

Université de Montréal

Étude des facteurs génétiques dans la pathophysiologie du sommambulisme

par Simon Fournier

Département de Neurosciences, Université de Montréal
Faculté de Médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.) en Neurosciences

Décembre, 2020

© Simon Fournier, 2020

Université de Montréal
Département de Neurosciences, Faculté de Médecine

Ce mémoire intitulé

Étude des facteurs génétiques dans la pathophysiologie du somnambulisme

Présenté par

Simon Fournier

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Dr Dang Khoa Nguyen

Président-rapporteur

Dr Alex Desautels

Directeur de recherche

Dre Martine Tétreault

Codirectrice de recherche

Dr François Gros-Louis

Membre du jury

Résumé

Le somnambulisme est un trouble du sommeil fréquent qui appartient à la famille des parasomnies NREM. Malgré des décennies de recherche, sa pathophysiologie reste peu comprise. Les études de familles et les études de jumeaux démontrent qu'une forte composante héréditaire est en jeu. Toutefois, très peu d'études moléculaires ont été menées afin d'identifier des gènes impliqués et il n'y a toujours pas de consensus quant au mode de transmission dans les familles. Cet ouvrage contient deux études distinctes qui tenteront de répondre à ces deux problèmes. L'objectif de la première étude était de déterminer si des variants génétiques dans le gène *Adénosine désaminase (ADA)* étaient enrichis dans la population somnambule en comparaison avec les dormeurs sains. Le gène entier a été séquencé chez 251 patients somnambules provenant de Montréal et de Montpellier ainsi que chez 94 sujets contrôles sans histoire personnelle ni familiale de somnambulisme. Aucun variant génétique n'était enrichi chez les patients somnambules en comparaison avec les dormeurs sains et les bases de données génétiques publiques. Dans la deuxième étude, le premier objectif était de déterminer le mode de transmission du somnambulisme chez 20 familles canadiennes-françaises. Le deuxième objectif était de mesurer le risque récurrent ainsi que le risque relatif pour la fratrie et les enfants des patients index. Dans notre cohorte, le somnambulisme se transmettait principalement selon un mode autosomal dominant à pénétrance réduite. Les risques récurrents pour les apparentés de premier degré étaient : à vie 0,48 à 0,56, durant l'enfance 0,43 à 0,56 et à l'âge adulte 0,14 à 0,35. Les risques relatifs pour les apparentés de premier degré étaient : à vie 6,96 à 8,12, durant l'enfance 1,48 à 4,06 et à l'âge adulte 4,67 à 11,67 supérieurs à la population générale. D'autres études moléculaires comme le séquençage de l'exome et les études de liaison génétique dans les familles seront nécessaires afin d'identifier de nouveaux gènes candidats qui pourront agir à titre de biomarqueurs. Cela permettrait de faciliter le diagnostic et ultimement développer des approches thérapeutiques ciblées.

Mots-clés: Somnambulisme, parasomnie NREM, adénosine désaminase, génétique, séquençage, pedigrees

Abstract

Sleepwalking is a common sleep disorder and it belongs to the family of NREM parasomnias. Despite decades of research, its pathophysiology remains poorly understood. Family and twin studies show that a strong hereditary component is involved. However, very few molecular studies have been conducted to identify the genes involved and there is still no consensus on the mode of transmission in families. This Master's thesis contains two separate studies which will attempt to address these two problems. The aim of the first study was to determine whether genetic variants in the *Adenosine Deaminase (ADA)* gene were enriched in the sleepwalking population compared to healthy sleepers. The entire gene was sequenced in 251 sleepwalking patients from Montreal and Montpellier as well as in 94 control subjects with no personal or family history of sleepwalking. No genetic variants were enriched in sleepwalking patients compared to healthy sleepers and public genetic databases. In the second study, the first objective was to determine the mode of transmission of sleepwalking in 20 French-Canadian families. The second objective was to measure the recurrence risk as well as the relative risk for siblings and children of index patients. In our cohort, sleepwalking was transmitted mainly in an autosomal dominant mode with reduced penetrance. The recurrence risks for first-degree relatives were: lifetime 0.48 to 0.56, in childhood 0.43 to 0.56, and in adulthood 0.14 to 0.35. The relative risks for first-degree relatives were: lifetime 6.96 to 8.12, in childhood 1.48 to 4.06 and in adulthood 4.67 to 11.67 higher than the general population. Further molecular studies, such as exome sequencing, and genetic linkage studies in families will be needed in order to identify new candidate genes that can act as biomarkers. This would allow the development of an independent test for the diagnosis and ultimately have implications for targeted therapeutic approaches.

Keywords: Sleepwalking, NREM parasomnia, adenosine deaminase, genetics, sequencing, pedigrees

Table des matières

Résumé.....	1
Abstract.....	2
Table des matières.....	3
Liste des tableaux.....	8
Liste des figures.....	9
Liste des abréviations.....	10
Remerciements.....	12
Chapitre 1 : Introduction.....	15
1.1 Sommeil.....	15
1.1.1 Fonctions du sommeil.....	15
1.1.2 Polysomnographie.....	15
1.1.3 Phases et stades de sommeil.....	16
1.1.4 Processus homéostatique et processus circadien.....	17
1.2 Parasomnies en sommeil NREM.....	19
1.2.1 Éveils confusionnels.....	20
1.2.2 Terreurs nocturnes.....	21
1.2.3 Trouble du comportement alimentaire lié au sommeil.....	21
1.2.4 Somnambulisme.....	22
1.2.4.1 Somnambulisme dans l’histoire.....	22
1.2.4.2 Critères diagnostics du somnambulisme.....	23
1.2.4.2.1 Classifications.....	24
1.2.4.3 Épidémiologie et évolution du somnambulisme.....	27
1.2.4.4 Conséquences du somnambulisme.....	27
1.2.4.4.1 Blessures et crimes associés au somnambulisme.....	27
1.2.4.4.2 Impact sur le fonctionnement psychologique et psychiatrique.....	28
1.2.4.4.3 Somnolence, fatigue et insomnie.....	29
1.2.4.4.4 Qualité de vie.....	29
1.2.4.5 Traitement du somnambulisme.....	29

1.2.4.5.1	Traitement nonpharmacologique	30
1.2.4.5.1.1	Éducation et conseils.....	30
1.2.4.5.1.2	Hypnose	30
1.2.4.5.1.3	Éveils anticipés	30
1.2.4.5.2	Traitement pharmacologique	30
1.2.4.6	Mécanismes et pathophysiologie du somnambulisme.....	31
1.2.4.6.1	Facteurs favorisants (« Priming »).....	32
1.2.4.6.2	Altérations du sommeil NREM, notamment en sommeil lent profond	33
1.2.4.6.2.1	Ondes delta hypersynchrones	33
1.2.4.6.2.2	Fragmentation du sommeil lent profond et privation de sommeil.....	33
1.2.4.6.2.3	Patrons cycliques alternants	34
1.2.4.6.2.4	Patrons EEG suite à un éveil en sommeil lent profond	35
1.2.4.6.2.5	Autres anomalies du sommeil lent profond	35
1.2.4.6.3	Facteurs précipitants (« Precipitating »)	36
1.2.4.6.4	Facteurs prédisposants (« Predisposing »).....	36
1.2.4.6.4.1	Études familiales.....	36
1.2.4.6.4.2	Études de jumeaux	37
1.2.4.6.4.3	Études moléculaires antérieures.....	38
1.3	Adénosine dans le SNC	39
1.3.2	Sommeil et adénosine	39
1.3.3	Formation et métabolisme de l'adénosine	40
1.3.4	Adénosine Désaminase (ADA).....	41
1.3.4.1	Génétique d'Adénosine Désaminase	42
1.3.4.1.1	Polymorphisme d'un nucléotide rs73598374 dans le gène <i>ADA</i>	42
1.3.4.1.2	Autres variations du gène <i>ADA</i> , sommeil et somnambulisme.....	44
Chapitre 2.	Objectifs et hypothèses	46
2.1	Objectif et hypothèse de l'étude 1	46
2.1.1	Objectif	46
2.1.2	Hypothèse	46
2.2	Objectifs et hypothèse de l'étude 2.....	46
2.2.1	Objectif 1	46

2.2.2 Objectif 2	47
2.2.3 Hypothèse	47
Chapitre 3. Études.....	47
3.1 Étude 1	47
3.1.1 Contribution de l’auteur.....	47
3.1.2 Résumé de l’article en français	47
3.1.3 Article	48
Abstract.....	49
Introduction.....	50
Methods.....	52
Results.....	53
Discussion.....	55
Figures.....	58
Supplementary Figures	62
References.....	64
3.1.3 Analyses supplémentaires.....	68
3.1.3.1 Méthodes supplémentaires.....	68
3.1.3.1.1 Entrevue clinique	68
3.1.3.1.1.1 Polysomnographie (PSG).....	69
3.1.3.1.2 Génotypage du SNP rs73598374.....	69
3.1.3.1.3 Statistiques	70
3.1.3.2 Résultats supplémentaires.....	70
3.1.3.2.1 Données démographiques, tests psychométriques et histoire médicale de la cohorte entière.....	70
3.1.3.2.2 Phénotypes de parasomnies de la cohorte entière.....	71
3.1.3.2.3 Résultats de génotypage du variant rs73598374.....	73
3.1.3.2.4 Phénotypes cliniques en fonction du génotype de rs73598374	75
3.1.3.2.5 Variables polysomnographiques en fonction du génotype rs73598374	76
3.2 Étude 2	80
3.2.1 Contribution de l’auteur.....	80
3.2.2 Résumé de l’article en français	80

3.2.3 Article	81
Abstract	82
Introduction.....	82
Methods.....	84
Results.....	86
Discussion.....	88
Figures.....	94
Supplementary	96
Pedigrees	96
Questionnaire	107
References.....	112
Chapitre 4. Discussion	116
4.1 Étude 1	116
4.1.1 Résumé des résultats de l'étude 1	116
4.1.2 Somnambulisme et <i>ADA</i>	116
4.1.3 Données démographiques et psychométriques	118
4.1.4 Phénotypes cliniques.....	119
4.1.5 Données de polysomnographie	119
4.1.6 Limites de l'étude 1	120
4.1.6.1 Design de l'étude génétique.....	120
4.1.6.2 Données polysomnographiques	120
4.1.7 Perspectives futures de l'étude 1.....	121
4.1.7.1 Expériences à suivre	121
4.1.7.2 Implication d'un biomarqueur pour le somnambulisme	121
4.1.7.2.1 Diagnostic et implications médico-légales	121
4.1.7.2.2 Pharmacogénomique.....	122
4.2 Étude 2	122
4.2.1 Résumé des résultats de l'étude 2	122
4.2.2 Mode de transmission du somnambulisme	123
4.2.3 Le risque récurrent et le risque relatif pour la fratrie et enfants.....	125
4.2.4 Limites de l'étude 2	126

4.2.5 Perspectives futures de l'étude 2.....	128
Chapitre 5. Conclusion.....	129
Bibliographie.....	130

Liste des tableaux

Tableau I.	Critères diagnostics généraux pour les troubles de l'éveil (ICSD-3)	24
Tableau II.	Critères des troubles de l'éveil lors du sommeil NREM (DSM-V).....	25
Tableau III.	Critères diagnostics du somnambulisme (ICD-10)	26
Tableau IV.	Données démographiques de la cohorte somnambule entière	71
Tableau V.	Phénotypes de parasomnies de la cohorte somnambule entière	72
Tableau VI.	Distribution des génotypes et des allèles des patients et contrôles	75
Tableau VII.	Phénotypes de parasomnies en fonction du génotype de rs73598374	75
Tableau VIII.	Variables de sommeil des patients de Montréal.....	78
Tableau IX.	Variables de sommeil des patients de Montréal sans comorbidité.....	79

Liste des figures

Figure 1. Caractéristiques des différents stades de sommeil chez l'humain.....	17
Figure 2. Modèle à 2 processus du sommeil.....	19
Figure 3. Un modèle pathophysiologique des parasomnies NREM.....	32
Figure 4. Hypnogramme typique d'une personne avec une parasomnie NREM en comparaison avec un dormeur sain.....	34
Figure 5. Région chromosomique candidate dans la pathophysiologie du somnambulisme : locus 20q12-q13.12.....	38
Figure 6. Voies moléculaires de la production, du métabolisme et du transport de l'adénosine.	41
Figure 7. Résultats bruts de génotypage du variant rs73598374.....	74

Liste des abréviations

- AASM : “American Academy of Sleep Medicine”
- ABCC9 : « ATP-binding cassette sub-family C member »: gene
- ADP : Adénosine diphosphate
- AMP : Adénosine monophosphate
- AK : Adénosine kinase
- ATP : Adénosine triphosphate
- ADA: Adénosine Désaminase
- Ada : Homologue d’adénosine désaminase chez le rongeur
- BAI : « Beck anxiety index »
- BDI : « Beck depression index »
- BDNF : « Brain-derived neurotrophic factor »: gène
- CAP : « Cyclic alternating patterns »
- CÉAMS: Centre d’Études avancées en Médecine du Sommeil
- cM: centimorgans
- DSM-5: « Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th version »
- DOA : « Disorder of arousal »
- EEG : Électroencéphalographie
- EMG : Électromyogramme
- EOG : Électro-oculographie
- ESS : « Epworth sleepiness scale »
- ET : Écart-type
- GABA : Acide γ -aminobutyrique
- GIF : «Genealogical index of familiarity»
- Hz : Hertz
- ICD-10: « International Classification of Diseases – 10th version »
- ICSD-3 : « International Classification of Sleep Disorders – 3rd version »
- ISI: « Insomnia severity index »
- kDa : Kilo Dalton
- Ko : Risque récurrent pour les enfants

Ks : Risque récurrent pour la fratrie
 λ_o : Risque relatif pour les enfants
 λ_s : Risque relatif pour la fratrie
 μV : Microvolt
NREM : « Non-rapid eye movement »
NSC : Noyau suprachiasmatique
PER3 : « period circadian protein homolog 3 »
pLOD : « Parametric lod score »
REM : « Rapid-eye movement »
SAH : s-adénosyl-homocystéine
SAHH : s-adénosyl-homocystéine hydrolase
SNC : Système nerveux central
SNP : « Single nucleotide polymorphism »
TDAH : Trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
5'-N : 5'-nucléotidase

Remerciements

Cet ouvrage représente le fruit de mes efforts déployés lors des 2 dernières années et demie et je suis très fier du produit final ! J'ai énormément appris durant cette période enrichissante. La deuxième moitié du parcours s'est avérée être assez particulière notamment en raison de la pandémie de la covid-19 qui a pris tout le monde par surprise et qui a fait bifurquer les plans. Malgré cela, **nous** avons réussi à mener **nos** recherches jusqu'à la fin ! Toutefois, je n'aurais jamais pu accomplir cela tout seul et c'est pourquoi je tiens également à remercier tous ceux/celles qui m'ont permis de me rendre jusqu'à la ligne d'arrivée.

Je tiens tout d'abord à remercier mes directeurs de recherche : Dr Alex Desautels et Dre Martine Tétreault ! J'ai adoré être sous votre supervision, vous êtes deux excellents et brillants chercheurs, mais également deux excellentes personnes ! Vous avez assuré la relève avec brio suite à mon changement de direction. Vos expertises respectives en neurosciences m'ont permis d'être très bien encadré lors de mon parcours et de mes recherches. Malgré vos autres tâches connexes et vos autres étudiants/personnel à guider, vous avez toujours trouvé le temps pour répondre à mes questions. Je recommande ces deux professeurs à n'importe quel étudiant qui désire poursuivre aux études supérieures !

Je remercie également le Dr Simon Warby avec qui j'avais débuté ma maîtrise. Il m'a offert ma première vraie opportunité en sciences et j'ai passé deux années et demie au sein de son laboratoire, une période qui m'a permis de gagner beaucoup d'expérience. Grâce à lui, je suis notamment devenu un « semi-pro » du langage statistique R.

Merci également aux anciens membres de son laboratoire. Notamment, merci à Mélanie Welman qui a été mon premier mentor en sciences et qui m'a montré diverses techniques de biologie moléculaire et également comment gérer un laboratoire académique. Merci aussi à Maryam El Gewely pour son aide et ses conseils. Merci à Catherine Bourguinat pour sa grande expertise en biologie moléculaire et sa bonne humeur contagieuse. Merci à Marie-Josée Quinn et Aurélie Boivin de Billy, deux excellentes collègues, pour leur aide technique aux divers projets. Ahhh les extractions d'ADN !! Merci à Julien Beaudry pour son support informatique et pour sa gestion hors pair de la base de données de la biobanque du

CÉAMS, qui contenait des informations cruciales à la réussite de mes projets. Merci à Pablo Iturri Soliz, Karine Lacourse, Jacques Delfrate, Houda Kaddioui et Teerawat Monnor.

Merci à Eric Bareke et Marjorie Labrecque pour leur contribution aux analyses bioinformatiques.

Merci à nos collaborateurs à Montpellier, Dr Yves Dauvilliers et Dr Régis Lopez.

Merci aux sujets de recherche, sans qui les projets de recherche ne seraient pas possibles.

Je remercie également Dre Valérie Mongrain, toujours disponible pour des conseils ou pour une lettre de recommandation et le Dr Jonathan Brouillette, en plus de leurs étudiants : Julien Dufort-Gervais, Morgane Regniez, Neus Ballester Roig, Audrey Hector, Cassandra Charbonneau Areal, Lydia Hannou, Tanya Leduc, Christina McAnulty et (docteur) Pierre-Gabriel Roy qui sont devenus mes amis !

Je voudrais remercier les autres membres du CEAMS : Dr Jacques Montplaisir, Dr Antonio Zadra, Dominique Petit et Soufiane Boucetta pour leur expertise du somnambulisme. Merci à Dre Julie Carrier pour m'avoir permis d'être impliqué sur le comité de la biobanque canadienne de recherche sur le sommeil. Merci également à Tyna Paquette pour toutes les démarches administratives faites pour moi. Merci à Sébastien Saucier pour le soutien informatique. Merci au personnel administratif du centre de recherche.

J'aimerais remercier le Département de Neurosciences de l'Université de Montréal, au sein duquel j'ai fait partie lors des 5 dernières années. Merci aux professeurs, collègues étudiants et au personnel administratif.

J'aimerais remercier tous mes amis, qui m'ont toujours encouragé et qui ont toujours compris les sacrifices que je faisais en poursuivant des études universitaires. Mention spéciale à Maxime Doiron qui était le premier à annoncer aux gens « En passant, lui il étudie en neurosciences » !!

Merci à Nas, Mobb Deep, Wu-Tang Clan et autres artistes qui ont fait partie intégrante de mes listes de lectures lors de mes nombreuses heures à l'ordinateur durant mes travaux.

Les deux prochains paragraphes ont une touche un peu plus personnelle. J'accorde une place importante à la famille dans ma vie. J'aimerais tout d'abord remercier mes parents, Marc et Céline ainsi que ma sœur Marie-Pier et mon frère Mathieu. Vous avez toujours été là pour me supporter dans mes études et dans tout ce que j'entreprends. J'ai toujours voulu vous

rendre fiers. Aussi, en tant que grand frère, je dois bien montrer l'exemple !! Merci pour votre écoute et pour vos encouragements. Merci à mes grands-parents, mes oncles/tantes et mes cousins/cousines.

Les remerciements suivants sont pour une personne très spéciale pour moi, mon amoureuse Gabriella. Je te remercie énormément de toujours m'encourager et me soutenir dans mes projets scientifiques (et non-scientifiques !!). Merci d'être la personne chaleureuse que tu es et qui sait si bien comment tirer le meilleur de moi. Merci pour les nombreuses périodes d'étude. Merci pour les longues marches où on peut parler de tout et de rien. C'est un chapitre de ma vie qui se termine, puis un autre chapitre qui débute. J'espère que ça nous mènera vers plein d'autres périples au Tim Hortons pour les fameux cappuccinos glacés. Je t'aime.

Finalement, merci aux membres du jury d'évaluation.

Je vous souhaite une excellente lecture !

Chapitre 1 : Introduction

1.1 Sommeil

1.1.1 Fonctions du sommeil

Le sommeil est un état naturel récurrent et réversible de perte de conscience avec le monde extérieur, permettant entre autres à consolider la mémoire et les apprentissages, à promouvoir la croissance, ainsi que le remodelage des synapses. Le sommeil nous prépare à fonctionner adéquatement dans les différentes sphères de notre existence (1–9). Le sommeil a une fonction d'homéostasie. En effet, durant le sommeil lent profond, la respiration, la tension artérielle, la fréquence cardiaque ainsi que la température corporelle sont diminuées (10,11). Le métabolisme énergétique, ainsi que le métabolisme du glucose et des lipides sont régulés (12). Les niveaux d'hormones de croissance augmentent tandis que les niveaux d'hormones thyroïdiennes diminuent (13,14). Bien que les humains passent environ le tiers de leur existence à dormir (15), à ce jour les fonctions précises du sommeil demeurent encore peu comprises.

1.1.2 Polysomnographie

La polysomnographie est l'outil de prédilection pour étudier le sommeil et ses troubles. Cette approche utilise diverses méthodes afin d'enregistrer les paramètres neurophysiologiques, cardiaques et respiratoires. Spécifiquement, plusieurs paramètres sont mesurés. L'électroencéphalographie (EEG) est l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale captée à la surface du crâne. L'électromyographie (EMG) est l'enregistrement de l'activité musculaire. L'électro-oculographie (EOG) est l'enregistrement des mouvements oculaires. Les autres mesures incluent notamment la quantification du flot respiratoire, de l'effort respiratoire, la mesure des ronflements, du rythme cardiaque et de la saturation en oxygène (16).

1.1.3 Phases et stades de sommeil

Le sommeil se divise en 2 phases distinctes qui alternent de manière cyclique : le sommeil paradoxal (REM pour « rapid-eye movement ») et le sommeil non paradoxal (ou NREM).

Le sommeil NREM se divise en stades N1, N2 et N3 (17). Ces 3 stades se distinguent par leurs différents patrons d'activité cérébrale à l'EEG. Habituellement, le sommeil débute en stade N1, où les ondes alpha de 8 à 13 Hz présentes à l'éveil s'estompent pour laisser la place à des ondes thêta de 4 à 7 Hz (16). Par la suite, il y a la transition en stade N2, qui est composé d'ondes cérébrales plus lentes de diverses fréquences et est caractérisé par la présence des fuseaux de sommeil (11 à 16 Hz d'une durée d'au moins 0,5 secondes (16)) et de complexes K (ondes > 75 μ V d'une durée supérieure à 0,5 seconde (18)). Puis, il y a la transition en stade N3, qui est défini par la présence des ondes delta (ou ondes lentes) qui sont de grande amplitude et de faible fréquence (0,5 à 2 Hz avec amplitude d'au moins 75 μ V (16)).

Le sommeil REM quant à lui est caractérisé par un patron EEG similaire à ce que l'on peut observer à l'éveil, par la présence d'atonie musculaire, de mouvements rapides des yeux et d'une respiration et d'une fréquence cardiaque irrégulières (17,19,20). Les rêves surviennent principalement en sommeil REM (21).

Le sommeil NREM et le sommeil REM alternent en cycles de 60 à 120 minutes. Il débute généralement en des stades légers (stades N1 et N2), transite au stade profond (stade N3), puis au sommeil REM et ainsi de suite (19). Les premières heures d'une nuit de sommeil sont principalement composées de sommeil profond tandis que les dernières heures sont plutôt composées de sommeil léger et de sommeil REM (10,11,19,22). Chez l'adulte d'âge moyen, le sommeil NREM représente 75-80% de la durée totale de sommeil dont 13-23% se compose de stade N3. Le sommeil REM quant à lui représente 20-25% de la durée totale de sommeil (23). La Figure 1 résume les phases et stades de sommeil.

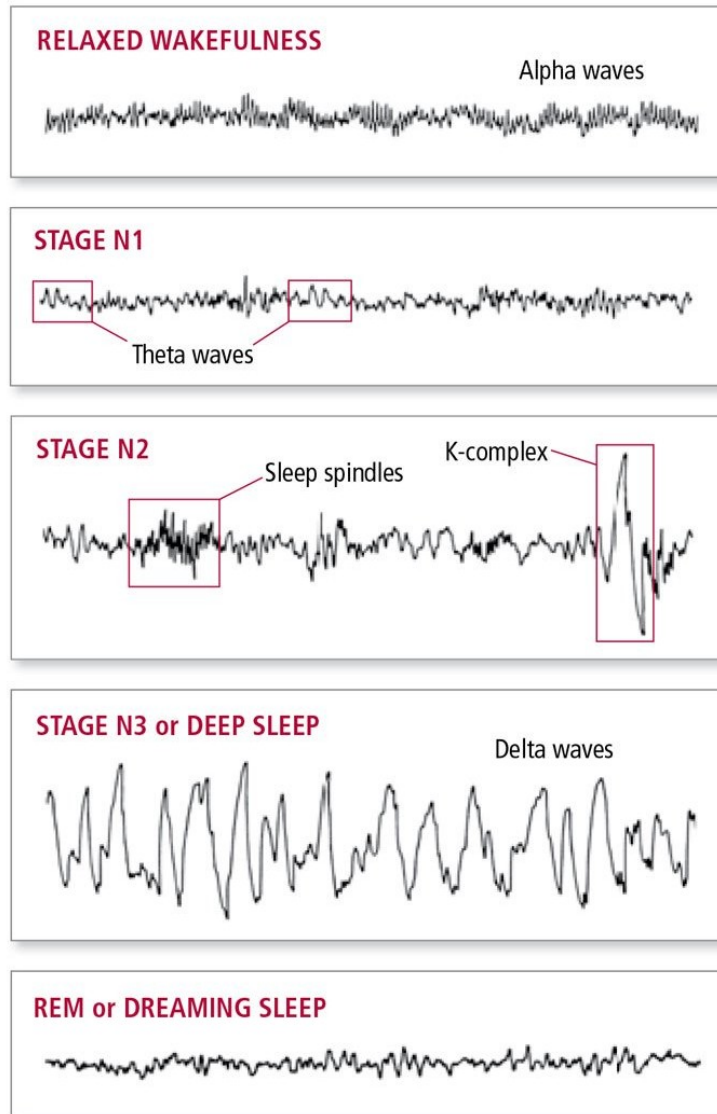


Figure 1. Caractéristiques des différents stades de sommeil chez l'humain.

Tiré de HelpGuide (24).

Légende : « Relaxed wakefulness » : éveil calme, « Alpha waves » : ondes alpha, « Stage N1 » : stade de sommeil N1, « Theta waves » : ondes theta, « Stage N2 » : stade de sommeil N2, « Sleep spindles » : fuseaux de sommeil, « K-complex » : complexe K, « Stage N3 » : stade de sommeil N3 (sommeil profond ou bien sommeil à ondes lentes), « Delta waves » : ondes delta, « REM sleep » : sommeil REM ou sommeil paraxoxal.

1.1.4 Processus homéostatique et processus circadien

Les neurones qui promouvoient l'éveil sont principalement situés dans les structures suivantes : prosencéphale basal, hypothalamus, thalamus, le noyau parabrachial et le tronc

cérébral (locus coeruleus, raphé, noyau parabrachial et le noyau pédonculopontin). Ces neurones libèrent des neurotransmetteurs et neuropeptides qui favorisent l'éveil parmi lesquels : sérotonine, glutamate, acétylcholine, dopamine, histamine, orexine et noradrénaline. Les neurones qui promouvoient le sommeil sont situés dans l'aire préoptique ventrolatérale, l'aire préoptique médiane, la zone parafaciale et la glande pinéale. Les principaux médiateurs impliqués sont les suivants : GABA, adénosine et mélatonine.

Le sommeil est régulé par l'interaction de deux processus indépendants et complémentaires: le processus homéostatique et le processus circadien (Figure 2) (25,26). Ainsi, la modulation des neuromédiateurs énumérés précédemment par les deux processus au sein du système nerveux central (SNC) contrôle l'équilibre sommeil/éveil (27,28).

Le processus homéostatique représente la propension à s'endormir. Ce processus régule les besoins de sommeil. Notamment, cela correspond à l'augmentation du besoin de sommeil au cours de la journée en fonction du temps de veille. Ainsi, plus la période passée éveillée est longue, plus la pression pour s'endormir sera grande. Cette pression se dissipe ensuite durant le sommeil afin d'augmenter la propension à se réveiller à la fin de la nuit (29–31).

Le processus circadien est sous le contrôle du noyau suprachiasmatique (NSC), situé dans l'hypothalamus (32). Le NSC, qui agit comme horloge centrale, régule la rythmicité des états d'éveil et de sommeil sur une période d'environ 24h (8). Cette régulation ne dépend pas de la durée des épisodes d'éveil et de sommeil antérieurs (33). L'horloge centrale module les systèmes qui favorisent l'éveil, la relâche d'hormones ainsi que les changements de température corporelle. Les synchroniseurs externes comme la lumière, l'obscurité, les interactions sociales et les repas jouent un rôle complémentaire dans la régulation de cette rythmicité (25). La fréquence de décharge des neurones du NSC décroît en début de soirée, menant à la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale (34). La mélatonine favorise la somnolence (35), la diminution de la température corporelle centrale (36), accentue l'inhibition de la décharge des neurones du NSC et promouvoit la propension au sommeil ainsi que la réduction de la pression circadienne pour l'éveil (34). La production de mélatonine atteint son maximum vers 2 à 4h du matin (33,37).

Ainsi, le processus homéostatique et le processus circadien agissent comme systèmes complémentaires dans la régulation des cycles de veille et de sommeil.

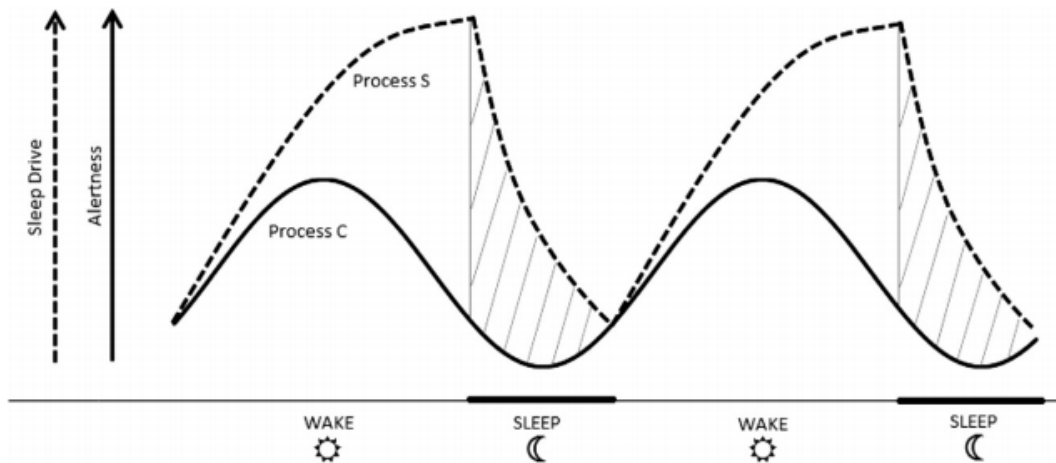


Figure 2. Modèle à 2 processus du sommeil.

Tiré de Cheng et Drake (2016) (38)

Légende : « Process S » : Processus homéostatique, « Process C » : Processus circadien

1.2 Parasomnies en sommeil NREM

Les parasomnies sont une catégorie de troubles du sommeil, se manifestant par des comportements indésirables survenant lors de l'endormissement, durant le sommeil ou encore durant la phase d'éveil. Les parasomnies NREM surviennent ainsi durant le sommeil NREM et elles incluent notamment les troubles de l'éveil et le trouble du comportement alimentaire lié au sommeil (« Sleep-related eating disorder ») (39,40). Typiquement, les parasomnies NREM sont considérées comme la coexistence d'éléments d'éveil et de sommeil NREM (41). Les troubles de l'éveil incluent quant à eux les **éveils confusionnels**, les **terreurs nocturnes** ainsi que le **somnambulisme**. Ils sont appelés ainsi en raison de l'activation du système moteur et du système autonome qui mènent le patient à un état d'éveil partiel (42). Ces trois conditions sont groupées en raison de similitudes de patrons génétiques et familiaux, et de mécanismes pathophysiologiques (40). Ces trois parasomnies peuvent coexister chez un même individu et dans une même famille, suggérant qu'elles pourraient s'avérer être l'expression phénotypique différente de la même entité : les symptômes et manifestations sont hétérogènes et peuvent être considérés comme faisant partie d'un spectre. Ils surviennent suite à un éveil partiel à partir du sommeil NREM (40,43). Les troubles de l'éveil surviennent le plus fréquemment lors du stade de sommeil N3, principalement lors du premier tiers de la période

de sommeil où la proportion de sommeil N3 est maximale (43–46). Toutefois, ils peuvent parfois se manifester durant le stade N2 (45,47,48) ou plus rarement lors d'une sieste (40). Les épisodes sont caractérisés par des événements récurrents d'altération de la cognition et d'une amnésie partielle ou totale des épisodes (39–41,43,49). Les parasomnies NREM surviennent plus fréquemment durant l'enfance (50–52) et seraient exclusives aux humains puisqu'elles n'ont jamais été rapportées chez les animaux, même chez les primates non-humains (53).

Les éveils confusionnels, les terreurs nocturnes et le trouble du comportement alimentaire lié au sommeil sont résumés brièvement aux sections 1.2.1, 1.2.2 et 1.2.3 respectivement. Cet ouvrage portera principalement sur le somnambulisme et une description plus exhaustive y est faite à la section 1.2.4.

1.2.1 Éveils confusionnels

Les éveils confusionnels surviennent principalement au cours du stade N3. Lors d'un épisode, le patient reste généralement au lieu où le sommeil a été initié. Le patient ne démontre pas de signes de terreur lors des épisodes. Habituellement, le patient va s'asseoir dans son lit et va regarder l'environnement autour, ayant l'air d'être tout à fait réveillé. Toutefois, en débutant la conversation avec cette personne, on se rend compte qu'elle est confuse, désorientée, qu'elle a une faible réponse aux stimuli, que son débit verbal est plus lent qu'à l'habitude et que ses réponses sont incohérentes. Parfois, les épisodes peuvent progresser vers des comportements violents ou des pleurs. Dans la majorité des cas, les épisodes durent jusqu'à 15 minutes, quoique des épisodes de plusieurs heures ont déjà été rapportés (40,43).

Les éveils confusionnels surviennent chez 17,3% des enfants de 3 à 13 ans et chez 2,9% à 4,2% des adultes, sans égard au genre (52).

La sexsomnie est un sous-type d'éveils confusionnels, où le patient démontre un comportement sexuel anormal et inconscient allant de la masturbation, de l'initiation de relations sexuelles avec le/la partenaire jusqu'à l'agression sexuelle. Souvent, la sexsomnie est comorbide au somnambulisme, au trouble du comportement alimentaire lié au sommeil ou encore à la conduite de véhicule liée au sommeil. Les épisodes surviennent généralement lors des deux premières heures suivant l'endormissement. Parfois, le patient souffre également

d'apnée obstructive du sommeil. Lorsque cette apnée est traitée, les symptômes de sexsornie peuvent être atténués ou encore disparaître (40).

1.2.2 Terreurs nocturnes

Historiquement, les terreurs nocturnes ont souvent été confondues avec les cauchemars, qui sont plutôt des événements survenant au cours du sommeil paradoxal (43). Les terreurs nocturnes sont caractérisées par une forte activation du système nerveux autonome (notamment : tachycardie, tachypnée, diaphorèse et/ou tonus musculaire accru), des cris et des manifestations de terreur. Chez les enfants, on dénote souvent une inconsolabilité prolongée, un état de conscience altéré. Les événements surviennent généralement en position assise dans le lit. Chez les adultes, il est possible que le patient chute du lit de manière agitée ou même violente ou encore qu'ils se souviennent partiellement d'un contenu onirique peu défini. Les terreurs nocturnes durent généralement quelques minutes, par la suite les patients vont se rendormir (40,43).

Les terreurs nocturnes débutent généralement durant l'enfance, quoiqu'elles puissent débuter à l'adolescence et plus rarement à l'âge adulte. Elles ont tendance à persister plus longtemps que le somnambulisme (54). Les terreurs nocturnes sont présentes chez 1% à 6,5% des enfants avec une prévalence maximale à 1,5 an. Chez l'adulte, la prévalence se situe à 2,2%, sans égard au genre (51,52).

