

Université de Montréal

Les troubles de sommeil et leurs conséquences diurnes chez des adultes atteints
d'autisme

par
Élyse Limoges

Département de psychologie
Faculté des arts et sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Philosophia Doctor (Ph.D.)
en Psychologie-recherche et intervention
option neuropsychologie clinique

Juillet, 2005

© Élyse Limoges, 2005



BF

22

U54

2006

V. 008



Direction des bibliothèques

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

Cette thèse intitulée:

Les troubles de sommeil et leurs conséquences diurnes chez des adultes atteints
d'autisme

présentée par:

Élyse Limoges

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Marie Dumont, président-rapporteur

Roger Godbout, directeur de recherche

Laurent Mottron, co-directeur de recherche

Boutheina Jemel, membre du jury

Célyne Bastien, examinateur externe

John Francis Kalaska, représentant du doyen de la FES

Sommaire

Des problèmes de sommeil sont détectés chez plus de 65% des individus ayant un trouble du spectre de l'autisme (TSA). La nature de ces problèmes ne fait cependant pas consensus du fait de plusieurs limites méthodologiques relevées dans les recherches empiriques recensées. Par ailleurs, on sait que le sommeil joue un rôle important dans le maintien des fonctions psychologiques et cognitives durant l'éveil. Les investigations systématiques de la relation entre le sommeil et le fonctionnement diurne chez des individus TSA semblent toutefois inexistantes. L'objectif poursuivi dans cette thèse consiste à préciser la nature des problèmes de sommeil suspectés dans l'autisme et à examiner leur association avec deux dimensions du fonctionnement diurne, soit les caractéristiques psychologiques et neuropsychologiques.

La première partie de la thèse vise à identifier les variables du sommeil qui distinguent les individus TSA d'un groupe de participants contrôles. Des mesures subjectives et objectives sont utilisées pour ce faire, en minimisant l'impact des facteurs contaminants identifiés dans les études précédentes. La relation entre le sommeil et certains états psychologiques (ex.: anxiété et dépression), mesurés par questionnaires, est également examinée. La deuxième partie a pour but de déterminer les relations entre les troubles de sommeil des individus TSA et deux composantes de l'attention (soutenue et sélective) ainsi que quatre fonctions mnésiques (mémoire de travail, mémoire déclarative et mémoires procédurales sensori-motrice et cognitive).

Les résultats de la première partie montrent que les individus TSA sans comorbidité psychiatrique présentent des troubles de sommeil objectivables mais sans qu'ils soient accompagnés d'une plainte subjective. Trois principaux troubles nocturnes sont documentés, soit des difficultés d'initiation et de maintien du sommeil, un désordre de synchronisation de l'électroencéphalogramme en sommeil lent et une faible densité de mouvements oculaires rapides (MOR) en sommeil paradoxal. Aucun désordre du sommeil n'est associé à une variable psychologique chez les individus TSA. Par

ailleurs, les symptômes diagnostiques des TSA, soit la socialisation et la communication, sont reliés négativement à la durée du sommeil chez les individus TSA. Ceci suggère un lien entre le sommeil et la symptomatologie autistique elle-même plutôt qu'avec l'état psychologique.

Les résultats de la deuxième partie montrent que les difficultés d'initiation et de maintien du sommeil sont corrélées avec toutes les fonctions testées chez les individus TSA, excepté l'attention soutenue et la mémoire de travail. De plus, le sommeil lent profond et les fuseaux de sommeil sont associés à la mémoire sensorimotrice, alors que nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les MOR et les performances neuropsychologiques. Ces résultats appuient l'hypothèse voulant que les troubles du sommeil soient associés au fonctionnement diurne des individus TSA.

Mots clés : Asperger, insomnie, EEG, phénotype, anxiété, cortisol, attention, mémoire, non-verbal

Abstract

Sleep disorders are reported in more than 65% of individuals with autism spectrum disorders (ASD). The exact nature of these sleep disorders are still debated, mainly because of several methodological limits detected in literature. Furthermore, it is well known that sleep has an important role in maintaining the psychological and cognitive functions during awakening. However, studies on sleep and diurnal functioning relationship in ASD individuals could not be found in the literature. The main objective of this thesis is to study the nature of sleep disorders in autism and to determine the relationships of these problems with daytime measures of psychological and neuropsychological functioning.

This thesis is divided into two parts. The aim of the first part is to identify sleep characteristics that are specific to ASD individuals, when compared to a reference group. Subjective and objective methods are used to minimize the effect of contaminant factors detected in previous studies. In this first part, the relationship between sleep and measures of daytime psychological functioning (i.e. anxiety and depression) is also examined. The aim of the second part of the thesis is to determine the relationship between sleep disorders in ASD individuals and two attention components (sustained and selective) and four memory functions (working, declarative, sensory-motor and cognitive procedural).

Results of the first part show that ASD individuals without psychiatric comorbidity have measurable (using objective tests) sleep disorders, but without subjective complaint (using questionnaire evaluation). Three main sleep disorders are diagnosed: sleep initiation and maintenance difficulties, a disorder of electroencephalogram synchronisation during nonREM sleep and low density of rapid eye movements (REMs) during REM sleep. No correlation between sleep disorders and psychological parameters was found. However, socialization and communication symptoms of ASD are negatively correlated with the duration of sleep. These findings suggest the existence of a relationship between sleep and autistic symptomatology.

The results of the second part of the thesis show a correlation between sleep initiation and maintenance difficulties and every neuropsychological functions tested in ASD individuals, except sustained attention and working memory. Moreover, deep slow wave sleep and sleep spindles are correlated with sensory-motor memory. We found no correlation between the number of REMs and neuropsychological performance. These results support the hypothesis that sleep disorders in ASD are associated with diurnal functioning.

Keywords: Asperger, insomnia, EEG, phenotype, anxiety, cortisol, memory, attention, non-verbal

Table des matières

PAGE D'IDENTIFICATION DU JURY.....	ii
SOMMAIRE.....	iii
ABSTRACT.....	v
TABLE DES MATIÈRES.....	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	xiii
LISTE DES FIGURES.....	xiv
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	xv
DÉDICACE.....	xvii
REMERCIEMENTS.....	xviii
INTRODUCTION.....	1
1. <u>TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME</u>	2
1.1 Symptomatologie.....	3
1.2 Caractéristiques neuropsychologiques.....	7
1.2.1 La mémoire.....	8
1.2.2 L'attention.....	12
1.3 Étiologie de la pathologie.....	13
1.3.1 Hypothèses neuroanatomiques.....	14
1.3.2 Hypothèses neurochimiques.....	16
1.4 Troubles associés.....	16
2. <u>LE SOMMEIL NORMAL</u>	19
2.1 Évaluation du sommeil.....	20
2.1.1 Les mesures subjectives.....	20
2.1.2 Les mesures objectives.....	20
2.2 L'organisation normale du sommeil.....	22
2.2.1 Le sommeil lent.....	24
2.2.2 Le sommeil paradoxal.....	26

2.2.3 La distribution du sommeil.....	26
2.2.4 Rythme veille-sommeil.....	28
2.2.5 Ontogenèse du sommeil.....	28
2.3 Régulation du sommeil normal.....	29
2.3.1 Le modèle à deux processus	29
2.3.2 Régulation neurophysiologique.....	30
2.4 Troubles du sommeil chez l'individu normal.....	30
2.4.1 L'insomnie.....	31
2.4.2 Trouble lié aux rythmes circadiens.....	35
2.4.3 Les parasomnies	36
3. <u>LE SOMMEIL DANS LES TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME</u>	37
3.1 Épidémiologie.....	39
3.2 Les mesures subjectives.....	40
3.2.1 Initiation et maintien du sommeil.....	41
3.2.2 Rythme veille-sommeil.....	46
3.2.3 Parasomnies	49
3.3 Les mesures objectives	49
3.3.1 Initiation et maintien du sommeil	51
3.3.2 Sommeil lent.....	53
3.3.3 Sommeil paradoxal.....	54
3.3.3.1 Macrostructure.....	54
3.3.3.2 Événements phasiques.....	55
3.3.4 Cyclicité du sommeil lent-sommeil paradoxal.....	56
3.3.5 Conclusions	57
4. <u>RELATION ENTRE SYMPTÔMES NOCTURNES ET DIURNES</u>	60
4.1 Symptomatologie autistique	60
4.2 Symptômes psychologiques	62
4.3 Performance neuropsychologique	65

4.3.1 La mémoire	66
4.3.2 L'attention	68
BUTS ET HYPOTHÈSES	70
5.1 Caractéristiques du sommeil.....	71
5.1.1 Mesures subjectives.....	71
5.1.2 Mesures objectives.....	72
5.1.3 Corrélations entre les mesures subjective et objective du sommeil.	73
5.2 Relations entre symptômes nocturnes et diurnes.....	73
5.2.1 Symptomatologie autistiques	73
5.2.2 Symptômes psychologiques	73
5.2.3 Performance neuropsychologique.....	74
MÉTHODOLOGIE.....	76
6.1 Sélection des sujets.....	77
6.1.1 Groupe clinique.....	77
6.1.2 Groupe de comparaison	77
6.2 Procédures d'expérimentation	78
6.2.1 Enregistrement du sommeil	79
6.2.1.1 Acquisition des données polysomnographiques	80
6.2.1.2 Analyse des données polysomnographiques	80
6.2.2 Mesure du fonctionnement psychologique	82
6.2.3 Mesures neuropsychologiques	83
6.3 Traitement statistique.....	83
6.4 Aspects déontologiques	83
RÉSULTATS	84
<u>ARTICLE 1: Atypical sleep architecture and the autism phenotype</u>	
1. Summary.....	87
2. Introduction.....	89

3. Methods	94
3.1 Participants.....	94
3.2 Sleep-related measures.....	95
3.3 Psychological Functioning.....	97
3.4 Cortisol.....	98
4. Statistical analyses	98
5. Results	99
5.1 Sleep-related measures	99
5.2 Psychological Functioning.....	102
5.3 Correlations between sleep and clinical measures.....	103
5.4 Comparison between participants with HFA and Asperger Syndrome on Sleep-related measures	103
6. Discussion.....	104
6.1 Sleep disturbances	104
6.2 Relation between clinical measures and sleep measures	106
6.3 Differential sleep patterns among persons with HFA and with Asperger Syndrome	107
6.4 Sleep Atypicalities and the Neurobiology of Autism	107
7. Acknowledgements.....	109
8. Figures and tables	110
9. References.....	121

ARTICLE 2: Sleep-cognition relationships in autism

1. Abstract.....	133
2. Introduction.....	134
3. Method.....	136
3.1 Participants.....	136
3.2 Sleep recording	137
3.3 Measures of cognitive performance	138
4. Data analysis	141

5. Results	142
5.1 Sleep-related measures	142
5.2 Cognitive performance in ASD participants and their comparison group	143
5.3 Correlation between sleep parameters and cognitive performance	146
6. Discussion.....	148
7. Acknowledgment.....	152
8. Figures and tables	153
9. References.....	165
DISCUSSION GÉNÉRALE	173
8.1 Général	174
8.2 Les adultes atteints d'un TSA souffrent-ils d'insomnie?	174
8.3 Les autres désordres nocturnes observés chez les individus TSA.....	179
8.4 Association entre les symptômes nocturnes et les mesures de fonctionne- ment clinique diurne	181
8.5 Étiologie des problèmes de sommeil chez les individus TSA.....	183
8.5.1 Contribution d'une condition médicale associée?.....	183
8.5.2 Contribution d'un autre désordre primaire du sommeil?	184
8.5.3 Un état d'hyperactivation peut-il expliquer le mauvais sommeil des individus TSA?.....	188
8.5.4 Relation entre le sommeil et la neurobiologie de l'autisme	191
8.6 Association entre les symptômes nocturnes et les mesures neuropsycholo- giques.....	192
8.7 Comparaison entre l'autisme et le syndrome d'Asperger sur les variables nocturnes et diurnes.....	196
8.8 Le traitement des difficultés de sommeil chez les TSA	198
8.9 Pistes d'explorations futures: perspective développementale.....	199
8.10 Conclusion.....	200
BIBLIOGRAPHIE	202

APPENDICE A

Apport des auteurs..... XX

Liste des tableaux

Tableau I.	
Critères diagnostiques du Trouble autistique	4
Tableau II.	
Critères diagnostiques du Syndrome d'Asperger.....	5
Tableau III.	
Critères de recherche pour identifier les dormeurs normaux	22
Tableau IV.	
Critères de recherche pour diagnostiquer l'insomnie.....	32
Tableau V.	
Critères de recherche pour diagnostiquer l'insomnie primaire	34
Tableau VI.	
Principales études sur le sommeil des personnes autistes ou présentant un Syndrome d'Asperger.....	38

Liste des figures

- Figure 1. Typologie des types de mémoire à long terme adaptée de Squire (1987) 11
- Figure 2. Le modèle d'attention adapté de van Zomeren et Brouwer (1994) 13
- Figure 3. Échantillons polysomnographiques pour chaque stade de sommeil 23
- Figure 4. Distribution normale des stades de sommeil en fonction du temps (en minutes) chez l'adulte en santé 27

Liste de sigles et abréviations

Français

ACh: Acétylcholine	O1: Électrode occipitale gauche
ANOVA: Analyse de variance	O2: Électrode occipitale droite
A1: Référence à l'oreille gauche	Processus C: Processus circadien
A2: Référence à l'oreille droite	Processus S: Processus homéostatique
C3: Électrode centrale gauche	PSG : Polysomnographie/ Polysomnographique
C4: Électrode centrale droite	PSP: Période de sommeil paradoxal
EEG: Electroencéphalogramme /Électroencéphalographie	QI: Quotient intellectuel
EMG: Électromyogramme	sec: secondes
EOG: Électro-oculogramme	SA: Syndrome d'Asperger
Fp1: Électrode frontopolaire gauche	SL: Sommeil lent
Fp2: Électrode frontopolaire droite	SLL: Sommeil lent léger
Hz: Hertz (cycle par seconde)	SLP: Sommeil lent profond
ml: millilitres	SP: Sommeil paradoxal
MdeT : Mémoire de travail	TED: Trouble envahissant du développement
MLT: Mémoire à long terme	5-HT: Sérotonine/sérotoninergique
MOR: Mouvement oculaire rapide	µV: Microvolts
MPJS: Mouvement périodique des jambes au cours du sommeil	
NA: Noradrénaline	

Anglais

ADI-R: Autism diagnostic interview-revised	REML: Rapid eye movement sleep latency
ADOS-G: Autism diagnostic observation schedule G	SD: standard deviation
ASD: Autism spectrum disorders	SE: Sleep efficiency
BDI-II: Beck Depression inventory	SEM: Standard error of the mean
CNS: Central nervous system	SL: Sleep latency
Ctls: Controls	SOL: Sleep onset latency
DurWASO: duration of wake after sleep onset	STAI: Spielberger State-Trait anxiety inventory
FSIQ: Full scale intellectual quotient	SWS: Slow-wave sleep
HFA: High-functioning autism	TIB: Time in bed
IQ: Intellectual quotient	TST: Total sleep time
NREM: non-REM sleep	WAIS-R: Wechsler adult intelligence scale-revised
PDD: Pervasive developmental disorder	YSR: Youth Self-Report
PLMS: Periodic limb movements during sleep	\pm : Plus or minus
PSG: polysomnography	
REM: Rapid eye movement	

« Tout le problème de ce monde, c'est que les idiots et les fanatiques sont toujours si sûrs d'eux, tandis que les sages sont tellement pleins de doutes. »

(Bertrand Russell / 1872-1970)

Remerciements

Je remercie les deux personnes sans lesquelles cette thèse de doctorat n'aurait été possible, soit, mon directeur de recherche, **Roger Godbout** et mon co-directeur, **Laurent Mottron**. Merci Roger d'avoir su m'épauler jusqu'au bout, merci pour ta générosité, ton dynamisme énergisant et ton regard éclairé. Merci Laurent pour ton enthousiasme, ton ouverture d'esprit, et pour avoir osé plonger dans une voie de recherche différente.

Je tiens à souligner ma reconnaissance envers **Claude Berthiaume** qui a généreusement accepté de guider mes analyses statistiques et dont le support m'a été essentiel. Merci pour ta rigueur et ta patience exemplaires. Merci d'être demeuré si fidèle et efficace dans l'aide que tu m'as apportée. Je remercie également chaleureusement celles qui sont venues à tour de rôle, me prêter main-forte sur le plan technique: Élyse Chevrier, Sonia Frenette et Danielle Ethier. Merci aussi à Suzie Laroche pour ses conseils avisés.

Un merci tout spécial à mon amie Annie Lahaie qui a relu et commenté ce manuscrit et qui a aussi été présente à toutes les étapes de ce doctorat. Merci d'avoir ensoleillé ma vie pendant toutes ces années. Longue vie à notre amitié!

Mes remerciements vont particulièrement à l'amour de ma vie, Louis. Merci pour ta présence réconfortante, les bonheurs et projets partagés, ta vitalité et tes «PEP-talk» qui m'ont donné la force de continuer jusqu'à la fin. Merci d'avoir patiemment accepté mes étourderies et de m'avoir soutenu constamment.

Je tiens à souligner ma plus profonde reconnaissance à ma famille. À mes parents, pour leur dévouement incomparable et leur amour inconditionnel sans lesquels cette thèse n'aurait pu se réaliser. À mes complices sœurs sur lesquelles j'ai toujours pu

compter: Sophie, Annie et Audrey. À la belle-famille pour vos encouragements et votre bonne humeur.

Merci à mes amis de longue date pour votre appui, de près ou de loin, aux moments opportuns. À Reto (l'écolo le plus sympa du monde), Amélie (boule de nerfs énergisante), Sarah (douce-sportivo-confidente), Miriam (marathonienne déterminée), Geneviève et Maryse (pour votre amitié durable et les soupers de filles).

Merci à mes collègues de laboratoire pour l'ambiance amicale et chaleureuse. Merci à Christianne, Anne-Marie, Marc-André, Mélanie, Tommy, Julie, Sylvie et Marie-Ève.

Merci à mon « réseau de Québec! » présent dans les derniers huit mois fébriles de ce long parcours. À Mélanie (sac à trucs, astuces et potins), aux Isabelles (vagabonde exilée au lac et l'hyperactive gourmet), à Simon (alias Forest Gump) et à Julie (chummy chummy). Merci pour cette synergie si stimulante et longue vie au club-midi jogging.

Merci à ma superviseure clinique et amie Nancie Rouleau. Merci pour tes conseils, ta sensibilité, ton dynamisme et ton rire communicatif. Merci aussi à mes collègues et amies Karine et Annie d'avoir été présentes sur ma route.

Enfin, je sais gré à tous les participants qui ont accepté de dormir au laboratoire. Un merci tout particulier aux personnes autistes ou présentant un syndrome d'Asperger, pour leur gentillesse et leur patience.

Cette recherche a été rendue possible grâce au support financier des Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC), du Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ) ainsi qu'aux Fondations de l'hôpital Louis-Hippolyte Lafontaine et de l'Université de Montréal.

Introduction

1. TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME

L'autisme et le syndrome d'Asperger (SA) constituent deux troubles neurodéveloppementaux dont les manifestations sont très similaires. Au sens du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, ces conditions apparentées sont classées dans le spectre clinique des troubles envahissants du développement (TED) (APA, 2000). Ces troubles du développement sont d'apparition précoce et viennent perturber l'évolution du jeune enfant sur plusieurs aspects de son fonctionnement, soit son adaptation sociale, ses capacités de communication ainsi que son mode de pensée et de comportement. En dehors des signes centraux et essentiels au diagnostic, il existe aussi de nombreux symptômes qui n'appartiennent pas à proprement parler aux critères de diagnostic mais qui sont fréquemment évoqués. C'est le cas pour les troubles du sommeil qui sont très répandus, pour ne pas dire la règle chez ces enfants. La présente thèse vise à mieux caractériser la nature de ces perturbations dans cette population.

Les taux de prévalence de ces syndromes varient d'une étude à l'autre selon l'âge considéré et l'application des critères diagnostiques par les chercheurs. Les données épidémiologiques concernant l'autisme montre que l'estimation est d'environ 10 sur 10 000 naissances (Fombonne, 2003). Le taux se situe plutôt autour de 2,5 sur 10 000 naissances (Fombonne, 2003) pour le SA. Pour les deux troubles, il y a une nette prédominance masculine d'environ quatre à cinq garçons pour une fille (Fombonne, 2003).

Dans les sections qui suivent, nous présenterons un bref exposé des signes cliniques qui caractérisent ces troubles. Puis, avant d'aborder la question des dérèglements nocturnes chez ces individus, nous reverrons sommairement l'organisation normale du sommeil.

1.1 Symptomatologie

Depuis les toutes premières descriptions de l'autisme par Léo Kanner (1943) et du SA par Hans Asperger (1944), la définition des critères diagnostiques a évolué. Avant son entrée dans le DSM-IV (1994), le SA (quoi qu'exceptionnellement diagnostiqué à cette époque) était considéré comme une forme d'autisme puisque rien ne le distinguait de ce dernier, excepté le degré de sévérité des symptômes présentés. C'est depuis 1994 que le SA est reconnu comme une entité clinique séparée de l'autisme au sein du DSM-IV (APA, 1994), puis du DSM-IV-TR (APA, 2000). De là, les chercheurs ont pu sélectionner des participants atteints d'un SA sur la base d'une structure de déficits standardisés afin de pouvoir distinguer les personnes atteintes d'autisme et du SA.

Ces deux catégories correspondant à des caractéristiques spécifiques sont présentées aux tableaux I et II.

Tableau I. Critères diagnostiques du Trouble autistique

A. L'établissement d'un diagnostic d'autisme repose sur la présence **d'au moins six des éléments décrits** aux critères 1, 2 et 3, dont au moins deux éléments du critère 1, un élément du critère 2, et un élément du critère 3.

1. Altération qualitative des interactions sociales :
 - a) altération marquée dans l'utilisation de comportements non verbaux multiples;
 - b) incapacité à établir des relations avec les pairs correspondant au niveau du développement;
 - c) le sujet ne cherche pas spontanément à partager ses plaisirs et ses intérêts avec d'autres personnes; et
 - d) manque de réciprocité sociale ou émotionnelle.

2. Altération qualitative de la communication :
 - a) retard ou absence totale de développement du langage parlé;
 - b) incapacité marquée à engager ou à soutenir une conversation avec autrui;
 - c) usage stéréotypé et répétitif du langage, ou langage idiosyncrasique;
 - d) absence d'un jeu de « faire semblant » varié et spontané, ou d'un jeu d'imitation sociale correspondant au niveau du développement.

3. Caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités :
 - a) préoccupation circonscrite à un ou à plusieurs centres d'intérêt stéréotypés et restreints, anormale soit dans son intensité, soit dans son orientation;
 - b) adhésion inflexible à des habitudes ou à des rituels spécifiques et non fonctionnels;
 - c) maniérismes moteurs stéréotypés et répétitifs; et
 - d) préoccupations persistantes pour certaines parties des objets.

B. Retard ou caractère anormal du fonctionnement, débutant avant l'âge de trois ans, dans les domaines suivants :

- a) interactions sociales;
- b) langage nécessaire à la communication sociale; et
- c) jeu symbolique ou d'imagination.

C. La perturbation n'est pas mieux expliquée par le diagnostic de Syndrome de Rett ou de Trouble désintégratif de l'enfance.

Tableau II. Critères diagnostiques du Syndrome d'Asperger

A. L'établissement d'un diagnostic du Syndrome d'Asperger repose sur la présence **d'au moins 3 des éléments décrits** aux critères 1 et 2, dont au moins deux éléments du critère 1 et un élément du critère 2.

1. Altération qualitative des interactions sociales :
 - a) altération marquée dans l'utilisation de comportements non verbaux multiples;
 - b) incapacité à établir des relations avec les pairs correspondant au niveau du développement;
 - c) le sujet ne cherche pas spontanément à partager ses plaisirs et ses intérêts avec d'autres personnes; et
 - d) manque de réciprocité sociale ou émotionnelle.

2. Caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités :
 - a) préoccupation circonscrite à un ou à plusieurs centres d'intérêt stéréotypés et restreints, anormale soit dans son intensité, soit dans son orientation;
 - b) adhésion inflexible à des habitudes ou à des rituels spécifiques et non fonctionnels;
 - c) maniérismes moteurs stéréotypés et répétitifs; et
 - d) préoccupations persistantes pour certaines parties des objets.

B. Le trouble cause des altérations cliniquement significatives dans le domaine social, professionnel ou autre domaine important du fonctionnement.

C. Il n'y a pas de délai cliniquement significatif dans l'acquisition du langage (mot seul utilisé à partir de deux ans, phrases utilisées à partir de trois ans).

D. Il n'y a pas de délai cliniquement significatif dans le développement cognitif ou dans le développement des habiletés appropriées selon l'âge, des comportements adaptatifs (autres que dans les interactions sociales) et de la curiosité face à l'environnement dans l'enfance.

E. Les critères d'un autre trouble envahissant du développement ou de la schizophrénie ne doivent pas concorder avec les caractéristiques du sujet.

Adapté du DSM-IV-TR (2000)

Sur la base de ces critères consensuels, on obtient le diagnostic de SA en dégradant le tableau d'autisme, c'est-à-dire en retirant un certain nombre de signes par rapport à l'autisme. Ainsi, le SA vise à décrire les personnes qui présentent les critères d'autisme sans satisfaire à ceux des déficits de la communication et sans que soit noté un retard langagier et cognitif significatif. Sur le plan clinique, certaines classifications (ICD-10, 1992) suggèrent que les personnes avec SA se distinguent également des personnes autistes par leur maladresse motrice, leurs intérêts restreints «thématiques» plutôt que perceptifs ainsi que par la rareté des stéréotypies motrices et des anomalies sensorielles. On s'entend pour dire que ces entités comportent par contre plusieurs symptômes qui se recoupent, si bien qu'à l'âge adulte, il peut devenir difficile de les distinguer (Howlin, 2003). Une revue récente des publications sur le sujet indique d'ailleurs essentiellement des différences quantitatives plutôt que qualitatives entre les deux groupes dans la plupart des sphères cognitives et comportementales explorées (MacIntosh et Dissanayake, 2004). Certaines théories donnent à entendre que ces conditions se retrouveraient sur un continuum (MacIntosh et Dissanayake, 2004) correspondant à l'idée qu'il existe des degrés variables dans la gravité ou l'intensité des symptômes (notamment de la socialisation et de la communication) et certaines différences dans la trajectoire développementale (Szatmari, 2000). On peut alors parler de troubles du spectre de l'autisme (TSA) (Wing, 1996). Selon ce point de vu, le SA est considéré une forme atténuée d'autisme.

Ces diagnostics sont établis le plus souvent entre 2 et 3 ans en moyenne. Cependant, il est possible de déceler les signes de TSA beaucoup plus précocément, soit à partir de 12 mois (Fombonne et De Giacomo, 2000; Volkmar et al., 1994). À l'heure actuelle, il n'existe toutefois pas de marqueur biologique ou d'examen de laboratoire spécifique qui permette de confirmer le diagnostic. Celui-ci repose entièrement sur la base d'observations développementales à partir d'instruments spécialisés. Il faut donc le concours du jugement d'un clinicien expérimenté pour poser un diagnostic valide. Celui-ci implique la reconnaissance de la constellation des symptômes décrits dans

les tableaux précédents. Dans plusieurs recherches, les auteurs ne précisent pas de quelle façon le diagnostic est établi. Pourtant, l'omission de cette information et des caractéristiques précises des échantillons mesurés a des répercussions sur la reproduction des résultats de recherche.

Des mesures standardisées existent afin d'affiner l'identification des individus TSA. Certains chercheurs utilisent des questionnaires de dépistage (ex.: Childhood Autism Rating Scale et Autism Behaviour Checklist) élaborés avant même la parution des critères du DSM-IV pour constituer leur échantillon. La sensibilité et la valeur prédictive de ces outils sont toutefois encore incertaines. Nous estimons pouvoir pallier à cette faille méthodologique en ayant recours à la paire d'outils d'évaluation spécifique du TSA, considérée aujourd'hui comme la meilleure méthode d'investigation clinique. L'ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) (Lord et al., 1994) et l'ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) (Lord et al., 1989) sont des outils qui comprennent un algorithme diagnostique servant à confirmer la présence de l'ensemble structurel de déficits reconnus comme les TSA dans le DSM-IV (Tanguay, 2000).

En raison de la très grande proximité clinique de l'autisme et du SA, l'échantillon expérimental de la présente étude mélange des individus atteints de ces deux syndromes. Par contre, nous présentons également des résultats exploratoires qui ont été obtenus en distinguant les sous-groupes cliniques. En effet, comme le soulignent Macintosh et Dissanayake (2004), la recherche de distinctions entre ces deux entités cliniques dans les diverses sphères de leur fonctionnement demeure importante et pourrait révéler des besoins spécifiques en terme d'interventions.

1.2 Caractéristiques neuropsychologiques

Certaines particularités cognitives font partie du tableau clinique des TSA. Tout d'abord, la déficience intellectuelle est fréquemment associée à l'autisme. Il existe en effet deux sous-groupes d'autisme: l'autisme de bas niveau et l'autisme de haut niveau.

Les personnes autistes de bas niveau sont caractérisées par la présence d'une déficience intellectuelle (QI inférieur à 70) tandis que celles dites de haut niveau ou présentant un SA sont caractérisées par des fonctions cognitives dans les limites de la normale (QI > 70). Des travaux récents indiquent que les personnes autistes avec déficience intellectuelle représentent le tiers de cette population alors qu'auparavant, on pensait qu'ils en formaient la majorité (Fombonne, 2003). L'étude des personnes du spectre de l'autisme sans déficience intellectuelle paraît ainsi déterminante dans la mise en évidence des caractéristiques qui sont propres à ces troubles et qui les discriminent du retard mental en général. Il s'agit précisément de la population cible de notre étude.

Indépendamment du retard intellectuel, le profil des aptitudes cognitives est généralement hétérogène dans ces populations. Les particularités qui retiennent notre attention dans le cadre de cette thèse sont celles qui touchent la mémoire et l'attention puisque ce sont des fonctions également réputées pour leur association avec les perturbations du sommeil (voir Maquet et al., 2003). Avant de résumer les résultats observés dans chacun de ces domaines, nous décrivons brièvement les systèmes cognitifs concernés.

1.2.1. La mémoire

Il est admis que la mémoire n'est pas une fonction unitaire et qu'elle peut être divisée en plusieurs systèmes. D'après le modèle de Baddeley (1986), la mémoire de travail (MdeT) est celle qui permet de capter et maintenir des informations en mémoire durant quelques instants et de les traiter simultanément au besoin. Les informations sont maintenues par l'interaction de sous-systèmes, soit la boucle phonologique, le calepin visuo-spatial et l'administrateur central. La boucle phonologique est impliquée dans le maintien de l'information verbale tandis que le calepin visuospatial sert à la rétention des images et des informations spatiales. Enfin, l'administrateur central est la composante qui permet l'allocation des ressources entre les sous-systèmes et qui permet le contrôle attentionnel. Le terme «empan attentionnel» est souvent utilisé

pour référer à la performance obtenue aux épreuves évaluant la MdeT. Les tâches les plus fréquemment utilisées pour la mesurer impliquent le maintien en mémoire d'items verbaux (séquences de chiffres par exemple) ou de positions spatiales (blocs de Corsi par exemple) dont le nombre augmente progressivement et que le sujet doit répéter ou reproduire dans le même ordre, puis en ordre inverse.

La mémoire à long terme (MLT), quant à elle est un système qui entrepose les informations pour une plus longue période de temps, allant de quelques minutes à plusieurs années. On la divise généralement en mémoire déclarative et mémoire procédurale (ou non-déclarative) (Tulving, 1972) tel qu'illustré dans le modèle proposé par Squire (1987) (voir figure 1). La mémoire dite déclarative se rapporte à l'apprentissage de connaissances et de souvenirs récupérables volontairement par un effort conscient et qui peuvent être verbalisés. Au sein de cette mémoire déclarative, on isole la mémoire épisodique et la mémoire sémantique. Pour les besoins de cette thèse, rappelons simplement que la MLT épisodique est habituellement évaluée par des tâches de rappel de listes ou d'ensembles d'informations plus complexes, qu'ils soient verbalisables ou non (visuelles).

La mémoire procédurale réfère à l'acquisition d'habiletés, de savoir-faires ou de procédures. Ces procédures s'acquièrent par une pratique prolongée et l'accès à cette mémoire ne nécessite pas d'effort conscient ou de stratégie intentionnelle de récupération. L'intégrité de cette fonction se reflète par l'amélioration de la performance avec la pratique. D'après Gabrieli (1998), les habiletés procédurales peuvent être subdivisées en trois sous-types, soit les habiletés perceptuelles, cognitives ou sensori-motrices. Les habiletés perceptuelles se testent par exemple par des tâches de lecture en miroir ou de discrimination de textures. Ce type de mesure ne sera pas inclus dans le protocole de la présente thèse. Les habiletés cognitives sont évaluées à travers des tâches de résolution de problèmes comme la Tour de Hanoi ou la Tour de Londres. Enfin, les habiletés sensori-motrices sont testées par différentes

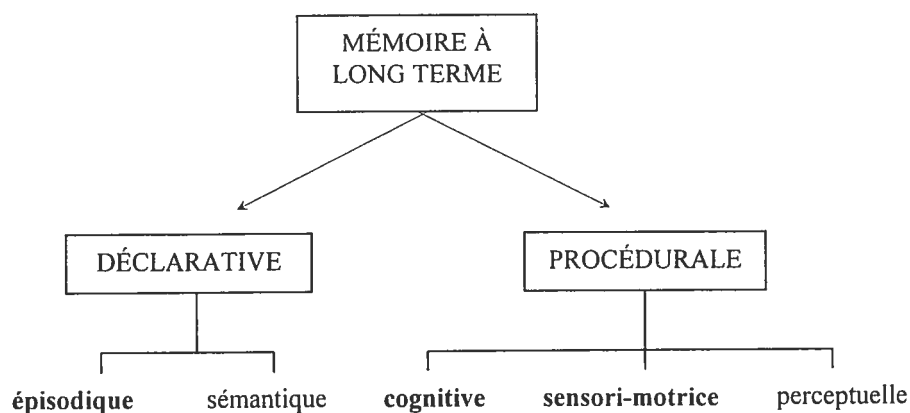
épreuves telles que le dessin en miroir, la poursuite rotative ainsi que les tâches de temps de réaction sériels (Smith et al. 2004).

Dans les TSA, une revue de la documentation sur la MdeT met en évidence que l'empan verbal est normal chez ces personnes (Belleville et al., sous presse). En revanche, il existe certaines données en faveur d'un déficit en ce qui concerne certains aspects de la MdeT visuospatiale (Geurts et al., 2004; Minschew et al., 1999). De même, celui-ci serait associé à un pattern d'activation cérébrale atypique par rapport aux contrôles lorsque mesuré à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) (Luna et al., 2002). Certaines études ne répliquent cependant pas ces résultats (Ménard et al, en préparation; Ozonoff et Strayer, 2001). Quant à la MLT, il a été montré que les processus mnésiques (encodage, consolidation et récupération) ne sont pas touchés au sein d'échantillons d'individus TSA bien contrôlés au niveau du quotient intellectuel (Ben Shalom, 2003 pour une revue) bien que leurs stratégies d'apprentissage se distinguent de celles des individus contrôles (Ben Shalom, 2003 pour une revue; Mottron et al., 2001).

Certaines caractéristiques des personnes TSA évoquent un déficit de la mémoire procédurale bien que cette hypothèse demeure encore très peu explorée sur le plan expérimental. Cliniquement, ce sont des individus que l'on considère maladroits et qui apprennent difficilement des procédures sensori-motrices comme attraper le ballon ou aller à bicyclette. En ce sens, Motovsky et al. (2000) ont démontré que des individus autistes de haut niveau éprouvent significativement plus de difficultés à acquérir une procédure sensori-motrice à partir d'une tâche de temps de réaction sériels avec séquences répétées. En effet, les individus autistes de cette étude ne s'améliorent pas significativement dans le temps comparativement à des individus à développement typique. De plus, une coordination motrice lente et des difficultés de manipulations précises sont souvent signalés dans cette population (Minschew et al., 1997; Rumsey et al., 1988) bien que les résultats soient parfois variables (Cornish et al., 1996). Une étude récente d'IRMf vient appuyer l'hypothèse de particularités sur le

plan de la mémoire procédurale sensori-motrice en démontrant un pattern d'activation cérébrale significativement différent entre des personnes autistes de haut-niveau et des contrôles à une tâche d'apprentissage de temps de réaction sériels avec séquences répétées (Müller et al., 2003). Les auteurs notent en particulier qu'un plus large territoire cortical est sollicité lors de l'exécution de la tâche chez les patients en comparaison aux contrôles. À notre connaissance, il n'existe pas d'étude examinant la possibilité d'un déficit d'apprentissage procédural *cognitif* chez ces individus. Cependant, plusieurs études montrent des résultats déficitaires à la tâche de la Tour de Londres ou de Hanoi, lesquels sont interprétés le plus souvent comme reflétant un trouble des fonctions exécutives (Geurts et al., 2004; Hughes et al., 1999; Ozonoff, Pennington et Roger, 1991).

Figure 1. Typologie des types de mémoire à long terme adaptée de Squire (1987). Les composantes étudiées dans la présente thèse sont la mémoire déclarative épisodique ainsi que les mémoires procédurales cognitive et sensori-motrice.



1.2.2 L'attention

L'attention est elle aussi, une fonction qui n'est pas unitaire. Différents modèles cognitifs ont été proposés pour rendre compte de ses différentes composantes. Les définitions présentées dans la présente thèse sont basées sur celui de van Zomeren et Brouwer (1994) (voir figure 2). Ces auteurs proposent de regrouper les fonctions attentionnelles selon deux axes: l'intensité et la sélectivité. L'axe intensité inclut les aspects d'alerte et d'attention soutenue. L'axe sélectivité réfère aux fonctions de focalisation (attention sélective) et d'attention divisée. Un système de contrôle attentionnel incluant la flexibilité attentionnelle chapeaute ces deux axes. La thèse présentée ici porte principalement sur l'attention soutenue et l'attention sélective qui seront définies ci-après.


L'attention soutenue est requise pour traiter activement (choix multiples, prise de décision) des items qui défilent de manière continue et rapide sur une longue période. Elle se mesure par l'enregistrement de la qualité et de la rapidité des réponses par différentes épreuves telles que le «Continuous Performance Test» ou encore le «Four Choice Reaction Time Test». Une baisse d'attention soutenue donne lieu à une élévation des temps de réaction aux items en fin d'épreuve et à une détérioration progressive de la qualité des réponses. Il existe aussi un phénomène lié à l'attention soutenue, appelé «lapsus attentionnel» ou «gap» qui représente le relâchement transitoire de courte durée de l'attention en cours d'activité et qui se manifeste par l'absence de réponse ou l'allongement soudain et marqué du temps de réaction.

L'attention sélective est le contraire de distractibilité. Elle signifie que le sujet est capable d'investir et de maintenir le focus attentionnel en dépit d'éléments distrayants qu'il doit inhiber pour éviter qu'ils n'interfèrent avec la tâche en cours. Elle se mesure par exemple par des tâches de «recherche visuelle» ou de «temps de réaction à choix multiples» au sein desquels le rapport entre le nombre de distracteurs et de cibles peut être variable d'une tâche à l'autre. On y analyse la qualité de la performance et la rapidité des réponses.

La grande majorité des études recensées montrent que l'attention soutenue est intacte chez les personnes TSA (Burack et al., 1997; Goldstein et al., 2001; Minshew et al., 1997; Pascualvaca et al., 1998). L'attention sélective mesurée par des tâches de recherche visuelle paraît quant à elle, équivalente, voire supérieure chez les individus TSA comparativement aux contrôles sains (Plaisted et al., 1998; Rinehart et al., 2001). Une étude d'IRMf montre que des personnes autistes de haut-niveau activent davantage les régions cérébrales striées et ventro-occipitales et moins les régions pariétale supérieure, médio-temporale, préfrontale dorsolatérale, prémotrice et médio-frontale que les contrôles sains à une tâche d'attention sélective (Belmonte et Yurgelun-Todd, 2003). Leur supériorité parfois relevée à ce type de tâche pourrait ainsi découler de l'utilisation de mécanismes cérébraux différents.

Figure 2. Le modèle d'attention adapté de van Zomeren et Brouwer (1994). Le texte en caractère gras correspond aux fonctions qui sont étudiées dans la présente thèse.

Sélectivité	Attention sélective (focale) Attention divisée
Intensité	Alerte Attention soutenue


 Système de contrôle attentionnel
 (flexibilité)

1.3 Étiologie de la pathologie

À l'origine, l'autisme était vu comme une condition psychogénique, causée par des interactions déficientes entre la mère et l'enfant. Avec les années, l'origine organique du handicap est devenue de plus en plus claire.

La contribution de facteurs génétiques dans l'étiologie de la pathologie est de mieux en mieux supportée (Muhle et al., 2004). À titre d'exemple, environ 2 à 5% des enfants de la même famille que les personnes atteintes sont touchés par le trouble, ce qui est nettement supérieur à la prévalence du trouble dans la population générale (APA, 2000; Cook, 1998). Par ailleurs, les travaux disponibles associent sans ambiguïté la notion de dysfonctionnement de l'organisation cérébrale aux TSA. L'étiologie précise n'est cependant toujours pas connue et il n'existe pas de marqueur neurobiologique pour identifier les individus qui en sont atteints, laissant le diagnostic reposer sur l'identification de critères comportementaux et cognitifs. Certains résultats d'ordre neuroanatomique et neurochimique sont néanmoins rapportés avec plus de constance. Ils sont résumés ci-bas.

1.3.1 Hypothèses neuroanatomiques

Parmi les hypothèses neuroanatomiques, le résultat le plus souvent répliqué est l'association de l'autisme à une macrocéphalie. En effet, une série d'études utilisant l'IRM, des études postmortem et de périmètre crânien ont montré que le volume cérébral est significativement plus élevé chez des personnes autistes en comparaison avec des volontaires sains (Courchesne et al. 2004; Volkmar et al., 2004). La courbe de croissance neuronale paraît différente chez ces personnes lorsque comparée à des contrôles normaux. L'hypertrophie est plus particulièrement marquée chez les jeunes enfants autistes et tend à se normaliser avec l'âge, c'est-à-dire vers l'adolescence et l'âge adulte. La localisation des hypertrophies donne des résultats contradictoires mais elles semblent plus importantes au niveau du cervelet, des lobes frontaux, temporaux et du système limbique, affectant à la fois la matière blanche et la matière grise (Carper et al., 2002; Courchesne et al., 2004; Piven et al., 1995; Schumann et al., 2004).

Même si la recherche de dysfonctions localisées semble moins prometteuse, certaines régions paraissent plus impliquées que d'autres d'après les études effectuées chez ces personnes. C'est le cas des régions temporaux, occipito-temporales et frontales

(Volkmar et al., 2004). Par ailleurs, les recherches explorant le cervelet sont moins concluantes et il semblerait que les contradictions soient dues au fait que les anomalies sont fréquentes chez les autistes de bas niveau mais pas chez les autistes de haut niveau (Volkmar et al., 2004). Finalement, les études supportent peu la présence d'anomalie anatomique du tronc cérébral chez des autistes avec ou sans déficience intellectuelle jeunes et adultes (Brambilla et al., 2003).

L'hypothèse d'une réorganisation corticale distribuée est plus plausible qu'une anomalie localisée dans les TSA. De plus, les hypertrophies de la matière blanche et grise suggèrent une altération du pattern de connectivité neuronale (locale et distale) pouvant affecter la spécialisation fonctionnelle des aires corticales (Just et al., 2004; Frith, 2003). La théorie de la connectivité neuronale est appuyée par un nombre grandissant d'études réalisées par imagerie fonctionnelle suggérant une différenciation et une spécialisation corticales atypiques chez ces personnes. À l'appui de cette conception, des patrons d'activation différents de ceux des volontaires sains sont retrouvés lorsqu'on les soumet à différentes tâches cognitives (Just et al., 2004; Luna et al., 2002; Müller et al., 2003; Ring et al., 1999).

Les études histologiques de cerveaux d'enfants TSA suggèrent que ces anomalies de la croissance neuronale pourraient être la conséquence d'altérations dans le développement et l'organisation d'unités corticales verticales appelées "minicolonnes" (Casanova et al., 2002a; Casanova et al., 2002b). Ces minicolonnes seraient en nombre excessif et plus dense chez les enfants ayant un TSA. Selon les auteurs, ces altérations pourraient à leur tour affecter à la fois les circuits thalamocorticaux et le mécanisme d'inhibition latérale interneuronale, résultant en un "bruit cortical". D'autres équipes ont d'ailleurs démontré des anomalies thalamiques ou des circuits thalamocorticaux chez les personnes TSA (Chugani et al., 1997; Friedman et al., 2003; Sears et al., 1999; Tsatsanis et al., 2003). Chez l'animal, on sait que les afférences thalamo-corticales et striato-corticales ont une influence sur la différenciation normale des aires corticales (Schlaggar et al. 1991; Stojic et al., 1998).

1.3.2 Hypothèses neurochimiques

Des dysfonctions neurochimiques pourraient également intervenir dans l'étiologie des TSA.

Ce sont les études sur la sérotonine qui ont mené aux résultats les plus concluants. Environ le tiers des enfants autistes présentent une hypersérotinémie (Anderson et al., 1990; Anderson et Hoshiono, 1997; Chugani et al., 1997, 1999; Cook, 1996; Laszlo et al., 1994; Singh et al., 1997; Warren et al., 1996; Yuwiler et al., 1992). Le système sérotoninergique joue un rôle dans le développement cérébral et une dysfonction de ce système peut entre autres affecter la synaptogénèse, l'organisation dendritique et la neurogénèse dans les régions cérébrales de projection (Chugani et al., 2002; Whitaker-Azmitia, 2001).

Une anomalie dopaminergique pourrait aussi intervenir chez les personnes TSA car les substances qui bloquent les récepteurs à la dopamine diminuent certains de leurs symptômes comme les stéréotypies ou d'autres signes moteurs (Anderson et Hoshiono, 1997). Inversement, les produits qui stimulent ces récepteurs entraînent une aggravation de ces derniers (Anderson et Hoshiono, 1997). Les mesures centrales et périphériques donnent cependant des résultats beaucoup plus inconsistants que pour la sérotonine (Gillberg, 1993; Minderaa et al., 1989; Narayan et al., 1993; Tani et al., 1994).

Les autres systèmes neurochimiques ont été moins souvent mis en cause ou de façon moins consistante chez les TSA.

1.4. Troubles associés

Le portrait clinique des patients autistes peut varier grandement en fonction de l'âge et en présence de troubles concomitants, tels les maladies associées (syndrome de l'X-fragile, sclérose tubéreuse, syndrome de Williams et syndrome de Down), certaines pathologies neurologiques indetifiables (épilepsie) et la comorbidité psychiatrique

(anxiété, dépression). Les caractéristiques connexes que peuvent présenter ces individus ne sont pas toujours relevées minutieusement dans les publications.

La dimension développementale du trouble induit des variations du tableau clinique d'âge en âge. Par exemple, suite à un retard développemental, on note parfois une normalisation du langage et de certaines habiletés sociales à 5 ans. En revanche, il peut y avoir disparition de certaines stéréotypies motrices, malgré la persistance d'anomalies qualitatives dans ces différentes sphères de fonctionnement. Certains symptômes sont également d'apparition plus tardive. Par exemple, au cours de l'adolescence, certaines de ces personnes expérimentent une aggravation temporaire de la symptomatologie liée à l'accroissement des exigences sociales et académiques ainsi qu'à l'instabilité émotionnelle typique de cette période (Motttron et Fecteau, 2001). Malgré ces variations avec l'âge, ces individus présentent toujours des symptômes autistiques lorsqu'ils atteignent l'âge adulte (Seltzer et al., 2003; Piven et al., 1996). Cependant, en raison de ces changements développementaux, l'influence de l'âge sur les résultats des différentes études est vraisemblable. Le contrôle de cette variable contaminante est possible en constituant des groupes homogènes quant à l'âge des participants. L'effet possible de cette variable sera donc contrôlé en réduisant l'échantillon de cette étude de thèse à de jeunes adultes de 16 à 30 ans.

En ce qui a trait aux diverses pathologies pouvant être associées à l'autisme (syndrome de l'X-fragile, sclérose tubéreuse de Bourneville et plus rarement syndrome de Down, de Prader-Willi, d'Angelman, et de façon générale affections neuro-génétiques rares et syndromes polymalformatifs), l'association est beaucoup plus fréquente dans les cas d'autisme de bas niveau que dans les formes du spectre de l'autisme sans retard mental (Miles et al., 2005). Pour cette raison, on qualifie l'autisme de haut niveau et le SA d'autisme « pur » (Szatmari et al., 2000; Nicolson et Szatmari, 2003) ou "essentiel" (Miles et al., 2005). Dans le même sens, les désordres neurologiques identifiables comme l'épilepsie serait beaucoup plus fréquents chez les personnes autistes de bas niveau (environ 30%) que chez les personnes autistes de

haut niveau (environ 8%; Fombonne, 2003; Rossi et al., 2000; Tuchman, 2002) comparativement à moins de 1% dans la population en général (Hauser, 1978). Une étude récente montre cependant que l'incidence de l'épilepsie est encore plus basse que ce chiffre, lorsqu'on se limite aux personnes de QI normal (Mottron, 2005). En effet, dans une population de 220 individus TSA, l'épilepsie était associée chez 5,4% de ceux présentant un $QI > 50$, chez 5,3% de ceux avec $QI > 70$ et chez 3,3% de ceux avec $QI > 85$. De plus, lorsqu'on enlevait les épilepsies attribuables à une cause neurologique identifiable, la proportion de personnes TSA avec épilepsie retombait à 1,5 %. L'âge de début de l'épilepsie est bimodal, avec un pic d'apparition avant 5 ans et un risque d'apparition qui atteint son point culminant à l'adolescence (Volkmar, 1990). Toutefois cette dernière remarque perd sa valeur de spécificité quand on constate que l'épilepsie présente un pic à l'adolescence dans la population en général (Mottron, 2005). En somme, on diminue l'effet potentiel de ces variables confondantes sur les observations faites en se limitant aux individus autistes de haut niveau et ceux atteints du SA.

Des troubles émotionnels tels que l'anxiété et la dépression peuvent apparaître chez ces individus (Ghaziuddin et al., 1998; Gillott et al., 2001; Kim et al., 2000; Rinehart et al., 2002). Quand ils sont présents, ces troubles s'installent habituellement à l'adolescence ou durant le jeune âge adulte (Ghaziuddin et al., 2002) et sont plus fréquents dans le SA comparativement à l'autisme (Tonge et al., 1999; Szatmari, 1989; Eisenmajer et al., 1996). Plusieurs études ne font état d'aucun critère d'exclusion quant à ces conditions associées. Pourtant, bien que fréquents, les troubles psychologiques concomitants ne font pas partie du phénotype des TSA. Leur présence pourrait contribuer à augmenter l'hétérogénéité des mesures prises chez ces personnes. Ainsi, afin de réduire l'effet de ces variables sur les observations, les participants à l'étude seront exempts de ces conditions associées, d'après l'évaluation psychiatrique diagnostique initiale.

Par ailleurs, les troubles développementaux sont très souvent accompagnés de problèmes de sommeil (Didden et Sigafos, 2001). Ces derniers sont une source de stress parental importante (Konstantareas et Homatidis, 1989; Richdale et al., 2000; Van Bourgondien, 1993) et peuvent avoir des conséquences sur le développement et le fonctionnement cognitif, psychologique et comportemental (Brylewski et Wiggs, 1999; Schreck et al., 2004, Quine, 1991). Il se pourrait que ces répercussions soient plus importantes chez les personnes dont le développement est déjà compromis par un trouble développemental préexistant (Stores et Wiggs, 2001). Il n'est pas rare que les problèmes de sommeil soient le premier signe extérieur suggérant des complications dans le développement d'enfants en bas âge qui sont subséquentement diagnostiqués autistes (Gillberg et al., 2000). Il pourrait même s'agir d'un signe d'appel précoce.

