

Université de Montréal

Étude comparative des mouvements associés au sommeil chez des patients
schizophrènes non-akathisiques et
atteints d'akathisie induite par les neuroleptiques

Par

Tania Pampoulova

Département de sciences biomédicales
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M. Sc.)
en sciences biomédicales

Août, 2001

©Tania Pampoulova, 2001



W
4
U58
2002
v.009

Page d'identification du jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Étude comparative des mouvements associés au sommeil chez des patients
schizophrènes non-akathisiques et
atteints d'akathisie induite par les neuroleptiques

présenté par :

Tania Pampoulova

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Jacques Montplaisir.....président-rapporteur
Emmanuel Stip.....directeur de recherche
Roger Godbout.....co-directeur de recherche
Christo Todorov.....membre du jury

Mémoire accepté le :

Sommaire

L'akathisie est une manifestation neurologique extrapyramidale qui peut survenir au cours de maladie neurologique comme la maladie de Parkinson mais également au cours d'un traitement neuroleptique. L'akathisie induite par les neuroleptiques (AIN) est une manifestation sensori-motrice, source de détresse subjective reliée au besoin constant de bouger. On a déjà soupçonné qu'il pourrait y avoir des relations entre le syndrome akathisique et deux troubles fréquents du sommeil : le syndrome des impatiences musculaires à l'éveil (SIME) et le syndrome des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS). A notre connaissance, très peu d'études du sommeil ont été faites en laboratoire auprès de patients porteurs d'un diagnostic formel d'akathisie. Nous avons voulu vérifier si la présence d'akathisie chez des patients schizophrènes traités par des neuroleptiques est un facteur associé à la présence du SIME et du MPJS. L'akathisie a été évaluée par l'échelle de Barnes (1989) qui contient 6 items gradués de 0 à 5 représentant les différents stades de l'akathisie. Le test d'immobilisation suggérée (TIS) a été utilisé pour que soient détectés et quantifiés les mouvements périodiques des jambes à l'éveil (SIME) en enregistrant l'électromyogramme de surface des muscles tibiaux antérieurs. De plus, durant le test (60 minutes), les participants devaient évaluer le niveau d'inconfort des membres inférieurs par une échelle visuelle analogique. La présence du MPJS a été détectée par l'enregistrement électromyographique de surface des muscles tibiaux antérieurs au cours du sommeil, selon la méthode de Coleman (1982).

Deux groupes de patients recevant des neuroleptiques ont été évalués. Le groupe des patients schizophrènes atteints de akathisie (Sch-A) incluait 8 patients (âge: 21-58 ans) présentant un score élevé (≥ 4) à l'échelle d'akathisie de Barnes. Le groupe des patients non-akathisiques (Sch-NA) comprenait 7 patients (22-53 ans) ne présentant aucune akathisie (Barnes < 1). Selon les résultats du TIS : a) les deux groupes de patients ont montré un inconfort subjectif grandissant au cours du test, les Sz-A montrant toujours des niveaux plus élevés (non-significatifs) et b) les deux groupes ont montré un même nombre de mouvements involontaires à l'EMG, mais avec une évolution inverse pendant le test, les Sz-A montrant une augmentation du début à la fin. Au cours de la nuit, les MPJS des Sz-A ont montré une diminution alors que chez les Sz-NA ils ont montré une augmentation. Les résultats de la présente étude n'appuient pas une association sélective et spécifique entre AIN et SIME / MPJS. Nos hypothèses ne sont donc pas confirmées. Par contre, les manifestations motrices nocturnes semblent être modulées différemment dans les deux groupes.

Table des matières

	pages
Page d'identification du jury	ii
Sommaire	iii
Table des matières	v
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	ix
Liste des abréviations	x
Remerciements	xii
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION ET OBJECTIFS	1
1.1. Le système moteur extrapyramidal	3
1.1.1. Noyaux gris centraux	6
1.2. L'effet des neuroleptiques sur le système moteur	7
1.3. Les principaux syndromes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques	8
1.3.1. L'Akathisie	11
1.4. Les syndromes moteurs associés au sommeil	16
1.4.1. Syndrome d'impatience musculaire à l'éveil (SIME)	16
1.4.2. Syndrome des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS)	18
1.4.3. Physiopathologie du SIME et des MPJS	19
1.4.4. SIME/MPJS et AIN	20

1.5. Les objectifs et les questions de recherche-Hypothèses	24
CHAPITRE 2 : MÉTHODES	25
2.1. Méthodologie	26
2.1.1. Participants	26
2.1.2. Procédure et déroulement de l'expérience	29
2.1.3. Enregistrement polysomnographique	30
2.2. Description des instruments d'évaluation et de cotation	31
2.2.1. Échelle d'akathisie de Barnes	32
2.2.2. Test d'immobilisation suggérée (TIS)	33
2.2.3. Méthode de Coleman	34
2.2.4. Méthode de cotation du sommeil de Rechtschaffen et Kales	35
2.3. Méthodes d'analyse statistique	36
CHAPITRE 3 : RÉSULTATS	38
3.1. Test d'immobilisation suggérée (TIS) : aspect subjectif	39
3.2. Test d'immobilisation suggérée (TIS) : aspect objectif	42
3.3. Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS)	45
3.4. Variables du sommeil	48
CHAPITRE 4 : DISCUSSION ET CONCLUSION	50
4.1. TIS : aspect subjectif	51
4.2. TIS : aspect objectif	52
4.3. MPJS	53

4.4. Sommeil et schizophrénie	56
4.5. Limitations de la présente étude	57
4.6. Conclusion	57
RÉFÉRENCES	59
<u>APPENDICE A :</u>	
ÉCHELLE D'ÉVALUATION DE L'AKATHISIE DE BARNES (1989) ...	xiii
<u>APPENDICE B :</u>	
ÉCHELLE VISUELLE ANALOGUE (EVA) DU TIS	xvii
<u>APPENDICE C :</u>	
TABLEAU DES INSTRUMENTS	
D'ÉVALUATION DE L'AKATHISIE, DU SIME ET DES MPJS	xviii

Liste des tableaux

	pages
<u>Tableau 1.4.4.</u> Références historiques du développement du concept de l'akathisie et du SIME (Sachdev,1995).....	23
<u>Tableau 2.1.1.</u> Participants akathisiques (Sz-A) et non-akathisiques (Sz-NA)...	28
<u>Tableau 2.1.2.</u> Description abrégée du déroulement des expériences.....	30
<u>Tableau 3.1.</u> Statistiques descriptives (moyennes \pm erreurs-types) et comparaisons statistiques des deux groupes de participants sur l'inconfort subjectif lors du TIS.....	41
<u>Tableau 3.2.</u> Statistiques descriptives (moyennes \pm erreurs-types) des deux groupes de participants sur nombre et index MPJS durant le TIS.....	44
<u>Tableau 3.3.</u> Statistiques descriptives (moyennes \pm erreurs-types) et comparaisons statistiques des deux groupes de participants sur l'index MPJS.	47
<u>Tableau 3.4.1.</u> Statistiques descriptives (moyennes \pm erreurs-types) des variables du sommeil et comparaisons statistiques des deux groupes de participants par tiers de nuit.....	48
<u>Tableau 3.4.2.</u> Statistiques descriptives (moyennes \pm erreurs-types) des variables du sommeil et comparaisons statistiques des deux groupes de participants par tiers de nuit (suite).....	49
<u>Tableau 4.3.</u> Données brutes des index MPJS des participants akathisiques et non-akathisique.....	55