Les terreurs nocturnes peuvent être accompagnées ou suivies d'un épisode de somnambulisme (55). Environ un tiers des enfants souffrant de terreurs nocturnes vont développer le somnambulisme au cours des années subséquentes (51). Dans la grande majorité des cas, les terreurs nocturnes sont bénignes. Toutefois, des blessures graves et même des décès ont déjà été rapportés en lien avec les terreurs nocturnes (56–58). Les individus présentant des terreurs nocturnes répondraient plus fréquemment aux critères diagnostics des troubles anxieux en comparaison avec ceux souffrant d'autres parasomnies NREM (52).

1.2.3 Trouble du comportement alimentaire lié au sommeil

Ce trouble est caractérisé par des épisodes récurrents de consommation involontaire de nourriture suite à un éveil partiel en stade N3, avec notamment une altération du jugement et

de la conscience (39,40,59). Les épisodes surviennent habituellement suite à des éveils partiels lors du premier tiers de la période de sommeil (60–63). Le patient va généralement consommer des aliments riches en glucides. Il peut résulter en un gain de poids, hyperlipidémie, hypertension, diabète, apnée obstructive du sommeil ou encore de l'insomnie ou de l'anorexie matinale (39,40,59). Ce trouble est plus fréquent chez les femmes et il débute généralement à l'âge adulte (59,64). Il est fréquemment comorbide avec le somnambulisme, l'anxiété, l'insomnie, la somnolence diurne et les troubles d'alimentation (40).

1.2.4 Somnambulisme

Le somnambulisme (du latin *somnus* pour sommeil et *ambulare* pour se déplacer par la marche) est une parasomnie du sommeil NREM. Les épisodes sont caractérisés par des déambulations nocturnes, des comportements complexes, une absence de réponse aux stimuli de l'environnement, une activité onirique, une amnésie rétrograde variable ainsi qu'un état altéré de conscience et de jugement. Généralement, les yeux du patient sont ouverts. Les comportements somnambulistiques peuvent être élaborés et stéréotypés : marcher dans une pièce ou encore pointer des objets. Toutefois, principalement chez les adultes, les comportements peuvent être beaucoup plus complexes : cuisiner, s'habiller, conduire un véhicule, etc. Les épisodes sont généralement initiés lors d'éveils partiels en stade N3, principalement lors du premier tiers de la nuit où le sommeil lent profond prédomine. Les épisodes durent généralement de 1 à 30 minutes (39,40,49).

1.2.4.1 Somnambulisme dans l'histoire

Dans leur revue sur l'histoire du somnambulisme au travers de la médecine, des arts et des lois, Umanath et al. (2011) (65) démontrent que le somnambulisme a toujours attiré l'attention des grands penseurs et a alimenté les croyances à travers les époques.

Le somnambulisme était connu d'Hippocrate, Aristote et Galien durant l'Antiquité grecque. D'ailleurs, Galien rapporta dans son œuvre *De motu musculorum* qu'il avait déjà passé une nuit entière à marcher tout en dormant. Il s'était éventuellement réveillé en trébuchant sur une pierre.

À l'ère Médiévale, le somnambulisme était associé aux croyances religieuses et était perçu comme étant une « conséquence divine » ou bien encore un « effet diabolique ». La

croissance populaire était que le somnambule était possédé et qu'il s'agissait d'un phénomène surnaturel. Les explications surnaturelles ont persisté durant le siècle des Lumières jusqu'au début du 19^e siècle. Avec les avancées scientifiques, ces croyances ont fini par se dissiper.

Sur l'aspect artistique, le somnambulisme a été représenté dans diverses œuvres. Par exemple, l'une des plus notables est *Macbeth*, rédigée entre 1603 et 1607 par William Shakespeare. Le personnage de Lady Macbeth souffre de somnambulisme. Les déambulations y sont présentées comme étant l'expression de la culpabilité que ressent Lady Macbeth, hantée par le remords de ses crimes en raison des péchés qu'elle a commis. Cette dernière se lave compulsivement les mains qu'elle imagine pleine de sang en parlant des crimes qu'elle a commis. Cette conception du somnambulisme qui date du 17^e siècle est tout à fait compatible avec la conception actuelle : un état dissociatif en lien avec un scénario onirique

Sur le plan légal, un questionnement légitime est à savoir si une personne somnambule peut être considérée comme responsable de ses actes. Typiquement, la personne était considérée non-coupable. D'ailleurs, une loi émise vers l'an 1313 par le Conseil de Vienne stipulait que si un enfant, une personne démente ou une personne qui dort blesse ou tue quelqu'un, cette personne était considérée comme non-coupable. Quelques cas seront mentionnés à la section 1.2.4.4

1.2.4.2 Critères diagnostics du somnambulisme

Le somnambulisme est diagnostiqué en fonction de l'histoire médicale du patient et sur l'exclusion d'autres diagnostics différentiels. Les principales classifications sont : Classification internationale des troubles du sommeil – 3^e édition (« International Classification of Sleep Disorders – 3rd version » : ICSD-3) (39), le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux – 5^e édition (« Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th version » : DSM-5) (66) ainsi que la Classification internationale des maladies (« International Classification of Diseases – 10th version » : ICD-10) (67). Ces diverses classifications sont relativement similaires. Dans notre cas, nos patients ont été diagnostiqués selon l'ICSD-3.

1.2.4.2.1 Classifications

Tableau I. Critères diagnostics généraux pour les troubles de l'éveil (ICSD-3)

<p>Les critères A-E doivent être remplis</p> <p>A- Épisodes récurrents de réveil incomplet lors du sommeil.</p> <p>B- Réactivité inappropriée ou absente aux efforts des autres pour intervenir ou réorienter la personne pendant l'épisode.</p> <p>C- Présence limitée (par exemple, une seule scène visuelle) ou aucune cognition associée ou encore d'imagerie de rêve.</p> <p>D- Amnésie partielle ou incomplète de l'épisode.</p> <p>E- La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble du sommeil, un trouble mental, une condition médicale, des médicaments ou une consommation de substances.</p> <p>Notes</p> <p>1- Les événements surviennent généralement au cours du premier tiers de l'épisode de sommeil majeur.</p> <p>2- L'individu peut continuer à paraître confus et désorienté pendant plusieurs minutes ou plus après l'épisode.</p>

Tableau II. Critères des troubles de l'éveil lors du sommeil NREM (DSM-V)

A- Épisodes récurrents de réveil incomplet lors du sommeil, survenant généralement au cours du premier tiers de l'épisode de sommeil majeur, accompagnés de l'un des événements suivants:

Somnambulisme: Épisodes répétés de lever du lit pendant le sommeil suivis de la marche. Pendant l'épisode, l'individu a un visage vide et fixe; est relativement insensible aux efforts des autres pour communiquer avec lui ou elle; et ne peut être réveillé que très difficilement.

B- Pas ou peu d'images de rêve (par exemple, une seule scène visuelle) sont rappelées.

C- L'amnésie des épisodes est présente.

D- Les épisodes provoquent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

E- La perturbation n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple, une drogue d'abus, un médicament).

F. Les troubles mentaux et médicaux coexistants n'expliquent pas les épisodes de somnambulisme ou de terreurs du sommeil.

Tableau III. Critères diagnostics du somnambulisme (ICD-10)

<p>F51.3 Somnambulisme</p> <p>A- Le symptôme prédominant est impliqué des épisodes répétés (deux ou plus) de lever du lit pendant le sommeil et de marche pendant plusieurs minutes à une demi-heure, se produisant généralement pendant le premier tiers du sommeil nocturne.</p> <p>B- Pendant un épisode, l'individu a un visage fixe et vide, est relativement insensible aux efforts des autres pour influencer l'événement ou pour communiquer avec lui et ne peut être réveillé qu'avec beaucoup de difficulté.</p> <p>C- Au réveil (soit à partir d'un épisode ou le lendemain matin), l'individu est amnésique et ne se souvient pas de l'épisode.</p> <p>D- Quelques minutes après le réveil suite à l'épisode, il n'y a aucune altération de l'activité mentale ou du comportement, bien qu'il puisse y avoir au départ une courte période de confusion et de désorientation.</p> <p>E- Absence de toute évidence d'un trouble mental organique, comme la démence, ou d'un trouble physique, comme l'épilepsie.</p>
--

Une étude récente a proposé une méthode vidéo-polysomnographique pour aider au diagnostic des parasomnies NREM. Leur méthode est basée sur la quantification des interruptions du sommeil lent profond, le patron EEG post-éveil et la caractérisation des comportements moteurs. Les résultats démontrent : un taux de classification correcte de 73,3 à 85,3%, spécificité jusqu'à 100% et sensibilité jusqu'à 94% (68).

L'EEG a permis de mieux définir le somnambulisme. Les cas cliniques les plus complexes sont évalués avec une attention particulière, notamment en impliquant une évaluation polysomnographique avec un montage EEG complet ainsi qu'un enregistrement audiovisuel (49).

1.2.4.3 Épidémiologie et évolution du somnambulisme

La prévalence des troubles de l'éveil est plus élevée chez les enfants. Les travaux de notre laboratoire (51), qui a investigué prospectivement 1940 enfants québécois de l'âge de 18 mois à 13 ans, montrent une prévalence de 29,1% pour des épisodes au moins occasionnels de somnambulisme. Le somnambulisme est présent chez 3,6% des enfants à l'âge de 30 mois, 8,3% à l'âge de 6 ans puis la prévalence atteint un pic à 13,4% à l'âge de 10 ans. Par ailleurs, les enfants ayant eu des épisodes de terreurs nocturnes avant l'âge de 4 ans étaient deux fois plus à risque de développer du somnambulisme par la suite. En général, le sexe n'était pas associé avec l'occurrence du somnambulisme durant l'enfance. De plus, la méta-analyse de Stallman et Kohler (2016) (50) a estimé la prévalence du somnambulisme à 5% chez les enfants dans la dernière année. Il fût démontré que le taux de rémission à l'adolescence chez les enfants ayant eu des épisodes de somnambulisme était d'environ 65% (69).

Ainsi, le somnambulisme peut se poursuivre à l'adolescence, où sa prévalence continue à diminuer (70). Une étude de Stallman et collègues (2016) (50) menée chez 532 adolescents de 17 ans a établi une prévalence de 2,9% pour au moins un épisode de somnambulisme au cours du dernier mois et 1% des sujets rapportaient des épisodes hebdomadaires.

Dans environ le quart des cas, le somnambulisme peut persister à l'âge adulte (71). Plus rarement, le somnambulisme peut apparaître *de novo* à l'âge adulte (49). Chez les adultes, sa prévalence est estimée entre 1,5% et 4% (50,52,71,72), passant de 4,9% au sein de la tranche d'âge 15-24 ans, puis à 0,5% chez les gens âgés de 65 ans et plus (52). Le statut socio-économique ne semble pas avoir une influence sur la prévalence du somnambulisme (73). De plus, chez les patients adultes, un âge précoce de début de somnambulisme serait associé à une plus grande fréquence d'épisodes (74).

1.2.4.4 Conséquences du somnambulisme

Les données illustrant l'impact fonctionnel du somnambulisme sont assez récentes.

1.2.4.4.1 Blessures et crimes associés au somnambulisme

Alors que le somnambulisme chez les enfants est plutôt bénin, il peut avoir de graves conséquences chez les adultes. Plusieurs cas de blessures et/ou de comportements violents (notamment agressions, suicides, viols et meurtres) ont été rapportés en lien avec le

somnambulisme (75–82). Le patient, le/la partenaire de lit ainsi que les autres personnes dans les environs sont toutes à risque de subir des blessures. Le patient peut également se placer dans des situations très dangereuses notamment en quittant le domicile lors des épisodes. La présence de comportements à risque ou dangereux lors du sommeil serait d'ailleurs la raison principale menant le patient somnambule vers la consultation avec un médecin (57,58,83,84). D'ailleurs, les épisodes qui résultent en blessures graves seraient sous-estimés (52,58,85). Les épisodes violents sont rapportés plus fréquemment chez des patients de sexe masculin (78,82).

Ainsi, le somnambulisme est une condition qui mérite une attention particulière. Il peut avoir de graves conséquences accidentelles ou médico-légales et résulter en de blessures sérieuses, d'où l'importance de traiter adéquatement cette condition (les différents traitements seront abordés à la section 1.2.4.5).

1.2.4.4.2 Impact sur le fonctionnement psychologique et psychiatrique

La sphère psychologique a été la première sphère du fonctionnement à être investiguée chez les patients souffrant de parasomnies NREM.

Notamment, les premières études à s'y intéresser ont estimé les prévalences des troubles psychiatriques chez les patients souffrant de parasomnies NREM. Les principaux troubles retrouvés étaient les troubles de la personnalité, dépressifs et anxieux (54,86,87), les troubles psychiatriques de l'axe I du DSM-III (troubles de l'humeur ainsi que la dépendance à l'alcool) (58).

Plus exclusivement avec le somnambulisme, l'association avec les troubles psychiatriques a aussi été confirmée. Dans une étude menée à Hong-Kong chez 1235 patients psychiatriques avec divers diagnostics, il fût démontré que la prévalence du somnambulisme était de 8,5% alors qu'elle est de 2,6% dans leur population générale adulte. De plus, on retrouvait une proportion enrichie de somnambulisme débutant à l'âge adulte (44%) (88).

La prévalence du somnambulisme est enrichie chez les patients avec le syndrome de la Tourette (89). De plus, les symptômes anxieux et dépressifs sont enrichis chez les patients somnambules (72,81,82,85,90–93).

Ainsi, les patients psychiatriques présentent souvent du somnambulisme. Toutefois, une étude de notre groupe a démontré que le somnambulisme primaire est peu associé aux

psychopathologies (93). Dans l'optique d'identifier des gènes candidats, il est primordial d'avoir une cohorte plus pure.

1.2.4.4.3 Somnolence, fatigue et insomnie

Historiquement, la croyance populaire était que le somnambulisme n'avait pas de répercussions sur le fonctionnement diurne (49). Toutefois, cette croyance semble être erronée.

Plusieurs études démontrent qu'une proportion importante de patients somnambules souffre de somnolence diurne (notre groupe (81,91,92,94,95) et autres (72,74,85,96,97)), de fatigue (81,85,98) et de symptômes d'insomnie (81, 91,92).

Ainsi, la somnolence, la fatigue et les symptômes d'insomnie semblent être assez fréquents chez les patients somnambules et reflètent donc l'impact du somnambulisme sur le fonctionnement diurne et la qualité du sommeil.

1.2.4.4.4 Qualité de vie

En raison de toutes les conséquences engendrées par le somnambulisme, il est à se demander s'il impacte la qualité de vie de ceux/celles qui en souffrent. Cela fût notamment confirmé dans l'étude de Lopez et collègues (2013) (81), où les patients somnambules rapportaient une qualité de vie significativement moindre que les sujets contrôles. Le DSM IV-TR (99) mentionne que le somnambulisme est à l'origine d'une souffrance marquée et/ou d'une altération de la vie sociale (démonstré par de l'isolement social) et/ou professionnelle (démonstré par des difficultés professionnelles). Certaines personnes pourraient tenter d'éviter des situations qui les mettent à risque de présenter un épisode somnambulistique embarrassant.

Ainsi, le somnambulisme n'est pas une condition aussi bénigne comme le sous-entend la croyance populaire. Il est donc primordial d'intervenir et de traiter adéquatement cette parasomnie NREM.

1.2.4.5 Traitement du somnambulisme

La prise en charge des somnambules implique notamment: l'éducation, les conseils donnés aux proches, la prophylaxie, ainsi que des mesures de sécurité. Des méthodes d'intervention plus spécifiques telles que l'hypnose, les éveils anticipés et la pharmacothérapie

peuvent aussi être utilisées (40,49). Toutefois, aucune étude contrôlée n'a été menée à ce jour pour évaluer les diverses approches de traitement du somnambulisme (73).

1.2.4.5.1 Traitement nonpharmacologique

1.2.4.5.1.1 Éducation et conseils

La première approche consiste à informer et sensibiliser les patients somnambules et leur famille à propos de cette condition. On les informe notamment que le somnambulisme est généralement bénin, qu'il existe une prédisposition génétique pour le somnambulisme et que la sécurité du patient est d'une importance primordiale (40). Il est normalement conseillé aux proches d'observer les épisodes en silence, de laisser les épisodes se dérouler, d'intervenir seulement s'il y a risque de blessures et s'il y a à intervenir de le faire doucement afin de ne pas induire de comportement violent chez le patient (40). Il faut éviter ou éliminer les facteurs favorisants et précipitants le somnambulisme (abordés à la section 1.2.4.6) et il sera conseillé aux patients d'instaurer une bonne hygiène de sommeil (40,49). Il faut rendre sécuritaire la chambre à coucher, les pièces avoisinantes et empêcher le patient de sortir de la maison (40,100).

1.2.4.5.1.2 Hypnose

L'hypnose est efficace chez les enfants ainsi que chez les adultes atteints de somnambulisme. Dans une première étude, l'hypnose a eu des effets bénéfiques chez 74% des patients (101). Dans une seconde étude, 42% des patients ayant été traités par hypnose n'avaient plus de symptômes ou les symptômes s'étaient grandement dissipés après 18 mois. L'effet bénéfique persistait même après 5 ans (102).

1.2.4.5.1.3 Éveils anticipés

Il s'agit de la méthode de prédilection chez les enfants. Les parents vont réveiller leurs enfants quelques minutes avant le moment estimé des épisodes de somnambulisme, sur une période d'environ 1 mois (103,104).

1.2.4.5.2 Traitement pharmacologique

La médication devrait être utilisée lorsque les épisodes sont persistants, dérangeants et dangereux (40,49). Les benzodiazépines, comme clonazepam et diazepam, ont été démontrées

comme étant efficaces dans le traitement du somnambulisme et sont fréquemment employées (105–107). Ces molécules vont réduire les éveils. De plus, elles vont aussi réduire le sommeil lent profond. Toutefois, elles ne contrôlent pas toujours le somnambulisme (85). Les autres agents pharmacologiques ayant été efficaces dans le traitement du somnambulisme sont révisés dans le chapitre de Rodriguez et Foldvary-Schaefer (2019) (40). Une étude récente de notre laboratoire (2019) (108), a démontré que l'administration orale de méthylphenidate longue action (Concerta ®) constitue une autre option de traitement chez les patients présentant un somnambulisme sévère.

Toutefois, la pharmacothérapie n'est pas toujours efficace dans le traitement des parasomnies NREM. L'avancée des connaissances en génétique du somnambulisme pourrait avoir des répercussions en pharmacogénomique afin de développer des traitements plus efficaces et plus ciblés.

1.2.4.6 Mécanismes et pathophysiologie du somnambulisme

La pathophysiologie du somnambulisme reste très peu connue encore à ce jour malgré les avancées en clinique et en laboratoire faites au cours du dernier demi-siècle (49). Quelques hypothèses ont été proposées : activation des patrons générateurs centraux (109), activation sélective du circuit thalamo-cingulaire (110), activation du système sérotoninergique (110), activation du cortex moteur et associatif (111).

De plus, il n'y a que très peu d'études de neuroimagerie qui ont été menées chez des patients somnambules. Une étude morphométrique récente a dévoilé que les patients avec parasomnie NREM, comparativement à des sujets contrôles avaient une réduction du volume de matière grise dans le cortex cingulaire dorsal postérieur gauche et dans le cortex cingulaire médian gauche. Cette réduction pourrait être le substrat anatomique qui illustre la simultanéité de l'éveil dans les cortex moteur et cingulaire et du sommeil dans les régions corticales associatives, qui est l'une des principales théories expliquant le somnambulisme (112). Une étude récente de notre groupe en tomographie par émission monophotonique a montré que durant l'éveil après une privation de sommeil, la perfusion cérébrale était réduite bilatéralement dans le gyrus temporal inférieur des patients somnambules comparativement aux sujets sains (113). Une autre étude de notre groupe a montré que la perfusion cérébrale

chez les somnambules était réduite lors du sommeil lent profond dans le gyrus postcentral gauche, l'insula et le gyrus temporal supérieur suite à une privation de sommeil de 24h (114).

Le modèle 3P de Pressman (76) (illustré à la Figure 3) propose que la vulnérabilité d'une personne à présenter des épisodes de parasomnie NREM est sous l'influence de trois types de facteurs soit : des facteurs favorisants (« Priming »), des facteurs précipitants (« Precipitating ») et des facteurs prédisposants (« Predisposing »).

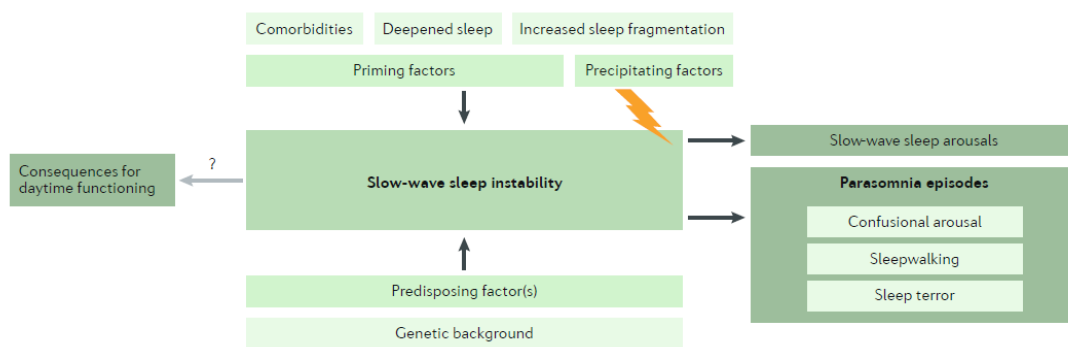


Figure 3. Un modèle pathophysiologique des parasomnies NREM.

Tiré de Castelnovo et al. (2018) (115)

Légende : « Consequences for daytime functioning » : conséquences pour le fonctionnement diurne, « Comorbidities » : comorbidités, « Deepened sleep » : sommeil plus profond, « Increased sleep fragmentation » : augmentation de la fragmentation du sommeil, « Priming factors » : facteurs favorisants, « Precipitating factors » : facteurs précipitants, « Slow-wave sleep instability » : instabilité du sommeil à ondes lentes, « Predisposing factors » : facteurs prédisposants, « Genetic background » : bagage génétique, « Slow-wave sleep arousals » : éveils à partir du sommeil à ondes lentes, « Parasomnia episodes » : épisodes de parasomnie, « Confusional arousal » : éveil confusionnel, « Sleepwalking » : somnambulisme, « Sleep terror » : terreurs nocturnes.

1.2.4.6.1 Facteurs favorisants (« Priming »)

L'un des facteurs favorisants le plus fréquemment rapporté par les patients somnambules est la privation de sommeil (49,74,96,116).

De nombreux traitements pharmacologiques peuvent favoriser les manifestations de somnambulisme. Une liste exhaustive et détaillée est compilée dans le chapitre de Rodriguez

et Foldvary-Schaefer (2019) (40) ou bien encore dans l'article de Stallman et collègues (2018) (117). Les principales classes sont les antidépresseurs et autres agents sérotoninergiques, les antipsychotiques et les beta-bloqueurs.

Le stress a très souvent été rapporté comme facteur à la fois favorisant et précipitant des parasomnies (40). D'ailleurs, dans l'étude de Lecendreau (2003) (116), la moitié des sujets somnambules rapportaient que l'aggravation de leurs épisodes étaient liée aux événements stressants.

L'activité physique le soir (49,81), la fièvre (49,118), l'ingestion aiguë d'alcool (76), l'exposition aux écrans (119) de même que l'hyperthyroïdisme, les migraines, les blessures à la tête, les encéphalites et les accidents vasculaires cérébraux (40) seraient d'autres facteurs favorisant les manifestations de somnambulisme. La spécificité de certaines de ces associations demeure toutefois incertaine.

Tous ces facteurs favorisants suggèrent donc que l'augmentation et la fragmentation du sommeil lent profond accentuent la probabilité de survenue d'un épisode. De nombreux travaux ont d'ailleurs démontré que la dynamique et la microarchitecture du sommeil lent profond des patients somnambules était altérée.

1.2.4.6.2 Altérations du sommeil NREM, notamment en sommeil lent profond

Bien que la macroarchitecture du sommeil soit largement conservée chez les patients souffrant de parasomnies NREM (47,49,120,121), des altérations de la microarchitecture en sommeil NREM ont été démontrées.

1.2.4.6.2.1 Ondes delta hypersynchrones

Le premier marqueur EEG à avoir été associé au somnambulisme lors des années 1960 est la présence des ondes delta hypersynchrones, qui sont des ondes de $\geq 150\mu\text{V}$ qui surviennent lors du sommeil NREM (44). Les patients somnambules ont une hausse significative d'ondes delta hypersynchrones en comparaison avec les sujets sains (122). Toutefois, ce marqueur EEG est très peu spécifique au somnambulisme, car il a été retrouvé chez des sujets sains notamment après privation de sommeil (45,46,122–124), mais également chez des patients avec des troubles respiratoires nocturnes (125).

1.2.4.6.2.2 Fragmentation du sommeil lent profond et privation de sommeil

Deux groupes ont observé chez des sujets somnambules qu'il y avait une augmentation du sommeil lent profond, résultant en une diminution du sommeil de stade N2 (46,123). Cela sous-entend que l'augmentation du sommeil lent profond chez les personnes somnambules pourrait illustrer des perturbations de l'homéostasie du sommeil ainsi qu'une vulnérabilité plus prononcée à la privation de sommeil. Une autre caractéristique qui distingue les patients somnambules des sujets contrôles sains est l'absence de continuité du sommeil NREM chez les patients somnambules. Leur sommeil lent profond est grandement fragmenté et cela est démontré notamment par une augmentation des éveils en sommeil lent profond même lors des nuits sans épisode (**Figure 4**) (46,48,64,68,91,96,123,126–129). De plus, le nombre d'éveils à partir des autres stades de sommeil n'augmente pas (128).

Ainsi, il fût démontré par notre groupe et un autre groupe que la privation de sommeil d'une durée de 25 à 38h accentuait significativement la complexité et la fréquence des épisodes de somnambulisme puisqu'elle fragmente encore plus leur sommeil lent profond. Il s'agit donc d'une approche qui facilite le diagnostic en laboratoire (48,130–132). Cette dernière trouvaille chez les sujets somnambules est plutôt paradoxale, puisque la privation de sommeil consolide davantage le sommeil chez les sujets sains.

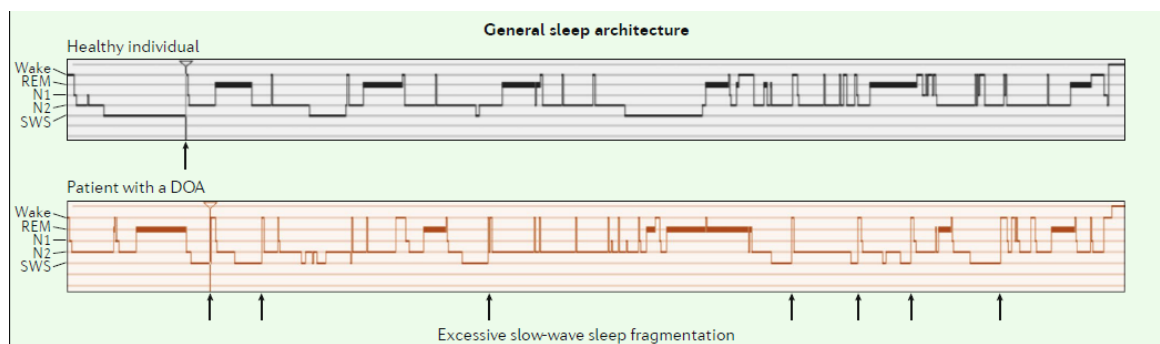


Figure 4. Hypnogramme typique d'une personne avec une parasomnie NREM en comparaison avec un dormeur sain.

Adapté de Castelnovo et al. (2018) (115)

Légende : DOA = « disorder of arousal », **flèches noires** = éveils à partir du sommeil lent profond

1.2.4.6.2.3 Patrons cycliques alternants

D'autres études se sont intéressées aux patrons cycliques alternants (« cyclic alternating patterns » : CAP) (133). Les CAP sont une activité périodique à l'EEG qu'on observe lors du sommeil lent. Ils sont organisés en deux patrons EEG différents : A (événements phasiques, divisés en sous-types A₁, A₂ et A₃) et B (bruit de fond : « background rhythms ») et les deux patrons sont de durées variables (134). Les CAP illustrent l'alternance synchronisation/désynchronisation et leur augmentation serait un marqueur de l'instabilité du sommeil lent (135). Ainsi, l'augmentation des CAP a été observée chez des sujets parasomniaques dans de nombreuses études, même lors de nuits sans épisodes (47,90,136,137). Cela suggère que cette anomalie au niveau des CAP des patients somnambules mène à l'altération du processus homéostatique qui serait médié par l'activité à ondes lentes (115).

1.2.4.6.2.4 Patrons EEG suite à un éveil en sommeil lent profond

Il fût démontré qu'il y avait trois différents patrons EEG suite à un éveil en sommeil lent profond chez les patients parasomniaques : activité delta diffuse et rythmique, activité delta et theta diffuse mixée avec de l'activité alpha et beta, activité proéminente alpha et beta (127,138). Les ondes lentes delta étaient retrouvées dans près de la moitié des épisodes survenant à partir du sommeil à ondes et plus fréquemment retrouvées lors des épisodes simples plutôt que lors des épisodes complexes de somnambulisme (138). Dans les secondes précédant un épisode de somnambulisme, une augmentation de la fréquence beta dans le cortex cingulaire ventral antérieur et dans le cortex pré-génual a été détectée (139).

1.2.4.6.2.5 Autres anomalies du sommeil lent profond

Des anomalies de l'activité à ondes lentes ont souvent été décrites chez les patients somnambules. Notamment, une réduction de la puissance de l'activité à ondes lentes principalement lors du premier cycle de sommeil de même qu'un décours temporel inhabituel de l'activité à ondes lentes ont été observés (46,128). De plus, les patients somnambules avaient une baisse significative du nombre de fuseaux de sommeil lors du premier cycle de sommeil, principalement en sommeil lent profond. Comme les auteurs le mentionnent, cela pourrait illustrer des altérations du processus du maintien du sommeil (46). Ceci concorde également avec des travaux récents de notre groupe (140). Il fût démontré que la réduction de

la puissance de l'activité à ondes lentes était localisée dans les régions centropariétales, où les aires motrices, prémotrices et cingulaires seraient grandement impliquées. Les changements de la topographie de l'activité à ondes lentes survenaient également en sommeil REM et durant l'éveil (141). De plus, des études de cas en stéréo-EEG et en EEG intracrânien ont démontré qu'il pouvait y avoir coexistence de patrons apparentés au sommeil (augmentation d'activité delta apparentée au sommeil dans les aires associatives frontopariétales et des fuseaux dans l'hippocampe) de même que des patrons apparentés à l'éveil (activité rapide à faible voltage dans les structures limbiques et le cortex moteur) (111,142,143).

1.2.4.6.3 Facteurs précipitants (« Precipitating »)

Les facteurs précipitants augmentent les éveils partiels (49). Ils peuvent agir comme déclencheurs d'épisodes de somnambulisme chez les personnes prédisposées génétiquement et/ou influencées par un facteur favorisant.

Certains facteurs précipitants sont en lien avec un autre trouble du sommeil comme l'apnée du sommeil, les mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (40,90,97,129). D'autres facteurs précipitants sont : le reflux gastro-oesophagien nocturne, n'importe quelle type de douleur qui peut interrompre le sommeil, la fièvre, le voyage et les menstruations (40).

Il y a aussi des facteurs précipitants d'origine exogène. Notamment, les bruits ainsi que le contact physique sont souvent associés à l'initiation d'épisodes de somnambulisme (76,131).

1.2.4.6.4 Facteurs prédisposants (« Predisposing »)

1.2.4.6.4.1 Études familiales

En 1942, il fût rapporté pour la première fois que le somnambulisme semble se transmettre dans les familles (144). Cela fût confirmé au cours des décennies suivantes, (145–148). La prévalence du somnambulisme chez les enfants augmente en fonction du nombre de parents qui ont une histoire personnelle positive de somnambulisme. Notamment, elle est de 22,5% chez les enfants sans histoire parentale, de 47,4% lorsqu'un parent est affecté, puis peut atteindre jusqu'à 61,5% lorsque les deux parents sont affectés. De plus, les travaux de notre groupe ont démontré qu'une histoire parentale positive de somnambulisme est associée à une

augmentation de la prévalence des terreurs nocturnes durant l'enfance (51). La famille au premier degré d'une personne somnambule aurait un risque jusqu'à 10 fois plus grand que celui de la population générale de souffrir de somnambulisme (148). Il fût suggéré que le somnambulisme adulte était moins associé à une histoire familiale positive que le somnambulisme initié lors de l'enfance (54,149). D'ailleurs, une étude récente de Bargiotas et collègues (2017) (82) a rapporté que les patients ayant débuté le somnambulisme durant l'enfance rapportaient significativement plus d'historique familial positif que les patients avec un début à l'âge adulte (49% versus 33%).

1.2.4.6.4.2 Études de jumeaux

L'étude de Bakwin (1970) (150) a démontré que les jumeaux monozygotes avaient une concordance 6 fois supérieure en comparaison avec les jumeaux dizygotes pour le somnambulisme. L'étude de Hublin et collègues (1997) (71), menée chez 11 220 sujets finlandais, a établi une concordance 1,5 fois supérieure chez les jumeaux monozygotes en comparaison avec les jumeaux dizygotes pour le somnambulisme dans l'enfance et une concordance 5 fois supérieure chez les jumeaux monozygotes en comparaison avec les jumeaux dizygotes pour le somnambulisme présent à l'âge adulte. L'étude de jumeaux de Gregory (2008) (151) menée chez des enfants de 8 ans, a estimé l'héritabilité des parasomnies à 50%.

Ces travaux suggèrent donc qu'il y aurait une forte contribution génétique à l'étiologie du somnambulisme. Quelques modèles de transmission ont été proposés : multifactoriel (148), autosomal récessif avec pénétrance incomplète (147) et autosomal dominant avec pénétrance variable/réduite (116,152). De plus, à ce jour très peu d'études moléculaires ont été menées afin d'identifier des gènes associés au somnambulisme. Il fût démontré que les profils EEG en sommeil NREM et REM étaient sous une grande influence génétique et qu'il s'agissait d'un des traits les plus héréditaires chez l'humain (153–158). De plus, l'estimation subjective de la qualité et de la durée de sommeil (159,160), de même que le besoin de sommeil (161) sont également sous une grande influence génétique. Ainsi, des variants génétiques pourraient prédisposer les individus à souffrir de somnambulisme notamment en perturbant les profils EEG et autres caractéristiques du sommeil.

1.2.4.6.4.3 Études moléculaires antérieures

Une première étude moléculaire menée chez 60 patients somnambules et 60 sujets contrôles a dénoté qu'il y avait un enrichissement significatif de l'allèle HLA-DQB1*05 chez les patients somnambules (35%) en comparaison avec les sujets contrôles (13,3%). Dans les cas familiaux de somnambulisme, il y avait une transmission accrue des allèles HLA-DQB1*05 et HLA-DQB1*04 (116). D'ailleurs, l'allèle HLA-DQB1*05 semble être enrichi dans tous les types de parasomnies NREM, ce qui laisse sous-entendre qu'il y aurait des bases génétiques communes (162). Ces découvertes devront être répliquées dans des cohortes plus nombreuses et leur implication dans la pathophysiologie demeure imprécise.

Une étude pangénomique a été menée dans une famille de 22 personnes échelonnée sur 4 générations où il y avait 9 somnambules. Par liaison génétique, ils ont identifié la région chromosomique 20q12-q13.12 entre 55,6 et 61,4 cM comme région candidate (Figure 5). Cette région contient 28 gènes, dont le gène *Adénosine Désaminase (ADA)* qui représente le candidat le plus propice en raison de son association avec des variations du sommeil lent profond (152).