Depuis 1965, près d'une trentaine d'études ont été publiées et appuient la relation TSA/perturbations du sommeil. Les résultats obtenus sont par contre très variables et cela pourrait tenir à l'importante hétérogénéité de ces études sur le plan méthodologique. Une meilleure caractérisation des perturbations du sommeil pourrait possiblement contribuer à une compréhension fonctionnelle de cette entité nosologique complexe. Il a été proposé qu'une description rigoureuse des perturbations du sommeil et une meilleure compréhension des mécanismes qui en sont responsables (ex.: neurophysiologiques, psychologiques) pourraient concourir à mieux définir la pathologie et à éclaircir ses facteurs étiologiques (Stores et Wiggs, 1998).

2. LE SOMMEIL NORMAL

Afin d'interpréter les symptômes nocturnes des personnes TSA, il est nécessaire de connaître l'organisation normale du sommeil. Dans la section qui suivra, les méthodes permettant d'évaluer le sommeil seront expliquées et l'organisation normale du sommeil sera définie. Ensuite, les troubles du sommeil fréquemment rapportés chez les individus TSA seront brièvement décrits, avant d'aborder la revue de la documentation ayant trait à leur sommeil.

2.1 Évaluation du sommeil

Il existe plusieurs approches pour évaluer le sommeil, lesquelles varient selon le degré de subjectivité et d'objectivité qu'elles permettent.

2.1.1 Les mesures subjectives

Les mesures subjectives incluent les agendas et les questionnaires de sommeil. Elles permettent d'évaluer les aspects observables du sommeil tels que les heures de coucher, de lever, de réveils nocturnes ainsi que les événements diurnes significatifs comme la médication ou les siestes. Elles permettent également de caractériser l'expérience personnelle qu'un problème de sommeil existe ou non. Ces évaluations ont comme avantages principaux d'être faciles d'utilisation tout en étant peu coûteuses. Sur le plan scientifique, elles peuvent servir à comparer des groupes sur différentes variables subjectives du sommeil. Toutefois, les résultats obtenus par ces méthodes comportent certaines limites puisqu'ils peuvent être influencés par des facteurs susceptibles de jouer sur la perception du répondant. En effet, certaines variables comme l'âge, la personnalité et la présence de trouble de l'humeur peuvent influencer l'évaluation subjective du répondant (Tsuchiyama et al., 2003). De plus, ces méthodes ne comportent aucune mesure physiologique alors qu'il a été démontré que l'évaluation subjective du sommeil n'est pas toujours confirmée par des mesures objectives prises en laboratoire chez des participants sains (Baker et al., 1999). Il devient donc intéressant de vérifier la validité des plaintes rapportées par le participant, par l'utilisation d'une méthodologie mixte combinant des techniques subjectives et objectives.

2.1.2 Les mesures objectives

Il existe deux méthodes objectives pouvant permettre une classification plus précise des troubles de sommeil, soit l'actigraphie et la polysomnographie (PSG). Ces méthodes permettent l'enregistrement des informations en temps réel mais ont des usages différents. L'actigraphie est une mesure ambulatoire par laquelle des données sont captées à partir d'une montre-bracelet portée au poignet. Ce capteur permet de

déterminer les cycles activité-repos grâce à des algorithmes complexes. L'actigraphie a l'avantage de pouvoir être utilisée sur une longue période dans l'environnement naturel du participant (Ancoli-Israel et al., 2003). Cette méthode présente l'avantage d'avoir une excellente sensibilité pour détecter le sommeil (92%). Cependant, sa sensibilité à détecter les réveils est beaucoup plus faible (48%) (Kushida et al., 2001). Elle n'est donc pas très précise pour étudier la période d'initiation et la fragmentation du sommeil puisqu'elle ne peut bien distinguer entre l'état de sommeil et de repos éveillé. Ainsi, cette méthode ne permet pas une estimation précise du temps de sommeil, de l'efficacité du sommeil et du délai d'endormissement (Kushida et al., 2001). De plus, elle ne permet pas d'examiner la microstructure du sommeil.

Parmi toutes les méthodes, la PSG est considérée comme la technique de choix pour évaluer l'organisation interne et la physiologie du sommeil. Il s'agit d'une technique qui étudie le sommeil à partir de l'enregistrement en surface de trois paramètres physiologiques de base: l'électroencéphalogramme (EEG), l'électrooculogramme (EOG) et l'électromyogramme (EMG) des muscles sous-mentonniers. Les conditions contrôlées qui prévalent en laboratoire ainsi que les systèmes d'analyse servant à quantifier les mesures prises par le polysomnographe permettent de minimiser les sources de biais possibles dans la collecte et l'interprétation des données obtenues. Certaines limites sont par contre associées à la PSG. Par exemple, elle a comme désavantage de restreindre à une, deux ou trois nuits d'enregistrement, dans des conditions de laboratoire qui ne correspondent pas à l'environnement naturel du participant. Néanmoins, certains moyens peuvent minimiser l'impact de ces lacunes. Ainsi, on inclut généralement dans les protocoles de sommeil, une première nuit permettant au participant de s'acclimater à l'environnement de sommeil. Les données relatives à son sommeil seront analysées que pour la ou les nuits subséquentes. De plus, on tente autant que possible, de respecter la routine habituelle du participant en le laissant choisir son horaire de coucher et de lever préféré.

Nous présentons ci-après, les caractéristiques normales du sommeil tel que mesurées par la PSG.

2.2 L'organisation normale du sommeil

Des critères diagnostiques de recherche ont été développés afin de guider la définition du sommeil normal (Edinger et al., 2004). Ces critères sont décrits au tableau III. Dans plusieurs études, les caractéristiques du groupe témoin ont été omises, ce qui limite la répliquabilité des résultats de recherche. Dans la présente étude, la constitution du groupe contrôle a été effectuée de manière à respecter cet ensemble de critères.

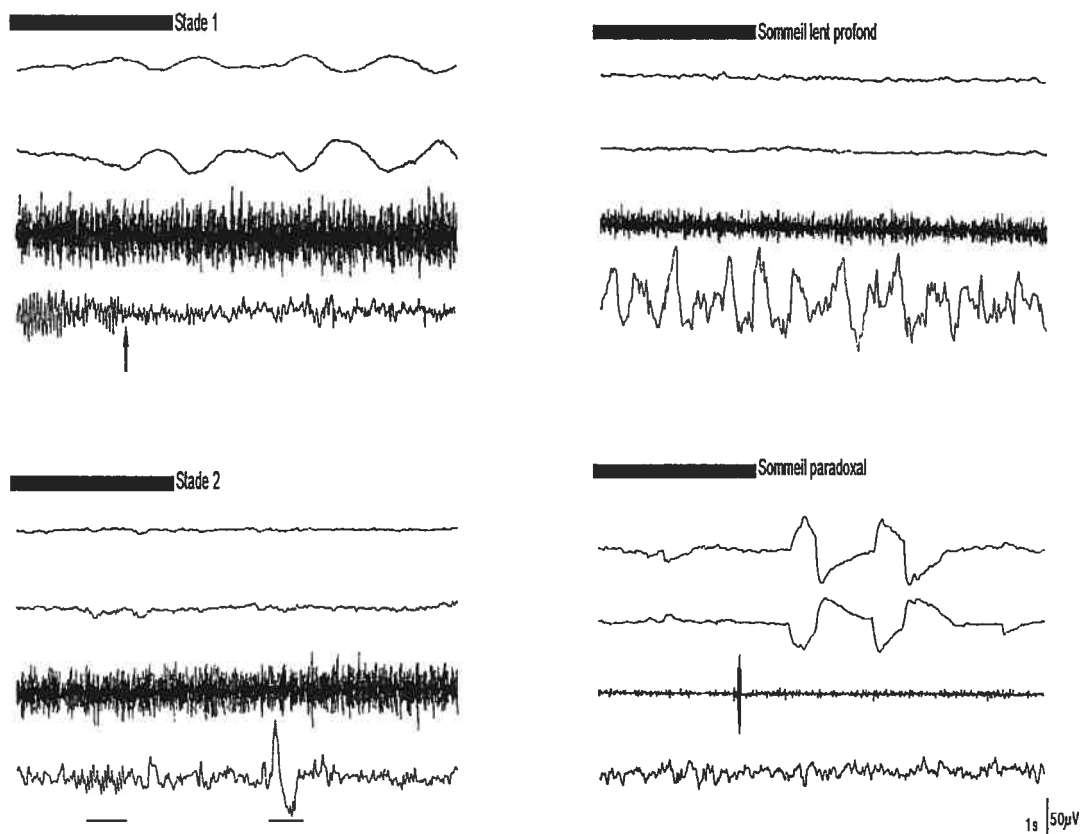
Tableau III. Critères de recherche pour identifier les dormeurs normaux

-
- A. Le sujet n'a pas de plainte de trouble du sommeil ou des symptômes diurnes attribuables à un sommeil insatisfaisant.
 - B. Le sujet à un horaire veille-sommeil standard caractérisé par des heures de lever et de coucher régulières.
 - C. Il n'y a pas d'évidence d'une condition médicale ou d'un trouble mental affectant le sommeil.
 - D. Il n'y a pas d'évidence de trouble du sommeil relié à l'exposition, l'utilisation, l'abus ou le sevrage d'une substance.
 - E. Il n'y a pas d'évidence d'une maladie du sommeil primaire.
-

Adapté de Edinger et al., 2004

Au chapitre de l'architecture du sommeil, un système d'analyse universel permet de déterminer les différents stades de sommeil à partir des patrons d'activités EEG, EOG et EMG propres à chacun des états de vigilance (Rechtschaffen & Kales, 1968). Les tracés électrographiques obtenus lors de l'enregistrement polysomnographique sont habituellement divisés en segments de tracé (page d'écran de 20 ou 30 secondes). Pour chacun de ces segments, l'état de vigilance prépondérant est identifié (voir figure 3).

Figure 3. Échantillons polysomnographiques pour chaque stade de sommeil. Pour chaque échantillon, les quatre dérivations correspondent respectivement à l'EOG gauche, l'EOG droit, l'EMG sous-mentonnier et l'EEG au site central gauche. Au premier tracé, la flèche montre la transition de l'éveil au stade 1 lorsque les ondes Alpha cèdent la place aux ondes Theta. À l'échantillon du stade 2, les traits sous le tracé EEG représentent respectivement un fuseau de sommeil et un complexe K. (Tiré de Godbout, 2005)



Il existe deux phases de sommeil: le sommeil lent et le sommeil paradoxal. Le sommeil lent est subdivisé en quatre stades distincts (stades 1, 2, 3 et 4). Les stades 1 et 2 sont qualifiés de "sommeil lent léger" et sont tous deux considérés comme faisant partie du processus de transition de l'éveil au sommeil (Ogilvie, 2001). Ensuite, les stades 3 et 4 constituent le "sommeil lent profond". Enfin, le sommeil paradoxal est considéré comme le cinquième stade de sommeil. Ces stades surviennent selon une séquence prévisible et périodique, formant un cycle de sommeil. Les prochains paragraphes résument les critères définissant les stades de sommeil et présentent la manière dont ces stades s'orchestrent au cours d'une nuit normale.

2.2.1 Le sommeil lent

L'endormissement normal d'un individu adulte est inférieur à 30 minutes, généralement entre 10 et 15 minutes. Il se fait par une entrée en sommeil lent léger (SLL): les stades 1 et 2.

Le stade 1 n'occupe généralement que 3 à 5% de la durée totale du sommeil. Il constitue une phase transitoire qui fait le pont entre l'éveil et le vrai sommeil qu'est le stade 2 (Ogilvie, 2001). Cependant, certaines personnes peuvent présenter une plus grande proportion de ce stade de sommeil si elles souffrent d'une condition ne favorisant pas un endormissement rapide ou consolidé. Au cours de ce stade, la moindre stimulation peut ramener le dormeur à l'état d'éveil. Sur le plan électrophysiologique, l'EEG passe d'une activité de haute fréquence et faible amplitude (ondes Bêta de 13 à 30 Hz et Alpha de 8 à 12,75 Hz) à une activité de faible fréquence et grande amplitude (ondes Thêta de 4 à 7,75 Hz). On observe durant ce stade, une diminution du tonus musculaire à l'EMG et l'apparition de mouvements oculaires lents à l'EOG. L'endormissement est réalisé lorsqu'au moins 1 minute de stade 1 ou 20 secondes de tout autre stade de sommeil se sont écoulées depuis le moment où la personne s'est couchée, lumière éteinte. L'endormissement est dit consolidé, quand au moins 10 minutes consécutives de stade 1 ou une époque de tout autre stade de sommeil sont enregistrées.

Le stade 2 de sommeil représente environ 50% de la durée totale de sommeil. Ce n'est que lors d'un réveil en stade 2 que la personne affirmera avoir vraiment dormi. La transition vers ce stade est également associée à des changements physiologiques spécifiques. L'activité Thêta devient plus ample et des complexes électriques EEG particuliers et transitoires, événements dits "phasiques", apparaissent: les fuseaux de sommeil et les complexes K. Les fuseaux de sommeil sont des bouffées de 0,5 à 2 secondes d'ondes sinusoïdales de 12 à 14 Hz sur le tracé EEG et qui sont particulièrement abondantes dans les aires cérébrales centrales et frontales (McCormick et al., 1997). Il a été proposé que les fuseaux représentent un mécanisme de protection et d'approfondissement du sommeil en isolant le cortex des afférences thalamiques et des stimuli non-pertinents venant de l'environnement (Jankel et Niedermeyer, 1985; Steriade et al. 1993). Les complexes K constituent quant à eux, des ondes biphasiques négatives-positives de grande amplitude ($\geq 75 \mu\text{V}$) et lentes (0,5 à 1,5 secondes) qui sont localisées surtout dans les aires corticales centrales (Happe et al., 2002). Il a été suggéré que ces événements permettent de caractériser un sommeil instable en réaction à des stimuli extérieurs venant perturber le sommeil (Terzano et al, 1997). Durant le stade 2, les mouvements oculaires sont absents à l'EOG et l'EMG est faible.

On reconnaît ensuite le sommeil lent profond (SLP) qui occupe une proportion du tracé qui varie entre les individus adultes mais qui serait d'en moyenne 20% de la durée totale du sommeil. Cote et al. (1999) ont démontré à l'aide de potentiels évoqués que les capacités de détection de stimuli durant le SLP sont fortement diminuées. Au cours du SLP, l'EEG ralentit et passe à une activité de faible fréquence et grande amplitude (ondes Delta de 0,75 à 3,75 Hz, plus grande ou égale à $75\mu\text{V}$). Le sommeil est coté stade 3 lorsque les ondes Delta occupent entre 20-50% du tracé. La transition vers le stade 4 s'effectue lorsqu'on observe des ondes Delta sur plus de 50% du tracé. Au fur et à mesure que le sommeil s'approfondit, l'EMG montre un tonus musculaire qui s'affaiblit progressivement. L'activité EOG est absente et l'activité

végétative (rythme cardiaque, pression sanguine et respiration) ralentit et se régularise.

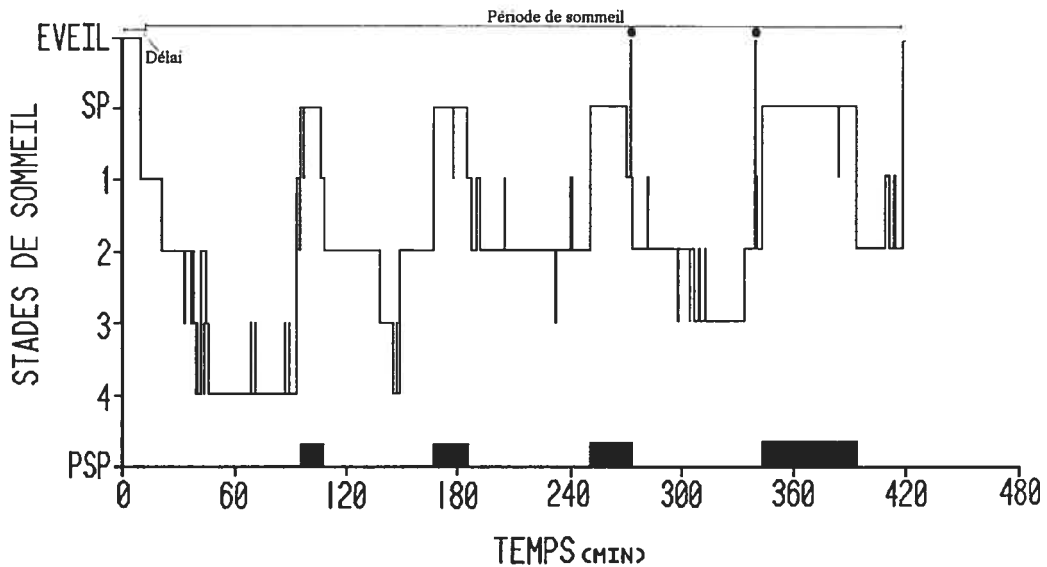
2.2.2 Le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal (SP) représente 20-25% du tracé chez des adultes. Au cours de ce stade, la personne dort aussi profondément qu'en SL mais elle serait à nouveau plus sensible aux stimuli significatifs dans l'environnement (Cote et al., 2001), ce que les auteurs interprètent comme une réactivation des mécanismes d'attention durant ce stade. Sur le plan électrophysiologique, l'activité cérébrale synchronisée du SLP laisse place à une activité cérébrale désynchronisée similaire à celle du stade 1 avec des fréquences rapides et une faible amplitude (Werth et al., 1997). Des événements phasiques s'interposent durant ce stade et sont constitués entre autres de bouffées de mouvements oculaires rapides (MOR) à l'EOG. Les bouffées de MOR constituent les manifestations phasiques les plus étudiées du SP (Waterman et al., 1993) et leur proportion par unité de temps est considérée comme un indice de l'intensité du SP (Hong et al., 1997). À l'EMG, il y a abolition complète de l'activité des muscles posturaux pouvant être interrompue par de brèves contractions ou clonies des extrémités (bout des doigts, ailes du nez, commissures labiales, etc.). L'activité végétative est beaucoup plus variable pendant le SP qu'en SL (Siegel, 2000).

2.2.3 La distribution du sommeil

La durée moyenne d'une nuit de sommeil chez l'adulte est de six à neuf heures (Lapierre et Montplaisir, 1999). La répartition des stades lors de la nuit de sommeil permet l'élaboration d'un hypnogramme (voir figure 4).

Figure 4. Distribution normale des stades de sommeil en fonction du temps (en minutes) chez l'adulte en santé. SP = sommeil paradoxal; PSP = période de sommeil paradoxal. (Tiré de Godbout, 2005)



Comme l'illustre l'hypnogramme, la période de sommeil commence lors de la transition de l'éveil au stade 1 et se termine au réveil matinal définitif. Ainsi, chez l'adulte, l'endormissement se fait normalement en stade 1, lequel cède la place, après 5 à 10 minutes, au stade 2. De quinze à quarante minutes plus tard, le SLP s'installe. Ensuite, la première période de sommeil paradoxal (PSP) survient habituellement de 70 à 120 minutes après l'endormissement.

La séquence SL / SP se renouvelle de quatre à six fois au cours de la nuit. Cette séquence forme un cycle dont la durée est de 90 à 120 minutes (Carskadon et Dement, 2000). Tous les cycles ne sont cependant pas identiques puisque les proportions de SL et de SP varient au cours d'une même nuit. Le SLP apparaît préférentiellement au début du sommeil tandis que le SP prédomine surtout en fin de nuit. L'hypnogramme indique d'ailleurs que chez l'adulte, les PSP deviennent plus longues au cours de la

nuît, aux dépens du SLP. Finalement, notons que la fin du cycle s'accompagne souvent d'un microéveil précédant la réinitialisation d'un nouveau cycle d'alternance SL / SP.

2.2.4 Rythme veille-sommeil

Une horloge endogène a pour fonction de synchroniser les états de veille et de sommeil ainsi que d'autres rythmes biologiques (ex.: hormones circulantes, température, faim etc.) suivant un rythme circadien d'un peu plus de 24 heures. Cette horloge est sous la dépendance des noyaux suprachiasmatiques situés dans l'hypothalamus. Elle est programmée génétiquement, mais est également entraînée par des synchroniseurs externes ou donneurs de temps, tel que le cycle lumière-obscure et les signaux sociaux. Il existe des différences inter-individuelles dans les besoins et les styles de sommeil. Par exemple, le chronotype est une caractéristique qui amène les gens à se coucher et se lever très tôt (types du matin) ou très tard (types du soir) par rapport à la moyenne des individus (Kerkhof, 1985). Soixante-six pourcent de la population se situent toutefois entre ces deux extrêmes. Ces individus sont qualifiés de chronotypes "intermédiaires". Le chronotype est donc une mesure de préférence pour le moment des activités et pour l'horaire de sommeil, évaluée subjectivement par questionnaire. Cette mesure n'a pas toujours été corrélée avec la phase circadienne qui, elle, est mesurée objectivement à l'aide de marqueurs physiologiques (ex.: rythmes circadiens de la température centrale ou de la sécrétion de mélatonine etc.). Dans la présente thèse, nous nous limiterons à l'évaluation du chronotype des participants.

2.2.5 Ontogenèse du sommeil

L'âge et les changements développementaux ont une influence sur l'organisation du sommeil, c'est l'ontogenèse du sommeil. Les changements les plus importants dans les cycles du sommeil ont lieu au cours de l'enfance et de l'adolescence. D'abord, la quantité de sommeil requise par jour décroît de la phase néo-natale (16 à 18 heures) jusqu'à l'adolescence (6 à 9 heures), pour se stabiliser à l'âge adulte (Stores, 2001). Le

SLP est très proéminent chez le jeune enfant (en moyenne 25% à 5 ans) aux dépens du SLL, mais sa proportion diminuera pour atteindre son minimum chez la personne âgée (près de 5%) (Ohayon et al., 2004). Le SP occupe également une grande place chez le jeune enfant, avec une proportion de 50% chez le nouveau-né qui diminue jusqu'à 20-25% vers deux ans. Le SP se stabilise durant l'âge adulte et décline légèrement avec le vieillissement (15-20%). Quant au rythme veille-sommeil, il se règle généralement sur 24 heures à l'intérieur des 12 mois suivant la naissance (Stores, 2001). Finalement, les chronotypes de sommeil sont apparents très précocément et évoluent avec l'âge; par exemple les adolescents se couchent et se lèvent tard alors que les personnes âgées se couchent et se lèvent tôt. Bien que l'on puisse étudier le sommeil d'individus de tous âges, le sommeil du jeune adulte est plus stable et moins susceptible d'être influencé par des changements développementaux. Étudier des personnes TSA d'âge adulte peut donc faciliter l'identification du profil de sommeil indépendant des facteurs développementaux. Pour cette raison, nous avons choisi de faire porter notre étude sur cette tranche d'âge afin d'obtenir le profil de sommeil le plus spécifique à la pathologie plutôt qu'à un simple retard développemental.

2.3 Régulation du sommeil normal

2.3.1 Le modèle à deux processus

Le modèle de Borbély (1998) propose que le besoin de sommeil et le rythme veille-sommeil soient influencés par deux processus en interaction (Borbély, 1998). Le processus homéostatique (processus S) entraîne une pression au sommeil qui croît de façon exponentielle avec l'accumulation de l'éveil et décroît de la même façon au cours du sommeil. Le processus circadien (processus C), déterminé par une horloge endogène, contrôle la rythmicité du cycle veille-sommeil. Il existe donc des moments propices à l'initiation du sommeil et à sa consolidation (chez l'humain, pendant la nuit) tandis que d'autres facilitent davantage l'éveil (le jour). Le sommeil est de plus grande durée et de meilleure qualité quand il est initié dans la phase circadienne appropriée (Arendt, 1998).

2.3.2 Régulation neurophysiologique

Les techniques neurophysiologiques ont permis d'identifier les mécanismes neuronaux et les principaux neurotransmetteurs du tronc cérébral intervenant dans le contrôle des états de veille et de sommeil (Adrien, 1998; Jones, 2000, Siegel, 2000). Ainsi, la désorganisation systématique du sommeil peut permettre d'émettre des hypothèses quant aux mécanismes neuronaux affectés. Le modèle neurophysiologique admis pour expliquer l'endormissement et l'alternance SL-SP met en jeu trois systèmes neurochimiques principaux, soit la noradrénaline (NA), la sérotonine (5-HT) et l'acétylcholine (ACh).

Pendant l'éveil, l'activité monoaminergique (5-HT et NA) est élevée et relativement stable. Au cours de cet état de vigilance, la 5-HT faciliterait la synthèse de peptides hypnogènes au niveau de la région pré-optique de l'hypothalamus antérieur (Houdoin et al., 1991). L'accumulation de ces peptides permettrait le déclenchement du sommeil. Une fois l'individu endormi, l'alternance SL-SP est sous la gouverne d'un système d'interaction neurochimique, par lequel la 5-HT et la NA inhibent le SP alors que l'ACh le facilite.

Quant au rythme veille-sommeil, il est principalement régulé par l'horloge endogène qui est, rappelons-le, sous la dépendance des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus. Puisqu'il n'est pas possible de mesurer directement les oscillations de ces noyaux, on évalue des rythmes marqueurs comme la température corporelle et la mélatonine pour obtenir une idée du rythme circadien endogène.

2.4 Troubles du sommeil chez l'individu normal

Avant de porter notre intérêt sur la revue de la documentation traitant du sommeil chez les personnes TSA, nous présentons les définitions succinctes des principaux troubles du sommeil qui seront invoqués, soit l'insomnie, le trouble lié aux rythmes circadiens et les parasomnies.

2.4.1 L'insomnie

La définition de l'insomnie a été revue récemment par un groupe de l'American Academy of Sleep Medicine (Edinger et al., 2004) qui s'est inspiré des critères établis au sein du DSM-IV-TR (APA, 2000) et de l'ICD-10 (1992). Ce groupe d'experts a proposé des critères standardisés pouvant être utilisés pour rendre plus fiable et valide le diagnostic d'insomnie dans le cadre des études sur le sujet.

L'insomnie se caractérise par une plainte de difficultés à trouver le sommeil et/ou à le maintenir, d'un réveil matinal précoce avec incapacité de se rendormir ou encore par l'impression d'un sommeil non-réparateur. Pour être considérée significative cliniquement, l'insomnie doit s'associer à des symptômes diurnes de vigilance, de performance ou d'humeur attribuables aux symptômes nocturnes. Les critères consensuels essentiels au diagnostic d'une insomnie sont présentés au tableau IV. Si tous les critères essentiels ne sont pas respectés, on parlera de «symptômes» d'insomnie plutôt que d'un «trouble» ou d'un «désordre» d'insomnie.

Tableau IV. Critères de recherche pour diagnostiquer l'insomnie

- A. L'individu rapporte un ou plus des items suivants:
1. difficulté à initier le sommeil;
 2. difficulté à maintenir le sommeil;
 3. se réveille précocément;
 4. le sommeil est chroniquement non-réparateur ou de pauvre qualité.
- B. Les difficultés sus-mentionnées surviennent malgré un contexte favorable au sommeil.
- C. Au moins un des symptômes diurnes suivants est relié aux difficultés nocturnes rapportées par l'individu:
1. fatigue/malaise;
 2. altération de l'attention, de la concentration ou de la mémoire;
 3. dysfonction sociale/professionnelle ou pauvre performance scolaire;
 4. altération de l'humeur/irritabilité;
 5. somnolence diurne;
 6. réduction de la motivation, de l'énergie ou de l'initiative;
 7. prédisposition à l'erreur/accidents de travail et de la route;
 8. maux de tête;
 9. préoccupation ou détresse reliée au sommeil.
-

Adapté de Edinger et al. (2004)

La classification de l'American Academy of Sleep Medicine permet également de distinguer différents sous-types d'insomnie, dont l'insomnie primaire et ses différents sous-types (insomnie psychophysiologique, paradoxale et idiopathique) ainsi que l'insomnie reliée à un trouble mental. Le tableau V présente les critères permettant d'identifier une insomnie primaire. Tous ces critères valent également pour les différents sous-types d'insomnie primaire énumérés ci-haut, auxquels s'ajoutent d'autres critères spécifiques. La définition de l'insomnie *psychophysiologique* inclut au moins un symptôme d'hyperactivation, de tension somatique et/ou d'associations inadaptées au sommeil qui compromet l'endormissement. À titre d'exemple, l'individu peut présenter de l'anxiété ou une préoccupation excessive par rapport à la capacité de s'endormir ou encore avoir des pensées intrusives incompatibles avec l'endormissement. L'insomnie *paradoxale* signifie quant à elle, qu'il y a absence de sommeil pathologique en dépit d'une plainte de sommeil. Pour la diagnostiquer, il

faut donc démontrer que l'individu bénéficie d'une durée de sommeil totale d'au moins six heures ainsi que d'une efficacité de sommeil d'au moins 85% telles que mesurées par polysomnographie. L'individu doit aussi présenter au moins une des caractéristiques suivantes: se plaindre d'un sommeil chroniquement réduit ou absent la majorité des nuits, rapporter par agenda un sommeil de durée moyenne nettement en-deçà des limites normatives ou une absence de sommeil plusieurs nuits par semaine sans que ces dernières s'accompagnent de siestes diurnes, montrer un écart marqué entre l'estimation subjective de son sommeil et les résultats polysomnographiques. Dans ce type d'insomnie, les symptômes diurnes sont comparables à ceux rapportés dans les autres sous-types d'insomnie mais sont nettement moindres que ceux attendus compte tenu du niveau extrême de privation de sommeil rapporté. Pour ce qui est de l'insomnie *idiopathique*, elle a comme spécificité de débiter durant l'enfance, avant l'âge de dix ans, sans facteur précipitant identifiable. L'insomnie persiste depuis ce temps. Enfin, quant à l'insomnie reliée à un trouble mental, elle répond à tous les critères de l'insomnie primaire excepté au critère C. Dans ce type d'insomnie, il existe plutôt une association entre le trouble de sommeil et le trouble de santé mentale concomitant, faisant en sorte que l'apparition de l'insomnie coïncide avec l'apparition du trouble de santé mentale. De plus, l'évolution de l'insomnie coïncide avec l'évolution du trouble de santé mentale (Edinger et al., 2004).

Tableau V. Critères de recherche pour diagnostiquer l'insomnie primaire

- A.** L'individu rencontre les critères du trouble d'insomnie.
- B.** L'insomnie notée en A est présente depuis au moins un mois.
- C.** L'une des deux conditions suivantes s'applique:
1. Il n'y a pas de trouble psychiatrique ou de santé mentale présent ou passé;
 2. Il y a un trouble psychiatrique ou de santé mentale présent ou passé, mais l'évolution temporelle de l'insomnie s'avère indépendante de l'évolution temporelle du trouble psychiatrique ou de santé mentale.
- D.** L'une des deux conditions suivantes s'applique:
1. Il n'y a pas de condition médicale présente ou passée pouvant affecter le sommeil;
 2. Il y a une condition médicale présente ou passée pouvant affecter le sommeil, mais l'évolution temporelle de l'insomnie s'avère indépendante de l'évolution temporelle de cette condition médicale.
- E.** L'insomnie ne peut être attribuée exclusivement à un autre désordre primaire du sommeil (ex.: apnée du sommeil, narcolepsie, ou parasomnie) ou à un horaire veille-sommeil inhabituel ou à un désordre du rythme circadien.
- F.** L'insomnie ne peut être attribuée à l'abus ou l'utilisation de substance ou au sevrage d'une médication psychoactive.
-

Adapté de Edinger et al. (2004)

En pratique, des seuils quantitatifs existent également pour juger si l'insomnie est significative. Ces critères ne sont toutefois pas nécessaires à l'établissement du diagnostic. Par exemple, l'efficacité du sommeil doit être inférieure à 85%, le délai d'apparition du sommeil et/ou les réveils nocturnes doivent être d'au minimum 30 minutes par nuit et la durée du sommeil doit être inférieure à 6 heures (Edinger et al., 2004; Espie, 2002). Ces critères stipulent également que la fréquence des symptômes d'insomnie doivent être de trois nuits ou plus par semaine (Edinger et al., 2004; Espie, 2002). Par ailleurs, la durée de la plainte permet de distinguer entre une insomnie aïgue (moins de 3-4 semaines) ou chronique (au moins un mois). Enfin, l'insomnie peut finalement être caractérisée par une irrégularité des variables de sommeil entre les nuits (Espie, 2002).

La description des symptômes nocturnes permet de préciser s'il s'agit d'une insomnie initiale (difficulté d'endormissement), d'une insomnie intermittente (réveils nocturnes), d'une insomnie matinale (réveil précoce) ou d'une insomnie mixte. Dans la caractérisation de l'insomnie, il est également recommandé de valider objectivement les estimations subjectives, plus particulièrement en ce qui a trait à la durée du sommeil, au délai d'endormissement et aux réveils nocturnes (Edinger et al., 2004).

Tel que précisé dans la définition de l'insomnie, les symptômes peuvent être secondaires à d'autres maladies spécifiques du sommeil comme les mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS) ou le syndrome des apnées au cours du sommeil. Il est donc suggéré de mesurer ces événements en tenant compte des critères suivants. Sommairement, les MPJS consistent en de petites contractions des membres inférieurs pendant le sommeil qui durent entre 0,5 et 5 secondes, qui surviennent environ toutes les 30 secondes et dont le diagnostic repose sur un index de MPJS (nombre de MPJS par heure de sommeil) d'au moins cinq (ou encore 15 chez les adultes) selon la classification consensuelle d'Edinger et al. (2004). Lorsque l'index est significatif, ce syndrome peut occasionner une fragmentation importante du sommeil et mener à une somnolence diurne (Montplaisir et al., 2000). Le syndrome des apnées au cours du sommeil se manifeste quant à lui, par des pauses respiratoires durant plus de dix secondes au cours de la nuit. La limite pathologique que nous utilisons pour diagnostiquer ce trouble repose sur un index d'apnées (nombre d'apnées par heure de sommeil) d'au moins dix (AASM, 2001; Tsai et al. 1999). Il existe trois types d'apnées (apnées centrale, obstructive et mixte) mais leur description dépasse le cadre de ce travail. Retenons simplement que ce syndrome peut également fragmenter le sommeil et provoquer une hypersomnolence diurne (Krieger, 1994).

2.4.2. Trouble lié aux rythmes circadiens

Le trouble lié aux rythmes circadiens (perturbation du rythme veille-sommeil) est un problème de réglage du sommeil dans le nyctémère. Il en existe différents sous-

types. Le sous-type avec retard de phase s'observe chez les personnes présentant un fonctionnement optimal en fin de soirée. Ces individus se couchent tard, leur sommeil se maintient bien et ils se lèvent tard. Les personnes du sous-type avec avance de phase sont caractérisées par une difficulté à rester éveillées durant la soirée et un réveil très matinal. Les sous-types avec alternance veille-sommeil irrégulière ou de plus de 24 heures sont plus rares et observés surtout chez des personnes aveugles, atteintes d'une démence, ayant subi un traumatisme crânien ou une dépression sévère (Sack et al., 1992; Okawa et al., 1986). Le trouble lié aux rythmes circadiens peut être primaire (ex.: dysfonctionnement de l'horloge endogène) ou secondaire à divers facteurs empêchant une perception adéquate des signaux sociaux et environnementaux qui règlent le rythme veille-sommeil ou l'installation d'une hygiène de sommeil appropriée.

2.4.3 Les parasomnies

On définit les parasomnies comme des manifestations comportementales périodiques ou de l'agitation survenant au cours du sommeil. Les parasomnies peuvent être associées à la transition veille-sommeil (rythmiques nocturnes et sursauts d'endormissement), au sommeil profond (terreurs nocturnes, somnambulisme, éveils confusionnels) ou encore au sommeil paradoxal (trouble du comportement lié au SP, cauchemars, paralysie du sommeil). En particulier, le trouble du comportement lié au SP est caractérisé par un retour du tonus musculaire, normalement aboli pendant le SP, entraînant des comportements moteurs complexes pouvant survenir plusieurs fois par nuit (Lapierre et Montplaisir, 1999). Nous ne décrivons pas davantage les parasomnies, mais retenons que leur présence doit être éliminée avant de diagnostiquer une insomnie.

Bien que certaines études ont porté sur les symptômes nocturnes identifiables chez les personnes TSA, un nombre très limité d'entre-elles a évalué la correspondance entre les patrons nocturnes de ces individus et l'une ou l'autre des classifications présentées

ci-haut. Dans la prochaine section, nous exposons une revue des connaissances sur l'organisation du sommeil et de ses troubles chez les personnes TSA.

3. LE SOMMEIL DANS LES TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME

Comme les mécanismes régulateurs du sommeil et de l'éveil sont situés dans le système nerveux central, toute condition neurologique, neurodéveloppementale ou psychiatrique peut perturber le cycle veille-sommeil. Ainsi, il n'est pas surprenant que la présence de perturbations du sommeil dans les TSA soit devenue un important sujet de discussion au cours des récentes années. En plus de représenter un défi parfois de taille pour les parents d'enfants TSA, les désordres affectant le sommeil peuvent devenir un problème clinique sérieux qui peut aggraver des déficits préexistants ou générer des symptômes psychologiques, comportementaux et/ou cognitifs mesurables le jour.

Nous verrons dans les prochaines sections les résultats disponibles à ce jour et qui font état de symptômes correspondant à l'un ou l'autre des troubles décrits précédemment dont l'insomnie, le trouble du rythme circadien et les parasomnies chez les personnes TSA.

Les principales études publiées sur le sommeil des personnes ayant un TSA sont répertoriées au tableau VI.

Tableau VI. Principales études publiées sur le sommeil des personnes TSA.

	Groupes cliniques				Groupes de comparaison				Dx**	Mesure	Notes	Références
	Age		n		Age		n					
	QIG*	Tot	Aut	Asp	Autres	QIG*	Tot	Typiques				
Études subjectives												
Enfants												
	0-4	n.a.	27	-	-	-	0	-	1,2	A		Segawa et al., 1992
	5-11	<55-55+	38	31	7	-	36	36	2	A		Patzold et al., 1998
	5-12	n.a.	55	37	-	17	43	71	2	Q		Schreck et al., 2000
	2-11	n.a.	100	65	8	27	-	-	1,2	Q,A		Honomichi et al., 2002
	2-17	n.a.	105	53	52	-	65	65	1,2	Q		Polimenei et al., 2005
	3-15	<50-71+	75	75	-	-	75	75	1,2	A		Hoshino et al., 1984
	5-16	n.a.	209	25	-	184	-	-	1,2	Q		Wiggs et al., 1996
	2-19	<55	52	7	-	45	-	25	2	Q		Richdale et al., 2000
	2.5-19	20-119	39	39	-	-	61	61	2	A		Richdale et al., 1995
	3-20	n.a.	88	88	-	-	0	-	1,2	Q		Taira et al., 1998
	3-20	n.a.	89	89	-	-	0	-	1,2	A		Takase et al., 1998
	15	<39	1	1	-	-	0	-	1,2	A		Hayashi et al., 2001
	19-35	99-123	20	-	20	-	10	10	2	Q,A		Tani et al., 2003
	19-35	99-123	20	-	20	-	10	10	2	Q		Tani et al., 2004
Enfants												
	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-	8	8	1,2	PSG	a	Segawa et al., 1992
	3-5	n.a.	16	16	-	-	30	30	2	PSG	a	Tanguay et al., 1976
	2-8	n.a.	21	21	-	-	28	28	2	PSG	b	Ogawa et al., 1982
	3-9	n.a.	11	11	-	-	0	-	2	PSG	b	Thirumalai et al., 2001
	5-12	n.a.	7	4	-	3	6	1	2	PSG		Ornitz et al., 1965
	5-16	n.a.	17	17	-	-	12	5	2	PSG		Elia et al., 2000
	7-53	>80	8	-	8	-	8	8	2	PSG		Godbout et al., 2000
	12-24	18-28	10	10	-	-	16	8	2	PSG		Diomedes et al., 1999
	10.5-15	<39	4	4	-	-	5	5	2	PSG Port.		Elia et al., 1991
	17	74-96	2	-	2	-	0	-	2	PSG	b	Berthier et al., 1992
	19-35	99-123	20	-	20	-	10	10	2	PSG		Tani et al., 2004
	19-35	99-123	20	-	20	-	10	10	2	Ac.		Tani et al., 2005
	25	85	1	-	1	-	0	-	2	PSG		Godbout et al., 1998
Étude mixtes (subjective et objective)												
	3-12	n.a.	8	8	-	-	8	8	2	Q, Ac.		Hering et al., 1999
	15-25	n.a.	15	9	6	-	-	-	2	Q, Ac.		Oyane & Bjorvatn, 2005

*QIG=QI global; Tot=total; Aut=autistes; Asp=Asperger; A=agenda; Q=questionnaire; PSG=polyssomnographie; PSG Port.=Polysomnographie portable; Ac.=actigraphie

**Diagnostic: 1= aucune description des conditions associées; 2= aucune information sur la méthode diagnostique ou critères autres que ceux du DSM-IV

*Absence de nuit d'adaptation

†PSG de jour ou enregistrements effectués à des tms cliniques

3.1 Épidémiologie

La présence de troubles du sommeil chez les TSA est un fait accepté bien que plusieurs questions demeurent non résolues à ce jour.

La prévalence des troubles du sommeil chez les enfants au développement normal est d'environ 30% (Mindell, 1993). Des sondages suggèrent qu'une proportion beaucoup plus élevée d'enfants TSA souffre de problèmes de sommeil. En effet, bien que la prévalence de ces troubles demeure incertaine, elle toucherait en moyenne 65% (entre 44-83%) d'entre-eux (Jonhson, 1996, Polimeni et al., 2005; Richdale, 2001). Ce taux serait également supérieur à celui observé chez des enfants souffrant d'un trouble neurodéveloppemental d'étiologies diverses (Richdale, 1999; Trevarthen et al., 1996; Gillberg, 1989; Wiggs et Stores, 1996a). Les perturbations du sommeil paraissent donc quantitativement plus fréquentes chez les enfants TSA par rapport aux enfants normaux ou ayant d'autres pathologies. Une étude récente montre toutefois que lorsqu'ils sont présents, les problèmes de sommeil sont jugés de sévérité comparable par les parents d'enfants TSA et contrôles (Polimeni et al., 2005). Dans l'ensemble, sur la base de ces résultats, on peut supposer que les perturbations du sommeil ne sont pas simplement présentes parce qu'elles sont plus communes chez les jeunes enfants ou reliées à la présence d'une psychopathologie en général. Par contre, ces résultats n'excluent pas la possibilité que le sommeil atteigne sa maturité simplement plus tard que chez les enfants ne présentant pas de TSA.

Plusieurs études ont déjà appuyé cette interface TSA et perturbations du sommeil à partir de mesures subjectives et plus rarement, objectives. Les tentatives pour caractériser la nature des problèmes de sommeil dans cette population donnent par contre des résultats qui ne sont pas constants. La recension qui suit s'attardera sur les paramètres nocturnes les plus étudiés et présentera les données disponibles selon le type de mesures prises (subjectives ou objectives) et selon l'âge des participants (jeunes ou adultes).

3.2 Les mesures subjectives

Tout d'abord, les études subjectives ont permis de préciser que les problèmes de sommeil seraient déjà prévalents dès la petite enfance chez la majorité des enfants autistes évalués (Richdale et Prior, 1995; Patzold et al., 1998). L'âge moyen auquel les premières perturbations du sommeil ont été identifiées dans cette population se situe autour de deux ans et trois mois selon les données disponibles, mais il semble que les difficultés pourraient survenir, en fait, encore plus précocément (Hoshino et al., 1984; Taira et al., 1998). L'étude rétrospective de Taira et al. (1998) auprès de 88 participants TSA (3-20 ans), précise que 56% d'entre-eux présentaient des problèmes de sommeil et que ceux-ci seraient apparus au cours de la petite enfance chez 90% de ces individus.

Les chercheurs ont tenté de vérifier si les problèmes de sommeil rapportés varient selon les tranches d'âge des participants évalués. Les résultats obtenus sur la question sont par contre en contradiction les uns avec les autres. En effet, des études indiquent que les rapports parentaux de problèmes de sommeil sont plus fréquents chez les plus jeunes TSA (2,5 à 8 ans) comparativement aux plus vieux (9 à 19 ans) (Richdale et Prior, 1995; Taira et al., 1998). L'inverse est par contre observé dans l'étude de Honomichl et al. (2002) qui démontre que les parents d'enfants TSA plus âgés (6 à 11 ans) font état de plus de problèmes de sommeil que les parents d'enfants plus jeunes (2 à 5 ans). Ainsi, pour les uns, les troubles de sommeil tendent à se normaliser avec l'âge et l'amélioration de ces derniers coïncide avec l'entrée à la garderie ou à l'école élémentaire des participants TSA (Taira et al., 1998). Ce résultat appuierait la supposition voulant que les troubles du sommeil puissent simplement refléter un délai de développement. Pour les autres, les problèmes de sommeil semblent vécus comme davantage anormaux par les parents à partir de l'entrée à la garderie ou à l'école (Honomichl et al., 2002).

Certaines données sont par ailleurs à l'appui du fait que ces troubles pourraient également exister lorsque ces individus TSA sont d'âge adulte. En effet, l'étude d'une

cohorte d'individus adultes atteints exclusivement du SA indique que ceux-ci sont sujets à présenter des symptômes d'insomnie lorsque mesurés par questionnaire et agenda de sommeil (Tani et al. 2003; 2004a). De même, il a été montré récemment que 15 adolescents et adultes TSA (15 à 25 ans), démontraient des anomalies du sommeil mesurées subjectivement et par actigraphie (Oyane et Bjorvatn, 2005). Sur la base de ces observations, on pourrait donc présumer que les perturbations du sommeil font également partie du tableau clinique à l'âge adulte et qu'elles ne sont pas seulement imputables à un simple délai de développement. Cependant, ces deux études contiennent certaines failles méthodologiques liées à la constitution des échantillons qui limitent la portée des résultats. On ne saurait donc dire de manière définitive si les troubles du sommeil persistent ou non chez les personnes TSA d'âge adulte.

En ce qui concerne les caractéristiques nocturnes spécifiques pouvant être évaluées par les études subjectives, deux grands types de problèmes semblent prévaloir dans cette population, soit les difficultés d'initiation et de maintien du sommeil ainsi que les difficultés d'ajustement du cycle veille-sommeil. Des données sont également disponibles en ce qui a trait aux parasomnies.

3.2.1 Initiation et maintien du sommeil

Les difficultés d'initiation et de maintien du sommeil sont des symptômes compatibles avec l'insomnie. Elles peuvent se manifester par un délai d'endormissement prolongé, des éveils après endormissement fréquents et/ou prolongés, un raccourcissement de la durée totale du sommeil nocturne ainsi qu'un sommeil de faible efficacité. Nous rapporterons donc les résultats disponibles pour chacun de ces paramètres.

Chez les enfants TSA, plusieurs rapports parentaux suggèrent un désordre de l'initiation du sommeil. Dans un échantillon de 31 enfants TSA dont sept avec SA, les parents estiment que les enfants TSA prennent en moyenne 32 minutes pour trouver

le sommeil, comparativement à 19 minutes pour les enfants du groupe contrôle lorsque mesuré par agenda de sommeil (Patzold et al., 1998). D'autres auteurs obtiennent des résultats compatibles avec ces données (Hoshino et al., 1984; Taira et al., 1998; Williams et al., 2004) et ajoutent que les plaintes de difficultés d'endormissement étaient les plus fréquentes dans leur échantillon. Les symptômes signalés dans ces rapports doivent cependant être interprétés en tenant compte du niveau intellectuel des participants TSA puisque celui-ci semble faire varier les caractéristiques mesurées. En effet, si l'on compare avec des contrôles, deux groupes d'enfants autistes, l'un avec QI faible ($QI < 55$) et l'autre avec QI élevé ($QI > 55$), ce dernier présente des délais d'endormissement significativement plus longs tandis que ce n'est pas le cas pour le premier groupe (Richdale et Prior, 1995). Pour expliquer ces résultats, les auteurs concluent que les individus TSA de QI élevé ont des capacités intellectuelles suffisamment élevées pour permettre un état d'hyperactivation cognitive ou d'anticipation anxieuse plus marqué que ceux présentant de plus faibles capacités intellectuelles et que ceci pourrait rendre compte des troubles d'endormissement plus fréquents chez-eux. Au sujet des éveils après endormissement, les résultats demeurent variables. Leur nombre est significativement plus élevé dans des échantillons hétérogènes d'enfants autistes dont les caractéristiques ne sont toutefois pas toujours bien définies (Richdale et Prior, 1995; Taira et al., 1998). Certaines études n'ont cependant pas été en mesure de démontrer une telle différence par rapport au groupe contrôle chez des enfants autistes (Patzold et al., 1998). Un consensus se dégage par contre en ce qui concerne la durée de ces éveils nocturnes, qui est jugée subjectivement comme étant prolongée chez ces enfants. Elle peut s'étirer jusqu'à plus de 30 minutes chez des enfants atteints d'un TSA (Patzold et al., 1998; Richdale et Prior, 1995) ce qui est deux fois plus long que la moyenne obtenue pour les groupes contrôles. Il a également été rapporté que les comportements engagés pendant les éveils nocturnes par ces enfants sont incompatibles avec le retour au sommeil. Par exemple, les parents ont observé chez des enfants atteints d'un TSA qu'ils riaient, chantaient, parlaient, s'amusaient, et se levaient pendant ces éveils tandis qu'aucun parent d'enfants contrôles ne rapportait de tels comportements au

cours de la nuit (Patzold et al., 1998; Richdale et Prior, 1995). Concernant la durée du sommeil nocturne, les résultats sont mitigés. Patzold et al. (1998) ainsi que Honomichl et al. (2002) ont montré que les parents d'enfants autistes rapportent un raccourcissement significatif du temps de sommeil total (environ de 25 minutes) mais ces résultats ne sont pas corroborés dans d'autres études subjectives qui obtiennent des valeurs normales chez des enfants TSA pour ce paramètre (Hering et al., 1999; Schreck et Mulick, 2000; Gail Williams et al., 2004). Comme déjà signalé, ces contradictions pourraient s'expliquer par l'hétérogénéité des groupes étudiés. Par exemple, Richdale et Prior (1995) ont obtenu qu'en comparaison à un groupe contrôle, les parents rapportent une durée de sommeil nocturne moindre chez des enfants autistes de QI élevé (QI>55) alors qu'elle est perçue comme augmentée chez des enfants autistes de QI faible (QI<55), surtout avant l'âge de 8 ans. En ce qui a trait à la qualité et à l'efficacité du sommeil, elles sont le plus fréquemment perçues comme réduites par les parents d'enfants autistes (Honomichl et al., 2002; Hoshino et al., 1984) bien que ces résultats ne soient pas toujours confirmés (Patzold et al., 1998). En somme, toutes ces divergences mettent en évidence l'importance d'isoler les facteurs fréquemment associés à la maladie si l'on veut connaître le profil nocturne spécifique au TSA. Néanmoins, comparativement aux enfants à développement typique ou présentant d'autres pathologies développementales, les problèmes d'initiation et de maintien du sommeil observés chez les enfants TSA sont généralement plus fréquents et ils apparaissent plus précoces.

L'objectivité ou la validité des rapports parentaux n'est cependant pas une question résolue. D'après Schreck et Mulick (2000), les parents semblent juger le sommeil de leur enfant autiste différemment et plus sévèrement que les parents d'autres groupes d'enfants avec déficience intellectuelle, avec besoins éducatifs spécialisés ou d'enfants contrôles. Pour tester l'hypothèse d'un biais parental dans l'évaluation du sommeil des enfants TSA, Honomichl et al. (2002) ont comparé les mesures de sommeil obtenues par questionnaires et agendas de sommeil chez des enfants TSA dits symptomatiques (i.e. les parents jugent qu'un problème de sommeil existe) et des enfants TSA dits

asymptomatiques (i.e. les parents ne perçoivent pas de problème de sommeil). Ces auteurs montrent qu'en général, les mesures de sommeil sont touchées plus sévèrement chez les enfants dits symptomatiques, mais que tous les enfants, qu'ils soient symptomatiques ou non, diffèrent significativement sur certaines mesures de sommeil (délai d'endormissement, éveils après endormissement, durée du sommeil) comparativement aux données normatives d'enfants du même âge. Ces résultats suggèrent qu'en général, les parents ne surestiment pas les problèmes nocturnes de leurs enfants TSA et que certains vont même plutôt jusqu'à les sous-estimer.

