilatérale a été retenue avec une probabilité à $p \leq 0,01$ pour compenser pour le nombre de comparaisons faites.

3.3 Déroulement de l'étude

Chaque sujet clinique a été rencontré, a visité le laboratoire du sommeil et a reçu des explications concernant le déroulement de l'étude. Il signait ensuite un consentement dans lequel il déclarait ne pas s'opposer à l'étude. Le parent ou le gardien légal prenait connaissance des objectifs et de la méthodologie de l'étude et acceptait la participation de son enfant en signant le consentement éclairé. Au moins un des parents ou son tuteur légal, devait être présent en tout temps et devait dormir dans une chambre adjacente lors des enregistrements au laboratoire du sommeil.

Le sujet témoin et le parent ont été rencontrés à leur domicile. Une explication détaillée concernant le déroulement de l'étude leur était expliquée. Le sujet témoin et le parent signaient leur formulaire réceptif. Les sujets avec l'aide de ses parents ou de son tuteur légal répondait aux questionnaires pour évaluer la présence ou non de troubles du sommeil, la présence ou non de tics et son impact sur le quotidien. Par la suite, s'ajoutait une étude polysomnographique nocturne au laboratoire du sommeil, incluant une nuit d'adaptation,

une journée d'observation durant laquelle des tests d'attention a été effectué uniquement sur les sujets Tourette, puis une deuxième nuit d'enregistrement polysomnographique. Ces examens avaient lieu la fin de semaine, et se terminaient au matin de la deuxième nuit. L'entrevue semi-structurée fait par un des investigateurs avec les parents et les sujets permettait de recueillir les antécédents personnels et familiaux, ainsi que l'histoire neuro-développementale. Les observations cliniques pour chacun des sujets ont servi de base pour évaluer la présence et l'intensité des tics et des co-morbidités primaires. Elle incluait un inventaire des tics moteurs et vocaux présentés habituellement par le patient et pour lesquels il nous avait référé. Si cette dernière étape était déjà accomplie par le neurologue référant, elle n'était pas répétée.

Tous les sujets retenus ont été enregistrés durant deux nuits consécutives, entre 21h00 et 07h30, au laboratoire du sommeil de l'Hôtel-Dieu de Montréal. Seulement la seconde nuit a été retenue pour les analyses, la première nuit était une nuit d'adaptation au milieu. Aucune médication n'a été administrée comme il ne s'agissait pas d'une étude pharmacologique.

4. Résultats

4.1 Données psychopathologiques

4.1.1 Mesures des facteurs cliniques

Les différents questionnaires ont permis de mettre en évidence que les sujets témoins et les enfant SGT ne diffèrent pas ou très peu, sur le plan psychiatrique. Si certaines différences significatives furent documentées, elles ne rencontraient pas un seuil pathologique que ce soit pour les symptômes anxieux, dépressifs, l'atteinte subjective du sommeil, la présence d'hyperactivité ou même les symptômes obsessionnel-compulsifs qui étaient légers. Les enfants Tourette ne montrent pas un niveau clinique d'obsessions ou compulsions comme groupe puisque les valeurs du Yale-Brown sont inférieures à 17. Voir tableau II.

Tableau II. Mesures cliniques des sujets SGT et leurs témoins (moyenne±et).

	Témoins	SGT	M-W p-value
Inventaire de Dépression de l'enfant	3,44 (3,2)	7,1 (6,5)	0,04
Inventaire d'anxiété de BECK	4,22 (2,1)	8,1 (4,7)	ns
Questionnaire pédiatrique de qualité de sommeil	51,9 (9,6)	58,5 (9,6)	ns
Échelle obsession et compulsion Yale-Brown	4,33(3,35)	12,1 (6,9)	0,05

ns: non significatif (test bilatéral)

4.1.2 Mesures polysomnographiques

Les paramètres de la macrostructure du sommeil affichés dans le tableau III montrent de très légères différences entre les deux groupes. La différence la plus marquante est au niveau du nombre de micro-éveils, les enfants SGT ont une différence 64 % plus que les enfants témoins ce qui représente une différence significative ($p \leq 0,02$). On observe que les enfants SGT montrent un pourcentage plus élevé de stade 2, significativement ($p \leq 0,05$) différent des enfants témoins.

Tableau III. Mesures polysomnographiques de sujets avec SGT et les sujets témoins effectuées la seconde nuit (moyenne \pm et).

	Témoins	SGT	p-value
Temps Total sommeil (min)	491,0 (42,3)	496,2 (50,9)	ns
Latence au sommeil	13,07(7,4)	15,6 (7,5)	ns
Efficacité du sommeil %	94,6 (3,9)	93,3 (3,5)	ns
Éveil après début sommeil min	32,9 (17,0)	38,9 (23,2)	ns
No. Éveil	27,4 (17,4)	35,2 (17,5)	ns
Micro-éveils	84,4 (24,6)	132,2 (52,6)	0,02
No.Stade transitions	22,3 (8,9)	35,2 (17,5)	ns
Stade 1 %	6,7 (2,2)	5,4 (2,1)	ns
Stade 2 %	45,6 (7,3)	50,6 (4,2)	0,05
Stades 3-4 %	25,08(5,2)	22,3 (5,3)	ns
Stade SP %	22,45(5,4)	21,7 (3,2)	ns
1 ^{ier} durée cycle (min)	120,97 (50,3)	106,5 (28,0)	ns
2 ^{ième} durée cycle (min)	121,81 (32,3)	121,1 (20,8)	ns
3 ^{ième} durée cycle (min)	94,26 (18,7)	96,9 (24,5)	ns
4 ^{ième} durée cycle (min)	84,47 (14,0)	98,4 (25,2)	ns

ns= non significatif (test bilatéral)

4.1.3 Mesures des phases d'activation transitoire (PAT)

Ces mesures montrent que les enfants SGT passent plus de temps, de façon significative ($p \leq 0,02$), en PAT que les témoins durant la nuit entière. D'autant qu'ils ont un taux de phases d'activation qui est très significativement supérieur ($p \leq 0,007$) qu'aux témoins.

Tableau IV Mesures de PAT chez des enfants SGT et leurs témoins pour la nuit entière (moyenne \pm et).

	Témoins	Tourette	p value
TEMPS PAT	2218,5 (616)	3628,7 (1170,8)	0,02
Taux PAT (%)	9,37 (2,7)	15,12 (4,1)	0,007
Nombre cycles	305,6 (104,5)	387, 5 (98,7)	ns
PAT			
Nombre de phases	255,3 (97)	340,4 (170,4)	ns
A1			
Nombre de phases	35,7 (15,2)	75 (44,3)	0,07
A2			
Nombre de phases	54, 7 (23,1)	57,7 (20,9)	ns
A3			

ns= non significatif (test bilatéral)

Une analyse de mesures répétées sur les quatre premiers cycles de la nuit a permis de démontrer que les enfants SGT passent encore une fois plus de temps en PAT ($p \leq 0,019$).

La puissance de ce test a démontré 0,692 ce qui veut dire que 69% de chance que notre statistique est vrai même avec un petit échantillon. Bref, lors d'un test de mesures répétées lorsque la puissance est élevée, on est assuré d'une plus grande fiabilité de l'analyse. Le taux de PAT est très significativement ($p \leq 0,008$) plus élevé chez les enfants SGT que les témoins malgré un faible nombre de participant, la puissance statistique 0,812 pour ce facteur est favorable pour accepter ces résultats. On observe aussi que les phases d'activation de type A2 au cours de quatre premiers cycles sont significativement plus fréquente ($p \leq 0,014$) chez les enfants SGT que les témoins avec une puissance 0,746. Cependant pour la nuit entière, les enfants SGT montrent seulement tendance ($p \leq 0,07$) à passer du temps en phases types A2 que les témoins.

Tableau V. Mesures de PAT dans les quatre premiers cycles de sommeil (moyenne \pm et).