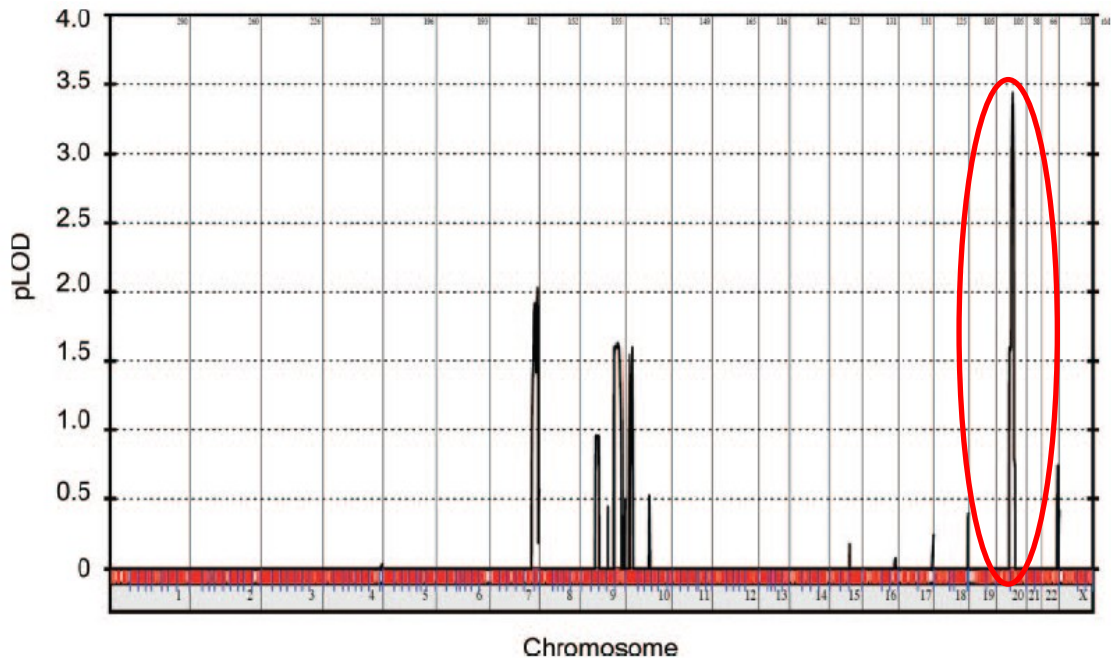


Figure 5. Région chromosomique candidate dans la pathophysiologie du somnambulisme : locus 20q12-q13.12.

Adapté de Licis et al. (2011) (152)

1.3 Adénosine dans le SNC

L'adénosine, une purine nucléoside, a notamment un rôle protecteur contre l'ischémie, l'hypoxie et est impliquée dans le système immunitaire (163). De plus, elle serait impliquée dans la régulation de la perfusion cérébrale (164,165). Plus intéressant encore, l'adénosine est grandement impliquée dans la physiologie du sommeil (21).

L'adénosine est produite par le parenchyme cérébral par plusieurs types cellulaires (neurones, astrocytes, péricytes, microglies) (40,166), puis est relâchée par les neurones et les astrocytes (166–168). L'adénosine agit sur 4 types de récepteurs : A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃, qui sont tous de la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Les récepteurs A₁ et A₃ sont des inhibiteurs de l'adenylyl-cyclase tandis que les récepteurs A_{2A} et A_{2B} sont stimulateurs de l'adenylyl-cyclase (166,169).

1.3.2 Sommeil et adénosine

Les effets hypnotiques de l'adénosine ont été décrits pour la première fois en 1954 chez le chat par Feldberg et Sherwood (170), elle peut induire le sommeil de façon endogène. L'adénosine lie ensemble le métabolisme énergétique, l'activité neuronale et le sommeil (21). D'ailleurs, l'administration d'adénosine dans le cerveau promouvoit le sommeil (171,172) et les marqueurs de la pression homéostatique favorisant le sommeil (173). Ses principaux sites d'action sont le prosencéphale basal, l'hypothalamus et le tronc cérébral (174). Durant des périodes d'éveils prolongés, l'adénosine s'accumule dans le prosencéphale basal (qui contient des projections corticales cholinergiques impliquées dans l'éveil) et dans le cortex (171,175). L'effet principal de cette augmentation d'adénosine est observé lors de la période de sommeil suivante, où il y aura une augmentation de la puissance delta durant le sommeil lent profond (176,177). De plus, l'adénosine va également activer les récepteurs A₁ situés dans le prosencéphale basal, inhibant ainsi les neurones cholinergiques qui promouvoient l'éveil (178). L'activation des récepteurs A₁ régule également les fonctions homéostatiques du sommeil (179). Une autre étude menée chez le rat a démontré une corrélation positive entre la puissance EEG delta et les niveaux d'adénosine dans le prosencéphale et le cortex frontal

après privation de sommeil (180). L'adénosine inhiberait les neurones glutamatergiques du cortex, du striatum, de l'hippocampe et d'autres régions cérébrales. Elle inhiberait également les projections GABAergiques sur le noyau préoptique ventrolatéral, afin d'induire le sommeil (181). L'adénosine inhibe l'activité des neurones orexinergiques grâce à l'activation des récepteurs A₁ dans l'hypothalamus latéral. Cela induit la fatigue et promouvoit le sommeil (182).

La caféine est un antagoniste des quatre types de récepteurs de l'adénosine. L'effet stimulant de la caféine réduit l'activité de l'adénosine ce qui majore la transmission du glutamate et de la dopamine (183,184).

1.3.3 Formation et métabolisme de l'adénosine

Dans le SNC, l'adénosine est synthétisée intracellulairement à partir de la dégradation de l'adénosine monophosphate (AMP), ou extracellulairement par le métabolisme des nucléotides qui ont été relâchés (167).

L'inactivation de l'adénosine extracellulaire est quant à elle médiée soit par la phosphorylation par l'adénosine kinase, ou encore par la conversion irréversible de l'adénosine en inosine par l'adénosine désaminase (ADA) (167) (Figure 6).

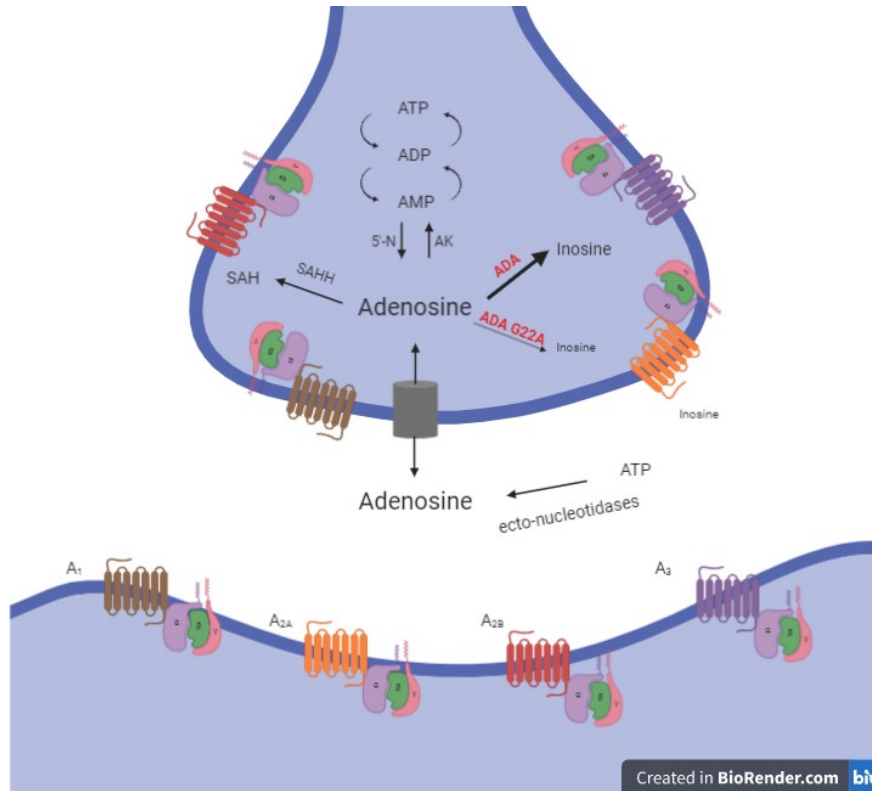


Figure 6. Voies moléculaires de la production, du métabolisme et du transport de l'adénosine.

Légende : ATP = adénosine triphosphate, ADP = adénosine diphosphate, AMP = adénosine monophosphate, 5'-N = 5'-nucléotidase, AK = adénosine kinase, ADA = adénosine désaminase, SAHH= s-adenosyl-homocystéine hydrolase, SAH = s-adenosyl-homocystéine, A₁-A₃ = récepteurs de l'adénosine.

1.3.4 Adénosine Désaminase (ADA)

L'ADA contribue à la régulation des niveaux extracellulaires d'adénosine par l'entremise de son activité enzymatique (185). Cette enzyme est hautement conservée chez la majorité des espèces vivantes (186). Chez l'humain, elle est principalement impliquée dans le développement et le maintien du système immunitaire (187).

Chez les rongeurs, son expression est variable entre les différentes régions cérébrales et son pic d'expression était retrouvé au niveau de l'hypothalamus basal. De plus, elle est également exprimée dans d'autres régions impliquées dans la physiologie du sommeil telles que le noyau tubéromamillaire, le locus coeruleus et le raphé (167,188,189).

Des études génétiques et pharmacologiques menées chez les rongeurs illustrent notamment que l'homologue murin Ada a un rôle important dans la régulation de

l'accumulation du besoin de sommeil NREM lors des éveils prolongés et dans la régulation de l'intensité du sommeil NREM (190,191). Contrairement à l'adénosine qui s'accumule dans le prosencéphale basal suite à la privation de sommeil, les niveaux d'ADA dans le prosencéphale basal demeurent stables suite à une privation de sommeil (188).

Ainsi, des variations génétiques dans le gène qui encode la protéine ADA pourraient affecter l'expression et/ou la fonction de la protéine. Cela pourrait affecter l'homéostasie du sommeil NREM et donc il pourrait s'agir d'un mécanisme impliqué dans la pathophysiologie du somnambulisme.

1.3.4.1 Génétique d'Adénosine Désaminase

Le gène *ADA* est situé sur le chromosome 20 au locus 20q13.12. Il a une taille approximative de 32 kb et il contient 12 exons (192).

Des mutations d'*ADA* ont notamment été retrouvées chez des patients souffrant de déficit immunitaire combiné sévère dû à une déficience d'ADA (193–196).

L'un des variants génétiques les plus étudiés dans ce gène est le polymorphisme d'un nucléotide (« Single nucleotide polymorphism » : SNP) rs73598374.

1.3.4.1.1 Polymorphisme d'un nucléotide rs73598374 dans le gène *ADA*

Ce SNP consiste en une substitution G>A au nucléotide 22 du premier exon du gène. Cette mutation cause un changement d'acide aminé (acide aspartique pour asparagine) au 8^e codon (197,198). La fréquence allélique de ce SNP dans la population générale est d'environ 5% (199).

Cette mutation affecte la fonction de la protéine ADA, alors qu'il fût rapporté que les porteurs du génotype hétérozygote G/A ont une activité enzymatique réduite d'environ 30% en comparaison avec les porteurs du génotype homozygote G/G ce qui fait en sorte que les niveaux d'adénosine sont plus élevés chez les porteurs du génotype G/A (200–202). (Figure 6.)

De nombreuses découvertes avec ce SNP ont été faites dans le domaine du sommeil. L'étude de Rétey et collègues (2005) (203), a montré que les sujets sains G/A rapportaient moins d'éveils durant la nuit, environ 30 minutes de sommeil lent profond de plus, une amplitude et prévalence des ondes lentes accentuées et une augmentation de la puissance delta

en sommeil NREM par rapport aux sujets G/G. Cela indique que les sujets G/A ont un sommeil plus consolidé. Une première étude de Mazzotti et collègues (2011) (204), a démontré que le SNP n'était pas associé aux troubles du sommeil comme l'apnée obstructive, le syndrome des jambes sans repos et l'insomnie et que les sujets porteurs de l'allèle A (G/A + A/A) avaient une meilleure efficacité de sommeil que les sujets G/G.

L'étude de Bachmann et collègues (2012) (205) a démontré que les sujets sains G/A avaient une plus grande pression pour le sommeil NREM, plus de sommeil lent profond, plus d'activité cérébrale dans les bandes 0,75-1,5 et 6-10 Hz lors du sommeil NREM et plus de somnolence que les sujets sains G/G. L'étude de Kuna et collègues (2012) (206) a démontré que les sujets sains porteurs de l'allèle A avaient une vigilance similaire aux sujets sains G/G suite à une privation de 38h de sommeil. Une deuxième étude de Mazzotti et collègues (2012) (207) a répliqué quelques résultats précédents à l'aide d'une cohorte plus volumineuse.

L'étude de Milrad et collègues (2014) (208) a notamment détecté une association significative entre l'allèle A et les mouvements associés au sommeil, alors que les porteurs de l'allèle A rapportaient plus souvent qu'ils « agissaient leurs rêves », qu'ils avaient des « comportements anormaux durant le sommeil » et qu'ils « bougeaient les jambes la nuit avant ou pendant le sommeil » en comparaison avec les sujets G/G. Une première étude de Reichert et collègues (2014) (209) a montré que les sujets sains G/A étaient plus somnolents que les sujets sains G/G suite à une privation de sommeil ce qui indique que les sujets G/A ont une pression homéostatique plus intense. Toutefois, cette différence était abolie lorsque les sujets avaient le droit de faire des siestes (ce qui réduit la pression pour le sommeil). Une deuxième étude de Reichert et collègues (2014) (210) a montré que les sujets G/A étaient éveillés plus longtemps et dormaient moins à la fin du jour biologique, tout en ayant une durée plus longue de sommeil NREM (incluant le sommeil lent profond) avec une puissance réduite des fréquences 8-16 Hz à la fin de la nuit biologique en comparaison avec les sujets G/G. De plus, la durée de sommeil REM tôt le matin était positivement corrélée avec l'amélioration de la mémoire de travail et la force de cette relation dépendait du génotype alors qu'elle était plus forte chez les sujets G/A. Toutefois, ils avaient un petit nombre de sujets, donc ces résultats nécessitent d'être validés à plus grande échelle. Dans l'étude de Licis et collègues (2011) (152), étude où le locus 20q12-q13.12 a été identifié comme candidat dans la pathophysiologie du somnambulisme, l'allèle A du SNP rs73598374 a été retrouvé seulement une fois chez un

sujet non somnambule. Toutefois, ils avaient un petit pedigree de 22 sujets où seulement 9 d'entre eux étaient somnambules. Il est donc nécessaire d'investiguer à plus grande échelle si le SNP rs73598374 est associé au somnambulisme puisqu'en raison des précédentes découvertes dans le domaine du sommeil il s'agit d'un candidat très pertinent.

Ainsi, les sujets porteurs du génotype G/A auraient plus de sommeil lent profond, un sommeil plus consolidé et potentiellement une plus grande vulnérabilité à la privation de sommeil comparativement aux porteurs G/G.

1.3.4.1.2 Autres variations du gène *ADA*, sommeil et somnambulisme

Le focus des études antérieures ayant tenté de trouver un lien entre *ADA* et des variations du sommeil a presque exclusivement été mis sur le SNP rs73598374. Aucune étude s'intéressant à une autre région du gène n'a été publiée. Des variations ailleurs dans le gène, qui affectent l'expression ou encore la fonction de la protéine *ADA*, pourraient également avoir un effet sur le sommeil. Dans l'étude de Licis et collègues (2011) (152), les auteurs ont séquencé les exons de 10 des 28 gènes du locus 20q12-q13.12 incluant *ADA*. Ils n'ont pas détecté de variations codantes. Toutefois, cette étape de leur méthodologie a été menée chez seulement 2 sujets. De plus, le séquençage des exons possède les limitations suivantes : possibilité d'avoir une couverture incomplète des exons et de leurs jonctions, difficulté de bien capturer les régions riches en nucléotides G-C, impossibilité de détecter les grosses délétions/duplications (211,212). Le pourcentage des exons d'*ADA* qui ont été capturés demeure imprécis et les régions non-codantes n'ont pas été analysées, alors que le séquençage des exons ne permet pas de détecter les variations dans le promoteur du gène ni même dans les introns et les régions 5' et 3'.

Les gènes comptent pour environ seulement 3% du génome et la proportion que représentent les régions codantes est encore moindre (<2%). L'ADN non-codant a longtemps été considéré comme étant sans fonction/rôle, on sait maintenant qu'environ 80% du génome aurait une fonction, biochimiquement parlant (213). Également, les études d'association génomique ont identifié une panoplie de variants associés à des maladies et phénotypes communs. La grande majorité (~93%) de ces associations ont été faites avec des variants non-codants (214). Des variants non-codants ont précédemment été associés à des variations de sommeil. Par exemple, des SNPs dans les introns du gène « *ATP-binding cassette sub-family*

C member » (*ABCC9*) ont été retrouvés chez des dormeurs courts naturels (215). De plus, des variations génétiques de la région 3'UTR du gène du récepteur 2_A de l'adénosine ont été associées à des variations de l'EEG (215).

En raison du lien intime entre les voies adénoenergiques et le sommeil NREM (principalement le sommeil lent profond) et du lien intime entre le sommeil lent profond et le somnambulisme, une investigation plus rigoureuse du gène *ADA* est nécessaire.

Afin de confirmer ou d'infirmer le rôle du gène *ADA* dans l'étiologie du somnambulisme, il est nécessaire de mener des investigations au sein de cohortes de patients somnambules beaucoup plus volumineuses. De plus, il est très important d'également investiguer attentivement les régions non-codantes du gène, chose qui n'avait pas été faite auparavant. Ces investigations permettraient de déterminer si des variations génétiques au sein du gène *ADA* sont associées à la pathophysiologie du somnambulisme, elles font l'objet de l'Étude 1.

De plus, il n'y a toujours pas de consensus quant au mode de transmission du somnambulisme. Cette information permettrait d'avoir une compréhension accrue de la pathophysiologie du somnambulisme. Ces investigations font l'objet de l'Étude 2.

Chapitre 2. Objectifs et hypothèses

Le présent ouvrage contient 2 études distinctes. La première est l'étude du gène candidat *ADA* dans la pathophysiologie du somnambulisme, tandis que la deuxième étude est l'étude du mode de transmission du somnambulisme.

2.1 Objectif et hypothèse de l'étude 1

2.1.1 Objectif

En raison de l'association des voies adénoenergiques (principalement adénosine et adénosine désaminase) avec le sommeil NREM (plus particulièrement avec le sommeil à lent profond), de la localisation du gène *ADA* au locus 20q12-q13.12 et de la forte association du somnambulisme avec le sommeil lent profond, nous voulons déterminer si des variations génétiques dans le gène *ADA* (qui pourraient affecter notamment l'expression ou la fonction de la protéine ADA) sont impliquées dans la pathophysiologie du somnambulisme.

2.1.2 Hypothèse

Notre hypothèse est que des variations génétiques dans le gène *ADA*, dont le SNP rs73598374, sont retrouvées plus fréquemment (enrichies) dans la population somnambule, conférant ainsi une prédisposition à cette parasomnie NREM.

2.2 Objectifs et hypothèse de l'étude 2

2.2.1 Objectif 1

Il est connu depuis des décennies que les parasomnies NREM, dont le somnambulisme, peuvent se transmettre dans les familles. Toutefois, à ce jour il n'y a toujours pas de consensus quant au mode de transmission. Nous voulons donc déterminer le mode de transmission du somnambulisme dans des familles canadiennes-françaises.

2.2.2 Objectif 2

Nous voulons également estimer le risque récurrent ainsi que le risque relatif pour la fratrie et les enfants de patients somnambules dans des familles canadiennes-françaises.

2.2.3 Hypothèse

Notre hypothèse, basée sur des données préliminaires selon les consultations cliniques au laboratoire, est que le somnambulisme se transmettrait de façon autosomale dominante à pénétrance réduite. De plus, nous nous attendons à ce que le risque relatif (déterminé à partir du risque récurrent) soit supérieur au risque de la population générale.

Chapitre 3. Études

3.1 Étude 1

3.1.1 Contribution de l'auteur

Simon Fournier a effectué toutes les expériences qui seront décrites dans cette étude, excepté les réactions de séquençage de l'ADN qui ont été faites par Génome Québec. Il a également effectué toutes les analyses sauf le pipeline bioinformatique qui a été fait avec l'aide de collaborateurs. Le texte, les figures et tableaux de cette étude ont aussi été créés par l'auteur, excepté les deux figures supplémentaires générées par Marjorie Labrecque.

3.1.2 Résumé de l'article en français

Résumé

Contexte: Le somnambulisme est une parasomnie non-REM fréquente et l'une des principales causes de blessures liées au sommeil. Malgré plusieurs décennies de recherche, sa pathophysiologie reste mal connue. Bien qu'il existe un solide corpus de preuves suggérant que le somnambulisme est en partie expliqué par des facteurs génétiques, son modèle de transmission n'est pas clair et seules quelques études moléculaires ont été menées afin d'identifier les gènes de susceptibilité. Un candidat notable est le gène de l'adénosine désaminase (ADA). L'adénosine et l'enzyme ADA sont toutes deux importantes dans la

physiologie et la régulation du sommeil non-REM. De plus, dans une seule famille où des membres étaient atteints de somnambulisme, l'analyse de liaison pangénomique a identifié un locus sur le chromosome 20, où se trouve ADA.

Méthodes: Un total de 251 patients somnambules ont été évalués cliniquement et des échantillons d'ADN ont été collectés et comparés à 94 témoins non affectés. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) du gène ADA entier a été réalisé.

Résultats: Le NGS a détecté 25 différents variants codants et non-codants, 22 ont été trouvés parmi les patients somnambules. Aucun n'était enrichi dans la population somnambule.

Conclusion: Considéré comme un candidat de choix pour la pathophysiologie du somnambulisme, le gène ADA n'est pas associé au somnambulisme dans notre cohorte. Des travaux futurs seront nécessaires pour identifier d'autres gènes de susceptibilité.

3.1.3 Article

Ce manuscrit est prêt à être soumis par notre groupe.

Title

Sequencing of adenosine deaminase gene in a sleepwalking cohort

Authors

Simon Fournier^{1,2}, Antonio Zadra^{1,3}, Marjorie Labrecque^{4,5}, Martine Tétreault^{2,5} and Alex Desautels^{1,2}

Affiliations

1 Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur (CIUSSS-NIM), Montréal, QC, Canada

2 Department of Neuroscience, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

3 Department of Psychology, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

4Department of Bioinformatics, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

5CHUM Research Center, Montreal, QC, Canada.

Keywords

Sleepwalking, Somnambulism, NREM Parasomnias, Sleep disorders, Adenosine Deaminase, Adenosine, Genetics

Journal

SLEEP

Sleep Medicine

Journal of Sleep Research

Abstract

Background: Sleepwalking (SW) is a common non-REM parasomnia and one of the leading causes of sleep-related injuries. Despite several decades of research, its pathophysiology remains poorly understood. While there is a strong body of evidence that suggests that SW is partly explained by genetic factors, its inheritance pattern is unclear and only a few molecular studies have been conducted in order to identify susceptibility genes.

One noticeable candidate is the Adenosine Deaminase (ADA) gene. Both adenosine and the ADA enzyme are important in non-REM sleep physiology and regulation. Moreover, in a single SW family, genome-wide linkage analysis identified a locus on chromosome 20, where lies ADA.

Methods: A total of 251 SW patients were clinically assessed and DNA samples were collected and compared with 94 unaffected controls. Next-Generation Sequencing (NGS) of the whole ADA gene was performed.

Results: NGS detected 25 different coding and non-coding variants, 22 were found among the SW patients. None were enriched in the SW population.

Conclusion: Once considered as a prime candidate for SW, the ADA gene is not associated with SW in our cohort. Future work is needed in order to identify other susceptibility genes.

Introduction

Sleepwalking (SW), or somnambulism, is a non-rapid eye movement (NREM) sleep parasomnia. SW is defined as “a series of complex behaviors that are initiated during slow-wave sleep and result in walking during sleep” (1). Those behaviors can be as simple as walking, but more complex manifestations such as cooking food, playing a musical instrument or driving a car have been reported (2,3). Since SW episodes usually arise from partial awakenings out of stage N3 (or slow-wave sleep (SWS)), they tend to predominate during the first third of the night. Episodes are generally characterized by a misperception and a relative unresponsiveness to the surrounding environment. Furthermore, partial or total retrograde amnesia, mental confusion and perceived threat or agitation also occur (4). SW is more frequent during childhood than adulthood. The prevalence is estimated at 3% in toddlers, to peak at around 13.5% at 10 years old (2,5). It then decreases during adolescence (6,7), reaching 2-4% in adulthood (8–10). It is still unclear why SW persists into adulthood in some people. More rarely, it can also arise *de novo* in adulthood. While considered as a benign condition during childhood, SW is one of the leading causes of sleep-related injuries among adults (2).

SW patients show NREM sleep instability such as an inability to maintain consolidated and stable SWS bouts (11–13). They have an abnormal distribution of slow-wave activity across sleep cycles (13,14), abnormal patterns in the cyclic alternating pattern rate (11,15,16), and increased number of EEG arousals and spontaneous awakenings out of SWS (12,13,17). Furthermore, the SW patients are vulnerable to sleep deprivation, which increases the frequency and the complexity of SW episodes (18–20). Interestingly, sleep deprivation consolidates SWS in healthy sleepers, but causes more fragmentation in SW patients (2,20). These results suggest that SWS regulation is involved in SW pathophysiology.

Familial aggregation studies strongly suggest a genetic predisposition to SW (21–25). Approximately 80% of sleepwalkers report one or more affected family member and the prevalence is higher in children whose parents have a history of SW. The risk of suffering from SW is up to 10 times higher for first-degree relatives of sleepwalkers as compared to the general population (25,26). Twin studies also showed that the concordance rate was higher in

monozygotic than dizygotic pairs of twins for childhood and adulthood SW (10,27). An association between familial SW and the HLA DQB1*05 and DQB1*04 alleles has been reported, but the implication of this finding is unclear (28). This body of evidence suggests that SW could partially be explained by genetic factors. Although a few models of inheritance have been proposed, i.e. multifactorial (25), recessive with incomplete penetrance (24) and autosomal dominant with reduced penetrance (28,29), the exact mode of inheritance and the genes involved in SW have not been established yet.

One compelling candidate is the gene Adenosine deaminase (ADA), encoding an enzyme that catalyzes the deamination of adenosine, a sleep-promoting neuromodulator, into inosine. Adenosine is a purine nucleoside released by neurons and astrocytes (30,31). During prolonged periods of wakefulness, adenosine accumulates in the brain (32) and inhibits the activity of wake-promoting orexin neurons through the activation of the A1 receptor in the lateral hypothalamus (33). Adenosine also activates the A1 receptors in the basal forebrain, inhibiting the wake-promoting cholinergic neurons (34). Activation of the A1 receptor promotes sleep through homeostatic mechanisms (35). Thus, ADA could potentially play a role in SW through the regulation of adenosine.

Several studies have investigated the functional impact of the single nucleotide polymorphism (SNP) rs73598374 (c.22G>A;p.Asp8Asn) a missense variant at nucleotide 22 of exon 1 in the ADA gene. Carriers of the G/A genotype have a 30% lower catalytic activity of ADA as compared to the G/G genotype, thus increasing the levels of adenosine (36,37). Carriers of the G/A genotype exhibit significantly more SWS than G/G homozygotes (38–40).

Convergent data also demonstrate that G/A genotype carriers have elevated sleep pressure, deeper and more consolidated sleep than G/G homozygotes (38,41).

Interestingly, in a genome-wide study using a single SW family, Licis et al. reported significant linkage at locus 20q12-q13.12, in which ADA lies. Coding sequences of ADA were assessed in 2 affected individuals and no coding variant have been detected (29).

Thus, since several lines of evidence suggest an active involvement of adenosine in SWS regulation, we hypothesized that variants in the ADA gene would be enriched in our SW cohort.

Methods

Subjects

A total of 424 patients with a diagnosis of SW were recruited at the Center for Advanced Research in Sleep Medicine in Montréal (Canada) and at the Sleep-Wake Disorders Center in Montpellier (France). This population partially overlaps with the one presented in previous studies by Lopez and colleagues (42,43). All patients underwent a clinical consultation conducted by a sleep specialist. The age of SW onset was defined as “Childhood” : < 18 years old or “Adulthood”: ≥ 18 years old. The severity of episodes was defined as “High”: SW affects highly the daily life of the patient, “Moderate”: SW affects moderately the daily life of the patient or “Low”: no significant effect on the daily life of the patient. Family history of SW among first and second degree relatives was determined as positive if a given relative was also affected. Lifetime phenotypes were designated as so if they occurred at least once in a patient’s lifetime. Actual phenotypes were designated as so if the patients suffered from the condition at the time of the clinical interview. All patients were diagnosed according to Internal Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) (4). Patients with a concomitant or history of psychiatric, metabolic, neurologic condition, including other sleep disorders were excluded. 251 SW patients (217 from Montpellier and 34 from Montreal) had no such medical conditions other than SW (and other NREM parasomnias). In addition, 94 control subjects from Montpellier, with neither personal nor family history of SW, were used as genotyping reference. All participants signed an informed consent form before entering the study, and the study protocols were approved by the respective institutional review boards.

DNA extraction, preparation and quantification

For Montpellier subjects, genomic DNA was isolated from whole blood by standard techniques. For Montreal subjects, genomic DNA was isolated from buffy coat using the FlexiGene DNA kit (250) (Qiagen, Canada) following the manufacturer's protocol. DNA concentration and purity were determined with UV spectrophotometry.

ADA Sequencing and bioinformatics

Libraries preparation and sequencing (MiSeq, Illumina) targeting the gene ADA (NM_001322050) has been performed at Genome Quebec Expertise and Service center. Raw FASTQ files have been aligned to a reference genome (Hg19). Analysis was performed using a bioinformatic pipeline allowing read alignment (BWA), variant calling (combination of GATk and Freebayes), and annotation (combination of Annovar, VEP and custom scripts). The resulting variants were further analyzed to identify variants found solely in patients or significantly enriched in our patient group. The SIFT (sorting intolerant from tolerant) (44), PolyPhen-2 (Polymorphism Phenotyping v2) (45), CADD (Combined Annotation Dependent Depletion) (46) and the Mutation Taster (47) algorithms were used to predict the variants' deleteriousness.

Comparison cohorts

Allelic frequencies were also compared to those reported in established databases: 1000 Genomes Project (48), GnomAD (49) and from 190 healthy sleepers from the Cartagene cohort (50). Cartagene cohort consists of both biological samples and health data from 43,000 Québec residents aged between 40 to 69 years. We selected the 190 healthy sleepers based on the absence of reported sleep problems.

Statistics

Statistical analyses were performed using R (<https://www.r-project.org>) software. The mean was presented with the standard deviation (SD), the range and the sample size for the continuous data. Chi-square test and t test were performed depending on categorical or continuous variables. The level of significance was set at 0.05.

Results

Descriptive data and phenotypes

Descriptive data of the cohort are presented in Table 1. In the SW cohort, the average age is 28.62 ± 11.82 years old. 39 subjects were younger than 18 years old at the time of data collection. The Montreal group (N=34, 32.62 ± 9.19 years old) was significantly older than the

Montpellier group (N=217, 27.99 ± 12.08 years old) (p = 0.011). In the SW cohort, 45.82% are females. Gender distribution was similar between Montreal and Montpellier groups.

SW started during childhood in 88.11 % of patients (Table 2). The age of onset was similar between both groups. Patients have mostly weekly SW episodes (69.26%) of moderate severity. A first-degree family history was observed in 43.51% of the patients while 29.60% show a second-degree family history. Lifetime bed behaviour is present in all the patients, lifetime deambulations are present in 92.80% of the patients. Lifetime night terrors are present in 67.49% of the patients, however the Montpellier group has an enrichment of lifetime night terrors occurrence compared to the Montreal group (70.42% vs 46.67%, p = 0.017). Lifetime sleep-related eating disorder and lifetime sexsomnia are present in only 2 patients (Table 2).

ADA Sequencing results

Targeted ADA sequencing identified 25 variants in our sample, 22 were found in patients (Table 3). Both coding and non-coding variants were detected, with the following known consequences: 3-prime UTR variant, intron variants, splice region variants, synonymous variants, missense variants (including rs73598374) and 5-prime UTR variant. Two variants, both intronic, were never reported in databases (g.20:43249649-43249650 and g.20:43255255-43255257). Apart from the rs73598374, the effect of these variants on sleep is unknown. In silico prediction algorithms (SIFT, Polyphen, Mutations Taster and CADD) predicted the missense variant rs11555566 to be non-pathogenic mostly because of the high number of homozygous in public databases such as 1000G and GnomAD. Missense variants rs73598374, rs61732239 and rs1303099065 had conflicting predictions. The variant rs1303099065 and rs61732239 were predicted non-pathogenic by SIFT and Polyphen and pathogenic by CADD (score 17.59 and 20.6) and Mutation Taster, while rs73598374 was predicted pathogenic by CADD (score 17.96) but benign by SIFT, Polyphen and Mutation Taster although it was flagged as a known disease mutation. Mutation Taster also predicted the following synonymous variants to be “Disease causing”: rs374601935, rs116962828, and rs45557242 as they could potentially impact splicing (marginal increase for donor or acceptor splice site).

Following Chi-square tests, the prevalence of all detected variants was similar between patients and controls (p-value > 0.05) (Table 3). Subgroup analyses using clinical data such as

age of onset, frequency or severity of episodes, positive family history showed no significant difference. Furthermore, the prevalence of these variants was similar (p -value > 0.05) between Montpellier patients and Montreal patients. Also, the allelic frequencies of these variants were similar with the ones found in 1000 Genomes and GnomAD (Table 3, Supplementary Figure 2) and the 190 healthy sleepers from Cartagene (Supplementary Figure 1). 20 variants were shared among the SW patients and GnomAD while 13 variants found in the SW patients were also found in the Cartagene healthy sleepers.

Discussion

Based on the involvement of ADA and SWS, and the relationship between SWS and SW, we tested for associations between ADA genetic variants as predisposing risk factors for SW. To the best of our knowledge, this is the first study to assess the role of the entire ADA gene in hundreds of SW patients.

Our results show that coding and non-coding variants detected with sequencing were found at similar rates between SW patients, control subjects and the reports in other databases. Some of these were rare and were detected only once. These results suggest no association between this gene and SW pathophysiology.

Our findings do not preclude the ADA gene playing a role in modifying the risk of SW; however it is not consistent with a large genetic effect hypothesized due to its effect on SWS. Our study was perhaps not sufficiently powered to detect small effect sizes. As reported by Licis et al. (29), it is likely that SW is genetically heterogeneous. Possibly, other genes than ADA in the region (20q12-q13.2) identified and other genes known to have an impact on SWS for example may contribute to the SW pathophysiology.

The prevalence of family history of SW found in our cohort is in line with that of previous reports (9,10,25,27,51,52). Concomitant somniloquy and night terrors were also found in similar proportions as in other reports (42,52).

We used 2 different populations: the Montreal cohort is mainly comprised of French-Canadian patients while the Montpellier cohort is comprised of French patients. However, up to 90% of the regional gene pools of the French-Canadian population were contributed by French founders during the European colonization of the province of Quebec in the 1600's and

1700's (53). Furthermore, the prevalence of the ADA variants was similar between the 2 groups. Therefore, this limitation may not be important in our study. Also, our results may not apply to other populations.

Nevertheless, our cohort was well characterized, homogeneous and considered as a representative sample with regards of disease severity and allelic frequencies of ADA variants. Furthermore, we assessed the coding regions, and for the first time the non-coding and regulatory regions of ADA among a large cohort of SW patients, thus overcoming the past limitations.

In summary, we did not find an association between the ADA variants and SW in our cohort. Further studies are necessary to assess the role of other genes in the pathophysiology of this sleep disorder. This will be possible with whole exome/genome sequencing and linkage analysis among large pedigrees. Notably, the discovery of candidate genes could have implications for precision medicine in the treatment of sleepwalking and may act as a biomarker for a molecular diagnosis.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the contributions and participation of the patients to this study. We would also like to thank Marie-Josée Quinn, Aurélie Boivin de Billy, Catherine Bourguinat, Julien Beaudry for their assistance and expertise and Dominique Petit for reviewing the manuscript.