En ce qui concerne l'ensemble de ces variables subjectives chez les adultes TSA, les données sont beaucoup plus rares. Une étude récente effectuée auprès de 15 individus atteints d'un TSA (15 à 25 ans) à partir de questionnaires parentaux et d'agendas suggère des problèmes de sommeil d'un degré modéré chez ces individus, mettant surtout en cause des difficultés à s'endormir, un réveil matinal précoce, une réduction du temps de sommeil nocturne et une irrégularité entre les heures de coucher durant la semaine versus la fin de semaine (Oyane et Bjorvatn, 2005). Encore ici, c'est l'évaluation faite par les parents de ces participants TSA qui est rapportée et les auteurs soulignent qu'il serait important de vérifier si les participants eux-mêmes se plaignent de problèmes de sommeil lorsqu'ils sont directement questionnés. Par ailleurs, deux autres études subjectives ont porté sur une même cohorte de 20 adultes atteints du SA exclusivement, comparés à 20 contrôles sains. Par questionnaire et agenda de sommeil auto-administrés, c'est-à-dire remplis par le participant lui-même, elles montrent un délai d'endormissement deux fois plus long et une plus grande variabilité intra-individuelle entre les nuits de sommeil en ce qui a trait aux réveils nocturnes et à l'efficacité du sommeil chez les patients par rapport aux contrôles (Tani et al., 2003; 2004a). Cependant, toutes les autres variables mesurées (fréquence et durée des éveils nocturnes et durée du sommeil) étaient comparables au groupe contrôle.

On reconnaît à cette dernière équipe la première investigation systématique des critères diagnostiques reliés à l'insomnie dans cette population. Ils ont observé qu'entre 75 et 90% de leur échantillon d'adultes atteints du SA auto-rapportaient des éléments d'insomnie (initiale surtout) selon la méthode utilisée (75% par les agendas de sommeil; 85% par des descriptions libres et 90% par les questionnaires). En association avec ces symptômes nocturnes, 70% des participants avec SA (14/20) rapportaient des symptômes diurnes comme de la fatigue au réveil et au cours de la journée. Ces taux sont élevés considérant que dans la population en général, environ 10% des individus rapportent des plaintes d'insomnie (Espie, 2002). Cependant, 80% (16/20) des individus de cet échantillon présentaient un désordre de personnalité concomitant sur l'axe 1 ou 2 du DSM-IV, essentiellement des troubles anxieux. Ceci a mené les auteurs à conclure que les symptômes d'insomnie présentés par ces individus pourraient être reliés au trouble psychologique concomitant, au SA seulement, ou encore, aux deux à la fois. Cependant, aucune analyse statistique n'est présentée dans cette étude, qui aurait permis de vérifier l'association entre ces troubles. Ces résultats ne permettent donc pas de dire si les troubles de sommeil identifiés sont occasionnés par l'autisme ou s'ils sont simplement secondaires aux conditions concomitantes. Ainsi, pour tenter de répondre à cette question, nous avons choisi dans la présente étude, d'inclure dans notre échantillon, des participants sans comorbidité cliniquement significative. Certains symptômes psychologiques « sub-cliniques » pourraient néanmoins être présents. Pour les contrôler, nous incluons des mesures de fonctionnement psychologique prises en complément d'évaluation diagnostique et vérifierons s'il existe une relation statistique entre ces variables et l'architecture du sommeil.

En bref, la plupart des rapports subjectifs font état d'un délai d'endormissement prolongé chez les individus TSA, lequel est plus rarement rapporté chez les groupes de comparaison étudiés. Certains auteurs pensent que les difficultés d'initiation du sommeil sont davantage caractéristiques des personnes TSA de QI élevé du fait qu'elles ont des possibilités d'hyperactivation cognitive ou anxieuse accrues. Les

problèmes de maintien du sommeil ne sont pas uniformément retrouvés à travers les études, mais lorsqu'ils sont rapportés, ils sont plus souvent dus à la longueur des éveils plutôt qu'à leur nombre. Il semble difficile de conclure par rapport à la durée du sommeil, mais les données laissent supposer que toutes les personnes atteintes d'un TSA ne rencontrent pas nécessairement leur besoin en sommeil et que certaines caractéristiques cliniques de l'échantillon comme le niveau intellectuel et l'âge peuvent influencer les résultats. La revue des publications démontre que les problèmes de sommeil ne semblent pas seulement transitoires et pourraient persister avec l'âge chez ces individus. Cela reste toutefois à confirmer. Les résultats discordants sont vraisemblablement influencés dans certaines études par le fait de n'avoir pas subdivisé les participants en groupes d'âge et de niveau intellectuel bien ciblés.

3.2.2 Rythme veille-sommeil

Les manifestations d'insomnie présentées par les personnes TSA pourraient être reliées à un dérèglement du rythme circadien veille-sommeil d'après les résultats de certaines études subjectives. Les symptômes rattachés à un dérèglement du rythme veille-sommeil sont: une irrégularité dans l'horaire de sommeil et des problèmes de réglage de l'horaire de coucher ou de lever à des heures appropriées.

Ces variables ont été davantage explorées chez les enfants TSA. Une étude subjective a montré que le développement du rythme circadien du sommeil semble être plus tardif chez des enfants autistes (Segawa et al., 1992). En effet, des parents jugeaient qu'il se serait établi en moyenne vers l'âge de trois ans et huit mois dans un échantillon d'enfants autistes alors qu'il est habituellement en place avant 12 mois chez les enfants typiquement développés (Lapierre et Montplaisir, 1999; Stores, 2001). L'étude de Honomichl et al. (2002) suggère aussi que les parents identifiant un problème de sommeil chez leur enfant autiste rapportent plus fréquemment que l'enfant ne faisait pas ses nuits complètes entre l'âge de deux et cinq ans alors que le

sommeil consolidé la nuit est typiquement acquis entre l'âge de trois et six mois (Lapierre et Montplaisir, 1999).

Toujours chez les enfants TSA, les paramètres du sommeil mesurés subjectivement paraissent variables d'une nuit à l'autre. Cette proposition est appuyée par l'étude de Hoshino et al. (1984) qui montre que des enfants autistes ont un horaire et une durée de sommeil plus variables entre les nuits comparativement aux enfants contrôles. Des résultats similaires sont observés dans l'étude de Takase et al. (1998) chez près de la moitié d'un échantillon de 89 enfants autistes évalués par agenda de sommeil. Malgré que cette étude n'incluait pas de groupe de comparaison, les auteurs ont pu préciser cependant qu'aucun enfant ne répondait aux critères permettant de diagnostiquer un retard de phase, une avance de phase ou un rythme veille-sommeil irrégulier excepté une jeune fille autiste avec un rythme veille-sommeil différent de 24 heures. Dans leur étude, Honomichl et ses collaborateurs (2002) ont obtenu que même si tous les enfants TSA présentaient un sommeil subjectivement problématique, l'irrégularité nuit-par-nuit des horaires était plus marquée chez ceux dits symptomatiques que chez ceux dits asymptomatiques. Les auteurs conclurent donc qu'une bonne hygiène de sommeil et une régularité des rituels de coucher pourraient être un élément permettant d'éviter l'exacerbation des perturbations nocturnes dans ce groupe d'enfants.

L'évaluation de l'heure du coucher fournit des résultats contradictoires et difficiles à interpréter chez ces enfants. Une tendance à retarder l'heure de coucher a été rapportée dans un groupe hétérogène d'enfants souffrant d'un TSA (Patzold et al., 1998). Ces participants étaient également perçus par les parents comme étant moins prêts à aller dormir. Par contre, d'autres études montrent des valeurs comparables aux contrôles pour l'heure du coucher chez des enfants autistes (Hering et al., 1999; Hoshino et al., 1984). Certaines études laissent supposer l'influence de facteurs de variabilité clinique sur ce paramètre puisqu'une tendance à se coucher tôt a été observée chez les personnes autistes de bas niveau (Richdale et Prior, 1995; Takase et al., 1998), ce qui n'est pas le cas chez les personnes autistes de QI plus élevé (Richdale et Prior, 1995).

Quant au réveil matinal prématuré du matin (ex.: avant 06:00, voire 02:00 dans certains cas), il semble plus prévalent chez les plus jeunes enfants autistes comparativement aux plus vieux (Richdale et Prior, 1995; Hering et al., 1999; Taira et al., 1998; Patzold et al., 1998). Une seule étude trouve des valeurs normales pour ce paramètre (Hoshino et al., 1984) et une autre, un réveil retardé le matin (Takase et al., 1998). Aucun des participants étudiés dans les études citées n'était institutionnalisé.

Par ailleurs, il semble qu'on ne puisse pas expliquer les problèmes de sommeil par des siestes diurnes plus nombreuses ou prolongées durant le jour puisque celles-ci ne sont généralement pas plus fréquemment rapportées par les parents d'enfants autistes (Hering et al., 1999; Schreck et Mulick, 2000) sauf chez les enfants autistes sévèrement handicapés intellectuellement et de moins de huit ans (Richdale et Prior, 1995). Chez ces derniers, rien n'indique par contre si ces siestes sont véritablement accompagnées de sommeil ou s'il s'agit simplement d'un isolement volontaire relié aux altérations de la socialisation.

Chez les adultes TSA, les rythmes circadiens n'ont été que peu étudiés. L'étude de Tani et al. (2003) montre une irrégularité nuit-par-nuit en ce qui a trait à l'heure du réveil matinal et l'efficacité du sommeil ainsi qu'une heure de réveil plus tardive chez 20 adultes SA comparativement à 20 témoins sains (Tani et al., 2003). Des valeurs comparables aux témoins sont cependant obtenues chez les individus SA en ce qui a trait à l'heure du coucher (Tani et al., 2003). Comme déjà mentionné antérieurement, il faut cependant considérer que les participants TSA de cette étude présentaient un trouble anxieux concomitant, qui risque d'avoir influencé les résultats. Oyane et Bjorvatn (2005) ont pour leur part, analysé les résultats obtenus à l'un des items du questionnaire administré et montré que sur quinze participants TSA, neuf étaient considérés de chronotype soir (dont quatre extrêmement soir), un était considéré de chronotype matin et finalement, cinq semblait plutôt de type intermédiaire. L'heure du coucher était également significativement différente entre les semaines (en moyenne 21h11) et les fins de semaine (en moyenne 22h30) chez ces participants.

En somme, l'ensemble des résultats présentés peut laisser supposer que certaines personnes atteintes d'un TSA présentent des anomalies du rythme circadien bien que l'intervention de ces processus dans leurs problèmes de sommeil demeure incomprise. Les rythmes circadiens et/ou la préférence circadienne peuvent être examinés par divers moyens subjectifs et objectifs. Dans le cadre de la présente thèse, nous évaluerons subjectivement l'un des marqueurs chronobiologiques, soit le chronotype des participants. Nous voulons en effet évaluer sommairement si la préférence circadienne diffère entre un groupe homogène de personnes TSA et des individus contrôles.

3.2.3 Parasomnies

Il y a peu de recherches sur les parasomnies dans cette population clinique. Cependant, les données disponibles laissent à penser que ce trouble de sommeil n'est pas au cœur de la problématique des individus TSA. Des études subjectives ont montré que la fréquence des parasomnies (cauchemars, somniloquie, somnambulisme) n'est pas augmentée chez des enfants autistes de QI faible et élevé comparativement à des enfants contrôles (Patzold et al., 1998; Richdale et Prior, 1995). Bien que les études de Schreck et Mulick (2000) ainsi que celle de Honomichl et al. (2002) montrent des résultats qui ne s'accordent pas avec cette conclusion, elles sont limitées par des failles méthodologiques importantes quant au diagnostic des participants inclus dans les échantillons de ces recherches. Enfin, aucune donnée n'est disponible chez les adultes TSA à ce sujet. D'autres études seront nécessaires afin de circonscrire la présence ou non de parasomnies dans cette population clinique.

3.3 Les mesures objectives

Bien qu'il existe un nombre limité d'études objectives, des anomalies EEG et des patrons nocturnes perturbés semblent quantifiables chez les individus TSA. Comme nous le verrons dans les sections suivantes, les résultats rapportés demeurent cependant divergents.

Avant d'aborder les résultats d'études PSG, précisons que certains auteurs ont voulu mettre à l'épreuve l'hypothèse d'une surestimation des perturbations nocturnes en vérifiant si les mesures subjectives sont concordantes avec celles obtenues par une méthode plus objective, soit, l'actigraphie. Chez les jeunes individus TSA, Hering et al. (1999) ont montré que l'évaluation subjective des parents est significativement plus sévère que les résultats obtenus par une évaluation objective faite par actigraphie chez les mêmes enfants autistes âgés entre trois et 12 ans. Dans cette étude, tous les paramètres de sommeil évalués chez les enfants TSA par actigraphie pendant 72 heures étaient comparables à ceux des enfants normaux, excepté le réveil matinal précoce. Ces résultats ont mené les auteurs à soutenir l'idée que les parents puissent être biaisés et aient tendance à surestimer les problèmes de sommeil de leur enfant autiste. Par contre, une autre équipe obtient des résultats opposés en observant que la qualité du sommeil mesurée par actigraphie chez des enfants TSA est inférieure aux valeurs normales (Wiggs et Stores, 2004) et que ces caractéristiques sont similaires dans deux groupes d'enfants autistes, l'un avec et l'autre sans plainte de sommeil rapportée par les parents.

De la même manière, dans l'étude de Oyane et Bjorvatn (2005) menée auprès d'adolescents et d'adultes TSA (15 à 25 ans), les rapports parentaux obtenus par questionnaire et agenda de sommeil faisaient état d'un degré de problèmes de sommeil moindre que ceux confirmés par actigraphie. En effet, alors que seulement 30 pourcent des participants étaient identifiés comme ayant un problème de sommeil par les mesures subjectives, 80 pourcent des sujets TSA satisfaisaient, par l'actigraphie, aux critères d'un trouble du sommeil en présentant une longue latence au sommeil (en moyenne 41 minutes), une baisse d'efficacité du sommeil (en moyenne 76%) et/ou des éveils nocturnes prolongés (en moyenne 1h29). Par ailleurs, les auteurs n'ont pas obtenu de réveil matinal précoce chez ces individus. De plus la durée totale du sommeil n'était pas significativement réduite (en moyenne 7h06). Ce dernier résultat mena les auteurs à proposer que malgré les caractéristiques précédentes, le besoin en sommeil était probablement satisfait chez ces individus.

Néanmoins, pour expliquer l'écart entre les plaintes parentales et les mesures objectives chez les individus TSA de cette tranche d'âge, les auteurs conclurent que cela puisse refléter un processus d'adaptation chez les parents plutôt qu'une réduction proprement dite des perturbations du sommeil. Ainsi, à cet âge, l'hypothèse d'une surestimation des problèmes de sommeil ne semble donc plus tenir la route. Pour leur part, Tani et ses collaborateurs (2005) trouvent des résultats allant à l'encontre de ces dernières données. Dans leur étude, l'évaluation actigraphique pendant six jours de dix-neuf adultes présentant un SA (19 à 35 ans) et se plaignant d'insomnie comparés à dix sujets sains, montre des profils comparables. Les données divergentes soulignent l'importance de vérifier la concordance entre les rapports subjectifs et PSG. Aucune étude n'a vérifié cette relation à notre connaissance, autant chez les enfants que chez les adultes TSA.

Les études PSG sont rares chez les individus TSA et seulement deux d'entre-elles ont inclus des participants atteints d'un TSA de QI normal dans leur échantillon (Godbout et al., 2000; Tani et al., 2004b). Les résultats sont résumés ci-après en fonction des phases de sommeil pouvant être affectées, c'est-à-dire: l'initiation et le maintien du sommeil, le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal.

3.3.1. Initiation et maintien du sommeil

Chez les plus jeunes individus TSA, certains paramètres ont été étudiés. Le délai d'endormissement s'est avéré plus long dans un groupe comprenant des enfants, des pré-adolescents et des adolescents autistes (5 à 16 ans) comparativement à des contrôles sains (Elia et al., 2000). En ce qui concerne la fréquence d'éveils après endormissement, ils sont plus élevés chez des adolescents atteints d'un TSA de bas niveau (QI < 30) (Diomedi et al., 1999) mais ces observations n'ont pas été reproduites auprès d'autres enfants et adolescents TSA (Elia et al., 1991; Elia et al., 2000). Aucune étude objective ne présente de résultats concernant la durée de ces éveils nocturnes chez les enfants TSA bien que les rapports subjectifs mettaient spécialement en cause ce paramètre. Une étude a rapporté des signes d'une instabilité

du sommeil en démontrant un plus grand nombre de changements de stades de sommeil chez des adolescents TSA en comparaison avec des contrôles (Elia et al., 1991). Ensuite, les valeurs d'efficacité du sommeil sont parfois réduites (Diomedi et al., 1999) parfois similaires aux contrôles (Elia et al., 2000). De la même manière, la durée totale du sommeil nocturne s'est avérée plus courte (environ 1h15) chez des enfants TSA de 5 à 16 ans (Elia et al., 2000) mais comparable aux contrôles chez des adolescents atteints de cette pathologie (Elia et al., 1991).

Par ailleurs, chez des sujets atteints du SA, la plupart d'âge adulte (7 à 53 ans), le tracé polysomnographique a montré un délai d'endormissement marginalement plus long comparativement à des contrôles sains (Godbout et al., 2000). De même, des éveils nocturnes plus fréquents étaient retrouvés chez un adulte SA comparé à des contrôles (Godbout et al., 1998). D'après les résultats, ce serait surtout en début de nuit que l'initiation et le maintien du sommeil seraient significativement affectés chez les patients SA puisque le temps passé en sommeil n'est réduit qu'au cours des deux premiers tiers de la nuit comparativement aux contrôles (Godbout et al., 2000). En revanche, le nombre et le pourcentage d'éveils nocturnes, l'efficacité du sommeil et le temps total de sommeil nocturne ne différaient pas chez des personnes SA comparativement aux contrôles sains (Godbout et al., 2000). Il faut noter que des variations inter-individuelles étaient toutefois retrouvées dans ce groupe, lesquelles étaient probablement en partie explicables par l'étendue d'âge des sujets. Par ailleurs, Tani et al. (2004b) montraient récemment que le patron de sommeil de leurs participants SA était très similaire à celui des contrôles sains sans plainte de sommeil. Tout au plus, une plus grande proportion des participants atteints du SA présentaient des éveils nocturnes qui duraient trente minutes ou plus, comparativement aux contrôles. Considérant ces résultats, les auteurs concluaient que la faible qualité du sommeil chez les participants SA semble attribuable à une insomnie non-organique due à l'anxiété présentée par ces individus. Il faut toutefois se rappeler que cette étude comportait certaines limites à l'égard de la constitution de l'échantillon. De plus,

certain paramètre de sommeil, incluant le délai d'endormissement, n'étaient pas calculés selon les critères usuels.

3.3.2. Sommeil lent

Aucune étude n'a montré d'altération du taux de stade 1 chez les enfants TSA (Diomedi et al., 1999; Elia et al., 1991; Elia et al., 2000; Segawa et al., 1992). Les jeunes atteints d'un TSA ont la plupart du temps présenté une proportion de stade 2 identique aux contrôles sains (Diomedi et al., 1999; Elia et al., 2000; Segawa et al., 1992) sauf dans l'étude de Elia et al. (1991) qui montre un faible pourcentage de stade 2 dans un échantillon de très petite taille constitué d'adolescents autistes présentant une déficience intellectuelle concomitante. Pour ce qui est des événements phasiques du stade 2, ils n'ont jamais été quantifiés chez des enfants TSA. De plus, aucun laboratoire n'a mis en évidence d'anormalité par rapport au pourcentage de SLP (stade 3 + 4) (Diomedi et al., 1999; Elia et al., 1991; Elia et al., 2000; Segawa et al., 1992).

Chez les adultes, une étude de cas effectuée auprès d'un individu avec SA âgé de 25 ans montrait une proportion plus élevée de stade 1 que chez des contrôles sains (Godbout et al., 1998). Ce résultat n'a cependant pas été répliqué dans d'autres études (Godbout et al., 2000; Tani et al., 2004b). On trouve également que des adultes atteints du SA présentent un taux de stade 2 identique aux contrôles sains (Godbout et al., 2000; Tani et al., 2004b). Pour ce qui est des événements phasiques du stade 2, ils ont été quantifiés chez des participants atteints du SA exclusivement. Des études montrent une diminution de l'index de fuseaux de sommeil durant la première partie de la nuit chez ces patients comparativement aux contrôles sains malgré qu'ils aient un index de complexes K marginalement plus élevé que les contrôles (Godbout et al., 1998; Godbout et al., 2000). À noter que Tani et al. (2004b) trouvent que les patients et les contrôles ne diffèrent pas sur ces paramètres de sommeil. Ces auteurs utilisent cependant un détecteur automatique pour comptabiliser ces événements, ce qui est beaucoup moins fiable que la quantification visuelle (De Gennaro et Ferrara, 2003). Enfin, une faible proportion de SLP a été observé chez un individu avec SA par

rapport aux contrôles (Godbout et al., 1998), résultat qui n'a pas été corroboré par la suite (Godbout et al., 2000; Tani et al., 2004b).

En général, les études mettent en évidence des indices appuyant certaines anomalies du SL et de ses marqueurs électrographiques comme les fuseaux de sommeil mais d'autres études sont nécessaires afin de mieux les circonscrire.

3.3.3 Sommeil paradoxal

3.3.3.1 Macrostructure

La macrostructure du SP réfère au délai d'apparition du SP ainsi que le nombre, la proportion, la durée et l'efficacité des périodes de SP. Elle paraît essentiellement normale dans les TSA.

Chez des enfants et adolescents TSA, aucune étude ne met en évidence un délai d'apparition du SP anormal (Elia et al., 1991; Ornitz et al., 1969; Elia et al., 2000). Pour ce qui est de la proportion de SP, rien n'indique qu'elle soit altérée chez les individus de ces tranches d'âge (Segawa et al., 1992; Elia et al., 1991; Elia et al., 2000). Seule l'étude de Diomedi et al. (1999) a montré une faible proportion de SP chez des participants autistes avec déficience intellectuelle comparativement à des contrôles sains. Enfin, le nombre de périodes de SP et l'efficacité du SP sont rarement rapportés. Les données disponibles au sujet de ces paramètres indiquent des valeurs normales chez des adolescents TSA (Diomedi et al., 1999).

Les études ayant mesuré le délai d'apparition du SP ne révèle pas d'indice suggérant une anormalité sur ce plan lorsque des analyses de groupe sont effectuées chez des adultes SA (Godbout et al., 1998; Godbout et al., 2000; Tani et al. 2004b). Des différences inter-sujets ont cependant été rapportées par l'analyse visuelle des données individuelles d'adultes porteurs du SA montrant des latences au SP qui varient de très brèves à très prolongées (Godbout et al., 2000). Deux des six participants en question étaient cependant traités pharmacologiquement lors des enregistrements de sommeil

et un troisième était plus âgé que la moyenne du groupe (53 ans versus 22,5 ans), ce qui peut avoir influencé leurs résultats. Pour ce qui est de la proportion de SP, elle s'est avérée normale chez des adultes SA (Godbout et al., 2000; Tani et al., 2004b). Enfin, le nombre de périodes de SP et l'efficacité du SP sont rarement rapportés. Les travaux en faisant état indiquent des valeurs normales pour ce paramètre chez des adultes atteints de cette pathologie (Godbout et al., 2000).

La macrostructure du SP paraît donc préservée dans l'ensemble et les variations inter-individuelles observées en ce qui a trait au délai d'apparition du SP pourraient être attribuables à des différences cliniques telles que l'âge, les psychopathologies associées et/ou la médication.

3.3.3.2 *Événements phasiques*

Les principaux événements phasiques du SP sont les MOR et l'atonie musculaire.

Chez les enfants TSA, les premiers travaux ont montré une faible quantité de MOR isolés et la probabilité que ceux-ci apparaissent en bouffées étaient également plus faible que chez des contrôles (Ornitz et al., 1969; Segawa et al., 1992; Tanguay et al., 1976). Ceci a amené les auteurs à proposer un retard de maturation des processus reliés au SP (Ornitz et al., 1972; Tanguay et al., 1976). Une étude a par la suite démontré une forte densité de MOR chez quatre adolescents autistes de bas niveau (Elia et al., 1991), ce qui n'a pas été répliqué dans d'autres études menées auprès d'enfants autistes comparés à des contrôles (Diomedi et al., 1999; Elia et al., 2000). Des études ont aussi démontré un SP dissocié chez des enfants et adolescents autistes comparativement à des contrôles appariés en obtenant un plus grand nombre de bouffées phasiques à l'EMG au cours du SP (Diomedi et al., 1999; Elia et al., 2000; Segawa et al., 1992) et des MOR au cours du sommeil lent (Segawa et al., 1992). Enfin, Thirumalai et al. (2001) ont montré pour la première fois la présence du désordre du comportement moteur au cours du SP chez cinq sur onze enfants autistes âgés entre trois et neuf ans malgré quelques lacunes méthodologiques que nous ne

détaillerons pas ici. Ces résultats suggèrent que les perturbations de la continuité du sommeil pourraient être reliées à des désordres moteurs spécifiques au cours du SP chez ces participants.

Très peu de données existent en ce qui concerne ces variables chez les adultes TSA. Notre étude pilote indique une réduction de l'index des MOR chez des individus TSA comparativement à des contrôles sains (Limoges et al., 2004) bien que ce résultat ne soit pas concordant avec ceux d'autres études (Godbout et al., 2000). Un SP dissocié a également été enregistré dans certaines études en analysant les données individuelles des participants. Ce fut le cas pour quatre des huit participants atteints du SA de l'étude de Godbout et al. (2000). Le SP dissocié se remarquait, tout comme chez les enfants TSA, par des bouffées phasiques de l'EMG (brèves contractions des muscles du menton de moins de 0,5 secondes) durant le SP ou par des MOR survenant de façon impromptue en stade 2.

Dans l'ensemble, il y a donc certains indices suggestifs d'un dérèglement des événements phasiques du SP chez les individus TSA.

3.3.4 Cyclicité sommeil lent-sommeil paradoxal

Pour conclure, l'organisation de la cyclicité sommeil lent-sommeil paradoxal n'a pas été étudiée chez des adultes TSA, mais rien de particulier n'a été retrouvé chez les enfants ayant un TSA (Ornitz et al., 1965; Ornitz et al., 1969; Segawa et al., 1992).

Dans l'ensemble, les études PSG montrent certaines modifications dans la structure du sommeil des personnes atteintes d'un TSA, qui viennent en partie corroborer les plaintes subjectives rapportées. Les principales caractéristiques PSG observées avec régularité sont une difficulté d'initiation du sommeil et un SP instable dans ses composantes phasiques essentiellement. Les autres paramètres du sommeil semblent sans particularité ou être encore trop contrastés pour tirer des conclusions claires et définitives.

3.3.5. Conclusions

On peut rendre compte de la relation entre les TSA et les perturbations du sommeil par différents modèles explicatifs. Ces problèmes peuvent tout d'abord être intrinsèques à la pathologie en étant spécifiquement reliés au TSA. Ensuite, bon nombre de facteurs pourraient être en cause dont la comorbidité psychiatrique et la médication prise par ces individus. Finalement, bien que cela semble de plus en plus réfuté, il se pourrait que les troubles soient simplement le reflet d'une surestimation parentale. L'objectivité et la spécificité des troubles du sommeil dans cette population ne sont donc pas clairement établies. Ainsi, on ne saurait dire exactement s'ils peuvent être imputables au TSA proprement dit ou à ces facteurs connexes.

Les conclusions tirées des publications antérieures recensées demeurent discutables du fait que peu d'entre-elles sont bien contrôlées. Bon nombre de défauts méthodologiques rendent les résultats équivoques. Une première observation tient à la constitution des échantillons du groupe clinique. Tel que mentionné précédemment, la sélection des participants TSA n'est pas uniforme et n'est pas toujours basée sur les critères diagnostiques normalisés. Très peu d'études incluent des sujets dont le diagnostic est basé sur l'utilisation de la paire d'outils (ADI et ADOS) considérée comme étant la plus rigoureuse actuellement sur le plan clinique. De plus, au chapitre du diagnostic, on ne saurait dire s'il existe des différences nocturnes entre les sous-types diagnostiques, c'est-à-dire entre les personnes autistes et celles atteintes du SA. À cet effet, Patzold et ses collaborateurs (1998) ont examiné les caractéristiques nocturnes différentielles entre ces deux groupes et ont démontré des profils subjectifs similaires. En revanche, il a été récemment démontré que les participants atteints de SA avaient des symptômes de trouble du sommeil plus nombreux et possiblement plus résistants au traitement que les participants autistes et contrôles sains (Polimeni et al., 2005). D'autres recherches seraient donc nécessaires afin d'éclaircir ce point.

Dans un autre ordre d'idée, il est important de distinguer entre des problèmes spécifiques aux TSA et ceux qui peuvent être expliqués par une déficience

intellectuelle associée. Or, la majorité des études incluent des groupes dont plusieurs participants ont un QI inférieur à 70, signifiant que la déficience intellectuelle n'était pas un critère d'exclusion. La coexistence d'une déficience intellectuelle a pu influencer les mesures de sommeil ou masquer des différences potentielles chez les personnes atteintes d'un TSA par rapport aux groupes de comparaison. En effet, on sait que des problèmes de sommeil sont présents chez des individus non-autistes avec déficience intellectuelle (Piazza et al., 1996). D'ailleurs, certains chercheurs ont tenté de comparer le patron de sommeil des individus autistes de bas niveau avec d'autres enfants présentant une déficience intellectuelle (syndrome du X-fragile). Pour l'instant, ces études ne fournissent pas des résultats constants (Harvey et Kennedy, 2002). Des auteurs admettent que les problèmes de sommeil surviennent chez les enfants TSA, quelque soit leur niveau intellectuel (Richdale et Prior, 1995; Richdale et al., 2000; Patzold et al., 1998). Cependant, il semble que l'influence possible de la déficience intellectuelle sur les paramètres de sommeil rapportés n'a pas été complètement isolée dans les recherches sur lesquelles ces auteurs se basent pour faire cette affirmation. À cet effet, en comparant deux groupes d'enfants autistes l'un avec QI faible (QI < 55) et l'autre avec QI élevé (QI > 55), il a été démontré que les perturbations du sommeil peuvent aussi varier non seulement quantitativement mais également qualitativement en fonction du niveau intellectuel (Hoshino et al., 1984; Richdale et Prior, 1995). Par exemple, ce sont surtout des désordres d'initiation et de maintien du sommeil qui sont rapportés chez les enfants autistes de QI élevé tandis que les résultats montrent essentiellement de la somnolence et des siestes diurnes, une heure de coucher hâtive et une augmentation de la quantité de sommeil sur une période de 24 heures chez les enfants autistes avec QI faible (Richdale et Prior, 1995). Dans le même sens, les études disponibles omettent, pour la plupart, de contrôler pour les troubles psychiatriques concomitants et la prise de médicaments. Si elles ne sont pas contrôlées, ces variables confondantes peuvent faire varier les mesures de sommeil et ainsi empêcher de garantir la spécificité des observations faites.

Enfin, l'âge est souvent très variable à l'intérieur des échantillons étudiés, ce qui représente une autre limite importante de la plupart des études faites dans ce domaine. Des études comportent des groupes dans lesquels l'intervalle d'âge est très étendu, comportant parfois des enfants, des adolescents et des adultes. Dans ce contexte, les mesures de sommeil peuvent avoir été influencées par des facteurs développementaux puisque la nature et l'étiologie des désordres du sommeil peuvent être différents selon l'âge. Les études gagneraient donc en rigueur si elles étaient formées de groupes d'âge mieux ciblés. Ensuite, les études recensées portent essentiellement sur des cohortes d'enfants et d'adolescents, les résultats recueillis auprès d'adultes étant très rares. Même si certaines études laissent entendre que les difficultés de sommeil fréquentes chez les plus jeunes TSA pourraient se normaliser avec l'âge, cette affirmation est loin d'être prouvée et des données probantes manquent à ce sujet. L'état des connaissances ne permet donc pas de déterminer si ces troubles du sommeil représentent simplement un délai dans le cours développemental ou s'ils persistent à l'âge adulte ou font partie du phénotype des TSA.

Une autre observation se rapporte au groupe de comparaison et aux mesures de sommeil choisies. Plusieurs études ne décrivent pas quels sont les critères de sélection des individus témoins dont le sommeil est supposément normal. Les plans d'études seraient pourtant plus rigoureux s'ils incluaient des groupes témoins correctement constitués afin de permettre la répliquabilité des résultats.

Nous relevons également que la grande majorité des études recensées sont basées sur des méthodes subjectives plutôt qu'objectives. De plus, nous n'avons relevé aucune étude évaluant simultanément le sommeil par des méthodes subjectives et PSG. Une telle méthodologie permettrait de confronter l'hypothèse d'un certain biais dans les rapports subjectifs.

La comparaison des résultats d'une étude à l'autre est donc difficile parce que plusieurs travaux antérieurs ne sont pas convaincants dans leur méthodologie.

L'amélioration des standards méthodologiques est nécessaire afin de mieux documenter la nature et les causes des problèmes de sommeil dans cette pathologie. Notre travail s'inscrit dans ce contexte.

4. RELATION ENTRE SYMPTÔMES NOCTURNES ET DIURNES

Le sommeil n'est pas un état passif, il joue un rôle important dans la maturation cérébrale, dans la régulation des états psychologiques ainsi que dans le développement cognitif (Chervin et al., 1997; Dahl, 1996; Horne, 1993; Wiggs et Stores, 1996). Bien que la nature et l'importance des problèmes de sommeil restent à clarifier, leur existence chez ces individus TSA est préoccupante puisque ces derniers pourraient aggraver les symptômes déjà présents ou entraîner des problèmes additionnels (Richdale, 1999). Des auteurs pensent qu'il pourrait exister un lien entre ces problèmes de sommeil et la symptomatologie diurne observée chez ces individus (Patzold et al., 1998) bien que la nature et la direction de cette relation demeurent inconnues. Les symptômes mis en cause sont de trois ordres, soit les symptômes autistiques (en particulier les anomalies sociales), les symptômes psychologiques (en particulier l'anxiété) et les performances neuropsychologiques. Nous décrivons donc les travaux examinant l'existence d'une association entre l'un ou l'autre de ces symptômes et les troubles du sommeil chez ces individus.

4.1 Symptomatologie autistique

Certaines données sont disponibles en ce qui concerne les enfants TSA. Hoshino et al. (1984) ont démontré que plus les problèmes de sommeil rapportés duraient longtemps chez des enfants autistes âgés entre trois et onze ans, moins leur quotient développemental était élevé. Par exemple, les problèmes avaient été d'une durée moyenne de onze mois chez des enfants bien développés, de 19 mois chez des enfants ayant des retards développementaux modérés et de 27 mois chez des enfants accusant de graves retards développementaux. Leurs conclusions soulignent entre autres que les problèmes de sommeil des enfants autistes semblent être étroitement reliés à la sévérité des signes autistiques et au pronostic de la pathologie. Pour leur part, Segawa

et al. (1992) ont remarqué que certaines caractéristiques autistiques (ex. : capacités d'adaptation, tolérance aux changements, habiletés sociales) s'amélioraient au même moment que le rythme veille-sommeil devenait plus régulier chez des enfants autistes.

Dans le même ordre d'idée, Patzold et al. (1998) ont démontré qu'il existait une relation significative entre la plainte parentale d'un problème de sommeil chez des enfants atteints d'un TSA et l'intensité des difficultés sociales présentées par ces enfants. Des résultats similaires sont obtenus chez des enfants affectés d'un trouble développemental d'étiologies diverses, incluant l'autisme (Wiggs et Stores, 1996). Qui plus est, il est montré dans l'étude menée par Richdale et Prior (1995), que deux des trois enfants autistes de bas niveau chez lesquels aucun problème de sommeil n'était rapporté sont ceux qui présentent le meilleur ajustement social d'après les informations fournies par les parents et éducateurs. Les études montrent également que les enfants atteints d'un trouble développemental, incluant l'autisme chez lesquels il existe une plainte parentale d'un problème de sommeil, présentent plus de déficits de communication que des contrôles sains ou avec déficience intellectuelle (Patzold et al., 1998; Piazza et al., 1996; Quine, 1991). Ces données rejoignent la pensée de Richdale et al. (2000) qui suggère que les problèmes les plus fréquemment associés aux perturbations du sommeil (ex.: crise de colère, changements d'humeur, comportements opposants, comportements répétitifs, auto-mutilation, etc.) chez des enfants avec troubles développementaux incluant quelques enfants autistes, peuvent être regroupés parmi les dysfonctions de la communication et de la socialisation.

La relation entre des caractéristiques nocturnes plus spécifiques et la symptomatologie a également été étudiée. Ainsi, des auteurs montrent que la durée du sommeil tend à diminuer d'après les rapports parentaux, à mesure que le score global de symptômes autistiques mesuré à partir du "Developmental Behaviour Checklist (DBC) (Patzold et al., 1998) et du "Gilliam Autism Rating Scale (GARS) (Schreck et al., 2004) s'élève chez des enfants TSA. Les conclusions de l'étude de Schreck et al. (2004) indiquent également que les enfants TSA avec un sommeil nocturne de durée

moins selon les parents, sont plus à risque de présenter des déficits sociaux et des comportements stéréotypés plus marqués.

Une seule recherche porte sur le lien entre l'analyse polygraphique du sommeil et la symptomatologie autistique. Elle indique des résultats qui s'accordent avec ces précédentes études en démontrant que la durée du sommeil nocturne est moindre chez les enfants TSA ayant les plus faibles habiletés de communication mesurées à partir du "Childhood Autism Rating Scale" (Elia et al., 2000). Dans la même étude, les auteurs ont également obtenu que la densité de MOR mesurée par PSG était négativement corrélée à la fréquence des activités sociales chez des enfants autistes (Elia et al., 2000).

La relation entre les troubles du sommeil et la symptomatologie autistique n'a jamais été vérifiée, à notre connaissance, chez des adultes TSA. L'ensemble de ces études permet cependant de supposer qu'il existe une relation étroite entre les problèmes de sommeil et les symptômes centraux de l'autisme. Si ces relations étaient validées auprès d'autres groupes dûment contrôlés, les caractéristiques nocturnes pourraient devenir un signe clinique important dans l'identification des TSA. Il est possible que les caractéristiques symptomatologiques ou neurobiologiques des autistes empêchent l'apprentissage normal des comportements, routines et habitudes de sommeil qui favorisent l'établissement et l'organisation des périodes de sommeil. Ceci appuierait l'idée voulant que les troubles du sommeil fassent partie intégrante des TSA. Les résultats précédemment rapportés ont donc orienté les hypothèses de recherche de la présente thèse.

4.2. Symptômes psychologiques

On sait également que les troubles psychologiques et les problèmes de sommeil semblent étroitement reliés chez les individus au développement typique (Dahl, 1996; 1998; Gregory et O'Connor, 2002; Stein et al., 2001). Les difficultés de sommeil

peuvent constituer la cause ou la conséquence des troubles psychologiques, incluant en particulier l'anxiété et la dépression.

Les troubles anxieux pris isolément s'accompagnent d'un délai d'endormissement prolongé, d'une réduction de la durée du sommeil et de l'efficacité du sommeil (Benca et al., 1992). Les individus anxieux ont également une plainte subjective marquée quant à la qualité de leur sommeil (Uhde, 2000). La dépression est associée quant à elle, à des troubles de sommeil encore plus importants. Les personnes déprimées présentent des troubles d'induction et d'homogénéité du sommeil (délai d'endormissement prolongé, réduction de la durée du sommeil nocturne et de l'efficacité du sommeil, augmentation des éveils nocturnes). De plus, elles présentent des altérations du SL (augmentation du SLL et diminution du SLP) ainsi que des modifications du SP (réduction de la latence au SP, augmentation de la densité de MOR et de la proportion du SP) (Benca et al., 1992; Garlang, 2001). La diminution du délai d'apparition du SP est reconnue comme étant un marqueur polysomnographique sensible et distinctif de la dépression (Benca et al. 1992) tandis que les autres anomalies sont peu spécifiques.

On sait par ailleurs que des psychopathologies, incluant l'anxiété et la dépression, peuvent se développer dans les TSA (Tonge et al., 1999). Selon un modèle explicatif, les perturbations du sommeil pourraient même être attribuées aux difficultés psychologiques pouvant co-exister chez ces enfants (Richdale et Prior, 1992; Richdale et Prior, 1995) et adultes (Tani et al., 2003). Cependant, quand il est mesuré, le fonctionnement psychologique n'est évalué que par l'impression parentale dans les premières études plutôt que par des instruments spécialisés. Quant à l'étude de l'équipe de Tani, elle ne fournit pas la relation statistique entre les symptômes nocturnes et les troubles psychologiques documentés chez les participants SA de leur échantillon.

Dans une autre étude, une relation a été établie entre les troubles internalisés (signes dépressifs et/ou anxieux) et les problèmes de sommeil chez des enfants TSA, tandis que cette relation n'était pas obtenue dans le groupe de comparaison composé de participants non-TSA du même âge et du même niveau intellectuel (Patzold et al., 1998). L'équipe de Segawa et al. (1992) a pour sa part, démontré dans un groupe d'enfants autistes de moins de quatre ans que l'acquisition du rythme circadien veille-sommeil précédait l'atténuation de crises de panique présentés par ces enfants. Le score d'anxiété était également augmenté chez des enfants au développement typique chez lesquels les parents rapportaient des problèmes de sommeil alors que cette relation n'était pas retrouvée chez un groupe de 52 enfants atteints d'une déficience intellectuelle, dont sept enfants autistes (Richdale et al., 2000). Finalement, des récits autobiographiques viennent appuyer l'hypothèse d'une relation entre l'anxiété et les difficultés de sommeil chez les individus TSA en faisant état d'anticipation anxieuse à l'heure du coucher chez ces personnes (Volkmar et Cohen, 1985; White, 1987). Des recherches sont donc nécessaires afin d'explorer davantage la teneur du lien entre les perturbations du sommeil et ces variables psychologiques chez les individus TSA.

Dans l'ensemble, ces données suggèrent qu'il y a des taux plus élevés de symptômes psychologiques chez les personnes TSA qui éprouvent également des problèmes de sommeil subjectivement mesurés. Cependant, on ne peut dire si les problèmes de sommeil que ces individus manifestent sont secondaires à ces troubles psychologiques surajoutés, s'ils induisent ces symptômes anxieux et/ou dépressifs ou encore s'ils en sont indépendants.

Dans le présent travail, nous avons choisi d'inclure seulement des participants TSA exempts de troubles psychologiques concomitants afin de déterminer si les troubles de sommeil sont présents en l'absence de ce facteur confondant. Les symptômes psychologiques « sub-cliniques » pouvant subsister seront néanmoins évalués à l'aide de questionnaires auto-rapportés et leur association statistique avec les paramètres de sommeil sera testée. Cette procédure vise à vérifier si les troubles du sommeil

appartiennent au phénotype des TSA ou s'ils sont plus étroitement reliés aux symptômes psychologiques présents chez ces individus.

4.3 Performance neuropsychologique

Les chercheurs s'intéressent également aux répercussions d'un sommeil anormal sur la cognition de jour. Plusieurs études montrent des associations entre les paramètres du sommeil et les performances attentionnelle et mnésique diurnes chez des individus sains (Forest et Godbout, 2005; Maquet et al., 2003). Les mécanismes neurophysiologiques à la base des phénomènes nocturnes pourraient être en relation étroite avec les processus cognitifs qui sont atteints lorsque le sommeil est perturbé.

Aucune étude à notre connaissance n'a investigué de façon systématique la relation entre le sommeil et la performance cognitive chez des individus TSA. Tout au plus, on sait que l'installation tardive du rythme circadien est prédictive d'un niveau développemental et intellectuel moindre chez des enfants présentant un TSA (Segawa et al. 1992). La deuxième partie de la présente thèse a donc pour objectif de déterminer s'il y a une corrélation entre la performance à une gamme de tests dans les domaines de l'attention et de la mémoire et les troubles de sommeil présentés par des individus TSA.

Des modèles théoriques permettent de supposer d'une part que c'est la qualité du sommeil et non sa quantité qui est importante pour la performance diurne (Bonnet, 1986a; Bonnet, 1986b; Stickgold et al., 2000; Giuditta et al., 1995). D'autre part, on sait maintenant aussi que les paramètres du sommeil lent et ceux du SP semblent influencer tous deux la performance diurne (Giuditta et al., 1995). Des recherches ont néanmoins montré des relations spécifiques entre certains paramètres du sommeil et de la cognition. Ces travaux recensés utilisent l'une ou l'autre des quatre approches expérimentales suivantes: a) étude de l'effet d'une charge cognitive sur le sommeil subséquent; b) étude de l'effet d'une privation de sommeil (totale, partielle, sélective ou fragmentation du sommeil) sur l'apprentissage subséquent; c) étude des relations

entre le sommeil spontané et les performances cognitives subséquentes; d) étude des déficits cognitifs associés avec un trouble du sommeil et en particulier l'insomnie. La section suivante présente quelques-uns des travaux qui ont orienté nos hypothèses quant aux relations attendues entre les troubles du sommeil et les variables cognitives à l'étude (mémoire et attention).

4.3.1 La mémoire

Des associations spécifiques entre certains types de mémoire et certains paramètres de l'architecture du sommeil ont été mises en évidence par les différents protocoles expérimentaux énumérés ci-haut.

Tout d'abord, les protocoles ayant inclus des tâches de mémoire de travail sont rares. Essentiellement, il a été démontré que cette fonction cognitive est sensible à l'effet d'une privation de sommeil complète (Drummond et al., 1999; Forest et Godbout, 2000). Les études sont plus nombreuses et relativement consistantes en ce qui concerne la mémoire déclarative. Tout comme les premières études de l'équipe de Ekstrand et ses collaborateurs (Barret et Ekstrand, 1972; Fowler et al., 1972), Plihal et Born (1997; 1999) ont démontré que la mémoire déclarative mesurée par le rappel de listes de mots associés ainsi que de positions spatiales est significativement meilleure suite au sommeil de début de nuit (riche en SL) qu'après le sommeil de fin de nuit (riche en SP). Les performances aux tâches de mémoire déclarative (ex.: listes de mots et figure complexe de Rey) semblent en revanche insensibles à l'effet d'une privation sélective de SP (Conway et Smith, 1994; Smith, 1995). Ces résultats suggèrent que le SL, plus particulièrement le SLP, facilite la mémoire déclarative mais que le SP ne semble pas capital pour ce type de mémoire. Il a néanmoins été démontré par la suite que le SP pouvait également être associé à la mémoire déclarative, mais plus spécialement lorsque les tâches exigent une intégration complexe (ex.: récit) plutôt que simple (ex.: liste, paires associées etc.) (Lewin et Glaubman, 1975).

En ce qui concerne la mémoire procédurale, on a d'abord mis l'emphase sur sa relation avec le SP. Par exemple, Plihal et Born (1997; 1999) ont démontré que la mémoire procédurale mesurée par une tâche d'amorçage de mots et une épreuve de dessin en miroir est significativement meilleure après le sommeil de fin de nuit (riche en SP) que suite au sommeil de début de nuit (riche en SL). Dans le même sens, d'autres auteurs ont obtenu qu'une privation totale de sommeil ou encore une privation sélective de SP affecte la performance subséquente à des tâches de mémoire procédurale (amorçage de mots, tour de Hanoï) alors que la privation sélective du SL n'avait aucun impact sur ces performances (Conway et Smith, 1994; Smith, 1995). Des études ont par la suite permis de conclure que la relation n'est pas si simple et qu'il semble y avoir un rôle distinctif des variables du sommeil en fonction des types de mémoires procédurales (perceptuelle, sensori-motrice ou cognitive) et de leur complexité (Smith et al., 2004 pour une revue). Ainsi, alors que les premières études se concentraient sur le SP, d'autres travaux ont montré un rôle du SL dans certains types de tâches procédurales. Plusieurs études appuient la relation entre le SL et la mémoire procédurale lorsqu'on la mesure par des tâches sensori-motrices du type de la poursuite circulaire. Par exemple, Smith et MacNeill (1994) ont démontré que la performance à cette tâche est associée à la quantité de SL au cours de la nuit suivant l'apprentissage. Walker et al. (2002) ont également obtenu des résultats similaires en démontrant que la performance à une tâche procédurale sensori-motrice (oscillation digitale) est augmentée après une nuit de sommeil et fortement corrélée à la quantité de stade 2. De plus, des auteurs ont démontré que la proportion de stade 2 ainsi que de la densité de fuseaux de sommeil augmentaient suite à l'acquisition de tâches procédurales sensori-motrices (dessin de figures, poursuite rotative, etc.) (Fogel et al., 2002) alors qu'aucun effet n'était observé dans le SP. Plusieurs travaux viennent donc soutenir la relation entre les marqueurs du SL et les performances procédurales sensori-motrices. Pour ce qui est de la mémoire procédurale cognitive mesurée par des tâches du type de la Tour de Hanoï, elle est demeurée plus souvent associée aux paramètres du SP, en particulier la densité de MOR. Par exemple, il a été observé que l'apprentissage de la tour de Hanoï augmentait la nuit suivante, le nombre et la densité

de MOR par rapport aux valeurs du niveau de base des participants sains (Smith et Nixon, 2001). Smith et Smith (2003) ont également démontré que l'ingestion d'une dose modérée d'alcool modifie l'architecture du SP en réduisant le nombre et la densité de MOR et la durée du SP de la première moitié de nuit, ce qui s'accompagne d'un déficit dans le rappel à la tour de Hanoi.

Par l'approche clinique, certains travaux permettent d'examiner les troubles mnésiques associés à l'insomnie. Les données les plus cohérentes mettent en évidence que l'insomnie diminue la performance en mémoire déclarative ainsi qu'en mémoire de travail (Hauri, 1997; Mendelson et al., 1984; Vignola et al., 2000). Aucune donnée n'est disponible à notre connaissance en ce qui concerne l'impact possible de l'insomnie sur les différentes formes de mémoires procédurales.

4.3.2 L'attention

À propos des mécanismes attentionnels, plusieurs travaux ont rapporté une baisse de la performance aux tâches d'attention soutenue (temps de réaction à quatre choix, temps de réaction simple, etc.) suite à une privation de sommeil de courte ou de longue durée, complète ou partielle (Balgrove et al., 1995; Deaton et al., 1971; Dinges et al., 1997; Drummond et al., 1999; Lovatt et Warr, 1968; Martin et al., 1996). Des auteurs ont par la suite proposé que c'est surtout la qualité de sommeil mesurée par sa continuité qui est importante dans le maintien de la performance attentionnelle soutenue plutôt que la quantité de sommeil mesurée par sa durée totale (Bonnet, 1986a; 1986b; Pilcher et al., 1997; Pilcher et Hutcuff, 1996). Très peu d'études ont porté sur les relations entre l'attention sélective et le sommeil. Néanmoins, cette fonction a été mise en relation avec les variables du SL, et plus spécifiquement du stade 2 (fuseaux de sommeil, proportion de stade 2). Par exemple, Forest et al. (2001) observent que la continuité du sommeil en stade 2 ainsi que le nombre de fuseaux de sommeil sont positivement corrélés avec la performance à une épreuve d'attention sélective.

Les études réalisées auprès d'individus présentant de l'insomnie indiquent que ce trouble du sommeil s'accompagne d'un déficit attentionnel impliquant plus particulièrement l'alerte et l'attention soutenue (Hauri, 1997; Mendelson et al., 1984; Vignola et al., 2000).

Buts et hypothèses

Le but général de la présente thèse est de caractériser les perturbations nocturnes et leurs conséquences diurnes dans un groupe de jeunes adultes atteints d'un TSA de QI normal, sans plainte de sommeil, sans comorbidité ni traitement pharmacologique et non-institutionnalisés.