		1 ^{er} cycle	2 ^{ème} cycle	3 ^{ème} cycle	4 ^{ème} cycle	p	Puissance
TEMPS PAT (sec)	Témoins	567,1 (369,1)	664,1 (196,5)	268,6 (157,7)	268,6 (157,7)	0,019	0,692
	SGT	826,6 (393,2)	1149,5 (522,6)	554,4 (423,4)	554,4 (423,4)		
Taux PAT	Témoins	9.9 (2.7)	14.6 (3.6)	10.5 (2.7)	9.2 (3.77)	0,008	0,812
	SGT	17.6 (5.0)	20.3 (8.2)	15.7 (4.9)	13.4 (5.9)		
No. cycles PAT	Témoins	68.2 (41.8)	79.9 (26.0)	61.7 (26.1)	40.5 (21.3)	0,056	0,492
	SGT	87.7 (42.7)	124.5 (57.3)	97.7 (54.0)	66.6 (52.9)		
A1 phases (sec)	Témoins	57.14 (38.2)	60.71 (24.7)	48.1 (24.2)	35.0 (21.5)	0,224	0,219
	SGT	70.75 (41.6)	92.4 (54.0)	67.3 (39.5)	53.1 (54.2)		
A2 phases (sec)	Témoins	5.25 (5.0)	11.6 (6.6)	7.0 (4.7)	2.7 (2.4)	0,014	0,746
	SGT	12.0 (6.5)	25.7 (24.9)	17.3 (11.7)	11.0 (10.1)		
A3 phases (sec)	Témoins	5.9 (5.0)	5.2 (5.1)	3. (3.7)	2.0 (1.8)	0,790	0,057
	SGT	5 (4.6)	6.4 (6.1)	4.1 (2.8)	2.5 (2.4)		

ns= non significatif (test bilatéral)

4.1.4 Mesures de l'analyse fréquentielle du sommeil (FFT)

Les mesures de l'analyse fréquentielle de l'EEG au sommeil montrent que les enfants SGT ne sont pas différents dans le spectre d'ondes lentes qu'ils produisent en comparaison aux témoins (figure 4.1.4.1). Cependant, les enfants SGT montrent de moins puissance sigma dans le troisième cycle de sommeil ($p \leq 0,05$) que groupe témoin (figure 4.1.4.2). Les analyses plus fines de l'analyse fréquentielle montre que les enfants SGT sont significativement de moins grands producteurs de sigma lent dans le troisième cycle de sommeil que les enfants témoins. Cette analyse montre aussi qu'ils ont tendance être de plus grands producteurs d'alpha dans le deuxième cycle de sommeil.

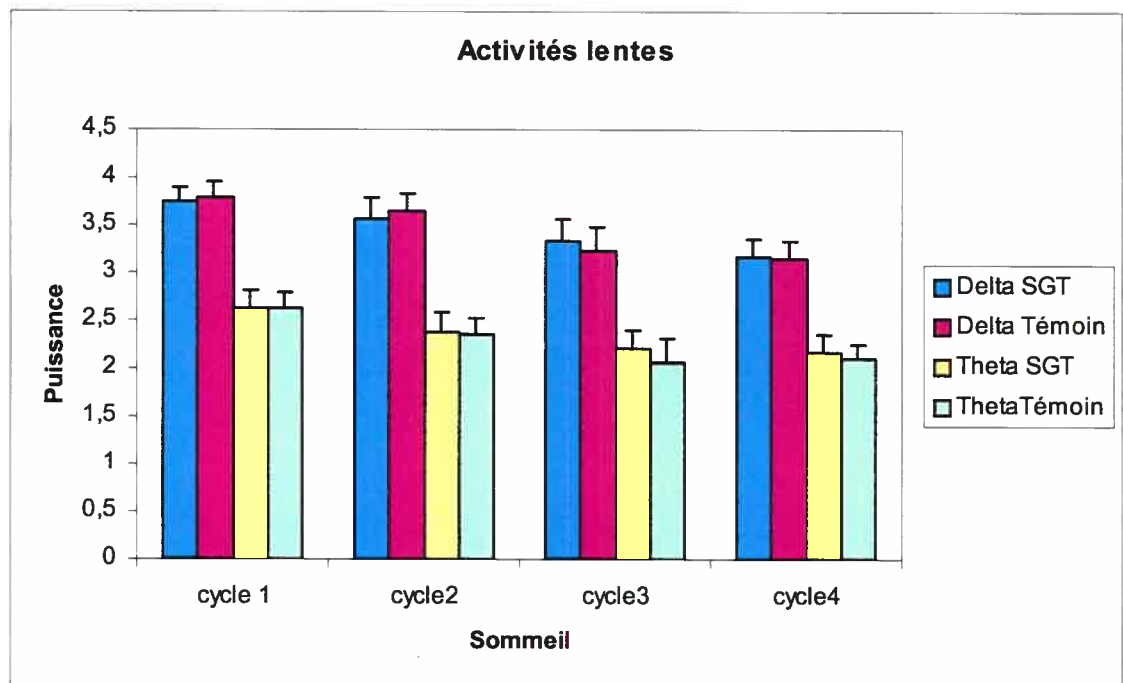


Figure 4.1.4.1 Représentant les valeurs absolues ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$) et \pm e.t. de composantes lentes de l'EEG de sommeil lent chez un groupe d'enfants SGT et chez un groupe témoin.