Liste des figures

	pages
<u>Figure 1.1-A.</u> Thalamus, la substance noire, les noyaux gris centraux et les principales connexions afférentes du système moteur extra-pyramidal (Raymond et al, 1993).....	4
<u>Figure 1.1-B.</u> Les noyaux gris centraux et les principales connexions efférentes du système moteur extra-pyramidal (Raymond et al, 1993).....	5
<u>Figure 3.1.</u> Sensation subjective d'inconfort pendant le TIS (moyennes \pm erreurs-types).....	39
<u>Figure 3.2.</u> Nombres de mouvements des jambes par tiers du TIS (moyennes \pm erreurs-types).....	42
<u>Figure 3.3.1.</u> Distribution des MPJS par tiers de nuit (moyennes \pm erreurs-types).....	45

Liste des abréviations

A	Akathisique
AIN	Akathisie induite par les neuroleptiques
ATV	Aire tegmentaire ventrale
C	Électrode centrale
cm	Centimètre
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CPF	Cortex préfrontal
DA	Dopamine
DTS	Durée total du sommeil
DUR	Durée
EEG	Électroencéphalogramme
EFF	Efficacité
EMG	Électromyogramme
ENR	Enregistrement
EOG	Électro-oculogramme
ESEP	Effets secondaires extrapyramidaux
EVA	Échelle visuelle analogue
EVL	Éveil
IMAO	Inhibiteurs de la monoamine oxydase
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
H	Hypothèse

HLHL	Hôpital Louis-H.-Lafontaine
5HT	Sérotonine
LAT	Latence
min	Minutes
MPJS	Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil
NA	Non-akathisque
SAS	Syndrome d'apnée du sommeil
SIME	Syndrome d'impatience musculaire à l'éveil
SL	Sommeil lent
SLL	Sommeil lent léger
SLP	Sommeil lent profond
SNC	Substance noire compacte
SOM	Sommeil
SP	Sommeil paradoxal
ST	Stade de sommeil
Sz	Patients atteints de schizophrénie
TIS	Test d'immobilité suggérée

Remerciements

Je tiens à remercier de tout cœur mes deux directeurs de recherche, Dr Emmanuel Stip et Dr Roger Godbout, pour leur support et leur encouragement dans mon cheminement scientifique, pour leur patience et leur présence morale.

Je souhaite également exprimer ma plus grande gratitude à toute l'équipe du laboratoire de sommeil : Julie, Sylvie, Anne-Marie, Marie-Eve, Élyse et Marc-André, ainsi qu'à Maria pour leur aide inestimable et surtout pour leur amitié.

Je remercie sincèrement les personnes suivantes qui m'ont aimablement offert leur collaboration : Deborah Black, Yves Lecomte, Suzane Renaud, Diane Roussin, François Guillem, Claude Lamarre, Manon Robert, Francine Charest et Colette Fortin.

Mon accomplissement professionnel ne saurait être possible sans la présence et l'appui inconditionnel de ma famille : mon mari, Rossen et mes deux enfants, Mirra-Margarita et Boris.

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION ET OBJECTIFS

La schizophrénie est une maladie dévastatrice et débilitante qui, survenant au cours de l'adolescence ou chez le jeune adulte, peut invalider une personne en affectant sa capacité à distinguer la réalité de ses associations imaginaires et qui a une incidence profonde tant sur le patient que sur son entourage.

Avec le développement des connaissances neuropsychopharmacologiques en schizophrénie, sont apparues plusieurs approches thérapeutiques, dont la mise au point des neuroleptiques. Malgré leurs avantages thérapeutiques décisifs, les neuroleptiques entraînent des effets neurologiques secondaires qui ont été décrits dès les premières années de leur introduction. En effet, pendant les années 1960, Delay et Deniker ont décrit la production des effets extra-pyramidaux tels que les mouvements anormaux (diurnes) de type dyskinétiques, dystoniques, parkinsoniens et akathisiques (Krebs, 1997).

Des études récentes montrent que la plupart des mouvements anormaux d'origine extrapyramidale disparaissent au cours du sommeil (Sachdev, 1995; Poyukovsky, 2000). Par contre, la littérature semble aussi suggérer que la présence d'akathisie induite par les neuroleptiques (AIN) pourrait marquer une prédisposition de deux troubles moteurs, associés au sommeil : le syndrome des impatiences musculaires à l'éveil (SIME) et le syndrome des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS), (Sachdev, 1995).

Dans les paragraphes suivants, nous allons d'abord faire un survol anatomo-fonctionnel de la motricité automatique, dite extrapyramidale ou involontaire, puis un bref rappel sur les effets secondaires extrapyramidaux (ESEP) des neuroleptiques en portant l'attention plus particulièrement sur l'akathisie induite par les neuroleptiques (AIN). Ensuite, nous allons faire une description de deux troubles du sommeil, soient le SIME et les MPJS, pour discuter enfin des ressemblances et des recouvrements possibles de ces derniers avec l'AIN.

1.1. Le système moteur extra-pyramidal

En physiologie du système nerveux, on attribue généralement au système pyramidal la responsabilité de la motricité volontaire, et au système extra-pyramidal celle de la motricité automatique (involontaire). Les systèmes pyramidal et extra-pyramidal représentent deux grands regroupements de fibres nerveuses originaires de certaines régions du système nerveux central et aboutissant aux neurones effecteurs médullaires (Carpenter, 1985; Haines, 1995).

Il est étonnamment impossible de définir avec précision le système extra-pyramidal. Le terme a été créé lorsqu'il est devenu évident que le système pyramidal, considéré comme prenant origine principalement dans le cortex moteur (aire 4 de Brodmann), n'était pas l'unique système moteur à point de départ dans les hémisphères cérébraux. À toutes fins pratiques on peut considérer que le système extra-pyramidal est constitué par les noyaux gris centraux et l'ensemble

du cortex moteur (donc surtout prérolandique) autre que la portion corticale qui contribue au système pyramidal, ainsi que de leurs nombreuses connexions afférentes et efférentes. Elles sont de plus en relations étroites avec le cortex moteur "pyramidal", certains noyaux thalamiques, la substance réticulée descendante et le système cérébelleux (Carpenter, 1985; Haines, 1995), (voir Fig. 1.1-A,-B).

Figure 1.1-A. Thalamus, la substance noire, les noyaux gris centraux et les principales connexions afférentes du système moteur extra-pyramidal (Raymond et al, 1993)