Contributions

1. Research Project: A. Conception, B. Organization, C. Execution; 2. Statistical Analysis: A. Design, B. Execution, C. Review and Critique; 3. Manuscript Preparation: A. Writing the First Draft, B. Review and Critique.

S.F.: 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B

A.Z.: 1A, 1B, 2C, 3B

M.L.: 2A, 2B, 2C, 3B
M.T.: 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, 3B
A.D.: 1A, 1B, 1C, 2A, 2C, 3B

Fundings

Funding for this work was provided by Canadian Institutes of Health Research (CIHR). M.T. received a Junior 1 salary award from the Fond de Recherche du Québec – Santé. M.L. received a Excellence bursary from the Department of Bioinformatic, Université de Montréal.

Figures

Table 1. Descriptive statistics of the SW cohort.

	Mean	SD	Range	n
Age	28.62	11.82	3-73	251
Sex, n females (% females)	115 (45.82)	-	-	251

SD = standard deviation, n= sample size

Table 2. SW and other parasomnia phenotypes in the SW cohort

	n (%)
Age of onset n (%):	244
• Childhood	215 (88.11)
• Adulthood	29 (11.89)
Frequency of episodes n (%):	231
• Weekly	160 (69.26)
• Monthly	70 (30.30)
• Yearly	1 (0.43)
Severity of episodes n (%):	251
• High	10 (3.98)
• Moderate	238 (94.82)
• Low	3 (1.20)
1st degree family history n (%):	239
• Positive	104 (43.51)
• Negative	135 (56.49)
2nd degree family history n (%):	223
• Positive	66 (29.60)
• Negative	157 (70.40)
Lifetime bed behavior n (%)	251
• Positive	251 (100.00)

• Negative	0 (0.00)
Lifetime deambulations n (%)	250
• Positive	232(92.80)
• Negative	18 (7.20)
Lifetime night terrors n (%):	243
• Positive	164 (67.49)
• Negative	79 (32.51)
Actual somniloquy n (%):	241
• Positive	227 (94.19)
• Negative	14 (5.81)
Lifetime sleep-related eating disorder n (%):	249
• Positive	2 (0.80)
• Negative	247 (99.20)
Lifetime sexsomnia n (%):	251
• Positive	2 (0.80)
• Negative	249 (99.20)

Legend: n= sample size

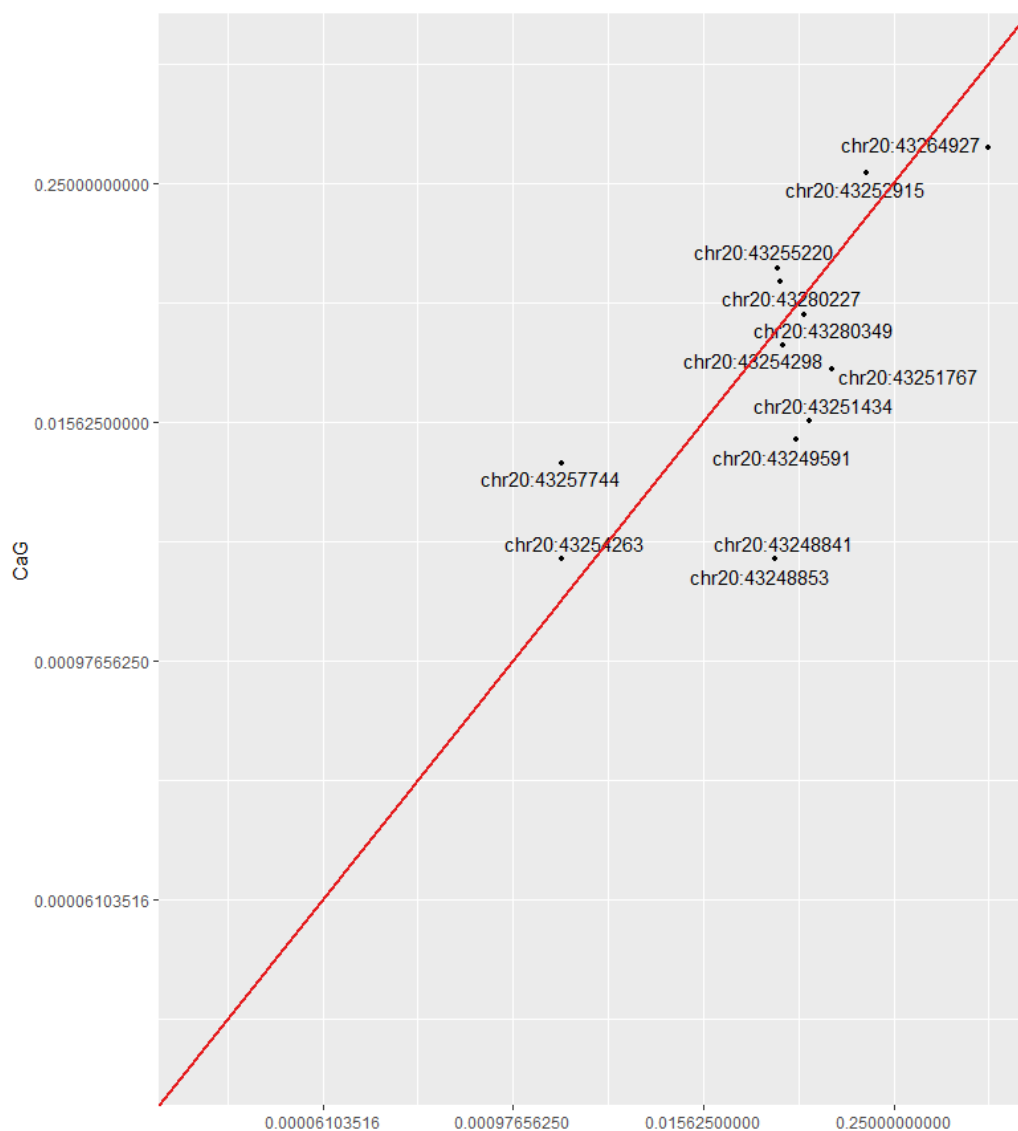
Table 3. ADA variants detected with Next Generation Sequencing among 251 SW patients and 94 control subjects

Location	Allele	Consequence	Existing variation	Allele frequency (GnomAD)	Allele frequency (1000 Genomes)	Patients		Controls		p
						n carriers (%)	MAF	n carriers (%)	MAF	
20:43248302-43248302	T	3-prime UTR variant	rs11906526	-	0.01	0 (0)	0	1 (1.1)	0.005	NA
20:43248841-43248841	A	Intron variant	rs45567734	0.07	0.07	22 (8.8)	0.044	8 (8.5)	0.048	1.0
20:43248853-43248853	C	Intron variant	rs45567037	0.07	0.08	22 (8.8)	0.044	8 (8.5)	0.048	1.0
20:43249591-43249591	T	Intron variant	rs6031678	0.07	0.1	30 (12.0)	0.06 - 0.064	10 (10.6)	0.053 - 0.059	0.880
20:43249649-43249650	-	Intron variant	-	-	-	1 (0.4)	0.002	0 (0)	0	NA
20:43249779-43249779	G	Synonymous variant	rs374601935	0.0001	0.0002	1 (0.4)	0.002	0 (0)	0	NA
20:43251240-43251240	G	Synonymous variant	rs116962828	0.006	0.01	1 (0.4)	0.002	0 (0)	0	NA
20:43251394-43251394	A	Intron variant	rs182482421	0.0004	0.0008	1 (0.4)	0.002	0 (0)	0	NA
20:43251434-43251434	T	Intron variant	rs6031679	0.08	0.1	37 (14.7)	0.074-0.08	10 (10.6)	0.053-0.059	0.416
20:43251463-43251463	T	Splice region variant, Intron variant	rs371862936	0.0003	0.0002	1 (0.4)	0.002	0 (0)	0	NA
20:43251479-43251479	T	Missense variant	rs1303099065	-	-	1 (0.4)	0.002	0 (0)	0	NA
20:43251767-43251767	A	Intron variant	rs929089	0.13	0.16	50 (19.9)	0.102-0.106	20 (21.3)	0.106-0.112	0.898
20:43251772-43251772	A	Intron variant	rs375059334	0.0001	-	1 (0.4)	0.002	0 (0)	0	NA
20:43252915-43252915	C	Synonymous variant	rs244076	0.23	0.27	85 (33.9)	0.169-0.183	29 (30.9)	0.154-0.176	0.688
20:43254263-43254263	T	Missense variant	rs61732239,CM950013	0.003	0.0050	1 (0.4)	0.002	0 (0)	0	NA
20:43254298-43254298	T	Synonymous variant	rs61737144	0.04	0.03	25 (10.0)	0.05	5 (5.3)	0.027	0.251
20:43255220-43255220	C	Missense variant	rs11555566	0.06	0.05	23 (9.2)	0.046	15 (16.0)	0.08	0.109
20:43255255-43255257	-	Intron variant	-	-	-	1 (0.4)	0.002	0 (0)	0	NA
20:43257617-43257617	C	Intron variant	rs1237858520	-	-	1 (0.4)	0.002	0 (0)	0	NA
20:43257744-43257744	T	Synonymous variant	rs45557242	0.003	0.0008	1 (0.4)	0.002	1 (1.1)	0.005	NA

20:43257844-43257844	A	Intron variant	rs369310928	0.00006	0.0008	0 (0)	0	1 (1.1)	0.005	NA
		Splice region variant,								
20:43264927-43264927	T	Synonymous variant	rs394105	0.99	0.98	251 (100.0)	0.988-1.0	94 (100.0)	0.968-1.0	1.0
20:43264938-43264938	A	Intron variant	rs752837731	-	-	0 (0)	0	1 (1.1)	0.005	NA
20:43280227-43280227	T	Missense variant	rs73598374,CM055084	0.04	0.05	23 (9.2)	0.048	6 (6.4)	0.032	0.541
20:43280349-43280349	T	5-prime UTR variant	rs36216718	0.04	0.02	34 (13.5)	0.068	16 (17.0)	0.085-0.09	0.519

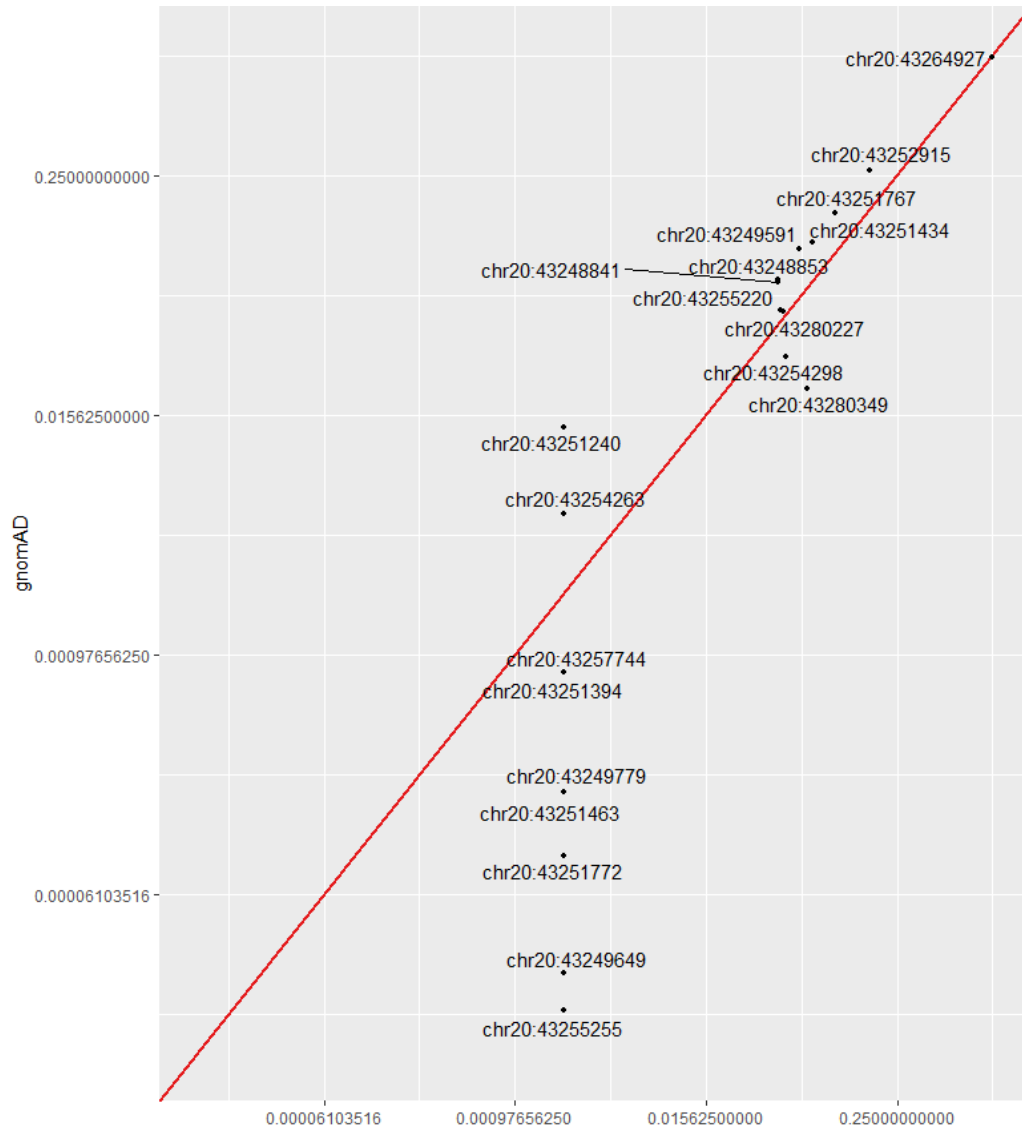
Legend: n= sample size, MAF = Minor allele frequency, NA = not applicable

Supplementary Figures



Supplementary Figure 1 – Allelic frequencies comparison between sleepwalking patients and Cartagene (CaG)

Allelic frequencies of the 190 Cartagene healthy sleepers are represented on the Y axis while the allelic frequencies of the Montreal patients are represented on the X axis. 13 variants found among the sleepwalking patients were also found among the Cartagene healthy sleepers.



Supplementary Figure 2 – Allelic frequencies comparison between sleepwalking patients and GnomAD

Allelic frequencies of the GnomAD cohort are represented on the Y axis while the allelic frequencies of the Montreal patients are represented on the X axis. 20 variants found among the sleepwalking patients were also found among the GnomAD database.

References

1. THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF SLEEP DISORDERS REVISED 1997. In: *Sleep Medicine Secrets* [Internet]. Elsevier; 2004 [cited 2019 Jan 9]. p. 213–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781560535928500312>
2. Zadra A, Desautels A, Petit D, Montplaisir J. Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *Lancet Neurol*. 2013 Mar;12(3):285–94.
3. Pressman MR. Sleep driving: sleepwalking variant or misuse of z-drugs? *Sleep Med Rev*. 2011 Oct;15(5):285–92.
4. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders 3rd edn*. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL; 2014.
5. Petit D, Touchette E, Tremblay RE, Boivin M, Montplaisir J. Dyssomnias and parasomnias in early childhood. *Pediatrics*. 2007 May;119(5):e1016-1025.
6. Klackenberg G. SOMNAMBULISM IN CHILDHOOD-PREVALENCE, COURSE AND BEHAVIORAL CORRELATIONS. *Acta Pædiatrica*. 1982 May 1;71(3):495–9.
7. Laberge L, Tremblay RE, Vitaro F, Montplaisir J. Development of parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics*. 2000 Jul;106(1 Pt 1):67–74.
8. Ohayon MM, Guilleminault C. Night Terrors, Sleepwalking, and Confusional Arousals in the General Population: Their Frequency and Relationship to Other Sleep and Mental Disorders. 1999;12.
9. Ohayon MM, Mahowald MW, Dauvilliers Y, Krystal AD, Léger D. Prevalence and comorbidity of nocturnal wandering in the US adult general population. *Neurology*. 2012 May 15;78(20):1583–9.
10. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Heikkilä K, Koskenvuo M. Prevalence and genetics of sleepwalking: a population-based twin study. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):177–81.
11. Guilleminault C, Kirisoglu C, da Rosa AC, Lopes C, Chan A. Sleepwalking, a disorder of NREM sleep instability. *Sleep Med*. 2006 Mar;7(2):163–70.
12. Espa F, Ondze B, Deglise P, Billiard M, Besset A. Sleep architecture, slow wave activity, and sleep spindles in adult patients with sleepwalking and sleep terrors. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2000 May;111(5):929–39.

13. Gaudreau H, Joncas S, Zadra A, Montplaisir J. Dynamics of slow-wave activity during the NREM sleep of sleepwalkers and control subjects. *Sleep*. 2000 Sep 15;23(6):755–60.
14. Guilleminault C, Poyares D, Aftab FA, Palombini L, Abat F. Sleep and wakefulness in somnambulism: a spectral analysis study. *J Psychosom Res*. 2001 Aug;51(2):411–6.
15. Guilleminault C, Lee JH, Chan A, Lopes M-C, Huang Y, da Rosa A. Non-REM-sleep instability in recurrent sleepwalking in pre-pubertal children. *Sleep Med*. 2005 Nov;6(6):515–21.
16. Zucconi M, Oldani A, Ferini-Strambi L, Smirne S. Arousal fluctuations in non-rapid eye movement parasomnias: the role of cyclic alternating pattern as a measure of sleep instability. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 1995 Mar;12(2):147–54.
17. Blatt I, Peled R, Gadoth N, Lavie P. The value of sleep recording in evaluating somnambulism in young adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991 Jun;78(6):407–12.
18. Joncas S, Zadra A, Paquet J, Montplaisir J. The value of sleep deprivation as a diagnostic tool in adult sleepwalkers. *Neurology*. 2002 Mar 26;58(6):936–40.
19. Mayer G, Neissner V, Schwarzmayer P, Meier-Ewert K. [Sleep deprivation in somnambulism. Effect of arousal, deep sleep and sleep stage changes]. *Nervenarzt*. 1998 Jun;69(6):495–501.
20. Zadra A, Pilon M, Montplaisir J. Polysomnographic diagnosis of sleepwalking: effects of sleep deprivation. *Ann Neurol*. 2008 Apr;63(4):513–9.
21. Davis E, Hayes M, Kirman Brian H. SOMNAMBULISM. *The Lancet*. 1942 Feb 7;239(6180):186.
22. Andre-Balisaux G, Gonsette R. [Electroencephalography in somnambulism and its value for the establishment of an etiological diagnosis]. *Acta Neurol Psychiatr Belg*. 1956 Apr;56(4):270–81.
23. Pierce CM, Lipcon HH. Somnambulism psychiatric interview studies. *U S Armed Forces Med J*. 1956 Aug;7(8):1143–53.
24. Abe K, Shimakawa M. Predisposition to sleep-walking. *Psychiatr Neurol (Basel)*. 1966;152(5):306–12.
25. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Ladda RL, Charney DS, Weber G, et al. Hereditary factors in sleepwalking and night terrors. *Br J Psychiatry*. 1980 Aug 1;137(2):111–8.

26. Petit D, Pennestri M-H, Paquet J, Desautels A, Zadra A, Vitaro F, et al. Childhood Sleepwalking and Sleep Terrors: A Longitudinal Study of Prevalence and Familial Aggregation. *JAMA Pediatr.* 2015 Jul 1;169(7):653.
27. Bakwin H. SLEEP-WALKING IN TWINS. *The Lancet.* 1970 Aug 29;296(7670):446–7.
28. Lecendreux M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Mayer G, Neidhart E, Tafti M. HLA and genetic susceptibility to sleepwalking. *Mol Psychiatry.* 2003 Jan;8(1):114–7.
29. Licis AK, Desruisseau DM, Yamada KA, Duntley SP, Gurnett CA. Novel genetic findings in an extended family pedigree with sleepwalking. *Neurology.* 2011 Jan 4;76(1):49–52.
30. Latini S, Pedata F. Adenosine in the central nervous system: release mechanisms and extracellular concentrations: Adenosine release in the brain. *J Neurochem.* 2008 Jul 7;79(3):463–84.
31. Hines DJ, Haydon PG. Astrocytic adenosine: from synapses to psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc B Biol Sci [Internet].* 2014 Oct 19 [cited 2018 Dec 18];369(1654). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4173280/>
32. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, McCarley RW. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience.* 2000;99(3):507–17.
33. Liu Z-W, Gao X-B. Adenosine inhibits activity of hypocretin/orexin neurons via A1 receptor in the lateral hypothalamus: a possible sleep-promoting effect. *J Neurophysiol.* 2007 Jan;97(1):837–48.
34. Elmenhorst D, Meyer PT, Winz OH, Matusch A, Ermert J, Coenen HH, et al. Sleep Deprivation Increases A1 Adenosine Receptor Binding in the Human Brain: A Positron Emission Tomography Study. *J Neurosci.* 2007 Feb 28;27(9):2410–5.
35. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol.* 2004 Aug;73(6):379–96.
36. Battistuzzi G, Iudicone P, Santolamazza P, Petrucci R. Activity of adenosine deaminase allelic forms in intact erythrocytes and in lymphocytes. *Ann Hum Genet.* 1981 Feb 1;45(1):15–9.

37. Riksen NP, Franke B, Broek P van den, Naber M, Smits P, Rongen GA. The 22g>a polymorphism in the adenosine deaminase gene impairs catalytic function but does not affect reactive hyperaemia in humans in vivo. *Pharmacogenet Genomics*. 2008 Oct 1;18(10):843–6.
38. Bachmann V, Klaus F, Bodenmann S, Schäfer N, Brugger P, Huber S, et al. Functional ADA Polymorphism Increases Sleep Depth and Reduces Vigilant Attention in Humans. *Cereb Cortex*. 2012 Apr;22(4):962–70.
39. Reichert CF, Maire M, Gabel V, Hofstetter M, Viola AU, Kolodyazhniy V, et al. The Circadian Regulation of Sleep: Impact of a Functional ADA-Polymorphism and Its Association to Working Memory Improvements. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2018 Jun 5];9(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4249976/>
40. Rétey JV, Adam M, Honegger E, Khatami R, Luhmann UFO, Jung HH, et al. A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of deep sleep in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Oct 25;102(43):15676–81.
41. Mazzotti DR, Guindalini C, de Souza AAL, Sato JR, Santos-Silva R, Bittencourt LRA, et al. Adenosine Deaminase Polymorphism Affects Sleep EEG Spectral Power in a Large Epidemiological Sample. Baumert M, editor. *PLoS ONE*. 2012 Aug 29;7(8):e44154.
42. Lopez R, Jaussent I, Scholz S, Bayard S, Montplaisir J, Dauvilliers Y. Functional impairment in adult sleepwalkers: a case-control study. *Sleep*. 2013 Mar 1;36(3):345–51.
43. Lopez R, Jaussent I, Dauvilliers Y. Objective daytime sleepiness in patients with somnambulism or sleep terrors. *Neurology*. 2014 Nov 25;83(22):2070–6.
44. Vaser R, Adusumalli S, Leng SN, Sikic M, Ng PC. SIFT missense predictions for genomes. *Nat Protoc*. 2016 Jan;11(1):1–9.
45. Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Curr Protoc Hum Genet*. 2013 Jan;Chapter 7:Unit7.20.
46. Kircher M, Witten DM, Jain P, O’Roak BJ, Cooper GM, Shendure J. A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants. *Nat Genet*. 2014 Mar;46(3):310–5.
47. Schwarz JM, Cooper DN, Schuelke M, Seelow D. MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nat Methods*. 2014 Apr;11(4):361–2.
48. The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015 Oct;526(7571):68–74.

49. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alföldi J, Wang Q, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020 May;581(7809):434–43.
50. Awadalla P, Boileau C, Payette Y, Idaghdour Y, Goulet J-P, Knoppers B, et al. Cohort profile of the CARTaGENE study: Quebec’s population-based biobank for public health and personalized genomics. *Int J Epidemiol*. 2013 Oct;42(5):1285–99.
51. Abe K, Amatori M, Oda N. Sleepwalking and recurrent sleeptalking in children of childhood sleepwalkers. *Am J Psychiatry*. 1984 Jun;141(6):800–1.
52. Bargiotas P, Arnet I, Frei M, Baumann CR, Schindler K, Bassetti CL. Demographic, Clinical and Polysomnographic Characteristics of Childhood- and Adult-Onset Sleepwalking in Adults. *Eur Neurol*. 2017;78(5–6):307–11.
53. Bherer C, Labuda D, Roy-Gagnon M-H, Houde L, Tremblay M, Vézina H. Admixed ancestry and stratification of Quebec regional populations. *Am J Phys Anthropol*. 2011 Mar;144(3):432–41.

3.1.3 Analyses supplémentaires

Dans notre article, nous avons présenté une portion des données qui ont été analysées dans ce projet. Ainsi, les résultats portent sur l’aspect génétique (séquençage du gène *ADA*) de 251 sujets somnambules sans aucun autre problème de santé.

Notre cohorte initiale était composée de 424 patients somnambules, incluant des patients avec une histoire de troubles neurologiques, psychiatriques, respiratoires, métaboliques et autres troubles du sommeil. Nous avons génotypé individuellement le variant rs73598374 lors d’une étude pilote. De plus, nous avons également accès à des résultats de tests psychométriques ainsi qu’à des données de polysomnographie.

3.1.3.1 Méthodes supplémentaires

3.1.3.1.1 Entrevue clinique

La procédure de l’entrevue clinique est la même que dans l’article, toutefois des questionnaires s’intéressant aux symptômes de dépression (« Beck Depression Index » : BDI) (216), d’anxiété (« Beck Anxiety Index » : BAI) (217), d’insomnie (« Insomnia Severity

Index » : ISI) (218,219) et de somnolence (« Epworth Sleepiness Scale » : ESS) (220) avaient également été administrés.

3.1.3.1.1.1 Polysomnographie (PSG)

Pour les patients recrutés à Montréal, nous avons également accès à des données de PSG qui avaient été obtenues lors de leurs visites cliniques. La majorité des patients a passé une première nuit d'habituance (n= 150), suivie d'une nuit après 25h de privation de sommeil (n= 113). Les enregistrements ont été faits avec un polygraphe Grass© à 32 canaux (fréquence d'échantillonnage numérisée: 128 Hz, Harmonie, Stellate Systems, Canada). La PSG incluait 19 électrodes disposées selon le système 10/20, des électro-oculogrammes gauche et droit, deux électromyogrammes sous-mentonniers (EMG), EMG jambiers antérieurs gauche et droit, une thermistance oro-nasale, une oxymétrie transcutanée et une sangle thoracique et abdominale. Le scoring des stades de sommeil a été mis à jour selon les critères AASM (« American Academy of Sleep Medicine ») (39). Les mini-époques contenant des artéfacts dus à l'activité EMG ont été automatiquement détectées à l'aide d'une analyse rapide de Fourier, puis rejetées d'une analyse ultérieure. Le traitement du signal a été effectué sur les dérivations F3, C3, P3 et T3.

3.1.3.1.1.2 Génotypage du SNP rs73598374

La description de l'extraction et la quantification de l'ADN ont été décrites en détails dans l'article. Les génotypes rs73598374 ont été déterminés avec un test de discrimination allélique TaqMan (ID de test # C__98162312_10 et séquence de contexte CCGCGCGCGCTCACTTTGGGCTTGT [T / C] GAAGGCGGGCGTCTGGGCCATGGTG). La réaction en chaîne par polymérase (PCR) a été réalisée dans un volume final de 25 microlitres contenant le mélange maître de génotypage TaqMan, le mélange de test de génotypage TaqMan SNP, de l'eau stérile et 10 ng d'ADN génomique. Les réactions de cyclage de PCR, en utilisant le système de PCR en temps réel ViiA 7 (Applied Biosystem, Canada) étaient les suivantes: 95 ° C pendant 10 minutes, 40 cycles à 95 ° C pendant 15 secondes, à 60 ° C pendant 1 minute. Les 424 patients somnambules ont été génotypés, de même que les 94 sujets contrôles. Le génotypage a échoué chez deux patients et un sujet contrôle, ce qui a donné un total de 422 patients et 93 témoins avec un résultat de génotype

rs73598374. La reproductibilité du génotypage a été confirmée par le re-génotypage de plusieurs échantillons. Les plaques PCR contenaient 96 puits.

3.1.3.1.3 Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels R (<https://www.r-project.org>) et GraphPad Prism 6 (<https://www.graphpad.com>). Le test du chi carré et le test t ont été effectués selon des variables catégoriques ou continues. La moyenne a été présentée avec l'écart type (ET), l'intervalle et la taille de l'échantillon pour les données continues. Les variables polysomnographiques standard ont été analysées à l'aide de l'ANCOVA avec les facteurs intra-sujets « génotype rs73598374 » (G/G, G/A) et « condition » (nuit d'habituation, nuit post-privation) et avec les facteurs inter-sujets « sexe » (femme, homme) et l'âge comme covariables et la moyenne a été présentée avec l'écart-type (ET). Le seuil de signification a été fixé à $p < 0,05$ pour tous les tests.

3.1.3.2 Résultats supplémentaires

3.1.3.2.1 Données démographiques, tests psychométriques et histoire médicale de la cohorte entière

Les données démographiques et les résultats des tests psychométriques sont présentés dans le Tableau IV. Il s'agit des données des 422 patients pour lesquels nous avons pu obtenir le génotype rs73598374. Dans la cohorte somnambule, l'âge moyen est de $30,79 \pm 12,55$ ans. Cinquante-sept sujets avaient moins de 18 ans au moment de la collecte des données. Le groupe de Montréal ($n = 162$, $35,48 \pm 12,55$ ans) était significativement plus âgé que le groupe de Montpellier ($n = 260$, $27,87 \pm 12,12$ ans) ($p = 5,922e-10$). Dans la cohorte somnambule, 52,13% sont des femmes. Elles étaient plus représentées dans le groupe de Montréal que dans le groupe de Montpellier (63,58% vs 45,00%, $p = 0,0003$). Cette différence de distribution des sexes entre les deux cohortes n'était pas détectée dans le sous-groupe de 251 patients de l'article, puisque seulement 34 patients de Montréal ont été inclus dans l'analyse de séquençage.

Le score moyen de l'ESS se situe dans les niveaux de «somnolence plus élevée que la normale», mais 52,19% des patients présentent une certaine somnolence diurne (score ≥ 10) (220). Le score moyen BDI se situe dans les niveaux de «dépression légère» mais 30,90% des

patients ont rapporté des symptômes dépressifs modérés (score entre 14 et 19) à sévères (score > 19) (216). Le score BAI moyen se situe dans les niveaux d'«anxiété légère» mais 10,07% des patients ont rapporté des niveaux d'anxiété modérés (score entre 22 et 35) à potentiellement préoccupants (score \geq 36) (217). Le score moyen ISI se situe entre «sous le seuil d'insomnie» et «insomnie modérée» mais 51,30% des patients ayant rempli le questionnaire ont rapporté des symptômes d'insomnie cliniquement significatifs (score \geq 15) (219).

Les comorbidités les plus fréquentes dans la cohorte étaient: les troubles du sommeil, les troubles psychiatriques et les troubles neurologiques. Les principaux troubles du sommeil étaient : l'insomnie (7,35%), le syndrome des jambes sans repos (6,64%), l'hypersomnie /somnolence diurne excessive (5,69%), l'apnée du sommeil (4,74%) et le bruxisme (4,03%). Les principaux troubles psychiatriques étaient : le TDAH (7,35%), la dépression (4,98%), l'anxiété (2,37%) et le trouble bipolaire (1,66%). Quant à eux, les troubles neurologiques les plus fréquents étaient : l'épilepsie (2,13%) et les migraines et maux de têtes (1,90%). Comme mentionné précédemment, 251 patients somnambules n'avaient pas d'antécédents médicaux autre que le somnambulisme (et autres parasomnies NREM).

Tableau IV. Données démographiques de la cohorte somnambule entière

	Moyenne	Écart-type	Intervalle	n
Âge	30,79	12,55	3-73	422
Sexe, n femmes (% femmes)	220 (52,13)	-	-	422
ESS	9,98	5,00	0-22	297
BDI	10,57	9,13	0-53	301
BAI	9,68	9,43	0-47	149
ISI	14,26	5,88	0-27	154

Légende: n= échantillon, ESS = Epworth Sleepiness Scale, BDI = Beck Depression Inventory, BAI = Beck Anxiety Inventory, ISI = Insomnia Severity Index.

3.1.3.2.2 Phénotypes de parasomnies de la cohorte entière

La majorité des patients ont commencé à avoir des épisodes de somnambulisme pendant l'enfance (83,37%) par rapport à l'âge adulte (Tableau VI). Le groupe de Montréal a

un enrichissement du somnambulisme à l'âge adulte par rapport au groupe de Montpellier (24,07% vs 11,86%, $p = 0,00177$). Une majorité de patients somnambules ont des épisodes hebdomadaires (69,79% contre 26,56% ayant des épisodes mensuels) et la distribution de fréquence des épisodes diffère entre les 2 groupes ($p = 2,01e-06$). Au total, 44,76% des patients ont une histoire familiale de premier degré et 31,07% des patients ont une histoire familiale de deuxième degré. De plus, une histoire familiale de premier degré était significativement plus fréquente chez les patients avec un début durant l'enfance en comparant avec les patients avec un début à l'âge adulte (47,38% vs 26,67%, $p = 0,005$). Cependant, les patients avec un début durant l'enfance et les patients avec un début à l'âge adulte ont montré un pourcentage comparable d'histoire familiale positive de deuxième degré (30,71% vs 36,54%, $p = 0,5047$).

La prévalence à vie de divers phénotypes est assez élevée : comportements au lit (99,28%), de déambulations (93,33%) et de terreurs nocturnes (59,34%). D'ailleurs, les patients de Montpellier ont un enrichissement de la prévalence à vie de terreurs nocturnes par rapport au groupe de Montréal (68,62% vs 42,55%, $p = 7,371e-07$). La somniloquie actuelle est présente chez 92,86% des patients.

Toutefois, la prévalence à vie d'autres phénotypes parasomniques était peu fréquente : le trouble de l'alimentation lié au sommeil n'est présent que chez 2,96% des patients et enrichi dans le groupe de Montréal par rapport au groupe de Montpellier (7,59% vs 0,28%, $p = 0,0001$) alors que la sexsomnie n'est présente que chez 1,44% des patients.

Ces prévalences sont assez similaires à ce qui était présenté dans l'article avec le sous-groupe de 251 patients. Toutefois, on observe un enrichissement de début de somnambulisme à l'âge adulte et du trouble de l'alimentation lié au sommeil du côté de Montréal seulement dans la cohorte de 422 patients.

Tableau V. Phénotypes de parasomnies de la cohorte somnambule entière

	Total n (%)	Montréal n (%)	Montpellier n (%)	p
Âge de début n (%) :	415	162	253	0.00177
• Enfance	346 (83,37)	123 (75,93)	223 (88,14)	
• Âge adulte	69 (16,63)	39 (24,07)	30 (11,86)	
Fréquence des épisodes n (%) :	384	149	235	2,01e-06

• Hebdomadaires	268 (69,79)	117 (78,52)	151 (64,26)	
• Mensuelles	102 (26,56)	21 (14,09)	81 (34,47)	
• Annuelles	14 (3,65)	11 (7,39)	3 (1,27)	
Sévérité des épisodes n (%):	422	162	260	0,1714
• Élevée	17 (4,03)	10 (6,17)	7 (2,69)	
• Modérée	399 (94,55)	149 (91,98)	250 (96,15)	
• Faible	6 (1,42)	3 (1,85)	3 (1,15)	
Histoire familiale de premier degré n (%):	391	144	247	0,3931
• Positive	175 (44,76)	69 (47,92)	106 (42,91)	
• Négative	216 (55,24)	75 (52,08)	141 (57,09)	
Histoire familiale de deuxième degré n (%):	338	92	246	0,1938
• Positive	105 (31,07)	34 (36,96)	71 (28,86)	
• Négative	233 (68,93)	58 (63,04)	175 (71,14)	
Comportements au lit, à vie n (%)	419	159	260	0,104
• Présence	416 (99,28)	156 (98,11)	260 (100,00)	
• Absence	3 (0,72)	3 (1,89)	0 (0,00)	
Déambulations, à vie n (%)	420	161	259	0,01215
• Présence	392 (93,33)	157 (97,52)	235 (90,73)	
• Absence	28 (6,66)	4 (2,48)	24 (9,27)	
Terreurs nocturnes, à vie n (%)	396	141	255	7.371e-07
• Présence	235 (59,34)	60 (42,55)	175 (68,63)	
• Absence	161 (40,66)	81 (57,45)	80 (31,37)	
Somniloquie actuelle n (%):	378	119	259	0,8166
• Présence	351 (92,86)	110 (92,44)	241 (93,05)	
• Absence	27 (7,14)	9 (7,56)	18 (6,95)	
Trouble de l'alimentation lié au sommeil, à vie n (%):	405	145	260	0,0001494
• Présence	12 (2,96)	11 (7,59)	1 (0,38)	
• Absence	393 (97,04)	134 (92,41)	259 (99,62)	
Sexsomnia, à vie n (%):	417	157	260	0,2922
• Présence	6 (1,44)	4 (2,55)	2 (0,77)	
• Absence	411 (98,56)	153 (97,45)	258 (99,23)	

Légende : n= Échantillon, **gras**= différence significative

3.1.3.2.3 Résultats de génotypage du variant rs73598374

Les résultats bruts de génotypage du variant rs73598374 sont présentés à la Figure 7, tandis que les distributions des génotypes et des allèles sont présentées au Tableau VI.