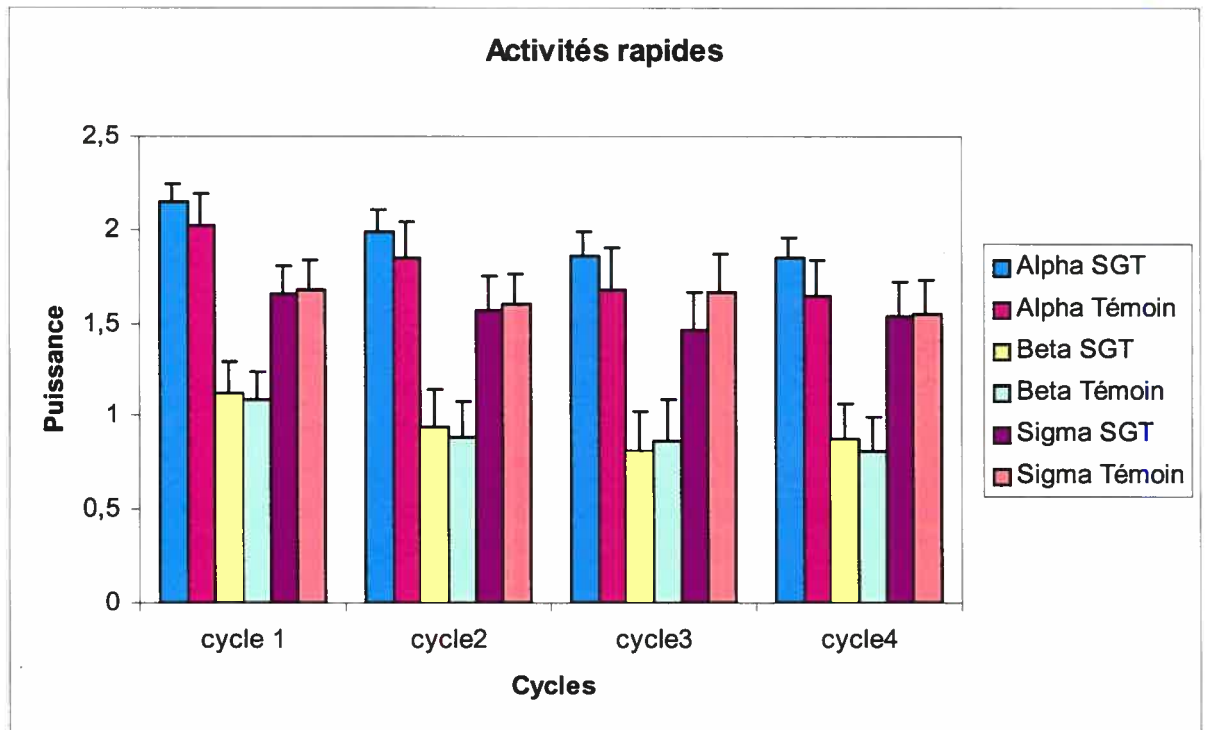
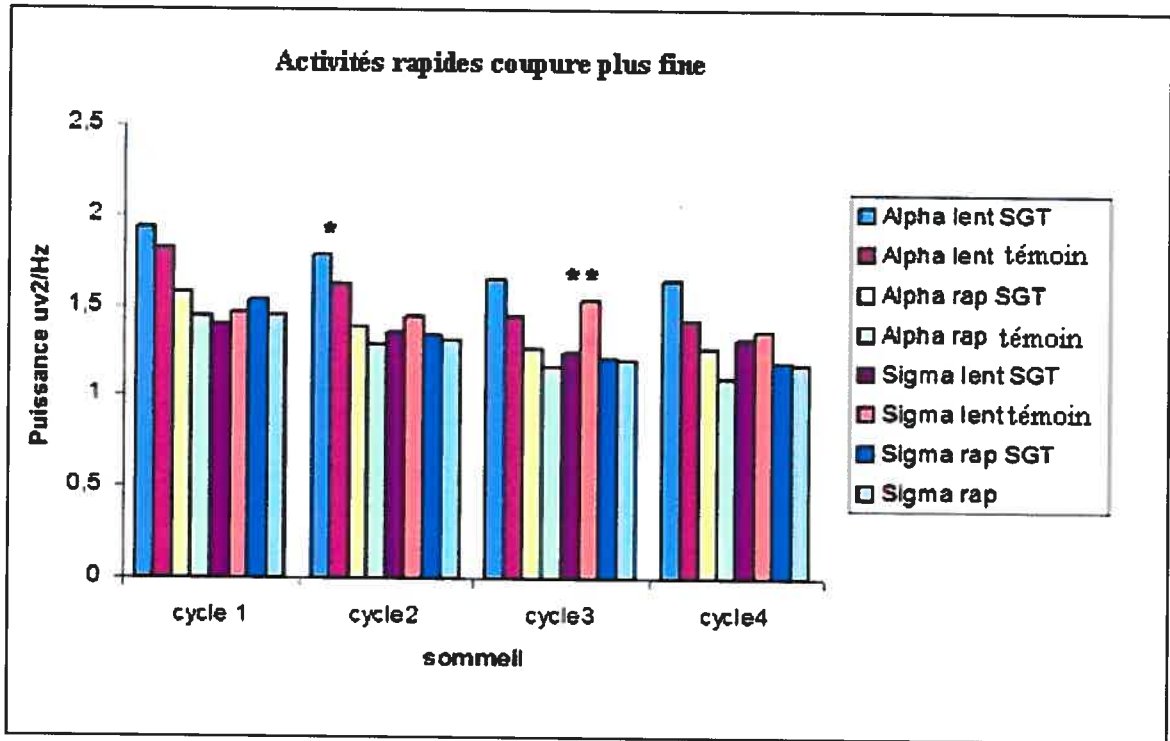


Figure 4.1.4.2 Représentant les valeurs absolues ($\mu v^2/Hz$) et \pm e.t de composantes rapides de l'EEG de sommeil lent chez un groupe d'enfants SGT et chez un groupe témoin.



* = $p \leq 0,06$ tendance (test bilatéral)

** = $p \leq 0,05$ (test bilatéral)

Figure 4.1.4.3 Représentant plus fine des valeurs absolues ($\mu v^2/Hz$) de composantes rapides de l'EEG de sommeil lent chez un groupe d'enfants SGT et chez un groupe témoin.

5. Discussion

5.1 Macrostructure

Dans cette recherche, nous avons observé que la macrostructure du sommeil est peu sensible pour documenter de façon précise les troubles du sommeil que peuvent rencontrer les enfants avec peu de comorbidité du SGT. Une étude ancillaire avait montré que les enfants SGT passaient plus de temps en stades 2 et passaient plus de temps réveillés que les témoins¹⁷. À l'exception du nombre de micro-éveils et d'une augmentation de la quantité de stade 2, notre population expérimentale ne présente pas d'atteinte du sommeil de la macrostructure. Une explication pour expliquer cet effet, est la taille de notre échantillon. Nous avons un petit échantillon (n=9), et notre population sélectionnée avait que peu de comorbidités associées, et était donc peu malade. En effet, plus les patients ont des tics sévères, plus la comorbidité est forte, sorte de reflet d'une condition Tourette sévère (communication personnelle). Ces enfants Tourette ont un sommeil très performant : l'efficacité du sommeil est au-delà de 90% et le pourcentage de sommeil lent profond est élevé. Malgré cela il est possible que nos enfants SGT aient un désordre de la boucle thalamo-corticale. Des études neurophysiologiques et de neuroimageries de patients atteints du syndrome montraient un désordre de la boucle thalamo-corticale⁵⁸. En effet, des études sur la fonction de cette boucle ont démontré que cette boucle serait impliquée dans les processus d'inhibition des influx sensoriels et contribuant par exemple au maintien du sommeil. Ceci se ferait par une hyperpolarisation du thalamus générerait une grande quantité de sommeil à ondes lentes que l'on trouve dans le stade 4. Une diminution de cette hyperpolarisation va engendrer une diminution de stade 4 et une plus grande quantité de

stade 2⁷³. C'est ce que l'on voit chez nos enfants SGT comparé à nos enfants témoins. Malgré qu'il n'y a pas de différence significative dans la quantité de sommeil lent profond (stade 3 et 4) entre les deux groupes, les enfants SGT passent moins de temps en sommeil lent profond et plus temps en stade 2 que les témoins qui a été démontré dans l'étude de Kostanecka-Endress et coll. (2003)¹⁶. Il aurait fallu avoir un plus échantillon pour avoir une statistique significative.

Cette étude montre bien les limites de la simple utilisation de l'analyse de la macrostructure pour évaluer des problèmes de régulation fine des mécanismes de veille et de sommeil. L'étude de Haba-Rubio et coll.³⁰ a démontré qu'il est préférable de regarder la fragmentation que l'efficacité du sommeil et le nombre de micro-éveils puisqu'il peut exister une variabilité inter analyste ce qui va beaucoup influencer ces résultats

Longtemps, on a cru que le SGT et le TDAH avaient des origines neurophysiologiques similaires. Or, récemment, deux études mentionnent que dans le TDAH serait associé à un hypofonctionnement de la boucle thalamo-corticale, qui amènerait un hypo-éveil⁷⁶. D'ailleurs, il a été démontré que les enfants TDAH ont plus de stade 3 que les témoins ce qui favorise un désordre (hypo-fonction) des voies noradrénergiques et dopaminergiques⁷⁷, alors qu'une littérature abondante implique au moins un système dopaminergique trop actif chez les Tourette. Nous ne croyons pas que l'instabilité du sommeil documentée ici soit le reflet d'un TDAH sous-liminal, mais bien une signature propre au syndrome lui-même. Il existe d'ailleurs un débat sur la nature même du TDAH en Tourette et le TDAH pur, et il

5.2 Microstructure

5.2.1 Analyse spectrale

L'analyse spectrale globale que nous avons effectuée indique que le sommeil des enfants SGT est un sommeil très similaire aux contrôles. Ainsi, l'absence de différence ne s'explique pas par des déviations standard fortes qui viennent brouiller des différences entre les moyennes : il y a en définitive peu de différences entre les moyennes. Pour montrer des différences significatives, avec nos données, il faudrait étudier un nombre astronomique de sujets. Cependant, en regardant de façon plus fine les bandes de fréquences, il est clair que les enfants SGT sont de moins grands producteurs de sigma lent dans le troisième cycle de sommeil. La présence de sigma lent dans les régions frontales est un indicateur du bon fonctionnement de la boucle thalamo-corticale. Ainsi une plus faible production de sigma pourrait être un indicateur d'un dysfonctionnement de cette boucle. Selon l'analyse de Gennaro et coll ⁷¹ la plus grande concentration de sigma lent se trouve normalement dans le troisième cycle du sommeil, ce que nous trouvons chez nos enfants contrôles. C'est aussi au troisième cycle de sommeil que les groupes diffèrent. Mais l'analyse spectrale en soit ne montre pas les fluctuations transitoires du sommeil puisqu'on regarde que les fréquences en section de quatre seconde. Cette méthodologie est peu sensible aux fluctuations transitoires, pourtant importantes au plan de la physiologie des mécanismes d'éveil et de sommeil.

fréquences en section de quatre secondes. Cette méthodologie est peu sensible aux fluctuations transitoires, pourtant importantes au plan de la physiologie des mécanismes d'éveil et de sommeil.