5.1 Caractéristiques du sommeil

L'évaluation des caractéristiques du sommeil sera faite en exerçant un contrôle optimal sur les variables contaminantes. Les hypothèses sont formulées principalement à partir des études existantes pour de jeunes adultes TSA de QI normal. Conformément à la littérature présentée, l'hypothèse générale est que les jeunes adultes atteints d'un TSA présenteront des problèmes de sommeil nocturne, mesurables subjectivement et objectivement comparativement à des contrôles sains. Des hypothèses spécifiques sont émises en fonction du type de mesure.

5.1.1 Mesures subjectives:

En comparant les groupes sur les paramètres subjectifs du sommeil, nous prévoyons observer des troubles compatibles avec l'insomnie chez les individus TSA. Il est donc attendu que les personnes TSA rapporteront plus de symptômes d'allègement du sommeil comparativement aux contrôles, c'est-à-dire:

- un délai d'endormissement plus long;
- des réveils nocturnes plus fréquents et/ou prolongés;
- un réveil matinal définitif plus précoce;
- l'impression d'un sommeil non-réparateur.

Nous envisageons observer davantage de jeunes adultes atteints d'un TSA avec un chronotype extrême, soit de type soir ou de type matin.

Comme hypothèse secondaire, nous voulons examiner la variabilité entre les sous-groupes cliniques, c'est-à-dire entre l'autisme de haut niveau et le syndrome

d'Asperger sur les variables subjectives du sommeil. L'hypothèse nulle est préconisée puisque les recherches sur ce type de comparaison sont trop rares.

5.1.2 Mesures objectives:

Nous envisageons retrouver des différences entre les individus TSA et les contrôles sur les paramètres PSG du sommeil. Nous croyons que les variables associées à l'insomnie seront plus élevées au sein du groupe clinique par rapport au groupe témoin. Il est donc attendu que les personnes TSA présenteront plus de signes d'allègement du sommeil que les contrôles sains, c'est-à-dire:

- un délai d'endormissement plus long;
- des réveils nocturnes plus fréquents et/ou prolongés;
- plus de SLL (taux des stades 1 et 2);
- plus de transitions entre l'éveil et le stade 1 de sommeil.

En se basant sur les résultats existants dans les recherches antérieures, il est présumé que les personnes TSA présenteront des indices d'un désordre de la synchronisation de l'EEG, par rapport aux contrôles, c'est-à-dire:

- un faible taux de SLP;
- une faible activité des fuseaux de sommeil en stade 2.

De plus, il est attendu que les personnes TSA auront une désorganisation de la microstructure du SP comparativement au groupe de comparaison, c'est-à-dire:

- une faible activité de MOR en SP;
- un SP dissocié sous forme de MOR en sommeil lent.

D'après la recension des écrits, nous pensons que les désordres moteurs au cours du sommeil pourraient avoir une influence plus grande sur les mesures nocturnes prises chez les individus TSA que chez les contrôles sains. Ainsi, nous nous attendons à observer un plus grand nombre de personnes atteintes d'un TSA avec un index pathologique de MPJS au cours du sommeil comparativement aux contrôles.

Une hypothèse secondaire vise à étudier la variabilité entre les sous-groupes cliniques, soit l'autisme et le Syndrome d'Asperger. En comparant les sous-groupes cliniques, nous prévoyons observer une absence de différence significative pour l'ensemble des variables objectives du sommeil. Nous suggérons l'hypothèse nulle étant donné qu'aucune étude n'a formellement évalué ce postulat.

5.1.3 Corrélations entre les mesures subjective et objective du sommeil

Il n'est pas possible d'avancer des hypothèses quant aux associations statistiques entre les paramètres subjectifs et objectifs du sommeil puisqu'aucune étude semblable n'a été recensée chez les personnes TSA. Des auteurs (Edinger et al., 2004) recommandent toutefois de mettre en relation les variables suivantes pour vérifier la concordance entre les deux types de mesure :

- délai d'endormissement (questionnaire vs. PSG);
- durée du sommeil nocturne (questionnaire vs. PSG);
- éveils nocturnes (questionnaire vs. PSG);
- efficacité du sommeil (questionnaire vs. PSG).

5.2 Relations entre symptômes nocturnes et diurnes

5.2.1 Symptomatologie autistique

En considérant les données existantes, nous prévoyons démontrer une interrelation entre les symptômes centraux au diagnostic d'un TSA et le sommeil. Plus spécifiquement, nous nous attendons à ce que les déficits de socialisation et de communication soient plus élevés lorsque la durée du sommeil nocturne et la densité des MOR seront amoindries chez les personnes TSA.

5.2.2 Symptômes psychologiques

Les participants TSA exempts de troubles psychiatriques concomitants diagnostiqués pourraient présenter des symptômes psychologiques subcliniques comparativement aux participants contrôles. Les variables suivantes seront donc évaluées:

- l'état cognitif en regard de l'anxiété d'état et de trait;

- l'état cognitif en regard de la dépression;
- l'état cognitif en regard des comportements internalisés et externalisés;
- l'état physiologique de stress (mesures salivaires de cortisol).

Conformément à la littérature, si les symptômes d'anxiété subcliniques des individus TSA influencent les mesures du sommeil, il est attendu que les scores d'anxiété (trait et état) seront associés statistiquement aux signes d'allègement du sommeil évoqués plus haut, soit un délai d'endormissement prolongé, des éveils nocturnes fréquents et/ou prolongés, une faible efficacité du sommeil ainsi qu'une réduction du temps total de sommeil.

Conformément à la littérature, si les symptômes dépressifs subcliniques des individus TSA influencent les mesures du sommeil, les scores de dépression devraient être statistiquement reliés à des problèmes d'induction et de maintien du sommeil (délai d'endormissement prolongé, réduction de la durée du sommeil nocturne et de l'efficacité du sommeil, augmentation des réveils nocturnes), à une altération du SL (augmentation du SLL et diminution du SLP) ainsi qu'à des modifications du SP (réduction du délai d'apparition du SP, forte densité de MOR au cours du SP et hausse de la proportion de SP).

5.2.3 Performance neuropsychologique

Selon les modèles cognitifs et les observations cliniques, les résultats neuropsychologiques suivants sont attendus:

Les individus TSA présenteront des difficultés de mémoire de travail visuospatiale et de mémoire procédurale. Ainsi, il est attendu que la performance du groupe d'individus TSA sera significativement inférieure à celle du groupe témoin dans les tâches mesurant ces fonctions. En revanche, les individus TSA ne devraient pas se distinguer du groupe témoin en mémoire déclarative, en attention soutenue et attention sélective. Ainsi, il est attendu que la performance du groupe d'individus

TSA sera comparable ou supérieure en ce qui concerne la tâche d'attention sélective, à celle du groupe témoin dans les tâches mesurant ces fonctions.

Conformément à la documentation scientifique, des fonctions neuropsychologiques et des paramètres de sommeil devraient être interreliés. Nous prévoyons donc observer des corrélations significatives entre les variables suivantes dans les deux groupes:

- les symptômes d'insomnie devraient être reliés à l'attention soutenue, la mémoire de travail et la mémoire déclarative;
- le taux de SLP devrait être relié à la mémoire déclarative;
- les paramètres du stade 2 devraient être reliés à la mémoire procédurale sensori-motrice et à l'attention sélective;
- la densité de mouvements oculaires rapides en SP devrait être reliée à la mémoire procédurale cognitive.

Méthodologie

La méthodologie est ici abordée de façon générale. Les aspects techniques et les particularités méthodologiques propres à chaque étude sont présentés de façon détaillée dans les articles scientifiques qui suivent.

6.1 Sélection des sujets

Pour le recrutement des participants contrôles, des affiches d'informations sur la recherche ont été distribuées dans les cégeps et universités francophones de la région de Montréal. Les participants atteints d'un TSA ont quant à eux été recrutés à la Clinique Spécialisée des Troubles Envahissants du Développement de l'Hôpital Rivière-des-Prairies.

6.1.1 Groupe clinique

Vingt-sept adultes atteints d'un TSA âgés entre 16 et 27 ans ont participé à l'étude. Le diagnostic a été posé par un clinicien entraîné à l'aide d'un questionnaire standardisé: *l'Autism Diagnosis Interview revised* (ADI-R; Lord et al, 1994). Ce diagnostic a également été confirmé avec l'échelle d'observation clinique "*Autism Diagnosis Observation Schedule*" (ADOS-G; Lord et al., 1989). Ces deux instruments permettent d'opérationnaliser et de standardiser les critères retenus dans le DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Les volontaires exempts de désordre neurologique (épilepsie) ou de lésion incidente ont été admis à l'étude. Parmi les volontaires, un seul présentait une comorbidité de Trouble Déficitaire de l'attention avec Hyperactivité et un autre, un trouble du langage (dysphasie). Deux participants traités (Risperdal et Kémadrin) ont été inclus dans la partie portant sur l'évaluation subjective du sommeil mais ont été exclus pour les étapes suivantes du protocole.

6.1.2 Groupe de comparaison

Soixante-dix-huit participants sains âgés entre 16 et 30 ans ont été admis à l'étude. Une entrevue téléphonique et un questionnaire de dépistage général de la santé a permis de sélectionner seulement des participants exempts a) d'antécédents neurologiques ou psychiatriques ou d'une histoire d'antécédents familiaux pouvant

avoir une composante héréditaire et b) d'un traumatisme crânio-cérébral passé. Les individus rapportant une consommation de drogues ou de médicaments et ceux rapportant des problèmes de sommeil ont également été exclus.

Pour tous les participants des groupes clinique et de comparaison, le quotient intellectuel a été mesuré à partir de l'échelle conventionnelle d'Intelligence de Weschler pour Adultes (WAIS-R, WAIS-III). Tous les participants retenus présentaient un QI global supérieur à 80. Les groupes étaient appariés selon l'âge chronologique et le sexe.

Un sous-groupe de 16 adultes ayant un TSA (16 à 27 ans) et de 16 participants sains (16 à 26 ans) ont dormi au laboratoire pour l'enregistrement polysomnographique. Une première nuit d'adaptation et de dépistage en laboratoire avait mené à l'exclusion de deux participants du groupe de comparaison pour les analyses subséquentes puisque l'un d'eux présentait une fragmentation importante du sommeil ainsi qu'une efficacité de sommeil inférieure à 85%. L'autre avait un délai d'apparition du SP nettement inférieure à la norme. Cette nuit de dépistage a également servi à comptabiliser les apnées/hypopnées et les MPJS afin de pouvoir en tenir compte au moment des analyses statistiques. Cinq participants du groupe clinique et deux participants du groupes contrôle présentaient un index de MPJS supérieur à l'index pathologique. Aucun participant ne présentait un index pathologique d'apnées/hypopnées.

6.2 Procédures d'expérimentation

Deux semaines avant l'expérimentation, les participants devaient maintenir un horaire de sommeil régulier respectant leur horaire habituel. Le respect de cette consigne était vérifié par agenda de sommeil quotidien. Sur cet agenda, le participant devait écrire chaque jour, l'heure du coucher et du réveil matinal, le temps d'endormissement, la quantité et la durée des réveils après endormissement, la qualité du sommeil et de l'éveil ainsi que les événements diurnes particuliers tels que les siestes. Les

participants avaient également été informés que le jour de leur visite au laboratoire, ils ne devaient pas faire de sieste au cours de la journée et ne pas consommer de café, de chocolat, de cola ni aucun autre stimulant à compter de midi. Le séjour en laboratoire consistait en deux nuits consécutives : une première nuit dite "d'adaptation" et une seconde nuit d'enregistrement du sommeil normal. Avant le coucher, les mesures psychologiques et comportementales (questionnaires et mesures physiologiques) ont été recueillies. Puis, le lendemain matin de la seconde nuit, la performance neuropsychologique de jour a été mesurée par une série de tests de mémoire et d'attention. Toutes les tâches nécessitaient une modalité de traitement non-verbal afin de s'assurer que les résultats des opérations cognitives (attention, mémoire) n'étaient pas confondus avec les modalités de traitement (verbal versus non-verbal).

6.2.1 Enregistrement du sommeil

Le sommeil a été évalué par des mesures subjectives et objectives. L'évaluation subjective du sommeil a été réalisée à l'aide d'un questionnaire maison sur les habitudes du sommeil. Le chronotype a été déterminé à partir de la version franco-québécoise du questionnaire de matinalité-vespéralité (MEQ) de Horne et Östberg (1976). Un pointage entre 16-42 désignait un type du soir, un pointage entre 42 et 58 correspondait à un type intermédiaire et un pointage situé entre 59 et 87 signifiait que l'individu était de type matin.

L'évaluation objective du sommeil s'est effectuée par l'enregistrement polysomnographique de deux nuits en laboratoire. Une technologue en électrophysiologie faisait l'installation des électrodes nécessaires à l'obtention des mesures PSG. Les participants ont dormi dans une chambre insonorisée, climatisée et munie d'un système de surveillance audio-visuelle. Le sommeil était sous la surveillance constante de l'expérimentatrice ou d'une assistante présentes pendant toute la durée des enregistrements nocturnes. L'heure du coucher et du réveil matinal était déterminée selon la préférence des participants.

6.2.1.1. Acquisition des données polysomnographiques

Les paramètres du sommeil ont été enregistrés à l'aide d'un polygraphe Grass Neurodata model 15 assisté par le logiciel Harmonie (Stellate System, Montréal, Canada). Le montage des électrodes de l'électroencéphalogramme (EEG), de l'électrooculogramme (EOG) et de l'électromyogramme (EMG) était conforme au système de positionnement d'électrodes (Jasper, 1958). L'activité EEG était mesurée aux sites C3/C4, FP1/FP2, O1/O2 et référée à un signal neutre commun (A1+A2): lobes auriculaires (gauche + droit) dont chacun des éléments a été lié à une résistance sérielle de 10 kiloOhms afin d'équilibrer les impédances (Pivik et al., 1993). L'EEG a été filtré (filtre passe-haut = 0.3 Hz; filtre passe-bas = 100 Hz; gain = 20) puis digitalisé à la cadence de 256 Hz et déposé sur disque. Les mouvements oculaires ont été enregistrés par deux électrodes EOG placées sur les canthi externes gauche et droit et avec la même référence que pour l'EEG. L'EMG bipolaire de surface a été enregistré par deux électrodes disposées sur la musculature sous-mentonnière et pour l'évaluation des MPJS, par deux paires d'électrodes placées sur les muscles tibiaux antérieurs gauche et droit. Les facteurs de filtrage et d'amplification EOG et EMG étaient les suivants: EOG: filtrage des basses fréquences à 0,1 Hz, filtrage des hautes fréquences à 100 Hz, gain: 20; EMG: filtrage des basses fréquences à 10 Hz, filtrage des hautes fréquences à 100 Hz, gain: 200. Pour l'évaluation de l'apnée, le débit aérien naso-buccal et l'activité des muscles respiratoires ont été enregistrés lors de la première nuit, à l'aide d'une thermistance naso-buccale et d'une sangle thoracique respectivement.

6.2.1.2. Analyses des données polysomnographiques

Les stades de sommeil ont été déterminés d'après la méthode standard utilisant des segments de 20 secondes (Rechtschaffen et Kales, 1968). Les tracés ont tous été lus séparément par des technologues expérimentés en PSG. L'analyse des données s'est effectuée sur la période de sommeil à partir de l'extinction des lumières de la chambre

jusqu'à l'ouverture des lumières au matin. Les analyses des mesures de sommeil ont été faites par le système StelRapp version 3,05.

Les paramètres du sommeil étaient le délai d'endormissement (dix minutes ininterrompues de stade 1 ou 20 secondes de tout autre stade après l'extinction des lumières), le délai d'apparition du SL et du SP (calculé à compter de l'endormissement), le temps total de sommeil (période de sommeil à laquelle on soustrait la durée du temps éveillé), l'efficacité du sommeil (durée du sommeil sur la période de sommeil multiplié par 100), le nombre de transitions entre le stade d'éveil et le stade 1 de sommeil (calculé par le nombre de fois qu'une page d'éveil est précédée ou suivie d'une page de stade 1 au cours de la période de sommeil), la durée (en minutes) et la proportion (par rapport au temps total de sommeil, en %) du stade 1, 2, SLP et SP; le nombre et la durée des interruptions de sommeil par un éveil entre l'endormissement et le dernier éveil du matin; l'efficacité du SP et le nombre de transitions de stades. La période de sommeil a également été divisée en trois tiers et les proportions de SLP et de SP ont été obtenues pour chaque tiers de la nuit, permettant ainsi des analyses du moment de la nuit.

Les fuseaux de sommeil en stade 2 ont été quantifiés visuellement aux électrodes positionnées en C3 et FP1 d'après les critères suivants: ondes sinusoïdales; fréquence: 12-15 Hz et durée: 0,5-2,0 sec, aucun critère d'amplitude n'est appliqué. Les complexes K en stade 2 ont également été visuellement identifiés à l'électrode positionnée en C3 selon les critères suivants: onde bipolaire; durée: 0,5 à 1,5 sec. et amplitude: $> 75 \mu\text{V}$ (Terzano et al., 1997). Les fuseaux et les complexes K ont été calculés en divisant le nombre total de chacun des événements par le temps passé en stade 2. Enfin, la densité des MOR a été calculée par le nombre de segments de 2 secondes de SP comportant au moins une partie de MOR divisé par le temps total de SP.

Les troubles de sommeil ont été déterminés conformément aux critères standards. Un participant était qualifié avec MPJS s'il présentait un index d'au moins 5 de ces événements par heure de sommeil. Par ailleurs, on soupçonnait un SAS s'il présentait des pauses respiratoires de plus de 10 secondes, plus de 10 fois par heure de sommeil. Les nuits de sommeil ont été filmées et analysées afin de détecter la présence d'événements cliniques.

6.2.2 Mesures du fonctionnement psychologique

Trois questionnaires auto-administrés ont été utilisés comme complément à l'évaluation diagnostique pour mesurer l'état des participants en regard de la dépression, de l'anxiété d'état (circonstancielle), l'anxiété de trait (permanente) et leurs comportements (internalisés ou externalisés):

1. Inventaire de la dépression de Beck (BDI-II), qui permet de mesurer l'intensité des symptômes de dépression (Beck et al., 1998).
2. Inventaire d'anxiété d'état et de trait de Spielberger et al. (1970) adapté en français par Bergeron et al. (1976).
3. Questionnaire de comportements d'Achenbach (YSR) (Achenbach et al., 1991).

Le niveau physiologique de stress a également été évalué par des mesures salivaires de la sécrétion de cortisol. Les échantillons salivaires (de 1,5 ml chacun) ont été recueillis à l'aide de salivettes (Sarstedt Inc) pour le dosage du cortisol à sept moments:

1. À l'arrivée;
2. 20 minutes après l'arrivée;
3. 40 minutes avant le coucher;
4. 20 minutes avant le coucher;
5. au coucher;
6. au réveil matinal;
7. 20 minutes après le réveil matinal.

La concentration de cortisol salivaire a été déterminée par dosage immunologique à l'iode 125 à l'aide d'une trousse de dosage commerciale (Coat-a-Count, DPC).

6.2.3 Mesures neuropsychologiques

Le matin suivant la deuxième nuit, les participants ont été soumis à des épreuves neuropsychologiques destinées à mesurer différentes composantes de l'attention et de la mémoire en modalité non-verbale. Les fonctions cognitives et la nature des tâches neuropsychologiques choisies étaient jugées sensibles aux associations avec certaines mesures de sommeil d'après la documentation scientifique existante. La durée totale de cette évaluation était d'environ deux heures. L'ordre de passation des tests était la même pour tous les participants de manière à éviter un effet de difficulté des tâches. Des pauses ont été données aux participants au besoin.

6.3 Traitement statistique

Les analyses spécifiquement utilisées pour chacune des variables étudiées sont détaillées dans la section " Résultats " (articles).

6.4 Aspects déontologiques

Ce protocole expérimental a été approuvé par le comité d'éthique de l'Hôpital Rivière-des-Prairies où s'est déroulée l'étude. Tous les participants ont donné un consentement libre et éclairé pour participer à cette étude et ont reçu une compensation financière.

Résultats

Article 1

Atypical sleep architecture and the autism phenotype

Élyse Limoges,¹ Laurent Mottron,^{1,2} Christianne Bolduc,¹ Claude Berthiaume,¹ Roger Godbout^{1,2}

¹Centre de Recherche Fernand-Seguin, Neurodevelopmental Disorders Program,
Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec) Canada

²Department of Psychiatry, Université de Montréal

Article publié en 2005: Brain, 128 (Pt 5): 1049-1061.

Atypical Sleep Architecture and the Autism Phenotype

Élyse Limoges,¹ Laurent Mottron,^{1,2} Christianne Bolduc,¹ Claude Berthiaume,¹ Roger Godbout^{1,2}

¹*Centre de Recherche Fernand-Seguin, Neurodevelopmental Disorders Program,
Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec) Canada*
²*Department of Psychiatry, Université de Montréal*

Running head: Subjective and Objective Sleep in Adults with Autism

Corresponding author's address:

Roger Godbout, Ph.D.

Sleep Laboratory


Hôpital Rivière-des-Prairies

7070 Perras Blvd.

Montréal (Québec) Canada H1E 1A4

Phone: (514) 323-7260, ext. 2657

Fax: (514) 328-3533



Summary

A growing body of evidence indicates that people with autism frequently experience sleep disorders and exhibit atypical sleep architecture. In order to establish whether sleep disorders truly belong to the Autism Spectrum Disorder (ASD) phenotype, we conducted a subjective and objective study of sleep in a group of high-functioning adults with ASD but without sleep complaints, psychiatric disorders or neurological comorbidity. We compared the subjective data of 27 ASD participants to those of 78 healthy controls matched for chronological age and gender. Subjective measures of sleep in the clinical group were compatible with insomnia and/or a tolerable phase advance of the sleep-wake cycle. Subjective data were confirmed by objective laboratory sleep recordings in a subset of 16 patients and 16 controls: Persons with autism presented with a longer sleep latency ($p < .04$), more frequent nocturnal awakenings ($p < .03$), lower sleep efficiency ($p < .03$), increased duration of stage 1 sleep ($p < .02$), decreased nonREM sleep (stages 2+3+4, $p < .04$) and slow-wave sleep (stages 3+4, $p < .05$), fewer stage 2 EEG sleep spindles ($p < .004$), and a lower number of rapid eye movements during REM sleep ($p < .006$) than did control participants. On clinical scales, the scores of persons with ASD on the Beck Depression Inventory were similar to those of persons without, but their trait anxiety scores on the Spielberger Anxiety Scale were higher ($p < .02$). The state anxiety scores of the Spielberger Scale and cortisol levels were the same in the two groups. Objective total sleep time correlated negatively with the Social ($-.52$, $p < .05$) and Communication ($-.54$, $p < .02$) scales of the Autism Diagnostic Interview-Revised. The sleep of clinical subgroups (10 with High Functioning Autism, six with Asperger Syndrome) did not differ, except for the presence of fewer EEG sleep spindles in the Asperger Syndrome subgroup ($p < .05$). In conclusion, these findings indicate that atypicalities of sleep constitute a salient feature of the adult ASD phenotype and this should be further investigated in younger patients. Moreover, the results are consistent with an atypical organization of neural networks subserving sleep macro- and microstructure in ASD. We are furthering this research with quantified analysis of sleep EEG.

Keywords: Autistic phenotype, EEG, sleep, anxiety, cortisol.

Abbreviations: ADI-R = Autism Diagnostic Interview-Revised; ANOVA = analysis of variance; ASD = Autism Spectrum Disorder; HFA = high-functioning autism; IQ = intelligence quotient; PLMS = periodic limb movements during sleep; REM = rapid eye movement; SE = sleep efficiency; SWS = slow wave sleep; TST = total sleep time.

Introduction

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a Pervasive Developmental Disorder with neurological origins (Akshoomoff *et al.*, 2002; Brambilla *et al.*, 2003; Courchesne *et al.*, 2004; Palmen and van Engeland, 2004). Persons with ASD are characterized by negative symptoms in the social, communication and imagination domains, and by positive symptoms in the domains of repetitive behaviors and restrictive interests (American Psychiatric Association, 1994). In addition to the behavioral phenotype, two related markers of abnormal neural functioning have been identified in a significant proportion: epilepsy and mental retardation. Still, approximately half of all individuals with ASD are of normal intelligence (Baird *et al.*, 2000; Chakrabarti and Fombonne, 2001; Fombonne, 2004; Honda *et al.*, 1995; Kielinen *et al.*, 2000) and are referred to as “high functioning” individuals with autism. Although high functioning persons with autism are broadly divided into two subgroups based on the presence (High Functioning Autism: HFA) or absence (Asperger Syndrome) of a delay in the development of language, there is not enough evidence at present to distinguish between these two subgroups (Macintosh and Dissanayake, 2004). A growing body of literature contains reports of sleep disorders as a third indicator of abnormal neural functioning in autism and, therefore, a characteristic of the ASD phenotype (Stores and Wiggs, 1998; Richdale, 1999; Richdale, 2001). Both subjective (self or parent reports) and objective (EEG or actigraphic recordings) measures have served as markers of sleep disorders in this recent literature.

Two papers published to date (Tani *et al.*, 2003; 2004a) have analyzed subjective sleep data from adults with autism, using responses from a same group of 20 persons with Asperger Syndrome, 16 of which presented with psychiatric comorbidity (including one or more anxiety disorders, mild to moderate depression and obsessive-compulsive disorder). Results indicated a sleep latency twice as long in the clinical group compared to controls, as well as prolonged waking after sleep onset and a lower sleep efficiency index. However the difference in total sleep time was unremarkable. The authors also noted a greater night-to-night variability of sleep

parameters in the clinical group. Finally, it was observed that the clinical group reported a lower sleep quality and more daytime sleepiness than controls.

Parents' subjective reports of sleep parameters have revealed similar patterns of sleep latency in children and adolescents with ASD (Honomichl *et al.*, 2002; Hoshino *et al.*, 1984; Patzold *et al.*, 1998; Richdale and Prior, 1995; Taira *et al.*, 1998), along with more awakenings after sleep onset than in children and adolescent controls (Honomichl *et al.*, 2002; Patzold *et al.*, 1998; Richdale and Prior, 1995). Parents of children with ASD have also reported lower sleep quality in their children (Honomichl *et al.*, 2002; Hoshino *et al.*, 1984) than have parents of control children, along with greater variability in night-to-night sleep parameters among patients (Hoshino *et al.*, 1984; Takase *et al.*, 1998). In contrast to the majority of findings in studies of adults with ASD, these authors also observed lower total sleep time in children with ASD than in controls (Honomichl *et al.*, 2002; Patzold *et al.*, 1998).

There are only two studies of laboratory sleep recordings (polysomnography) taken from individuals with autism that did not include participants of different ages or levels of intellectual functioning (Godbout *et al.*, 1998; Tani *et al.*, 2004b). The first one (Godbout *et al.*, 1998) is a single-case study of a person with Asperger Syndrome and comorbid neurological illnesses (Fahr's Disease and primary hypoparathyroidism). The participant exhibited lower levels of SWS, higher levels of stage 1 sleep, and a larger number of awakenings than did people in a group of control participants. All other sleep variables were normal in this patient, including REM sleep parameters, while the visual analysis of phasic EEG events revealed a very low number of sleep spindles. In the second study, Tani *et al.* (2004b) recorded polysomnographically the same group of persons with Asperger Syndrome, frequent insomnia and psychiatric comorbidity they described previously with subjective measures (Tani *et al.*, 2002, 2004a). They found no differences with a group of 10 control participants, including an unremarkable density of sleep spindles that were scored with an automatic detection software. In the two other published polysomnographic studies of adults with autism, one included Asperger Syndrome participants who ranged in age from 7 to 53 years (Godbout *et al.*, 2000), and the other

was an examination of the sleep of participants with low IQs (IQ < 30: Diomedes *et al.*, 1999). Polysomnographic recordings of sleep in children with autism have revealed decreased time in bed, sleep period time, total sleep time, REM sleep latency, and proportion of stage 1 sleep as well as a greater number of muscle twitches compared to healthy controls (Elia *et al.*, 2000). Thus, although subjective sleep parameters appear to be roughly similar in adults and children with ASD, there are inconsistencies in the objective sleep profiles obtained from actual sleep recordings.

Perhaps the confusion and inconsistencies in this nascent literature stem from the heterogeneity in age, IQ, and comorbidity with other physical or psychological disorders that characterizes the vast majority of the studies conducted thus far. This casts doubt on the reliability of published findings and, ultimately, on the conclusion that sleep disorders in individuals with autism are manifestations of the autism phenotype rather than transient disorders of development or comorbidity.

First, most studies rely on heterogeneous populations of participants, including the mentally retarded, the young, or both (Diomedes *et al.*, 1999; Elia *et al.*, 1991; Elia *et al.*, 2000; Hayashi *et al.*, 2001; Hering *et al.*, 1999; Honomichl *et al.*, 2002; Hoshino *et al.*, 1984; Ogawa *et al.*, 1982; Ornitz *et al.*, 1965; Patzold *et al.*, 1998; Richdale *et al.*, 2000; Richdale and Prior, 1995; Schreck and Mulick, 2000; Segawa *et al.*, 1992; Taira *et al.*, 1998; Takase *et al.*, 1998; Tanguay *et al.*, 1976; Thirumalai *et al.*, 2001; Wiggs and Stores, 1996). Yet intellectual functioning and age are two factors that are likely to confound both the subjective and objective measurement of sleep.

The mixed results in the literature on the sleep of participants with ASD might also be due to the inclusion of more than one Pervasive Developmental Disorder subgroup in the same experimental cohort, which acts as an artifact. It is therefore important to compute sleep measures in participants with HFA and Asperger Syndrome separately and compare them before tendering any general hypothesis about their sleep. No direct statistical comparison between adults with HFA and Asperger Syndrome on objective and subjective measures of sleep is currently available in the literature.

A second problem with the existing literature on sleep disorders in ASD is the inclusion in most studies of participants with a neurological or psychiatric comorbidity, or an absence in the majority of analyses of controls for these variables. A neurological or other medical comorbidity is present in approximately 10 % of individuals with HFA; this is referred to as the “etiologically fraction” of autism. Neurological or medical comorbidity occur more frequently in individuals with ASD and mental retardation (Volkmar et al, 2004). Psychiatric comorbidity is not part of the autism phenotype but it might contribute to the sleep disorders that have been reported. In the only study of subjective sleep data in exclusively adults with ASD (Asperger Syndrome), Tani *et al.* (2003; 2004a) found that 75-90% of participants self-reported elements of insomnia (75% in sleep diaries, 85% using free, detailed description (short essays), 90% with sleep questionnaires), whereas 80% presented with a psychiatric comorbidity. Polysomnographic recordings in the same group of 20 patients revealed no differences compared to 10 control participants (Tani *et al.*, 2004b). The authors concluded that subjective insomnia was either due to comorbid psychiatric disorders, to the Asperger Syndrome itself, or to a combination of both factors. They discuss their lack of objective findings in terms of masking effects that anxiety may have on polysomnographic measures. Unfortunately, no laboratory study of sleep in a homogeneous group of adults with ASD, with normal intellectual capacities and without comorbidity is available at the present and the relationship between sleep and clinical status has never been statistically tested. In a study of parents' subjective reports of sleep in their autistic children, Patzold *et al.* (1998) found an association between psychopathology and increased reports of sleep problems. No one has explored this association between sleep patterns and daytime functioning in adults with ASD only.

A third problem with establishing sleep disorders as part of the phenotype of ASD is that existing conclusions in the literature on sleep disorders in autism are based almost exclusively on subjective measures. Moreover, it has been suggested that caregivers are biased when reporting that the sleep of their children is problematic (Hering *et al.*, 1999, but see Honomichl *et al.*, 2002, and Wiggs and

Stores, 2004). In any case, sleep studies that feature both subjective and objective recordings have not yet confirmed results obtained by behavioral assessments of sleep.

Most studies in the neuroscience of autism are now performed with adult participants of normal intelligence and without neurological or psychiatric comorbidity (Mottron, 2004), in an effort to discard the confounding effects of development and mental retardation and to document “genetic autism” rather than the heterogeneous “etiological fraction” of autism. Moreover, autism with normal intelligence is bound to better represent “pure” genetic autism, as shown by the fact that the incidence of broader autistic phenotype is greater in the family of high-functioning probands than in the family of low-functioning probands (Szatmari *et al.*, 2000; for a review see Nicolson and Szatmari, 2003). For this reason, new investigations with updated methods of evaluating the sleep of persons with ASD are needed. It is imperative to select patients on the basis of stringent diagnostic criteria (Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), Autism Diagnostic Observation Schedule, no comorbidity, no medication, normal IQ or better), separate analyses of HFA and Asperger Syndrome data, and careful selection of comparison groups in order to eliminate the confounding effects of these parameters. Studying *adults* with ASD might also help to identify the autism phenotypic sleep profile independent of developmental effects, since sleep reaches stability during young adult age. Both self-reported (subjective) and objective measures of sleep recorded in the same individuals are also required to achieve consistency. These methodological refinements will allow for determination of the extent to which sleep disorders are actually a component of the autistic phenotype, of whether or not a proportion of these disorders is associated with psychiatric comorbidity, and of the respective contributions of HFA and Asperger Syndrome to these sleep disorders. The aim of the present research was to study sleep in ASD using such standards.

Methods

Participants

Sleep habits questionnaire: 27 high-functioning adults (25 men, two women) with ASD (mean = 21.1, S.D.= 3.6 years old, range: 16-27) entered the study. The diagnosis was based on the results of the ADI-R (Lord *et al.*, 1994), which one of the authors (L.M., who had received training on this instrument and who achieved a reliability of .9 with its developers) conducted with participants. Diagnosis was confirmed through careful scrutiny of DSM-IV (APA, 1994) criteria for ASD and differential axis-1 diagnoses combined with direct observation of the participant. Six of the participants received diagnoses of Asperger's syndrome; all participants were above the ADI-R cut-off for autism. Participants presented with no other current axis-I diagnoses besides ASD, except for one Asperger Syndrome participant with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and one HFA individual with expressive language disorder (not included in the sleep recording group and not included in the cortisol data). The statistical analyses we report below were also performed excluding these two participants, without affecting the results. All participants were unmedicated except two patients who were still treated with risperidone but not included in the sleep recording group (and not included in the cortisol data). Three patients were withdrawn from methylphenidate or antidepressants, for at least 18 months. Most patients lived with their family (n=19/27: 70%) or independently (n=7/27: 26%) while one (4%) lived in a supervised apartment. All patients were screened for psychiatric disorders through an in-depth clinical investigation performed by one of us (LM, a psychiatrist) at the time of passing standardized diagnostic instrument for autism; neurological comorbidity was assessed through file and anamnesis information. The comparison group included 78 healthy controls (mean = 21.8 years old, S.D. = 2.8 years, range: 16-30) recruited through advertisements in the community. They filled a questionnaire asking for previous health disorders, diagnoses, treatments or hospitalization. Exclusion criteria were: a personal history of sleep disorders, a chronic or current illness, a recent history of

night work, evidence of psychopathology or drug abuse, or current use of CNS-active drugs.

Only participants with a full scale intelligence quotient of at least 80, as indicated by their results on the Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Edition (Wechsler, 1997), were included. Full scale intelligence quotient of both groups ranged from 82-136.

Laboratory sleep study: Laboratory sleep recordings for two consecutive nights were obtained for 16 of the participants with ASD and 16 of the control participants (see Table 1). These persons also completed additional subjective sleep scales, including a chronotype questionnaire, psychiatric scales, and saliva cortisol measures (see below). Participants were asked to keep a regular sleep-wake schedule for 14 days before coming to the laboratory, to complete a sleep diary during this period, and to refrain from napping during the day prior to the recording. Beverages containing caffeine and alcohol were not permitted after 12:00 noon.

All participants received financial compensation for their involvement in this research. We followed the guidelines of the Declaration of Helsinki (BMJ 1991; 302: 1194) in obtaining their consent to participate, and the research project was approved by the Ethical Committee of the Institution where the study took place.

-----Insert Table 1 about here-----

Sleep Related Measures

Sleep Habits Questionnaire: Participants filled a sleep questionnaire containing open questions about sleep habits for the past month: bedtimes and rise times on weekdays and weekends, sleep latency, and nocturnal awakenings (frequency and duration). Respondents indicated their perceptions of restfulness after sleep on a four-point scale (feeling very, moderately, little, or not at all restful); they gave “yes” or “no” responses to questions regarding their sleep satisfaction and daytime naps. Answers were used to determine the following variables: bedtime shift (difference between weekend and weekdays bedtimes), wake time shift (difference

between weekend and weekdays rise times), time in bed (time elapsed from bedtime to rise time in the morning), total sleep time or TST (time in bed -[time falling asleep + duration of nocturnal awakenings]), and sleep efficiency or SE ($[\text{TST}/\text{TST} + \text{duration of nocturnal awakenings}] * 100$).

Chronotype: We used a French translation of Horne and Östberg's (1976) questionnaire to determine morningness-eveningness typology. Established cut-off scores are: 16-30 for extreme eveningness preference, 31-41 for moderate eveningness, 42-58 for the intermediate group, 59-69 for moderate morningness and 70-86 for extreme morningness.

Laboratory sleep measures: Participants were recorded for two consecutive nights in individual bedrooms using a Grass Neurodata Model 15 Acquisition System assisted by Harmonie 5.0B software (Stellate System, Montréal, Canada). All participants had the opportunity to go to bed at their preferred time. Sleep was recorded and scored blind relative to group condition using 20-second epochs according to standard methods, including central and occipital EEG (C3, C4, O1, O2), submental EMG and periorbital electro-oculogram (Rechtschaffen & Kales, 1968). Oronasal airflow and thoracic and abdominal respiratory effort were monitored during the adaptation night. Sleep onset latency was defined as the first occurrence of either 10 consecutive minutes of stage 1 sleep or the first epoch of any other sleep stage. Sleep stage latencies were defined as the interval between sleep onset and the first epoch of that stage. Total sleep time equals the total amount of minutes spent in any of the sleep stages during the sleep period (i.e., from sleep onset to final awakening). Total sleep time was broken down into thirds of the sleep period. Periodic leg movements in sleep (PLMS) were recorded and scored according to standard criteria (Coleman, 1982; Montplaisir *et al.*, 2000), with a pathological index set at ≥ 10 movements/h of sleep. Periodic leg movements during wake time following sleep onset were also scored as an estimate of the Restless legs syndrome (Montplaisir *et al.*, 1985).

Three sleep phasic activities were scored (see Godbout *et al.*, 2000). Stage 2 sleep spindles were visually identified on the C3 (left central) and Fp1 (left frontal)

leads (referred to linked earlobes) as bursts of EEG activity at 12-15 Hz, lasting 0.5-2.0 seconds. No amplitude criteria were applied. Stage 2 K-complexes were visually identified on the C3 lead according to the following criteria: a negative-going biphasic wave with sharp onset and smoother offset, lasting 0.5 to 1.5 sec., and with an amplitude of at least 75 μ V. REM density was defined as the number of two-second REM sleep epochs containing at least one rapid eye movement. We calculated the density of EEG sleep spindles and K-complexes by dividing the total number of events by the time (in hours) spent in stage 2. We computed REM density by dividing the total number of events by the time (in hours) spent in REM sleep. All polysomnographic data presented below are from the second night in laboratory.

Psychological Functioning

Participants completed the following scales during the first and second evening of sleep recordings.

Achenbach Youth Self-Report scale (Achenbach, 1991): This is a measure of adaptive behaviors. It generates a total score and two “broadband” scales, i.e., Internalizing (withdrawn, somatic complaints, anxious-depressed, social problems, thought problems, attention problems) and Externalizing (delinquent behavior, aggressive behavior), as well as two competence scales (Activities and Social).

Anxiety scale: The State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger *et al.*, 1970) adapted in French by Bergeron *et al.* (1976) was used. The State-anxiety subscale evaluates how respondents feel “right now”, as they fill out the questionnaire. The Trait-anxiety subscale indicates how respondents generally feel in daily-life situations. There is no cut-off score for the State-Trait Anxiety Scale that clearly indicates pathology.

Depression scale: Participants filled out the 21-item Beck Depression Inventory, 2nd Edition (Beck *et al.*, 1998). The Beck Depression Inventory is not a diagnostic instrument but grades the magnitude of cognitive consequences of depression.

Cortisol

The use of salivary cortisol as an index of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and emotional distress is widespread (see Biondi and Picardi, 1999). Cortisol levels in healthy and clinical populations tend to increase during states of anxiety, stress, or depression (de Kloet 2003; Goodyer *et al.*, 2000; Tse *et al.*, 2004). Observed psychoendocrine response patterns seem to be related to individuals' subjective perception of a particular situation (Biondi and Picardi, 1999; Kirshbaum *et al.*, 1989).

Samples of saliva were collected in the evening (5 samples) and in the morning (2 samples) of nights 1 and 2, using neutral Salivettes (Sarstedt Inc., Montréal, Canada) in 12 ASD participants and 12 controls. Experimenters took samples of participants' saliva upon their arrival at the laboratory, 20 minutes after arrival, 40 minutes before bedtime, 20 minutes before bedtime, at bedtime, at rise time, and 20 minutes after rise time. The soaked cotton swabs were immediately centrifuged; the saliva was transferred to aliquots and stored at -20° C until analysis. Cortisol concentration was measured in duplicate using a commercially available direct ¹²⁵I radioimmunoassay kit modified for saliva (Coat-a-Count[®], Diagnostic Products Corporation, Los Angeles CA). Since some of the samples could not be used because of low saliva volume, results of the two nights were averaged into one data set.

Statistical Analyses

Statistical comparisons were conducted first between groups (ASD vs. their comparison group) then within groups (HFA vs. Asperger Syndrome) with a criteria for significance set at .05.

Sleep measures: We compared subjective and objective sleep parameters between groups using Student's *t*-test and non-parametric Mann-Whitney *U*-tests. When both statistical tests yielded similar results, only Student's *t*-tests are reported; whenever a discordance prevailed, only the more conservative Mann-Whitney *U*-test is reported. Categorical data were analyzed using Chi-square tests. ANOVA per thirds of night were also performed to evaluate the distribution of SWS and REM sleep

throughout the night. Main effects were further analyzed with Newman-Keuls tests for pairwise comparisons.

Psychological functioning: We compared the results on each scale between the two groups using Student's *t*-test and non-parametric Mann-Whitney *U*-tests. For the reasons stated above, we only report the results of the *t*-test.

Cortisol: Saliva cortisol levels were compared between the two groups using repeated- measures ANOVA, with diagnosis as the between-subject factor and time as the within-subject factor. Main effects were further analyzed with Newman-Keuls tests for pairwise comparisons.

Correlation: We calculated correlation coefficients between comparable objective and subjective sleep parameters using Spearman's rho. Correlation coefficients between objective sleep parameters and clinical measures were also calculated. The correlation of psychological functioning with certain laboratory sleep measures (Sleep onset latency, REM sleep latency, percentage of REM sleep, TST, wake time after sleep onset and SE) was computed because these sleep parameters are affected in depression and anxiety (Benca *et al.*, 1992). We also examined the correlation between autistic symptomatology (ADI-R) on the one hand and TST and REM density on the other, since an association between those variables has already been demonstrated in autistic children (Elia *et al.*, 2000; Patzold *et al.*, 1998; Schreck *et al.* 2004). Exact tables of percentiles were used for each correlation analysis, using critical values for the number of subjects involved.

Results

Sleep-related Measures

Sleep habits: Table 2 contains the subjective sleep parameter descriptive statistics and the results of Student's *t*-test and Chi-square test comparisons.

-----Insert Table 2 about here-----

Subjective sleep reports revealed several differences on sleep initiation and other sleep continuity measures (sleep latency, nocturnal awakenings, total sleep time, sleep efficiency). Participants with ASD demonstrated more prolonged sleep latency, more wakefulness after sleep onset, and decreased sleep efficiency than did control participants. More specifically, 13 out of 27 patients reported taking 30 minutes or more, three times or more per week to fall asleep. However, there was no significant difference in the total sleep time of the two groups, although there were differences in sleep-wake schedule between the two: Adults with ASD reported earlier bedtime and rise time than did control participants. They also spent more time in bed on weekends. In contrast, there were no significant differences in napping habits and in the stability of sleep-wake schedules between individuals with and without ASD. Similarly, there was no significant difference in perception of sleep quality between the groups.

Chronotype: Student's *t*-test comparisons did not indicate any group differences in morningness-eveningness (Table 3). None of the participants reported an extreme chronotype. Four patients and five controls reported an evening or morning moderate type.

-----Insert Table 3 about here-----

Laboratory sleep measures: Table 4 summarizes sleep macrostructure.

-----Insert Table 4 about here-----

Participants with ASD exhibited more prolonged sleep latencies and less sleep efficiency than did controls. We found no significant differences in total sleep time between the two groups, but participants with ASD showed more wakefulness after sleep onset, together with a tendency to wake up more often and to shift between wakefulness and stage 1 sleep more often than did control participants. Analyses of sleep stages showed that the ASD group spent significantly more time in stage 1 sleep during the last two thirds of the night, more time in stage 2 sleep in the first third of

the night, and less SWS (stages 3+4) than did the control group. Analysis of REM sleep macrostructure did not yield any differences between participants with ASD and the controls. Figure 1 shows the distribution of SWS and REM sleep across the night. ANOVA for repeated measures on SWS proportion revealed a significant main effect of thirds of night ($p < .0001$) and groups ($p < .05$), but no interaction ($p = .13$). Main effect of SWS thirds of night was analyzed using Newman-Keuls tests, which revealed a significant difference between first and second thirds ($p < .05$) but not between second and third thirds ($p > .05$). ANOVA for repeated measures on REM sleep proportion revealed a significant main effect of thirds of night ($p < .0001$), but no main effect of groups ($p = .34$) and no interaction ($p = .61$). Main effect of REM sleep thirds of night was analyzed using Newman-Keuls tests, which revealed a significant difference between first and second thirds of night ($p < .05$) and between second and third thirds ($p < .05$). Both groups presented typical decreases in SWS and increases in REM sleep through the night.

-----Insert Figure 1 about here-----

Analysis of EEG phasic activity during stage 2 showed that participants with ASD generated significantly fewer sleep spindles over the central electrode than did control participants. The difference in K-complex density did not reach statistical significance. Analysis of electro-oculogram phasic activity during REM sleep showed that ASD participants generated significantly fewer rapid eye movements in REM sleep than did control participants.

We found no group differences for sleep apnea index nor for PLMS index. Analysis of individual records, however, uncovered a pathological PLMs index in five ASD participants (3 with HFA, 2 with Asperger Syndrome, with the following PLMS index: 10.0, 10.4, 11.6, 15.3, and 36.7) and in one control (index = 39.4). Frequency analysis using a Chi-square test revealed a greater proportion of participants with pathological PLMS in the ASD group than in the comparison group ($p = 0.07$). Removing the participants with pathological PLMS did not affect the significant

differences described in Table 4 (data not shown). There was no indication of Restless Legs Syndrome based on the number of periodic movements during nocturnal awakenings in any participant.

Correlation between objective and subjective sleep measures in ASD participants was significant for wake time after sleep onset ($\rho = .58, p < .05$) and for SE ($\rho = .58, p < .05$). We also found a significant correlation between subjective sleep latency and objectively measured TST ($\rho = .63, p < .01$), subjectively measured wake time after sleep onset and objective SE ($\rho = .59, p < .05$), subjectively measured SE and objectively measured wake time after sleep onset ($\rho = .56, p < .05$). There were no significant correlations between subjectively measured total sleep time and other sleep parameters.

Psychological Functioning

Compared to controls, participants with ASD exhibited higher Trait-anxiety (39.4 ± 2.9 vs. 30.6 ± 2.1 ; $p < .02$), more Achenbach total symptoms (44.3 ± 6.3 vs. $27.5 \pm 2.8, p < .02$), and more Achenbach internalizing symptoms (16.5 ± 2.6 vs. $9.1 \pm 1.8, p < .02$). There were no significant differences between groups on indices of State anxiety, depression as measured by the Beck Depression Inventory, and externalizing problems as assessed by the Achenbach scales.

ANOVA for repeated measures revealed significant main effects of time for saliva cortisol levels ($p < .00$), but no significant main effect of group ($p = .16$). There was also no group x time interaction ($p = .13$). *A posteriori* contrasts using Newman-Keuls' method revealed a significant difference between rise time on the one hand and the two other moments' cortisol levels (arrival and bedtime; $p < .05$ for both variables) on the other. Cortisol level difference between arrival and bedtime was not significant ($p > .05$) (see figure 2).

-----Insert figure 2 about here-----

Correlations between Sleep and Clinical Measures

Percentage of REM sleep was positively correlated with total internalizing symptoms in participants with ASD ($\rho = .54, p < .05$). Total Sleep Time (TST) correlated negatively with two of the three scales of the ADI-R, i.e., with social ($\rho = -.52, p < .05$) and communication ($\rho = -.54, p < .05$) dimensions. There was no correlation between REM density and ADI-R scores.

Comparisons between Participants with HFA and Asperger Syndrome on Sleep-related Measures

Sleep habits: We observed no significant differences in the sleep habits of participants with HFA and participants with Asperger Syndrome (Table 2).

Chronotype: Student's *t*-test comparisons showed a significant difference between morningness—eveningness preference in the two sub-groups (see Table 3). Persons with HFA were found to lie on the “morning side” of the intermediate zone and persons with Asperger Syndrome were found to lie on the “evening side” of the intermediate zone.

Laboratory sleep measures: Table 4 also shows the results of exploratory statistical analyses performed to compare the results of laboratory sleep recordings taken from individuals with HFA and with Asperger Syndrome. Sleep spindle density at the C3 electrode was significantly lower in participants with Asperger Syndrome than it was in participants with HFA. Other parameters did not differ significantly between the two sub-groups. Figure 3 shows the distribution of SWS and REM sleep across the night. ANOVA for repeated measures (with Greenhouse-Geiser adjustment for departure from sphericity) on SWS distribution revealed a trend for a groups third of night interaction ($p < .08$), and a significant main effect of third of night ($p < .001$), but no significant main effect of group ($p = .21$). Main effect of SWS thirds of night was analyzed using Newman-Keuls tests, which revealed a significant difference between first and second thirds of night ($p < .05$), but not between second and third thirds of night ($p > .05$). ANOVA for repeated measures on REM sleep distribution exposed a main effect of third of night ($p < .00004$), but no significant group effect (p

= .50) and no group x third of night interaction ($p = .37$). Analysis of the main effect of REM sleep thirds of night using Newman-Keuls tests indicated a significant difference between first and second thirds of night ($p < .05$), but not between second and third thirds of night ($p > .05$). Both sub-groups presented typical decreases in SWS and increases in REM sleep during the night.

-----Insert Figure 3 about here-----

Psychological Functioning: Statistical comparisons of the HFA and the Asperger Syndrome sub-groups showed no significant differences.

Correlations: We found no significant correlations between sleep parameters and psychological functioning in participants with HFA. However, in participants with Asperger Syndrome, there were significant negative correlations between REM sleep latency and symptoms of depression on the one hand, and between REM sleep latency and total internalizing symptoms on the other hand. Higher scores for depression and internalizing symptoms were associated with lower REM sleep latency. Positive correlations were also obtained between the percentage of REM sleep and symptoms of depression, total symptoms, internalizing symptoms, and externalizing symptoms.

Discussion

This research represents the first evaluation of sleep patterns in a group comprised solely of adults with ASD but without any psychiatric or neurological comorbidity. It is also the first study to feature a combination of both subjective self-reports and objective laboratory polysomnography measures.

Sleep Disturbances.

The main finding of the present study is that adults with ASD who do not have spontaneous sleep complaints nevertheless show subjectively and objectively measured sleep disturbances. However, subjective satisfaction with sleep quality and

morning restfulness in the clinical group was equivalent to that of the comparison group.