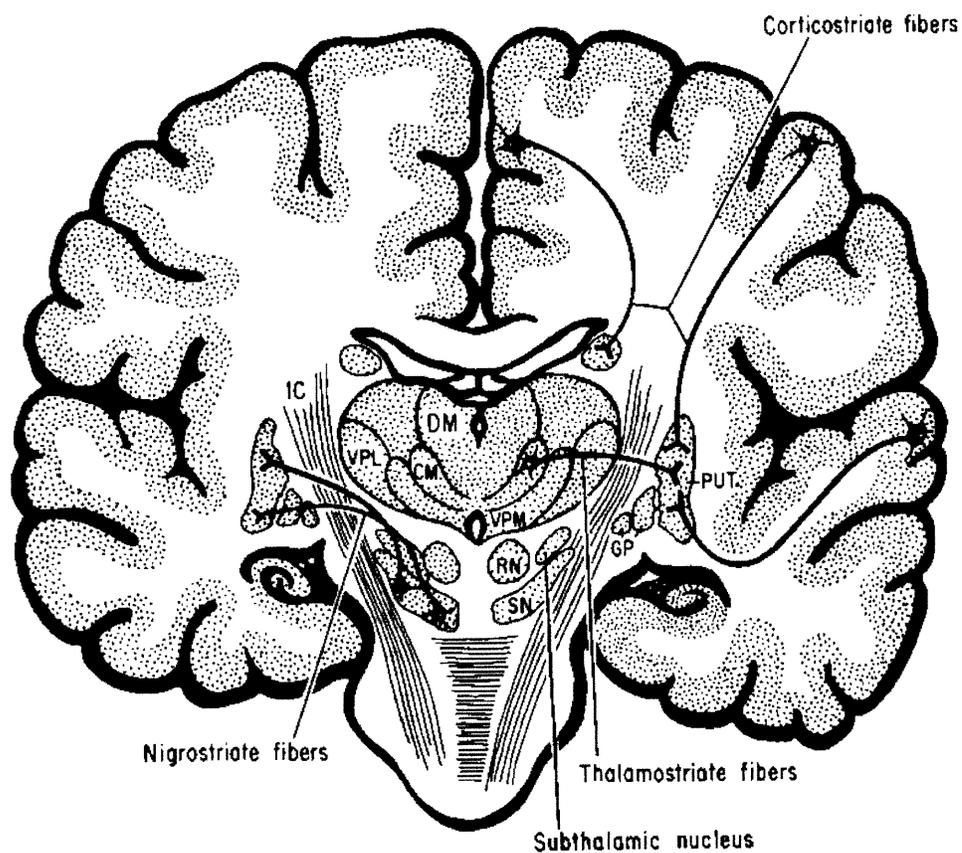
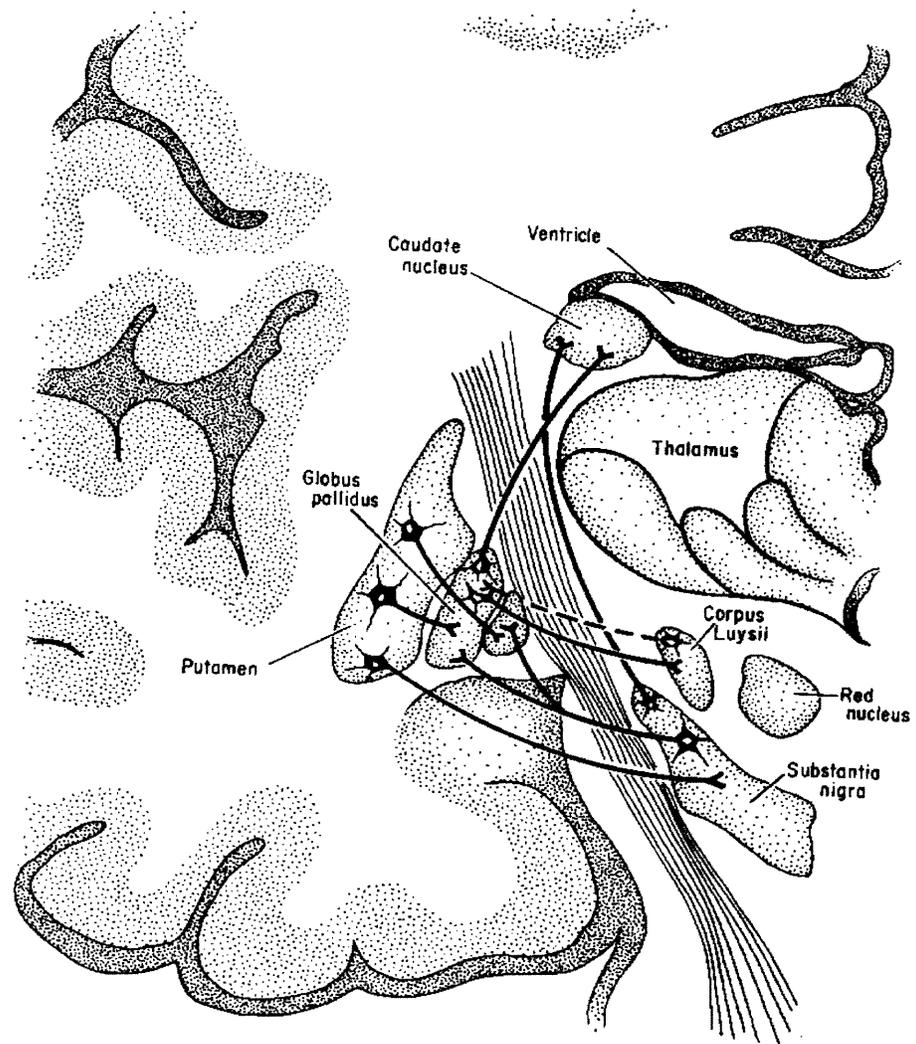


Figure 1.1-B. Les noyaux gris centraux et les principales connexions efférentes du système moteur extra-pyramidal (Raymond et al, 1993)



1.1.1. Noyaux gris centraux.

Les éléments principaux des «noyaux gris centraux » sont le noyau caudé, le putamen, le globus pallidus, le noyau accumbens, l'amygdale et le claustrum. L'ensemble caudé-putamen s'appelle striatum et le globus pallidus est synonyme de pallidum. Le putamen et le globus pallidus forment le noyau lenticulaire. Le striatum (noyau caudé-putamen) et le pallidum constituent le corps strié. Les noyaux gris centraux se trouvent en étroite relation avec d'autres régions sous-corticales, dont les plus importantes sont le corps de Luys (noyau sous-thalamique) et la substance noire (Carpenter, 1985; Kandel, 1991; Haines, 1995).

Considérés dans leur ensemble, les noyaux gris centraux constituent le centre supérieur d'intégration et de contrôle du tonus musculaire postural global. Mais tout mouvement implique, au niveau de chaque segment mobilisé et de tout le corps, une posture particulière continuellement changeante et variable à laquelle s'ajoute une activation musculaire phasique. C'est la fonction du cortex moteur extrapyramidal d'activer sélectivement et différenciellement, dans les noyaux gris centraux, les réseaux nécessaires à la réalisation du fond postural approprié à chaque mouvement (Carpenter, 1985; Kandel, 1991; Haines, 1995).

1.2. L'effet des neuroleptiques sur le système moteur

L'introduction du premier neuroleptique, la chlorpromazine, en 1952, marque le début d'une nouvelle ère dans le traitement de la schizophrénie : la pharmacothérapie moderne. Depuis cette époque, de nombreux neuroleptiques sont apparus sur le marché et sont regroupés dans deux grandes classes :

a) Les neuroleptiques, « classiques » ou « traditionnels » exercent leur efficacité thérapeutique prédominante sur les symptômes positifs de la schizophrénie. Malheureusement, ces molécules sont associées à la survenue de certains effets moteurs indésirables d'origine extrapyramidale (voir plus loin). Tant l'efficacité thérapeutique des neuroleptiques classiques sur la symptomatologie psychotique de la schizophrénie que les effets secondaires extrapyramidaux sont attribués, au moins en partie, à leurs propriétés antagonistes non sélective sur les récepteurs centraux de la dopamine de type 2 (DA 2), (Stip et al, 1997). Ainsi, les effets thérapeutiques sont obtenus par la liaison des neuroleptiques avec les récepteurs DA 2 du système méso-limbique (i.e., de l'ATV vers le CPF et le noyau accumbens) alors que les ESEP sont associés à la liaison des neuroleptiques avec les récepteurs DA 2 du système nigro-strié (i.e., de la SNc vers le striatum).

b) La nouvelle génération antipsychotiques, dite des neuroleptiques

« atypiques », présente un mécanisme d'action additionnels en inhibant d'autres récepteurs centraux (surtout des récepteurs 5HT-2) et en ayant une affinité moindre pour les récepteurs DA 2 que les neuroleptiques classiques. Une autre explication sur le mécanisme d'action réside dans la faible affinité des molécules sur les récepteurs DA (clozapine, quétiapine). Les observations cliniques et les rapports de recherche montrent que les neuroleptiques atypiques ont leurs effets thérapeutiques sur l'ensemble des symptômes (positifs, négatifs, affectifs et cognitifs) de la maladie, avec une amélioration de la qualité de vie des patients et une préservation des fonctions cognitives chez de jeunes adultes (Sachdev P, 1995, Casey DE, 1996, Stip et al, 1997). Sur le plan neurologique, ils provoquent moins d'effets indésirables extrapyramidaux que les neuroleptiques classiques (Stip et al, 1997; Stip, 2000, Owens DGC, 1999).