5.2.2 Phase transitoire d'activation

Dans la littérature, la microstructure du sommeil est le plus souvent discutée en fonction des micro-éveils, de l'analyse spectrale et rarement parle-t-on du PAT. Dans la phase d'endormissement, il y a une diminution des stimuli externes qui sont le résultat d'une filtration sélective par le thalamus des inputs sensoriels. Certaines études ont émis l'hypothèse qu'il pourrait y avoir un désordre d'hyperfonctionnement de la voie adrénergique^{78,79}. Ce désordre pourrait amener une hyper-excitation des états d'éveil. Mais comme ce désordre est discret une façon de le qualifier est d'examiner la microstructure en détail. Si l'on regarde le PAT, une analyse dynamique tenant compte de la nature oscillatoire de la régulation du sommeil et de l'éveil, on observe qu'elle est nettement perturbée chez les enfants SGT. Ils passent beaucoup plus de temps en phase d'activation transitoire que les témoins durant les quatre premiers cycles de sommeil.

Non seulement, ils sont plus souvent en PAT, mais la phase d'activation principale chez les SGT est la phase A2. Certain auteur mentionne que la A1 est un stabilisateur du sommeil et répondrait à la pression du sommeil⁸⁶. La phase A2 correspond à la présence de complexes K et de complexes K-alpha bêta qui est plus particulièrement associés aux micro-éveils décrits dans la littérature. Ceci suggère que chez nos Tourette, il y aurait un

hyperfonctionnement de ces mécanismes, sans doute par lacune dans de la maturation des structures thalamiques.

Cette technique, tout comme l'analyse spectrale, comporte des limites lorsque le signal EEG est contaminé par une activité musculaire de bas voltage. Cependant, les enfants démontrent peu d'artéfacts musculaires et la stabilité générale du sommeil à cet âge rend cette explication moins probable. Pour certains, le PAT ne refléterait pas uniquement une activation sous-corticale mais aussi une boucle cortico-corticale⁸⁰, ne faisant pas partie de nos hypothèses et dont l'éventuelle contribution dans ces résultats ne peut être éliminée.

6. Conclusion

Comme chacun en a fait l'expérience dans sa vie, le sommeil est sensible à toutes sortes de perturbations internes comme externes. Tous les efforts ont été pris dans cette étude pour réduire l'effet de variables internes comme externes ne faisant pas partie des hypothèses principales. La population a été choisie pour représenter une fenêtre de maturité cérébrale similaire en limitant l'âge; en éliminant ou presque la comorbidité psychiatrique du Tourette et l'utilisation de médication; en n'analysant que le sommeil de la deuxième nuit (une nuit d'adaptation). Chez ces enfants Tourette, en apparence, le sommeil est normal. Toutefois l'analyse spectrale, particulièrement l'analyse dynamique de la régulation du sommeil et de l'éveil avec la méthode du PAT, nous indiquent un sommeil NREM altéré dans sa structure ⁸¹.

Le sommeil NREM est central à l'homéostasie énergétique. De plus, des données récentes ont montré que son abolition temporaire freine l'apprentissage automatique, la mémoire procédurale, probablement en diminuant la synaptogénèse et la synthèse des protéines normalement facilitées par le sommeil NREM après une tâche d'apprentissage (Sommeil et plasticité neuronale). Si l'instabilité du sommeil NREM en diminuait les fonctions récupératrices et métaboliques, les impacts d'une atteinte chronique, même discrète, sont sans doute significatifs. Une étude de privation chronique de sommeil chez des enfants du même groupe d'âge a d'ailleurs montré des effets dévastateurs sur leur fonctionnement, tant académique qu'au niveau des comportements, un problème souvent rencontré chez les

populations Tourette⁸² . De futures études longitudinales permettraient de mieux comprendre comment ces perturbations du sommeil NREM jouent un rôle dans les apprentissages des enfants SGT. Des analyses du spectre du rythme cardiaque seraient aussi intéressantes pour voir quelle portion de la voie du système nerveux autonome est affectée par ce syndrome.

Notre étude suggère que des mécanismes de stabilisation du sommeil NREM peuvent être fort pertinents comme endophénotype d'une fragilité des boucles thalamo-corticales . Cela inspire qu'une attention plus importante devrait être portée au thalamus (et non seulement aux noyaux gris centraux), partenaire à part entière des boucles striato-thalamo-corticales et à la régulation des états de veille et de sommeil chez les Tourette, pour mieux comprendre la neurophysiologie et neuropathologie de ce syndrome complexe.

- ¹⁷ Dahl RE, Puig-Antich J. *Sleep disturbances in child and adolescent psychiatric disorders*. *Pediatrician*. 1990;17(1):32-7.
- ¹⁸ Haba-Rubio J, Ibanez V, Sforza E. *An alternative measure of sleep fragmentation in clinical practice: the sleep fragmentation index*. *Sleep Med*. 2004 Nov;5(6):577-81.
- ¹⁹ Leckman, J.F. *Tourette's syndrome*. *Lancet* 2002; 360:1577-86.
- ²⁰ Cohrs, S., Rasch, T., Altmeyer, S., Kinkelbur, J., Kostanecka, T., Rothenberger, A., Rütger, E., Hajak, G.. *Decreased sleep quality and increased sleep related movements in patients with Tourette's syndrome*. *J.Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:192-197.
- ²¹ Freeman RD, Fast DK, Burd L et col. *An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries*. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:436-47.
- ²² Pauls DL, Raymond CL, Leckman JF, Stevenson JM, *A family study of Tourette's syndrome*. *Am J Hum Genet* 1991; 48:154-163.
- ²³ Eapen V, Pauls DL, Robertson MM, *Evidence for autosomal dominant transmission in Tourette's syndrome – United Kingdom cohort study*. *Br. J Psychiatry* 1993; 162:593-596.
- ²⁴ King RA, Leckman JF et col. *Obsessive-compulsive disorder, anxiety and depression*. In: Leckman JF, Cohen DJ, eds. *Tourette's syndrome: tics, obsessions, compulsions*. New York: John Wiley and Sons, 1999, pp 43-62.
- ²⁵ Pauls DL, Leckman JF, *The inheritance of Gilles de la Tourette syndrome and associated behaviors: evidence for an autosomal dominant transmission*. *New Engl J Med* 1986; 315:993-997.
- ²⁶ Comings DE, Comings GB, *A control study of Tourette's syndrome; VII. Summary: a common genetic disorder causing disinhibition in the limbic system*. *Am J Hum Genet* 1987;41:839-866.
- ²⁷ Cuker A, State MW, King RA, Davis N, Ward DC *Candidate locus for Gilles de la Tourette syndrome/obsessive compulsive disorder/chronic tic disorder at 18q22*. *Am J Med Genet A*. 2004 Sep 15;130(1):37-9
- ²⁸ Bloch MH, Leckman JF, Zhu H, Peterson BS. *Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome*. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1253-8
- ²⁹ Leckman JF. *Phenomenology of tics and natural history of tic disorders*. *Brain Dev*. 2003 Dec;25 Suppl 1:S24-8.
- ³⁰ Spencer T, Biederman J, Harding M, O'Donnell D, Wilens T, Faraone S, Coffey B, Geller D. *Disentangling the overlap between Tourette's disorder and ADHD*. *J Child Psychol Psychiatry*. 1998 Oct;39(7):1037-44.
- ³¹ Aylward GP. *Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely*. *J Dev Behav Pediatr*. 2005 Dec;26(6):427-40.