On subjective measures of sleep, participants with ASD reported significantly more difficulties initiating and maintaining sleep than did controls. Individuals with ASD also reported more symptoms related to the sleep-wake schedule than did controls. Our findings on the subjective evaluation of sleep initiation and maintenance in adults with Asperger Syndrome are for the most part in accordance with the results of Tani *et al.*'s (2003) investigation of adults with Asperger Syndrome and sleep complaints. An exception to this is that the participants in Tani *et al.*'s (2003) study reported less satisfaction with their sleep and less restfulness than the comparison group. This suggests that symptoms related to the sleep-wake schedule and to the perception of the qualitative dimension of sleep are susceptible to the influence of comorbid psychiatric disorders, since almost all of the participants in the previous study (Tani *et al.*, 2003, 2004a) (i.e., 16 participants out of 20) had both a psychiatric disorder and Asperger Syndrome.

The information garnered from most of the subjective measures of sleep coincides with that generated in the laboratory using objective measures, including difficulties initiating and maintaining sleep, more light sleep (stages 1 and 2) and less SWS (stages 3+4). Analysis of phasic activity showed less EEG spindle activity during stage 2 and electro-oculogram activity during REM sleep in participants with ASD than in controls. These results are very similar to those obtained in a previous case study of an adult with Asperger Syndrome and Farh's Syndrome (Godbout *et al.*, 1998) while the study of Tani *et al.* (2004b) did not find any differences in their sample of Asperger Syndrome patients with psychiatric comorbidity. The fact that Tani *et al.* (2004b) did not find differences on EEG sleep spindle density may be attributed to the use of a different method, namely their use an automatic detection software instead of actual visual identification of waveforms. On the other hand, our results do not confirm those of Diomedi *et al.* (1999) and Godbout *et al.* (2000) regarding REM sleep macrostructure and maintenance (shorter duration, stage shifts in and out of REM sleep, REM sleep efficiency, dissociated REM sleep). This is

probably due to the fact that the criteria employed in the present study were more stringent in terms of homogeneity of participants' age and IQ. The present results therefore suggest that objective sleep difficulties documented in persons with ASD may not be solely attributed to neurological/psychiatric comorbidity.

Contrary to some of our previous findings, (Godbout *et al.*, 2000), the ASD group in this study did not show a pathological mean PLMS index, and the PLMS index of the ASD group did not differ from that of the comparison group. There was, however, a greater proportion of individuals with ASD to have a pathological PLMS index ($p < .07$). This was also noted in our previous paper describing a different group of participants with Asperger Syndrome (Godbout *et al.*, 2000). PLMS is found in approximately 10% of adults without complaints (Bixler *et al.*, 1982). Although it is known that moderate levels of PLMS do not readily interfere with sleep organization (Coleman *et al.*, 1980; Mendelson, 1996), the increased incidence we found here calls for closer analysis since it may point toward a physiopathological substrate common to ASD and PLMS (Montplaisir *et al.*, 2000).

Relation between Clinical Measures and Sleep Measures.

The current findings indicate that Total Sleep Time (TST) correlates with variables that belong to the core definition of autism, namely social and communication autistic symptoms scores. This appears to be a robust finding, as an association between sleep profile and autistic symptomatology has also been documented in children with ASD (Elia *et al.*, 2000; Patzold *et al.*, 1998; Segawa *et al.*, 1992; Schreck *et al.*, 2004, Richdale *et al.*, 2000). The correlation between social and communication deficits and Rapid Eye Movements during sleep reported by Elia *et al.* (2000) has not been replicated here, but their group of participants was composed of younger children and adolescents. In sum, these findings form an additional and independent argument in favour of an intrinsic relation between atypical sleep architecture and the phenotype of autism, at least at an adult age.

Differential Sleep Patterns among Persons with HFA and with Asperger Syndrome

A secondary goal of this series of studies was to determine the relative contribution of the diagnostic subgroups HFA and Asperger Syndrome to sleep findings documented in the ASD group. We did not detect subgroup differences in subjective or objective measures of sleep macrostructure. Chronotype did not differ either, although the information in Table 3 shows that HFA participants were pooled at the “morning-type” end of the intermediate zone whereas participants with Asperger Syndrome were pooled at the “evening-type” end of the intermediate zone. The only sleep variable that was significantly different between the two subgroups was the density of EEG sleep spindles, which was significantly more reduced in individuals with Asperger Syndrome than in individuals with HFA (see below).

Sleep Atypicalities and the Neurobiology of Autism

It is possible to subdivide the group differences observed in the present study between controls and persons with ASD into three main categories: 1) disorders of initiating and maintaining sleep; 2) disorders of EEG synchronization; and 3) hypoactivation of rapid eye movements during REM sleep.

1) Disorders of initiating and maintaining sleep. Both subjective and objective measures of sleep in the ASD group indicated increased sleep latencies and increased nocturnal awakenings (number and/or duration), as well as soft signs of a phase advance of the sleep-wake schedule (earlier bedtime and rise time compared to control participants). This may appear to be compatible with the higher trait anxiety exhibited by the ASD group. However, persons with chronic insomnia or chronic anxiety generally experience subjective and objective states of hyperarousal (Pavlova *et al.*, 2001; Richardson and Roth, 2001). Yet we found that individuals in the ASD group did not have high cortisol levels or actual subjective sleep complaints, which prevents further association between ASD and clinically significant insomnia. This unusual, dissociated sleep phenotype points toward a specific arrangement of neurobiological markers of unstable sleep not accompanied by daytime symptoms.

2) Disorders of EEG synchronization. EEG sleep spindles and slow waves are generated by a thalamo-cortical reverberating loop that aims to synchronize cortical postsynaptic potentials through hyperpolarization and consequently to decrease the influence of peripheral sensorial input to the brain (Steriade *et al.*, 1993; 2000). A recent series of post-mortem studies on cortical organization of minicolumns in young patients with autism or Asperger Syndrome and normal IQ (for a review, see Buxhoeveden and Casanova, 2002) showed that single cortical radial minicolumns are narrower and more numerous, with more dispersed cells and reduced neuropil in individuals with ASD (Casanova *et al.*, 2002a; Casanova *et al.*, 2002b). This abnormal column morphology and cell distribution might possibly lead to a different pattern of connections, such as a pattern of GABAergic interneurons delimiting the territory of each column by lateral inhibition. Casanova *et al.* (2002a) further hypothesized that if thalamic terminals are unaffected, this may result in greater innervation of minicolumns by thalamic output. The supernumerary cortical columns and anomalies in lateral inhibition may thus lead to integration deficits of each processing unit, as well as to the thalamo-cortical dysregulation reflected in EEG atypicalities. We have recently reported EEG atypicalities in persons with ASD during waking and REM sleep (Daoust *et al.*, 2004). The present results on SWS and stage 2 sleep spindles (see also Godbout *et al.*, 1998, 2000) further extend these observations to nonREM sleep.

Beyond local cortical neurophysiology, these results may also be implicated in atypical daytime functioning in persons with ASD. Stage 2 EEG sleep spindles have indeed been associated with procedural memory using sensorimotor integration tasks (Nader and Smith, 2003; Smith and MacNeill, 1994). There is evidence for differences in procedural learning between individuals with and without ASD (Mostofsky *et al.*, 2000), and we are presently investigating whether procedural sensorimotor performance correlates with nonREM sleep EEG in persons with ASD (Limoges *et al.*, 2003). If this proves to be the case, it would definitively link the sleep phenotype of persons with ASD with daytime functioning atypicalities.

3) Hypoactivation of rapid eye movements during REM sleep.

The lower number of rapid eye movements per hour of REM sleep we found in the clinical group points toward abnormalities of the cortical and subcortical substrates associated with this measure. Using magneto-encephalography, Ioannides *et al.* (2004) have recently described a REM sleep selective bottom-up flow of information processing: Rapid eye movements during human REM sleep are generated by the activation of a right hemisphere dominant loop comprising the midpontine region, Frontal Eye Field, and limbic structures (orbitofrontal cortex, amygdala, and parahippocampal gyrus) until an excitatory threshold is reached and eye movements actually recorded. According to these authors, the preferential involvement of the right hemisphere is shown by the prevalence of leftward eye movements in REM sleep (see also Hong *et al.*, 1995). The low incidence of rapid eye movements in the ASD group in the present study might thus support the “right-hemisphere” theory of autism (Gunter *et al.*, 2002; Klin *et al.*, 1995; Sabbagh, 1999) and suggests that oculomotor activity during REM sleep may serve as a probe to investigate this issue further.

In conclusion, the present findings indicate that abnormalities in the typical macro- and microstructures of sleep are salient features of the adult ASD phenotype. This might be associated with the atypical cortical organization that was recently demonstrated in persons with ASD.

Acknowledgements

Funding for this project was supplied by an operating grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR, No. 81898, Studies of Sleep, EEG, and Cognitive Performance in Autism) to R. Godbout and L. Mottron, studentships from the CIHR to E. Limoges and C. Bolduc, and a research scholarship from the *Fonds de la recherche en santé du Québec* to L. Mottron. The authors gratefully acknowledge the technical assistance of Élyse Chevrier and Brahim Selmaoui. We also want to thank the participants for their invaluable contribution to this project.

Figure legends

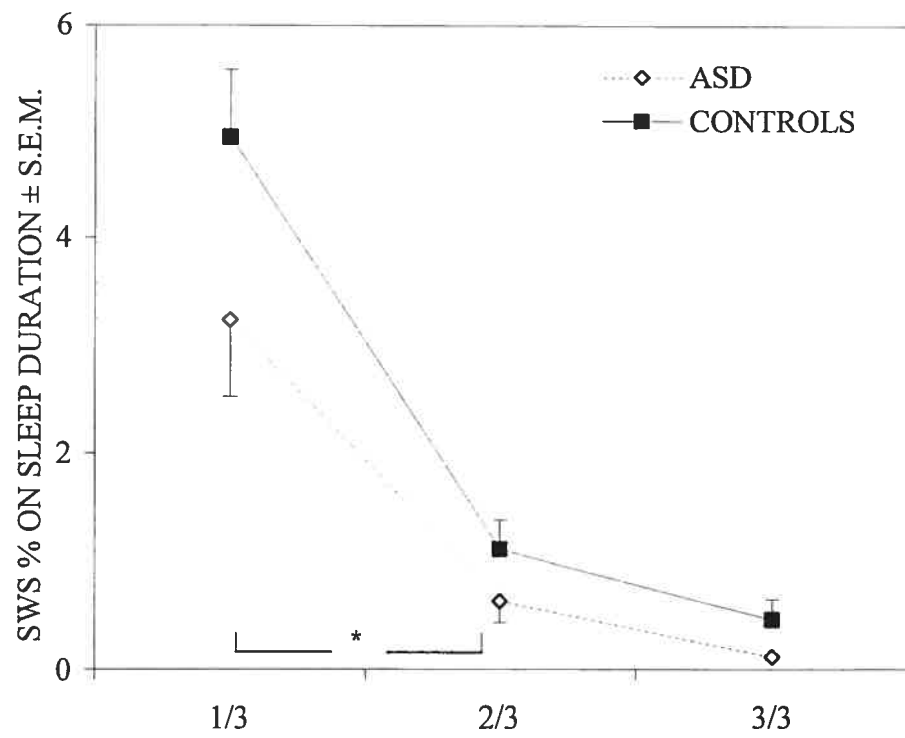
Figure 1. A) SWS proportion by thirds of night in participants with ASD versus comparison group. B) REM sleep proportion by thirds of night in ASD versus comparison group. Both groups present the typical decrease in SWS and increase in REM sleep throughout the night.

Figure 2. Mean saliva cortisol levels in participants with ASD versus comparison group (n = 12 each). Samples: 1 = arrival at the laboratory; 2 = 20 minutes after arrival; 3 = 40 minutes before bedtime; 4 = 20 minutes before bedtime; 5 = bedtime; 6 = rise time; 7 = 20 minutes after rise time. Mean saliva cortisol levels are not significantly different between the two groups.

Figure 3. A) SWS proportion by thirds of night in participants with HFA versus participants with Asperger Syndrome. B) REM sleep proportion by thirds of night in participants with HFA versus participants with Asperger Syndrome. Both subgroups present typical decreases in SWS and increases in REM sleep throughout the night.

Figure 1

A)



B)

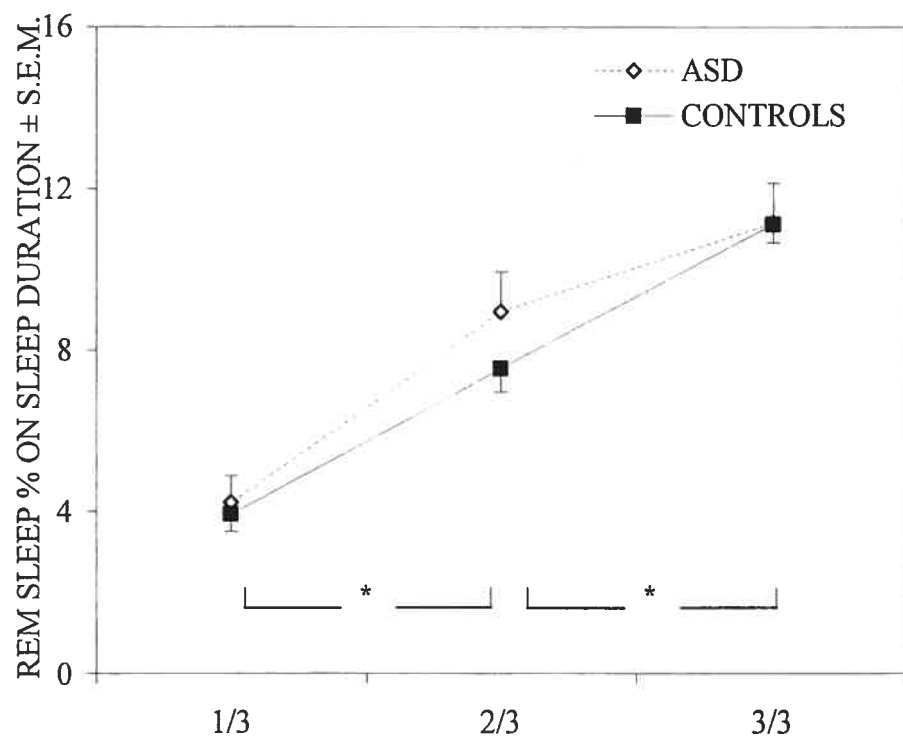


Figure 2

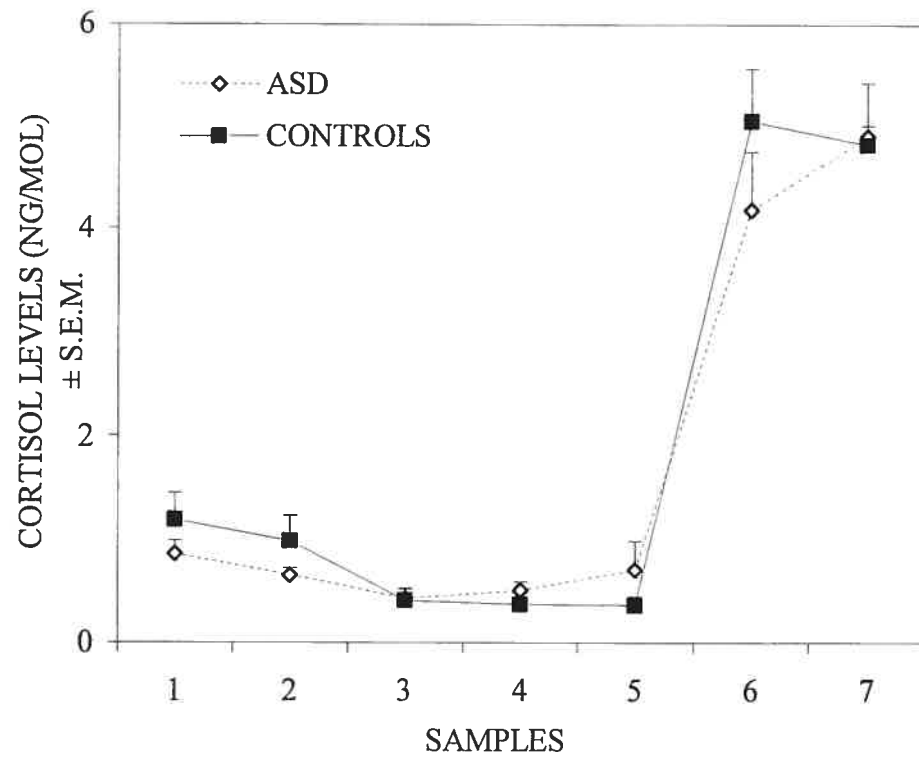
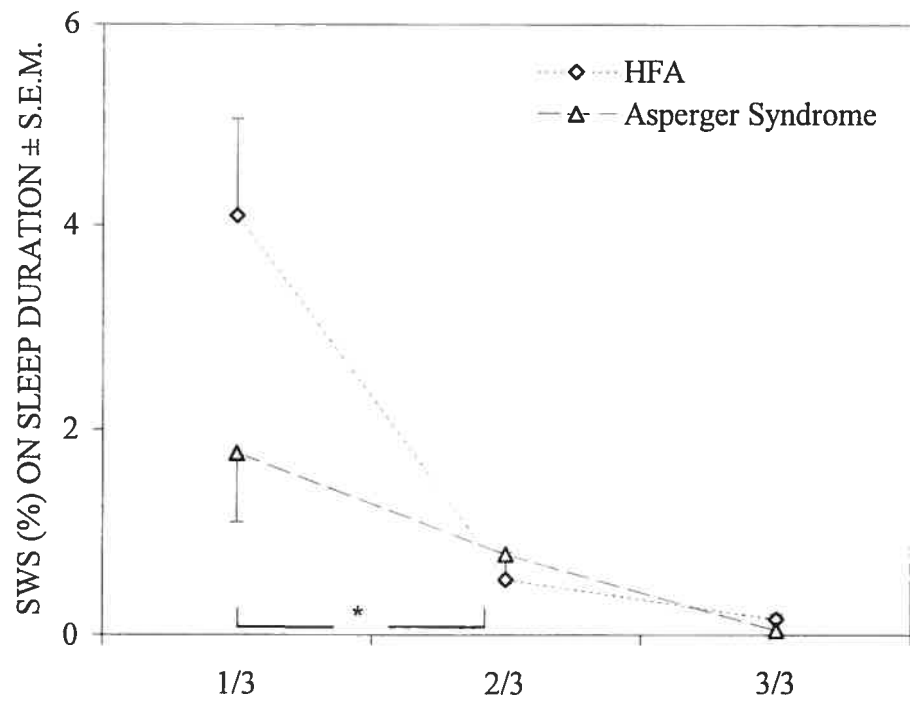


Figure 3

A)



B)

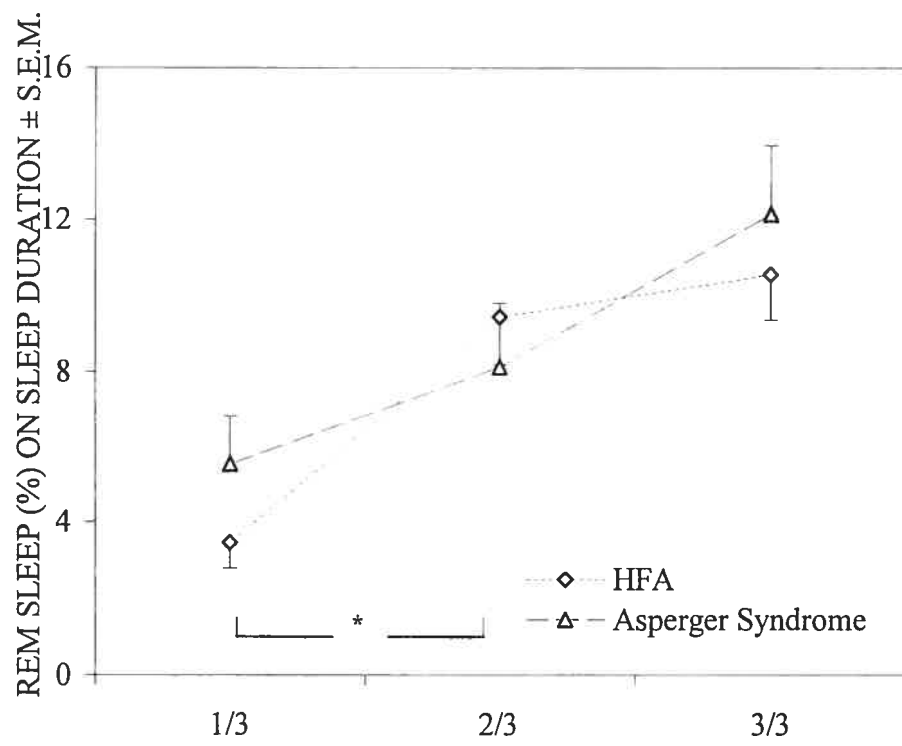


Table 1. Characteristics of the participants recorded in the sleep laboratory

	Ctls, n=16	ASD, n=16	HFA, n=10	Asperger Syndrome, n=6	Ctls vs ASD	HFA vs Asperger Syndrome
					p	p
Male/Female	15/1	15/1	9/1	6/0	---	---
Active/Inactive ⁽¹⁾	16/0	13/3	8/2	5/1	---	---
mean age (S.D.)	20.6 ± 3.9	22.1 ± 3.6	20.9 ± 3.8	24.2 ± 2.1	.22	.08
age range	16-26	16-27	16-26	22-27		
mean full IQ (S.D.)	114.4 ± 14.2	102.1 ± 10.3	100.3 ± 10.7	105.2 ± 9.8	.01*	.38
Full IQ range	91-136	83-120	83-115	94-120		

Statistical comparisons made using Student's t-tests. Ctls = controls; IQ = Intelligence quotient. (1) active = regular work, or attend school on a daily basis. --- not calculated. P values between .06 and .09 are shown as an indicator of tendencies.

Table 2. Sleep habits questionnaire measures in ASD participants versus comparison participants (mean \pm S.E.M.)

	Ctls, n=78	ASD, n=27	HFA, n=11	Asperger Syndrome, n= 16	Ctls vs ASD	HFA vs Asperger Syndrome
					p	p
<u>Sleep parameters</u>						
<u>Sleep initiation and continuity</u>						
Sleep onset latency (SOL) ^a (min)	15.46 \pm 1.01	31.79 \pm 4.32	30.03 \pm 5.43	33.00 \pm 6.38	.001	ns
SOL > 30 min ^b (nights/week)	1.17 \pm 0.15	2.81 \pm 0.44	2.55 \pm 0.64	3.00 \pm 0.62	.00005	ns
Nocturnal awakenings ^b (No.)	0.95 \pm 0.11	1.46 \pm 0.25	1.27 \pm 0.30	1.62 \pm 0.39	.006	ns
Nocturnal awakenings ^a (min)	4.49 \pm 1.11	12.83 \pm 2.93	8.91 \pm 2.72	16.15 \pm 4.81	.01	ns
Total sleep time ^a (hours)	8.28 \pm 0.11	8.55 \pm 0.23	8.30 \pm 0.26	8.75 \pm 0.36	ns	ns
Sleep efficiency ^a (%)	99.08 \pm 0.23	97.57 \pm 0.57	98.30 \pm 0.50	96.94 \pm 0.95	.02	ns
<u>Sleep-wake schedule</u>						
Bedtime (weekdays) ^a (clock hour)	11.32 \pm 0.10	10.24 \pm 0.27	10.16 \pm 0.37	10.29 \pm 0.38	.001	ns
Risetime (weekdays) ^a (clock hour)	7.78 \pm 0.14	7.12 \pm 0.28	6.88 \pm 0.30	7.29 \pm 0.43	.03	ns
Bedtime (week-end) ^a (clock hour)	12.84 \pm 0.14	11.58 \pm 0.32	11.33 \pm 0.47	11.75 \pm 0.45	.001	ns
Risetime (week-end) ^a (clock hour)	9.74 \pm 0.14	9.42 \pm 0.27	8.87 \pm 0.41	9.79 \pm 0.33	ns	ns
Bedtime shift ^a	1.53 \pm 0.14	1.34 \pm 0.16	1.17 \pm 0.24	1.46 \pm 0.21	ns	ns

Risetime shift ^a	1.96 ± 0.16	2.29 ± 0.31	1.99 ± 0.49	2.49 ± 0.39	ns	ns
Time in bed ^a (weekdays) (hours)	8.47 ± 0.12	8.89 ± 0.28	8.72 ± 0.42	9.00 ± 0.38	ns	ns
Time in bed ^a (week-end) (hours)	8.89 ± 0.13	9.84 ± 0.24	9.55 ± 0.33	10.04 ± 0.33	.001	ns
Naps (weekdays) ^b (No.)	0.17 ± 0.04	0.24 ± 0.09	0.27 ± 0.14	0.21 ± 0.11	ns	ns
Naps (week-end) ^b (No.)	0.19 ± 0.05	0.24 ± 0.09	0.27 ± 0.14	0.21 ± 0.11	ns	ns

Qualitative perception

Feeling of restfulness ^b (1=min.; 4=max)	2.97 ± 0.07	3.19 ± 0.13	3.00 ± 0.19	3.31 ± 0.18	ns	ns
Sleep satisfaction ^b (Y=1; N=0)	0.84 ± 0.04	0.92 ± 0.05	1.00 ± 0.00	0.87 ± 0.09	ns	ns

Ctls = controls; ^a = Student's t-test; ^b = Pearson's Chi²-test. P values between .06 and .09 are shown as an indicator of tendencies.

Table 3. Chronotype scores in ASD participants versus comparison participants (mean \pm S.E.M.)

	Ctls, n= 16	ASD, n=16	HFA, n=10	Asperger Syndrome, n= 6	Ctls vs ASD	HFA vs Asperger Syndrome
					p	p
Chronotype	48.5 \pm 2.5	48.2 \pm 1.9	51.3 \pm 1.8	43.0 \pm 3.1	ns	.03

Ctls = controls. Statistical comparisons have been made using Student's t-test.

Table 4. Laboratory sleep measures in ASD participants versus comparison participants (mean \pm S.E.M.)

	Ctls, n=16	ASD, n=16	HFA, n=10	Asperger Syndrome, n=6	Ctls vs ASD	HFA vs Asperger Syndrome
					p	p
<u>Sleep initiation and continuity</u>						
Sleep latency ^b (min)	10.0 \pm 1.7	17.7 \pm 3.7	13.6 \pm 2.6	24.4 \pm 8.5	.04	ns
Total sleep time ^a (min)	463.7 \pm 11.5	448.8 \pm 14.3	464.5 \pm 17.7	422.5 \pm 21.7	ns	ns
Sleep efficiency ^b (%)	96.4 \pm 0.9	94.6 \pm 1.0	94.8 \pm 1.1	94.2 \pm 2.2	.03	ns
Wake after sleep onset ^b (no)	18.4 \pm 2.4	26.2 \pm 3.9	26.8 \pm 4.5	25.2 \pm 7.8	.07	ns
Wake after sleep onset ^b (%)	3.6 \pm 0.9	5.4 \pm 1.0	5.2 \pm 1.1	5.8 \pm 2.2	.03	ns
Duration of wake after sleep onset ^b (min)	16.9 \pm 4.2	25.3 \pm 4.6	25.3 \pm 5.4	25.2 \pm 9.3	.03	ns
Stage shifts: wake - stage 1 ^b (no)	25.2 \pm 3.5	37.2 \pm 5.7	37.3 \pm 5.8	37.0 \pm 12.7	.08	ns
<u>NonREM sleep parameters</u>						
nonREM sleep (stags 2+3+4) (%)	73.2 \pm 1.0	69.2 \pm 1.6	70.5 \pm 1.8	67.1 \pm 2.9	.04	ns
Stage 1 ^a (%)	4.3 \pm 0.5	6.5 \pm 0.9	6.1 \pm 0.7	7.1 \pm 2.0	.02	ns
1/3	0.8 \pm 0.3	1.3 \pm 0.3	1.1 \pm 0.3	1.7 \pm 0.6	ns	ns

2/3	1.2 ± 0.1	1.8 ± 0.3	1.8 ± 0.3	1.8 ± 0.5	.05	ns
3/3	2.2 ± 0.2	3.4 ± 0.5	3.2 ± 0.4	3.6 ± 1.0	.03	ns
Stage 2 ^a (%)	60.1 ± 2.1	61.2 ± 2.1	60.9 ± 3.2	61.8 ± 2.1	ns	ns
1/3	18.6 ± 1.3	22.1 ± 1.1	21.7 ± 1.7	22.8 ± 0.9	.05	ns
2/3	22.7 ± 0.8	21.2 ± 0.9	20.7 ± 1.2	22.1 ± 1.7	ns	ns
3/3	18.8 ± 0.5	17.9 ± 0.9	18.4 ± 1.1	16.9 ± 1.6	ns	ns
Stage 3+4 ^a (%)	13.0 ± 1.9	7.9 ± 1.7	9.6 ± 2.4	5.2 ± 1.6	.05	ns
SWS latency ^a (min)	15.8 ± 2.3	20.9 ± 2.7	21.5 ± 3.4	20.1 ± 4.8	ns	ns

EEG phasic events

C3 Spindle density ^a (Nb /h S2)	215.4 ± 16.6	146.2 ± 15.3	168.8 ± 16.7	108.5 ± 24.0	.004	.05
Fp1 Spindle density ^a (Nb /h S2)	62.1 ± 9.9	46.9 ± 11.9	64.8 ± 17.0	20.0 ± 8.3	ns	ns
K-complex density ^a (Nb /h S2)	93.1 ± 14.4	69.5 ± 8.4	72.9 ± 13.5	64.4 ± 6.9	ns	ns

REM sleep parameters

REM sleep latency ^a (min)	71.6 ± 4.2	71.1 ± 3.8	72.5 ± 5.1	68.7 ± 5.9	ns	ns
REM sleep ^a (%)	22.6 ± 0.7	24.3 ± 1.6	23.4 ± 1.9	25.8 ± 3.1	ns	ns
REM periods number ^a	4.9 ± 0.2	4.6 ± 0.2	4.6 ± 0.3	4.5 ± 0.2	ns	ns
REM sleep efficiency ^a (%)	89.7 ± 1.3	89.9 ± 1.7	91.6 ± 2.1	87.2 ± 2.9	ns	ns

EOG phasic events

Density during REM sleep ^a	549.9 ± 28.5	382.1 ± 33.3	352.7 ± 41.8	426.2 ± 54.0	.0006	ns
Density during nonREM sleep ^a	17.4 ± 7.8	30.9 ± 14.6	15.9 ± 9.4	53.6 ± 33.2	ns	ns

PLMS

PLMS index ^a (stage 1+2)	5.9 ± 2.8	5.5 ± 1.6	4.7 ± 2.2	6.7 ± 2.6	ns	ns
PLMs index ^a (REM sleep)	7.8 ± 2.5	12.2 ± 3.2	8.8 ± 3.8	17.9 ± 5.4	ns	ns
PLMs index ^a (total sleep time)	5.9 ± 3.2	7.4 ± 2.3	4.9 ± 1.4	11.4 ± 5.4	ns	ns

^aStudent's t-test; ^bMann-Whitney U tests. P values between .06 and .09 are shown as an indicator of tendencies. Ctls = Controls;

SWS= Slow wave sleep; C3= left central electrode; FP1= left frontal electrode; REM= rapid eye movement; EOG= electro-oculogram; PLMS= periodic limb movement during sleep.

References

Achenbach, TM. Manual for the Youth Self Report and 1991 Profile. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry; 1991.

Akshoomoff N, Pierce K , Courchesne E. The neurobiological basis of autism from a developmental perspective. *Dev Psychopathol* 2002; 14: 613-34.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM IV), 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

Baird G, Charman T, Baron-Cohen S, Cox A, Swettenham J, Wheelwright S, Drew T. A screening instrument for autism at 18 months of age: A 6-year follow-up study. *J Am Acad Child Adoles Psychiatry* 2000; 39: 694-702.

Beck AT, Steer RA , Brown GK. Inventaire de Dépression de Beck. Manuel., 2^e ed. The Psychological Corporation, Harcourt Brace, Company, Toronto, Canada; 1998.

Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(8): 651-68.

Bergeron J, Landry M , Bélanger D. The Development and Validation of a French Form of the State-Trait Anxiety Inventory. In: Spielberger CD , Diaz-Guerrero R, editors. *Cross-cultural anxiety*. Washington DC: Hemisphere Publishing Corporation; 1976. p. 41-50.

Biondi M , Picardi A. Psychological Stress and Neuroendocrine Function in Humans: The Last Two Decades of Research. *Psychothe Psychosom* 1999; 68: 114-50.

Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S, Soldatos CR. Nocturnal myoclonus and nocturnal myoclonic activity in a normal population. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol* 1982; 36: 129-40.

Brambilla P, Hardan A, Ucelli di Nemi S, Perez J, Soares JC , Barale F. Brain anatomy and development in autism: Review of structural MRI studies. *Brain Res Bull* 2003; 61: 557-69.

Buxhoeveden DP, Casanova MF. The minicolumn hypothesis in neuroscience. *Brain* 2002; 125: 935-51.

Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 2002a; 58: 428-32.

Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Asperger's syndrome and cortical neuropathology. *J Child Neurol* 2002b; 17: 142-45.

Chakrabarti S , Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA* 2001; 285(24): 3093-9.

Coleman RM. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C, ed. *Sleeping and Waking Disorders: Indications and Techniques*. Menlo-Park: Addison-Wesley; 1982. p. 265-95.

Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): Relation to sleep disorders. *Ann Neurol* 1980; 8: 416-21.

Courchesne E, Redcay E , Kennedy DP. The autistic brain: Birth through adulthood. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 489-96.

Daoust AM, Limoges E, Bolduc C, Mottron L, Godbout R. EEG spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high functioning autistic spectrum disorders. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1368-73.

De Kloet ER. Hormones, brain and stress. *Endocr Regul* 2003; 37: 51-68.

Diomedi M, Curatolo P, Scalise A, Placidi F, Caretto F, Gigli GL. Sleep abnormalities in mentally retarded autistic subjects: Down's syndrome with mental retardation and normal subjects. *Brain Dev* 1999; 21: 548-53.

Elia M, Ferri R, Musumeci SA, Del Gracco S, Bottitta M, Scuderi C, *et al.* Sleep in subjects with autistic disorder: A neurophysiological and psychological study. *Brain Dev* 2000; 22: 88-92.

Elia M, Ferri R, Musumeci SA, Bergonzi P. Rapid eye movement modulation during night sleep in autistic subjects. *Brain Dysfunction* 1991; 4: 348-54.

Fombonne E, Heavey L, Smeeth L, Rodrigues LC, Cook C, Smith PG, Meng L, Hall AJ. Validation of the diagnosis of autism in general practitioner records. *BMC Public Health* 2004; 4: 5.

Godbout R, Bergeron C, Limoges E, Stip E, Mottron L. A Laboratory study of sleep in Asperger's syndrome. *NeuroReport* 2000; 11(1): 127-30.

Godbout R, Bergeron C, Stip E, , Mottron L. A Laboratory Study of Sleep and Dreaming in a Case of Asperger's Syndrome. *Dreaming* 1998; 8(2): 75-88.

Goodyer IM, Herbert J, Tamplin A, Altham PME. First-episode major depression in adolescents: Affective, cognitive and endocrine characteristics of risk status and predictors of onset. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 142-9.

Gunter HL, Ghazziuddin M, Ellis HD. Asperger Syndrome: Test of right hemisphere functioning and interhemispheric communication. *J Autism Dev Disord* 2002; 32(4): 263-81.

Hayashi E. Seasonal changes in sleep and behavioral problems in a pubescent case with autism. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55: 223-24.

Hering E, Epstein R, Elroy S, Iancu DR, Zelnik N. Sleep Patterns in Autistic Children. *J Autism Dev Disord* 1999; 29(2): 143-47.

Honda H, Shimizu Y, Misumi K, Niimi M, Ohashi Y. Cumulative incidence and prevalence of childhood autism in Japan. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 671-2

Hong CC, Gillin JC, Dow BM, Wu J, Buchsbaum MS. Localized and lateralized cerebral glucose metabolism associated with eye movements during REM sleep and wakefulness: A positron emission tomography (PET) study. *Sleep* 1995;18: 570-80.

Honomichl RD, Goodlin-Jones BL, Burnham M, Gaylor E, Anders TF. Sleep Patterns of Children with Pervasive Developmental Disorders. *J Autism Dev Disord* 2002; 32(6): 553-61.

Horne JA , Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976; 4: 97-110.

Hoshino Y, Watanabe H, Yashima Y, Kaneko M, Kumashiro H. An Investigation on Sleep Disturbance of Autistic Children. *Folia Psychiat Neu J* 1984; 38(1): 45-51.

Ioannides AA, Corsi-Cabrera M, Fenwick PBC, del Rio Portilla Y, Laskaris NA, Khurshudyan A, *et al.* MEG tomography of human cortex and brainstem activity in waking and REM sleep saccades. *Cerebral Cortex* 2004; 14: 56-72.

Kielinen M, Linna SL, Moilanen I. Autism in Northern Finland. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2000; 9: 162-7.

Kirschbaum C , Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychobiological research: An overview. *Neuropsychobiology* 1989; 22: 150-69.

Klin A, Volkmar FR, Sparrow SS, Cichetti DV, Rourke BP. Validity and neuropsychological characterization of Asperger syndrome: Convergence with nonverbal learning disabilities syndrome. *J Child Psychol Psychiatr* 1995; 36(7): 1127-40.

Limoges E, Mottron L, Godbout R. Sensori-motor performance in autistic spectrum disorders. Society for Research in Child Development (SRCD) Biennial Meeting, Tampa (Florida), 24-27 April 2003 (abstract).

Lord C, Rutter M , Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1994; 24(5): 659-85.

Macintosh KE , Dissanayake C. Annotation: The similarities and differences between autistic disorder and Asperger's disorder: A review of the empirical evidence. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45(3): 421-34.

Mendelson WB. Are periodic leg movements associated with clinical sleep disturbance? *Sleep* 1996; 19: 219-23.

Montplaisir J, Godbout R, Boghen D, De Champlain J, Young SN, Lapierre G. Familial restless legs with periodic movements in sleep: Electrophysiologic, biochemical, and pharmacologic study. *Neurology* 1985; 35: 130-34.

Montplaisir J, Nicolas A, Godbout R, Walters A. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine, 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 742-52.

Mostofsky SH, Goldberg MC, Landa RJ, Denckla MB. Evidence for a deficit in procedural learning in children and adolescents with autism: Implications for cerebellar contribution. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6(7): 752-59.

Mottron L. Matching strategies in cognitive research with individuals with high-functioning autism: Current practices, instrument biases, and recommendations. *J Autism Dev Disord* 2004; 34(1): 19-27.

Nader R, Smith C. A role for stage 2 sleep in memory processing. In: Maquet P, Smith C, Stickgold R, editors. Sleep and brain plasticity. New York: Oxford; 2003. p. 87-98.

Nicolson R, Szatmari P. Genetic and neurodevelopmental influences in autistic disorder. *Can J Psychiatry*. 2003; 48(8): 526-37.

Ogawa T, Sugiyama A, Ishiwa S, Suzuki M, Ishihara T, Sato K. Ontogenic Development of EEG-Asymmetry in Early Infantile Autism. *Brain Dev* 1982; 4(6): 439-49.

Ornitz EM, Ritvo ER, Walter RD. Dreaming Sleep in Autistic and Schizophrenic Children. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 419-24.

Palmen SJMC, van Engeland H. Review on structural neuroimaging findings in autism. *J Neural Transm* 2004; 111: 903-29.

Patzold LM, Richdale AL , Tonge BJ. An investigation into sleep characteristics of children with autism and Asperger's Disorder. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 528-33.

Pavlova M, Berg O, Gleason R, Walker F, Roberts S, Regestein Q. Self-reported hyperarousal traits among insomnia patients. *J Psychosom Res* 2001; 51: 435-41.

Rechtschaffen A , Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, CA: BIS/BRI, University of California at Los Angeles; 1968.

Richardson GS, Roth T. Future directions in the management of insomnia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 10): 39-45.

Richdale AL. Sleep problems in autism: Prevalence, cause, and intervention. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 60-66.

Richdale A. Sleep in Children with Autism and Asperger Syndrome. In: Stores G, Wiggs L, editors. *Sleep Disturbance in children and adolescents with disorders of development: Its significance and management*. London: Mac Keith Press; 2001. p. 181-91.

Richdale AL , Prior MR. The Sleep/Wake Rhythm in Children with Autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1995; 4(3): 175-86.

Richdale A, Francis A, Gavidia-Payne S , Cotton S. Stress, behaviour, and sleep problems in children with an intellectual disability. *J IntDev Dis* 2000; 25(2): 147-61.

Sabbagh MA. Communicative intentions and language: Evidence from right-hemisphere damage and autism. *Brain Lang* 1999; 70: 29-69.

Shreck KA , Mulick JA. Parental report of sleep problems in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2000; 30(2): 127-35.

Shreck KA, Mulick JA , Smith AF. Sleep problems as possible predictors of intensified symptoms of autism. *Res Dev Disabil* 2004; 25: 57-66.

Segawa M , Nomura Y. Polysomnography in the Rett syndrome. *Brain Dev* 1992; 14 (suppl): S46-54.

Segawa M, Katoh M, Katoh J, Nomura Y. Early modulation of sleep parameters and its importance in later behavior. *Brain Dysfunction* 1992; 5: 211-23.

Nader R, Smith C. A role for stage 2 sleep in memory processing. In: Maquet P, Smith C, Stickgold R, editors. *Sleep and brain plasticity*. New York: Oxford; 2003. p. 87-98.

Smith C, MacNeill C. Impaired motor memory for a pursuit rotor task following stage 2 sleep loss in college students. *J Sleep Res* 1994; 3: 206-13.

Spielberger C, Gorsuch R , Lushene R. *STAI manual for State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press; 1970.

Steriade M. Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 93-111.

Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 1993; 262: 679-85.

Stores G, Wiggs L. Abnormal sleep patterns associated with autism: A brief review of research findings, assessment methods and treatment strategies. *Autism* 1998; 2(2): 157-69.

Szatmari P, MacLean JE, Jones MB, Bryson SE, Zwaigenbaum L, Bartolucci G, *et al.* The familial aggregation of the lesser variant in biological and nonbiological relatives of PDD probands: a family history study. *J Child Psychol Psychiatry* 2000; 41(5): 579-86.

Taira M, Takase M, Sasaki J. Sleep disorder in children with autism. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52(2): 182-83.

Takase M, Taira M, Sasaki J. Sleep-wake rhythm of autistic children. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52 (2): 181-82.

Tani P, Lindberg N, Joukamaa M, Nieminen-von Wendt T, von Wendt L, Appelberg B *et al.* Asperger syndrome, alexithymia and perception of sleep. *Neuropsychobiology* 2004a; 49(2): 64-70.

Tani P, Lindberg N, Nieminen-von Wendt T, von Wendt L, Virkkala J *et al.* Sleep in young adults with Asperger syndrome. *Neuropsychobiology* 2004b; 50(2): 147-152.

Tani P, Lindberg N, Niemen-von Wendt T, von Wendt L, Alanko L, Appelberg B *et al.* Insomnia is a frequent finding in adults with Asperger syndrome. *BMC Psychiatry* 2003; 3(1): 12.

Tanguay PE, Ornitz EM, Forsythe AB, Ritvo ER. Rapid eye movement (REM) activity in normal and autistic children during REM sleep. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 1976; 6(3): 275-88.

Thirumalai SS, Shubin RA, Robinson R. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in children with autism. *J Child Neurol* 2002; 17(3): 173-8.

Tse WS , Bond AJ. Relationship between baseline cortisol, social functioning and depression: A mediation analysis. *Psychiatry Res* 2004; 126: 197-201.

Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT , Klin A. Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45(1): 135-70.

Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1997.

Wiggs L, Stores G. Severe sleep disturbance and daytime challenging behaviour in children with severe learning disabilities. *J Intellect Disabil Res* 1996; 40(6): 518-28.

Wiggs L, Stores G. Sleep patterns and sleep disorders in children with autistic spectrum disorders: Insights using parent report and actigraphy. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46(6): 372-80.

Article 2

Sleep-cognition relationships in autism

Élyse Limoges,¹ Laurent Mottron,^{1,2} Christianne Bolduc,¹ Claude Berthiaume,¹ Roger Godbout^{1,2}

¹Centre de Recherche Fernand-Seguin, Neurodevelopmental Disorders Program,
Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec) Canada

²Department of Psychiatry, Université de Montréal

Article soumis en 2005: Sleep.

Running head: SLEEP AND COGNITIVE PERFORMANCE IN AUTISM

Sleep-cognition relationships in autism

Élyse Limoges, M.Ps.¹ Laurent Mottron, Ph.D.^{1,2} Christianne Bolduc, M.Ps.¹ Claude Berthiaume,¹ Roger Godbout Ph.D.^{1,2}

¹Centre de Recherche Fernand-Seguin, Neurodevelopmental Disorders Program,
Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec) Canada

²*Département de Psychiatrie, Université de Montréal*

Acknowledgements : This research was made possible by grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), studentships from the CIHR and scholarship from the Fonds de la recherche en santé du Québec.

Corresponding author's address:

Roger Godbout, Ph.D.

Laboratoire du sommeil


Hôpital Rivière-des-Prairies

7070 Boul. Perras

Montréal (Québec) Canada H1E 1A4

Phone: (514) 323-7260, ext. 2657

Fax: (514) 328-3530



ABSTRACT

Study objectives : We verified if sleep disorders known to exist in Autism Spectrum Disorders (ASD) can be associated to daytime cognitive performance using non-verbal tasks.

Design : Non-verbal tasks were administered on the morning after a second night of sleep in the laboratory.

Setting : N/A

Participants : Seventeen young adults with ASD and normal intelligence, and 14 typically developed individuals matched for age and Full Scale Intellectual Quotient (FSIQ).

Measurements: Two dimensions of attention: sustained (Four choice reaction time) and selective (Visual search), and four types of memory: working (Corsi block tapping), declarative (Figure learning), sensory-motor procedural (Pursuit rotor) and cognitive procedural (Tower of London).

Results: Participants with ASD differed from controls on response speed (reaction time or execution time) but not on accuracy (number of errors). They also showed longer sleep latency and longer nocturnal awakenings than controls. These signs of poor sleep in ASD were negatively correlated with performance including selective attention, declarative and procedural memory. Both groups showed a significant correlation between SWS (stages 3+4), particularly in the last part of the night, and sensory-motor procedural memory. Only controls participants showed an association between SWS and declarative memory. Correlation patterns differed between groups when considering sleep spindles: they were associated with sensory-motor procedural memory in ASD and with selective attention in controls. Correlation between rapid eye movements in REM sleep and cognitive procedural memory was not significant.

Conclusions: Poor sleep in adults with ASD is correlated with performance on non verbal tasks. Whether poor sleep should be treated still needs to be experimentally investigated with protocols testing causal relationships.

Keywords: Nonverbal, procedural memory, attention, insomnia

INTRODUCTION

Autism Spectrum Disorders (ASD) refers to a neuro-developmental syndrome with atypical manifestations in the areas of reciprocal socialisation, communication, imagination and variety of interests and behaviours¹. Neurobiological correlates of autism include atypical micro- and macroscopic brain structure and functional reallocation of brain activity². Sleep disorders are documented in adults with ASD³⁻⁵. Limoges et al. (2005) used both subjective and objective accounts of sleep in normal IQ adults with ASD and normal IQ while controlling for confounding factors such as psychiatric comorbidity and age differences between clinical and comparison groups. They reported three main categories of sleep disturbances. First, symptoms of insomnia, i.e. disorders of initiating and maintaining sleep. Second, disorders of EEG synchronization, i.e. low SWS percentage and low densities of phasic activities during stage 2 sleep (i.e., decreased EEG sleep spindles). Third, hypoactivation of rapid eye movements during REM sleep (i.e., decreased rapid eye movements).

Studies relating sleep quality to attention and memory abound. Cognitive deficits related to sleep disorders such as insomnia has been studied^{6,7}. Results shows that long term declarative memory, working memory problems associated with insomnia, as well as attention problems (alertness and sustained attention), which could be related to daytime sleepiness⁸⁻¹⁰. Research using experimental protocols to evaluate the effects of complete, partial or selective sleep deprivation on subsequent cognitive performance has suggested specific associations between sleep architecture and cognitive functions¹¹⁻¹³. More particularly, early nocturnal sleep (rich in non-REM sleep) has been associated with better performance in verbal and non-verbal declarative long term memory tasks^{14,15}. Many other studies have positively linked non-REM sleep to declarative long term memory^{16,17} but also to sensory-motor procedural memory^{13,18}. In contrast, late nocturnal sleep (rich in REM sleep) has been related to verbal and non-verbal procedural memory tasks^{14,15}. REM sleep phasic activity has also been linked to cognitive procedural memory in other studies^{19,20}. Attention processes seems more sensitive to a general loss of sleep rather than to a selective sleep deprivation¹¹ even though a clear correlation between selective

attention and stage 2 sleep spindles have been reported²¹. Given the documented relationship between nocturnal sleep and daytime cognitive performance in humans, sleep disorders and cognitive performances documented in ASD are therefore expected to correlate.

There is no straightforward pattern of intact versus impaired components of attention in ASD. Sustained attention is preserved in most studies²²⁻²⁵. Selective attention appear to be superior to that of non-autistic individuals using visual search task²⁶. However, impaired flexibility of attention (disengaging and re-orienting) has been obtained^{22,23,27-29}. Regarding the pattern of memory performance in ASD, intact verbal working memory contrasts with growing evidence of abnormal visuo-spatial working memory³⁰⁻³². Declarative episodic memory processes (encoding, storage and retrieval) are spared in most studies^{33,34} while the use of categorization during memory tasks³⁵ and the balance between superficial and deep effect of cueing favour “superficial” aspect of the memorized material^{36,37}. Representation system and semantic memory are also spared³³. Procedural memory has received very little attention. Motovsky et al. (2000) published the only study on the motor procedural memory in ASD and found slower motor procedural learning in a serial reaction time task³⁸. However, impairments on tasks such as Tower of London and Tower of Hanoi^{32,39}, first taken to reflect executive functions might also reflect cognitive procedural memory when considering learning effect of problems^{40,41}.

The present study aimed at verifying whether sleep disorders documented in ASD correlate with non-verbal cognitive performance. To achieve this goal, we first analyzed the cognitive performance of participants with and without autism. Then, correlations between cognitive variables known to correlate with sleep performance were tested. In order to avoid performance variability due to test modality, only nonverbal tasks were used. To our knowledge, this is the first study to simultaneously investigate sleep architecture and cognitive performance in a same group of ASD individuals.

METHOD

Participants

Seventeen adults with ASD and normal FSIQ participated in this experiment (see Table 1). The diagnosis was made on the basis of the Autism Diagnostic Interview or the Autism Diagnostic Interview -Revised (ADI-R)⁴², conducted by one of the authors (LM) trained on this instrument, who had achieved a reliability of .9 with its developers. Diagnosis was confirmed by an explicit assessment of DSM-IV criteria¹ through direct observation using ADOS and/or deep clinical investigation. The diagnosis of Asperger's syndrome was further based on the absence of language delay or language atypicalities of the autistic type (e.g. echolalia, pronoun reversal), when still meeting criteria for autism on the ADI-R. None of the participants had other current axis-I diagnoses besides ASD, except for one 22-year old male with a comorbid attention deficit disorder. The intellectual coefficient (IQ) of each ASD participant was measured using WAIS-III⁴³. The FSIQs of all participants were in the range of normal or superior intelligence (85 and above).

Fourteen healthy typically developing individuals of similar chronological age and FSIQ range participated to the study (see Table 1). Exclusion criteria for the comparison group were a personal history of sleep disorders, a chronic or current illness, evidence of psychopathology, or drug abuse, or current use of CNS-active drugs.

None of both groups participants present a recent history of night work or spontaneous complaint of sleep disturbance as documented by a questionnaire. All participants were asked to keep a regular sleep-wake schedule for 14 days before coming to the laboratory, to complete a sleep diary during this period, and to refrain from napping during the day prior to the recording. Beverages containing caffeine and alcohol were not permitted after 12:00 noon.

-----Insert Table 1 about here-----

The experimental protocol was approved by the local ethics committee. All participants gave their informed consent to participate and received a financial compensation for their participation.