1.3. Les principaux syndromes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques

Les effets secondaires touchant le système extra-pyramidal se traduisent par des mouvements involontaires anormaux, connus comme des « effets secondaires extrapyramidaux » (ESEP) des neuroleptiques ou simplement, des « syndromes extrapyramidaux » (SEP). En effet, les schizophrènes traités par des neuroleptiques sont aux prises avec les ESEP dans une proportion pouvant atteindre 90% (Casey, 1996). Invalidants et pénibles, les ESEP des neuroleptiques comptent parmi les principales causes de mauvaise observance thérapeutique qui, à leur tour,

a une incidence néfaste sur les rechutes, les hospitalisations et la morbidité. La présence d'ESEP peut interférer avec les effets thérapeutiques antipsychotiques et peuvent se révéler irréversibles.

Une corrélation positive entre ces effets délétères moteurs et la dose cumulative totale (et la dose quotidienne moyenne) de neuroleptiques a été bien établie (Stip, 2000). En effet, la prise chronique de neuroleptiques traditionnels et de certains atypiques engendre chez la plupart des patients atteints de la schizophrénie des manifestations motrices involontaires telles que les dyskinésies, les dystonies, le parkinsonisme et l'akathisie. Selon l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie (Casey, 1996), la survenue de ces effets secondaires des neuroleptiques est liée à l'occupation et au blocage (>80%) des récepteurs dopaminergiques DA 2 striataux (Stip, 2000).

Toutes les classes de neuroleptiques classiques peuvent théoriquement entraîner des complications de ESEP (Casey, 1996; Stip, 2000). Bien que la littérature suggère une complication mineure de type extrapyramidal avec les neuroleptiques atypiques, les risques liés aux nouveaux antipsychotiques ne peuvent encore être bien définis du fait du trop peu d'expérience avec ces substances.

En 1959, Sigwald et al. ont distingué trois variétés de mouvements anormaux provoqués par le traitement neuroleptique: 1) dyskinésies facio-bucco-

linguo-masticatrices aiguës, 2) dyskinésies plus lentes à apparaître, disparaissant en une à deux semaines et 3) dyskinésies chroniques susceptibles de persister malgré l'arrêt du traitement. En 1964, Faurbye suggère le terme « dyskinésies tardives » mentionnant qu'elles ne pouvaient survenir qu'après plusieurs années de traitement (voir Krebs, 1997). Quelques années plus tard, en 1972, Rondot et Ribadeau Dumas ont attiré l'attention sur les similitudes clinique et électromyographique entre les mouvements anormaux, provoqués par le traitement au long cours de la maladie de Parkinson par la L-dopa et les dyskinésies tardives des neuroleptiques (voir Sachdev, 1995).

De nos jours, on convient de distinguer quatre catégories parmi les mouvements anormaux provoqués par les neuroleptiques (Casey, 1977; Casey 1996; Owens, 1999):

a) Les tremblements qui se manifestent en même temps qu'un syndrome parkinsonien. On réfère habituellement à ces mouvements par les termes « parkinsonisme » ou « syndrome parkinsonien ».

b) Les dystonies et les dyskinésies d'apparition précoce, au début de traitement neuroleptique, notamment les « dystonies et dyskinésies aiguës ».

c) Les dyskinésies tardives, succédant ou accompagnées de troubles moteurs de type dystonique qui apparaissent plus tard au cours de traitement antipsychotique et peuvent persister longtemps, après l'arrêt du traitement.

d) L'akathisie

La prochaine section va décrire plus en détail l'akathisie, en lien avec l'objet de la présente étude.

1.3.1. L'akathisie

Définition

Selon la définition de Haskovec (1902), l'akathisie (on trouve aussi acathisie ou akathésie) est l' « Impossibilité pour certains malades de s'asseoir ou de rester assis, soit par suite d'une névralgie réveillée ou aggravée par la position assise, soit par suite de myoclonies en rapport parfois avec l'encéphalite épidémique, soit par suite d'une véritable phobie » (Garnier et al, 1995). Cette définition ne tient pas compte d'un syndrome important : le syndrome d'akathisie induite par les neuroleptiques (AIN). D'ailleurs, l'akathisie est souvent confondue avec l'agitation psychotique; mais contrairement à celle-ci, la première s'accompagne toujours d'une détresse facilement exprimé par le patient, reliée à l'agitation ou l'impatience interne dues au trouble moteur (Sachdev, 1995; Owens, 1999).

Perspective historique

C'est donc à Lad Haskovec que l'on doit la première description clinique utilisant le terme d'akathisie (a : absence - kathisis : se tenir assis), chez deux patients en état d'agitation témoignant de leur incapacité à rester assis ou à se tenir debout sans bouger (Owens, 1999). Dans son ouvrage consacré à l'akathisie, Sachdev (1995) rappelle par contre que Thomas Willis, un médecin anglais, ait pu

pour la première fois décrire en 1685 un ensemble de symptômes ressemblant à l'akathisie. Les médecins français Raymond et Janet décrivirent à leur tour un tableau traduisant chez un bijoutier une impossibilité à rester assis, accompagné d'une crainte à rester assis (Sachdev, 1995). Ils appelèrent ce trouble l'akathisophobie (1902). En 1923 Jean Athanase Sicard publia dans la Revue Neurologique une série de trois patients qu'il présentait comme forcés à marcher. Il utilisa le terme de tasikinésie en l'attribuant à un désordre organique neurologique. Ce dernier auteur tenta de distinguer ce symptôme de ceux identifiables dans les maladies psychiatriques comme la manie, l'anxiété, la démence précoce, la dépression (voir Sachdev, 1995).

Historiquement, dans un contexte pharmacologique, les premiers rapports au sujet de l'akathisie portent sur les effets secondaires au traitement de la maladie de Parkinson avec la prométhazine (un antihistaminique), (Sachdev, 1995). Après l'introduction des antipsychotiques dans la pratique psychiatrique, les associations avec les effets secondaires indésirables, provoqués par des interventions médicamenteuses, deviennent plus claires. Cependant, c'est seulement en 1960, qu'il a été suggéré que l'akathisie puisse être un effet secondaire au traitement neuroleptique à court ou à long terme (Sachdev, 1995).