- ¹³ Chervin RD, Dillon JE, Bassetti C, Ganoczy DA, Pituch KJ, *Symptoms of sleep disorders, inattention, and hyperactivity in children*. Sleep , 1997 ; 20(12) : 1185-92.
- ¹⁴ Kotagal, S. *Sleep disorders in children*. Neurol Clin. 2003 Nov;21(4):961-81.
- ¹⁵ Silvestri R, De Domenico P, DiRosa AE, Bramanti P, Serra S, DiPerri R, *The Effect of Nocturnal Physiological Sleep on Various Movement Disorders*. Movement Disorders, 1990 ; 5(1) :8-14.
- ¹⁶ Kostanecka-Endress, T., Banascheski, T., Kinkelbur, J., Wüllner, I., Lichtblau, S., et al. *Disturbed sleep in children with Tourette syndrome, a polysomnographic study*. J of Psychosom Res 2003; 55:23-29.
- ¹⁷ Dahl RE, Puig-Antich J. *Sleep disturbances in child and adolescent psychiatric disorders*. Pediatrician. 1990;17(1):32-7.
- ¹⁸ Haba-Rubio J, Ibanez V, Sforza E. *An alternative measure of sleep fragmentation in clinical practice: the sleep fragmentation index*. Sleep Med. 2004 Nov;5(6):577-81.
- ¹⁹ Leckman, J.F. *Tourette's syndrome*. Lancet 2002; 360:1577-86.
- ²⁰ Cohrs, S., Rasch, T., Altmeyer, S., Kinkelbur, J., Kostanecka, T., Rothenberger, A., Rüter, E., Hajak, G.. *Decreased sleep quality and increased sleep related movements in patients with Tourette's syndrome*. J.Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70:192-197.
- ²¹ Freeman RD, Fast DK, Burd L et col. *An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries*. Dev Med Child Neurol 2000; 42:436-47.
- ²² Pauls DL, Raymond CL, Leckman JF, Stevenson JM, *A family study of Tourette's syndrome*. Am J Hum Genet 1991; 48:154-163.
- ²³ Eapen V, Pauls DL, Robertson MM, *Evidence for autosomal dominant transmission in Tourette's syndrome – United Kingdom cohort study*. Br. J Psychiatry 1993; 162:593-596.
- ²⁴ King RA, Leckman JF et col. *Obsessive-compulsive disorder, anxiety and depression*. In: Leckman JF, Cohen DJ, eds. Tourette's syndrome: tics, obsessions, compulsions. New York: John Wiley and Sons, 1999, pp 43-62.

- ²⁵ Pauls DL, Leckman JF, *The inheritance of Gilles de la Tourette syndrome and associated behaviors: evidence for an autosomal dominant transmission*. New Engl J Med 1986; 315:993-997.
- ²⁶ Comings DE, Comings GB, *A control study of Tourette's syndrome; VII. Summary: a common genetic disorder causing disinhibition in the limbic system*. Am J Hum Genet 1987;41:839-866.
- ²⁷ Cuker A, State MW, King RA, Davis N, Ward DC *Candidate locus for Gilles de la Tourette syndrome/obsessive compulsive disorder/chronic tic disorder at 18q22*. Am J Med Genet A. 2004 Sep 15;130(1):37-9
- ²⁸ Bloch MH, Leckman JF, Zhu H, Peterson BS. *Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome*. Neurology. 2005 Oct 25;65(8):1253-8
- ²⁹ Leckman JF. *Phenomenology of tics and natural history of tic disorders*. Brain Dev. 2003 Dec;25 Suppl 1:S24-8.
- ³⁰ Spencer T, Biederman J, Harding M, O'Donnell D, Wilens T, Faraone S, Coffey B, Geller D. *Disentangling the overlap between Tourette's disorder and ADHD*. J Child Psychol Psychiatry. 1998 Oct;39(7):1037-44.
- ³¹ Aylward GP. *Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely*. J Dev Behav Pediatr. 2005 Dec;26(6):427-40.
- ³² Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. *The Yale Brown Obsessive Compulsive Scale*. I. Development, use, and reliability. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:1006-1011.
- ³³ Adapté du Child Depression Inventory, Kovacs M., PhD, ©1991, 1992, Multi-Health Systems.
- ³⁴ Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. *An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties*. J. Consult. Clin. Psychol. 1988; 56, 893-897.
- ³⁵ Rechtschaffen A, Kales A. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Washington: United States Government Printing Office, 1968.
- ³⁶ Terzano MG, Parrino L, Sherieri A, Cervin R, Chokroverty S., Guilleminault C., Hirshkowitz M, Mahowald M, Moldofsky H, Rosa A, Thomas, R, Walters A. *Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep*. 2001; Sleep Medecine 2:537-553.

- ³⁷Bruni, O., Ferri, R., Miano, S., Verrillo, E., Vittori, E., Della Marca, G., Farina, B., Mennuni, G. *Sleep cyclic alternating pattern in normal school-age children*. *Clinical Neurophysiology* 2002; 113:1806-1814.
- ³⁸Bruni O, Ferri R, Miano S, Verrillo E, Vittori E, Farina B, Smerieri A, Terzano MG. *Sleep cyclic alternating pattern in normal preschool-aged children*. *Sleep*. 2005 Feb 1;28(2):220-30.
- ³⁹Lucchesi LM, Pradella-Hallinan M, Lucchesi M, Moraes WA. *Sleep in psychiatric disorders*. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005 May;27 Suppl 1:27-32.
- ⁴⁰Krueger, JM, Obal, F Jr, Fang, J. *Why we sleep: a theoretical view of sleep function*. *Sleep Med Rev*. 1999 Jun;3(2):119-29
- ⁴¹Gabor, B., Wendy, M.S., Ferrari, M. *Disorders of arousal in Gilles de la Tourette's syndrome*. *Neurology* 1984; 34:815-817.
- ⁴²Silvestri, R., Raffaele, M., De Démonico, P., Tisano, A., Mento, G., Casella, C., Tripoli, MC, Serra, S., Di Perri, R. *Sleep features in Tourette's syndrome, neuroacanthocytosis and Huntington's chorea*. *Neurophysiology Clin*. 1995; 26:66-77.
- ⁴³ Aston-Jones G. *Brain structures and receptors involved in alertness*. *Sleep Med*. 2005 Jun;6 Suppl 1:S3-7
- ⁴⁴ Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J. *The hypothalamic integrator for circadian rhythms*. *Trends Neurosci*. 2005 Mar;28(3):152-7
- ⁴⁵ Jones BE. *From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates*. *Trends Pharmacol Sci*. 2005 Sep 22
- ⁴⁶ Siegel, J. *Brain mechanisms that control sleep and waking*. *Naturwissenschaften*. 2004 Aug;91(8):355-65.
- ⁴⁷ Jones, BE,. *Basic mechanisms of sleep-wake states*. In *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Kryger, MH *et al.*, eds), 136-153, Elsevier Saunders.
- ⁵⁰ Halasz, P. *Hierarchy of micro-arousals and the microstructure of sleep*. *Neurophysiol Clin*. 1998 Dec;28(6):461-75.
- ⁵¹ Amzica, F., Steriade, M. *The functional significance of K-complexes*. *Sleep Med Rev*. 2002 Apr;6(2):139-49.