Autant pour les patients que pour les contrôles, il n'y avait pas de différence de distribution des génotypes et des allèles, même en faisant des stratifications selon les

phénotypes de façon similaire à ce qui était présenté dans l'article. Les génotypes de rs73598374 des sujets (patients et contrôles) ont été répliqués lors du séquençage du gène *ADA* entier. La fréquence allélique était aussi similaire à celles des autres bases de données montrées dans l'article, telles que 1000 Genomes (221), GnomAD (222) et Cartagene (223), confirmant ainsi que ce variant n'était pas enrichi chez les somnambules.

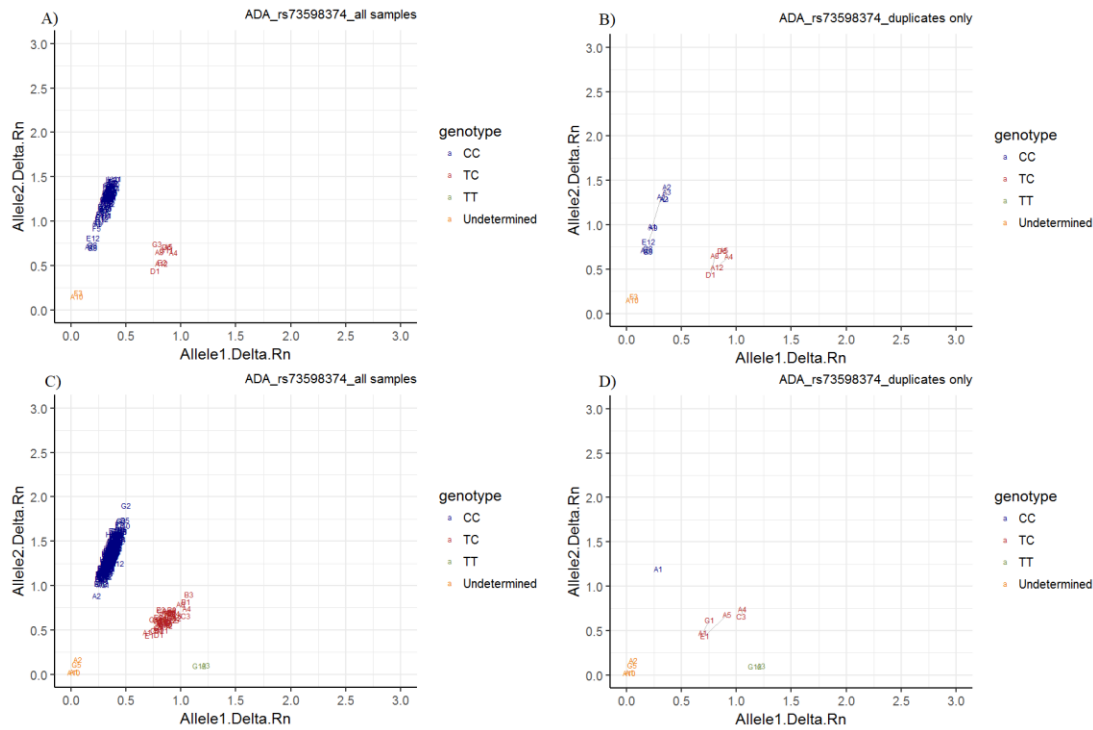


Figure 7. Résultats bruts de génotypage du variant rs73598374

A) Résultats de génotypage des échantillons contrôles, incluant les duplicats. **B)** Résultats de génotypage des échantillons contrôles, duplicats seulement. **C)** Résultats de génotypage des échantillons des patients somnambules, incluant les duplicats. **D)** Résultats de génotypage des échantillons des patients somnambules, duplicats seulement. **Légende :** Le génotypage n'a pas fonctionné pour 2 patients et 1 sujet contrôle (indiqué en jaune-orange : « Undetermined »). Le génotype C/C (bleu) correspond au génotype G/G, le génotype T/C (rouge) correspond au génotype G/A et le génotype T/T (vert) correspond au génotype A/A.

Tableau VI. Distribution des génotypes et des allèles des patients et contrôles

ADA SNP	Génotypes/allèles	Somnambules n (%)	Contrôles n (%)	Valeur p du chi carré
rs73598374[A]	G/G	376 (89,1)	87 (93,5)	0,4162 / 0,2718*
	G/A	45 (10,7)	6 (6,5)	
	A/A	1 (0,2)	0 (0)	
	G	797 (94,4)	180 (96,8)	0,1905
	A	47 (5,6)	6 (3,2)	

Légende : n = échantillon, * = Quand le génotype A/A est inclut avec le génotype G/A (avec correction de Yates).

3.1.3.2.4 Phénotypes cliniques en fonction du génotype de rs73598374

À titre d'analyse exploratoire, nous avons voulu déterminer si les porteurs de l'allèle A avaient des différences au niveau des phénotypes cliniques en comparaison avec les non porteurs. Au Tableau VII, on n'observe aucune différence entre les porteurs et les non-porteurs de l'allèle A pour chacun des phénotypes de parasomnies étudiés.

Tableau VII. Phénotypes de parasomnies en fonction du génotype de rs73598374

	Somnambules (génotype GG) n (%)	Somnambules (génotypes GA + AA) n (%)	P
Âge de début n (%):	370	45	1,00 ⁽¹⁾
• Enfance	308 (83,24)	38 (84,44)	
• Âge adulte	62 (16,76)	7 (15,56)	
Fréquence des épisodes n (%):	342	42	0,80 ⁽²⁾
• Hebdomadaires	237 (69,30)	31 (73,81)	
• Mensuelles	92 (26,90)	10 (23,81)	
• Annuelles	13 (3,80)	1 (2,38)	
Sévérité des épisodes n (%):	376	46	0,72 ⁽²⁾
• Élevée	16 (4,26)	1 (2,17)	
• Modérée	355 (94,41)	44 (95,65)	
• Faible	5 (1,33)	1 (2,17)	
Histoire familiale de premier degré n (%):	348	43	1,00 ⁽¹⁾
• Positive	156 (44,83)	19 (44,19)	
• Négative	192 (55,17)	24 (55,81)	
Histoire familiale de deuxième degré n (%):	300	38	0,80 ⁽¹⁾

• Positive	92 (30,67)	13 (34,21)	
• Négative	208 (69,33)	25 (65,79)	
Comportements au lit, à vie n (%)	373	46	1,00 ⁽¹⁾
• Présence	370 (99,20)	46 (100,00)	
• Absence	3 (0,80)	0 (0,00)	
Déambulations, à vie n (%)	374	46	0,72 ⁽¹⁾
• Présence	348 (93,05)	44 (95,65)	
• Absence	26 (6,95)	2 (4,35)	
Terreurs nocturnes, à vie n (%)	354	42	0,60 ⁽¹⁾
• Présence	208 (58,76)	27 (64,29)	
• Absence	146 (41,24)	15 (35,71)	
Somniloquie actuelle n (%):	338	40	0,8166 ⁽¹⁾
• Présence	313 (92,60)	38 (95,00)	
• Absence	25 (7,40)	2 (5,00)	
Trouble de l'alimentation lié au sommeil, à vie n (%):	361	44	0,85 ⁽¹⁾
• Présence	10 (2,77)	2 (4,55)	
• Absence	351 (97,23)	42 (95,45)	
Sexsomnia, à vie n (%):	372	45	0,845 ⁽¹⁾
• Présence	5 (1,34)	1 (2,22)	
• Absence	367 (98,66)	44 (97,78)	

Légende : n= échantillon, ⁽¹⁾ Test Chi carré avec correction de Yates' ⁽²⁾ Test Chi carré

3.1.3.2.5 Variables polysomnographiques en fonction du génotype rs73598374

Les données polysomnographiques de tous les patients de Montréal sont présentées dans le Tableau VIII. Les groupes sont divisés en génotype G/G et en génotype G/A, puisque le seul porteur du génotype A/A était un patient de Montpellier. On constate que la privation de sommeil a un fort effet sur la distribution des différents stades de sommeil lors de la période de sommeil post-privation. Notamment, il y a une association significative au niveau du pourcentage d'éveil ($p = 0,04$), du pourcentage de stade N1 ($p = 0,0002$) et du pourcentage de stade N2 ($p = 0,00000007$) au profit d'une augmentation de sommeil lent profond (valeur $p = 0,00000005$), ce qui est en accord avec la littérature (29,30).

On observe au niveau du génotype une tendance au niveau du pourcentage d'éveil ($p = 0,058$) puisque les patients G/A passent moins de temps éveillés que les patients G/G surtout lors de la nuit d'habituance. Également, il y a une tendance au niveau du pourcentage de stade N1 ($p = 0,1$) alors que les patients G/A passent moins de temps que les patients G/G dans ce

stade de sommeil surtout lors de la nuit d'habituatation. Il n'y avait pas d'effet significatif du génotype au niveau du pourcentage de sommeil lent profond ($p = 0,5$). Toutefois, ces données polysomnographiques incluent les données de patients avec un historique de conditions médicales pouvant avoir un effet sur l'architecture de l'EEG. Un effet du génotype pourrait être détecté dans une cohorte plus homogène (qui ne souffre que du somnambulisme et autres parasomnies NREM).

Ainsi, nous avons fait une analyse similaire avec les patients de Montréal sans comorbidité (Tableau IX). On constate que la privation de sommeil a un fort effet sur la distribution des différents stades de sommeil lors de la période de sommeil post-privation. Notamment, il y a une association significative au niveau du pourcentage de stade N1 ($p = 0,006$) et du pourcentage de stade N2 ($p = 0,0007$) au profit d'une augmentation de sommeil lent profond ($p = 0,00008$), sans effet au niveau du pourcentage d'éveil. Au niveau du génotype, il y a une tendance au niveau du pourcentage d'éveil ($p = 0,1$) alors que les patients G/A semblent passer moins de temps éveillés que les patients G/G lors des deux nuits. Toutefois, les patients G/A avaient une proportion d'éveil supérieure suite à la privation de sommeil. Également, il y a une tendance au niveau du pourcentage de stade N1 ($p = 0,053$) alors que les patients G/A semblent passer moins de temps que les patients G/G dans ce stade de sommeil lors des deux nuits. De plus, il y a une tendance au niveau du pourcentage de sommeil lent profond ($p = 0,2$) alors que les patients G/A semblent passer plus de temps que les patients G/G dans ce stade de sommeil lors des deux nuits.

Toutefois, ces données chez les patients sans aucun autre problème de santé seraient à répliquer dans une cohorte plus grosse, puisqu'il y avait seulement quatre patients qui étaient porteurs du génotype G/A.

Tableau VIII. Variables de sommeil des patients de Montréal

Variable	Génotype G/G		Génotype G/A		'Génotype'	'Condition'	'Génotype' x 'Condition'
	Habituat Nuit 1 (n=130)	Post-privat (n=94)	Habituat Nuit 1 (n= 20)	Post-privat (n=19)			
Éveil %^a	11,9 ± 11,5	9,3 ± 6,8	7,6 ± 8,2	8,9 ± 7,5	F _{1,257} = 3,6 (0,058)	F _{1,257} = 4,1 (0,04)	F _{1,257} = 1,5 (0,2)
Stade N1 %^a	10,7 ± 6,2	7,9 ± 4,3	8,5 ± 6,1	7,7 ± 5,4	F _{1,257} = 2,5 (0,1)	F _{1,257} = 14,8 (0,0002)	F _{1,257} = 0,9 (0,3)
Stade N2 %^a	57,4 ± 10,4	50,6 ± 10,2	56,5 ± 8,6	52,1 ± 11,0	F _{1,257} = 0,01 (0,9)	F _{1,257} = 30,8 (0,00000007)	F _{1,257} = 0,3 (0,6)
Sommeil lent profond %^a	14,1 ± 9,7	23,7 ± 12,1	16,3 ± 10,8	22,4 ± 14,0	F _{1,257} = 0,4 (0,5)	F _{1,257} = 47,8 (0,00000005)	F _{1,257} = 0,6 (0,4)
REM %	17,8 ± 6,6	17,8 ± 6,5	18,7 ± 6,4	17,8 ± 6,8	F _{1,257} = 0,2 (0,7)	F _{1,257} = 0,2 (0,9)	F _{1,257} = 0,06 (0,8)

Légende: Habituat Nuit 1= nuit PSG d'habituat, Post-privat= nuit PSG après 25 heures de privat de sommeil. Valeurs F et p = ANCOVA avec les facteurs intra-sujets 'Génotype' (G/A, G/G) et 'Condition' (Habituat, Post-privat) et les facteurs inter-sujets "sexe" (F, M) et âge comme covariables. Effet significatif en **gras**. Effets proches d'être significatifs en *italique*. ^a Effet significatif de l'âge dans l'analyse.

Tableau IX. Variables de sommeil des patients de Montréal sans comorbidité

Variable	Génotype G/G		Génotype G/A		`Génotype` F _{a,b} (p)	`Condition` F _{a,b} (p)	`Génotype` x `Condition` F _{a,b} (p)
	Habituation Nuit 1 (n=25)	Post-privation (n=23)	Habituation Nuit 1 (n= 4)	Post-privation (n=4)			
Éveil %^a	10,4 ± 7,3	9,5 ± 7,6	5,5 ± 3,4	6,2 ± 3,6	F _{1,50} = 32,7 (0,1)	F _{1,50} = 0,1 (0,7)	F _{1,50} = 0,06 (0,8)
Stade N1 %^a	8,5 ± 4,1	6,4 ± 2,5	6,6 ± 1,8	4,2 ± 1,9	F _{1,50} = 3,9 (0,053)	F _{1,50} = 8,3 (0,006)	F _{1,50} = 0,06 (0,8)
Stade N2 %^a	57,4 ± 7,9	50,7 ± 7,6	57,3 ± 3,2	50,0 ± 4,1	F _{1,50} = 0,03 (0,9)	F _{1,50} = 13,0 (0,0007)	F _{1,50} = 0,03 (0,9)
Sommeil lent profond %^a	14,7 ± 8,9	24,9 ± 10,8	17,1 ± 9,1	31,0 ± 12,5	F _{1,50} = 1,6 (0,2)	F _{1,50} = 18,5 (0,00008)	F _{1,50} = 0,4 (0,6)
REM %	19,4 ± 2,9	18,0 ± 5,6	19,0 ± 5,6	14,8 ± 7,0	F _{1,50} = 1,1 (0,3)	F _{1,50} = 2,0 (0,2)	F _{1,50} = 0,6 (0,4)

Légende: Habituation Nuit 1= nuit PSG d'habituation, Post-privation= nuit PSG après 25 heures de privation de sommeil. Valeurs F et p = ANCOVA avec les facteurs intra-sujets 'Génotype' (G/A, G/G) et 'Condition' (Habituation, Post-privation) et les facteurs inter-sujets "sexe" (F, M) et âge comme covariables. Effet significatif en **gras**. Effets proches d'être significatifs en *italique*. ^a Effet significatif de l'âge dans l'analyse.

3.2 Étude 2

3.2.1 Contribution de l'auteur

Simon Fournier a effectué toutes les expériences et analyses qui seront décrites dans cette étude, les entrevues avec les patients ont été faites conjointement avec l'aide d'une collègue technologiste médicale. Le texte, les figures (les pedigrees) et tableaux de cette étude ont aussi été créés par l'auteur.

3.2.2 Résumé de l'article en français

Résumé

Contexte: Le somnambulisme est un trouble du sommeil fréquent avec une composante hautement héréditaire. Cependant, les modes de transmission du somnambulisme sont mal définis.

Objectif: Décrire le mode de transmission du somnambulisme et calculer les risques relatifs et récurrents de la fratrie et de la progéniture dans les familles d'origine canadienne-française.

Méthodes : 20 patients index et leurs familles ont été inclus (allant de 3 à 57 membres de la famille). Des informations sur la présence de parasomnies chez les patients index et les membres de la famille ont été recueillies par le biais d'un entretien semi-structuré, à l'aide d'un questionnaire de dépistage des parasomnies.

Résultats: Des agrégations familiales significatives de parasomnies à vie, de somnambulisme à vie, de somnambulisme durant l'enfance et de somnambulisme à l'âge adulte ont été détectées. Visuellement, le somnambulisme a été hérité comme un trouble autosomal dominant avec une pénétrance réduite dans la majorité de ces familles. Ce mode a été renforcé lorsque l'on considère également les personnes qui souffrent de terreurs nocturnes. Les risques récurrents des apparentés au premier degré étaient également en faveur d'un trouble autosomal dominant. De plus, les risques relatifs des apparentés au premier degré étaient plus élevés que le risque constaté dans la population générale

Conclusion: Nos résultats sont cohérents avec une forte agrégation familiale dans la pathophysiologie du somnambulisme. Nos résultats soutiennent également une transmission

autosomale dominante à pénétrance variable. De plus, les frères et sœurs et les descendants des personnes touchées ont un risque accru de développer le somnambulisme.

3.2.3 Article

Ce manuscrit est prêt à être soumis par notre groupe.

Title

Sleepwalking transmission pattern in French Canadian population

Authors

Simon Fournier^{1,2}, Antonio Zadra^{1,3}, Martine Tétreault^{2,4} and Alex Desautels^{1,2}

Affiliations

¹ Centre d'Études Avancées en Médecine du Sommeil, Centre de Recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'île de Montréal, Montréal, QC, Canada

² Département de Neurosciences, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

³ Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

⁴ CHUM Research Center, Montreal, QC, Canada.

Keywords

Sleepwalking, somnambulism, sleep disorders, disorder of arousal, NREM parasomnia, parasomnia, genetics, pedigree

Journal

SLEEP Journal

Sleep Medicine

Journal of Sleep Research

Abstract

Background: Sleepwalking is a common sleep disorder with a highly heritable component. However, inheritance patterns of sleepwalking are poorly defined.

Objective: To describe the inheritance pattern of sleepwalking and calculate the siblings and offspring recurrence and relative risks in families of French-Canadian descent.

Methods: 20 probands and their families were included (ranging from 3 to 57 family members). Information about the presence of parasomnia among probands and family members was collected through a semi structured interview, using a parasomnia screening questionnaire.

Results: Significant familial aggregation of lifetime parasomnias, lifetime sleepwalking, childhood sleepwalking and adulthood sleepwalking were detected. Visually, sleepwalking was inherited as an autosomal dominant disorder with reduced penetrance in the majority of these families. This pattern was reinforced when also considering individuals who suffer from night terrors. Recurrence risks of first degree relatives were also in favor of an autosomal dominant disorder. Furthermore, the relative risks of first degree relatives were higher than the risk found in the general population

Conclusion: Our results are consistent with a strong familial aggregation in the pathophysiology of sleepwalking. Our results also support an autosomal dominant inheritance with variable penetrance. Furthermore, the siblings and offspring of affected individuals have an increased risk of developing sleepwalking.

Introduction

Sleepwalking is a non-rapid eye movement (NREM) sleep parasomnia. It is defined as “complex behaviors that are usually initiated during partial arousals from slow-wave sleep” (1,2). The episodes are highlighted by a misperception and a relative unresponsiveness to the surrounding environment. Other prominent features include partial or total retrograde amnesia, mental confusion and perceived threat or agitation (2). Sleepwalking is more frequent during

childhood than adulthood. The overall childhood prevalence is estimated at 29% (3), while it reaches 2-4% in adulthood (4–6).

While considered as a benign condition during childhood, adult sleepwalking may be potentially hazardous and lead to injuries and violent behaviors (7–12).

Familial aggregation of sleepwalking was repeatedly reported (13–17). The prevalence among children increases based on the number of affected parents. Among children with no parental history of sleepwalking, the prevalence is 22.5%, while it reaches 47.4% when one parent is/has been affected and up to 61.5% when both parents are/have been affected (3). First degree relatives have up to 10 times the risk to suffer from sleepwalking in comparison with the general population (17). Twin studies showed that the concordance was significantly higher in monozygotic twins than dizygotic twins (6,18). Sleepwalking and other NREM parasomnias (night terrors, confusional arousals) share similarities in transmission patterns and pathophysiologies, suggesting they might represent different phenotypes of the same entity (1,3,19). Likewise, a positive parental history of sleepwalking is associated with an increase of the night terrors prevalence during childhood (3). The heritability of NREM parasomnias is estimated at 50% during childhood (20). These studies highlight that a genetic predisposition is involved in the sleepwalking pathophysiology.

However, very few molecular studies have been conducted and the transmission pattern is not established. A few intrafamilial transmission models have been proposed: multifactorial (17) and autosomal recessive with incomplete penetrance (16). Lecendreux et al. (21) were the first to suggest an autosomal dominant model. This model was supported by Licis et al. (22). However, none of these models has reached a consensus in the field. Only Kales et al. (17) and Licis et al. (22) performed pedigree analysis, with the latter including only one family. Moreover, the recurrence and relative risks of sleepwalking among siblings and offspring of affected individuals were not thoroughly explored. This would allow the possibility to estimate the risk for first degree relatives to develop sleepwalking.

Therefore, in this study we sought to determine the transmission model of sleepwalking in addition to the siblings and offspring recurrence and relative risks in a cohort of French Canadian families.

Methods

Study population and procedures

This study was conducted at Center for Advanced Research in Sleep Medicine (CARSM), in Sacré-Coeur Hospital, affiliated with the University of Montreal, Quebec, Canada. All probands signed an informed consent form before entering the study, and the study protocols were approved by the ethics board of 'CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal'. Probands were diagnosed according to ICSD-3 by a sleep physician. Between May and July 2020, we contacted the attending sleepwalking probands, in order to interview each family member with a validated parasomnia questionnaire to assess family history of NREM parasomnias. Out of all the probands that were successfully contacted, 20 of them gave their informed consent to this additional part of data collection. The probands were preselected based on preliminary data that indicated that they had a positive familial history of NREM parasomnias.

A standardized questionnaire (see Supplementary), was first conducted for each proband by phone. They were asked if they ever experienced sleepwalking episodes and other information about general health, other sleep disorders, sleep apnea, night terrors, somniloquy and medications were asked. Subjects were considered positive for childhood sleepwalking if they reported sleepwalking episodes before the age of 18, at least occasionally. Adulthood sleepwalking was considered if episodes occurred at 18 years old and older. The same criteria were used for night terrors and somniloquy. Lifetime parasomnias included the presence of one or both of sleepwalking and night terrors. Lifetime phenotypes (parasomnias, sleepwalking, night terrors) were positive if the individuals reported episodes of the given phenotype at any point of their life. In order to complete the pedigrees, each proband provided detailed genealogical information, complete sibships and family history of NREM parasomnias symptoms of first degree and extended relatives. They also provided a list of the available family members and their contact information. An experienced medical technologist with the lead author of this publication (S.F.) conducted the interviews by phone using the same questionnaire, or sent it by email, for all available family members. Sometimes, family members were deceased, unavailable or unreachable therefore we asked the other family members to describe them in the most precise way that they could about parasomnias. Thus,

69 subjects were described by their relatives. Parents answered for their children until the age of 12. The family history of NREM parasomnias and pedigree structure of each family were verified by at least 1 other informant (A.D.). Therefore, the cohort is comprised of 20 unrelated French-Canadian probands selected from the patients attending the CARSM sleep clinic and their respective families. One of these families has mixed French-Canadian and Mexican origins.

Pedigrees

Pedigrees were drawn using Progeny software (<https://pedigree.progenygenetics.com/>). Phenotypes were defined as “Childhood sleepwalking”, “Adulthood sleepwalking”, “Childhood night terrors”, “Adulthood night terrors”, “Childhood somniloquy” and “Adulthood somniloquy”. Basic pedigree information were obtained using S.A.G.E. software (<http://darwin.cwru.edu/sage>).

Statistical

Statistical analyses were performed using R (<https://www.r-project.org>). For categorical variables, significance was assessed using Chi-square test. Significance was set at p-value <0.05.

The Genealogical index of familiarity (GIF) test from the FamAgg R package (23) was used to test for familial aggregation of several NREM parasomnias phenotypes. For a given phenotype (e.g. whether or not an individual was diagnosed with a certain type of parasomnia), this method computes the mean kinship between affected individuals (cases) in the whole pedigree along with mean kinship values of randomly drawn sets of individuals. The number of random simulations was set at $n = 1000$. Afterwards, the distribution of average kinship values among the control sets is used to estimate the probability that the observed level of kinship among the cases is due to chance. The test uses all phenotyped individuals in the pedigree as control population from which sets of random samples equal in size to the number of affected individuals are drawn. Thus, individuals without phenotype information are removed from the analysis. Singleton individuals and the three family trios were also excluded from the analysis due to lack of information and statistical power. A

clustering of parasomnia cases is present in the analyzed pedigree according to the GIF test if the p-value is < 0.05 .

The most prevalent transmission pattern was determined visually by analyzing individually every pedigree of the cohort. The transmission pattern of the sleepwalking phenotype included both sleepwalking per se and night terrors, based on their common pathophysiological mechanisms and similarity regarding their expressivity spectrum (1,3,17,19).

Siblings and offspring recurrence (K_s and K_o) and relative risks (λ_s and λ_o) and their confidence intervals were calculated using single ascertainment similarly to Peretz, Cummings & Dubé (2007) (24) and based on definitions by Olson & Cordell (2000) (25), Zou & Zhao (2004) (26) and Wickramaratne (2004) (27). Relative risks for siblings λ_s and offspring λ_o were calculated as the ratio of the recurrence risk in the siblings and offspring of the probands against the population prevalence estimated in the literature. For lifetime sleepwalking, we used a 6.9% prevalence based on the meta-analysis by Stallman & Kohler (2016) (28). For childhood sleepwalking, relative risks were calculated using 13.8% and 29% prevalence values based on reported prevalence in the general population (3,6,29). For adulthood sleepwalking, relative risks were calculated using a 3% prevalence value based on reported prevalence rates in the general population, which range between 2% and 4% (4–6). Probands with no siblings or no offspring were not considered in this part of the analysis.

Results

A total of 20 unrelated probands and their families were included. There was no gender predilection in the distribution of the probands, with 10 males and 10 females presenting as the primary case. The descriptive statistics of these families are shown in Table 1. Among the 250 individuals, 46/250 (18.4%) could not be phenotyped.

Nine of the 20 (45%) probands with sleepwalking also had episodes for which the semeiology was compatible with night terrors, while 18/20 (90%) probands also had a comorbid history of somniloquy. In 19/20 (95%) families, sleepwalking, night terrors or both were reported by another relative (Supplementary).

Prevalence of the several parasomnias among the families is listed in (Table 2). More females were affected by night terrors as significant differences (% females and % males) were found for lifetime night terrors (29.0% vs 12.5%, $p = 0.01$), childhood night terrors (27.2% vs 12.5%, $p = 0.02$) and adulthood night terrors (17.3% vs 2.6%, $p = 0.006$). There were no gender differences for the other parasomnias.

The GIF test detected significant clustering of lifetime parasomnias (p -value adjusted = 0.005), lifetime sleepwalking (p -value adjusted = 0.002), childhood sleepwalking (p -value adjusted = 0.009) and adulthood sleepwalking (p -value adjusted = 0.025) in our cohort. There was no significant clustering of lifetime night terrors in our cohort (p -value adjusted = 0.143), as were childhood and adulthood night terrors (p -value adjusted = 0.181 and 0.314). Furthermore, there was no significant clustering of childhood and adulthood somniloquy (p -value adjusted = 0.224 and 0.081, respectively).

Transmission pattern

Vertical transmission of sleepwalking was manifested in 16/20 (80%) families. When combining sleepwalking and night terrors, vertical transmission was observed in 18/20 (90%). Transmission from the maternal side was observed in 4 families, while paternal transmission was observed in 4 families. In family 3700, we observed a bilinear transmission. For the remaining 11 families, the transmission side was unknown as we did not have access to parental history or the history from relatives in generations above the proband. There is also a possibility that the proband may have developed sleepwalking de novo.

In our cohort, sleepwalking is generally observed in every generation, affecting equally both males and females. More rarely, it can also be expressed in the absence of a parental history. This suggests an autosomal dominant model with variable penetrance. This mode of transmission is strengthened when sleepwalking is combined with the night terrors phenotype. With a conservative approach, this was evident in at least 14/20 (70%) families when considering both sleepwalking and night terrors. We excluded trios since they are less informative in order to estimate a transmission pattern. Once excluded this pattern was thus evident in 14/17 families (82.4%).

Recurrence and Relative siblings and offspring risk

For lifetime sleepwalking, sibling recurrence risk (K_s) and offspring recurrence risk (K_o) are 0.48 (95% CI: 0.24-0.72) and 0.56 (95% CI: 0.55-0.57), respectively. This corresponds to a sibling relative risk (λ_s) and an offspring relative risk (λ_o) of 6.96 (95% CI: 3.48-10.43) and 8.12 (95% CI: 7.97-8.26), respectively.

For childhood sleepwalking the K_s and the K_o are 0.43 (95% CI: 0.39-0.47) and 0.56 (95% CI: 0.55-0.57) respectively, corresponding to a λ_s between 1.48 (95% CI: 1.34-1.62) and 3.11 (95% CI: 2.8-3.4), and a λ_o between 1.93 (95% CI: 1.90-1.97) and 4.06 (95% CI: 4.06-4.13).

For adulthood sleepwalking, the K_s and the K_o are 0.35 (95% CI: 0.11-0.59) and 0.14 (95% CI: 0.137-0.143), respectively. This first iteration of K_o is likely underestimated since only 15/36 children of the probands were aged 18 years or older. They might develop sleepwalking later on in their life. Therefore, a second iteration of K_o for adulthood sleepwalking considered only children aged 18 years or older and was calculated to be 0.33 (95% CI: 0.32-0.34). Thus, λ_s is 11.67 (95% CI: 3.67-19.67), while λ_o is between 4.67 (95% CI: 4.57-4.77) and 11.0 (95% CI: 10.67-11.33).

Discussion

Our results are consistent with a familial aggregation of sleepwalking as evidenced by the prevalence of positive family history, the significant clustering according to the GIF test, the increased relative risk of first degree relatives in comparison with the general population and the ascertainment of many multigenerational pedigrees with multiple affected individuals. Furthermore, we showed that sleepwalking, in our cohort, seems to be mainly transmitted according to an autosomal dominant model with variable penetrance while including night terrors made this even more consistent. This is in line with previous publications who were in favor of an autosomal dominant model (21,22).

Among the other studies who proposed a transmission model for sleepwalking, only Kales et al. (17) and Licis et al. (22) performed pedigree analysis, with the latter including only one family. In early reports of sleepwalking, the trait was considered a rare disorder (16). However, more than 50 years later we know that sleepwalking is indeed a common disorder.

Abe & Shimakawa (16) collected data from 3 years old children and their parents from the general population; they proposed the recessive model with incomplete penetrance since only 4 children with sleepwalking had a parental history of sleepwalking. Prevalence of childhood sleepwalking was around 10% for the parents and only 4.6% for the children. They did not assess other family relatives from other generations. Furthermore, based on this finding it is possible that they have included sporadic cases of sleepwalking, thus making it difficult/impossible to infer familial transmission. Also, children are likely to develop sleepwalking after the age of 3 (3). We showed in our cohort that sleepwalking could be expressed in an individual even though the parents never did, while many other relatives in the family were affected. This is not consistent with a recessive model. Kales et al.(17) stated that in order to assume autosomal dominance 50% of the offspring with an affected parent should be affected as well. In their study, 34% of the offspring with one parent affected by sleepwalking were also affected by sleepwalking while 33% of the offspring with one parent affected by night terrors were also affected by night terrors. Since the 50% threshold was not met, they rejected the dominant model. One could argue that autosomal dominance with variable penetrance could be possible as well and explain the lower ratio of transmission. Furthermore, they showed that ~ 56% of children affected by either sleepwalking or night terrors had one parent affected by sleepwalking and/or night terrors. When merged together, these results would be consistent with a dominant model of inheritance. Lecendreux et al. (21) first proposed the autosomal dominant model as they noticed an excessive transmission of HLA-DBQ1 alleles in familial cases, but not in sporadic cases of sleepwalking. They did not show pedigrees to support this idea. Another study, by Licis et al. (22), reinforced this idea with a single family where persistence of childhood sleepwalking to adulthood sleepwalking was highly prevalent. In our study, we showed that siblings and offspring had a recurrence risk of lifetime sleepwalking of 48% and 56% respectively, thus also consistent with a dominant model.

Furthermore, this is the first study that estimated the recurrence and relative risks of sleepwalking in French-Canadian families based on pedigree analysis. Notably, our results show that first degree relatives of a sleepwalking patient have a risk 6.96-8.12x higher for lifetime sleepwalking, 1.48-4.06x higher for childhood sleepwalking and 4.67-11.67x higher

for adulthood sleepwalking than the general population. This is in line with the first degree relative risk found in previous work (17).

Individually, night terrors were not clustered in our cohort according to the GIF test. Once pooled with sleepwalking (as NREM parasomnias), the GIF test was significant. This result combined with the visual segregation of night terrors among our families are consistent with the hypothesis that sleepwalking and night terrors share a common genetic predisposition and may represent two manifestations of the same underlying pathophysiological condition, as was proposed by others (3,17). We found an increased prevalence of night terrors among female subjects. This finding is controversial, as our group showed previously that sex was not associated with the occurrence of night terrors during childhood (3). In addition, two reviews published in the last few years state that disorders of arousal seem to have no gender difference (30) and that night terrors are more frequent among young boys than young girls, without difference in the adult population (31).

The GIF test failed to detect significant clustering of somniloquy in our cohort, although it has been proposed that genetic factors are involved in childhood and adulthood somniloquy (32). We may have an underestimation of the somniloquy prevalence since we had many missing information coming from the questionnaire or from the relatives regarding this phenotype. A more thorough assessment of somniloquy would be required. Somniloquy's prevalence is not certain; but it is quite frequent and is estimated in childhood to be between 4 and 14%, and in adults to be between 1 and 5%. Among older adults, other sleep disorders such as obstructive sleep apnea, REM sleep behavior disorder and other NREM parasomnias may be associated with somniloquy (33). Nevertheless, sleepwalking and night terrors are more severe disorders and deserve more clinical attention at the moment.

Although we have clearly demonstrated a genetic role in the development of sleepwalking and also showed evidences supporting an autosomal dominant inheritance with variable penetrance, our study had the following limitations. No phenotypic information was available for approximately one fifth of our cohort (46/250). This may lead to underestimated results, especially when we assessed sub-phenotypes individually. Notably, we might have missed family members who are/have been positive for sleepwalking and/or night terrors. Thus, the calculated recurrence and relative risks may be lower than what would be expected if phenotypes were available for the entire cohort. Fortunately, the majority of the probands'

siblings and offspring had been phenotyped. The relatives whom were not phenotyped were generally part of the extended family thus, they were not part of the risks' calculations. Knowing the phenotypes of these individuals would have enable a better interpretation of transmission pattern in some families. For instance, if we had access to the proband's grandchildren information in Family 1711 or the proband's nephew and niece information in Family 3037, we might have been able to classify these families in the autosomal dominant with variable penetrance category as well. Deceased, unavailable or unreachable family members and family squabbles mostly explain this limitation, as they were the main obstacles we faced when we tried to contact and phenotype these individuals. These factors were out of the control of the experimenters.