Actuellement, le syndrome akathisique induit par les neuroleptiques est considéré comme un des plus fréquent des effets indésirables moteur du système extrapyramidal survenant chez près de 50% des patients (Owens, 1999; Sachdev,

1995). Il peut apparaître isolé ou accompagner les autres syndromes extrapyramidaux classiquement induits par les antipsychotiques : le syndrome parkinsonien, la dystonie et les dyskinésies (Owens, 1999). La prévalence dans la population sous neuroleptiques d'âge moyen et avancé est considérée comme plus élevée (Sachdev, 1995).

Description clinique de l'AIN

Le syndrome akathisique se caractérise par un volet subjectif et un autre objectif :

a) La composante subjective consiste en un profond inconfort interne et en un besoin irrésistible de bouger souvent accompagné d'un malaise psychique ou/et d'une agitation ou d'une irritabilité difficile à contrôler (Sachdev, 1995).

b) La composante objective qui s'y associe désigne l'incapacité du sujet à rester même un bref moment, sans bouger, dans des positions variées : assise, allongée ou debout (Sachdev, 1995).

Au cours d'une intervention neuroleptique, le syndrome akathisique peut apparaître à n'importe quel stade du traitement. Dans ce contexte, trois types cliniques sont à distinguer. La forme la plus fréquente c'est l'akathisie aiguë apparaissant précocement après le début du traitement, mais qui est rapidement réversible à son arrêt (Walters et al, 1986; Casey et al, 1996; Owens, 1999). Plus rarement, on se confronte à l'akathisie tardive qui se manifeste après plusieurs mois ou années de chimiothérapie antipsychotique (Jeste et al, 1986; Owens,

1999). Dans ce dernier cas, elle peut persister longtemps même après l'arrêt du traitement antipsychotique et peut, malheureusement, évoluer vers la forme irréversible, soit l'akathisie chronique (Owens, 1999).

Les différentes formes de l'AIN peuvent être associées ou non aux autres anomalies motrices extrapyramidales, notamment: à la dystonie aiguë (en ce qui concerne l'akathisie aiguë) ou à les dyskinésies tardives de traitement difficile ainsi que au syndrome parkinsonien (en ce qui concerne l'akathisie tardive ou chronique), (Sachdev, 1995).

Une autre forme intéressante de l'akathisie est décrite dans la littérature scientifique, soit la pseudoakathisie (Sachdev, 1995). Cette manifestation clinique peut apparaître dans deux situations : premièrement, lorsqu'il est difficile de distinguer les troubles moteurs dyskinétiques tardifs des troubles moteurs akathisiques tardifs (Munetz et al, 1982 : voir Sachdev, 1995) et deuxièmement, lorsque la composante objective de l'akathisie est présente mais pas la composante subjective (Barnes et al, 1985 : voir Sachdev, 1995). Certains auteurs soulignent que, devenant chronique, la sensation subjective a tendance à s'affaiblir (Barnes et al, 1985).

La compréhension des mécanismes pathophysiologiques du syndrome akathisique est loin d'être accomplie. De nos jours, de nombreuses études pharmacologiques essaient de mettre un certain ordre dans l'hétérogénéité des

hypothèses concernant les mécanismes qui gèrent l'akathisie. Différentes structures, ainsi que l'ensemble des systèmes de neuromédiateurs cérébraux pourraient être mis en jeu dans sa pathogenèse. Ainsi, la théorie actuellement prédominante suggère que l'akathisie soit due au blocage direct ou indirect des récepteurs dopaminergiques (DA) à plusieurs niveaux de la neurotransmission (Sachdev, 1995; Owens, 1999). Les investigateurs défendant cette hypothèse se basent essentiellement sur le mode d'action des neuroleptiques au niveau des structures nigro-striatales. Dans une étude récente sur l'halopéridol, en utilisant la tomographie par l'émission de positon, Kapur et al. (2000) ont montré que le blocage à court terme de 72 %-78 % des DA₂ provoque l'apparition de l'AIN. Par contre, les données scientifiques actuelles sur l'akathisie ne sont pas suffisamment approfondies pour nous permettre de préciser avec certitude quels sont exactement les neurotransmetteurs et les structures cérébrales plus particulièrement impliqués dans la pathogenèse de l'akathisie idiopathique.

D'ailleurs, la littérature scientifique semble suggérer que le syndrome akathisique puisse être associée au développement de certains troubles moteurs du sommeil, tels le SIME et le syndrome des MPJS (Walters et al, 1988; Walters et al, 1991; Sachdev, 1995; Nishimatsu O et al, 1997; Ancoli-Israel et al, 1998; Owens, 1999). Dans la section suivante, nous allons faire une brève description de ces deux troubles fréquents associés au sommeil.

1.4. Les syndromes moteurs associés au sommeil

1.4.1 Syndrome des impatiences musculaires à l'éveil (SIME)

Le syndrome des impatiences musculaires à l'éveil (SIME) ou "Restless legs syndrome" est un trouble sensori-moteur associé à l'insomnie (Montplaisir et al, 2000). Il était décrit pour la première fois par Ekbom en 1945. Cliniquement, le SIME se manifeste surtout par des sensations paresthésiques/dyesthésiques de picotement, de tiraillement et d'engourdissement, généralement localisées aux membres inférieurs mais dans des cas sévères, elles peuvent apparaître également au niveau des membres supérieurs. Par conséquent, les sujets atteints expriment un besoin impératif de bouger et de frotter les zones touchées. Les symptômes apparaissent durant la journée d'une façon caractéristique aux moments de repos, ils s'aggravent particulièrement en soirée pour qu'ils atteignent son paroxysme au moment du coucher. Le fait de rester immobile, les jambes allongées, est l'une des situations les plus susceptibles de faire apparaître les sensations paresthésiques profondes et diffuses accompagnées parfois de crampes musculaires. Une détresse psychologique y est également associée (Montplaisir et al, 2000).

Certaines études épidémiologiques montrent que la prévalence de la maladie dans la population générale est environ de 1% à 5% (Montplaisir et al, 2000). Des études plus récentes, effectuées dans la population canadienne, ont constaté une présence beaucoup plus élevée, atteignant 15% au Canada et 19% au

Québec (Lavigne et al, 1994). Chez deux tiers des cas diagnostiqués avec le SIME, une forte incidence familiale est observée qui semble due, dans ce cas, à une transmission autosomique dominante à pénétrance variable (Montplaisir et al, 2000). Une forte prévalence en fonction de l'âge était constatée (Montplaisir et al, 2000).

Il n'y a pas si longtemps, le diagnostic du SIME était basé uniquement sur les plaintes subjectives des paresthésies rapportées par les sujets atteints ainsi que sur la symptomatologie générale présentant des difficultés d'endormissement, des éveils fréquents au cours de la nuit accompagnés également par des symptômes sensori-moteurs du SIME et une fatigue diurne secondaire. Les examens supplémentaires cliniques permettaient également l'identification d'autres conditions médicales fréquemment associées au SIME : l'insuffisance rénale, les anémies ferriprive ou mégaloblastique, les myopathies et les atteintes de nerfs périphériques. Au cours des dernières années, de nouvelles méthodes cliniques furent suggérées. L'équipe de Montplaisir et al. (1988) a développé un test qui, à l'aide des enregistrements polysomnographiques, permettent l'identification quantitative du SIME. Il s'agit du test d'immobilisation suggérée (TIS), méthode qui a été utilisée dans la présente étude et qui sera expliqué plus loin, dans le chapitre de la méthodologie.

En 1998, l'équipe de Montplaisir et al. a trouvé qu'un grand pourcentage (environ 80%) des patients avec SIME présente également les signes

caractéristiques du syndrome des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS), (voir Lapierre, 1999; Montplaisir et al, 2000).