- ⁵² Fuentealba, P., Steriade, M. *The reticular revisited: Intrinsic and network properties of a thalamic pacemaker* Progress in Neurobiology 2005; 75:125-141
- ⁵³ Lucchesi LM, Pradella-Hallinan M, Lucchesi M, Moraes WA. *Sleep in psychiatric disorders*. Rev Bras Psiquiatr. 2005 May;27 Suppl 1:27-32
- ⁵⁴ Krueger, JM, Obal, F Jr, Fang, J. Why we sleep: a theoretical view of sleep function. Sleep Med Rev. 1999 Jun;3(2):119-29
- ⁵⁵ Cohen-Zion, M. Ancoli-Israel, S. *Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder(AHDH): a review of naturalistic and stimulant intervention studies*. Sleep Medecine reviews 2004; 8:379-402.
- ⁵⁶ Insel TR, Gillin JC, Moore A, Mendelson WB, Loewenstein RJ, Murphy DL. *The sleep of patients with obsessive-compulsive disorder*. Arch Gen Psychiatry. 1982 Dec;39(12):1372-7.
- ⁵⁷ Leckman, J.F. *Tourette's syndrome*. Lancet 2002; 360:1577-86.
- ⁵⁸ Segawa, M. *Neurophysiology of Tourette syndrome: pathophysiological considerations*. Brain & Development 2003; 25 (1) s62-s69.
- ⁵⁹ Sforza, E. Jouny, C. Ibanez, V. *Time course of arousal response during periodic leg movements in patients with periodic leg movements and restless legs syndrome*. Clinical Neurophysiology 2003; 114:1116-1124.
- ⁶⁰ Steriade, M. *Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons*. Trends in Neurosciences 2005; 28(6):317-324.
- ⁶¹ Wei, H.G. Riel, E., Czeisler, C.A., Dijk, D-J.. *Attenuated amplitude of circadian and sleep-dependent modulation of electroencephalographic sleep spindle characteristics in elderly human subjects*. Neuroscience Letters 1999; 260:29-32.
- ⁶² Zeigenbein, M.Held, K., Kuenzel, HE., Murck, H., Antonijevic, IA., Steiger, A. *The somatostatin analogue octreotide impairs sleep and decreases EEG sigma power sigma power in young male subjects*. Neuropsychopharmacology; 29:146-151.
- ⁶³ Eldridge R, Sweet r, Lake CR, et col. *Gilles de la Tourette Syndrome: Clinical, genetic, psychological and biochemical aspects in 21 selected families*. Neurology 1977; 27:115-124.

- ⁶⁴ Whitaker AH, Van Rossem R, Feldman JF, Schonfeld IS, et col., *Psychiatric outcomes in low-birth-weight children at age 6 years: relation to neonatal cranial ultrasound abnormalities*. Arch Gen Psychiatry 1997 Vol. 54; pp 847-856.
- ⁶⁵ Halász P, *Hierarchy of micro-arousals and the microstructure of sleep*. Neurophysiol. Clin., 1998, 28: 461-475.
- ⁶⁶ Halász P, Terzano M, Parrino L, Bódizs R, *The nature of arousal in sleep*. J. Sleep Res., 2004, 13: 1-23.
- ⁶⁷ Swedo SE, Leonard HL, Garvey M et col., *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections PANDAS. A clinical description of the first fifty cases*. Am J Psychiatry 1998;155:281-283.
- ⁶⁸ Leckman JF, Riddle MA, *Tourette's Syndrome: When Habit-Forming Systems Form Habits of Their Own?*, Neuron 2000; Vol. 28, pp 349-354.
- ⁶⁹ Giedd JN, Rapoport JL, Garvey M, Perlmutter S, Swedo SE, *MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection*, Am J Psychiatry 2000;157;281-283.
- ⁷⁰ Dale RC, Church AJ, Heyman I, *Striatal encephalitis after varicella zoster infection complicated by Tourettism*. Mov Disord. 2003 Dec;18(12):1554-6.
- ⁷¹ De Gennaro L, Ferrara M, *Sleep spindles :an overview*. Sleep Med Rev. 2003 Oct;7(5):423-40.
- ⁷² Mayer J, Schuster HG, Claussen JC, *Role of inhibitory feedback for information processing in thalamocortical circuits*. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys. 2006 Mar;73.
- ⁷³ Evans B M. *Sleep, consciousness and the spontaneous and evoked electrical activity of the brain. Is there a cortical integrating mechanism?* Neurophysiol Clin. 2003 Feb;33(1):1-10.
- ⁷⁴ Hyde TM, Emsellem HA, Randolph C, Rickler KC, Weinberger DR. *Electroencephalographic abnormalities in monozygotic twins with Tourette's syndrome*. Br J Psychiatry. 1994 Jun;164(6):811-7.
- ⁷⁵ Braun AR, Randolph C, Stotter B, Mohr E, Cox C, Vldar K . *The fuctionnal neur anatomy of tourette's syndrome : a FDG-PET study.II : Relationships between*

regional cerebral metabolism and associated behavioral and cognitive features of the illness. *Neurpsychopharmacology* 1995;13:151-68.

⁷⁶ Rowe DL, Robinson PA, Gordon E. *Stimulant drug action in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): inference of neurophysiological mechanisms via quantitative modelling.* *Clin Neurophysiol.* 2005 Feb;116(2):324-35.

⁷⁷ Bernal Lafuente M, Valdizan JR, Garcia Campayo J. *Nocturnal polysomnographic study in children with attention deficit hyperactivity disorder.* *Rev Neurol.* 2004 Feb;38 Suppl 1:S103-10.

⁷⁸ Chappell P, Riddle M, Anderson G, Scahill L, Hardin M, Walker D, Cohen D, Leckman J. *Enhanced stress responsivity of Tourette syndrome patients undergoing lumbar puncture.* *Biol Psychiatry.* 1994 Jul 1;36(1):35-43.

⁷⁹ Chappell P, Leckman J, Goodman W, Bissette G, Pauls D, Anderson G, Riddle M, Scahill L, McDougle C, Cohen D. *Elevated cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor in Tourette's syndrome: comparison to obsessive compulsive disorder and normal controls.* *Biol Psychiatry.* 1996 May 1;39(9):776-83.

⁸⁰ Ferri R, Bruni O, Miano S, Plazzi G, Terzano MG. *All-night EEG power spectral analysis of the cyclic alternating pattern components in young adult subjects.* *Clin Neurophysiol.* 2005 Oct;116(10):2429-40.

⁸¹ Frank MG, Issa NP, Stryker MP. *Sleep enhances plasticity in the developing visual cortex.* *Neuron.* 2001;30:275-87.

⁸² Fallone G; Acebo C; Seifer R et al. *Experimental restriction of sleep opportunity in children: effects on teacher ratings.* *SLEEP* 2005; 28(12): 1561-1567.

⁸³ Denckla MB. *Attention deficit hyperactivity disorder: the childhood co-morbidity that most influences the disability burden in Tourette syndrome.* *Adv Neurol.* 2006;99:17-21.

⁸⁴ Pitson DJ, Stradling JR. *Autonomic markers of arousal during sleep in patients undergoing investigation for obstructive sleep apnoea, their relationship to EEG arousals, respiratory events and subjective sleepiness.* *J Sleep Res.* 1998 Mar;7(1):53-9.

⁸⁵ Muzet A, Schieber JP, Ehrhart J, Lienhard JP. *Phases of transitory activation and the changes of electroencephalographic stages of sleep*. Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin. 1973 Apr-Jun;3(2):219-22.

⁸⁶ Halasz P, Terzano MG, Parrino L. Spike-wave discharge and the microstructure of sleep-wake continuum in idiopathic generalised epilepsy. Neurophysiol Clin. 2002 Jan;32(1):38-53.

Appendice A

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT: parents
ÉTUDE QUANTIFIÉE DE LA MICROSTRUCTURE DU SOMMEIL CHEZ LES
PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

Nom du sujet: _____

Adresse du sujet: _____

Téléphone du sujet: _____

Personnes ressources à contacter pour toute information supplémentaire ou commentaires: Chercheurs: Dr. Paul Lespérance 514 843-2611 # 5508

Manon Robert XXXXXXXXXX

Pour tous renseignements concernant vos droits et ceux de votre enfant en tant que participant à cette étude, vous pouvez vous adresser à la responsable au traitement des plaintes du CHUM Hôpital Notre-Dame:

Mme Louise Brunelle 514 281-6000 # 6047

Ce formulaire, dont vous aurez une copie, fait partie du processus de consentement. Sa lecture devrait vous donner un bon aperçu du projet de recherche quantifiée sur le sommeil des patients atteints du Syndrome de Gilles de la Tourette, en plus de vous renseigner sur ce que votre participation et celle de votre enfant impliquent. Prenez le temps nécessaire pour lire ce document afin de bien comprendre les informations qui s'y trouvent. Si vous désirez plus d'information, sentez-vous bien libre de la demander.