Apart from the probands, the assessment of sleepwalking and night terrors was generally not derived from physicians' diagnoses or from objective sleep laboratory assessments. Therefore, prevalence rates of sleepwalking and night terrors are challenging to measure because of the methodological limitations in accurately identifying the disorder in extended family members.

Furthermore, we only had a small number of children aged 18 years and older, which resulted in fewer subjects for the relative/recurrence risks of adulthood sleepwalking. Once again, this may lead to an underestimation of this part of the results. A follow-up interview with these children in a couple of years would help to reduce this limitation. Among adult sleepwalkers, around 13% develop the disorder during adulthood (6). Similarly, we may have an underestimation of the childhood sleepwalking prevalence among adult relatives as memory bias might have affected their recall since we asked them to remember events that occurred many decades ago. Notably, when the episodes are not that frequent and severe, they may be forgotten easily. Since childhood sleepwalking is quite frequent, we may have missed some cases there.

As part of our cohort, we had three family trios that had to be excluded in the aggregation analysis due to lack of statistical power. The small size also limits our ability to infer the transmission pattern of sleepwalking. Furthermore, one proband from a trio was adopted; therefore we did not have access to his biological family except from his own child (see Family 1701, Supplementary).

Indeed, our cohort may not be a representative sample of sleepwalking in the general population. The patients were not recruited directly from the general population; they were all referred to our sleep clinic with a major complaint of sleepwalking, indicating that sleepwalking was considered as a serious discomfort in these probands. Thus, the recurrence risk calculated in the first degree relatives cannot be generalized to the population but rather should be restricted to the first degree relatives of a moderately to severely affected proband.

Furthermore, our cohort was composed of French-Canadian individuals and one family was mixed with Mexican origins. Our results may not apply to other populations.

In summary, these findings point to a strong genetic influence on sleepwalking and, to a lesser degree, sleep terrors. We demonstrated a familial aggregation of sleepwalking in a large cohort of familial cases. Sleepwalking seems to be inherited as an autosomal dominant with variable penetrance disorder. We showed that the relative risks are higher than the general population for siblings and offspring of affected individuals for lifetime, childhood and adulthood sleepwalking.

Some of the participants gave their consent for upcoming blood draws. We will extract their DNA and therefore be able to perform genetic linkage analysis within families in order to identify candidate genes in the pathophysiology of sleepwalking. This will lead to a better understanding of the pathophysiology and may allow one day to have biomarkers to help with the diagnosis.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the contributions and participation of the patients to this study. We would also like to thank Marie-Josée Quinn and Dominique Petit for their assistance and expertise.

Contributions

1. Research Project: A. Conception, B. Organization, C. Execution; 2. Statistical Analysis: A. Design, B. Execution, C. Review and Critique; 3. Manuscript Preparation: A. Writing the First Draft, B. Review and Critique.

S.F.: 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B

A.Z.: 1A, 1B, 2C, 3B
M.T.: 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, 3B
A.D.: 1A, 1B, 1C, 2A, 2C, 3B

Fundings

Funding for this work was provided by Canadian Institutes of Health Research (CIHR).
M.T. received a Junior 1 salary award from the Fond de Recherche du Québec – Santé.

Figures

Table 1. Descriptive statistics of the SW cohort (n=250)

	Mean	SD	Range	n
Age	36.85	23.79	0-90	176
Sex, n females (% females)	125 (50.0)	-	-	250
Pedigrees size	12.50	11.50	3-57	20
• Trios	-	-	-	3
Generations count				
• n=2	-	-	-	4
• n=3	-	-	-	9
• n=4	-	-	-	5
• n=5	-	-	-	2
Nuclear families count				
• 0-2	-	-	-	8
• 3-4	-	-	-	8
• 5-8	-	-	-	3
• 9-16	-	-	-	0
• 17-32	-	-	-	1
Sibships	2.14	1.33	1-8	73
Pairs count				
• Parent/offspring	-	-	-	312
• Sibling/sibling	-	-	-	153
• Sister-sister	-	-	-	42
• Brother/brother	-	-	-	30
• Brother/sister	-	-	-	81
Individuals count	-	-	-	250
• Founder	-	-	-	93
• Non-founder	-	-	-	156
• Singleton	-	-	-	1

Legend: SD = standard deviation, n= sample size.

Table 2. Sleepwalking and other parasomnia phenotypes in the sleepwalking cohort (n=250)

	n
Questionnaires filled	134
Reported by relatives	69
Not phenotyped	46
Lifetime parasomnias:	
• Presence	95
• Absence	109
• NA	46
Lifetime sleepwalking:	
• Presence	87
• Absence	117
• NA	46
Childhood sleepwalking:	
• Presence	76
• Absence	121
• NA	53
Adulthood sleepwalking:	
• Presence	54
• Absence	115
• NA	81
Lifetime night terrors:	
• Presence	38
• Absence	143
• NA	69
Childhood night terrors:	

• Presence	36
• Absence	144
• NA	70
Adulthood night terrors:	
• Presence	15
• Absence	136
• NA	99
Childhood somniloquy:	
• Positive	60
• Negative	94
• NA	96
Adulthood somniloquy:	
• Positive	56
• Negative	70
• NA	124

Legend: n= sample size, NA = not available

Supplementary

Pedigrees

Phenotypes legend:



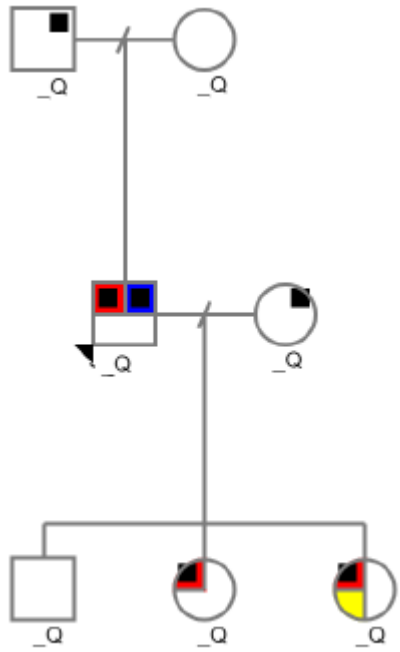
_Q : filled the questionnaire

* : described by family member

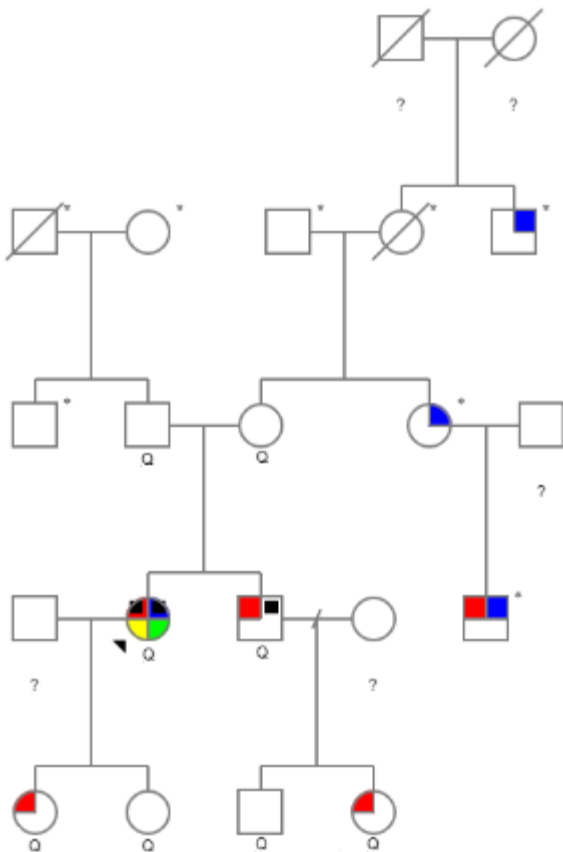
?: not phenotyped

Black arrow: proband

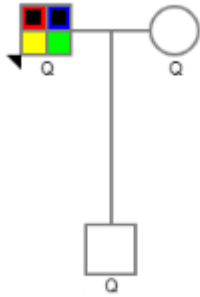
Family 1749



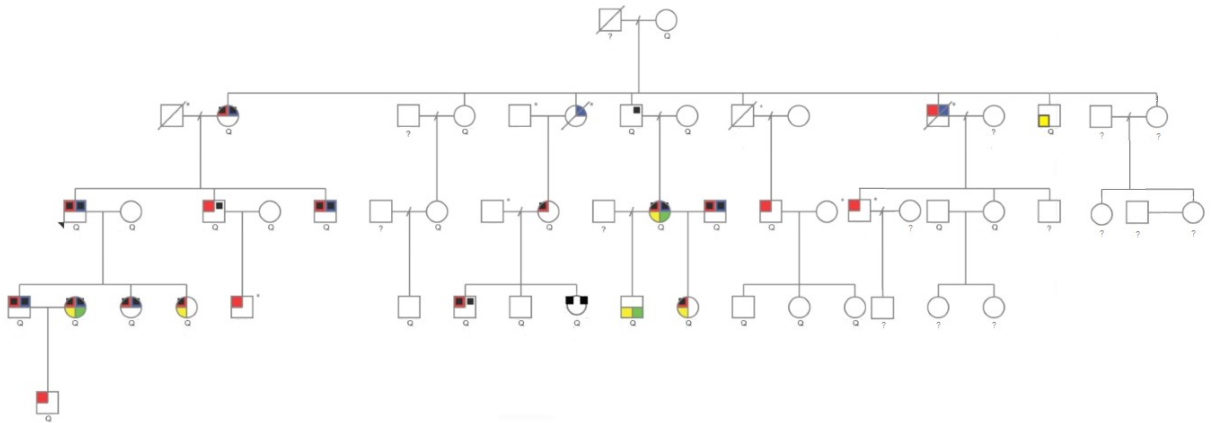
Family 1690



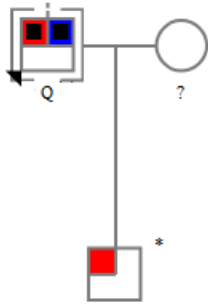
Family 3022



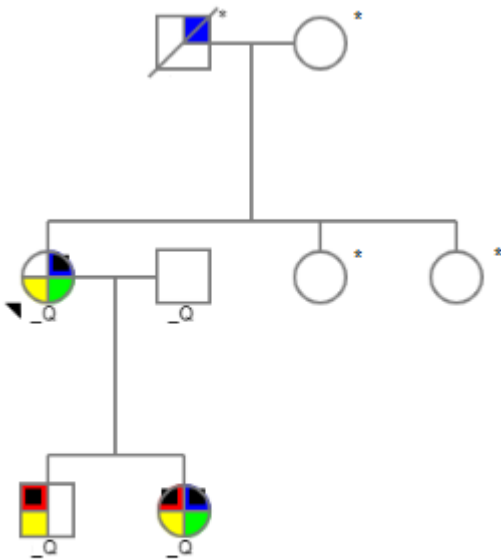
Family 2508



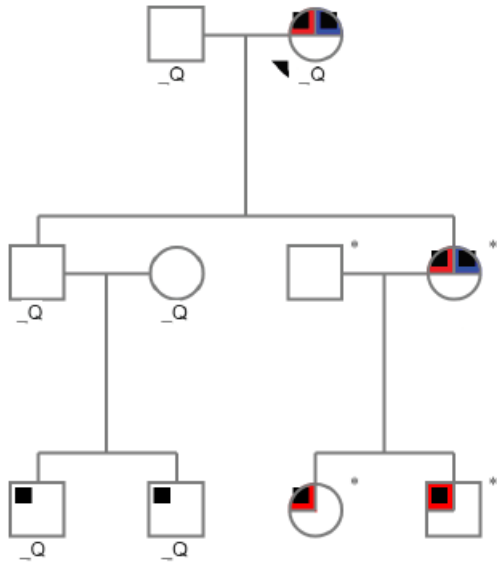
Family 1701



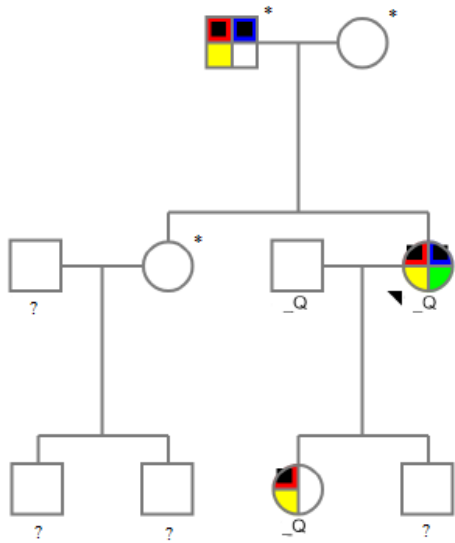
Family 3006



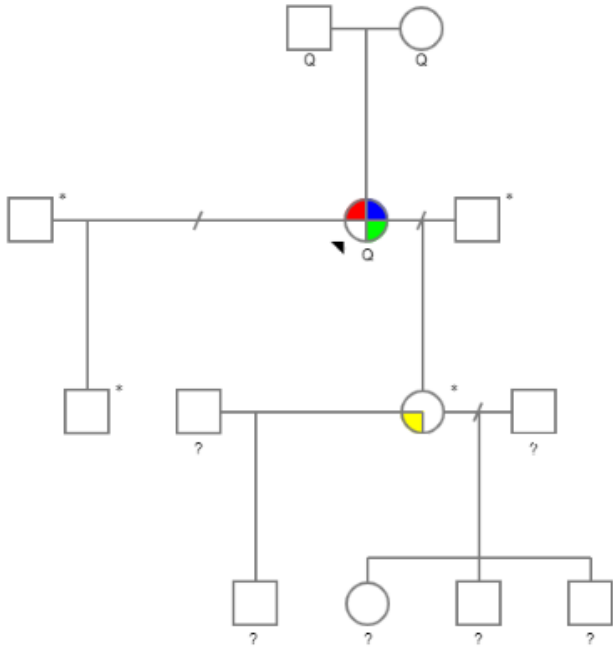
Family 1680



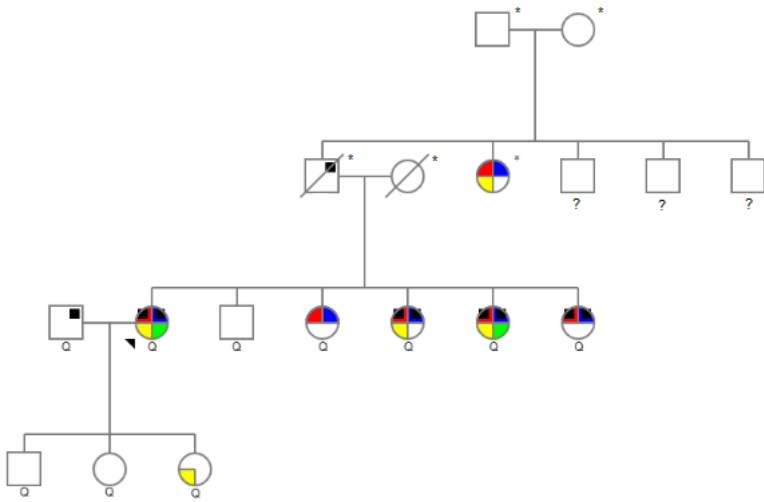
Family 1705



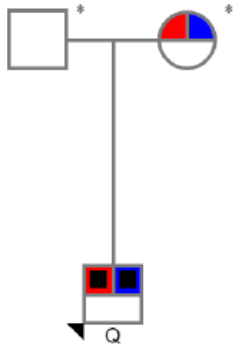
Family 1711



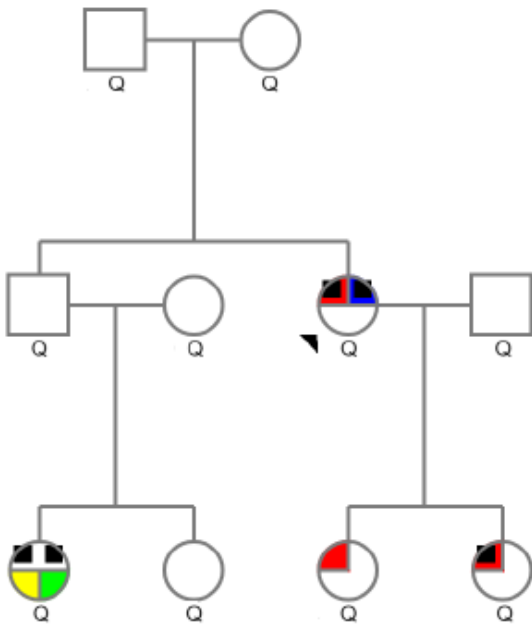
Family 3054



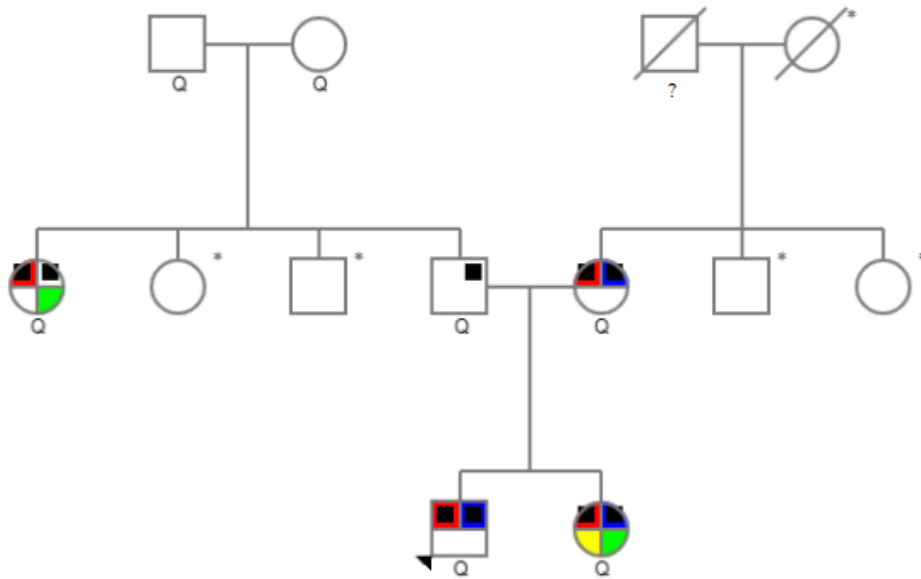
Family 3060



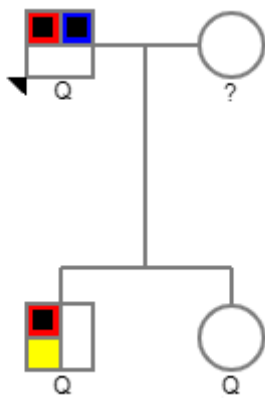
Family 1696



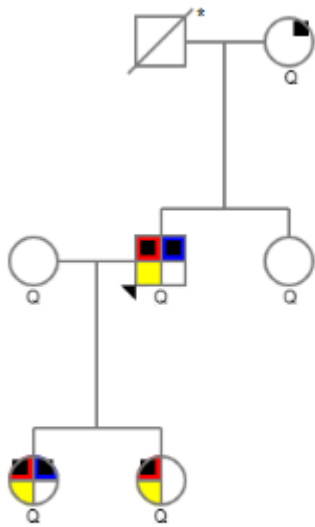
Family 3700



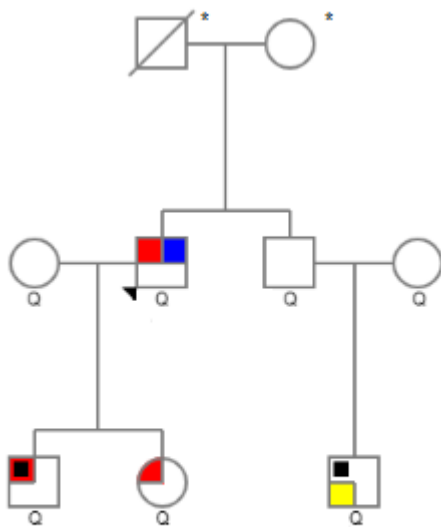
Family 3396



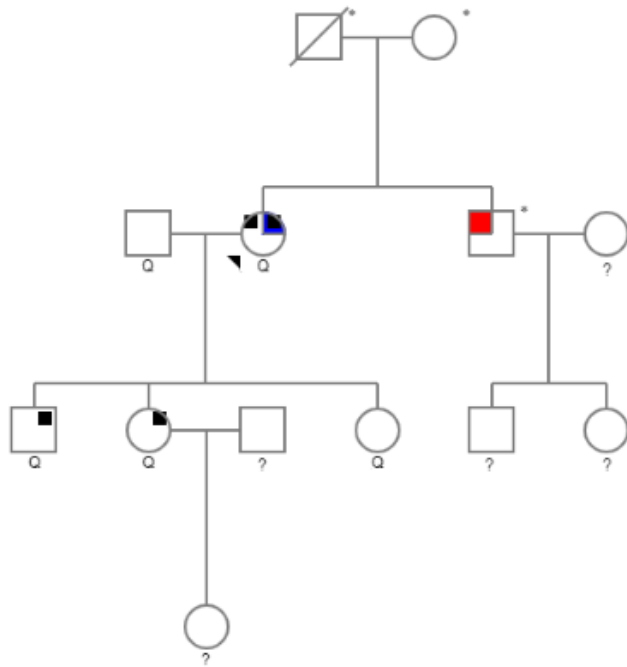
Family 3189



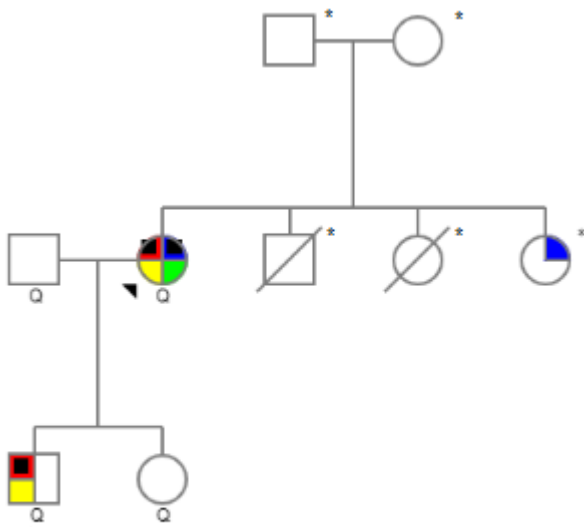
Family 1688



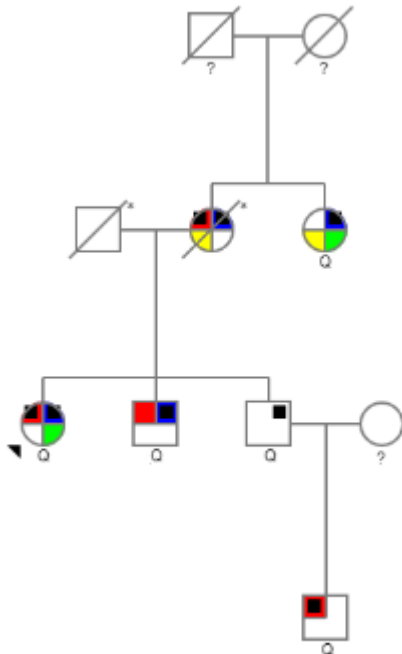
Family 3037



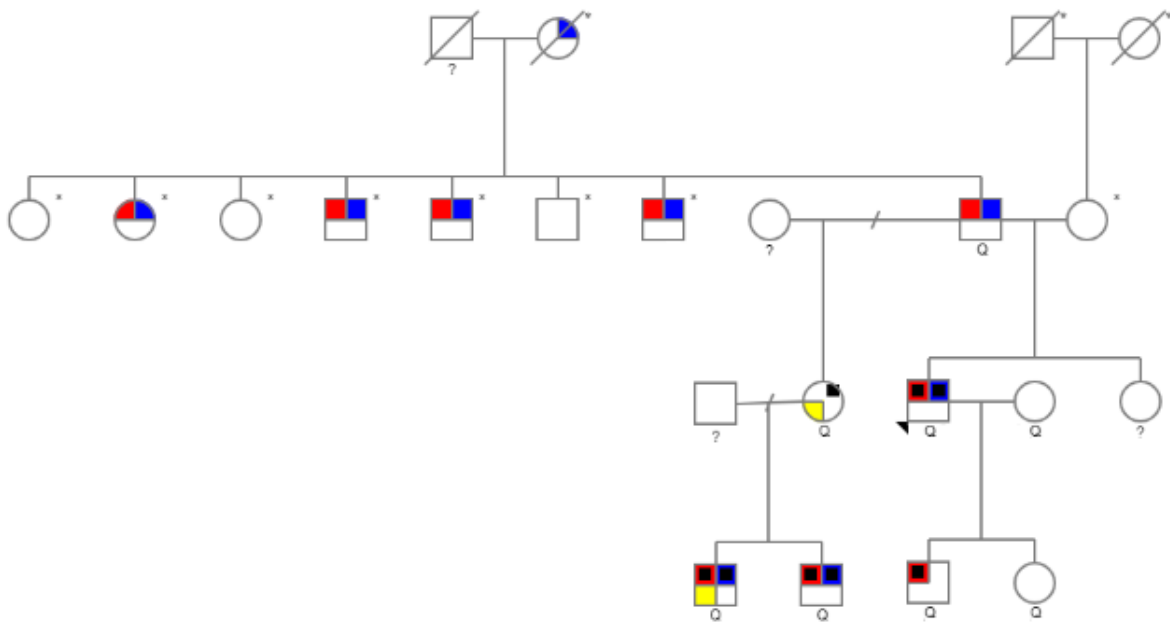
Family 3016



Family 1838



Family 1723



Questionnaire



Sleepwalking Questionnaire
for genetics studies
(adult version)



HÔPITAL DU SACRÉ-CŒUR
DE MONTRÉAL

HSCM *Doués pour la vie*

Last name: _____ First name: _____ Age :

Date : _____ Date of Birth: _____ Sex : M F

Phone number: (____)____ - _____ (____)____ - _____

Section A

1. Are you currently sleepwalking (at least one episode during the past year)?
Yes No *If the answer is no, go directly to section B.*

If yes, answer the following questions:

2. How old were you when the sleepwalking episodes began? : _____

3. If the episodes began in childhood and you are now an adult, the episodes are:

- | | |
|--|--|
| A <input type="checkbox"/> More severe now than before | B <input type="checkbox"/> More frequent now |
| <input type="checkbox"/> Similar as those during childhood | <input type="checkbox"/> Similar as those during childhood |
| <input type="checkbox"/> Less severe now than before | <input type="checkbox"/> Less frequent than before |
| <input type="checkbox"/> No sleepwalking during childhood | <input type="checkbox"/> No sleepwalking during childhood |

4. What is the frequency of your episodes? : _____ times/month **or** _____ times/year

5. In general, which behaviours characterize your episodes?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Mumbling | <input type="checkbox"/> Cooking |
| <input type="checkbox"/> Talking | <input type="checkbox"/> Eating |
| <input type="checkbox"/> Doing movements in bed | <input type="checkbox"/> Sexual activities |
| <input type="checkbox"/> Getting out of bed | <input type="checkbox"/> Washing (Bath/shower) |

- Getting out of the room
- Getting out of the house
- Driving a car
- Getting dress/undress
- Others, please describe: _____

6. What is the mean duration of your episodes? _____ minutes

7. Have you ever injured yourself during an episode? Yes No

Describe:

8. Have you ever injured someone else during an episode? Yes No

Describe:

9. Have you ever tried to decrease the frequency or the severity of your sleepwalking episodes?

Yes No Describe the methods used:

10. Your episodes occur mainly...

- In the first half of the night
- In the second half of the night
- Any time
- I don't know

11. Do you remember usually your episodes after waking up?

never rarely sometimes frequently always

12. Are you confused if someone wakes you up during an episode? Yes No I don't know

13. Do you usually dream during your episodes? Yes No I don't know

14. Please check the factors that trigger your episodes (you can check multiple choices):

- Stress/anxiety
- Lack of sleep
- Jet lag
- Sleep in a new environment
- Noise
- Fever
- Menstruations
- Nocturnal pain
- Intense emotion during daytime

- Intense physical activity
- Alcohol
- Caffeinated drinks
(coffee, tea, Cola, energy drinks)
- Medication. Specify: _____
- No trigger
- Other: _____

Go to section B

Section B

1. Have you ever been sleepwalking

Yes No -- *If the answer is no, go to section C.*

If yes, age of onset: _____

age of termination: _____

2. What was the frequency of your episodes? : _____ times/month **or** _____ times/year

3. In general, which behaviours characterized your past episodes?

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mumbling <input type="checkbox"/> Talking <input type="checkbox"/> Doing movements in bed <input type="checkbox"/> Getting out of bed <input type="checkbox"/> Getting out of the room <input type="checkbox"/> Getting out of the house <input type="checkbox"/> Driving a car <input type="checkbox"/> Getting dress/undress | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Cooking <input type="checkbox"/> Eating <input type="checkbox"/> Sexual activities <input type="checkbox"/> Washing (Bath/shower) <input type="checkbox"/> Others, please describe: _____

_____ |
|--|--|

4. What was the mean duration of your episodes? _____ minutes

5. Did you injure yourself during an episode? Yes No I don't know

Describe:

6. Did you injure someone else during an episode? Yes No I don't know

Describe:

7. Please check the factors that used to trigger your episodes (you can check multiple choices):

Stress/anxiety

Intense physical activity

Lack of sleep

Alcohol

Jet lag

Caffeinated drinks

Sleep in a new environment

(coffee, tea, Cola, energy drinks)

Noise

Medication. Specify: _____

Fever

No trigger

Menstruations

Other: _____

Nocturnal pain

Intense emotion during daytime

Go to section C

Section C

1. Do you currently have sleep terrors (at least one episode during the past year)?

(Definition: sudden behavioural awakening with yelling or crying and manifestations of intense fear)

Yes No

2. Have you ever had sleep terrors in the past? Yes No I don't know

If yes, age of onset: _____

age of termination: _____

3. Do you talk in your sleep? Yes No I don't know

4. Do you snore? Yes No I don't know
5. Were you told that you stop breathing during sleep? Yes No
6. Do you suffer from restless legs syndrome (leg discomfort occurring at rest and relieved by movement)? Yes No I don't know
7. Have you ever had a head injury? Yes No
8. During childhood, did you ever have a seizure during episodes of fever?
 Yes No I don't know
9. Have you ever suffered from epilepsy? Yes No
10. Have you ever suffered from depression? Yes No
11. Have you ever suffered from migraine? Yes No
12. Please list all medications and natural products you are currently taking (even if it is occasional):

Thank you for your collaboration!

References

1. Zadra A, Desautels A, Petit D, Montplaisir J. Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *Lancet Neurol*. 2013 Mar;12(3):285–94.
2. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders 3rd edn*. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL; 2014.
3. Petit D, Pennestri M-H, Paquet J, Desautels A, Zadra A, Vitaro F, et al. Childhood Sleepwalking and Sleep Terrors: A Longitudinal Study of Prevalence and Familial Aggregation. *JAMA Pediatr*. 2015 Jul 1;169(7):653.
4. Ohayon MM, Guilleminault C. Night Terrors, Sleepwalking, and Confusional Arousals in the General Population: Their Frequency and Relationship to Other Sleep and Mental Disorders. 1999;12.
5. Ohayon MM, Mahowald MW, Dauvilliers Y, Krystal AD, Léger D. Prevalence and comorbidity of nocturnal wandering in the US adult general population. *Neurology*. 2012 May 15;78(20):1583–9.
6. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Heikkilä K, Koskenvuo M. Prevalence and genetics of sleepwalking: a population-based twin study. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):177–81.
7. Cartwright R. Sleepwalking violence: a sleep disorder, a legal dilemma, and a psychological challenge. *Am J Psychiatry*. 2004 Jul;161(7):1149–58.
8. Pressman MR. Disorders of arousal from sleep and violent behavior: the role of physical contact and proximity. *Sleep*. 2007 Aug;30(8):1039–47.
9. Pressman MR. Factors that predispose, prime and precipitate NREM parasomnias in adults: clinical and forensic implications. *Sleep Med Rev*. 2007 Feb;11(1):5–30; discussion 31-33.
10. Siclari F, Khatami R, Urbaniok F, Nobili L, Mahowald MW, Schenck CH, et al. Violence in sleep. *Brain J Neurol*. 2010 Dec;133(Pt 12):3494–509.
11. Ingravallo F, Poli F, Gilmore EV, Pizza F, Vignatelli L, Schenck CH, et al. Sleep-related violence and sexual behavior in sleep: a systematic review of medical-legal case reports. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2014 Aug 15;10(8):927–35.
12. Bargiotas P, Arnet I, Frei M, Baumann CR, Schindler K, Bassetti CL. Demographic, Clinical and Polysomnographic Characteristics of Childhood- and Adult-Onset Sleepwalking in Adults. *Eur Neurol*. 2017;78(5–6):307–11.

13. Davis E, Hayes M, Kirman BrianH. SOMNAMBULISM. *The Lancet*. 1942 Feb 7;239(6180):186.
14. Andre-Balisaux G, Gonsette R. [Electroencephalography in somnambulism and its value for the establishment of an etiological diagnosis]. *Acta Neurol Psychiatr Belg*. 1956 Apr;56(4):270–81.
15. Pierce CM, Lipcon HH. Somnambulism psychiatric interview studies. *U S Armed Forces Med J*. 1956 Aug;7(8):1143–53.
16. Abe K, Shimakawa M. Predisposition to sleep-walking. *Psychiatr Neurol (Basel)*. 1966;152(5):306–12.
17. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Ladda RL, Charney DS, Weber G, et al. Hereditary factors in sleepwalking and night terrors. *Br J Psychiatry*. 1980 Aug 1;137(2):111–8.
18. Bakwin H. SLEEP-WALKING IN TWINS. *The Lancet*. 1970 Aug 29;296(7670):446–7.
19. Rodriguez CL, Foldvary-Schaefer N. Clinical neurophysiology of NREM parasomnias. *Handb Clin Neurol*. 2019;161:397–410.
20. Gregory AM. A Genetic Decomposition of the Association Between Parasomnias and Dyssomnias in 8-Year-Old Twins. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008 Apr 1;162(4):299–304.
21. Lecendreux M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Mayer G, Neidhart E, Tafti M. HLA and genetic susceptibility to sleepwalking. *Mol Psychiatry*. 2003 Jan;8(1):114–7.
22. Licis AK, Desruisseau DM, Yamada KA, Duntley SP, Gurnett CA. Novel genetic findings in an extended family pedigree with sleepwalking. *Neurology*. 2011 Jan 4;76(1):49–52.
23. Rainer J, Taliun D, D’Elia Y, Pattaro C, Domingues FS, Weichenberger CX. FamAgg: an R package to evaluate familial aggregation of traits in large pedigrees. *Bioinformatics*. 2016 May 15;32(10):1583–5.
24. Peretz I, Cummings S, Dubé M-P. The Genetics of Congenital Amusia (Tone Deafness): A Family-Aggregation Study. *Am J Hum Genet*. 2007 Sep;81(3):582–8.
25. Olson JM, Cordell HJ. Ascertainment bias in the estimation of sibling genetic risk parameters. *Genet Epidemiol*. 2000;18(3):217–35.
26. Zou G, Zhao H. The estimation of sibling genetic risk parameters revisited. *Genet Epidemiol*. 2004;26(4):286–93.