Sleep recording

Sleep habits Questionnaire: Participants filled a sleep questionnaire containing open questions about sleep habits for the past month: bedtimes and rise times on weekdays and weekends, sleep latency, and nocturnal awakenings (frequency and duration). Respondents indicated their perceptions of restfulness after sleep on a four-point scale (feeling very, moderately, little, or not at all restful); they gave “yes” or “no” responses to questions regarding their sleep satisfaction and daytime naps. Answers were used to determine the following variables: total sleep time or TST (time in bed -[time falling asleep + duration of nocturnal awakenings]), and sleep efficiency or SE ($[\text{TST}/\text{TST} + \text{duration of nocturnal awakenings}] * 100$).

Laboratory sleep measures: Participants were recorded for two consecutive nights in individual bedrooms using a Grass Neurodata Model 15 Acquisition System assisted by Harmonie 5.0B software (Stellate System, Montréal, Canada). All participants had the opportunity to go to bed at their preferred time. Sleep was recorded and scored blind relative to group condition using 20-second epochs according to standard methods, including central and occipital EEG (C3, C4, O1, O2), submental EMG and periorbital electro-oculogram (Rechtschaffen & Kales, 1968). Oronasal airflow and thoracic and abdominal respiratory effort were monitored during the adaptation night. Sleep onset latency was defined as the first occurrence of either 10 consecutive minutes of stage 1 sleep or the first epoch of any other sleep stage. Sleep stage latencies were defined as the interval between sleep onset and the first epoch of that stage. Total sleep time equals the total amount of minutes spent in any of the sleep stages during the sleep period (i.e., from sleep onset to final awakening).

Three sleep phasic activities were scored (see Godbout *et al.*, 2000). Stage 2 sleep spindles were visually identified on the C3 lead (left central) (referred to linked earlobes) as bursts of EEG activity at 12-15 Hz, lasting 0.5-2.0 seconds. No amplitude

criteria were applied. REM density was defined as the number of two-second REM sleep epochs containing at least one rapid eye movement. We calculated the density of EEG sleep spindles by dividing the total number of events by the time (in hours) spent in stage 2. We computed REM density by dividing the total number of events by the time (in hours) spent in REM sleep. All polysomnographic data presented below are from the second night in laboratory.

Measures of cognitive performance

Participants were tested between 8:00-12:00 AM after the second night or recording. The procedure and presentation order of the tasks were the same for all participants. Participants were evaluated with two attention tasks (sustained and selective attention) and four memory tasks (working memory, declarative episodic memory, sensory-motor and cognitive procedural memory).

Sustained attention: A computerized version of the Four Choice Reaction Time Test (FCRTT)⁴⁴ was used. This task investigates the capacity of the participant to mobilize sustained attention resources and is sensitive to somnolence⁴⁵. Participants are presented with four LED lamps disposed at the four angles of a square, below which lies a corresponding square of four response buttons. As the test is switched on, a LED becomes illuminated and the participant has to press the corresponding button. After 120 ms, the same or another LED will light according to a random sequence. Participants are instructed to perform as fast and as accurately as they could. This test is self paced and provides no feedback on performance level. The test lasts 10 minutes, with three practice sessions taking place the evening before. The following dependant variables were computed: Mean Reaction Time (MRT) (rapidity), number of gaps i.e. RTs greater than 1 sec (somnolence), and percentage of errors (accuracy). Fatigability was estimated by comparing results from the first half to the second half of the test⁴⁵.

Selective attention: The selective attention task used in the present study measures the capacity to focus visual attention on a target stimulus among distracting stimuli. It thus requires the ability to inhibit attention for non-target stimuli. Conditions varied the number of stimuli present on the screen (two, four, seven or ten) and the status of the target (present or not). The target was a black square; distracting stimuli were white squares, black circles and white circles. Participants were asked to press a "yes" response key when the target was present and a "no" response key when it was not, using the index finger of their dominant hand to respond. There were 80 randomized trials (ten trials per condition) and the target was present on 50% of the trials. It takes five to ten minutes to complete the test. The dependent variables were MRT and percentage of errors. A link between stage 2 sleep and the amount of sleep have been observed with performance on task of the same nature⁴⁶.

Working memory: The working memory task measures the ability to recall a sequence of spatial locations immediately after their presentation. The task we used for that purpose was the Corsi Block Tapping task⁴⁷ in which participants were exposed to an arrangement of nine blocks. The experimenter pointed to these blocks according to predetermined sequences. For each block of four trials, the length of the sequences was increased by one item, for a maximum of 8 stimuli per sequence. The test continued until the participant could not achieve the criterion of 50% successful trials. The span score (dependent variable) refers to the longest sequence of items the participant could maintain within the success criterion. The amount of sleep has been shown to influence working memory performance in this task⁴⁸.

Declarative episodic memory: This component of long term memory allows to memorize a series of items exceeding the working memory span. We used a subtest of the BEM-144 battery⁴⁹, in which the participant has to memorize a list of twelve figures presented successively, and then to copy these figures. Three immediate free recalls were administered. Recalls were not followed by any feedback. Delayed free

recall was tested 30 minutes later. The quality of the drawings themselves were not scored. Non-verbal declarative memory task have been linked to non-REM sleep¹⁵.

Sensory-motor procedural memory: The photoelectric Rotary Pursuit Task (RPT, Lafayette Instrument, model 2203ET) measures sensory-motor procedural learning. Participants have to maintain a hand-held photocell tipped wand in contact with a rotating 2 cm long target circulating within a 2 cm wide track (external diameter = 30 cm). The procedure included one learning session during which participants had to maintain the stylus on the rotating target for at least five seconds over 20-seconds trials, at a speed of 30 revolutions per minute (RPM). Upon reaching the criterion at 30 RPM, rotating speed was increased at 45 RPM, then at 60 RPM. The learning session was performed at 60 RPM, over three blocks of eight successive 20-seconds trials (inter-block intervals = 30 min). Dependant variables were the number of trials to reach the criterion at 60RPM in the learning session, and target contact time for each three recall blocks. A deficit in sensory-motor procedural learning would result in more difficulty reaching the learning session criterion as well as slower increase (or no increase) in performance throughout the three successive recall blocks. Non-REM sleep has been related to performance on this task¹⁸.

Cognitive procedural memory: The modified computerized version of the Tower of London task (TOL)⁴⁰ was used to evaluate cognitive skill learning. Participants used a computer mouse to move coloured balls on a screen in order to reproduce a goal configuration according to a set of rules and in a minimum number of moves. To ensure that the instructions were well understood, a familiarization phase composed of a specific series of six trials preceded the learning phase. In the learning phase, participants were asked to solve five blocks of nine TOL problems, each requiring four or five moves. A deficit in cognitive skill learning would result in absence of improvement in performance with practice throughout the five successive blocks. Dependant variables were: (1) the total time taken to complete a problem, (2) the "initial planning time" (impulsivity indice) before the first move of a problem was

executed, (3) the time taken to complete the problem after the first move ("execution time"), and (4) the percentage of problems solved using the minimum number of moves possible. REM sleep has been shown to correlate with a similar task²⁰.

Data analysis

We compared subjective sleep parameters between groups using Student's t-test and non-parametric Mann-Whitney U-tests. When both statistical tests yielded to similar results, only Student's t-tests are reported; whenever a discordance prevailed, only the more conservative Mann-Whitney U-test is reported. Categorical data were analyzed using χ^2 tests. Comparisons between the two groups on objective sleep measures were done using Mann-Whitney U tests. In the case of variables already proven to be different⁴, one-tailed statistics were used, otherwise two-tailed statistics were performed.

Results on the cognitive tests were compared using standard and repeated measures analyses of variance (ANOVAs), Chi-square test as well as independent and paired samples t-tests. Adjustments of statistical results and/or transformations of dependent variables were used when raw data showed a significant departure from normality and sphericity. Training MRT on the *sustained attention* task were tested using an ANOVA for repeated measures as a function of Trials x Groups. Other test variables of the same task were compared using independent and paired t-tests. MRT on *selective attention* task were compared using ANOVAs for repeated measures as a function of Groups, Condition and Number of Stimuli. Percentage of errors of this task was compared using independent t-test. Performance on *working memory* was compared between groups with an independent t-test. An ANOVA for repeated measures was performed as a function of Groups and Trials on the percentage of recalled figures in the *declarative memory task*. Chi-Square tests were used to compare trials to reach the success criterion between groups in the *sensory-motor procedural memory task*. Then, an ANOVA was calculated on contact time with the target during the recall phase as a function of Groups and Blocks. For the *cognitive procedural memory task*, four ANOVAs for repeated measures were calculated in

function of Groups and Blocks on each dependent variables of the task. In all cases, complementary analyses with ANCOVA were used to test the contribution of non-verbal IQ (PIQ) on performance.

The association between the dependent variables of each cognitive task and the sleep parameters was calculated using Spearman's rho correlation coefficient. A complete set of data for correlation analyses was available for 27 of the 31 participants. According to the literature, a significant correlation was expected between the following variables: a) difficulty initiating and maintaining sleep with declarative memory, working memory and sustained attention; b) measures of EEG synchronisation with declarative memory, sensory-motor procedural memory, selective attention; c) rapid eye movements with cognitive procedural memory. One-tailed statistics were used for these hypothesis driven tests. Complementary analyses were done between measures of insomnia and other cognitive measures such as selective attention, sensory-motor and cognitive procedural memory. In such cases, two-tailed tests were used. It has to be reminded that, in a non-parametric test, the magnitude of the rho coefficient does not represent the magnitude of the correlation but only whether a significant association exists or not. In all analyses, the alpha level was $\leq .05$.

RESULTS

Sleep-related measures

Table 2 summarizes subjective sleep measures in ASD and control participants. The main finding was increased sleep latency, duration of sleep awakenings and decreased sleep efficiency in ASD participants compared to controls. However numbers did not reach pathological level for insomnia.

Table 3 summarizes sleep macrostructure in ASD and control participants who served for the correlation analyses. The present subgroup of ASD participants reproduced the same features as those presented and discussed in Limoges et al.

(2005), including increased sleep latency and light sleep (stage 1) as well as decreased stage 2 sleep spindles and rapid eye movements in REM sleep.

-----Insert Table 2 and 3 about here-----

Cognitive performance in ASD participants and their comparison group

Overall, ANCOVA analyses showed that non-verbal IQ did not influence non-verbal performance.

Sustained attention:

Training phase: An ANOVA for repeated measures on the log transformation of Mean Reaction Time (MRT) as a function of Trials (1,2,3) and Groups (Clinical vs. Controls) showed a main effect of Group ($F(1,28)= 10.52$; $p=.003$). The autistic group was approximately 50 ms slower than the comparison group. A gradual improvement of MRTs was evident over trials ($F(2,56)= 164.81$; $p=.0001$). No Group x Condition interaction was found ($F(2,56)= 0.40$; $p=.674$). Similar results were obtained when the ANOVA was conducted on MRTs without gaps.

Testing phase

Rapidity: Clinical group were slower than their comparison group, either when gaps were included ($t(22)= 3.75$; $p=.001$) or not ($t(25)= 3.79$; $p=.001$).

-----Figure 1 about here-----

Gaps: The group of participants with autism displayed a higher number of gaps than their comparison group ($t(17)= 2.78$; $p=.013$).

Accuracy: Percentage of errors ($t(28)= -0.16$; $p=.874$) was identical in both groups of participants.

Fatigability: Paired T test adapted for unequal variance were used. The difference between MRT to Block 1 vs. Block 2 was identical across groups

($t(28)=.128$; $p=.899$), with for each group block 1 showing consistently shorter MRT than Block 2 ($t(29)=-4.97$; $p=.0001$). The difference between percentage of errors in Block 1 vs. Block 2 was identical across groups ($t(28)=0.122$; $p=.903$), with block 1 showing consistently less errors than Block 2 ($t(29)=-6.43$; $p=.0001$). The difference between the number of gaps in Block1 vs. Block 2 was identical across group($t(28)=1.138$; $p=.265$). In any case, there was no block effect as shown by non significant paired-t test ($t(29)=-1.65$; $p=.109$). Overall, these results showed a slower but equivalent performance in the autistic group, with an identical fatigability effect.

Selective attention:

The validity of this task is confirmed when MRT on "present" and "absent" conditions increases with the number of stimuli present on the screen "serial" visual search⁵⁰, and when the "absent" condition produced longer MRTs than the "present" condition (self-terminating search).

An ANOVA for repeated measures on the log transformation of MRT as a function of Groups (Clinical vs. Controls), Condition (Absent vs. Present) and Number of stimuli (2,4,7,10) was performed. MRTs were longer when the target was absent than when it was present ($F(1,26)= 56.06$; $p=.0001$), and increased with number of stimuli ($F(3,78)= 23.12$; $p=.0001$). No significant Groups difference ($F(1,26)= 2.06$; $p=.163$), Groups x Condition interaction ($F(1,26)= 0.04$.; $p=.846$) or Groups x Number of stimuli interaction ($F(3,78)= 2.13$.; $p=.103$) were found. However, while not significantly different ($t(26)= -1.71$; $p=.100$), total percentage of errors appeared to be lower in ASD participants (3.20 ± 0.8) (S.E.M.) than in controls (5.83 ± 1.5) (S.E.M.).

Working memory:

ASD group (3 to 6) have a significantly lower visuo-spatial span than the comparison group: (4 to 7) ($t(28)=-4.054$; $p=.0001$).

Declarative episodic memory:

This task is valid when the participants improve over the recall trials. A 2X4 ANOVA for repeated measures was calculated on groups (ASD vs. controls) based on the percentage of figures recalled. There was a main effect of Trials ($F(3,84)=107.1$; $p=.0001$) but no Groups difference ($F(1, 28)=0.151$; $p=.701$) nor Trials by Group interaction ($F(3, 84)=1.323$; $p=.272$). Newman-Keuls post-hoc test revealed that both groups improved over the trials ($p=.0001$ for each pairwise comparison) except between trials 3 and the delay recall ($p=.426$). Participants appear to perform typically in this task.

Sensory-motor procedural memory :

Learning phase:

Participants who took more than one trial to reach the success criterion (autistics: 7; controls: 1) were more numerous in the ASD than in the control group (Chi-Square: $X^2(1) = 5.66$, $p=.017$).

Recall phase:

ANOVA on the contact time with the target as a function of Groups (Clinical vs. Controls) and Blocks (1,2,3) showed significant main Groups ($F(1,27)= 37.38$; $p=.0001$) and Block effect ($F(2,54)= 151.23$; $p=.0001$) but no significant interaction ($F(2,54)= 2.19$; $p=.139$). Both groups improved across blocks. Block 1 were shorter than Block (2+3)/2 ($F(1,27)= 226.71$; $p=.0001$), and blocks 2 were shorter that block 3 ($F(1,27)= 8.43$; $p=.007$).

-----Figure 2 about here-----

Clinical group showed an inferior performance in this task, in the form of an inferior contact time with the target than the controls group.

Cognitive procedural memory:

Total time: An ANOVA with repeated measures (Groups x Block) performed on this variable over the five blocks of trials yielded a significant main effect of Block ($F(4, 112)=4.47, p=.002$). By contrast, the main effect of Group was not significant ($F(1,28)=1.85, p=.185$) and no significant Groups x Block interaction was found ($F(4,112)=1.32, p=.268$). Planned comparisons were used to test practice effect. Both groups required significantly less time to complete the problems in block 5 than in block 1 ($F(1,28)=7.63, p=.010$).

Initial planning time: No main effect of Group ($F(1,28)=1.32, p=.261$) or Group x Blocks interaction ($F(4,112)=.64, p=.638$) were observed on this impulsivity variable. The main effect of Block also failed to reach significance ($F(4,112)=1.00, p=.410$).

Execution time: A repeated measures ANOVA (Groups x Block) was used to examine the time needed to solve the TOL problems. We observed a main effect of Group ($F(1,28)=16.24, p=.0001$) by which ASD participants were slower than controls as well as a significant main effect of Block ($F(4,112)=7.13, p=.0001$). The Group x Block interaction was not significant ($F(4,112)=1.04, p=.391$). The effect of practice was confirmed using planned comparisons: participants decreased their execution time from block 1 to block 5 ($F(1,28)=13.91, p=.001$).

-----Figure 3 about here-----

Percentage of correct responses: A repeated measures ANOVA was performed on this variable over the five blocks. The main effect of Group ($F(1,28)=3.16, p=.086$), the main effect of Block ($F(4, 112)=.142, p=.236$) and the Group x block interaction ($F(4, 112)=.10, p=.981$) did not reach significance.

Correlation between sleep parameters and cognitive performance

Correlations between sleep parameters and dependant cognitive variables are presented in table 4 to 6.

Difficulties initiating and maintaining sleep

Difficulties initiating and maintaining sleep were expected to correlate with declarative episodic memory, working memory and sustained attention. Results show that sleep latency and wake after sleep onset percentage correlated negatively with first declarative recall (Table 5). No association was found between declarative memory and stage 1 percentage in ASD and no correlation was observed whatsoever in the comparison group. No significant correlation was found for working memory (Table 5) and sustained attention (Table 4) in any of the two groups.

Complementary analyses (Table 6) were done on performance measures not previously analyzed in the literature to our knowledge. In participants with ASD only, a significant correlation was found between sleep latency, stage 1 percentage and: selective attention, sensory-motor procedural memory and cognitive procedural memory.

Markers of EEG synchronisation

SWS was expected to correlate with declarative memory and sensory-motor procedural memory. Indeed, significant correlation was found between SWS and declarative memory in controls while this was not found in participants with ASD (Table 5). Stage 2 relationship with sensory-motor procedural memory was also investigated but no significant correlations were found in any of the two groups (Table 5).

Results were further broken down to analyze specifically sleep organization in the later part of the night according to the literature^{14,15,18}. Last third SWS percentage did correlate significantly with the learning phase of the sensory-motor procedural task in ASD and controls but we found no correlation between this variable and stage 2 (Table 5).

A significant correlation between total sleep spindles density and performance was found only in participants with ASD for the learning phase of the sensory-motor procedural memory task (Table 5). Again, such a correlation was obtained between

sleep spindles in the last third of the night and performance for the learning phase of the sensory-motor procedural memory task in the ASD group (Table 5).

Sleep spindles density was also expected to correlate with selective attention. Such was the case in reaction time of the control participants but not in ASD (Table 4).

Rapid eye movements

REM index did not correlate with cognitive procedural memory parameters in any of the groups (Table 5).

DISCUSSION

Summary of findings

The goal of this study was to explore the relationship between sleep and cognitive daytime performance in normal IQ young adults with ASD, compared with a group of typically developing individuals. Our hypothesis was that sleep disorders would correlate with attention and/or non-verbal memory. Signs of insomnia were not observed as such i.e., observed values did not meet pathological criteria⁵¹. Still, subjective and objective signs of poor sleep were observed: increased sleep latency, duration of sleep awakenings as well as decreased sleep efficiency, stage 2 sleep spindles and rapid eye movements in REM sleep in ASD participants compared to controls. Many, although not every of the expected correlations between poor sleep and performance were found. It is therefore plausible that certain aspects of poor sleep are important enough to result in reducing performance, at least for nonverbal tasks, in young adults with ASD.

Non-verbal performance in ASD and typically developing individuals

ASD differed from their typical comparison group in cognitive variables reflecting speed of processing (i.e., mean reaction time, execution time, time in

contact with the target) but no differences were observed between groups in accuracy variables (i.e., percentage errors).

ASD participants were slower than controls on the sustained attention task (FCRTT) while they presented similar percentage of errors and a similar fatigability effect across blocks. Performance on the selective attention (visual search) task was similar in both groups for mean reaction times but ASD participants tended to have fewer errors. In memory tasks, ASD participants showed a reduced visuospatial working memory span (Corsi block Tapping test) compared to controls. On the sensory-motor procedural memory task (rotary pursuit), ASD participants took more trials to learn, had lower contact time with the target during the recall phase but improved performance across blocks at a similar rate than controls. In the cognitive procedural memory task (Tower of London), only execution time was significantly slower in the clinical group compared to controls and no groups difference was observed for total time, planning time and percentage of correct responses. Finally, ASD and controls participants performed identically in the declarative memory task.

The findings show that ASD individuals are able to perform memory and attention tasks at a level equivalent to that of controls in term of *accuracy*, even when they have difficulties initiating and maintaining sleep. These results are consistent with the literature on performance in high functioning ASD⁵².

On the other hand, we found *speed of processing* to be slower than controls for most of the tasks. There are at least two possible explanations for that slowness.

One possibility is that persons with ASD use alternate strategies to perform at a level equal to, if not better than controls. This is the case for visual search tasks such as that of Plaisted et al. (1998)²⁶ or the one used here (i.e., selective attention). Indeed, brain imaging studies have shown that persons with ASD use alternate pathways in perceptual, attention and memory tasks to achieve at least normal levels of performance⁵³⁻⁵⁵. Another possibility is that slow speed of processing is a consequence of an alertness deficit. Indeed, we observe more gaps (RT > 1 sec) in ASD participants than controls. This may suggest that decreased vigilance may be present in participants with ASD, as will be discussed further in the next section.

Correlation between sleep and cognitive performances in ASD

On the basis of the literature and our previous data⁴, we expected significant correlations between difficulties initiating and maintaining sleep and declarative memory, working memory and sustained attention. The fact that significant correlation was found between these sleep parameters and performance on task that are normal (declarative memory) but not with tasks that are impaired (working memory and sustained attention) does not support an association between poor speed of processing and poor sleep. However, further non-hypothesis driven analyses on the remaining tasks showed in ASD a significant correlation between parameters reflecting sleep initiation/maintenance and performance that was found to be normal (selective attention) or not (motor and cognitive procedural memory). Overall, this does not support a simple linear association between sleep and performance in non-verbal, timed tests. Moreover, we found no correlation between sleep initiation/maintenance variables and the number of gaps, suggesting that somnolence is not a determining factor.

Other sleep characteristics found in the ASD participants are low levels of SWS, low densities of sleep spindles and low rapid eye movement activity. SWS, particularly in the last third of the night, was found to correlate with sensory-motor procedural memory performance in both groups; it also correlated with declarative memory, but in the comparison group only. A different pattern emerged in the case of sleep spindle density, which correlated with sensory-motor performance in ASD and with selective attention in controls. Stage 2 did not correlate with performance whatsoever. On one hand, these results suggest that it is EEG synchronization that may be more closely related to performance, and not stage 2 as previously suggested by Smith et al. (2004)¹³. On the other hand, this suggests that relationship between SWS EEG slow wave sleep activity and performance should be more carefully investigated in ASD using appropriate EEG quantitative analyses techniques. The fact that REMs did not correlate with cognitive procedural memory, contrary to the assumption of Smith & Smith (2003)¹⁹, may be due to the fact that different tasks and protocol were used: adapted tower of London (versus tower of Hanoi), computerized

(versus none), and spontaneous sleep (versus post alcohol). Another possibility is that cognitive procedural memory is not associated with REMs *per se* but to a parallel substrate, such as REM sleep EEG⁵⁶.

Clinical implications

An important issue in autism sleep literature that has recently emerged is whether or not it is justified to treat poor sleep in adults with ASD⁵⁷. Indeed, persons with ASD but without psychiatric nor neurologic comorbidity do not spontaneously complain of insomnia, even when subjective and objective measures of insomnia are documented⁴. In cases where psychiatric or neurological comorbidity exist, however, sleep complaints may be present^{5,57}. The fact that total sleep time is not different in persons with autism and typically developed individuals led Oyane and Bjorvatn (2005) to conclude that the sleep need is probably met in autism and, consequently, treating poor sleep may be questionable. The present results show that objective signs of poor sleep in persons with ASD are associated with some limitation in performance. This confirms that it is not sleep quantity but sleep quality that is the determining factor, as previously suggested by Bonnet et al. (1986a, 1986b)^{58,59} followed by others^{60,61}. Since a significant statistical correlation can by no means be translated into a causal relationship, the issue of sleep treatment in ASD still needs to be resolved. We propose that before any clinical position is taken regarding the costs and benefits of treating poor sleep in adults with ASD, the following question need to be answered: is slowed performance in autism associated with autism itself, or with poor sleep, or both? To our knowledge there are no published articles documenting procedural memory in persons with sleep difficulties thus leaving the following two possibilities: impaired performance is caused by poor sleep or is intrinsic to autism. We propose that the next step to be taken is to investigate experimentally if improvement of sleep in ASD is always accompanied by improved performance and whether other sleep-related clinical signs of autism⁴ also improve.

Study limitations

Although IQ matching between groups was not optimal, it was not related to cognitive parameters as shown by covariance analyses. Nevertheless, the finding of this study cannot be generalized to persons with ASD and low IQ neither to children. In addition, our sample of cognitive tasks was based on predicted sleep-cognitive relationships previously reported in typical individuals. Therefore, sleep-daytime performance relationships *specific* to autism may have been overlooked, including other cognitive functions such as flexibility of attention. At last, sample size, which corresponds to current practice in clinical research, may still be insufficient to unravel subtle effects.

Acknowledgment

This research was supported by an operating grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR, No. 81898, Studies of Sleep, EEG, and Cognitive Performance in Autism) to R. Godbout and L. Mottron, studentships from the CIHR to E. Limoges and C. Bolduc, and a research scholarship from the Fonds de la recherche en santé du Québec to L. Mottron. We thank Julien Doyon and Miriam Beauchamp for lending us their Tower of London task together with useful hints on its use. We gratefully acknowledge the skillful technical assistance of Élyse Chevrier. We also warmly acknowledge the contribution of all participants in this study.

Table 1. Characteristics of the participants

	Controls	ASD	p
	(n = 14)	(n = 17)	
	1 F:13 M	1 F:16 M	
Age (years)			
<u>M</u>	21.8	21.7	.99
<u>SD</u>	4.1	3.5	
Range	16-27	16-27	
FSIQ			
<u>M</u>	112.3	104.1	.06
<u>SD</u>	9.8	11.3	
Range	92-124	89-129	
PIQ			
<u>M</u>	112.1	103.5	.08
<u>SD</u>	10.9	13.1	
Range	90-132	83-132	
VIQ			
<u>M</u>	113.0	103.2	.07
<u>SD</u>	9.6	16.2	
Range	95-127	66-132	

Table 2. Sleep habits questionnaire measures in ASD participants and the comparison group (mean \pm S.E.M.)

	Ctls, n=12	ASD, n=15	p
<u>Sleep initiation and continuity</u>			
Sleep onset latency (SOL) ^a (min)	12.1 \pm 3.0	22.7 \pm 3.4	.03
SOL > 30 min ^b (nights/week)	1.3 \pm 0.4	2.2 \pm 0.4	.09
Nocturnal awakenings ^b (No.)	0.7 \pm 0.3	1.1 \pm 0.3	NS
Nocturnal awakenings ^a (min)	2.2 \pm 0.9	11.7 \pm 3.3	.02
Total sleep time ^a (hours)	8.0 \pm 0.2	8.3 \pm 0.3	NS
Sleep efficiency ^a (%)	99.5 \pm 0.2	97.7 \pm 0.7	.03
<u>Qualitative perception</u>			
Feeling of restfulness ^b (1=min.; 4=max)	3.2 \pm 0.2	3.3 \pm 0.2	NS
Sleep satisfaction ^b (Y=1; N=0)	0.9 \pm 0.0	0.9 \pm 0.0	NS

Ctls = controls; ^a = Student's t-test; ^b = Pearson's Chi²-test. P values between .06 and .09 are shown as an indicator of tendencies.

Table 3. Sleep architecture in ASD participants and the comparison group (mean \pm S.E.M.)

	Ctls , n=12	ASD, n=15	p
Sleep latency (min) ^a	7.4 \pm 0.9	17.9 \pm 3.9	.004
Total sleep time (min) ^b	453.8 \pm 12.4	452.9 \pm 14.6	NS
Sleep efficiency (%) ^a	96.0 \pm 1.1	94.9 \pm 1.1	.06
Wake after sleep onset (%) ^a	3.9 \pm 1.1	5.1 \pm 1.1	.06
<u>NonREM sleep parameters</u>			
Stage 1 (%) ^a	4.5 \pm 0.6	6.4 \pm 0.9	.04
3 rd third of night ^a	2.4 \pm 0.3	3.4 \pm 0.5	.05
Stage 2 (%) ^b	60.4 \pm 2.0	61.4 \pm 2.2	NS
3 rd third of night ^b	19.1 \pm 0.5	18.1 \pm 0.9	NS
SWS (%) ^a	12.2 \pm 1.6	8.3 \pm 1.7	.04
3 rd third of night ^b	0.4 \pm 0.2	0.1 \pm 0.04	NS
<u>EEG phasic events</u>			
C3 Spindle density (Nb /h S2) ^a	198.8 \pm 16.5	138.7 \pm 19.0	.03
3 rd third of night ^b	93.9 \pm 20.3	83.7 \pm 12.1	NS
<u>REM sleep parameters</u>			
REM sleep latency (min) ^b	71.2 \pm 5.3	71.8 \pm 3.9	NS
REM sleep (%) ^b	22.9 \pm 0.9	23.8 \pm 1.7	NS
REM density during REM	549.5 \pm 34.7	383.8 \pm 35.7	.002
sleep ^a			

^a One-tail Mann-Whitney U test. ^bTwo-tail Mann-Whitney U-test. P values between .06 and .09 are shown as an indicator of tendencies. Ctls = Controls; S2= stage 2; SWS= Slow wave sleep; C3= left central electrode; REM= rapid eye movement; EOG= electro-oculogram.

Table 4. Spearman's rho between measures of attention and sleep. These tests were conducted between pairs of variables that were shown to be relevant; the correlation sign could be predicted so that the statistical tables for one-tail values was used.

	Sleep latency	% Stage 1	%WASO	C3 Spindles
ASD				
<u>Sustained attention</u>				
RT total	.16	.34	-.03	--
Gaps	.30	.32	-.002	--
Errors	.24	.08	.12	--
<u>Selective attention</u>				
RT total	--	--	--	.06
Errors	--	--	--	.28
CTLS				
<u>Sustained attention</u>				
RT total	.47	-.30	.06	--
Gaps	.17	.03	-.07	--
Errors	-.19	.27	.06	--
<u>Selective attention</u>				
RT total	--	--	--	-.82**
Errors	--	--	--	-.59*

* p<.05, one-tail; **p<.01, one-tail; -- = no hypothesis to be tested.

<u>procedural</u>											
<u>memory</u>											
Total time	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-.02
Initial time	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	.03
Execution	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-.08
time											
% correct	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-.22

CTLS Working

memory

Declarative

memory

Recall 1	.34	.07	-.31	.60*	--	--	--	--	--	--	--
Recall 2	.10	-.22	-.34	.65*	--	--	--	--	--	--	--
Recall 3	.18	-.34	-.55*	.61*	--	--	--	--	--	--	--
Delayed	.12	-.42	-.53*	.48	--	--	--	--	--	--	--
recall											

Sensory-

motor

procedural

memory

Learning phase	--	--	--	-0.22	-0.75**	0.22	-0.19	-0.41	-0.18	--
Contact time	--	--	--	0.21	-0.26	-0.04	0.01	-0.13	-0.09	--
<u>Cognitive</u>										
<u>procedural</u>										
<u>memory</u>										
Total time	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-0.25
Initial time	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-0.20
Execution time	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0.03
% correct	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-0.27

* p<.05, one-tail; **p<.01, one-tail, ⁽¹⁾Sleep parameters in the last third of the night; SL= sleep latency; %S1= percentage stage 1; %WASO= percentage wake after sleep onset; %SWS= percentage slow wave sleep; %S2= percentage stage 2; C3 SS= central electrode sleep spindles index; REMs= rapid eye movement density; -- = no hypothesis to be tested.

Table 6. Spearman's rho for attention, memory and insomnia signs. These complementary analyses were performed between sleep variables related to insomnia and found to be increased in ASD compared to controls. No definite hypothesis could be drawn, thus two-tail tests were used.

	SL	% S1	% WASO
ASD			
<u>Selective attention</u>			
RT total	.71**	.13	-.07
Errors	.55*	.59*	.14
<u>Motor procedural memory</u>			
Learning phase	-.18	-.62*	-.37
Contact time	-.59*	-.41	-.39
<u>Cognitive procedural memory</u>			
Total time	.30	-.04	-.30
Initial time	-.46	-.61*	-.48
Execution time	.62*	.20	-.17
% correct	-.55*	-.33	-.21
CTLs			
<u>Selective attention</u>			

RT total	-.30	-.48	-.09
Errors	-.37	.24	.52
<u>Motor procedural</u>			
<u>memory</u>			
Learning phase	-.35	-.21	.12
Contact time	-.04	.38	-.10
<u>Cognitive procedural</u>			
<u>memory</u>			
Total time	.40	-.29	-.15
Initial time	.26	-.23	-.17
Execution time	.29	-.27	-.01
% correct	-.30	-.13	-.13

* p<.05, two-tail; **p<.01, two-tail; SL= sleep latency; %S1= percentage stage 1; %WASO= percentage wake after sleep onset.

Figure Captions

Figure 1. Results showing the mean reaction time of good responses including gaps observed in the Four choices reaction time test in ASD versus controls over the three blocks of practice (tests 1 to 3) trials and the test itself (test 4). Vertical lines depict standard errors of the means. Note that both groups showed a gradual improvement throughout practice sessions but that reaction time of ASD participants were systematically slower. No interaction was found.

Figure 2. Results showing the contact time with the target in ASD versus controls on the three blocks of the rotary pursuit task. Vertical lines depict standard errors of the means. Note that both groups improved across blocks but that contact time with the target of ASD participants was systematically lower than that of controls. No interaction was found.

Figure 3. Results showing the mean execution time taken to complete the tower of London problems across the five blocks in ASD and controls. Vertical lines depict standard errors of the means. Note that both groups decreased their execution time from block 1 to block 5 but that ASD participants were systematically slower than controls. No interaction was found.

Figure 1

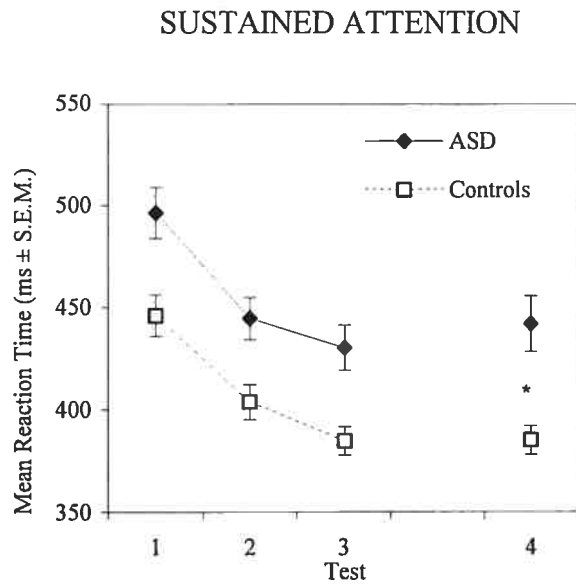


Figure 2

SENSORY-MOTOR PROCEDURAL MEMORY

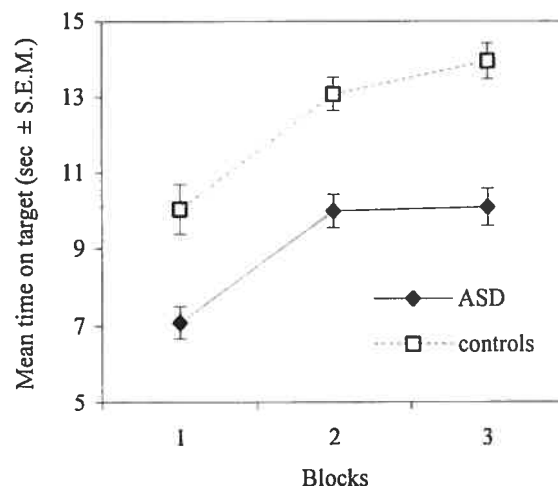
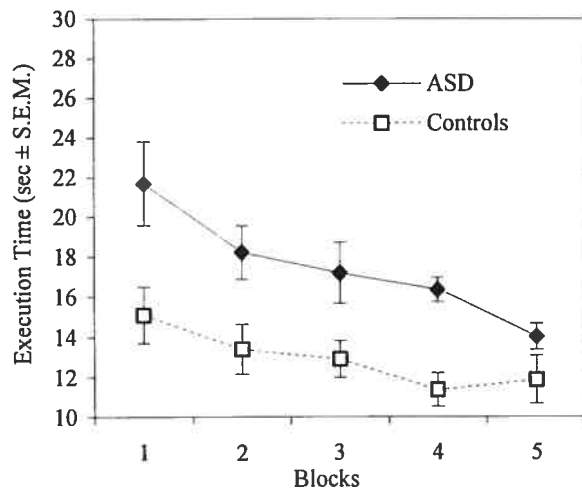


Figure 3

COGNITIVE PROCEDURAL MEMORY



REFERENCES

1. American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th Edition). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
2. Belmonte MK, Allen G, Beckel-Mitchener A, Boulanger LM, Carper RA, Webb SJ. Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci.* 2004; 24(42):9228-31.
3. Godbout R, Bergeron C, Limoges E, Stip E, Mottron L. A Laboratory study of sleep in Asperger's syndrome. *NeuroReport* 2000;11(1):127-30.
4. Limoges E, Mottron L, Bolduc C, Berthiaume C, Godbout R. Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain* 2005; 128(Pt 5):1049-61.
5. Tani P, Lindberg N, Niemen-von Wendt T, von Wendt L, Alanko L, Appelberg B et al. Insomnia is a frequent finding in adults with Asperger syndrome. *BMC Psychiatry* 2003; 3(1):12.
6. Fulda S, Schulz H. Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2001; 5(6):423-45.
7. Riedel BW, Lichstein KL. Insomnia and daytime functioning, *Sleep Med Rev.* 2000; 4(3):277-98.
8. Hauri PJ. Cognitive deficits in insomnia patients. *Acta Neurologica Belgica* 1997; 97:113-17.
9. Mendelson WB, Garnett D, Gillin JC, Weingartner H. The experience of insomnia and daytime and nighttime functioning. *Psychiatry Research* 1984;12:235-50.

10. Vignola A, Lamoureux C, Bastien CH, Morin CM. Effects of chronic insomnia and use of benzodiazepines on daytime performance in older adults. *Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences* 2000;55:P54-62.
11. Forest G, Godbout R. Sleep deprivation: Attention and memory changes. In: Kushida CA., ed. *Sleep Deprivation: Basic Science, Physiology, and Behavior*. New York: Marcel Dekker, 2005:199-222.
12. Maquet P, Smith C, Stickgold R., eds. *Sleep and brain plasticity*. Oxford: Oxford University Press, 2003.
13. Smith CT, Aubrey JB, Peters KR. Different Roles for REM and Stage 2 sleep in motor learning: a proposed model. *Psychologica Belgica* 2004;44(1-2):81-104.
14. Plihal W, Born J. Effect of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1997;9:534-47.
15. Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology* 1999; 36(5):571-82.
16. Fowler MJ, Sullivan MJ, Ekstrand BR. Sleep and memory. *Science* 1973;179(70):302-4.
17. Mazzone G, Gori S, Formicola G, Gneri C, Massetani R, Murri L, Salzarulo P. Word recall correlates with sleep cycles in elderly subjects. *J Sleep Res.* 1999;8(3):185-8.
18. Smith C, MacNeill C. Impaired motor memory for a pursuit rotor task following stage 2 sleep loss in college students. *Sleep Research* 1994;3:206-13.

19. Smith C, Smith D. Ingestion of ethanol just prior to sleep onset impairs memory for procedural but not declarative tasks. *Sleep* 2003;26(2):185-91.
20. Smith CT, Nixon MR. Increased number and density of rapid eye movements in individuals of varying I.Q. levels following acquisitions of two procedural tasks, *Sleep* 2001;24:A163.
21. Forest G, Poulin J, Lussier I, Stip E, Godbout R. Attention and Non-REM sleep in neuroleptic-naive persons with schizophrenia and control participants, submitted.
22. Burack, JA. The study of atypical and typical populations in developmental psychopathology: The quest for a common science. In: Luthar SS, Burack JA, Cicchetti D, Weisz JR, eds. *Developmental psychopathology: Perspectives on adjustment, risk, and disorder*. New York: Cambridge University Press, 1997: 139-65.
23. Goldstein G, Johnson CR, Minshew NJ. Attentional processes in autism. *J Autism Dev Disord*. 2001; 31(4):433-40.
24. Minshew NJ, Goldstein G, Siegel DJ. Neuropsychologic functioning in autism: profile of a complex information processing disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society* 1997;3:303-16.
25. Pascualvaca DM, Fantie BD, Papageorgiou M, Mirsky AF. Attentional capacities in children with autism: is there a general deficit in shifting focus? *J Autism Dev Disord*. 1998; 28(6):467-78.

26. Plaisted K, O'Riordan M, Baron-Cohen S. Enhanced discrimination of novel, highly similar stimuli by adults with autism during a perceptual learning task. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1998;39:765-75.
27. Burack, JA. Selective attention deficits in persons with autism: Preliminary evidence of an inefficient attentional lens. *Journal of Abnormal Psychology* 1994;103:535-43.
28. Rinehart NJ, Bradshaw JL, Moss SA, Brereton AV, Tonge BJ. A deficit in shifting attention present in high-functioning autism but not Asperger's disorder. *Autism* 2001; 5(1):67-80.
29. Townsend J, Harris NS, Courchesne E. Visual attention abnormalities in autism: delayed orienting to location. *J Int Neuropsychol Soc.* 1996; 2(6):541-50.
30. Belleville S, Ménard É, Mottron L, Ménard MC. Working memory in autism. In: Packiam Allowa T, Gathercole S. (Eds). *Working memory and Neurodevelopmental Condition*, Psychology Press, (in press).
31. Minshew NJ, Luna B, Sweeney JA. Oculomotor evidence for neocortical systems but not cerebellar dysfunction in autism. *Neurology* 1999;52(5):917-22.
32. Geurts HM, Verté S, Oosterlaan J, Roeyers H, Sergeant JA. How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorder and autism? *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2004; 45:836-54.
33. Ben Shalom D. Memory in autism: review and synthesis. *Cortex* 2003; 39(4-5):1129-38.

34. Minshew NJ, Goldstein G. The pattern of intact and impaired memory functions in autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42(8):1095-101.
35. Bowler DM, Matthews NJ, Gardiner JM. Asperger's syndrome and memory: similarity to autism but not amnesia. *Neuropsychologia* 1997; 35(1):65-70.
36. Mottron L, Morasse K, Belleville S. A study of memory functioning in individuals with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2001;42:253-60.
37. Toichi M, Kamio Y. Long-term memory and levels-of-processing in autism. *Neuropsychologia* 2002; 40(7):964-9.
38. Mostofsky SH, Goldberg MC, Landa RJ, Denckla MB. Evidence for a deficit in procedural learning in children and adolescents with autism: implications for cerebellar contribution. *J Int Neuropsychol Soc* 2000;6(7):752-59.
39. Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry*. 1991; 32(7):1081-105.
40. Beauchamp MH, Dagher A, Aston JA, Doyon J. Dynamic functional changes associated with cognitive skill learning of an adapted version of the Tower of London task. *Neuroimage* 2003;20:1649-60.
41. Ouellet MC, Beauchamp MH, Owen AM, Doyon J. Acquiring a cognitive skill with a new repeating version of the Tower of London task. *Can J Exp Psychol*. 2004;58(4):272-88.

42. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Agenda of Autism and Developmental Disorders* 1994;24:659-85.
43. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1997.
44. Wilkinson RT, Houghton D. Portable four choice reaction time test with magnetic tape memory. *Behav Res Meth Instrum* 1975;7:441-46.
45. Godbout R, Montplaisir J. All day performance variations in normal and narcoleptic subjects. *Sleep* 1986;9:200-4.
46. Forest G, Godbout R, Riopel L, Lussier I, Stip E. Selective attention correlates with stage 2 and sleep spindle EEG activity in normal young subjects. *Society for Neuroscience Abstracts* 1997;23:1848 (abstract).
47. Corsi PM. Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International* 1972; 34 (2): 891B. (University Microfilms No. AAI05-77717).
48. Drummond PA, Brown GG, Wong EC, Gillin JC. Sleep deprivation-induced reduction in cortical functional response to serial subtraction. *NeuroReport* 1999;10:3745-48.
49. Signoret JL. BEM 144. Elsevier, Paris, 1991.
50. Treisman A, Gelade G. A feature integration theory of attention. *Cognitive Psychology* 1980; 12, 97-136.

51. ASDA Diagnostic Classification Steering Committee, Thorby MJ, chairman. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association, 1990.
52. Happé F, Frith U.. The neuropsychology of autism, Brain, 119, 1377-1400.
53. Luna B, Minshew NJ, Garver KE, Lazar NA, Thulborn KR, Eddy WF, Sweeney JA. Neocortical system abnormalities in autism: an fMRI study of spatial working memory. Neurology. 2002;59(6):834-40.
54. Muller RA, Kleinhans N, Kemmotsu N, Pierce K, Courchesne E. Abnormal variability and distribution of functional maps in autism: an FMRI study of visuomotor learning. Am J Psychiatry. 2003;160(10):1847-62.
55. Belmonte MK, Yurgelun-Todd DA. Functional anatomy of impaired selective attention and compensatory processing in autism. Brain Res Cogn Brain Res. 2003;17(3):651-64.
56. Daoust AM, Limoges E, Bolduc C, Mottron L, Godbout R. EEG spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high-functioning autistic spectrum disorders, Clinical Neurophysiology 2004;115:1368-73.
57. Oyane NMF, Bjorvatn B. Sleep disturbances in adolescents and young adults with autism or Asperger Syndrome. Autism 2005;9(1):83-94.
58. Bonnet, MH. Performance and sleepiness as a function of frequency and placement of sleep disruption. Psychophysiology 1986a; 23: 263-71.
59. Bonnet, MH. Performance and sleepiness following moderate sleep disruption and slow wave sleep deprivation. Physiology and Behavior 1986b; 37:915-18.

60. Giuditta A, Ambrosini MV, Montagnese P, Mandile P, Cotugno M, Grassi Zucconi G, Vescia S. The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav Brain Res.* 1995; 69(1-2):157-66.

61. Stickgold R, Whidbee D, Schirmer B, Patel V, Hobson JA. Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci.* 2000; 12(2):246-54.

Discussion générale

8.1 Général

L'objectif premier de cette étude était de caractériser les troubles du sommeil dans les TSA et leurs conséquences sur le fonctionnement diurne tout en exerçant un maximum de contrôle sur les facteurs contaminants relevés dans les recherches précédentes. Nous avons étudié le sommeil de jeunes adultes d'intelligence normale ayant un TSA, exempts de problèmes neurologique ou psychiatrique, ne consommant pas de médicament pouvant affecter le sommeil et ne se plaignant pas de problème de sommeil. Ces critères ont été choisis pour minimiser l'effet des facteurs contaminants et rendre possible une caractérisation précise des symptômes nocturnes propres à l'autisme. Les articles qui font partie de cette thèse montrent qu'un contrôle méthodologique optimal permet une caractérisation précise des symptômes nocturnes occasionnés par le TSA et rend possible l'étude des associations avec des mesures cliniques et neuropsychologiques. Ces résultats constituent une avancée dans ce champ de recherche où les résultats divergents abondent en raison d'un manque d'homogénéité des échantillons étudiés. Ils permettent également de proposer certaines pistes pour de futures recherches.

Les paragraphes qui suivent vont explorer la nature des troubles du sommeil dans l'autisme et vérifier en particulier, leur compatibilité avec l'insomnie.

8.2 Les adultes atteints d'un TSA souffrent-ils d'insomnie?

Comme décrit en introduction, le diagnostic d'insomnie repose d'abord sur la documentation subjective d'un mauvais sommeil. Ceci se manifeste par une difficulté à initier le sommeil en début de nuit et/ou à le maintenir, par un réveil matinal prématuré avec incapacité de se rendormir, par des variations du sommeil d'une nuit à l'autre chez un même individu, ou encore par l'impression que le sommeil n'a pas été réparateur (APA, 1994). Certains auteurs ont également proposé des critères quantitatifs à partir desquels l'insomnie est jugée significative cliniquement. Selon ces critères, l'efficacité du sommeil doit être inférieure à 85% et le délai d'apparition du

sommeil et/ou les réveils nocturnes doivent être d'au minimum 30 minutes par nuit. Certains estiment que ces symptômes doivent se manifester trois fois ou plus par semaine et que la durée du sommeil doit également être inférieure à six heures (Edinger et al., 2004; Espie, 2002).

Nous envisagions observer des signes d'insomnie chez les participants TSA de notre étude, lesquels ne seraient pas présents dans le groupe contrôle mais cette hypothèse n'a pas été confirmée. Même s'ils n'atteignent pas les critères pathologiques d'insomnie, nous avons trouvé que, comparativement au groupe de comparaison, les participants TSA rapportent significativement plus de symptômes liés à l'initiation et la continuité du sommeil (ex.: allongement du délai d'endormissement et des éveils nocturnes). De plus, près de la moitié des participants TSA (13 sur 27, soit 48%) rapportent prendre 30 minutes ou plus, 3 fois ou plus par semaine pour s'endormir. Il y aurait donc lieu de faire une étude patient par patient afin de mieux caractériser ce phénomène. Enfin, les rapports font état d'un réveil matinal plus hâtif (environ 30 à 60 minutes) que celui des contrôles sains. Ces problèmes rapportés sont ceux survenus au cours du dernier mois. Par ailleurs, l'efficacité estimée du sommeil est légèrement réduite chez les participants TSA comparativement aux contrôles, mais elle demeure supérieure à 85%. De plus, il n'y a pas de différence observée quant à la stabilité des horaires de coucher et de lever, du moins entre les semaines et les fins de semaines. La durée totale estimée du sommeil est également comparable entre les deux groupes.

Le diagnostic d'insomnie implique également une plainte subjective d'un mauvais sommeil de la part de la personne (Edinger et al., 2004). Or, les individus TSA de notre étude ne jugent pas leur sommeil comme étant insatisfaisant ou non-récupérateur puisque les dimensions qualitatives évaluées (sentiment de repos et satisfaction du sommeil) sont comparables à celle des individus du groupe contrôle. Ainsi, les participants TSA d'âge adulte sans comorbidité ne sont pas plus sujets à rapporter une insatisfaction par rapport à leur sommeil. Nos résultats sont

relativement compatibles dans leur ensemble avec ceux de Oyane et Bjorvatn (2005), lesquels concluaient que la plainte subjective d'un problème de sommeil est peu commune chez des individus TSA âgés entre 15 et 25 ans malgré les troubles nocturnes qu'ils objectivaient par actigraphie. Nos données se distinguent toutefois de celles de Tani et al. (2003) qui observaient une plainte de sommeil plus importante chez des adultes atteints d'un syndrome d'Asperger conjugué à un trouble anxieux, comparativement aux contrôles. Le fait qu'aucun des participants TSA de notre échantillon ne présente une psychopathologie concomitante pourrait expliquer cette divergence par rapport à cette précédente étude. Il est possible que les plaintes de sommeil soient plus marquées lorsqu'il y a psychopathologies ajoutées chez les adultes TSA. Il se peut également que les individus avec SA rapportent davantage de plaintes que ceux avec autisme, hypothèse dont nous discuterons dans une section ultérieure (voir section 8.6). Enfin, tous les critères quantitatifs proposés pour juger les troubles de sommeil comme cliniquement problématiques ne sont pas rencontrés dans notre étude. Les résultats subjectifs sont donc compatibles avec un mauvais sommeil sans que celui-ci puisse être qualifié d'insomnie puisque la plainte est absente et que tous les critères quantitatifs ne sont pas remplis.

On pourrait se demander si les personnes TSA répondent adéquatement à des questionnaires. Des recherches récentes indiquent que les individus TSA de haut niveau fournissent des auto-évaluations valides et fidèles. Il a été montré qu'ils sont à même de répondre adéquatement à des questionnaires exigeant de porter un jugement à propos des difficultés rencontrées sur les plans émotionnels et relationnels (Capps et al., 1995; Hill et al., 2004). On pourrait donc suggérer que l'évaluation subjective des dimensions quantitatives du sommeil devrait être une procédure relativement fiable chez les participants ayant un TSA de haut niveau même si elle ne fait pas ressortir une plainte clinique significative. Nous rapportons néanmoins les résultats de l'évaluation polysomnographique afin d'examiner si ces données sont vérifiées objectivement.