NATURE ET BUT DE L'ÉTUDE

Les cliniciens et chercheurs s'occupant des patients atteints du Syndrome de Gilles de la Tourette cherchent sans cesse à améliorer le diagnostic et les traitements disponibles. Nos connaissances actuelles concernant ce syndrome nous amènent à penser qu'il s'agit d'un délai de maturation de certaines structures du cerveau liées au contrôle volontaire des mouvements, de l'expression verbale et du comportement, entre autres. Ce retard de maturation apparaît habituellement au cours de la première décade de vie. L'ensemble des symptômes vont fluctuer au cours du développement de l'enfant et plusieurs de ces

symptômes, sinon la majorité, vont se résorber après l'adolescence. Par ailleurs, les cliniciens retrouvent chez beaucoup de ces patients, à des degrés variables, d'autres troubles liés au contrôle volontaire tels que l'hyperactivité, les symptômes obsessifs-compulsifs, les crises de rage et le déficit attentionnel. De plus, ce syndrome présente un risque plus élevé pour les patients atteints de développer un nombre important de comorbidités secondaires: phobie sociale, trouble d'adaptation, dépression, et dépendance aux substances pour en nommer les principales. L'importance et la variété des symptômes primaires et secondaires liés au Syndrome de Gilles de la Tourette nous apparaissent suffisantes pour poursuivre des études plus poussées afin de développer de nouvelles avenues d'intervention et de traitements.

Nous savons, de par des études centrées sur la vigilance et le sommeil et nos observations cliniques, qu'il existe une fréquence plus élevée de troubles du sommeil comparée à des sujets contrôles, soit normaux, soit atteints d'une maladie physique chronique. Les troubles du sommeil cités dans ces études incluent: le somnambulisme, les terreurs nocturnes, les troubles de l'endormissement, les réveils précoces, l'incapacité de faire des siestes dans l'après-midi chez les jeunes patients, l'énurésie, ainsi que des éveils nocturnes fréquents. La qualité du sommeil pourrait être affectée par la persistance de tics moteurs ou vocaux durant les diverses phases de sommeil. Inversement, la fréquence et l'intensité des tics, ainsi que des troubles liés au comportement diurne seraient influencés par la qualité du sommeil.

Nous réalisons que de tels symptômes peuvent être associés à une détérioration de la qualité de vie des sujets atteints, et compromettre le développement harmonieux de la personnalité, les habiletés interpersonnelles, et le rendement académique et professionnel.

Cette étude vise à mesurer les paramètres micro-structuraux de l'architecture du sommeil chez les jeunes patients pré-pubères ayant un diagnostic de Gilles de la Tourette. En effet, peu d'études polysomnographiques aussi poussées ont été faites sur ce groupe de patients et nous croyons qu'une meilleure connaissance de la qualité du sommeil permettra éventuellement d'en observer l'impact sur la fréquence et l'intensité des symptômes diurnes associés. Une observation minutieuse et standardisée des divers stades du sommeil permettra de confirmer ou d'infirmer la présence de tics durant l'état de sommeil. Avec ces informations, nous pourrions ultimement conclure si un dépistage systématique et un traitement des troubles du sommeil chez nos patients pourraient améliorer la symptomatologie et ainsi la qualité de vie des sujets atteints du Syndrome de Gilles de la Tourette.

PROCÉDURE DE L'ÉTUDE

L'étude consiste, pour commencer, en l'enregistrement quantifié des mouvements involontaires pendant une semaine à la maison à l'aide d'un actigraphe, c'est-à-dire deux bracelets légers placés au poignet et à la cheville, et capable d'enregistrer les variations et la fréquence des mouvements. Par ailleurs, vous aurez à répondre à un questionnaire visant à

évaluer la présence ou non de troubles du sommeil et l'impact de ces difficultés sur les tics et autres symptômes présentés dans le comportement diurne de votre enfant, si cela n'a pas déjà été fait. Ces mesures de base seront suivies d'une étude polysomnographique nocturne à notre centre de recherche, qui inclut une nuit d'adaptation, une journée d'observation durant laquelle des tests d'attention et une entrevue avec un médecin-chercheur seront administrés, puis une nuit d'enregistrement polysomnographique. Les parents peuvent être présents en tout temps et auront la possibilité, s'ils le désirent, de dormir au centre de recherche dans une chambre adjacente à celle de leur enfant. Ces dernières 36 heures pourraient avoir lieu la fin de semaine, elles se terminent au matin de la deuxième nuit. L'entrevue comprend un recueil d'informations générales sur votre enfant (âge, sexe, niveau de scolarité, antécédents médicaux et psychiatriques, habitudes de vie, etc.). Elle pourrait également inclure un examen neurologique sommaire et une évaluation des symptômes appartenant aux sphères neurologique et psychiatrique, ainsi que l'inventaire des tics moteurs et vocaux que présente habituellement votre enfant et pour lesquels il nous a été référé. Cependant, si vous êtes référé par votre neurologue et que cette étape a déjà été accomplie elle ne sera pas répétée. Durant la phase d'enregistrement du sommeil, il y aurait des mesures en continu de paramètres physiologiques comprenant la prise de la tension artérielle et du pouls, le rythme respiratoire, la mesure des mouvements des membres par actigraphie, l'activité encéphalographique et des mouvements oculaires par eeg (électrode placée près de l'œil) et un enregistrement sur vidéo de cette séance. Il ne s'agit pas d'une étude pharmacologique, aussi aucun médicament ne sera prescrit dans le cadre de cette étude.

RISQUES

Cette étude ne comporte aucun risque significatif pour votre santé physique ou psychologique ou celle de votre enfant. Malgré tout nos efforts pour rendre cette expérience la plus agréable possible, l'étude est exigeante en terme d'énergie et de temps : les 36 heures passées au laboratoire de sommeil et les nombreux questionnaires administrés pourraient vous sembler longs et fastidieux, à vous et votre enfant. Les questionnaires administrés comportent des questions sur l'état psychologique des membres de la famille et de votre enfant : malgré l'inconfort parfois ressenti face aux questions de cette nature, notre expérience est à l'effet, au contraire, d'un certain soulagement d'être entendu face à des problèmes souvent mal compris de tous. Néanmoins, nous resterons disponibles, pendant et après l'étude si vous ressentiez le besoin de vous confier ou tout simplement de parler.

La pose des électrodes occasionne parfois une irritation locale bénigne qui ne nécessite aucun traitement spécifique. Rarement, une réaction allergique cutanée au diachylon, malgré l'utilisation d'une marque hypoallergène, peut se produire. La plupart de temps, encore une fois, la réaction aura disparu en 48 heures. Advenant toute réaction indésirable d'importance, l'étude serait immédiatement cessée et les soins appropriés seraient prodigués dans les plus brefs délais.

BÉNÉFICES

La participation de votre enfant à cette étude pourrait avoir un impact significatif sur la qualité de vie des sujets atteints du syndrome de Gilles de la Tourette en améliorant notre compréhension de cette maladie et en nous permettant de traiter les symptômes associés de la façon la plus appropriée.

INDEMNITÉ

Vous ou votre enfant, ne recevrez pas de compensation financière pour votre participation à cette étude. Les coûts pour le stationnement et les repas pendant l'étude seront bien sûr assumés par l'équipe de recherche.

SUIVI ULTÉRIEUR

Le suivi médical ultérieur sera effectué par votre médecin traitant. Nous restons par ailleurs disponibles pour vous rencontrer suite à notre évaluation afin de répondre à vos questions ou discuter des résultats, et une rencontre formelle pourra être planifiée si vous le désirez. Les résultats de l'étude ou le fait d'accepter ou de refuser d'y participer n'influencera aucunement la qualité de vos soins médicaux actuels et futurs.