1.4.2. Syndrome des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS)

Le syndrome des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS) est un phénomène moteur qui peut apparaître seul ou associé à d'autres troubles du sommeil tels que le SIME, l'insomnie, la narcolepsie, le syndrome d'apnée du sommeil et le syndrome de troubles du comportement en sommeil paradoxal (Montplaisir et al, 2000).

Les MPJS se traduisent par des extensions du gros orteil et des dorsiflexions du pied parfois associées à une flexion de la jambe qui dure 1 à 5 secondes. Ces mouvements surviennent de façon périodique toutes les 20 à 40 secondes par séries d'au moins quatre mouvements consécutifs, séparés par des intervalles de 4 à 90 secondes. Ils surviennent plus souvent pendant la première moitié de nuit et sont particulièrement nombreux au cours des stades légers (stade1 et stade2) du sommeil (Montplaisir et al, 2000), sauf chez les patients narcoleptiques qui en présentent également en sommeil paradoxal (Van Den Hoed et al, 1981; Boivin et al, 1989). Fréquemment, ils sont accompagnés d'un complexe K à l'EEG, l'indice de la présence d'une vigilance accrue (Montplaisir et al, 2000). Si l'intensité des MPJS est faible, ils peuvent provoquer un simple allègement du sommeil, si elle

est forte, ils peuvent entraîner l'éveil, source d'insomnie. De la même façon que le SIME, la prévalence des MPJS augmente en fonction de l'âge. Les hommes en seraient plus atteints que les femmes (Montplaisir et al, 2000).

1.4.3 Physiopathologie du SIME et des MPJS

Le SIME et les MPJS sont probablement deux manifestations cliniques d'un même processus pathologique du système nerveux central (Montplaisir et al, 2000). Elles sont favorisées par les mêmes conditions: insuffisance respiratoire, insuffisance rénale, éthylisme chronique, diabète sucré, anémie ferriprive ou traitement antidépresseur tricyclique ou ISRS. Les deux conditions peuvent apparaître séparément ou en association chez différents membres d'une même famille. Une transmission autosomique dominante a été proposée pour les cas familiaux (Montplaisir et al, 2000).

Il y a plusieurs données probantes qui font croire qu'une baisse de neurotransmission dopaminergique serait impliquée dans leur physiopathologie. En fait, des études biochimiques ont montré un taux élevé de la DA libre dans le liquide céphalorachidien. Cette augmentation de la DA pourrait être due à une hyposensibilité des récepteurs post-synaptiques, suite d'une considérable baisse de leur nombre ou d'une trop faible affinité de la DA (Montplaisir et al, 1986; Montplaisir et al, 2000). Cette hypothèse pourrait expliquer le fait que, l'administration d'agents dopaminergiques (e.g.: la L-dopa) avec un inhibiteur de

la décarboxylase est un des traitements les plus favorables du SIME et des MPJS (Montplaisir et al, 2000). De plus, la pramipexole, un agoniste des récepteurs dopaminergiques (DA), est connu pour ses effets favorables dans leur traitement, tandis que l'administration de pimozide, un antagoniste dopaminergique, aggrave leur symptomatologie (Montplaisir et al, 2000). Enfin il y a, dans la population d'âge moyen et avancé une prévalence plus élevée du SIME et des MPJS chez ceux qui sont traités avec des neuroleptiques (Sachdev, 1995). Il y a des études d'imagerie par tomographie monophotonique qui montrent une réduction de la densité des récepteurs dopaminergiques (DA 2) au niveau du striatum chez des sujets atteints des MPJS (Montplaisir et al, 2000). L'imagerie fonctionnelle en résonance magnétique démontre l'implication du noyau rouge et du tronc cérébral dans la genèse du SIME (Lapierre et al, 1999; Bucher et al, 1997). Même si les études effectuées jusqu'à présent ne permettent pas de préciser les structures nerveuses impliquées dans leur physiopathologie, il est évident qu'il existe un activateur moteur central (un pacemaker) déclenchant les mouvements pathologiques du SIME et des MPJS (Lugaresi et al, 1972; Montplaisir et al, 2000).

1.4.4. SIME / MPJS et AIN

Les raisons qui permettent de rechercher les ressemblances et le recoupement entre SIME / MPJS et l'AIN sont nombreuses. D'abord il existe une communauté de symptômes, tels que l'impatience musculaire, les crampes

musculaires et l'agitation interne (Walters et al, 1991; Sachdev, 1995). Les trois syndromes sont aussi souvent associés à la maladie de Parkinson et autres conditions médicales comme l'éthylisme chronique, le diabète sucré, l'anémie ferriprive, l'insuffisance rénale, les myopathies et les atteintes de nerfs périphériques (Walters et al, 1991; Sachdev, 1995; Marion, 1998;). De plus, les patients atteints de AIN et du SIME rapportent les mêmes plaintes subjectives sur leur sommeil et montrent des signes polysomnographiques comparables (Walters, 1991). Enfin, il est possible de postuler que, pareillement à l'akathisie, les structures extrapyramidales pourraient être impliquées dans la physiopathologie du SIME et des MPJS (Montplaisir et al, 1988; Montplaisir et al, 2000). Ainsi, on peut penser que les effets secondaires à la prise des neuroleptiques ont des répercussions sur la quiétude motrice qui devrait normalement exister au cours du sommeil (Nishimatsu et al, 1997).

Malheureusement, il y a très peu d'études cliniques comparant l'akathisie et le SIME. Walters et al. (1991) ont trouvé les signes d'un recoupement possible entre l'akathisie due au traitement neuroleptique et le SIME idiopathique familial. Les patients des deux groupes rapportaient les mêmes plaintes subjectives d'inconfort et d'impatience interne à l'éveil avec un besoin impératif de bouger. De plus, ils montraient des signes polysomnographiques comparables, soient un allongement du délai d'endormissement, un nombre élevé d'éveils, de micro-éveil et de MPJS. Walters et al. (1991) suggèrent que l'administration des neuroleptiques engendre chez des patients atteints de l'akathisie des conditions

pathophysiologiques similaires (mais non identiques) à celles occasionnées par les défauts génétiques dans le SIME idiopathique familial. Pour cette raison, et en prenant en considération le fait que les neuroleptiques bloquent les récepteurs dopaminergiques, Walters et al. (1991) supposent que les déficits génétiques dans le SIME idiopathique familial engendrent très vraisemblablement des anomalies au niveau soit de la synthèse, soit de la neurotransmission dopaminergique. Cette hypothèse est appuyée par le constat que l'administration des agonistes de la dopamine atténue les symptômes de SIME idiopathique familial (Walters et al, 1988). Par contre, cette étude n'a pas ni utilisé l'échelle d'akathisie de Barnes pour évaluer les signes akathisiques, ni comparé le sommeil de patients avec akathisie au sommeil des patients sans plainte akathisique. De plus, Walters et al. n'ont pas utilisé des mesures objectives du SIME comme le Test d'immobilité suggérée (TIS).

Le développement historique du concept de l'impatience musculaire avec/ou sans impatience interne (caractéristiques pour l'akathisie et le SIME) est résumé dans le tableau suivant proposé par Sachdev (1995).