Nous avons prévu que des symptômes d'insomnie seraient objectivés chez les participants TSA à l'aide de la PSG. Cette hypothèse n'est pas confirmée car les critères quantitatifs ne sont pas rencontrés chez les participants TSA de notre échantillon. Nous avons trouvé que les difficultés d'initiation et de maintien du sommeil sont plus grandes chez les participants TSA que chez les contrôles bien que les résultats ne sont pas des signes pathologiques. En effet, en laboratoire, les participants TSA prennent significativement plus de temps pour s'endormir (en moyenne 7 minutes de plus) et le nombre et la durée des éveils nocturnes sont supérieurs (environ 8 minutes de plus) aux contrôles mais les valeurs sont inférieures à 30 minutes. L'efficacité du sommeil est réduite bien qu'elle ne soit pas inférieure à 85%. D'autres observations suggèrent également un allègement du sommeil chez les participants TSA, soit un taux de SLL accru, un taux de SLP moindre ainsi qu'une baisse des fuseaux de sommeil en stade 2 comparativement aux contrôles. Cependant, la durée du sommeil des participants TSA ainsi que le nombre de transitions entre les stades de sommeil ne diffèrent pas statistiquement de ceux des contrôles. Nos données objectives ne supportent donc pas la présence d'une insomnie cliniquement significative. Ces résultats vont plutôt à l'encontre de ceux rapportés par Tani et al. (2004b) qui concluaient que les données PSG étaient similaires entre un groupe d'adultes Asperger et un groupe de contrôles sains. Dans cette étude, la seule différence résidait en un sommeil significativement plus fragmenté par de nombreux éveils nocturnes chez les participants Asperger. La divergence entre cette étude et la présente pourrait provenir de différences méthodologiques dans les groupes cliniques constitués et dans les méthodes d'analyses PSG.

Pour conclure sur la question de l'insomnie, l'évaluation subjective et objective du sommeil d'adultes TSA indique qu'ils ont un mauvais sommeil sans que cela ne rejoigne les critères d'insomnie à proprement parler. Par contre, les participants TSA présentent plus d'une difficulté de sommeil. En effet, à la fois l'endormissement et le maintien du sommeil paraissent pires que chez les contrôles. Ces résultats mettent en lumière la nature complexe des difficultés de sommeil dans cette population, y

compris la perception qu'en ont les premiers intéressés soit, les personnes TSA elles-mêmes.

Nous voulions également vérifier la concordance statistique entre les paramètres subjectifs et objectifs du sommeil évalués chez ces individus. Aucune étude disponible à ce jour n'incluait une telle méthodologie mixte associant mesures subjectives et PSG chez les mêmes individus TSA. L'analyse qualitative des données indique que le groupe de participants TSA rapporte un délai d'endormissement plus long (en moyenne 31 minutes) qu'il ne l'est lorsque mesuré objectivement en laboratoire (en moyenne 17 minutes). Inversement, les individus TSA font état d'une durée d'éveils nocturnes plus courte (en moyenne 12 minutes) que ce qui est mesuré objectivement en laboratoire (en moyenne 25 minutes). Les écarts d'estimation chez les participants contrôles de notre échantillon suivent le même profil puisque ces derniers rapportent un délai d'endormissement supérieur (en moyenne 15 minutes) à celui mesuré en laboratoire (en moyenne 10 minutes) ainsi qu'une durée d'éveils nocturnes inférieure (environ 4 minutes) à celle observée en laboratoire (environ 16 minutes). L'analyse corrélationnelle montre que ce sont surtout les variables reflétant la continuité du sommeil qui entretiennent entre-elles une corrélation positive chez les individus du groupe clinique. Il semble donc que les mesures subjectives soient assez sensibles lorsqu'elles sont utilisées chez les individus TSA, pour détecter certaines des observations confirmées en laboratoire, essentiellement celles mettant en jeu la consolidation du sommeil.

Nos résultats ajoutent aux précédents en démontrant que lorsque les adultes TSA sans trouble connexe sont questionnés directement, ils sont à même d'évaluer assez justement leur sommeil. Ce résultat est particulièrement intéressant puisque des études proposaient que les problèmes de sommeil soient surestimés dans cette population lorsque les données subjectives étaient comparées à des mesures actigraphiques chez des adultes et des enfants TSA (Hering et al., 1999; Tani et al., 2005). Oyane et Bjorvatn (2005) démontraient quant à eux qu'un groupe composé

d'adolescents et de jeunes adultes TSA présentaient plus d'anomalies actigraphiques que prédites compte tenu des plaintes rapportées par les parents. Il se pourrait en fait, que la méthode actigraphique ne soit pas la technique la plus fiable lorsqu'il s'agit d'étudier des populations cliniques (Littner et al., 2002).

Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que les questionnaires d'habitudes du sommeil incluant des questions quantitatives pourraient suffire à l'évaluation du sommeil chez les personnes adultes TSA. Les enregistrements PSG ne sont probablement pas l'examen de référence dans tous les cas, à moins que l'on soupçonne une cause organique telle que des MPJS, des apnées, ou que l'on veuille obtenir des indices plus précis sur l'architecture du sommeil et la pathophysiologie du trouble. Nous rapportons certaines données en ce sens, dans la section suivante.

8.3 Les autres désordres nocturnes observés chez les individus TSA

Nous pensons pouvoir identifier un désordre de la synchronisation de l'EEG chez les individus TSA, hypothèse qui s'est vue confirmée par nos résultats. Effectivement, les participants TSA montrent un taux de SLP et un index de fuseaux de sommeil en stade 2 significativement inférieurs aux contrôles. Il s'agit de la première étude de groupe démontrant clairement un tel désordre chez des individus TSA appartenant à un échantillon d'âge bien délimité. Un faible taux de SLP avait été rapporté dans une seule étude de cas réalisée auprès d'un individu avec SA (Godbout et al., 1998). Une faible activité fusiforme avait également été enregistrée au sein d'un groupe d'individus atteints du SA d'âges variés (Godbout et al., 2000). Une autre façon d'examiner le phénomène de synchronisation corticale chez ces individus serait de quantifier l'activité EEG lente (Thêta et Delta) qui reflète la synchronisation corticale attribuée au SL (Ogilvie et al., 1991). Si un appauvrissement de l'activité lente était confirmé, il serait concevable qu'elle soit en partie imputable à des différences neuroanatomiques ou neurophysiologiques. On sait en effet que le cortex est nécessaire et suffisant pour générer l'activité EEG lente (Steriade, 2000), alors que les

autres bandes de fréquence nécessiteraient également le thalamus. Nous rapportions aussi en introduction des études appuyant un plus grand volume cérébral ainsi que des indices de réorganisation corticale chez les individus TSA (Casanova et al., 2002a, 2002b, Just et al., 2004; Frith, 2003). Par ailleurs, des études de potentiels évoqués suggèrent également que le thalamus continue à transmettre l'information externe durant l'endormissement, le stade 1 et le SP, contrairement au SLP (Côté et al., 2001, 2002). Une possibilité alternative serait donc que l'hyperpolarisation progressive des neurones thalamo-corticaux qui a normalement lieu à mesure que s'approfondit le sommeil, s'effectue plus lentement ou incorrectement chez les individus TSA. Des anomalies thalamiques et des circuits thalamo-corticaux ont d'ailleurs été proposées dans cette population (Chugani et al., 1997; Friedman et al., 2003; Sears et al., 1999; Tsatsanis et al., 2003). L'examen détaillé de l'activité EEG lente s'avère donc tout indiqué pour faire avancer le débat.

Enfin, comme nous l'avions prédit, nous retrouvons une hypoactivation de l'activité EOG au cours du SP chez les individus TSA alors que la macrostructure du SP est comparable à celle des participants contrôles. Ce résultat pourrait également être associé à l'organisation corticale ainsi qu'à une spécialisation fonctionnelle atypiques chez les individus TSA. En effet, Ioannides et al. (2004) ont récemment démontré que les mouvements oculaires rapides en SP sont enregistrés chez l'humain suite à l'activation d'un circuit impliquant plusieurs régions localisées dans l'hémisphère droit, tel qu'inféré par la prédominance de mouvements oculaires orientés vers la gauche en SP. Le faible index de MOR chez les individus TSA pourrait donc appuyer la théorie voulant que cette condition s'associe à un trouble latéralisé ou à des différences d'assymétries corticales (Gunter et al., 2002, Sutton et al., 2005). Par ailleurs, bien que nous ne démontrons aucune anomalie de la macrostructure du SP, il demeure possible que des différences intergroupes se retrouvent au niveau des substrats parallèles, tel que l'activité EEG en SP. Des auteurs trouvent que la bande de fréquence Bêta est la seule à ne pas décliner durant le SP (Merica et Blois, 1997) et concluent qu'elle reflète l'activité neuronale du système activateur du SP « *SP-on* ».

Or, nous avons déjà montré que l'activité Bêta est plus faible aux sites des dérivations postérieures (occipitales et temporales) chez des individus TSA comparativement aux contrôles (Daoust et al., 2004). Ces résultats soulèvent la nécessité d'évaluer non seulement les tracés PSG mais également les fluctuations dans la puissance des activités cérébrales qui ne sont pas perceptibles lors de l'inspection visuelle du tracé. Il pourrait donc y avoir des différences entre les groupes dans les mécanismes neurophysiologiques régulateurs de l'éveil et des différentes phases de sommeil.

8.4 Association entre les symptômes nocturnes et les mesures de fonctionnement clinique diurne

Les participants TSA de notre étude ne présentaient pas de trouble psychologique cliniquement significatif, tel qu'attesté par une évaluation psychiatrique initiale. Néanmoins, certains symptômes psychologiques « subcliniques » les distinguaient des contrôles, sur la base des échelles cliniques utilisées. À l'échelle d'Achenbach, nos résultats montrent un score total de comportements déviants plus élevé dans le groupe clinique que dans le groupe contrôle, mettant en cause surtout les symptômes internalisés (retrait social, anxiété-dépression, problèmes sociaux). Concernant la dépression, le score est similaire entre les groupes. En terme d'anxiété, l'anxiété de trait indique un niveau supérieur dans le groupe clinique comparativement aux contrôles alors que l'anxiété d'état et les niveaux de cortisol salivaire sont similaires entre les groupes. Les effets de groupes sur les variables de sommeil ne semblent cependant pas interagir significativement avec ces facteurs psychologiques puisque les analyses corrélationnelles n'appuient que faiblement l'association entre ces symptômes et les paramètres de sommeil PSG. Chez les individus TSA, les scores d'anxiété ne sont corrélés à aucun des paramètres de sommeil habituellement anormaux chez les individus anxieux, soit la latence d'endormissement, les éveils nocturnes, l'efficacité du sommeil et le temps total de sommeil. Dans le même ordre d'idée, chez les personnes non-TSA souffrant d'un trouble anxieux, la plainte subjective d'insomnie est marquée (Udhe, 2000) contrairement à ce qui est retrouvé

chez nos participants TSA. De plus, chez les individus TSA, les scores de dépression ne sont pas corrélés significativement aux variables de sommeil habituellement affectées chez les individus déprimés, soit les variables d'induction et de maintien du sommeil qui viennent d'être énumérées ainsi que les paramètres du SP (latence d'apparition et proportion). Bien que nous ayons observé que la proportion de SP varie positivement avec le score de symptômes internalisés chez les participants TSA, cette proportion de SP n'est pas différente de celle des participants contrôles sains dans notre étude.

Dans l'ensemble, on peut donc suggérer que les signes d'un mauvais sommeil sont présents même chez les individus TSA exempts de troubles psychiatriques cliniquement significatifs. De plus, les quelques symptômes psychologiques subcliniques relevés paraissent, pour la plupart, indépendants des mesures de sommeil. Ces résultats pourraient suggérer que le mauvais sommeil est occasionné par le TSA à proprement parler plutôt que d'être secondaire à un trouble de santé mentale distinct et surajouté. Ces conclusions sont contraires aux propositions faites par d'autres auteurs (Richdale et al., 1995; Tani et al., 2003). Par exemple, Tani et al. (2003) ont réalisé une étude auprès d'un échantillon semblable au nôtre, c'est-à-dire composé de jeunes adultes atteints d'un TSA. Contrairement à ceux de notre étude, la majorité de ces participants (16 sur 20) présentaient un trouble psychiatrique surajouté, essentiellement des troubles anxieux. Ces participants présentaient par questionnaire et agenda, des symptômes d'insomnie ainsi qu'une plainte clinique reliée au sommeil en se disant moins reposés au réveil et moins satisfaits de leur sommeil. Ces données ne permettaient pas d'exclure que les participants TSA puissent être plus sensibles aux perturbations du sommeil en raison de l'anxiété concomitante plutôt qu'en raison de facteurs intrinsèques au TSA. Nos résultats contribuent donc à clarifier les contributions respectives de l'anxiété et du TSA en ce qui concerne la plainte subjective d'un problème de sommeil dans cette population clinique.

Par ailleurs, l'hypothèse d'une relation entre les critères diagnostics centraux de l'autisme et certaines mesures du sommeil est partiellement confirmée. En effet, conformément à notre hypothèse, la durée du sommeil entretient une corrélation négative avec les scores de déficits sociaux et de communication chez des individus TSA. Cette relation apparaît robuste puisque nous répliquons les résultats obtenus par d'autres auteurs (Patzold et al., 1998; Schreck et al., 2004; Richdale et al., 2000) chez des participants TSA plus jeunes. Le lien entre l'activité oculomotrice et certains paramètres de sommeil obtenu chez des enfants TSA (Elia et al., 2000) n'est cependant pas reproduit dans la présente étude. Ces distinctions pourraient s'expliquer par des différences dans la constitution des échantillons.

Nos résultats permettent de dégager que les mesures de sommeil s'associent davantage aux signes autistiques qu'aux mesures de fonctionnement psychologique chez les personnes TSA sans comorbidité psychiatrique. En particulier, les signes négatifs de l'autisme (déficits sociaux et de la communication) sont reliés aux paramètres de la continuité du sommeil tandis que les signes positifs de la pathologie (comportements restreints et stéréotypés) ne semblent pas augmenter de façon significative en fonction des difficultés de sommeil rencontrées chez ces individus. Il faut toutefois noter que toutes les relations possibles n'ont malheureusement pas été testées dans le présent travail, pour des raisons de puissance statistique.

8.5 Étiologie des problèmes de sommeil chez les individus TSA

L'étiologie des problèmes de sommeil peut être biologique ou comportementale et sa compréhension peut avoir des implications à la fois sur la manière de les prévenir et de les traiter chez les individus TSA.

8.5.1 Contribution d'une condition médicale associée?

On rapporte un mauvais sommeil chez des individus TSA sans condition médicale associée (ex. : épilepsie) et qui ne sont pas traités pharmacologiquement. Ainsi, les

signes nocturnes observés ne semblent pas reliés à ces aspects qui n'avaient pas toujours été pris en considération dans les études précédentes, ce qui suggèrent plutôt qu'ils sont intrinsèques au TSA.

8.5.2 Contribution d'un autre désordre primaire du sommeil?

On observe une absence d'apnées au cours du sommeil chez les participants TSA de notre étude. Selon notre revue de la documentation, ce désordre du sommeil semble d'ailleurs n'avoir jamais été mis en cause pour expliquer les perturbations nocturnes des individus TSA. De plus, contrairement à notre hypothèse, le groupe d'individus TSA ne montre pas un index pathologique de MPJS au cours du sommeil et celui-ci ne diffère pas de celui du groupe contrôle. Il faut par contre souligner que l'analyse individuelle des données révèle que la proportion d'individus TSA (5 sur 16) ayant un index pathologique tend à être supérieure à celle du groupe contrôle (1 sur 16). On sait par contre qu'un degré modéré de MPJS ne perturbe pas l'organisation du sommeil (Coleman et al., 1980; Mendelson et al., 1996). De plus, que ces participants soient inclus ou exclus des analyses n'affectait pas les valeurs moyennes obtenues sur les paramètres de sommeil. Enfin, si l'on prend un index pathologique plus sévère, soit de 15 plutôt que de cinq MPJS par heure de sommeil tel que proposé par Edinger et al. (2004), seulement deux des 16 participants TSA comparativement à un des 16 contrôles seraient alors considérés comme ayant un désordre relié aux MPJS. Les désordres moteurs au cours du sommeil pourraient être moins impliqués que ce que le laissait présager d'autres études (Godbout et al., 2000; Thirumalai et al. 2002) et dépendre d'autres facteurs non-spécifiques au TSA tel que la médication prise par les participants à l'étude. Nos données ne supportent donc pas l'idée voulant que le mauvais sommeil des individus TSA soit dû à l'un ou l'autre de ces deux désordres primaire du sommeil. En ce qui concerne les parasomnies, aucun comportement particulier pouvant s'apparenter à ce type de trouble n'est relevé dans notre échantillon, ni à l'histoire documentée par le questionnaire de dépistage médical. D'ailleurs, une étude toute récente évalue les plaintes spontanées des parents

d'enfants autistes ou ayant d'autres troubles développementaux et indiquent que les parasomnies ne figurent pas parmi les plaintes rapportées (Cotton et Richdale, 2005).

L'effet du facteur circadien a également été sommairement examiné dans la présente étude. L'hypothèse stipulant que les individus TSA puissent présenter un chronotype extrême, soit de type soir ou de type matin est infirmée par les résultats tirés du questionnaire adapté de chronotype. Nos résultats montrent, au contraire, un chronotype intermédiaire tant chez les participants TSA que chez les individus du groupe contrôle. Nous notons par ailleurs que les questionnaires d'habitudes de sommeil font état d'une avance de phase (environ 1 heure) chez les individus TSA alors qu'ils ne se distinguent pas des contrôles en ce qui a trait à la variabilité des horaires de sommeil, du moins entre les semaines et fins de semaine. Enfin, bien que nos mesures n'aient pas été utilisées dans ce but, les mesures répétées du cortisol se sont avérées comparables entre les groupes.

L'évaluation du sommeil effectuée dans la présente recherche permet donc de penser que le mauvais sommeil ne découle pas franchement d'un trouble chronobiologique. Pour répondre adéquatement à la question de l'effet circadien sur le sommeil des individus TSA, de prochaines études devraient cependant avoir recours à des protocoles expérimentaux dédiés spécifiquement à l'évaluation des variables circadiennes (ex.: température centrale, mélatonine) dans des conditions bien contrôlées (ex.: isolation temporelle, routine constante). Des auteurs proposent que les difficultés sociales propres au TSA puissent nuire à la perception des signaux contribuant à régler la veille et le sommeil, que leur QI soit élevé ou faible (Richdale, 1999; Richdale et al., 2001). En ce sens, les prochaines études devraient inclure une caractérisation fine des synchroniseurs sociaux (ex.: travail, étude etc.) auxquels sont exposés ces participants afin d'évaluer si l'isolement social accru est associé à davantage de problèmes de sommeil.

D'autres auteurs vont jusqu'à suggérer qu'il existe un dérèglement physiologique des mécanismes de l'horloge biologique (ex.: noyau suprachiasmatique, axe hypothalamo-pituitaire-adrénale, mélatonine) (Richdale, 1999), voire même une dysfonction du gène "Clock" dans l'autisme (Wimpory et al., 2002). Comme un dysfonctionnement de l'horloge interne ne peut être éliminé définitivement sur la base de notre étude, un tel dérèglement demeure une explication possible pour rendre compte des difficultés nocturnes documentées chez les participants TSA. Des travaux sur un petit nombre de cas ont par exemple démontré, qu'un supplément de mélatonine pouvait s'avérer utile pour améliorer le sommeil des personnes TSA (Jan et al., 1994; Hayashi et al., 2000; Paavonen et al., 2003; Chevrette et al., 2003). De plus, l'hypothèse d'une dysfonction neuroendocrinienne est supportée par Kulman et al. (2000) qui rapportent que tous les participants autistes (n=14) de leur échantillon (5 à 10 ans) avaient une concentration sanguine de mélatonine plus faible et un asynchronisme circadien (10/14 ne présentent pas de variations circadiennes, 4/14 présentent un rythme inversé) lorsqu'ils sont examinés par six prélèvements sur une période de 20 heures comparativement à des contrôles sains. Pour leur part, Nir et al. (1995) indiquaient que les concentrations sanguines de mélatonine au cours du nyctémère chez des personnes autistes traitées (QI non spécifié) âgées entre 16 et 30 ans était en phase avec celles des contrôles mais que la concentration en mélatonine était significativement plus élevée le jour et significativement plus faible la nuit. Finalement, une étude récente montre que la concentration urinaire du principal métabolite de la mélatonine (6-sulphatoxymélatonine) est significativement plus faible au cours de la nuit dans un groupe de 50 enfants et adolescents avec TSA examinés sur une période de 12 heures comparativement à des contrôles sains. Ce faible taux était négativement corrélé avec la sévérité des déficits autistiques. Cependant des résultats préliminaires montrent que le taux d'excrétion du métabolite de la mélatonine n'était pas étroitement associé au degré de trouble du sommeil présenté par ces mêmes individus (Tordjman et al., 2005). Les échantillons étant peu détaillés, il demeure difficile d'éliminer l'effet potentiel de la déficience intellectuelle ou d'autres conditions psychiatriques et neurologiques associées sur l'ensemble des

résultats rapportés ci-haut. Comme le mentionne Tordjman et al. (2005), d'autres études sont nécessaires afin de déterminer si la réduction du taux de mélatonine nocturne est influencée par le niveau de fonctionnement intellectuel de ces individus TSA et si cette réduction perturbe significativement leur rythme veille-sommeil.

Si l'on rappelle le modèle de Borbély (1998) décrit en introduction, on sait que les rythmes veille-sommeil sont non seulement influencés par les processus circadiens mais également par les processus homéostatiques. Une interaction précise entre ces deux facteurs de régulation est essentielle pour assurer des périodes de sommeil consolidées et un éveil optimal. Au cours de la nuit, l'augmentation du signal émis par le processus circadien (horloge biologique) vient contrebalancer la diminution de la pression homéostatique qui s'atténue à mesure que la nuit avance. L'augmentation de la pression homéostatique se traduit par un accroissement de la propension au sommeil après accumulation du temps d'éveil. Inversement, la diminution de la pression homéostatique se traduit par une propension à l'éveil au cours de la nuit, avec l'accumulation du temps de sommeil. Certains résultats trouvés dans cette étude permettent de discuter de l'intégrité des mécanismes de pression au sommeil (processus homéostatique) bien qu'il ne s'agissait pas de l'objectif précis de notre travail.

Nous mettons en évidence que la distribution des stades de sommeil au cours de la période de sommeil est comparable entre les participants TSA et les contrôles, avec une plus forte proportion de SLP et une plus faible proportion de SP en début de nuit, et l'inverse en fin de nuit. De plus, la durée totale du sommeil et la satisfaction au sommeil ne sont pas significativement affectées chez les participants TSA de notre étude. Ces résultats suggèrent que le contrôle homéostatique de ces paramètres est intact chez les individus TSA.

Il y a certaines des dissemblances intergroupes décrites dans notre étude qui pourraient toutefois s'expliquer par l'influence d'un problème sur le plan de

l'homéostasie. Nous rapportons en effet une longue latence d'endormissement ainsi qu'une baisse du taux de SLP chez les participants TSA, qui pourraient refléter une baisse de la pression homéostatique. À l'opposé, l'avance de phase mesurée subjectivement par des heures de coucher et de lever légèrement plus hâtives pourrait suggérer une hausse de cette pression ou encore, une stratégie d'isolement social volontaire. Par ailleurs, on sait que chez des individus typiques, la puissance EEG diminue significativement en fonction du temps de la nuit et ce particulièrement pour les fréquences lentes (Delta et Thêta) (Carrier et al., 2001), ces dernières étant donc considérées comme reflétant les processus homéostatiques liés au sommeil. Certaines analyses effectuées dans notre laboratoire indiquent une plus grande puissance sélective de l'activité Delta à l'EEG d'éveil de soir (pré-sommeil), chez des participants TSA comparativement à des contrôles sains (Daoust et al., 2004; Lèveillé et al., 2005; Limoges et al., 2001). On observe cependant qu'en condition d'éveil matinal (post-sommeil), plus aucune différence n'est évidente entre les groupes pour les différentes bandes de fréquence (Daoust et al., 2004; Limoges et al., 2001). Ces résultats pourraient suggérer que s'il y avait un dérèglement homéostatique, le sommeil opérerait sa fonction récupératrice. Des travaux subséquents pourraient explorer de façon plus systématique l'hypothèse d'une variabilité entre les groupes pour les processus homéostatiques. L'analyse de l'amplitude de l'activité EEG lente au cours du sommeil lent et de la récupération suite à une privation de sommeil pourrait être intéressante pour ce faire. De même, afin d'approfondir cette question, des mesures de tests itératifs de délai d'endormissement durant le jour (Carskadon et al., 1986) seraient indiquées pour vérifier si la propension au sommeil diffère entre les groupes.

8.5.3 Un état d'hyperactivation peut-il expliquer le mauvais sommeil des individus TSA?

Nos résultats permettent de dégager que l'anxiété d'état, c'est-à-dire pouvant correspondre à un moment de tension transitoire, de même que les niveaux salivaires de cortisol (marqueur biologique du stress) ne sont pas différents statistiquement entre

les individus TSA et les contrôles sains bien que l'anxiété de trait soit plus élevée chez les premiers. Ceci est compatible avec la plupart des études antérieures ayant montré une concentration et un rythme sécrétoire du cortisol comparables entre des personnes autistes et des contrôles sains (Goodwin et al., 1971; Maher et al., 1975; Nir et al., 1995; Sandman et al., 1991; Tordjman et al., 1997), bien qu'un nombre restreint d'études montrent des taux inférieurs (Curin et al., 2003) ou supérieurs aux contrôles (Hill et al., 1977; Herman et al., 1988; Richdale et Prior, 1992). De plus, en considérant les résultats des analyses corrélationnelles de notre étude, les symptômes anxieux ne sont pas significativement associés au sommeil des individus TSA. Ces résultats n'appuient pas l'hypothèse d'une hyperactivation cognitive et physiologique au moment des enregistrements de sommeil. Dans le même sens, nous enregistrons une densité inférieure des MORS chez les participants TSA comparativement aux contrôles alors que ces événements phasiques représentent un phénomène d'activation corticale (Ross et al., 1999).

L'activité EEG rapide de fréquence Bêta à l'éveil est considérée comme un indicateur d'hypervigilance (Armitage et al., 1995; Merica et Gaillard, 1992) et l'activité Alpha est associée aux états émotifs et d'alerte ou encore à une charge cognitive pendant l'éveil (Crawford et al., 1996; Klimesh et al., 1990). Or les analyses d'EEG quantifiées d'éveil pré-sommeil effectuées dans notre laboratoire ont montré que des participants TSA ne se distinguaient pas des contrôles sur ces mesures (Daoust et al., 2004; Limoges et al., 2001). De plus, il a été démontré que l'activité Bêta est diminuée au cours du SP chez les individus TSA. Il apparaît donc peu plausible que le mauvais sommeil soit causé par un état subjectif et objectif d'hyperactivation ou d'anxiété comme c'est le cas dans certains modèles explicatifs de l'insomnie chez les individus non-TSA (Pavlova et al., 2001; Richardson et al., 2001). D'ailleurs, chez les insomniaques, on explique souvent l'écart entre les impressions subjectives et les mesures objectives du sommeil par cet état d'hypervigilance (Merica et al., 1998). Cet écart n'est pas retrouvé dans notre population d'étude.

Une réactivité accrue au stress ou au changement demeure par contre une possibilité pour rendre compte du mauvais sommeil chez les individus TSA. Une étude récente a évalué la réactivité au stress psychosocial chez des participants TSA en leur demandant de parler en public (Jansen et al., 2003). Cette étude montre un niveau de cortisol salivaire accru chez les participants TSA par rapport aux contrôles en réponse à cette situation stressante induite. Ces observations nous amènent à proposer que certaines situations particulières comme les périodes de transition liées à des difficultés d'adaptation, pourraient déclencher ou aggraver les difficultés de sommeil auxquelles ces participants sont plus vulnérables. Pour tester cette proposition, des expériences conduites lors de périodes de transition par exemple (ex.: rentrée scolaire), pourraient être menées pour vérifier leur impact sur la qualité du sommeil des personnes TSA en comparaison avec des périodes plus stables et routinières. En ce sens, d'après les publications antérieures, les parents d'enfants autistes rapportent plus fréquemment que les problèmes de sommeil surviennent en réaction à des changements ou stimuli dans l'environnement, c'est-à-dire quand l'enfant est dérangé par des bruits ou la nouveauté de l'environnement de sommeil (Schreck et Mulick, 2000; Hoshino et al., 1984). Les enfants autistes présenteraient également une plus grande rigidité et un besoin accru de routines au coucher pour permettre la transition de la veille au sommeil. Un changement mineur dans la routine, son omission ou une modification dans l'environnement de sommeil entraîneraient plus fréquemment des problèmes comportementaux incompatibles avec le sommeil (ex.: réaction émotionnelle, opposition au coucher) chez les enfants atteints d'un TSA comparativement à des enfants typiques (Patzold et al., 1998). Quoiqu'il en soit, le fait qu'un mauvais sommeil soit présent à un âge adulte et que de nombreuses études démontrent son existence très tôt dans l'enfance, porte à croire que celui-ci n'est pas seulement un phénomène transitoire mais plutôt chronique, pouvant être aggravé dans certains contextes.

8.5.4 Relation entre le sommeil et la neurobiologie de l'autisme

Certains systèmes biologiques déjà proposés dans l'étiologie des TSA, pourraient également être responsables de leurs difficultés nocturnes. En particulier, des auteurs avaient déjà émis l'hypothèse qu'un dérèglement du système de neurotransmission sérotoninergique puisse expliquer les difficultés d'initiation et de maintien du sommeil dans cette population (Richdale, 1999; Stores et Wiggs, 1998). À l'appui de cette proposition, le traitement des symptômes compulsifs chez un enfant atteint du SA de 8 ans à l'aide de la fluvoxamine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine) a entraîné une amélioration concurrente de ses problèmes de maintien du sommeil (Furusho et al., 2001). L'amélioration du sommeil était mesurée subjectivement dans cette étude. Une interprétation parcimonieuse serait que le sommeil a été amélioré grâce à la disparition de comportements incompatibles avec le sommeil.

Pour appuyer l'implication d'une hypersérotinémie sur le sommeil des participants TSA (voir introduction), certaines particularités nocturnes spécifiques devraient être observées. En premier lieu, d'après le modèle de régulation neurophysiologique du sommeil, un taux accru de SL devrait être observé en cas d'hypersérotinémie mais ceci n'est pas vérifié auprès de notre échantillon, une diminution de la proportion de SL au cours de la nuit étant plutôt observée. Par contre, l'activation des récepteurs à sérotonine peut s'accompagner d'une diminution de l'activité EEG fusiforme telle que documentée chez l'humain (Lee & McCormick, 1996) et chez le rat (Jäkälä et al., 1995). Or, les résultats de la présente recherche montrent effectivement une diminution des fuseaux de sommeil en stade 2 chez les participants TSA. En second lieu, un hyperfonctionnement sérotoninergique chez les personnes TSA pourrait entraîner une inhibition des mécanismes du SP sous forme d'une diminution du taux de SP et/ou d'une fragmentation du SP ainsi qu'une latence de SP retardée. On pense en effet que les neurones sérotoninergiques du raphé dorsal inhibent les régions responsables des manifestations du SP (noyaux tegmentaires latérodorsaux et pédonculopontiques de la formation réticulée du tronc cérébral) (McCarley et al., 1995). Aucun de ces signes n'est vérifié dans le présent échantillon puisque toutes les

variables de la macrostructure du SP sont comparables à celles du groupe contrôle. Seule la diminution de l'activité EOG au cours du SP vient appuyer l'hypothèse d'une hypersérotoninémie.

Ainsi, nous retrouvons deux troubles phasiques (baisse des fuseaux de sommeil et des mouvements oculaires rapides) pouvant être compatibles avec l'hypothèse d'une hypersérotoninémie tandis que les autres manifestations sont peu en faveur de ce modèle explicatif. Des recherches permettant d'évaluer simultanément les concentrations sérotoninergiques et le sommeil sont nécessaires afin de clarifier le rôle des mécanismes neurochimiques dans le sommeil des individus TSA. Toutefois, ces constatations suggèrent que le mauvais sommeil découle probablement de différences plus complexes que simplement sérotoninergiques dans le système nerveux central des individus TSA. Comme déjà mentionné précédemment, il se pourrait que le phénomène de réorganisation corticale et fonctionnelle soit en cause.

8.6 Association entre les symptômes nocturnes et les mesures neuropsychologiques

La définition de l'insomnie stipule que celle-ci doit s'associer à des symptômes diurnes d'humeur ou encore de vigilance et de performance attribuables aux symptômes nocturnes.

Tout d'abord, notons que notre étude est l'une des rares à porter sur une population d'individus TSA sans déficience intellectuelle. Elle s'ajoute en fait aux travaux de Godbout et al. (2000) et à ceux de l'équipe de Tani et al. (2003, 2004a, 2004b) qui démontrent qu'un mauvais sommeil est observé même lorsque le TSA n'est pas associé à une déficience intellectuelle. Les marqueurs nocturnes identifiés sont donc spécifiques au TSA plutôt qu'à cette condition parfois connexes et qui peut elle-même occasionner des troubles de sommeil particuliers, quoique moins fréquemment que dans l'autisme (Cotton et Richdale, 2005).

Dans la deuxième partie de cette thèse, nous voulions évaluer si des déficits cognitifs sont objectivés chez des participants TSA présentant des difficultés de sommeil. Pour ce faire, nous avons évalué certaines composantes de l'attention et de la mémoire parce que ces fonctions sont réputées associées à des paramètres spécifiques de l'architecture du sommeil.

Sur le plan attentionnel, conformément à nos hypothèses, les résultats indiquent des performances similaires entre les deux groupes à la tâche d'attention sélective. Les individus TSA présentent même un pourcentage d'erreurs légèrement inférieur aux contrôles à cette tâche, ce qui est compatible avec les résultats d'études antérieures utilisant ce type de tâche (Plaisted et al., 1998). Cependant, alors que nous nous attendions à une absence de différence entre les groupes, les participants TSA montrent une performance inférieure aux contrôles à la tâche d'attention soutenue. Ils ont des temps de réaction significativement plus lents et un plus grand nombre de lapsus attentionnels (gaps) tandis que le nombre d'erreurs commises est comparable aux contrôles. Ces résultats pourraient être interprétés comme étant causés par de la somnolence (Godbout et Montplaisir, 1986).

En ce qui a trait aux épreuves de mémoire, nous démontrons chez les participants TSA un empan de mémoire de travail visuospatiale significativement inférieur à celui des contrôles tel que nous l'envisagions (Belleville et al., sous presse). Nous obtenons également une performance similaire entre les deux groupes à la tâche de mémoire à long terme déclarative, en accord avec nos hypothèses et les travaux précédents (Ben Shalom, 2003). De plus, tel que nous l'avions prédit, la performance des individus TSA est inférieure à celle des contrôles aux tâches de mémoire procédurale. À la tâche de mémoire procédurale sensori-motrice, leur temps de contact avec la cible est inférieur à celui des contrôles. De même, ils ont besoin d'un nombre accru d'essais pour atteindre le critère de réussite. Ces résultats viennent appuyer ceux de l'étude de Mostovsky et al. (2000) qui dégagait des résultats similaires à partir d'une tâche distincte. Enfin, à la tâche de mémoire procédurale cognitive, leur temps d'exécution

moyen est plus élevé que chez les contrôles malgré un niveau de performance équivalent en terme d'erreurs et de temps de planification.

Dans l'ensemble, aux tâches cognitives, nous observons donc des différences entre les groupes mettant surtout en cause les variables reflétant la vitesse de traitement de l'information ou la vitesse d'exécution. Les individus TSA présentent une vitesse de traitement et/ou d'exécution inférieure aux contrôles et ce, peu importe la fonction sollicitée (attention ou mémoire). En revanche, ils obtiennent un niveau de performance (précision des réponses) comparable aux contrôles aux différentes tâches d'attention et de mémoire même lorsqu'ils présentent des signes d'insomnie et des anomalies électrographiques.

Une interprétation possible de cette lenteur pourrait être le recours à des mécanismes cérébraux différents tel que cela a été démontré lors de l'exécution de tâches perceptuelles, attentionnelles et mnésiques (Luna et al., 2002, Müller et al., 2003, Belmonte et al., 2003). Une autre interprétation serait que ces performances soient attribuables à une somnolence ou à un niveau d'alerte réduit chez les participants TSA dû à un pauvre sommeil. Ceci aurait pour conséquence un effet de ralentissement diffus sur la plupart des tâches où ils ne parviennent pas à compenser. Ainsi, l'influence des troubles de sommeil sur la cognition pourrait être importante à considérer dans l'évaluation neurocognitive de ces individus, surtout lorsque ce sont les variables de temps de réaction ou de vitesse d'exécution qui sont mises en jeu. Afin de vérifier ce postulat *a posteriori* ainsi que les autres relations prédites entre les variables cognitives et nocturnes, des analyses de corrélation ont été effectuées.

L'hypothèse voulant que l'attention soutenue, la mémoire déclarative et la mémoire de travail entretiennent une corrélation négative avec les difficultés d'initiation et de maintien du sommeil n'est que partiellement confirmée. En effet, seule la performance en mémoire déclarative est négativement reliée à la latence au sommeil et aux réveils après endormissement chez les participants TSA. Par ailleurs, cette relation n'est pas

retrouvée chez les contrôles. Aux analyses complémentaires effectuées entre les difficultés d'initiation et de maintien du sommeil et les autres tâches, nous mettons en évidence des interrelations significatives avec l'attention sélective et les mémoires procédurales sensori-motrice et cognitive chez les participants TSA. L'absence de relation significative entre les problèmes d'attention soutenue et ces variables du sommeil laisse croire que l'interface sommeil/cognition chez les individus TSA est plus complexe que simplement redevable à de la somnolence.

Parmi nos hypothèses plus spécifiques, celle stipulant que les performances en mémoire déclarative et procédurale sensori-motrice seraient négativement reliées au taux de SLP est également en partie confirmée, en partie infirmée. Ainsi, une corrélation est observée entre le taux de SLP et la mémoire déclarative chez les contrôles mais pas au sein du groupe clinique. Le pourcentage de SLP dans le dernier tiers de nuit est par ailleurs significativement associé avec la phase d'apprentissage de la tâche de mémoire procédurale sensori-motrice dans les deux groupes. Nous observons également que l'index de fuseaux de sommeil et la performance sensori-motrice sont des variables interreliées chez les participants TSA. En revanche, ce sont plutôt les fuseaux de sommeil et l'attention sélective qui sont associés chez les contrôles. Finalement, l'hypothèse d'une corrélation entre les mouvements oculaires rapides en SP et la mémoire procédurale cognitive est rejetée.

Dans le groupe clinique, certaines corrélations mettent en jeu des variables cognitives intactes et d'autres perturbées. Les seules associations mettant en jeu à la fois une performance et une variable de sommeil perturbées sont celles impliquant les mémoires procédurales avec les difficultés d'initiation et de maintien du sommeil et les paramètres du SL chez les patients TSA. Les difficultés de sommeil, les TSA et les mémoires procédurales pourraient donc avoir des substrats communs. Nous notons également que dans le groupe contrôle, la plupart des corrélations mettent en jeu une variable cognitive et un paramètre de sommeil habituellement associé. Par exemple, l'interrelation entre le SLP et les mémoires déclarative et procédurale

sensori-motrice étaient attendues. Nous observons également la relation prédite entre les fuseaux de sommeil et l'attention sélective dans ce groupe de participants. Cependant, les associations anticipées ne sont pas toutes validées dans ce groupe. Les raisons pour lesquelles nous ne répliquons pas toutes les associations antérieurement proposées demeurent incertaines. L'utilisation de protocoles expérimentaux différents (sommeil spontané versus privation de sommeil) pourrait être en partie responsable de ces divergences.

En somme, notre étude est la première à démontrer que le mauvais sommeil entretient une corrélation avec certaines variables cognitives chez les individus TSA. Nous soulignons particulièrement la relation établie entre les perturbations du sommeil et des composantes cognitives déficitaires, soit les mémoires procédurales. Cependant, la causalité entre ces difficultés de sommeil et les troubles cognitifs demeure à déterminer puisque les analyses corrélationnelles n'autorisent pas l'inférence d'un tel lien. On ne peut dire clairement si le déficit procédural est causé par l'autisme proprement dit, par les perturbations du sommeil ou par les deux à la fois. Une façon de répondre à cette question serait d'étudier si l'amélioration du sommeil chez les individus TSA s'accompagne d'une amélioration de la performance à ce type de tâche.

8.7 Comparaison entre l'autisme et le syndrome d'Asperger sur les variables nocturnes et diurnes

Un objectif secondaire de notre étude était de déterminer s'il existait des dissimilitudes entre les deux sous-groupes cliniques de TSA, soit l'autisme et le SA. Nous n'avons enregistré aucune différence significative entre les sous-groupes lors de l'évaluation subjective du sommeil, ce qui confirme notre hypothèse. Ces résultats se rapprochent de ceux de Patzold et al. (1998) mais ils se distinguent d'une étude récente menée par Polimeni et al. (2005) qui suggèrent des problèmes de sommeil plus marqués chez 52 enfants SA comparativement à 53 enfants diagnostiqués

autistes, tous âgés entre 2 et 17 ans. Cependant, alors que nous nous attendions à une absence de différence, le groupe d'individus autistes de haut niveau montre une préférence pour la matinalité qui est significativement différente de celle du groupe SA de chronotype intermédiaire. À l'évaluation polysomnographique, toutes les variables mesurées étaient comparables entre les sous-groupes, sauf en ce qui concerne les fuseaux de sommeil, significativement plus réduits chez les participants SA. Les sous-groupes sont également comparés sur les mesures psychologiques et cognitives et nous ne rencontrons aucune distinction diurne sur ces variables testées. Les différences nocturnes documentées et qui viennent d'être décrites ne semblent donc pas être associées à des différences diurnes, du moins en ce qui a trait aux variables examinées dans la présente étude. Les analyses corrélationnelles effectuées une fois les participants redivisés en sous-groupes cliniques montrent cependant certaines associations entre les variables du SP et les mesures psychologiques chez les individus SA alors qu'elles ne sont pas observées chez les participants autistes de haut niveau. Il se pourrait donc que les états psychologique et nocturne covarient davantage dans ce sous-groupe.

Bien que nous n'enregistrons que peu de différences entre les sous-groupes de TSA, il demeure possible que le recours à un échantillon de plus grande taille puisse augmenter la puissance et permette de détecter des différences entre les groupes. Néanmoins, d'après les recherches dans d'autres domaines, les différences cliniques entre les sous-groupes d'autisme de haut niveau et de SA apparaissent plus prononcées durant les premières années de vie et s'atténuent avec la maturation (Howlin, 2003; Szatmari et al., 1995). Dans notre étude, l'absence de différence documentée entre ces deux groupes à un âge adulte pourrait être explicable par ce phénomène tandis que des différences pourraient être présentes à un plus jeune âge. Si tel était le cas, cela permettrait d'appuyer l'existence de deux trajectoires développementales, y compris sur le plan du sommeil, mais qui tendent à converger avec le temps comme le proposait Szatmari et al. (2000). Cela reste à vérifier.

8.8 Le traitement des difficultés de sommeil chez les TSA

Oyane et Bjorvatn (2005) soulevaient récemment une importante question en remettant en doute la pertinence que les individus TSA d'âge adulte soient traités pour leurs problèmes de sommeil lorsqu'il n'y a pas de plainte significative et/ou de conséquences diurnes associées. D'après Stepanski et al. (1989), les personnes qui souffrent d'insomnie ont essentiellement besoin d'un traitement à cause de la détresse ou d'un sentiment qu'un problème existe plutôt qu'en raison de la quantité de sommeil proprement dite. Or, dans notre étude, nous montrons que les difficultés d'initiation et de maintien du sommeil ne sont pas associées à une plainte clinique significative chez les individus TSA. De plus, les participants ont une durée de sommeil qui ne diffère pas significativement de celle des contrôles et ne font pas plus de siestes diurnes qu'eux. Ces résultats laissent penser que les individus TSA obtiennent une quantité suffisante de sommeil malgré sa mauvaise qualité. Or, on sait que la qualité du sommeil est plus importante que sa quantité dans le maintien du fonctionnement diurne (Bonnet et al., 1986a; 1986b; Pilcher et Hutcuff, 1996). De plus, la présente étude rapporte certaines associations entre le mauvais sommeil et les performances mnésiques et attentionnelles durant le jour, dont la nature et le lien causal restent cependant à clarifier.

À ce stade-ci, il demeure difficile de statuer quant à la pertinence de vouloir améliorer le sommeil chez ces adultes TSA. Cependant, nous pouvons à tout le moins proposer que lorsqu'un trouble psychiatrique est conjugué au TSA, il serait plus pertinent de centrer prioritairement l'attention sur la comorbidité psychiatrique compte tenu de la littérature décrite plus haut et qui tendait à montrer que les troubles psychologiques aggravent les perturbations du sommeil dans l'autisme (Tani et al., 2003).

Le traitement des troubles du sommeil dans les TSA prend peut-être plus d'importance chez les enfants atteints et un certain nombre d'études en montrent l'efficacité (Schreck et al., 2001; Weiskop et al., 2005). Par exemple, Weiskop et al.

(2005) montrent qu'un programme comportemental incluant des rituels de coucher, des techniques de renforcement et d'extinction contribuent à réduire la résistance au coucher, les éveils nocturnes et le sommeil partagé chez 6 enfants TSA. Cette amélioration est toutefois inférée à partir de l'évaluation post-traitement effectuée par les parents, à l'aide d'agenda de sommeil. Le recours à une technique plus objective serait indiqué afin de valider ces résultats encourageants. Quoiqu'il en soit, une des raisons qui laissent à penser que des interventions pourraient être pertinentes dans le jeune âge tient au fait que de ne pas traiter l'insomnie durant l'enfance augmente le risque de persistance et de récurrence du trouble à l'âge adulte (Jindal et al. 2004). De plus, il est reconnu que la plupart des traitements agissent principalement sur la continuité, l'efficacité et la durée du sommeil, paramètres perturbés dans plusieurs groupes d'enfants TSA évalués, d'après les publications antérieures. Ces interventions peuvent également influencer le sentiment de contrôle chez les parents d'enfants au prise avec de tels problèmes. Ce dernier effet est souhaitable considérant le fait que les troubles du sommeil chez les enfants TSA affectent également le bien-être des autres membres de la famille (Cutton et Richdale, 2005).

À l'heure actuelle, il n'existe pas de lignes directrices précises quant au traitement à privilégier. Celui-ci doit être individualisé et basé sur la nature et la sévérité des symptômes propres à chaque enfant TSA. Cependant, d'autres études évaluant l'effet bénéfique d'interventions comportementales et/ou pharmacologiques spécifiques sur le sommeil et les comportements diurnes sont nécessaires chez ces individus.

8.9 Pistes d'exploration futures : perspective développementale

D'un point de vue plus global et afin de traiter adéquatement les personnes souffrant d'un TSA, d'autres recherches permettant de mieux caractériser et préciser le profil nocturne des enfants TSA mériteraient d'être effectuées. Pour ce faire, l'évaluation de groupes homogènes d'enfants TSA divisés par intervalles d'âge ciblés et permettant un

contrôle optimal des facteurs d'hétérogénéité intellectuel et médicaux sont nécessaires.

Les problèmes de sommeil pourraient être plus sévères chez les enfants TSA que chez les adultes atteints de cette pathologie. Dans le même sens, certains signes autistiques sont sévères au cours de l'enfance et tendent à s'atténuer avec l'âge comme rapporté en introduction. Des études cherchant à vérifier si le sommeil évolue en suivant le même patron développemental pourraient être pertinentes. En effet, même si nos résultats n'appuient pas l'hypothèse d'un simple retard de maturation des paramètres de sommeil, cela n'empêche pas que la courbe développementale de ces paramètres puisse être qualitativement différente chez ces individus. En effet, certaines des caractéristiques nocturnes retrouvées dans les TSA pourraient être partiellement compatibles avec l'hypothèse inverse d'un vieillissement prématuré, déjà défendue par Godbout et al. (1998). Dans notre échantillon par exemple, les individus TSA présentent, tout comme les aînés, un coucher et un lever en avance de phase, un sommeil plus léger (baisse de SLP et hausse de stade 1) et fragmenté ainsi qu'une réduction des fuseaux de sommeil (Bliwise, 1997, Prinz, 1995). En revanche, contrairement aux aînés, les individus TSA présentent une durée de sommeil nocturne ainsi qu'une distribution et un taux de SP normaux. De même, ils n'ont pas nécessairement une plainte liée au sommeil, fréquente chez les aînés. La question reste donc ouverte et demande des protocoles de recherche qui lui soient spécifiquement dédiés.

8.10 Conclusion

Les adultes TSA de QI normal et sans comorbidité présentent un mauvais sommeil mais ne s'en plaignent pas. Ils présentent également des désordres de synchronisation de l'EEG ainsi qu'une faible densité de mouvements oculaires rapides au cours du sommeil paradoxal. Ces résultats nous apparaissent plus fidèles par rapport aux études passées puisqu'un soin particulier a été apporté afin d'assurer l'homogénéité des

groupes en regard de l'âge et des conditions pouvant être associées. Les symptômes nocturnes décrits ne sont pas explicables par l'association de trouble psychiatrique (dépression, anxiété) puisqu'ils sont présents chez des individus ne présentant pas ces troubles concomitants. Ils pourraient par contre être associés à un trouble circadien alors que les apnées, les MPJS, les parasomnies et autres troubles semblent survenir trop rarement pour expliquer le mauvais sommeil.

La question de la relation entre les symptômes nocturnes et diurnes apporte certains éléments de réponse bien qu'il demeure plusieurs points à élucider. On observe en particulier que les symptômes centraux à l'autisme sont reliés à certains des paramètres nocturnes comme cela avait été démontré dans les études passées. On observe peu de relations entre les paramètres du sommeil et les symptômes psychologiques subcliniques mesurés, mais celles-ci sont accrues chez les participants Asperger par rapport à ceux avec autisme de haut niveau. Enfin, en ce qui concerne la teneur des liens entre les perturbations du sommeil et la performance cognitive, cette étude est la première à démontrer une relation significative entre certains paramètres du sommeil et de la cognition, en particulier ceux de mémoire procédurale chez les individus TSA. Le lien de causalité entre ces paramètres reste à vérifier.

Bibliographie

- Achenbach, TM. Manual for the Youth Self Report and 1991 Profile. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry; 1991.
- Adrien, J. (1998). Neurobiologie du cycle veille-sommeil, dans M. Billiard (ed.), Le sommeil normal et pathologique, 2^e édition, Paris, Masson, p.27-38.
- American Academy of sleep medicine (2001). Hypopnea in Sleep-Disordered Breathing in Adults, Sleep, 24, 469-470.
- American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th Edition). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4e éd., DSM-IV-TR. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP. (2003). The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. Sleep, 26, 342-392.
- Anderson, G.M., Horne, W.C., Chatterjee, D. & Cohen, D.J. (1990). The hyperserotonemia of autism, Ann NY Acad Sci, 600, 331-340.
- Anderson GM., Hoshiono Y. (1997). Neurochemical studies of autism, In D.J. Cohen & F.R. Volkmar (Eds), Handbook of autism and pervasive developmental disorders, New York, Wiley, pp. 325-343.

- Arendt J. (1998). Biological rhythms: the science of chronobiology. J R Coll Physicians Lond, 32, 27-35.
- Armitage R. (1995). The distribution of EEG frequencies in REM and NREM sleep stages in healthy young adults, Sleep, 18, 334-341.
- Aserinsky E. (1971). Rapid eye movement density and pattern in the sleep of normal young adults. Psychophysiology, 8, 361-375.
- Asperger, H. (1944). Die 'Autistischen Psychopathen' im Kindesalter, Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 117, 76-136.
- Baddeley, A. D. (1986). Working memory. Oxford: Clarendon Press.
- Baker FC, Maloney S, Driver HS. (1999). A comparison of subjective estimates of sleep with objective polysomnographic data in healthy men and women. J Psychosom Res, 47, 335-341.
- Barrett TR & Ekstrand BR (1972). Effect of sleep on memory. III. Controlling for time of day effects. J Exp Psychol, 96, 321-327.
- Beck AT, Steer RA , Brown GK. Inventaire de Dépression de Beck. Manuel., 2^e ed. The Psychological Corporation, Harcourt Brace, Company, Toronto, Canada; 1998.
- Belleville S, Ménard É, Mottron L, Ménard MC. Working memory in autism. Dans: Packiam Allowa T, Gathercole S. (Eds). Working memory and Neurodevelopmental Condition, Psychology Press, sous presse.