CONFIDENTIALITÉ

Les données recueillies lors de cette étude, de même que le dossier de votre enfant à la clinique des troubles du mouvement et de l'hôpital, sont traités de façon confidentielle en vertu du code d'éthique en recherche et des lois sur la confidentialité des dossiers médicaux en vigueur dans la province du Québec et qui limitent l'accès aux informations nominales d'un patient. Toutefois, les chercheurs principaux, la Direction générale de la protection de la santé (DGPS) du Canada, et le comité d'éthique de la recherche (CER) du CHUM auront le droit de consulter le dossier de votre enfant et de prendre connaissance des données nominales qui permettent de l'identifier. Les résultats de l'étude pourront être communiqués dans une revue médicale ou un congrès spécialisé sans qu'aucune information permettant l'identification des sujets n'y apparaisse. La bande vidéo ayant servi à recueillir les données dans le cadre de cette étude seront détruites à la fin de l'étude. En signant cette formule de consentement, vous autorisez les chercheurs principaux à montrer les dossiers médicaux de votre enfant à la DGPS et au CER du CHUM.

PARTICIPATION

Votre participation, et celle de votre enfant, à cette étude se fait sur une base volontaire. Votre acceptation ou votre refus de participer n'influencera d'aucune façon le type et la qualité des soins médicaux futurs de votre enfant. Si vous acceptez d'y participer, vous

pourrez retirer votre consentement à tout moment sans avoir à justifier votre décision et sans préjudice à vos soins médicaux futurs ou ceux de votre enfant.

CONSENTEMENT

Ma signature apposée ci-dessous confirme que j'ai lu ou qu'on m'a lu tous les renseignements ci-dessus concernant cette étude de recherche, y compris les risques et les avantages qui en découlent. Je reconnais avoir été bien informé(e) et avoir eu suffisamment de temps pour considérer ces informations et pour demander conseil. On m'a donné l'occasion de poser des questions. Je reconnais que le langage médical et technique m'a été expliqué à ma satisfaction et que j'ai reçu des réponses satisfaisantes à mes questions. J'accepte de participer à l'étude décrite ci-dessus et j'accepte que mon enfant y participe également.

J'accepte que les données de cette étude concernant mon enfant soient traitées par ordinateur et il est entendu que tous les renseignements obtenus au cours de l'étude demeureront confidentiels et que les résultats ne seront utilisés qu'à des fins scientifiques. Je consens à la publication des résultats de cette étude en autant que les informations demeurent anonymes ou déguisées et qu'aucune identification ne puisse être faite. Il est entendu que les renseignements obtenus au cours de l'étude pourront être examinés par un représentant du comité d'éthique de la recherche ou par tout organisme gouvernemental approprié. J'ai été informé(e) que le comité d'éthique de la recherche du CHUM a approuvé ce projet de recherche.

J'ai été informé(e) que ma participation à l'étude est volontaire. Il est entendu que je peux m'en retirer et retirer mon enfant à tout moment sans que cela n'ait de conséquence défavorable sur les soins qui seront prodigués à mon enfant ultérieurement.

Toute nouvelle information qui pourrait influencer ma décision de participer à l'étude me sera communiquée par le biais de mon médecin verbalement et par le biais d'un formulaire sur lequel les nouvelles mentions ou changements ou ajouts seront indiqués.

Pour de plus amples renseignements concernant l'étude, je peux communiquer avec les chercheurs principaux ou pour tout renseignement concernant mes droits ainsi que ceux de mon enfant en tant que participant(e) à cette étude, je peux m'adresser à la responsable au traitement des plaintes de l'Hôpital Notre-Dame du CHUM, Mme Louise Brunelle, en composant le (514) 281-6000 Poste 6047.

En signant ce formulaire de consentement, je ne renonce à aucun de mes droits légaux ni ne libère le chercheur ou l'établissement où prend place cette étude de leur responsabilité professionnelle civile.

Je déclare avoir répondu de manière exacte à toutes les questions concernant les antécédents médicaux personnels et familiaux de mon enfant et je m'engage à me

conformer à toutes les règles et consignes qui me seront données par le personnel de recherche.

Je recevrai une copie de ce formulaire de consentement signé.

Nom du titulaire de l'autorité parentale	Signature	Date
--	-----------	------

Je ne m'oppose pas à participer à cette étude.

Nom du sujet mineur	Signature	Date
---------------------	-----------	------

Nom du témoin	Signature	Date
---------------	-----------	------

Appendice B

FEUILLET D'INFORMATION À L'INTENTION DES ENFANTS

FEUILLET D'INFORMATION À L'ATTENTION DU PATIENT**SUR****L'ÉTUDE QUANTIFIÉE DE LA MICRO-STRUCTURE DU SOMMEIL CHEZ
LES PATIENTS ATTEINTS
DU SYNDROME DE GILLES-DE-LA-TOURETTE.**

Nom du sujet: _____

Adresse du sujet: _____

Téléphone du sujet: _____

Personnes ressources à contacter pour toute information supplémentaire ou commentaires:**Chercheurs: Dr. Paul Lespérance 514 843-2611 # 5508****Manon Robert****Pour tous renseignements concernant tes droits en tant que participant à cette étude, tu peux t'adresser à la responsable du traitement des plaintes du CHUM, Hôpital Notre-Dame:****Mme Louise Brunelle****514 281-6000 # 6047****UNE ÉTUDE APPROFONDIE SUR TON SOMMEIL****Allo!****Nous sommes l'équipe de médecins qui travaillent avec les patients atteints du syndrome de Gilles-de-la-Tourette. Nous aimerions te proposer de participer à notre projet de recherche sur le sommeil.**

Nous avons constaté que les enfants de ton âge ont quelques fois de la difficulté à bien dormir. C'est peut-être ton cas. Nous avons besoin de jeunes patients comme toi pour enregistrer les ondes que ton cerveau produit lorsque tu es endormi, à l'aide d'appareils spécialisés.

N'ai aucune crainte, il n'y a pas de danger!

Ces appareils ne font aucun mal: c'est comme prendre une photographie de ton cerveau, mais pendant toute une nuit au lieu de quelques secondes.

Nous donnons à tes parents un formulaire plus détaillé expliquant pourquoi on mesure les ondes du cerveau dans notre laboratoire du sommeil. Si cela t'intéresse voici un résumé de ce que nous nous proposons de faire.

PROCÉDURE DE L'ÉTUDE

Nous allons t'inviter avec tes parents à venir dans notre laboratoire du sommeil pour 2 nuits consécutives.

Tu arriveras au début de la soirée avec tes parents. Nous allons t'installer pour la nuit dans une pièce faite pour enregistrer le sommeil. Tes parents dormiront dans la chambre juste à côté de la tienne. Si tu veux les voir, tu n'auras qu'à les appeler.

Au cours de la journée, tu rencontreras un médecin qui s'intéresse de très près au sommeil des enfants Tourettes, Dr Lespérance et Manon Robert ainsi

que des membres de leur équipe. Si tu as des questions il ne faut pas hésiter à leur parler. Il y aura quelques tests écrits à faire. Puis il y aura des vidéos, si tu veux et les devoirs à faire s'il y en a. La deuxième nuit sera comme la première et toi et tes parents pourront partir le lendemain matin au lever. Si tu changeais d'idée au cours de ces 2 nuits, il faut nous le dire. Tu pourras rentrer à la maison quand tu veux.

Es-tu d'accord?

Si ça te tente, il faut d'abord demander la permission à tes parents. Puis nous t'inviterons à visiter notre laboratoire pour te montrer comment on fait pour enregistrer le sommeil avec des ordinateurs et des petits senseurs que l'on colle sur la tête. Si tu veux participer à l'étude, alors tu pourras signer le formulaire signé par tes parents, juste au bas de la page.