Tableau 1.4.4. Références historiques du développement du concept de l'akathisie et du SIME (Sachdev, 1995)

Contribution	Référence
Première description officielle	Willis (1685)
“Anxietas tiliarum”	Wittmaack (1861)
Introduction du mot akathisia	Haskovec (1902)
Association avec le parkinsonisme	Bing (1923)
“Tasikinesia”	Sicard (1923)
Description du SIME	Ekbom (1944)
Description de l'akathisie induit par les neuroleptiques	Sidwald et al (1947)
Réactions paradoxales des neuroleptiques	Sarwer-Foner and Ogle (1956)
Akathisie induite par les médicaments	Freyhan (1958)
SIME et ces association avec anémie ferriprive, l'urémie, etc.	Ekbom (1960)
“Impatience musculaire permanente »	Kruse (1960a,b)
Types prévalents de l'akathisie	Ayd (1961)
Association de SIME avec les myoclonies nocturnes	Lugaresi et al (1965)
Nature plurielle de l'akathisie	Van Putten (1975)
Description clinique de l'akathisie	Braude et al (1983)
Introduction du propranolol dans le traitement de l'akathisie	Lipinski et al (1983)
Description clinique les différentes formes de l'akathisie	Barnes and Braude (1985)
Description clinique de l'akathisie tardive (AT)	Burke et al (1987)
Description de l'akathisie dans la maladie de Parkinson	Lang and Johnson (1987)
Traitement du SIME avec L-Dopa	Akpinar (1987)
Échelle d'akathisie	Barnes (1989)
Critères diagnostiques de l'akathisie	Sachdev (1994a)

1.5. Les objectifs et les questions de recherche

Le but de ce travail est d'étudier de plus près la possibilité que l'AIN soit associée à un facteur de risque pour la présence du SIME et des MPJS.

Sur la base des écrits revus ci-haut, trois hypothèses (H) sont proposées :

H1 : Les patients akathisiques auront plus de sensations de type dysesthésique pendant le TIS que les patients non-akathisiques.

H2 : Les patients akathisiques auront plus de mouvements périodiques des jambes pendant le TIS que les patients non-akathisiques.

H3 : Les patients akathisiques auront plus des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil que les patients non-akathisiques.

CHAPITRE 2 : MÉTHODES

2.1. Méthodologie

2.1.1. Participants

Deux groupes de patients atteints de schizophrénie selon les critères de la classification américaine de psychiatrie appelée le DSM-IV (1994) ont participé à cette étude (voir tableau 2.1.1.). Les patients étaient recrutés par l'intermédiaire d'un projet mené conjointement par deux psychiatres, l'un de l'Hôpital Louis-H.-Lafontaine et l'autre du Pavillon St-Luc du CHUM parmi des patients ambulatoires. D'autres étaient hospitalisés à l'Hôpital Louis-H. Lafontaine de Montréal.

Le premier groupe (Sch-A) était constitué de huit patients (4 femmes et 4 hommes). Tous étaient âgés entre 21 et 58 ans (l'âge moyen : 41.4 ans \pm 4.4). Quatre patients étaient traités par des neuroleptiques classiques au long cours (haloperidol, flupenthixol, fluphénazine) ou lithium. Un patient était sous quétiapine. Deux patients étaient sous rispéridone. Un patient était participant dans une autre étude pharmacologique à double insu sur l'olanzapine et l'ariprazole, peu avant le début de la présente étude. L'étude pharmacologique n'étant pas encore terminée, nous ne pouvons pour l'instant préciser le traitement exact de ce participant. Tous les participants de ce groupe présentaient un score élevé à

l'échelle de Barnes (≥ 4) malgré un traitement antiparkinsonien (voir Tableau 2.1.1.).

Le deuxième groupe (Sch-NA) était constitué de sept patients âgés entre 22 et 53 ans (3 femmes et 4 hommes, l'âge moyen : 37.4 ± 3.6) et recevant aussi un traitement neuroleptique classiques au long cours (flupenthixol, haloperidol, perphénazine), sauf un patient sous clozapine. Les participants de ce groupe ne présentaient aucun trait akathisique sur l'échelle de Barnes (< 1), (voir Tableau 2. 1.1.).

Les critères d'exclusion pour les deux groupe Sch-A et Sch-NA étaient la présence d'autres diagnostics sur l'Axe 1 ou l'Axe 3 du DSM-IV (à l'exception de la dyskinesie tardive ou des autres ESEP qui cohabitent souvent avec une akathisie), la présence du syndrome des apnées au cours du sommeil, SAS (critères pathologiques : ≥ 10 apnées / h de sommeil), un traitement aux benzodiazépines au cours des derniers 3 mois, la prise d'antidépresseurs tricycliques, ISRS ou IMAO et le diagnostic d'abus de drogues. Le potentiel suicidaire marqué était un autre critère d'exclusion.

Tous les participants ont d'abord été informés de la nature de l'étude et ont par la suite complété un formulaire de consentement. Tous ont été dédommages

financièrement. Le projet de recherche de cette étude avait reçu l'assentiment du Comité d'éthique du centre de recherche Fernand-Seguin.

Tableau 2.1.1. Participants akathisiques et non-akathisique. Il n'y a pas de différence statistique significative pour l'âge et le sexe des deux groupes.

Sz-A							
#	Hôpital	Intern/Extern	Age	Sexe	Barnes	TIS	Traitement/mg/par jour ou par mois
1	HLHL	Interne	21	F	5	N2	Olanzapine20mg/Aripirazole30mg (double insu)
2	HLHL	Externe	38	H	4	N1	Quetiapine650mg, Loxapine10mg
3	CHUM	Externe	54	F	4	N1	Rispéridon2mg, Halopéridol4mg, Procyclidine7,5mg
4	CHUM	Externe	33	H	4	N1	Lithium1200mg, Loxapine25mg, Procyclidine 5mg
5	CHUM	Externe	47	F	5	N1	Fluphénazine i.m.25mg/mois, Procyclidine 5mg
6	CHUM	Externe	58	F	4	N1	Rispéridon 2mg, Benzotropine 1mg
7	CHUM	Externe	32	H	4	N1	Halopéridol i.m.50mg/mois, Procyclidine 5mg
8	CHUM	Externe	48	H	5	N1	Flupenthixol inj.60mg/mois
Moyennes±erreurs types : âge (41.4±4.4) ; sexe (1.5±0.2)							
Sz-NA							
	Hôpital	Intern/Extern	Age	Sexe	Barnes	TIS	Traitement/mg/par jour ou par mois
1	HLHL	Interne	22	F	0	N2	Clozapine 550mg, Épival 1250mg
2	CHUM	Externe	33	H	0	N1	Flupenthixol 5,5mg
3	CHUM	Externe	40	H	0	N2	Halopéridol 5mg, Kemadrin 5mg
4	CHUM	Externe	43	H	0	N1	Perphénazine 12mg
5	CHUM	Externe	40	H	0	N1	Halopéridol 125mg
6	CHUM	Externe	32	F	0	N2	Halopéridol LA 150mg/mois i.m.
7	CHUM	Externe	52	F	0	N1	Halpéridol 15mg, Loxapine 5mg,
Moyennes±erreurs types : âge (37.4±3.6) ; sexe (1.6±0.2)							

HLHL - Hôpital Louis-H.-Lafontaine; CHUM - Centre hospitalier de l'Université de Montréal; Externe - en suivis ambulatoire; Interne - hospitalisé au moment d'étude; N1- nuit 1; N2- nuit 2; Sz-A - patients schizophrènes akathisiques; Sz-NA - patients schizophrènes non-akathisiques

2.1.2. Procédure et déroulement de l'expérience

Tous les participants ont été étudiés au laboratoire de sommeil du Centre de recherche Fernand-Seguin (voir Tableau 2.1.2.). Le test d'immobilisation suggérée (TIS) et le sommeil ont été enregistrés à la même occasion. À cause de difficultés techniques (Sz-NA #3, voir tableau 2.1.1.) ou de difficulté à maintenir la position pendant la passation du test (Sz-A #1 : trop akathisique; Sz-NA #1 : problème de motivation et Sz-NA #6 : idées délirantes, voir tableau 2.1.1.), le test a été repris avec succès le soir suivant chez quatre participants.