- Belmonte MK, Yurgelun-Todd DA. (2003). Functional anatomy of impaired selective attention and compensatory processing in autism. Brain Res Cogn Brain Res, 17, 651-664.
- Benca, R.M. et al. (1992). Sleep and psychiatric disorders: A meta-analysis. Arch Gen Psychiat, 49, 651-668.
- Ben Shalom D. (2003). Memory in autism: review and synthesis. Cortex, 39, 1129-1138.
- Bergeron J, Landry M , Bélanger D. The Development and Validation of a French Form of the State-Trait Anxiety Inventory. Dans: Spielberger CD , Diaz-Guerrero R. (Eds). Cross-cultural anxiety. Washington DC: Hemisphere Publishing Corporation; 1976. p. 41-50.
- Berthier, M.L., Santamaria, J., Encabo, H., & Tolosa, E. (1992). Recurrent Hypersomnia in Two Adolescent Males with Asperger's Syndrome, A Am Acad Child Adolesc Psychiat, 31, 735-738.
- Bliwise DL. (1997). Sleep disorders in the elderly: a primary care perspective. J Med Assoc Ga, 86, 115-118.
- Bonnet, MH. (1986a). Performance and sleepiness as a function of frequency and placement of sleep disruption. Psychophysiology, 23, 263-271.
- Bonnet, MH. (1986b). Performance and sleepiness following moderate sleep disruption and slow wave sleep deprivation. Physiol Behav, 37, 915-918.
- Borbely AA. (1998). Processes underlying sleep regulation. Horm Res, 49, 114-117.

- Brambilla P., Hardan A., Ucelli di Nemi S., Perez J., Soares JC., Barale F. (2003). Brain anatomy and development in autism: review of structural MRI studies, Brain Res Bull, 61, 557-569.
- Brylewski J, Wiggs L. (1999). Sleep problems and daytime challenging behaviour in a community-based sample of adults with intellectual disability. J Intellect Disabil Res, 43, 504-512.
- Burack, J. A. (1994). Selective attention deficits in persons with autism: Preliminary evidence of an inefficient attentional lens. J Abnorm Psychol, 103, 535-543.
- Burack, J. A. (1997). The study of atypical and typical populations in developmental psychopathology: The quest for a common science. In S. S. Luthar, J. A. Burack, D. Cicchetti, J. R. Weisz (Eds), Developmental psychopathology: Perspectives on adjustment, risk, and disorder (pp. 139-165). New York: Cambridge University Press.
- Capps, L., Sigman, M., & Yirmiya, N. (1995). Self-competence and emotional understanding in high-functioning children with autism. Dev Psychopathol, 7, 137-150.
- Carper RA., Moses P., Tigue ZD., & Courchesne E. (2002). Cerebral lobes in autism: Early hyperplasia and abnormal age effects. Neuroimaging, 16, 1038-1051.
- Carrier J, Land S, Buysse DJ, Kupfer DJ, & Monk TH (2001). The effect of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). Psychophysiology, 38, 232-242.
- Carskadon, M.A. & Dement, W.C. (2000). Normal human sleep: an overview, In Principles and practice of sleep medicine, 3e edition, M.H. Kryger, T. Roth & W.C. Dement, (Eds), W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 15-25.

- Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. (1986). Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. Sleep, 9, 519-524.
- Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE., Roy E. (2002a). Asperger's Syndrome and Cortical Neuropathology, J Child Neurol, 17, 142-145.
- Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE., Roy E. (2002b). Minicolumnar pathology in autism. Neurology, 58, 428-432.
- Chervin RD, Dillon JE, Bassetti C, Ganoczy DA, Pituch KJ. (1997). Symptoms of sleep disorders, inattention, and hyperactivity in children. Sleep, 20, 1185-1192.
- Chevrette T, Rolland M, Masse A, Binet S, Meloche S, Daignault D et al. (2003). Sleep-wake cycle disorders in autism with mental retardation: effects of melatonin, Sleep, 26.
- Chugani DC. (2002). Role of altered brain serotonin mechanisms in autism. Mol Psychiat, 7, S16-7.
- Chugani, D.C., Muzik, O., Rothermel, R. et al. (1997). Altered serotonin synthesis in the dentatothalamocortical pathway in autistic boys, Ann Neurol, 14, 666-669.
- Chugani, D.C., Muzik, O., Behen, M., Rothermel, R., Janisse, J.J., Lee, J., & Chugani, H.T. (1999). Developmental Changes in Brain Serotonin Synthesis Capacity in Autistic and Nonautistic Children, Ann Neurol, 45, 287-295.
- Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. (1980). Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. Ann Neurol, 8, 416-421.

- Conway J & Smith C. (1994). REM sleep and learning in humans: A sensitivity to specific types of learning tasks, J Sleep Res, 3, 48.
- Cook EH, Leventhal BL. (1996). The serotonin system in autism. Curr Opin Pediatr, 8, 348-354.
- Cook EH Jr, Courchesne RY, Cox NJ, Lord C, Gonen D, Guter SJ, Lincoln A, Nix K, Haas R, Leventhal BL, Courchesne E. (1998). Linkage-disequilibrium mapping of autistic disorder, with 15q11-13 markers. Am J Hum Genet, 62, 1077-1083.
- Cornish, K.M., & McManus, I.C. (1996). Hand preference and hand skill in children with autism, J Autism Dev Disord, 26, 597-610.
- Cote KA, De Lugt DR, Campbell KB. (2002). Changes in the scalp topography of event-related potentials and behavioral responses during the sleep onset period. Psychophysiology, 39, 29-37.
- Cote KA, De Lugt DR, Langley SD, Campbell KB. (1999). Scalp topography of the auditory evoked K-complex in stage 2 and slow wave sleep. J Sleep Res, 8, 263-272.
- Cote KA, Etienne L, Campbell KB. (2001). Neurophysiological evidence for the detection of external stimuli during sleep. Sleep, 24, 791-803.
- Cotton S, Richdale A. (2005). Brief report: Parental descriptions of sleep problems in children with autism, Down syndrome, and Prader-Willi syndrome, Res Dev Disabil, sous presse.
- Courchesne E. (2004). Brain development in autism: early overgrowth followed by premature arrest of growth. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 10, 106-111.

- Curin, J.M., Terzic, J., Petkovic, Z.B., Zekan, L., Terzic, I.M. & Susnjara, I.M. (2003). Lower Cortisol and Higher ACTH Levels in Individuals with Autism, A Autism Dev Disord, 33, 443-448.
- Crawford HJ, Clarke SW, & Kitner-Triolo M. (1996). Self-generated happy and sad emotions in low and highly hypnotizable persons during waking and hypnosis: laterality and regional EEG activity differences. Int J Psychophysiol, 24, 239-266.
- Dahl RE. (1996). The impact of inadequate sleep on children's daytime cognitive function. Semin Pediatr Neurol, 3, 44-50.
- Dahl RE. (1998). The development and disorders of sleep. Adv Pediatr, 45, 73-90.
- Damasio, A.R. & Maurer, R.G. (1978). A neurological model for childhood autism, Arch Neurol, 35, 777-786.
- Daoust AM., Limoges, E., Bolduc C., Mottron L., Godbout R. (2004). EEG spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high-functioning autistic spectrum disorders, Clin Neurophysiol, 115, 1368-1373.
- Deaton M, Tobias JS, Wilkinson RT. (1971). The effect of sleep deprivation on signal detection parameters. Q J Exp Psychol, 23, 449-452.
- De Gennaro L, Ferrara M. (2003). Sleep spindles: an overview. Sleep Med Rev, 7, 423-440.
- Didden R. & Sigafoos J. (2001). A review of the nature and treatment of sleep disorders in individuals with developmental disabilities, Res Dev Disabil, 22, 255-272.

- Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, Aptowicz C, Pack AI. (1997). Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. Sleep, 20, 267-277.
- Diomedì, M., Curatolo, P., Scalise, A., Placidi, F., Caretto, F., & Gigli, G.L. (1999). Sleep abnormalities in mentally retarded autistic subjects: Down's syndrome with mental retardation and normal subjects, Brain and Development, 21, 548-553.
- Drummond SP, Brown GG, Stricker JL, Buxton RB, Wong EC, Gillin JC. (1999). Sleep deprivation-induced reduction in cortical functional response to serial subtraction. Neuroreport, 10, 3745-3748.
- Edinger JD, Bonnet MH, Bootzin RR, Doghramji K, Dorsey CM., Espie CA, Jamieson AO., McCall WV, Morin CM, & Stepanski EJ. (2004). Derivation of Research Diagnostic Criteria for Insomnia: Report of an American Academy of Sleep Medicine Work Group, Sleep, 27, 1567-1596.
- Eisenmajer R, Prior M, Leekam S, Wing L, Gould J, Welham M, Ong B. (1996). Comparison of clinical symptoms in autism and Asperger's disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiat, 35, 1523-1531.
- Elia, M., Ferri, R., Musumeci, S.A., Del Gracco, S., Bottitta, M., Scuderi, C., Miano, G., Panerai, S., Bertrand, T., Grubar, J-C. (2000). Sleep in subjects with autistic disorder: a neurophysiological and psychological study, Brain and Development, 22, 88-92.
- Elia, M., Ferri, R., Musumeci, S.A., & Bergonzi, P. (1991). Rapid Eye Movement Modulation during Night Sleep in Autistic Subjects, Brain Dysfunction, 4, 348-354.

- Espie CA. (2002). Insomnia: Conceptual Issues in the Development, Persistence, and Treatment of Sleep Disorders in Adults, Annu Rev Psychol, 53, 215-243.
- Fogel SM, Jacob J, & Smith CT. (2002). The role of sleep spindles in simple motor procedural learning, Sleep, 25, A279-A280.
- Fombonne, É. (2003). Epidemiological Surveys of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders: An Update, A Autism Dev Disord, 33, 365-382.
- Fombonne, É. & De Giacomo, A. (2000). La reconnaissance des signes d'autisme par les parents, Devenir, 12, 49-64.
- Forest G, Godbout R. (2005). Sleep deprivation: Attention and memory changes. Dans: Kushida CA., ed. Sleep Deprivation: Basic Science, Physiology, and Behavior. New York: Marcel Dekker, pp. 199-222.
- Fowler MJ, Sullivan MJ, Ekstrand BR. (1973). Sleep and memory. Science, 179, 302-304.
- Friedman SD., Shaw DW., Artru AA., Richards TL., Gardner J., Dawson G., Posse S., Dager SR. (2003). Regional brain chemical alterations in young children with autism spectrum disorder, Neurology, 60, 100-107.
- Furusho, J., Matsuzaki, K., Ichihashi, I., Satoh, H., Yamaguchi, K., & Kumagai, K. (2001). Alleviation of sleep disturbance and repetitive behavior by a selective serotonin re-uptake inhibitor in a boy with Asperger's syndrome, Brain and Development, 23, 135-137.
- Gabrieli, J.D.E. (1998). Cognitive neuroscience of human memory. Ann Rev Psychol, 49, 87-115.

- Gail Williams P., Sears LL. & Allard A. (2004) Sleep problems in children with autism, J Sleep Res, 13, 265-268.
- Garlang E.J. (2001). Sleep disturbances in anxious children, in G. Stores & L. Wiggs (Eds), Sleep Disturbance in Children and Adolescents with Disorders of Development: its significance and Management, Mac Keith Press, London, pp. 1123-1139.
- Geurts, H. M., Verté, S., Oosterlaan, J., Roeyers, H., & Sergeant, J. A. (2004). How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorder and autism? J Child Psychol Psychiat, 45, 836-854.
- Ghaziuddin M, Greden J. (1998). Depression in children with autism/pervasive developmental disorders: a case-control family history study. J Autism Dev Disord, 28, 111-115.
- Gillberg, C. (1989). Early symptoms in autism. In: Gillberg C, (Ed.). Diagnosis and Treatment of Autism. New York: Plenum Press, pp. 23-32.
- Gillberg, C. (1993). Not less likely than before that mean CSF HVA may be high in autism. Biol Psychiat, 34, 746-747.
- Gillberg, C. & Billstedt, E. (2000). Autism and Asperger syndrome: coexistence with other clinical disorders, Acta Psychiat Scand, 102, 321-330.
- Gillott, A., Furniss, F. & Walter, A. (2001). Anxiety in high-functioning children with autism, Autism, 5, 277-286.

- Giuditta A, Ambrosini MV, Montagnese P, Mandile P, Cotugno M, Grassi Zucconi G, Vescia S. (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. Behav Brain Res, 69, 157-166.
- Godbout R. Le sommeil normal et pathologique: neuropsychologie et neuropsychiatrie. In Botez-Marquard T, Boller F, eds. Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement. Paris: Masson. Sous presse 2005.
- Godbout, R., Bergeron, C., Limoges, E., Stip, E., & Mottron, L. (2000). A Laboratory study of sleep in Asperger's syndrome, NeuroReport, 11, 127-130.
- Godbout, R., Bergeron, C., Stip, E., & Mottron, L. (1998). A Laboratory Study of Sleep and Dreaming in a Case of Asperger's Syndrome, Dreaming, 8, 75-88.
- Godbout R, Montplaisir J. (1986). All day performance variations in normal and narcoleptic subjects. Sleep, 9, 200-204.
- Goldstein G, Johnson CR, Minshew NJ. (2001) Attentional processes in autism. J Autism Dev Disord, 31, 433-440
- Goodwin, M.S., Cowen, M.A. & Goodwin, T.C. (1971). Malabsorption and cerebral dysfunction: a multivariate and comparative study of autistic children, A Autism Child Schizophrenia, 1, 48-62.
- Gregory AM, O'Connor TG. (2002). Sleep problems in childhood: a longitudinal study of developmental change and association with behavioral problems. J Am Acad Child Adolesc Psychiat, 41, 964-971.
- Happe S, Anderer P, Gruber G, Klosch G, Saletu B, Zeitlhofer J. (2002). Scalp topography of the spontaneous K-complex and of delta-waves in human sleep. Brain Topogr, 15, 43-49.

- Harvey, M.T. & Kennedy, C.H. (2002). Polysomnographic phenotypes in developmental disabilities, Int A Dev Neurosci, 20, 443-448.
- Hauri PJ. (1997). Cognitive deficits in insomnia patients. Acta Neurol Belg, 97, 113-117.
- Hauser WA. (1978). Epidemiology of epilepsy. Adv Neurol, 19, 313-339.
- Hayashi, E. (2000). Effect of melatonin on sleep-wake rhythm: The sleep diary of an autistic male, Psychiat Clin Neuros, 54, 383-384.
- Hayashi, E. (2001). Seasonal changes in sleep and behavioral problems in a pubescent case with autism, Psychiat Clin Neuros, 55, 223-224.
- Hering, E., Epstein, R., Elroy, S., Iancu, D.R., & Zelnik, N. (1999). Sleep Patterns in Autistic Children, A Autism Dev Disord, 29, 143-147.
- Herman, B.H., Arthur-Smith, A., Hammock, M.K. & Josephs, S. (1988). Ontogeny of beta-endorphin and cortisol in plasma of children and adolescents, A Clin Endocrinol Metabolism, 67, 186-189.
- Hill E, Berthoz S, Frith U. (2004). Brief report: cognitive processing of own emotions in individuals with autistic spectrum disorder and in their relatives. J Autism Dev Disord, 34, 229-235.
- Hill, S.D., Wagner, E.A., Shedlarski, J.G. Jr, & Sears, S.P. (1977). Diurnal cortisol and temperature variation of normal and autistic children. Dev Psychobiol, 10, 579-583.

- Hong CC, Potkin SG, Antrobus JS, Dow BM, Callaghan GM, Gillin JC. (1997). REM sleep eye movement counts correlate with visual imagery in dreaming: a pilot study. Psychophysiology, 34, 377-381.
- Horne JA. (1993). Human sleep, sleep loss and behaviour. Implications for the prefrontal cortex and psychiatric disorder. Br J Psychiat, 162, 413-419.
- Horne J.A. & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms, Int J Chronobiol, 4, 97-110.
- Hoshino, Y., Watanabe, H., Yashima, Y., Kaneko, M., & Kumashiro, H. (1984). An Investigation on Sleep Disturbance of Autistic Children, Folia Psychiatrica Neurologica, 38, 45-51.
- Honomichl , R.D., Goodlin-Jones, B.L., Burnham, M., Gaylor, E., & Anders, T.F. (2002). Sleep Patterns of Children with Pervasive Developmental Disorders, A Autism Dev Disord, 32, 553-561.
- Houdouin F, Cespuglio R, Gharib A, Sarda N, Jouvet M (1991) Detection of the release of 5-hydroxyindole compounds in the hypothalamus and the raphe dorsalis throughout the sleep-waking cycle and during stressful situations in the rat: A polygraphic and voltammetric approach. Exp Brain Res, 85, 153-162.
- Howlin, P. (2003). Outcome in high-functioning adults with autism with and without early language delays: implications for the differentiation between autism and Asperger syndrome. J Autism Dev Disord, 33, 3-13
- Hughes C, Plumet MH, Leboyer M. (1999). Towards a cognitive phenotype for autism: increased prevalence of executive dysfunction and superior spatial

span amongst siblings of children with autism. J Child Psychol Psychiat, 40, 705-718.

Ioannides AA, Corsi-Cabrera M, Fenwick PBC, del Rio Portilla Y, Laskaris NA, Khurshudyan A, et al. (2004). MEG tomography of human cortex and brainstem activity in waking and REM sleep saccades. Cerebral Cortex, 14, 56-72.

Jakala P, Sirvio J, Koivisto E, Bjorklund M, Kaukua J, Riekkinen P Jr. (1995). Modulation of rat neocortical high-voltage spindle activity by 5-HT₁/5-HT₂ receptor subtype specific drugs. Eur J Pharmacol, 282, 39-55.

Jan, J.E., Espezel, H.& Appleton, R.E. (1994). The treatment of sleep disorders with melatonin. Dev Med Child Neurol, 36, 97-107.

Jankel, W.R., Niedermeyer, E. (1985). Sleep spindles. A Clin Neurophysiol, 2, 1-35.

Jansen LMC, Gispén-de Wied CC, van der Gaag RJ, & van Engeland H. (2003). Differentiation between autism and multiple complex developmental disorder in response to psychosocial stress, Neuropsychopharmacol, 28, 582-590.

Jasper, H.H. (1958). The ten-twenty system of the International Federation, Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 10, 371-375.

Johnson, C.R. (1996). Sleep problems in children with mental retardation and autism, Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 5, 673-683.

Jones, BE. (2000). Basic Mechanisms of sleep-wake states, dans MH. Kryger, T. Roth et WC. Dement (Eds), Principles and Practice of Sleep Medicine, 3^e éd., Philadelphia, Saunders, pp.134-154.

- Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. Brain, 127, 1811-1821.
- Kanner L. (1943). Autistic disturbances of affective contact, Nervous Child, 2, 217-250.
- Kerkhof, G. (1985). Individual differences in circadian rhythms, In S. Folkard & T.H. Monk (Eds), Hours of Work: temporal factors in work-scheduling, John Wiley and Sons Ltd, Chichester, pp. 29-35.
- Kim, J.A., Szatmari, P., Bryson, S.E., Streiner, D.L. & Wilson, F.J. (2000). The prevalence of anxiety and mood problems among children with autism and Asperger syndrome, Autism, 4, 117-132.
- Klimesh W, Schimke H, Ladurner G, & Pfurtscheller G. (1990). Alpha frequency and memory performance. J Psychophysiol, 4, 381-390.
- Konstantareas, M.M. & Homatidis, S. (1989). Assessing child symptoms severity and stress in parents of autistic children. A Child Psychol Psychiat, 30, 459-470.
- Kulman G, Lissoni P, Rovelli F, Roselli MG, Brivio F & Sequeri P. (2000). Evidence of pineal endocrine hypofunction in autistic children, Neuroendocrinol Lett, 21, 31-34.
- Kushida CA, Chang A, Gadkary C, Guilleminault C, Carrillo O, Dement WC. (2001). Comparison of actigraphic, polysomnographic, and subjective assessment of sleep parameters in sleep-disordered patients. Sleep Med, 2, 389-396.
- Lapierre O., Montplaisir J. (1999). Troubles du sommeil et de la vigilance, In Lalonde P., Aubut J., & Grunberg F. (Eds). Psychiatrie Clinique: Une

approche bio-psycho-sociale Tome 1, Introduction et syndromes cliniques, Gaëtan Morin, Montréal, pp. 538-576.

Laszlo A, Horvath E, Eck E, Fekete M. (1994). Serum serotonin, lactate and pyruvate levels in infantile autistic children. Clin Chim Acta, 229, 205-207.

Lee KH, McCormick DA. (1996). Abolition of spindle oscillations by serotonin and norepinephrine in the ferret lateral geniculate and perigeniculate nuclei in vitro. Neuron, 17, 309-321.

Léveillé C, Bolduc C, Limoges E, Chevrier E, Mottron L, Godbout R. (2005). Pre-sleep EEG in high-functioning autistic spectrum disorders. Sleep, 28.

Lewin I, Glaubman H. (1975). The effect of REM deprivation: is it detrimental, beneficial, or neutral? Psychophysiology, 12, 349-353.

Limoges E, Bolduc, C., Mottron L, & Godbout R. (2004). Sleep in adults with high-functioning autism or Asperger syndrome. Sleep, 27.

Limoges E, Poulin J, Mottron L, & Godbout R. (2001). EEG spectral analysis before and after sleep in high functioning autism spectrum disorders, Vigilance, 11: http://www.css.to/services/jsr_news/index.htm.

Littner M, Kushida CA, McDowell AW, Bailey D, Berry RB, Davila DG, et al. (2002). Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002, Sleep, 26, 337-341.

Lord, C., Rutter, M., Goode, S., Heemsbergen, J., Jordan, H., Mawhood, L., & Schopler, E. (1989). Autism Diagnostic Observation Schedule: A standardized observation of communicative and social behavior. A Autism Dev Disord, 19, 185-212.

- Lord, C., Rutter, M., Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *A Autism Dev Disord*, 24, 659-685.
- Lovatt DJ, Warr PB. (1968). Recall after sleep. *Am J Psychol*, 81, 253-257.
- Luna, B., Minshew, N. J., Garver, K. E., Lazar, N. A., Thulborn, K. R., Eddy, W. F., & Sweeney, J. A. (2002). Neocortical system abnormalities in autism: an fMRI study of spatial working memory. *Neurology*, 59, 834-840.
- Macintosh KE , Dissanayake C. Annotation: The similarities and differences between autistic disorder and Asperger's disorder: a review of the empirical evidence. *J Child Psychol Psychiat*, 45, 421-434.
- Maher, K.R., Harper, J.F., Macleay, A.& King, M.G. (1975). Peculiarities in the endocrine response to insulin stress in early infantile autism, *J Nerv Ment Dis*, 161, 180-184.
- Maquet P., Smith, C., & Stickgold, R. (Eds). (2003). *Sleep and brain plasticity*. Oxford: Oxford University Press.
- Martin SE, Engleman HM, Deary IJ, Douglas NJ. (1996). The effect of sleep fragmentation on daytime function. *Am J Respir Crit Care Med*,153, 1328-1332.
- McCormick L, Nielsen T, Nicolas A, Ptito M, Montplaisir J. (1997). Topographical distribution of spindles and K-complexes in normal subjects. *Sleep*, 20, 939-941.

- Ménard, E., Belleville, S., & Mottron, L. (in preparation-a). Characterization of the working memory processes in persons with high-functioning autism and Asperger syndrome.
- Mendelson WB, Garnett D, Gillin JC, Weingartner H. (1984). The experience of insomnia and daytime and nighttime functioning. Psychiat Res, 12, 235-250.
- Merica H, & Blois R. (1997). Relationship between the time courses of power in the frequency bands of human sleep EEG. Clin Neurophysiol, 27, 116-128.
- Merica H, Blois R, Gaillard JM. (1998). Spectral characteristics of sleep EEG in chronic insomnia. Eur J Neurosci, 10, 1826-1834.
- Merica H, & Gaillard JM. (1992). The EEG of the sleep onset period in insomnia: a discriminant analysis. Physiol. Behav, 52, 199-204.
- Miles JH, Takahashi TN, Bagby S, Sahota PK, Vaslow DF, Wang CH, Hillman RE, Farmer JE. (2005). Essential versus complex autism: Definition of fundamental prognostic subtypes. Am J Med Genet A, 135, 171-180.
- Mindell, J.A. (1993). Sleep disorders in children. Health Psychology, 12, 151-162.
- Minderaa RB, Anderson GM, Volkmar FR, Akkerhuis GW, Cohen DJ. (1989) Neurochemical study of dopamine functioning in autistic and normal subjects. J Am Acad Child Adolesc Psychiat, 28, 190-194.
- Minshew, N. J., Goldstein, G., & Siegel, D. J. (1997). Neuropsychologic functioning in autism: profile of a complex information processing disorder. J Int Neuropsych Soc, 3, 303-316.

- Minshew NJ, Luna B, Sweeney JA. (1999). Oculomotor evidence for neocortical systems but not cerebellar dysfunction in autism. Neurology, 52, 917-922.
- Mendelson WB. (1996). Are periodic leg movements associated with clinical sleep disturbance? Sleep, 19, 219-223.
- Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, Gosselin A. (2000). Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. Sleep Med, 1, 163-167.
- Mostofsky SH, Goldberg MC, Landa RJ, Denckla MB. (2000). Evidence for a deficit in procedural learning in children and adolescents with autism: implications for cerebellar contribution. J Int Neuropsychol Soc, 6, 752-759.
- Mottron, L. (2004) Questioning the link between “genetic” autism and epilepsy, 28th International Congress of Psychology, 8-13 August, Beijing, (China).
- Mottron L & Fecteau, S . (2001). Les transformations développementales dans les troubles envahissants du développement sans déficience, PRISME, 34, 140-151.
- Mottron, L., Morasse, K., & Belleville, S. (2001). A study of memory functioning in individuals with autism. J Child Psychol Psychiat, 42, 253-260.
- Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. (2004). The genetics of autism. Pediatrics, 113, e472-486.
- Müller RA., Kleinhans N., Kemmotsu N., Pierce K., Courchesne E. (2003). Abnormal Variability and Distribution of Functional Maps in Autism: An fMRI Study of Visuomotor Learning, Am A Psychiat, 160, 1847-1862.

- Narayan M, Srinath S, Anderson GM, Meundi DB. (1993). Cerebrospinal fluid levels of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in autism. Biol Psychiat, 33, 630-635.
- Nicolson R, Szatmari P. (2003). Genetic and neurodevelopmental influences in autistic disorder. Can J Psychiat, 48, 526-537.
- Nir, I., Meir, D., Zilber, N., Knobler, H., Hadjez, J., & Lerner, Y. (1995). Brief Report: Circadian Melatonin, Thyroid-Stimulating Hormone, Prolactin, and Cortisol Levels in Serum Young Adults with Autism, A Autism Dev Disord, 25, 641-655.
- Ogilvie RD. (2001). The process of falling asleep. Sleep Med Rev, 5, 247-270.
- Ogilvie RD, Simons IA, Kuderian RH, MacDonald T, & Rustenburg J. (1991). Behavioral, event-related potential, and EEG/FFT changes at sleep onset. Psychophysiology, 28, 54-64.
- Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. Sleep, 27, 1255-1273.
- Okawa M, Takahashi K, Sasaki H. (1986). Disturbance of circadian rhythms in severely brain-damaged patients correlated with CT findings. J Neurol, 233, 274-282.
- Ornitz EM, Ritvo ER, Brown MB, La Franchi S, Parmelee T, Walter RD. (1969). The EEG and rapid eye movements during REM sleep in normal and autistic children. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 26, 167-175.

- Ornitz, E.M., Ritvo, E.R., & Walter, R.D. (1965). Dreaming Sleep in Autistic and Schizophrenic Children, Am A Psychiat, 122, 419-424.
- Ornitz E.M. (1972). Development of sleep patterns in autistic children. In: Clement C., Purpura DP., Mayer FE. (Eds). Sleep and the Maturing Nervous System. New York: Academic Press, pp. 321-363.
- Oyane, N.M.F. & Bjorvatn, B. (2005). Sleep disturbances in adolescents and young adults with autism or Asperger Syndrome, Autism, 9, 83-94.
- Ozonoff S, Strayer DL. (2001). Further evidence of intact working memory in autism. J Autism Dev Disord, 31, 257-263.
- Paavonen EJ, Nieminen-von Wendt T., Vanhala R., Aronen ET., von Wendt L. (2003). Effectiveness of melatonin in the treatment of sleep disturbances in children with Asperger disorder, J Child Adolesc Psychopharmacol, 13, 83-95.
- Pascualvaca DM, Fantie BD, Papageorgiou M, Mirsky AF. (1998). Attentional capacities in children with autism: is there a general deficit in shifting focus? J Autism Dev Disord, 28, 467-478.
- Patzold, L.M., Richdale, A.L. & Tonge, B.J. (1998). An investigation into sleep characteristics of children with autism and Asperger's Disorder, A Paediatr Child Health, 34, 528-533.
- Pavlova M, Berg O, Gleason R, Walker F, Roberts S, Regestein Q. (2001). Self-reported hyperarousal traits among insomnia patients. J Psychosom Res, 51, 435-441.

- Piazza CC, Fisher WW, Kahng SW. (1996). Sleep patterns in children and young adults with mental retardation and severe behavior disorders. Dev Med Child Neurol, 38, 335-344.
- Pilcher JJ, Ginter DR, Sadowsky B. (1997). Sleep quality versus sleep quantity: relationships between sleep and measures of health, well-being and sleepiness in college students. J Psychosom Res, 42, 583-596.
- Pilcher JJ, Huffcutt AI. (1996). Effects of sleep deprivation on performance: a meta-analysis. Sleep, 19, 318-326.
- Piven J., Arndt S., Bailey J., Havercamp S., Andreasen N.C. & Palmer P. (1995). An MRI study of brain size in autism, Am A Psychiat, 152, 1145-1149.
- Piven J, Harper J, Palmer P, Arndt S. (1996). Course of behavioral change in autism: a retrospective study of high-IQ adolescents and adults. J Am Acad Child Adolesc Psychiat, 35, 523-529.
- Pivik, R.T., Broughton, R.J., Coppola, R., Davidson, R.J., Fox, N., & Nuwer, M.R. (1993). Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. Psychophysiology, 30, 547-558.
- Plaisted K, O'Riordan M, Baron-Cohen S. (1998). Enhanced discrimination of novel, highly similar stimuli by adults with autism during a perceptual learning task. J Child Psychol Psychiat, 39, 765-775.
- Plihal W, Born J. (1997). Effect of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. J Cognitive Neurosci, 9, 534-547.

- Plihal W, Born J. (1999). Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. Psychophysiology, 36, 571-582.
- Polimeni, M.A., Richdale, A.L., & Francis, J.P. (2005). A survey of sleep problems in autism, Asperger's disorder and typically developing children, J Intell Disabil Res, 49, 260-268.
- Prinz PN. (1995). Sleep and sleep disorders in older adults. J Clin Neurophysiol, 12, 139-146.
- Quine L. (1991). Sleep problems in children with mental handicap. J Ment Defic Res, 35, 269-290.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information/Brain Research Institute, UCLA.
- Richardson GS, Roth T. (2001). Future directions in the management of insomnia. J Clin Psychiat, 62, 39-45.
- Richdale, A.L. (1999). Sleep problems in autism: prevalence, cause, and intervention, Dev Med Child Neurol, 41, 60-66.
- Richdale, A.L. (2001). Sleep in children with autism and Asperger syndrome. In G. Stores & L. Wiggs (Eds), Sleep disturbances in children and adolescents with disorders of development: Its significance and management, London, MacKeith Press, pp.181-191.
- Richdale AL., Gavidia-Payne S., Francis A., & Cotton S. (2000). Stress, behavior, and sleep problems in children with an intellectual disability, A Intell Dev Disabil, 25, 147-161.

- Richdale, A.L., & Prior, M.R. (1995). The Sleep/Wake Rhythm in Children with Autism, Eur Child Adolesc Psychiat, 4, 175-186.
- Richdale, A.L., & Prior, M.R. (1992). Urinary Cortisol Circadian Rhythm in a Group of High-Functioning Children with Autism, A Autism Dev Disord, 22, 433-447.
- Rinehart, NJ., Bradshaw JL., Brereton, AV., Tonge, BJ. (2002). A clinical and neurobehavioral review of high-functioning autism and Asperger's disorder, Aust NZ Agenda Psychiat, 36, 762-770.
- Ring HA, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Williams SC, Brammer M, Andrew C, Bullmore ET. (1999). Cerebral correlates of preserved cognitive skills in autism: a functional MRI study of embedded figures task performance. Brain, 122, 1305-1315.
- Ross RJ, Ball WA, Sanford LD, Morrison AR, Dinges DF, Silver SM, Kribbs NB, Mulvaney FD, Gehrman PR, McGinnis DE.(1999). Rapid eye movement sleep changes during the adaptation night in combat veterans with posttraumatic stress disorder. Biol Psychiat, 1, 938-941.
- Rossi, P.G., Posar, A., & Parmeggiani, A. (2000). Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorder, Brain and Development, 22, 102-106.
- Rumsey, J.M., & Hamburger, S.D. (1988) Neuropsychological finding in high functioning men with infantile autism, residual states. J Clin Exp Neuropsychol, 10, 201-221.
- Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Keith LD, Nakagawa H. (1992). Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance. J Clin Endocrinol Metab, 75, 127-134.

- Sandman, C.A., Barron, J.L., Chicz-DeMet, A. & DeMet, E.M. (1991). Brief report: plasma beta-endorphin and cortisol levels in autistic patients. *A Autism Dev Disord*, 22, 131-133.
- Schlaggar B., O'Leary D. (1991). Potential of visual cortex to develop an array of functional units unique to somatosensory cortex, *Science*, 252, 1556-1560.
- Schreck, K.A. (2001). Behavioral Treatments for sleep problems in autism: empirically supported or just universally accepted?, *Behavioral Interventions*, 16, 265-278.
- Schreck, K.A. & Mulick, J.A. (2000). Parental Report of Sleep Problems in Children with Autism, *A Autism Dev Disord*, 30, 127-135.
- Schreck, K.A., Mulick, J.A. & Smith, A.F. (2004). Sleep problems as possible predictors of intensified symptoms of autism, *Res Dev Disabil*, 25, 57-66.
- Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, Lotspeich LJ, Kwon H, Buonocore MH, Lammers CR, Reiss AL, Amaral DG. (2004). The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *J Neurosci*, 24, 6392-6401.
- Sears LL., Vest C., Mohamed S., Bailey J., Ranson BJ., Piven J. (1999). An MRI study of the basal ganglia in autism, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat*, 23, 613-624.
- Segawa, M., Katoh, M., Katoh, J., & Nomura, Y. (1992). Early Modulation of Sleep Parameters and Its Importance in Later behavior, *Brain Dysfunction*, 5, 211-223.

- Segawa, M, & Nomura, Y. (1992). Polysomnography in the Rett syndrome, Brain Dev, 14, S46-S54.
- Seltzer MM, Krauss MW, Shattuck PT, Orsmond G, Swe A, Lord C. (2003). The symptoms of autism spectrum disorders in adolescence and adulthood. J Autism Dev Disord, 33, 565-581.
- Schenck CH, Mahowald MW. (2000). Parasomnias. Managing bizarre sleep-related behavior disorders. Postgrad Med, 107, 145-156.
- Siegel, J.M. (2000). Brainstem mechanisms generating REM sleep, dans MH. Kryger, T. Roth et WC. Dement (Eds), Principles and Practice of Sleep Medicine, 3^e éd., Philadelphie, Saunders, pp. 112-133.
- Singh VK, Singh EA, Warren RP. (1997). Hyperserotoninemia and serotonin receptor antibodies in children with autism but not mental retardation. Biol Psychiat, 41, 753-755.
- Smith C.T., Aubrey JB., & Peters KR. (2004). Different Roles for REM and Stage 2 sleep in motor learning: a proposed model, Psychologica Belgica, 44, 81-104.
- Smith C. (1995). Sleep states and memory processes. Beh Brain Res, 69, 137-145.
- Smith C, MacNeill C. (1994). Impaired motor memory for a pursuit rotor task following stage 2 sleep loss in college students. Sleep Res, 3, 206-213.
- Smith CT, Nixon MR. (2001). Increased number and density of rapid eye movements in individuals of varying I.Q. levels following acquisitions of two procedural tasks, Sleep, 24, A163.

- Smith C, Smith D. (2003). Ingestion of ethanol just prior to sleep onset impairs memory for procedural but not declarative tasks. Sleep, 26, 185-191.
- Spielberger C, Gorsuch R , Lushene R. STAI manual for State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press; 1970.
- Stein MA, Mendelsohn J, Obermeyer WH, Amromin J, Benca R. (2001). Sleep and behavior problems in school-aged children. Pediatrics, 107, E60.
- Stepanski E, Koshorek G, Zorick F, Glinn M, Roehrs T, Roth T. (1989). Characteristics of individuals who do or do not seek treatment for chronic insomnia. Psychosomatics, 30, 421-427.
- Steriade M. (2000). Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states. Dans MH Kryger, T Roth, WC Dement (Eds). Principles and practice of sleep medicine, 3rd edition, Philadelphia: Saunders, pp. 93-111.
- Steriade M., McCormick DA & Sejnowski TJ. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain, Science, 262, 679-685.
- Stickgold R, Whidbee D, Schirmer B, Patel V, Hobson JA. (2000). Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. J Cogn Neurosci, 12, 246-254.
- Stojic AS., Lane RD., Killackey HP., Qadri BA, Rhoades RW. (1998). Thalamocortical and intracortical projections to the forelimb-stump SI representation of rats that sustained neonatal forelimb removal, J Comp Neurol, 401, 187-204.
- Stores (2001). Normal sleep including developmental aspects, in G. Stores & L. Wiggs (Eds). Sleep Disturbance in Children and Adolescents with Disorders

of Development: its significance and management, Mac Keith Press, London, pp. 10-14.

Stores G. & Wiggs L. (2001). Sleep disturbance: a serious, widespread, yet neglected problem in disorders of development, in G. Stores & L. Wiggs (Eds). Sleep Disturbance in Children and Adolescents with Disorders of Development: its significance and management, Mac Keith Press, London, pp. 3-9.

Stores, G., & Wiggs, L. (1998). Abnormal sleep patterns associated with autism: A brief review of research findings, assessment methods and treatment strategies, Autism, *2*, 157-169.

Squire, L.R. (1987). Memory and Brain. New York: Oxford University Press.

Sutton SK., Burnette CP., Mundy PC., Meyer J., Vaughan A., Sanders C. & Yale M. (2005). Resting cortical brain activity and social behavior in higher functioning children with autism, J Child Psychol Psychiat, *46*, 211-222.

Szatmari P. (2000). The classification of autism, Asperger's syndrome, and pervasive developmental disorder. Can J Psychiat, *45*, 731-738.

Szatmari P, Archer L, Fisman S, Streiner DL, Wilson F. (1995). Asperger's syndrome and autism: differences in behavior, cognition, and adaptive functioning. J Am Acad Child Adolesc Psychiat, *34*, 1662-1671.

Szatmari P., Bartolucci G., Bremner R. (1989). Asperger's syndrome and autism: comparison of early history and outcome, Dev Med Child Neurol, *31*, 709-720.

Taira, M., Takase, M. & Sasaki, J. (1998). Sleep disorder in children with autism, Psychiat Clin Neurosci, *52*, 182-183.

- Takase, M., Taira, M., & Sasaki, J. (1998). Sleep-wake rhythm of autistic children, Psychiat Clin Neurosci, 52, 181-182.
- Tanguay, P.E., Ornitz, E.M., Forsythe, A.B. & Ritvo, E.R. (1976). Rapid Eye Movement (REM) Activity in Normal and Autistic Children during REM sleep, A Autism Childhood Schizophrenia, 6, 275-288.
- Tanguay PE. (2000). Pervasive developmental disorders: a 10-year review. J Am Acad Child Adolesc Psychiat, 39, 1079-1095.
- Tani Y, Fernell E, Watanabe Y, Kanai T, Langstrom B. (1994). Decrease in 6R-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin content in cerebrospinal fluid of autistic patients. Neurosci Lett, 181, 169-172.
- Tani P, Lindberg N, Joukamaa M, Nieminen-von Wendt T, von Wendt L, Appelberg B, Rimon R, Porkka-Heiskanen T. (2004a). Asperger Syndrome, Alexithymia and Perception of Sleep, Neuropsychobiology, 49, 64-70.
- Tani P, Lindberg N, Nieminen-von Wendt T, von Wendt L, Virkkala J, Appelberg B, Porkka-Heiskanen T. (2004b). Sleep in young adults with Asperger syndrome. Neuropsychobiology, 50, 147-152.
- Tani P, Lindberg N, Niemen-von Wendt T, von Wendt L, Alanko L, Appelberg B et al. (2003). Insomnia is a frequent finding in adults with Asperger syndrome. BMC Psychiat, 3,12.
- Tani P, Lindberg N, Nieminen-von Wendt T, von Wendt L, Alanko L, Appelberg B, Porkka-Heiskanen T. (2005). Actigraphic assessment of sleep in young adults with Asperger syndrome. Psychiat Clin Neurosci, 59, 206-208.

- Tsatsanis KD., Rourke BP., Klin A., Volkmar FR., Cicchetti D., & Schultz RT. (2003). Reduced Thalamic Volume in High-Functioning Individuals with Autism, Biological Psychiatry, 53, 121-129.
- Terzano, M.G., Parrinon, L., Mennuni, G.F. (1997). Phasic events and microstructure of sleep. In: M.G. Terzano, L., Parrino, G.F. Mennuni (Eds.). Associazione Italiana Di Medicina Del Sonno (AIMS).
- Thirumalai, S.S., Shubin, R.A., & Robinson, R. (2002). Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Children With Autism, A Child Neurol, 17, 173-178.
- Tonge B., Brereton AV., Gray KM., Einfeld SL. (1999). Behavioural and emotional disturbance in high-functioning autism and Asperger's disorder, Autism, 3, 117-130.
- Tordjman, S., Anderson, G.M., McBride, P.A., Hertzog, M.E., Snow, M.E., Hall, L.M., Thompson, S.M., Ferrari, P. & Cohen, D.J. (1997). Plasma beta-endorphin, adrenocorticotrophin hormone, and cortisol in autism. A Child Psychol Psychiat, 38, 705-715.
- Tordjman, S., Anderson, G.M., Pichard N., Charbuy H., & Touitou Y. (2005). Nocturnal Excretion of 6-Sulphatoxymelatonin in Children and Adolescents with Autistic Disorder, Biol Psychiat, 57, 134-138.
- Townsend J, Harris NS, Courchesne E. (1996). Visual attention abnormalities in autism: delayed orienting to location. J Int Neuropsychol Soc, 2, 541-550.
- Trevarthen, C., Aitken, K., Papoudi, D. & Robarts, J. (1996). Children with Autism. Diagnosis and Intervention to Meet Their Needs. London: Jessica Kingsley.

- Tsai WH, Flemons WW, Whitelaw WA, Remmers JE. (1999). A comparison for apnea-hypopnea indices derived from different definitions of hypopnea, Am J Respir Crit Care Med, 159, 43-48.
- Tsuchiyama K, Nagayama H, Kudo K, Kojima K, Yamada K. (2003). Discrepancy between subjective and objective sleep in patients with depression. Psychiat Clin Neurosci, 57, 259-264.
- Tuchman R, Rapin I. (2002). Epilepsy in autism. Lancet Neurol, 1, 352-358.
- Tulving, E. (1972). Episodic and Semantic Memory, in The Organization of Memory, E. Tulving & W. Donaldson (Eds), Academic Press: New York.
- Udhe, TW. (2000). Anxiety Disorders, in Kryger M, Roth T. & Dement WC. (Eds), Principles and Practice of Sleep Medicine, 3e édition, WB Saunders, Philadelphia, pp. 1123-1139.
- Van Bourgondien, M.E. (1993). Behavior management in the preschool years. In E. Schopler (Ed.), Preschool Issues in Autism, New York: Plenum, pp. 129-145.
- van Zomeren, A.H. & Brouwder, W.H. (1994). Clinical Neuropsychology of Attention. New York: Oxford University Press.
- Vignola A, Lamoureux C, Bastien CH, Morin CM. (2000). Effects of chronic insomnia and use of benzodiazepines on daytime performance in older adults. Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences, 55, P54-62.
- Volkmar, E.R.& Cohen, D.J. (1985). The experience of infantile autism: a first person account by Tony W. A Autism Dev Disord, 15, 47-54.

- Volkmar FR, Klin A, Siegel B, Szatmari P, Lord C, Campbell M, Freeman BJ, Cicchetti DV, Rutter M, Kline W, et al. (1994). Field trial for autistic disorder in DSM-IV. Am J Psychiat, 151, 1361-1367.
- Volkmar FR., Lord C., Bailey A., Schultz RT., Klin A. (2004). Autism and Pervasive Developmental Disorders, A Child Psychol Psychiat, 45, 135-170.
- Volkmar FR., Nelson DS. (1990). Seizure disorders in autism, A Am Acad Child Adolesc Psychiat, 29, 127-129.
- Walker M, Brakefield T, Morgan A, Hobson JA, & Stickgold R. (2002). Practice with sleep makes perfect: Sleep-dependent motor skill learning, Neuron, 35, 205-211.
- Warren RP, Singh VK. (1996). Elevated serotonin levels in autism: association with the major histocompatibility complex. Neuropsychobiology, 34, 72-75.
- Waterman D, Elton M, Hofman W, Woestenburg JC, Kok A. (1993). EEG spectral power analysis of phasic and tonic REM sleep in young and older male subjects. J Sleep Res, 2, 21-27.
- Weiskop, S., Richdale, A., Matthews J. (2005). Behavioral treatment to reduce sleep problems in children with autism or fragile X syndrome, Dev Med Child Neurol, 47, 94-104.
- Werth E, Achermann P, Borbely AA. (1997). Fronto-occipital EEG power gradients in human sleep. J Sleep Res, 6, 102-112.
- Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1997.

- Whitaker-Azmitia PM. (2001). Serotonin and brain development: Role in human developmental diseases, Brain Res Bull, 56, 479-485.
- White, B.B. & White, M.S. (1987). Autism from the inside. Med Hypotheses, 24, 223-230.
- Wiggs L, Stores G. (2004). Sleep patterns and sleep disorders in children with autistic spectrum disorders: insights using parent report and actigraphy. Dev Med Child Neurol, 46, 372-380.
- Wiggs L., & Stores G. (1996a). Severe sleep disturbance and daytime challenging behaviour in children with severe learning disabilities, A Intell Disabil Res, 40, 518-528.
- Wiggs, L. & Stores, G. (1996b). Sleep problems in children with severe intellectual disabilities: what help is being provided? A Applied Res Intell Disabil, 9, 160-165.
- Wing, L. (1996). The autistic Spectrum: A guide for parents and professionals, London, Constable.
- Wimpory D, Nicholas B, Nash S. (2002). Social timing, clock genes and autism: a new hypothesis, A Intell Disabil Res, 46, 352-358.
- World Health Organization. (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization.
- Yuwiler A, Shih JC, Chen CH, Ritvo ER, Hanna G, Ellison GW, King BH. (1992). Hyperserotoninemia and antiserotonin antibodies in autism and other disorders. J Autism Dev Disord, 22, 33-45.

Appendice A

Apport des auteurs

Article 1 : «Atypical sleep architecture and the autism phenotype »

Élyse Limoges : Recherche et analyse de la littérature, participation au choix de la problématique, de la conceptualisation et de la méthodologie, collecte des données, analyse et interprétation des résultats, rédaction.

Laurent Mottron : Participation à la rédaction.

Christianne Bolduc : Participation à la collecte des données.

Claude Berthiaume : Traitements statistiques des données.

Roger Godbout : Supervision lors du choix de la problématique, de la conceptualisation, de l'analyse, de l'interprétation et de la rédaction.

Article 2 : «Sleep-cognition relationships in autism»

Élyse Limoges : Recherche et analyse de la littérature, participation au choix de la problématique, de la conceptualisation et de la méthodologie, collecte des données, analyse et interprétation des résultats, rédaction.

Laurent Mottron : Participation à la rédaction.

Christianne Bolduc : Participation à la collecte des données.

Claude Berthiaume : Traitements statistiques des données.

Roger Godbout : Supervision lors du choix de la problématique, de la conceptualisation, de l'analyse, de l'interprétation et de la rédaction.

Accord des coauteurs

Déclaration des coauteurs de l'article

1. Identification de l'étudiant et du programme

Nom: Élyse Limoges

Programme: Ph.D. en neuropsychologie, option recherche et intervention

2. Description de l'article

Auteurs: Élyse Limoges, Laurent Mottron, Christianne Bolduc, Claude Berthiaume et Roger Godbout

Titre: Atypical Sleep Architecture and the Autism Phenotype

Revue: Brain

Date: 10 février 2005

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Élyse Limoges inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre: "Les troubles de sommeil et ses conséquences diurnes chez des adultes atteints d'autisme".

Laurent Mottron

28.06.05
Date

Christianne Bolduc

Date

Claude Berthiaume

28/06/05
Date

Roger Godbout

28/06/05
Date

Accord des coauteurs

Déclaration des coauteurs de l'article

1. Identification de l'étudiant et du programme

Nom : Élyse Limoges

Programme : Ph.D. en neuropsychologie, option recherche et intervention

2. Description de l'article

Auteurs : Élyse Limoges, Laurent Mottron, Christianne Bolduc, Claude Berthiaume et Roger Godbout

Titre : Sleep-cognition relationships in autism

Revue: Soumis dans Sleep

Date: 14 septembre 2005

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Élyse Limoges incluse cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre : 'Les troubles de sommeil et ses conséquences diurnes chez des adultes atteints d'autisme'.

Laurent Mottron

Date

Christianne Bolduc

Date

Claude Berthiaume

Date

Roger Godbout

Date



OXFORD JOURNALS
OXFORD UNIVERSITY PRESS

RIGHTS AND NEW BUSINESS DEVELOPMENT, JOURNALS
GREAT CLARENDON STREET,
OXFORD OX2 6DP, UK

TELEPHONE: 44 (0) 1865 354490

FAX: 44 (0) 1865 363485

EMAIL: [REDACTED]

REF: FFVBRAIN/J.LIMOGES/CP/0605

30/06/05

Elyse Limoges
2956 rue de Montréal, apt.2
Québec (QC) G1W 1K5
Canada

Dear Ms Limoges

RE: Brain, Vol. 128 (5), 2005, pp. 1049-1061

Limoges et al. 'Atypical sleep architecture...'

Thank you for your email dated 24 June 2005, requesting permission to reprint the above material. Our permission is granted without fee to reproduce the material, as you are the original author.

Use of the **article** is restricted to inclusion in your Ph.D thesis, available in *print* format only, to be used only in the *French and English* Languages. This permission is limited to this particular use and does not allow you to use it elsewhere or in any other format other than specified above.

Please include a credit line in your publication citing full details of the Oxford University Press publication which is the source of the material and by permission of Oxford University Press or the sponsoring society if this is a society journal.

If the credit line or acknowledgement in our publication indicates that material including any illustrations/figures etc was drawn or modified from an earlier source it will be necessary for you to also clear permission with the original publisher. If this permission has not been obtained, please note that this material cannot be included in your publication/photocopies.

Please do not hesitate to contact me if I can be of any further assistance.

Yours sincerely,

[REDACTED]
Chris Payne
Rights Executive

For an online permissions forms visit our web site at:
<http://www.oup.co.uk/jnls/permissions/>



.

.



1990-1991