27. Wickramaratne PJ. Approaches to Familial Aggregation: Hypothesis Testing and Estimation when Families Are Selected through Parent Probands under a Variant of Single Ascertainment. *Hum Hered.* 2004;57(4):179–90.
28. Stallman HM, Kohler M. Prevalence of Sleepwalking: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2016 Nov 10 [cited 2018 Jul 4];11(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5104520/>
29. Laberge L, Tremblay RE, Vitaro F, Montplaisir J. Development of parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics.* 2000 Jul;106(1 Pt 1):67–74.
30. Erickson J, Vaughn BV. Non-REM Parasomnia: The Promise of Precision Medicine. *Sleep Med Clin.* 2019 Sep;14(3):363–70.
31. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Sleep Terrors: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev.* 2019 Oct 14;
32. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Sleptalking in twins: epidemiology and psychiatric comorbidity. *Behav Genet.* 1998 Jul;28(4):289–98.
33. Caylak E. Familial and Genetic Factors. In: Kushida CA, editor. *Encyclopedia of Sleep* [Internet]. Waltham: Academic Press; 2013 [cited 2020 Nov 23]. p. 179–83. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123786104004198>

Chapitre 4. Discussion

4.1 Étude 1

4.1.1 Résumé des résultats de l'étude 1

Dans cette étude, nous avons voulu déterminer si des variations génétiques dans le gène *ADA* étaient enrichies dans la population somnambule et donc pourraient prédisposer ces individus à souffrir de somnambulisme. Toutefois, les résultats obtenus n'appuient pas notre hypothèse. L'étude pilote avec le SNP rs73598374 a montré que ce variant était retrouvé à une fréquence similaire entre la population somnambule et les sujets contrôles. De plus, les autres variants détectés lors du séquençage du gène *ADA* entier étaient également retrouvés à des fréquences similaires entre la population somnambule, les sujets contrôles et les bases de données génétiques publiques. Même en stratifiant les patients selon leurs phénotypes cliniques, il n'y avait toujours pas de différence significative avec les contrôles.

À titre d'analyses secondaires, nous avons démontré qu'une proportion non-négligeable de la population somnambule rapportait des symptômes cliniques significatifs aux échelles de dépression, d'anxiété, de somnolence et d'insomnie. De plus, nous avons recensé la prévalence de diverses parasomnies et comorbidités cliniques dans la population somnambule. Également, nous n'avons pas été en mesure de détecter un effet du génotype de rs73598374 au niveau des variables polysomnographiques.

4.1.2 Somnambulisme et *ADA*

Très peu d'études moléculaires ont été menées dans le domaine du somnambulisme. Il s'agit donc d'un domaine qui nécessite encore de nombreuses contributions. Notre étude est présentement la plus grande étude de gène candidat cas-contrôle et elle a permis de démontrer que le candidat le plus pertinent depuis près d'une décennie, le gène *ADA*, ne semble pas jouer un rôle majeur dans la pathophysiologie du somnambulisme, du moins dans la cohorte étudiée. Nous avons pu identifier certains variants codants et non-codants dans le gène *ADA*, chose qui n'avait pas été possible dans l'étude de Licis et collègues (2011) (152), notamment en raison de leur échantillon limité (n=2) de patients pour qui les exons d'*ADA* avaient été séquencés.

De plus, le variant rs73598374 n'était pas enrichi chez nos patients. Cela n'exclut pas la possibilité qu'*ADA* puisse contribuer de façon moindre à la pathophysiologie du somnambulisme.

Également, notre groupe contrôle était moins nombreux que notre groupe de patients. Nous avons misé sur une sélection de sujets contrôles bien caractérisés. Ces sujets ont été finement sélectionnés pour ne pas avoir d'histoire personnelle ni familiale de somnambulisme ce qui en fait un groupe idéal pour ce type d'étude.

Compte tenu du fait que notre étude se concentre sur des individus d'origine française et canadienne-française, nous ne pouvons pas exclure que des variants *ADA* pourraient être enrichis chez des somnambules appartenant à un groupe d'une autre origine ethnique. Par contre, l'analyse d'enrichissement avec la base de données GnomAD, qui contient des individus caucasiens ainsi que d'autres origines ethniques, a obtenu la même conclusion soit aucun enrichissement. Ceci suggère que les conclusions de cette étude sont potentiellement généralisables. De plus, la population canadienne-française a pour origine des colonisateurs français et nous n'avons pas observé de différence au niveau de la distribution des variants entre les patients de Montréal et les patients de Montpellier.

Comme le mentionnent Licis et collègues (2011) (152) dans leur article, il est possible que le somnambulisme soit sous une influence génétique complexe. C'est-à-dire que plusieurs gènes pourraient être impliqués. Notamment, certains des 27 autres gènes situés dans l'intervalle qu'ils ont identifié (20q13.12) pourraient être impliqués, de même que d'autres gènes qui ont préalablement été associés à des variations du sommeil lent profond tels que *BDNF* (« *Brain-derived neurotrophic factor* ») (224) ou *PER3* (« *Period circadian protein homolog 3* ») (225). Certains allèles du gène *HLA*, démontrés comme étant enrichis dans la population somnambule (116,162), pourraient également contribuer à cet effet hétérogène. Ainsi, des variants dans *ADA* pourraient former certains haplotypes avec des variants dans ces autres gènes et cela modifieraient différemment le risque de prédisposition à souffrir de somnambulisme ainsi que la sévérité de la condition.

Il faut également garder en tête qu'il est peu probable, mais pas impossible, que le signal détecté au niveau du locus 20q13.12 soit spécifique à la famille (ou à son origine ethnique) de l'étude de Licis et collègues (2011) (152).

Ainsi, d'autres études génétiques seront nécessaires pour identifier des gènes candidats jouant un rôle majeur dans la pathophysiologie du somnambulisme.

4.1.3 Données démographiques et psychométriques

Nous avons observé certaines différences entre notre groupe de Montréal et notre groupe de Montpellier dans la cohorte entière de 422 patients. Tout d'abord, notre groupe de Montréal était significativement plus âgé que le groupe de Montpellier. Le CÉAMS de Montréal est davantage orienté vers les populations adultes que pédiatriques, ce qui pourrait expliquer cette différence. De plus, les femmes étaient généralement plus fréquentes dans le groupe de Montréal que dans le groupe de Montpellier (63,58% contre 45,00%) alors que dans la cohorte entière, la proportion était équivalente. Il est possible que le somnambulisme soit une condition qui préoccupe plus les femmes que les hommes au Québec, elles auraient tendance à consulter plus souvent. L'étude de Hublin et collègues (1997) (71) montrait que le somnambulisme durant l'enfance était plus commun chez les femmes tandis que le somnambulisme adulte était plus commun chez les hommes. Dans la méta-analyse de Stallman et Kohler (2016) (50), ils ont estimé la prévalence à vie du somnambulisme, toutefois ils n'ont pas fait de stratification selon le sexe ce qui aurait été intéressant.

Le somnambulisme a longtemps été considéré comme une condition bénigne et sans impact sur le fonctionnement diurne. Toutefois, de nombreuses études publiées lors de la dernière décennie remettent en doute cette conception. Dans la cohorte entière, nous avons démontré qu'il y avait une proportion non-négligeable de patients somnambules qui avaient des symptômes cliniques de dépression et d'anxiété, illustré par leurs scores aux questionnaires BDI et BAI. Ces prévalences appuient les résultats des études de Lopez et collègues (81,91,92). Également, nous avons démontré qu'il y avait une proportion importante de notre cohorte somnambule qui avait des symptômes cliniques de somnolence et d'insomnie, illustré par leurs scores aux questionnaires ESS et ISI. Ces prévalences sont en parallèle avec les résultats d'autres études de notre groupe (94,95) et celles d'autres expérimentateurs (72,74,81,82,91,92,96,97). Nous n'avons pas mesuré les symptômes de fatigue dans cette étude.

Ainsi, notre étude démontre que le somnambulisme peut être associé à divers symptômes diurnes aversifs.

4.1.4 Phénotypes cliniques

En ce qui concerne les parasomnies, nous avons observé que plus de patients de Montréal que de Montpellier avaient développé le somnambulisme à l'âge adulte. De plus, nous avons observé que la prévalence des patients qui rapportaient une histoire familiale de somnambulisme était similaire à celle publiée dans d'autres études (71,72,82,148,150,226). Notamment, nous avons détecté un enrichissement d'histoire familiale de premier degré chez les sujets ayant débuté le somnambulisme durant l'enfance, ce qui appuie les résultats de l'étude de Bargiotas et collègues (2017) (82). Dans notre cohorte, la somniloquie et les terreurs nocturnes étaient retrouvées à des fréquences similaires à d'autres études (81,82). La prévalence à vie des terreurs nocturnes était enrichie dans le groupe de Montpellier. De plus, le trouble du comportement alimentaire lié au sommeil, trouble peu fréquent, était retrouvé plus souvent dans le groupe de Montréal. Il se peut que plus d'attention ait été octroyée envers ce trouble par les médecins de Montréal lors de l'entrevue clinique. Nous avons également adressé la prévalence d'autres comorbidités cliniques.

De plus, le variant rs73598374 n'était pas associé aux manifestations des diverses parasomnies dans notre cohorte.

Ainsi, notre cohorte pourrait également servir de valeur de référence pour la prévalence de divers phénotypes cliniques moins documentés chez la population somnambule.

4.1.5 Données de polysomnographie

Puisqu'il y a une vaste littérature sur l'effet du variant rs73598374 au niveau du sommeil (voir section 1.3.4.1.1), nous avons voulu observer s'il y avait un potentiel effet au niveau de l'EEG chez les patients somnambules. Nous n'avons pas pu déceler de tels effets dans notre cohorte, en raison notamment d'un manque de puissance statistique avec les patients sans comorbidité. De plus, puisque ce variant n'était pas enrichi dans notre cohorte, son rôle dans la modification de l'EEG chez les somnambules pourrait être minime. Nous avons toutefois observé que la privation de sommeil tendait à augmenter la proportion de sommeil lent profond, ce qui était attendu. Nous n'avons pas accès aux données polysomnographiques du groupe de Montpellier, ce qui représente 260/422 (62%) des patients. Notamment, puisque la fréquence allélique du variant rs73598374 est d'environ 5%,

avoir accès aux données polysomnographiques des 25 porteurs du variant du groupe de Montpellier aurait augmenté la puissance statistique de ces analyses. Cela aurait surtout été utile pour l'analyse avec les sujets sans comorbidité où nous avons seulement 4 sujets porteurs du variant.

4.1.6 Limites de l'étude 1

4.1.6.1 Design de l'étude génétique

Notre cohorte n'était pas conçue dans le but de détecter des effets génétiques mineurs. Nous nous attendions à détecter des effets génétiques majeurs compte-tenu du lien entre *ADA* et le sommeil lent profond ainsi que le lien intime entre le sommeil lent profond et le somnambulisme. Ainsi, même s'il n'y avait pas de différence de distribution des variants entre les patients, les contrôles et les bases de données de référence, nous ne pouvons pas exclure la possibilité qu'*ADA* puisse jouer un certain rôle mineur dans la pathophysiologie du somnambulisme.

Lors du génotypage du variant rs73598374, nous avons inclus des patients souffrant également d'autres problèmes de santé dont des troubles du sommeil pour conserver une certaine puissance statistique. Ainsi, cette cohorte était donc plus hétérogène. Des associations génétiques concernant certains autres troubles du sommeil ont été décrites (156–158,227). Aucun de ces gènes ne fait partie de la région 20q12-q13.12 et *ADA* n'a pas été associé à ces pathologies du sommeil. Les troubles du sommeil comorbides peuvent être impliqués dans la manifestation d'épisodes de parasomnies en perturbant l'architecture du sommeil, en particulier en N3 (129). Toutefois notre étude ainsi que d'autres (74,132,228) ont observé de faibles prévalences d'autres troubles du sommeil chez les patients somnambules.

4.1.6.2 Données polysomnographiques

Nous n'avons pas de données polysomnographiques de dormeurs sains à titre de groupe contrôle. Toutefois, le but principal de notre étude visait à étudier les facteurs génétiques chez les patients somnambules et non à comparer d'autres caractéristiques par rapport aux dormeurs sains.

4.1.7 Perspectives futures de l'étude 1

Nous considérons que cette présente étude était un premier pas afin de restimuler le domaine de la génétique du somnambulisme. Nous disposons d'une grande cohorte de patients somnambules finement caractérisés, le potentiel de découvrir des gènes candidats est bien encourageant. Cela permettrait ainsi d'améliorer grandement les connaissances en génétique du somnambulisme.

4.1.7.1 Expériences à suivre

La prochaine étape des investigations à suivre implique notamment le séquençage de l'exome entier au sein de cette même cohorte. Cela est en accord avec ce que proposent Dogu et Pressman (2011) (229). Cela pourrait permettre de détecter de nouvelles régions du génome qui pourraient être impliquées dans la pathophysiologie du somnambulisme. En cas de découverte positive, il faudrait tout d'abord valider l'impact fonctionnel des variants aux niveaux moléculaires et cellulaires si ce n'est pas déjà rapporté dans la littérature. Cela permettrait de comprendre quels processus biologiques/pathologiques seraient impliqués. De plus, il faudra ensuite mener des études polysomnographiques afin d'identifier l'effet de ces variants au niveau de l'EEG des patients somnambules, mais également chez les sujets sains à titre comparatif.

4.1.7.2 Implication d'un biomarqueur pour le somnambulisme

La découverte d'un biomarqueur pour le somnambulisme aurait un impact positif dans plusieurs sphères : la clinique, l'aspect médico-légal ainsi que la recherche scientifique.

4.1.7.2.1 Diagnostic et implications médico-légales

Comme mentionné à la section 1.2.4.2, à ce jour le diagnostic du somnambulisme demeure clinique. Bien que la polysomnographie appuie les impressions cliniques, il n'y a pas de manière objective de poser un diagnostic. Ainsi, un biomarqueur robuste permettrait de palier à ces limitations. Notamment, la prise en charge pourrait survenir plus tôt.

De plus, sur l'aspect médico-légal, établir un diagnostic de somnambulisme chez quelqu'un accusé d'un crime ne représente pas le même défi que de déterminer que l'accusé était somnambule au moment de l'acte du crime. L'analyse EEG spectrale de l'activité à ondes

lentes avait préalablement été proposée comme méthode afin de confirmer un diagnostic de somnambulisme chez un sujet qui avait commis un crime (230). On y proposait que l'activité EEG enregistrée des mois, voire des années après l'incident pouvait être utilisée comme preuve. Cette publication a engendré beaucoup de controverse et plusieurs figures importantes du domaine s'y sont opposées (231). Ainsi, un biomarqueur robuste permettrait également de confirmer qu'une personne est belle et bien somnambule et il pourrait être déduit qu'elle l'était au moment d'un acte répréhensible. Le seul moyen d'en être certain serait d'avoir accès à l'EEG en temps réel au moment de l'acte, ce qui n'est pas réaliste en dehors du laboratoire.

4.1.7.2.2 Pharmacogénomique

À ce jour, le traitement pharmacologique du somnambulisme est symptomatique. On cherche à réduire les éveils partiels en sommeil profond afin de réduire la probabilité de survenue des épisodes chez les patients pour qui les épisodes sont persistants, dérangeants et dangereux. De plus, comme mentionné à la section 1.2.4.5.2 la pharmacothérapie n'est pas toujours efficace dans le traitement des parasomnies NREM.

Ainsi, l'identification de gènes mutés permettrait de développer des thérapies pharmacologiques plus ciblées qui permettraient de traiter directement les causes sous-jacentes du somnambulisme. La qualité de vie des patients pourrait ainsi être améliorée.

4.2 Étude 2

4.2.1 Résumé des résultats de l'étude 2

Dans cette étude, nous avons voulu déterminer le mode de transmission du somnambulisme dans les cas familiaux. Également, nous avons voulu estimer les risques récurrents et relatifs de la fratrie et des enfants des patients somnambules. Nos résultats confirment notre hypothèse alors que le somnambulisme semble se transmettre de façon autosomale dominante à pénétrance réduite dans nos familles canadiennes-françaises. Dans notre échantillon, les risques récurrents chez les apparentés de premier degré sont élevés, puis les risques relatifs des apparentés de premier degré sont bien plus élevés que dans la population générale pour la prévalence à vie, la prévalence durant l'enfance et la prévalence à l'âge adulte du somnambulisme.

4.2.2 Mode de transmission du somnambulisme

Alors qu'il est connu depuis des décennies que le somnambulisme peut se transmettre dans les familles, le mode de transmission n'est toujours pas établi. Notre étude est seulement la troisième à avoir tenté de répondre à cette question à l'aide de pedigrees.

Nous avons analysé 20 familles. Le test GIF (« Genealogical index of familiarity ») a tout d'abord démontré qu'il y avait une agrégation significative de la présence à vie des parasomnies NREM, de la présence à vie du somnambulisme, de la présence du somnambulisme durant l'enfance ainsi qu'à l'âge adulte. Cela confirmait dans un premier temps l'implication de facteurs génétiques dans notre cohorte.

Par la suite, l'analyse des pedigrees nous a permis d'établir que le mode de transmission le plus plausible dans notre cohorte était le mode autosomal dominant à pénétrance réduite. Le somnambulisme était fréquemment retrouvé sur plusieurs générations, affectait également les 2 sexes et était parfois présent chez un sujet malgré l'absence chez les parents, d'où l'évocation d'une pénétrance réduite. En ajoutant les sujets avec seulement des terreurs nocturnes, ce modèle était renforcé. On sait aujourd'hui que les terreurs nocturnes et le somnambulisme partagent des similitudes de patrons génétiques et familiaux, de mécanismes pathophysiologiques et qu'il pourrait s'agir de phénotypes différents de la même entité (40,51). Ainsi, 14/17 familles (82,35%), excluant les 3 trios, avaient une transmission qui correspondait à ces caractéristiques. Notre étude surmonte les limitations des études antérieures :

À l'époque de l'étude d'Abe et Shimakawa (1966) (147), le somnambulisme était considéré comme une condition rare, alors qu'on sait aujourd'hui que la condition est fréquente dans la population générale. De plus, ces auteurs avaient seulement investigué des enfants de 3 ans ainsi que leurs parents provenant de la population générale et avaient conclu qu'il s'agissait d'un trouble récessif puisque seulement 4 enfants atteints avaient également des parents atteints. Il est possible de développer le somnambulisme après l'âge de 3 ans, comme l'a démontré les travaux de notre groupe (51). Ainsi, ils avaient fort probablement une majorité de familles sans cas de somnambulisme et potentiellement des familles où le somnambulisme était présent de façon sporadique. De plus, ils n'ont donc observé que deux générations. Afin d'étudier la transmission du somnambulisme, cela nécessite l'étude de cas

familiaux plutôt que des cas sporadiques. Dans nos familles, 19/20 avaient au moins une autre personne que le patient index qui était affecté du somnambulisme, des terreurs nocturnes ou des deux conditions. De plus, la transmission verticale du somnambulisme spécifiquement était observée dans 16/20 familles.

Dans l'étude de Kales et collègues (1980) (148), ils ont étudié séparément la transmission du somnambulisme et des terreurs nocturnes, tandis que nous les avons groupés compte tenu des similitudes énumérées précédemment. Ils mentionnaient que pour respecter un mode autosomal dominant, il fallait qu'au moins 50% des enfants atteints de somnambulisme aient également un parent atteint. Ainsi, 34% des enfants atteints de somnambulisme et 33% des enfants atteints de terreurs nocturnes avaient un parent avec une histoire positive du même trouble. Ils avaient rejeté le modèle autosomal dominant, quoique le mode autosomal dominant à pénétrance réduite puisse être plausible. De plus, si l'on considère les deux parasomnies NREM ensemble dans leur étude, ~56% des enfants atteints ont un parent atteint ce qui serait en faveur d'un mode autosomal dominant. Notre risque récurrent à vie pour le somnambulisme des enfants des patients index était d'ailleurs de 0,56, ce qui signifie que 56% des enfants de nos patients index ont une histoire positive de somnambulisme. Cela renforce donc le mode de transmission autosomal dominant.

Dans l'étude de Lecendreux et collègues (2003) (116), ils ont été les premiers à proposer le modèle autosomal dominant puisque dans leurs cas de somnambulisme familial il y avait une transmission excessive des allèles HLA qui n'était pas retrouvée dans leurs cas de somnambulisme sporadique. Toutefois, ils n'ont pas montré d'analyse de pedigrees pour supporter leur hypothèse.

L'étude de Cao et Guilleminault (2010) (97) présentait 7 pedigrees, toutefois ils ne se sont pas avancés sur un potentiel mode de transmission. Après une inspection visuelle de ces pedigrees, le mode de transmission des parasomnies NREM (sommambulisme et/ou terreurs nocturnes) semble en accord avec le mode autosomal dominant. Toutefois, pratiquement tous les sujets souffrant de parasomnies NREM souffraient également d'apnée obstructive du sommeil (confirmée ou suspectée), ainsi il ne s'agissait vraisemblablement pas d'un phénotype de somnambulisme pur et primaire. Notamment, en utilisant des marqueurs anatomiques dans l'évaluation de l'apnée du sommeil, ils ont constaté que tous les sujets

souffrant de parasomnies et d'apnée présentait des caractéristiques maxillo-mandibulaires pouvant prédisposer à l'apnée.

L'étude de Licis et collègues (2011) (152) est ensuite venue appuyer ce modèle autosomal dominant, quoiqu'ils avaient un seul pedigree où on notait une prévalence importante et inhabituelle de somnambulisme ayant persisté de l'enfance à l'âge adulte.

4.2.3 Le risque récurrent et le risque relatif pour la fratrie et enfants

Le risque récurrent ainsi que le risque relatif ont été très peu étudiés dans le domaine du somnambulisme. Ils permettent notamment d'estimer le risque d'un proche d'un patient somnambule à souffrir de somnambulisme ainsi qu'un comparatif avec la population générale.

Le risque récurrent à vie du somnambulisme était de 0,48 pour la fratrie ainsi que de 0,56 pour les enfants de patients somnambules. Ces résultats appuient également le mode de transmission autosomal dominant, puisque ces valeurs sont dans les environs de 0,50. Ainsi, le risque relatif à vie était de 6,96 pour la fratrie et de 8,12 pour les enfants de patients somnambules par rapport à la population générale.

Le risque récurrent du somnambulisme durant l'enfance était de 0,43 pour la fratrie et de 0,56 pour les enfants de patients somnambules. Ainsi, le risque relatif du somnambulisme durant l'enfance était entre 1,48 et 3,11 pour la fratrie et entre 1,93 et 4,06 pour les enfants de patients somnambules par rapport à la population générale.

Le risque récurrent du somnambulisme à l'âge adulte était de 0,35 pour la fratrie et il se situait entre 0,14 et 0,33 pour les enfants de patients somnambules. Ainsi, le risque relatif du somnambulisme à l'âge adulte était de 11,67 pour la fratrie et entre 4,67 et 11,00 pour les enfants de patients somnambules par rapport à la population générale.

Kales et collègues (1980) (148) avaient calculé le risque relatif à vie de la famille de premier degré, qu'ils avaient estimé à 10 fois le risque de la population générale. Ils n'avaient cependant pas fait de distinction fratrie/enfants. Nos risques relatifs à vie sont donc en accord avec leurs résultats. Toutefois, ils avaient utilisé une valeur de population générale de 2,5%, tandis que nous avons utilisé une valeur de 6,9% ce qui peut causer certaines différences. Ils n'avaient pas calculé de risque récurrent et relatif spécifiquement pour le somnambulisme durant l'enfance et le somnambulisme à l'âge adulte comme nous avons fait. De plus, le risque

récurrent à vie qu'ils ont obtenu pour la parenté de premier degré (0,26) ainsi que pour les enfants spécifiquement (0,34) étaient inférieurs à ceux de notre échantillon.

4.2.4 Limites de l'étude 2

Les limites sont sensiblement les mêmes que celles soulevées dans l'article.

Tout d'abord, près de 20% des sujets de l'étude n'ont pas du tout été phénotypés, ce qui aurait notamment pu affecter à la baisse le risque récurrent et le risque relatif. Toutefois, la grande majorité de la fratrie et des enfants des patients index ont été phénotypés. Ce sont les membres de la famille qui étaient inclus dans le calcul de ces risques. L'effet de cette limitation est surtout ressenti au niveau de la détermination du mode de transmission du somnambulisme, puisque pour certaines familles le mode de transmission semblait imprécis en raison des données manquantes. Les principales raisons qui expliquent cette limitation sont notamment : les décès, les gens non disponibles, les gens qui n'ont pas pu être décrits adéquatement par d'autres ainsi que les conflits de familles. Ces facteurs sont tous en dehors du contrôle des expérimentateurs.

Excluant les patients index, les autres membres de la famille n'ont généralement pas reçu de diagnostic suite à une consultation médicale spécialisée, ce qui complique les calculs de prévalence chez la famille étendue. Pour pallier à ce problème il aurait fallu diagnostiquer chacun des individus, ce qui aurait pu être laborieux.

Nous avons utilisé la valeur de 6,9% pour la prévalence à vie du somnambulisme selon la méta-analyse de Stallman et Kohler (2016) (50). Toutefois, cette valeur peut être considérée comme ambiguë puisque des études menées chez des milliers d'enfants montrent que la prévalence du somnambulisme lors de la période entière de l'enfance peut atteindre jusqu'à 29% (51,71). Ce qui signifie que la prévalence à vie pourrait être plus élevée que 6,9% d'autant plus que les études considérées dans la méta-analyse étaient pour la plupart des études rétrospectives (biais de mémoire).

Comme mentionné dans l'article, notre risque récurrent et notre risque relatif pour les enfants pour le somnambulisme adulte sont probablement estimés à la baisse puisque les patients index avaient seulement 15 enfants majeurs au total. Il faudrait donc recontacter les enfants mineurs lorsqu'ils seront rendus adultes pour avoir un meilleur portrait et ainsi estimer le risque récurrent et le risque relatif une seconde fois.

Notre prévalence de somnambulisme durant l'enfance est probablement estimée à la baisse puisque chez les adultes, on leur demandait ainsi de se rappeler d'évènements survenus des décennies auparavant. Donc, un biais de rappel peut être survenu dans notre cohorte.

De plus, nos résultats ne sont pas représentatifs du somnambulisme dans la population générale. Les patients index ont été référés à notre clinique du sommeil et non choisis au sein même de la population générale. De plus, suite à l'entrevue médicale, la majorité avait une histoire familiale positive de somnambulisme. Toutefois, il s'agissait par contre de la meilleure façon d'étudier la transmission familiale du somnambulisme, puisque les cas sporadiques n'auraient pas été utiles pour répondre à cette question.

Également, il se peut que nos résultats ne s'appliquent pas à d'autres populations. Nous avons étudié une cohorte canadienne-française, dont une famille avec des origines mexicaines. Il faudrait donc que les résultats soient répliqués dans d'autres populations pour confirmer le mode de transmission autosomal dominant à pénétrance réduite dans les cas familiaux de somnambulisme.

Finalement, nous avons proposé ce mode de transmission puisque, même si le somnambulisme était généralement retrouvé à toutes les générations ou presque chez les individus des deux sexes, nous avons observé à plusieurs reprises que les parents d'une personne atteinte était parfois non-atteints (et donc probablement porteurs non-atteints), alors que des gens de la même génération que les parents ou encore de la génération précédente étaient atteints. Notre observation a été faite dans de grandes familles composées de plusieurs branches et générations. La présence de parents non-atteints avec enfant(s) atteint(s) pourraient également indiquer une transmission *de novo*. De plus, bien que le mode de transmission dominant avec pénétrance réduite nous semble le plus probable, nous ne pouvons pas exclure que certaines familles pourraient présenter une pénétrance plus importante, voire complète. Également, il est possible qu'il y ait de l'hétérogénéité dans notre population quant au mode de transmission.

4.2.5 Perspectives futures de l'étude 2

Pour la plupart des familles, les membres atteints et non-atteints ont consenti à ce que leur sang soit prélevé, pour ensuite en extraire l'ADN. Nous pourrions par la suite faire des combinaisons d'études de liaison génétique ainsi que des expériences de séquençage de l'ADN au sein de ces familles.

Ces travaux permettront notamment d'accroître les connaissances à propos de la transmission familiale du somnambulisme. Puis, ils permettront aussi l'identification de nouveaux gènes candidats. La découverte de nouveaux gènes candidats évoque les mêmes perspectives futures élaborées dans la section dédiée de l'Étude 1.

Chapitre 5. Conclusion

Nous avons examiné le rôle du gène *ADA* chez des patients diagnostiqués avec le somnambulisme. Ce gène fait partie d'un locus candidat déterminé par liaison génétique dans un pedigree d'une famille où le somnambulisme se transmettait de façon autosomale dominante (152). Nous avons premièrement génotypé le SNP rs73598374, précédemment associé à des variations de l'intensité, de la quantité et du besoin de sommeil lent profond (203–205,207,208,210) chez des individus sains de la population générale. Puis, nous avons séquencé le gène entier et nous avons détecté 25 variants (codants et non-codants), dont 22 qui étaient retrouvés chez les somnambules. Nos résultats démontrent qu'*ADA* ne semble pas jouer de rôle majeur dans la pathophysiologie du somnambulisme, alors qu'aucun variant n'était enrichi dans la population somnambule par rapport au groupe contrôle et aux autres bases de données génétiques publiques.

Nous avons également déterminé le mode de transmission du somnambulisme, qui semble suivre un mode autosomal dominant à pénétrance réduite et avons estimé le risque récurrent et le risque relatif pour les membres de la famille de premier degré dans nos familles canadiennes-françaises.

Nos travaux reconnaissent l'importance des contributions de la génétique dans le domaine de la génétique du sommeil et des troubles du sommeil. Nous espérons que ces travaux auront permis d'accentuer les connaissances sur le somnambulisme et de permettre à d'autres études d'emboîter le pas afin de trouver des gènes mutés pouvant servir de facteurs prédisposants. Ces éventuels biomarqueurs auront un rôle important dans le diagnostic, les affaires médico-légales et le développement de nouvelles thérapies.

Bibliographie

La bibliographie a été générée avec Zotero (<https://www.zotero.org/>).

1. Benington JH. Sleep homeostasis and the function of sleep. *Sleep*. 2000 Nov 1;23(7):959–66.
2. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*. 2010 Feb;11(2):114–26.
3. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*. 2013 Apr;93(2):681–766.
4. Krueger JM, Obal F. Sleep function. *Front Biosci*. 2003 May 1;8:d511-519.
5. Peigneux P, Laureys S, Delbeuck X, Maquet P. Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport*. 2001 Dec 21;12(18):A111-124.
6. Vivo L de, Bellesi M, Marshall W, Bushong EA, Ellisman MH, Tononi G, et al. Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle. *Science*. 2017 Feb 3;355(6324):507–10.
7. Siegel JM. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(10):747–53.
8. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev*. 2006 Feb;10(1):49–62.
9. Goldstein AN, Walker MP. The role of sleep in emotional brain function. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:679–708.
10. Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1957 Nov;9(4):673–90.
11. Harris CD. Neurophysiology of sleep and wakefulness. *Respir Care Clin N Am*. 2005 Dec;11(4):567–86.
12. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metab Clin Exp*. 2018;84:11–27.
13. Holl RW, Hartman ML, Veldhuis JD, Taylor WM, Thorner MO. Thirty-second sampling of plasma growth hormone in man: correlation with sleep stages. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Apr;72(4):854–61.

14. Goichot null, Brandenberger null, Saini null, Wittersheim null, Follenius null. Nocturnal plasma thyrotropin variations are related to slow-wave sleep. *J Sleep Res.* 1992 Sep;1(3):186–90.
15. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation’s updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep Health.* 2015 Dec;1(4):233–43.
16. Jafari B, Mohsenin V. Polysomnography. *Clinics in Chest Medicine.* 2010 Jun;31(2):287–97.
17. Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine - 4th Edition* [Internet]. Elsevier Saunders. Philadelphia, USA; 2005 [cited 2019 Jul 3]. 1552 p. Available from: <https://www.elsevier.com/books/principles-and-practice-of-sleep-medicine/kryger/978-0-7216-0797-9>
18. Colrain IM, Campbell KB. The Use of Evoked Potentials in Sleep Research. *Sleep Med Rev.* 2007 Aug;11(4):277–93.
19. Roth T. Characteristics and Determinants of Normal Sleep. *J Clin Psychiatry.* 2004;65 (suppl 16):8–11.
20. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem* [Internet]. Colten HR, Altevogt BM, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006 [cited 2019 Jul 4]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19960/>
21. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of Sleep and Wakefulness. *Physiological Reviews.* 2012 Jul;92(3):1087–187.
22. Brand S, Kirov R. Sleep and its importance in adolescence and in common adolescent somatic and psychiatric conditions. *Int J Gen Med.* 2011;4:425–42.
23. Carskadon MA, Dement WC. *Normal Human Sleep : An Overview.* Philadelphia: W.B. Saunders.; 2011. 16–26 p. (In M. H. Kryger, T. Roth & W. C. Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (Fifth Edition)*).
24. HelpGuide. *The Science of Sleep: Stages and Cycles* [Internet]. [cited 2019 Dec 6]. Available from: <https://www.helpguide.org/harvard/biology-of-sleep-circadian-rhythms-sleep-stages.htm>
25. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res.* 2016 Apr;25(2):131–43.

26. Achermann P, Borbély AA. Simulation of daytime vigilance by the additive interaction of a homeostatic and a circadian process. *Biol Cybern.* 1994;71(2):115–21.
27. Siegel JM. The Neurotransmitters of Sleep. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(Suppl 16):4–7.
28. Colwell CS. Linking neural activity and molecular oscillations in the SCN. *Nature Reviews Neuroscience.* 2011 Oct;12(10):553–69.
29. Borbély AA, Baumann F, Brandeis D, Strauch I, Lehmann D. Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1981 May;51(5):483–95.
30. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1982;1(3):195–204.
31. Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ. Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep.* 1987 Feb;10(1):45–56.
32. Klein DC, Moore RY, Reppert SM. *Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock* [Internet]. New York: Oxford University Press; 1991 [cited 2019 Jul 5]. Available from: <https://books.google.ca/books?id=8fgwFsmTBwgC&pg=PA51&lpg=PA51&dq=klein+moore+reppert+1991&source=bl&ots=qUIha6X49W&sig=ACfU3U1sSOKtZQIsORBMVICczxqsfcjaw&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwjjqc7WhJ7jAhVtk-AKHxzYBNYQ6AEwDXoECACQAQ#v=onepage&q=klein%20moore%20reppert%201991&f=false>
33. Dijk D, Czeisler C. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci.* 1995 May 1;15(5):3526–38.
34. Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in sleep–wake regulation. *Sleep Medicine.* 2007 Dec;8:27–33.
35. Kräuchi K, Cajochen C, Pache M, Flammer J, Wirz-Justice A. Thermoregulatory effects of melatonin in relation to sleepiness. *Chronobiol Int.* 2006;23(1–2):475–84.
36. Cagnacci A, Kräuchi K, Wirz-Justice A, Volpe A. Homeostatic versus circadian effects of melatonin on core body temperature in humans. *J Biol Rhythms.* 1997 Dec;12(6):509–17.
37. Brzezinski A. Melatonin in Humans. *New England Journal of Medicine.* 1997 Jan 16;336(3):186–95.
38. Cheng P, Drake C. Occupational Sleep Medicine. *Sleep Medicine Clinics.* 2016 Mar;11(1):65–79.

39. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders 3rd edn. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL; 2014.
40. Rodriguez CL, Foldvary-Schaefer N. Clinical neurophysiology of NREM parasomnias. *Handb Clin Neurol*. 2019;161:397–410.
41. Erickson J, Vaughn BV. Non-REM Parasomnia: The Promise of Precision Medicine. *Sleep Med Clin*. 2019 Sep;14(3):363–70.
42. Broughton RJ. Sleep disorders: disorders of arousal? Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in “dreaming sleep.” *Science*. 1968 Mar 8;159(3819):1070–8.
43. Zadra A, Pilon M. NREM parasomnias. *Handb Clin Neurol*. 2011;99:851–68.
44. Jacobson A, Kales A, Lehmann D, Zweizig JR. SOMNAMBULISM: ALL-NIGHT ELECTROENCEPHALOGRAPHIC STUDIES. *Science*. 1965 May 14;148(3672):975–7.
45. Kavey NB, Whyte J, Resor SR, Gidro-Frank S. Somnambulism in adults. *Neurology*. 1990 May;40(5):749–52.
46. Espa F, Ondze B, Deglise P, Billiard M, Besset A. Sleep architecture, slow wave activity, and sleep spindles in adult patients with sleepwalking and sleep terrors. *Clin Neurophysiol*. 2000 May;111(5):929–39.
47. Zucconi M, Oldani A, Ferini-Strambi L, Smirne S. Arousal fluctuations in non-rapid eye movement parasomnias: the role of cyclic alternating pattern as a measure of sleep instability. *J Clin Neurophysiol*. 1995 Mar;12(2):147–54.
48. Joncas S, Zadra A, Paquet J, Montplaisir J. The value of sleep deprivation as a diagnostic tool in adult sleepwalkers. *Neurology*. 2002 Mar 26;58(6):936–40.
49. Zadra A, Desautels A, Petit D, Montplaisir J. Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *The Lancet Neurology*. 2013 Mar;12(3):285–94.
50. Stallman HM, Kohler M. Prevalence of Sleepwalking: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2016 Nov 10 [cited 2018 Jul 4];11(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5104520/>
51. Petit D, Pennestri M-H, Paquet J, Desautels A, Zadra A, Vitaro F, et al. Childhood Sleepwalking and Sleep Terrors: A Longitudinal Study of Prevalence and Familial Aggregation. *JAMA Pediatrics*. 2015 Jul 1;169(7):653.

52. Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG. Night terrors, sleepwalking, and confusional arousals in the general population: their frequency and relationship to other sleep and mental disorders. *J Clin Psychiatry*. 1999 Apr;60(4):268–76; quiz 277.
53. Kantha SS. Is somnambulism a distinct disorder of humans and not seen in non-human primates? *Med Hypotheses*. 2003 Dec;61(5–6):517–8.
54. Kales JD, Kales A, Soldatos CR, Caldwell AB, Charney DS, Martin ED. Night terrors. Clinical characteristics and personality patterns. *Arch Gen Psychiatry*. 1980 Dec;37(12):1413–7.
55. Fisher C, Kahn E, Edwards A, Davis DM. A psychophysiological study of nightmares and night terrors. I. Physiological aspects of the stage 4 night terror. *J Nerv Ment Dis*. 1973 Aug;157(2):75–98.
56. Hartmann E. Two case reports: night terrors with sleepwalking--a potentially lethal disorder. *J Nerv Ment Dis*. 1983 Aug;171(8):503–5.
57. Rauch PK, Stern TA. Life-threatening injuries resulting from sleepwalking and night terrors. *Psychosomatics*. 1986 Jan;27(1):62–4.
58. Schenck CH, Milner DM, Hurwitz TD, Bundlie SR, Mahowald MW. A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients. *Am J Psychiatry*. 1989 Sep;146(9):1166–73.
59. Howell MJ. Parasomnias: An Updated Review. *Neurotherapeutics*. 2012 Oct;9(4):753–75.
60. Whyte J, Kavey NB. Somnambulistic eating: A report of three cases. *International Journal of Eating Disorders*. 1990;9(5):577–81.
61. Schenck CH, Hurwitz TD, Bundlie SR, Mahowald MW. Sleep-related eating disorders: polysomnographic correlates of a heterogeneous syndrome distinct from daytime eating disorders. *Sleep*. 1991 Oct;14(5):419–31.
62. Schenck CH, Hurwitz TD, O'Connor KA, Mahowald MW. Additional categories of sleep-related eating disorders and the current status of treatment. *Sleep*. 1993 Aug;16(5):457–66.
63. Winkelman JW. Clinical and polysomnographic features of sleep-related eating disorder. *J Clin Psychiatry*. 1998 Jan;59(1):14–9.
64. Brion A, Flamand M, Oudiette D, Voillery D, Golmard J-L, Arnulf I. Sleep-related eating disorder versus sleepwalking: a controlled study. *Sleep Med*. 2012 Sep;13(8):1094–101.

65. Umanath S, Sarezky D, Finger S. Sleepwalking through History: Medicine, Arts, and Courts of Law. *Journal of the History of the Neurosciences*. 2011 Oct;20(4):253–76.
66. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013 [cited 2019 Jun 14]. Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
67. World Health Organization. *ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems*. Geneva: World Health Organization; 2011.
68. Lopez R, Shen Y, Chenini S, Rassu AL, Evangelista E, Barateau L, et al. Diagnostic criteria for disorders of arousal: A video-polysomnographic assessment. *Ann Neurol*. 2018;83(2):341–51.
69. Furet O, Goodwin JL, Quan SF. Incidence and Remission of Parasomnias among Adolescent Children in the Tucson Children’s Assessment of Sleep Apnea (TuCASA) Study. *Southwest J Pulm Crit Care*. 2011 Jan 1;2:93–101.
70. Klackenberg G. SOMNAMBULISM IN CHILDHOOD-PREVALENCE, COURSE AND BEHAVIORAL CORRELATIONS. *Acta Pædiatrica*. 1982 May 1;71(3):495–9.
71. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Heikkilä K, Koskenvuo M. Prevalence and genetics of sleepwalking: a population-based twin study. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):177–81.
72. Ohayon MM, Mahowald MW, Dauvilliers Y, Krystal AD, Léger D. Prevalence and comorbidity of nocturnal wandering in the US adult general population. *Neurology*. 2012 May 15;78(20):1583–9.
73. Harris M, Grunstein RR. Treatments for somnambulism in adults: assessing the evidence. *Sleep Med Rev*. 2009 Aug;13(4):295–7.
74. Bušková J, Piško J, Pastorek L, Šonka K. The course and character of sleepwalking in adulthood: a clinical and polysomnographic study. *Behav Sleep Med*. 2015;13(2):169–77.
75. Cartwright R. Sleepwalking violence: a sleep disorder, a legal dilemma, and a psychological challenge. *Am J Psychiatry*. 2004 Jul;161(7):1149–58.
76. Pressman MR. Factors that predispose, prime and precipitate NREM parasomnias in adults: clinical and forensic implications. *Sleep Med Rev*. 2007 Feb;11(1):5–30; discussion 31-33.
77. Pressman MR. Disorders of arousal from sleep and violent behavior: the role of physical contact and proximity. *Sleep*. 2007 Aug;30(8):1039–47.

78. Siclari F, Khatami R, Urbaniok F, Nobili L, Mahowald MW, Schenck CH, et al. Violence in sleep. *Brain*. 2010 Dec;133(Pt 12):3494–509.
79. Schenck CH. The spectrum of disorders causing violence during sleep. *Sleep Science and Practice*. 2019 Jun 17;3(1):2.
80. Ingravallo F, Poli F, Gilmore EV, Pizza F, Vignatelli L, Schenck CH, et al. Sleep-related violence and sexual behavior in sleep: a systematic review of medical-legal case reports. *J Clin Sleep Med*. 2014 Aug 15;10(8):927–35.
81. Lopez R, Jaussent I, Scholz S, Bayard S, Montplaisir J, Dauvilliers Y. Functional impairment in adult sleepwalkers: a case-control study. *Sleep*. 2013 Mar 1;36(3):345–51.
82. Bargiotas P, Arnet I, Frei M, Baumann CR, Schindler K, Bassetti CL. Demographic, Clinical and Polysomnographic Characteristics of Childhood- and Adult-Onset Sleepwalking in Adults. *Eur Neurol*. 2017;78(5–6):307–11.
83. Moldofsky H, Gilbert R, Lue FA, MacLean AW. Sleep-related violence. *Sleep*. 1995 Nov;18(9):731–9.
84. Pareja JA, Schenck CH, Mahowald MW. Current Perspectives on Sleep-Related Injury , Its Updated Differential Diagnosis and Its Treatment. In 2000.
85. Guilleminault C, Kirisoglu C, Bao G, Arias V, Chan A, Li KK. Adult chronic sleepwalking and its treatment based on polysomnography. *Brain*. 2005 May 1;128(5):1062–9.
86. Crisp AH, Matthews BM, Oakey M, Crutchfield M. Sleepwalking, night terrors, and consciousness. *BMJ*. 1990 Feb 10;300(6721):360–2.
87. Llorente MD, Currier MB, Norman SE, Mellman TA. Night terrors in adults: phenomenology and relationship to psychopathology. *J Clin Psychiatry*. 1992 Nov;53(11):392–4.
88. Lam S-P, Fong SY-Y, Yu MW-M, Li SX, Wing Y-K. Sleepwalking in psychiatric patients: comparison of childhood and adult onset. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009 May;43(5):426–30.
89. Comings DE, Comings BG. A controlled study of Tourette syndrome. VI. Early development, sleep problems, allergies, and handedness. *Am J Hum Genet*. 1987 Nov;41(5):822–38.
90. Guilleminault C, Lee JH, Chan A, Lopes M-C, Huang Y, da Rosa A. Non-REM-sleep instability in recurrent sleepwalking in pre-pubertal children. *Sleep Med*. 2005 Nov;6(6):515–21.
91. Lopez R, Jaussent I, Dauvilliers Y. Objective daytime sleepiness in patients with somnambulism or sleep terrors. *Neurology*. 2014 Nov 25;83(22):2070–6.

92. Lopez R, Jaussent I, Dauvilliers Y. Pain in Sleepwalking: A Clinical Enigma. *Sleep*. 2015 Nov 1;38(11):1693–8.
93. Labelle M-A, Desautels A, Montplaisir J, Zadra A. Psychopathologic correlates of adult sleepwalking. *Sleep Medicine*. 2013 Dec;14(12):1348–55.
94. Montplaisir J, Petit D, Pilon M, Mongrain V, Zadra A. Does Sleepwalking Impair Daytime Vigilance? *J Clin Sleep Med*. 2011 Apr 15;7(2):219.
95. Desautels A, Zadra A, Labelle M-A, Dauvilliers Y, Petit D, Montplaisir J. Daytime somnolence in adult sleepwalkers. *Sleep Med*. 2013 Nov;14(11):1187–91.
96. Oudiette D, Leu S, Pottier M, Buzare M-A, Brion A, Arnulf I. Dreamlike mentations during sleepwalking and sleep terrors in adults. *Sleep*. 2009 Dec;32(12):1621–7.
97. Cao M, Guilleminault C. Families with sleepwalking. *Sleep Medicine*. 2010 Aug;11(7):726–34.
98. Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR. Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep*. 2008 Nov;31(11):1601–7.
99. American Psychiatric association. DSM IV-TR. 4th ed. Masson; 2005. 691–764 p.
100. Galbiati A, Rinaldi F, Giora E, Ferini-Strambi L, Marelli S. Behavioural and Cognitive-Behavioural Treatments of Parasomnias. *Behav Neurol [Internet]*. 2015 [cited 2019 Nov 29];2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4458546/>
101. Hurwitz TD, Mahowald MW, Schenk CH, Schluter JL, Bundlie SR. A retrospective outcome study and review of hypnosis as treatment of adults with sleepwalking and sleep terror. *J Nerv Ment Dis*. 1991 Apr;179(4):228–33.
102. Hauri PJ, Silber MH, Boeve BF. The Treatment of Parasomnias with Hypnosis: a 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Sleep Med*. 2007 Jun 15;3(4):369–73.
103. Tobin JD. Treatment of somnambulism with anticipatory awakening. *J Pediatr*. 1993 Mar;122(3):426–7.
104. Frank NC, Spirito A, Stark L, Owens-Stively J. The use of scheduled awakenings to eliminate childhood sleepwalking. *J Pediatr Psychol*. 1997 Jun;22(3):345–53.
105. Cooper AJ. Treatment of coexistent night-terrors and somnambulism in adults with imipramine and diazepam. *J Clin Psychiatry*. 1987 May;48(5):209–10.

106. Schenck CH, Mahowald MW. Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. *Am J Med.* 1996 Mar;100(3):333–7.
107. Attarian H, Zhu L. Treatment options for disorders of arousal: a case series. *Int J Neurosci.* 2013 Sep;123(9):623–5.
108. Nigam M, Zadra A, Boucetta S, Gibbs SA, Montplaisir J, Desautels A. Successful Treatment of Somnambulism With OROS-Methylphenidate. *JCSM.* 2019 Nov 15;15(11):1683–5.
109. Tassinari CA, Rubboli G, Gardella E, Cantalupo G, Calandra-Buonaura G, Vedovello M, et al. Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach. *Neurol Sci.* 2005 Dec;26 Suppl 3:s225-232.
110. Juszczak GR, Swiergiel AH. Serotonergic hypothesis of sleepwalking. *Medical Hypotheses.* 2005 Jan 1;64(1):28–32.
111. Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, Didato G, Rustioni V, LoRusso G, et al. Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. *Sleep.* 2009 Mar;32(3):409–12.
112. Heidbreder A, Stefani A, Brandauer E, Steiger R, Kremser C, Gizewski ER, et al. Gray matter abnormalities of the dorsal posterior cingulate in sleep walking. *Sleep Medicine.* 2017 Aug;36:152–5.
113. Dang-Vu TT, Zadra A, Labelle M-A, Petit D, Soucy J-P, Montplaisir J. Sleep Deprivation Reveals Altered Brain Perfusion Patterns in Somnambulism. *PLoS One* [Internet]. 2015 Aug 4 [cited 2019 Dec 10];10(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4524685/>
114. Desjardins M-È, Baril A-A, Soucy J-P, Dang-Vu TT, Desautels A, Petit D, et al. Altered brain perfusion patterns in wakefulness and slow-wave sleep in sleepwalkers. *Sleep* [Internet]. 2018 Mar 3 [cited 2019 Oct 22];41(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5946932/>
115. Castelnovo A, Lopez R, Proserpio P, Nobili L, Dauvilliers Y. NREM sleep parasomnias as disorders of sleep-state dissociation. *Nat Rev Neurol.* 2018 Aug;14(8):470–81.
116. Lecendreux M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Mayer G, Neidhart E, Tafti M. HLA and genetic susceptibility to sleepwalking. *Molecular Psychiatry.* 2003 Jan;8(1):114–7.

117. Stallman HM, Kohler M, White J. Medication induced sleepwalking: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. 2018 Feb;37:105–13.
118. Kales JD, Kales A, Soldatos CR, Chamberlin K, Martin ED. Sleepwalking and night terrors related to febrile illness. *Am J Psychiatry*. 1979 Sep;136(9):1214–5.
119. Arora T, Broglia E, Thomas GN, Taheri S. Associations between specific technologies and adolescent sleep quantity, sleep quality, and parasomnias. *Sleep Med*. 2014 Feb;15(2):240–7.
120. Jacobson A, Kales A. Somnambulism: all- night EEG and related studies. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1967;45:424–55.
121. Sarilar AC, Ismailogullari S, Yilmaz R, Erdogan FF, Per H. Electroencephalogram abnormalities in patients with NREM parasomnias. *Sleep Medicine*. 2019 May;S1389945719301479.
122. Pilon M, Zadra A, Joncas S, Montplaisir J. Hypersynchronous delta waves and somnambulism: brain topography and effect of sleep deprivation. *Sleep*. 2006 Jan;29(1):77–84.
123. Blatt I, Peled R, Gadoth N, Lavie P. The value of sleep recording in evaluating somnambulism in young adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991 Jun;78(6):407–12.
124. Guilleminault C, Poyares D, Aftab FA, Palombini L, Abat F. Sleep and wakefulness in somnambulism: a spectral analysis study. *J Psychosom Res*. 2001 Aug;51(2):411–6.
125. Pressman MR. Hypersynchronous delta sleep EEG activity and sudden arousals from slow-wave sleep in adults without a history of parasomnias: clinical and forensic implications. *Sleep*. 2004 Jun 15;27(4):706–10.
126. Ugucioni G, Pallanca O, Golmard J-L, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Is sleep-related verbal memory consolidation impaired in sleepwalkers? *Journal of Sleep Research*. 2015;24(2):197–205.
127. Schenck C, Pareja J, Patterson A, Mahowald M. Analysis of Polysomnographic Events Surrounding 252 Slow-Wave Sleep Arousals in Thirty-Eight Adults With Injurious Sleepwalking and Sleep Terrors. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1998 Mar;15(2):159–66.
128. Gaudreau H, Joncas S, Zadra A, Montplaisir J. Dynamics of slow-wave activity during the NREM sleep of sleepwalkers and control subjects. *Sleep*. 2000 Sep 15;23(6):755–60.

129. Espa F, Dauvilliers Y, Ondze B, Billiard M, Besset A. Arousal Reactions in Sleepwalking and Night Terrors in Adults: The Role of Respiratory Events. *Sleep*. 2002 Dec;25(8):32–6.
130. Mayer G, Neissner V, Schwarzmayr P, Meier-Ewert K. [Sleep deprivation in somnambulism. Effect of arousal, deep sleep and sleep stage changes]. *Nervenarzt*. 1998 Jun;69(6):495–501.
131. Pilon M, Montplaisir J, Zadra A. Precipitating factors of somnambulism: impact of sleep deprivation and forced arousals. *Neurology*. 2008 Jun 10;70(24):2284–90.
132. Zadra A, Pilon M, Montplaisir J. Polysomnographic diagnosis of sleepwalking: effects of sleep deprivation. *Ann Neurol*. 2008 Apr;63(4):513–9.
133. Terzano MG, Mancina D, Salati MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L. The Cyclic Alternating Pattern as a Physiologic Component of Normal NREM Sleep. *Sleep*. 1985 Sep 1;8(2):137–45.
134. Terzano MG, Parrino L, Sherieri A, Chervin R, Chokroverty S, Guilleminault C, et al. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Med*. 2001 Nov;2(6):537–53.
135. Terzano MG, Parrino L. Origin and Significance of the Cyclic Alternating Pattern (CAP): REVIEW ARTICLE. *Sleep Medicine Reviews*. 2000 Feb 1;4(1):101–23.
136. Guilleminault C, Kirisoglu C, da Rosa AC, Lopes C, Chan A. Sleepwalking, a disorder of NREM sleep instability. *Sleep Med*. 2006 Mar;7(2):163–70.
137. Bruni O, Ferri R, Novelli L, Finotti E, Miano S, Guilleminault C. NREM sleep instability in children with sleep terrors: the role of slow wave activity interruptions. *Clin Neurophysiol*. 2008 May;119(5):985–92.
138. Zadra A, Pilon M, Joncas S, Rompré S, Montplaisir J. Analysis of postarousal EEG activity during somnambulistic episodes. *J Sleep Res*. 2004 Sep;13(3):279–84.
139. Januszko P, Niemcewicz S, Gajda T, Wołyńczyk-Gmaj D, Piotrowska AJ, Gmaj B, et al. Sleepwalking episodes are preceded by arousal-related activation in the cingulate motor area: EEG current density imaging. *Clinical Neurophysiology*. 2016 Jan;127(1):530–6.
140. Carpentier N, O'Reilly C, Carrier J, Poirier G, Paquet J, Gibbs SA, et al. Spindles insufficiency in sleepwalkers' deep sleep. *Neurophysiol Clin*. 2020 Sep 4;

141. Castelnovo A, Riedner BA, Smith RF, Tononi G, Boly M, Benca RM. Scalp and Source Power Topography in Sleepwalking and Sleep Terrors: A High-Density EEG Study. *Sleep*. 2016 Oct 1;39(10):1815–25.
142. Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, Rustioni V, Proserpio P, Lorusso G, et al. Dissociated local arousal states underlying essential clinical features of non-rapid eye movement arousal parasomnia: an intracerebral stereo-electroencephalographic study. *J Sleep Res*. 2012 Oct;21(5):502–6.
143. Sarasso S, Pigorini A, Proserpio P, Gibbs SA, Massimini M, Nobili L. Fluid boundaries between wake and sleep: experimental evidence from Stereo-EEG recordings. *Arch Ital Biol*. 2014 Sep;152(2–3):169–77.
144. Davis E, Hayes M, Kirman Brian H. SOMNAMBULISM. *The Lancet*. 1942 Feb 7;239(6180):186.
145. Andre-Balisaux G, Gonsette R. [Electroencephalography in somnambulism and its value for the establishment of an etiological diagnosis]. *Acta Neurol Psychiatr Belg*. 1956 Apr;56(4):270–81.
146. Pierce CM, Lipcon HH. Somnambulism psychiatric interview studies. *U S Armed Forces Med J*. 1956 Aug;7(8):1143–53.
147. Abe K, Shimakawa M. Predisposition to sleep-walking. *Psychiatr Neurol (Basel)*. 1966;152(5):306–12.
148. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Ladda RL, Charney DS, Weber G, et al. Hereditary factors in sleepwalking and night terrors. *The British Journal of Psychiatry*. 1980 Aug 1;137(2):111–8.
149. Berlin RM, Qayyum U. Sleepwalking: Diagnosis and treatment through the life cycle. *Psychosomatics*. 1986 Nov;27(11):755–60.
150. Bakwin H. SLEEP-WALKING IN TWINS. *The Lancet*. 1970 Aug 29;296(7670):446–7.
151. Gregory AM. A Genetic Decomposition of the Association Between Parasomnias and Dyssomnias in 8-Year-Old Twins. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008 Apr 1;162(4):299–304.
152. Licis AK, Desruisseau DM, Yamada KA, Duntley SP, Gurnett CA. Novel genetic findings in an extended family pedigree with sleepwalking. *Neurology*. 2011 Jan 4;76(1):49–52.
153. Ambrosius U, Lietzenmaier S, Wehrle R, Wichniak A, Kalus S, Winkelmann J, et al. Heritability of Sleep Electroencephalogram. *Biological Psychiatry*. 2008 Aug;64(4):344–8.

154. De Gennaro L, Marzano C, Fratello F, Moroni F, Pellicciari MC, Ferlazzo F, et al. The electroencephalographic fingerprint of sleep is genetically determined: A twin study. *Ann Neurol*. 2008 Oct;64(4):455–60.
155. Landolt H-P. Genetic determination of sleep EEG profiles in healthy humans. In: *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2011 [cited 2019 Dec 6]. p. 51–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444538390000041>
156. Tafti M, Maret S, Dauvilliers Y. Genes for normal sleep and sleep disorders. *Annals of Medicine*. 2005 Jan;37(8):580–9.
157. Tafti M. Genetic aspects of normal and disturbed sleep. *Sleep Medicine*. 2009 Sep;10:S17–21.
158. Parish JM. Genetic and Immunologic Aspects of Sleep and Sleep Disorders. *Chest*. 2013 May;143(5):1489–99.
159. Partinen M, Kaprio J, Koskenvuo M, Putkonen P, Langinvainio H. Genetic and Environmental Determination of Human Sleep. *Sleep*. 1983 Sep;6(3):179–85.
160. Heath AC, Kendler KS, Eaves LJ, Martin NG. Evidence for genetic influences on sleep disturbance and sleep pattern in twins. *Sleep*. 1990 Aug;13(4):318–35.
161. Linkowski P. EEG sleep patterns in twins. *J Sleep Res*. 1999;8((Suppl 1)):11–3.
162. Heidbreder A, Frauscher B, Mitterling T, Boentert M, Schirmacher A, Hörtnagl P, et al. Not Only Sleepwalking But NREM Parasomnia Irrespective of the Type Is Associated with HLA DQB1*05:01. *J Clin Sleep Med*. 2016 Apr 15;12(4):565–70.
163. Haskó G, Cronstein BN. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends in Immunology*. 2004 Jan 1;25(1):33–9.
164. Phillis JW. Adenosine in the control of the cerebral circulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1989;1(1):26–54.
165. Morelli M, Acquas E, Ongini E. Dopamine — Adenosine Interactions. In: Di Chiara G, editor. *Dopamine in the CNS II* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2002 [cited 2019 Dec 10]. p. 135–50. (Handbook of Experimental Pharmacology). Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-662-06765-9_5
166. Bynoe MS, Viret C, Yan A, Kim D-G. Adenosine receptor signaling: a key to opening the blood–brain door. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2015 Sep 2;12(1):20.

167. Latini S, Pedata F. Adenosine in the central nervous system: release mechanisms and extracellular concentrations: Adenosine release in the brain. *Journal of Neurochemistry*. 2008 Jul 7;79(3):463–84.
168. Hines DJ, Haydon PG. Astrocytic adenosine: from synapses to psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [Internet]. 2014 Oct 19 [cited 2018 Dec 18];369(1654). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4173280/>
169. Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev*. 2001 Dec;53(4):527–52.
170. Feldberg W, Sherwood SL. Injections of drugs into the lateral ventricle of the cat. *J Physiol*. 1954 Jan 28;123(1):148–67.
171. Strecker RE, Morairty S, Thakkar MM, Porkka-Heiskanen T, Basheer R, Dauphin LJ, et al. Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behav Brain Res*. 2000 Nov;115(2):183–204.
172. Thakkar MM, Delgiacco RA, Strecker RE, McCarley RW. Adenosinergic inhibition of basal forebrain wakefulness-active neurons: a simultaneous unit recording and microdialysis study in freely behaving cats. *Neuroscience*. 2003;122(4):1107–13.
173. Benington JH, Kodali SK, Heller HC. Stimulation of A1 adenosine receptors mimics the electroencephalographic effects of sleep deprivation. *Brain Research*. 1995 Sep 18;692(1):79–85.
174. Huang Z-L, Zhang Z, Qu W-M. Roles of adenosine and its receptors in sleep-wake regulation. *Int Rev Neurobiol*. 2014;119:349–71.
175. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, McCarley RW. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience*. 2000;99(3):507–17.
176. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, Bjørkum AA, Greene RW, McCarley RW. Adenosine: A Mediator of the Sleep-Inducing Effects of Prolonged Wakefulness. *Science*. 1997 May 23;276(5316):1265–8.
177. Basheer R, Porkka-Heiskanen T, Stenberg D, McCarley RW. Adenosine and behavioral state control: adenosine increases c-Fos protein and AP1 binding in basal forebrain of rats. *Brain Res Mol Brain Res*. 1999 Nov 10;73(1–2):1–10.

178. Elmenhorst D, Meyer PT, Winz OH, Matusch A, Ermert J, Coenen HH, et al. Sleep Deprivation Increases A1 Adenosine Receptor Binding in the Human Brain: A Positron Emission Tomography Study. *Journal of Neuroscience*. 2007 Feb 28;27(9):2410–5.
179. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep–wake regulation. *Progress in Neurobiology*. 2004 Aug;73(6):379–96.
180. Kalinchuk AV, McCarley RW, Porkka-Heiskanen T, Basheer R. The time course of adenosine, nitric oxide (NO) and inducible NO synthase changes in the brain with sleep loss and their role in the non-rapid eye movement sleep homeostatic cascade: Adenosine, nitric oxide and sleep homeostasis. *Journal of Neurochemistry*. 2011 Jan;116(2):260–72.
181. Zhou X, Oishi Y, Cherasse Y, Korkutata M, Fujii S, Lee C-Y, et al. Extracellular adenosine and slow-wave sleep are increased after ablation of nucleus accumbens core astrocytes and neurons in mice. *Neurochem Int*. 2019;124:256–63.
182. Liu Z-W, Gao X-B. Adenosine inhibits activity of hypocretin/orexin neurons via A1 receptor in the lateral hypothalamus: a possible sleep-promoting effect. *J Neurophysiol*. 2007 Jan;97(1):837–48.
183. Solinas M, Ferré S, You Z-B, Karcz-Kubicha M, Popoli P, Goldberg SR. Caffeine Induces Dopamine and Glutamate Release in the Shell of the Nucleus Accumbens. *J Neurosci*. 2002 Aug 1;22(15):6321–4.
184. Ribeiro JA, Sebastião AM. Caffeine and adenosine. *J Alzheimers Dis*. 2010;20 Suppl 1:S3-15.
185. Fredholm BB, Chen J-F, Cunha RA, Svenningsson P, Vaugeois J-M. Adenosine and brain function. *Int Rev Neurobiol*. 2005;63:191–270.
186. Cristalli G, Costanzi S, Lambertucci C, Lupidi G, Vittori S, Volpini R, et al. Adenosine deaminase: functional implications and different classes of inhibitors. *Med Res Rev*. 2001 Mar;21(2):105–28.
187. Wilson DK, Rudolph FB, Quioco FA. Atomic structure of adenosine deaminase complexed with a transition-state analog: understanding catalysis and immunodeficiency mutations. *Science*. 1991 May 31;252(5010):1278–84.
188. Mackiewicz M, Nikonova EV, Zimmerman JE, Galante RJ, Zhang L, Cater JR, et al. Enzymes of adenosine metabolism in the brain: diurnal rhythm and the effect of sleep deprivation. *Journal of Neurochemistry*. 2003;85(2):348–57.

189. Staines WA, Daddona PE, Nagy JI. The organization and hypothalamic projections of the tuberomammillary nucleus in the rat: An immunohistochemical study of adenosine deaminase-positive neurons and fibers. *Neuroscience*. 1987 Nov;23(2):571–96.
190. Franken P, Chollet D, Tafti M. The homeostatic regulation of sleep need is under genetic control. *J Neurosci*. 2001 Apr 15;21(8):2610–21.
191. Okada T, Mochizuki T, Huang ZL, Eguchi N, Sugita Y, Urade Y, et al. Dominant localization of adenosine deaminase in leptomeninges and involvement of the enzyme in sleep. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Dec 5;312(1):29–34.
192. ADA adenosine deaminase [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2019 Dec 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=100>
193. Akeson AL, Wiginton DA, States JC, Perme CM, Dusing MR, Hutton JJ. Mutations in the human adenosine deaminase gene that affect protein structure and RNA splicing. *PNAS*. 1987 Aug 1;84(16):5947–51.
194. Tzall S, Ellenbogen A, Eng F, Hirschhorn R. Identification and characterization of nine RFLPs at the adenosine deaminase (ADA) locus. *Am J Hum Genet*. 1989 Jun;44(6):864–75.
195. Hirschhorn R, Tzall S, Ellenbogen A. Hot spot mutations in adenosine deaminase deficiency. *PNAS*. 1990 Aug 1;87(16):6171–5.
196. Santisteban I, Arredondo-Vega FX, Kelly S, Mary A, Fischer A, Hummell DS, et al. Novel splicing, missense, and deletion mutations in seven adenosine deaminase-deficient patients with late/delayed onset of combined immunodeficiency disease. Contribution of genotype to phenotype. *J Clin Invest*. 1993 Nov 1;92(5):2291–302.
197. Hirschhorn R, Yang DR, Israni A. An Asp8Asn substitution results in the adenosine deaminase (ADA) genetic polymorphism (ADA 2 allozyme): occurrence on different chromosomal backgrounds and apparent intragenic crossover. *Ann Hum Genet*. 1994;58(1):1–9.
198. Concetti F, Carpi FM, Nabissi M, Picciolini M, Santoni G, Napolioni V. The functional polymorphism rs73598374:G>A (p.Asp8Asn) of the ADA gene is associated with telomerase activity and leukocyte telomere length. *Eur J Hum Genet*. 2015 Feb;23(2):267–70.
199. The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015 Oct;526(7571):68–74.

200. Battistuzzi G, Scozzari R, Santolamazza P, Terrenato L, Modiano G. Comparative activity of red cell adenosine deaminase allelic forms. *Nature*. 1974 Oct 25;251(5477):711–3.
201. Battistuzzi G, Iudicone P, Santolamazza P, Petrucci R. Activity of adenosine deaminase allelic forms in intact erythrocytes and in lymphocytes. *Annals of Human Genetics*. 1981 Feb 1;45(1):15–9.
202. Riksen NP, Franke B, Broek P van den, Naber M, Smits P, Rongen GA. The 22g>a polymorphism in the adenosine deaminase gene impairs catalytic function but does not affect reactive hyperaemia in humans *in vivo*. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2008 Oct 1;18(10):843–6.
203. Rétey JV, Adam M, Honegger E, Khatami R, Luhmann UFO, Jung HH, et al. A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of deep sleep in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Oct 25;102(43):15676–81.
204. Mazzotti DR, Guindalini C, Pellegrino R, Barrueco KF, Santos-Silva R, Bittencourt LRA, et al. Effects of the Adenosine Deaminase Polymorphism and Caffeine Intake on Sleep Parameters in a Large Population Sample. *Sleep*. 2011 Mar 1;34(3):399–402.
205. Bachmann V, Klaus F, Bodenmann S, Schäfer N, Brugger P, Huber S, et al. Functional ADA Polymorphism Increases Sleep Depth and Reduces Vigilant Attention in Humans. *Cerebral Cortex*. 2012 Apr;22(4):962–70.
206. Kuna ST, Maislin G, Pack FM, Staley B, Hachadoorian R, Coccato EF, et al. Heritability of Performance Deficit Accumulation During Acute Sleep Deprivation in Twins. *Sleep*. 2012 Sep 1;35(9):1223–33.
207. Mazzotti DR, Guindalini C, de Souza AAL, Sato JR, Santos-Silva R, Bittencourt LRA, et al. Adenosine Deaminase Polymorphism Affects Sleep EEG Spectral Power in a Large Epidemiological Sample. Baumert M, editor. *PLoS ONE*. 2012 Aug 29;7(8):e44154.
208. Milrad S, Mansoori N, Maidman A, Krieger AC. Adenosine Deaminase (ADA1) G22A Allele and Sleep-Related Movement. *J Sleep Med Disord*. 2014;1(1):1005.
209. Reichert CF, Maire M, Gabel V, Viola AU, Kolodyazhniy V, Strobel W, et al. Insights into Behavioral Vulnerability to Differential Sleep Pressure and Circadian Phase from a Functional ADA Polymorphism. *Journal of Biological Rhythms*. 2014 Apr;29(2):119–30.
210. Reichert CF, Maire M, Gabel V, Hofstetter M, Viola AU, Kolodyazhniy V, et al. The Circadian Regulation of Sleep: Impact of a Functional ADA-Polymorphism and Its

- Association to Working Memory Improvements. PLoS One [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2018 Jun 5];9(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4249976/>
211. Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y, et al. Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole-Exome Sequencing. *JAMA*. 2014 Nov 12;312(18):1870.
 212. Asper Biogene. Limitations of the exome sequencing [Internet]. [cited 2020 Jan 9]. Available from: <https://www.asperbio.com/ngs-service/limitations-of-the-exome-sequencing/>
 213. Pennisi E. ENCODE Project Writes Eulogy for Junk DNA. *Science*. 2012 Sep 7;337(6099):1159–61.
 214. Maurano MT, Humbert R, Rynes E, Thurman RE, Haugen E, Wang H, et al. Systematic Localization of Common Disease-Associated Variation in Regulatory DNA. *Science*. 2012 Sep 7;337(6099):1190–5.
 215. Shi G, Wu D, Ptáček LJ, Fu Y-H. Human genetics and sleep behavior. *Current Opinion in Neurobiology*. 2017 Jun;44:43–9.
 216. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561–71.
 217. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988 Dec;56(6):893–7.
 218. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*. 2001 Jul 1;2(4):297–307.
 219. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: Psychometric Indicators to Detect Insomnia Cases and Evaluate Treatment Response. *Sleep*. 2011 May 1;34(5):601–8.
 220. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540–5.
 221. Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, Durbin RM, Abecasis GR, Bentley DR, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015 Oct;526(7571):68–74.
 222. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alföldi J, Wang Q, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020 May;581(7809):434–43.

223. Awadalla P, Boileau C, Payette Y, Idaghmour Y, Goulet J-P, Knoppers B, et al. Cohort profile of the CARTaGENE study: Quebec's population-based biobank for public health and personalized genomics. *Int J Epidemiol*. 2013 Oct;42(5):1285–99.
224. Bachmann V, Klein C, Bodenmann S, Schäfer N, Berger W, Brugger P, et al. The BDNF Val66Met polymorphism modulates sleep intensity: EEG frequency- and state-specificity. *Sleep*. 2012 Mar 1;35(3):335–44.
225. Viola AU, Archer SN, James LM, Groeger JA, Lo JCY, Skene DJ, et al. PER3 Polymorphism Predicts Sleep Structure and Waking Performance. *Current Biology*. 2007 Apr 3;17(7):613–8.
226. Abe K, Amatori M, Oda N. Sleepwalking and recurrent sleeptalking in children of childhood sleepwalkers. *AJP*. 1984 Jun;141(6):800–1.
227. Sehgal A, Mignot E. Genetics of Sleep and Sleep disorders. *Cell*. 2011 Jul 22;146(2):194–207.
228. Baldini T, Loddo G, Sessagesimi E, Mignani F, Cirignotta F, Mondini S, et al. Clinical Features and Pathophysiology of Disorders of Arousal in Adults: A Window Into the Sleeping Brain. *Front Neurol* [Internet]. 2019 May 17 [cited 2019 Oct 28];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6534078/>
229. Dogu O, Pressman MR. Identification of sleepwalking gene(s): Not yet, but soon? *Neurology*. 2011 Jan 4;76(1):12–3.
230. Cartwright RD, Guilleminault C. Defending Sleepwalkers with Science and an Illustrative Case. *J Clin Sleep Med*. 2013 Jul 15;9(7):721–6.
231. Pressman MR, Mahowald M, Schenck C, Bornemann MC, Banerjee D, Howell M, et al. Spectral EEG Analysis and Sleepwalking Defense: Unreliable Scientific Evidence. *J Clin Sleep Med*. 2014 Jan 15;10(1):111–2.