L'équipement du laboratoire a permis l'enregistrement simultanément de deux sujets à la fois, dans deux chambres individuelles sans fenêtres et isolées du bruits. Après le collage des électrodes (EOG, EEG, EMG sous-mentonnier et EMG de surface des muscles tibiaux antérieurs), effectué par une technicienne diplômée en électrodiagnostic médical, les sujets étaient invités à se coucher pour le début des enregistrements et étaient branchés au système polygraphique. À chaque matin, les électrodes étaient enlevées et la surface de la peau était nettoyée.

Tableau 2.1.2. Description abrégée du déroulement des expériences

Heure	Description
19h00	Accueil au Centre de recherche
19h30-20h45	Pose des électrodes (EOG, EMG, EEG) et bio-calibrage des signaux
21h00-22h00	TIS
22h30-23h00	Extinction des lumières de la chambre à coucher et début de l'enregistrement à l'heure préférée du participant
06h00-08h00	Fin de l'enregistrement et réveil à l'heure préférée du participant

2.1.3. Enregistrement polysomnographique

Les enregistrements polysomnographiques étaient effectués avec l'appareil polygraphique *Grass Neurodata model 12 Acquisition System* assisté par le logiciel Eclipse® (Stellate System, Montréal, Canada). Un montage de 4 électrodes EEG était appliqué selon le système international de positionnement des électrodes (Jasper, 1958): C3, C4, O1 et O2. Les sites étaient enregistrés avec une référence commune, soit les lobes auriculaires gauche et droit, dont chacun était lié à une résistance de 10 kilo-ohms pour équilibrer les impédances. Les filtres EEG étaient les suivants : filtre passe-haut = 0.3 Hz, filtre passe-bas = 100 Hz, gain = 20. Le signal était digitalisé à la cadence de 128 Hz et déposé sur disque. Deux électrodes d'électro-oculographie (EOG) étaient positionnées à la périphérie

des paupières (aux canthi externes gauche et droit), pour enregistrer les mouvements oculaires. L'électromyographie mentonnière (EMG) bipolaire de surface était effectuée à l'aide de trois électrodes placées sur la musculature sous-mentonnière. Pour détecter la présence des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil, deux électrodes étaient appliquées sur les muscles tibialis antérieurs de chaque jambe, selon les critères de Coleman (1982). Cette méthode, ainsi que les critères de cotation des MPJS sont expliquée plus loin dans ce chapitre. Pendant la première nuit, le syndrome des apnées au cours du sommeil (SAS) a été évalué par le flot aérien des voies respiratoires à l'aide d'une thermistance bucco-nasale.

2.2. Description des instruments d'évaluation et de cotation

Pour détecter la présence de trois syndromes examinés dans cette étude, nous avons appliqué les instruments d'évaluation clinique suivants : 1) L'échelle d'akathisie de Barnes pour l'akathisie (Barnes, 1989); 2) Le TIS pour le SIME (Brodeur et al, 1988; Montplaisir et al, 1998; Michaud et al, 2000; Montplaisir et al, 2000) et 3) Les critères de cotations polysomnographiques de Coleman pour le MPJS (Coleman et al, 1982; Michaud et al, 2000; Montplaisir et al, 2000). La cotation de stades du sommeil a été effectuée selon la méthode de Rechtschaffen et Kales (Rechtschaffen et al, 1968).

2.2.1. Échelle d'akathisie de Barnes

L'échelle d'akathisie de Barnes est constituée de deux parties

(voir annexe A) :

a) La première partie porte sur l'évaluation clinique de deux composantes de l'akathisie, soit la composante objective (évaluée par l'observation de clinicien) et la composante subjective (évaluée par interrogation du patient). Selon les critères, les patients doivent être observés pendant qu'ils sont assis puis pendant qu'ils sont debout, au cours d'une conversation libre d'au moins deux minutes dans chaque position. On peut également évaluer les symptômes en d'autres situations, par exemple en situation de comportement spontané. Il faut par la suite préciser le niveau de sensation subjective d'inconfort interne en questionnant directement le patient.

Cette première partie est constituée de huit items échelonnés de 0 à 3 en ordre croissant de sévérité. Quatre items permettent à l'évaluateur de préciser le niveau d'akathisie et quatre autres items permettent au patient d'exprimer le degré de conscience de l'akathisie ainsi que la détresse liée aux mouvements.

b) La Deuxième partie porte sur l'évaluation clinique globale de l'akathisie. Six items fondés sur les résultats de la première partie et gradués de 0 à 5 indiquent la gravité de la manifestation de l'akathisie.

2.2.2. Test d'immobilisation suggéré (TIS), (1988)

Le test d'immobilisation suggéré développé par Montplaisir et al. permet la détection du SIME par la quantification de mouvements périodiques des jambes à l'éveil (aspect objectif) ainsi que par la détection d'inconfort subjectif des membres inférieurs rapporté par les sujets (aspect subjectif).

Pendant le test, les participants sont assis au lit, le dossier relevé à un angle de 45°, les jambes allongées et les yeux ouverts. On demande aux sujets de rester le plus immobile possible durant 60 minutes en soirée, une à deux heures avant le coucher, ce qui est le temps favorable à l'aggravation des symptômes du SIME.

a) L'aspect subjectif du TIS :

L'utilisation d'une échelle visuelle analogique (EVA) par les participants permet d'évaluer le niveau d'inconfort subjectif des membres inférieurs (voir Annexe B). Cette échelle consiste en une ligne de 10 cm dont l'extrémité gauche correspond à "aucun inconfort" et l'extrémité droite correspond à "inconfort extrême". Les participants doivent marquer cette ligne de 10 cm par un trait

perpendiculaire correspondant au niveau d'inconfort senti à ce moment même. Cette échelle est complétée toutes les 5 minutes pendant le SIT, soit 12 fois pendant le test.

b) L'aspect objectif du TIS :

Pour la détection et la quantification de mouvements périodiques des jambes durant le test, on effectue des enregistrements polysomnographiques incluant l'électroencéphalographie centrale (EEG), l'électrooculographie (EOG), l'électromyographie (EMG) sous-mentonnier et l'EMG de surface des muscles tibiaux antérieurs pour chaque jambe. Pour que les mouvements soient considérés comme pathologiques, il faut qu'ils correspondent aux critères suivants : a) durée d'un mouvement de 0.5 à 10 s et b) intervalle entre deux mouvements de 4 s à 90 s. Un index TIS de 40 mouvements ou plus à l'heure (≥ 40) est considéré comme pathologique.

2.2.3. Méthode de Coleman

La méthode de Coleman (1982) inclut les critères quantitatifs standards pour la détection des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS). Les seuls mouvements considérés sont les suivants : a) s'ils font partie d'une série de quatre ou plus mouvements consécutifs; b) avec une durée de 0.5 à

5 s par mouvement et c) avec un intervalle de 4 à 90 s entre les mouvements. Un index MPJS de plus de 5 mouvements à l'heure (>5) est considéré comme pathologiques.

2.2.4. Méthode de cotation des stades du sommeil de Rechtschaffen et Kales

Dans la présente étude, les stades du sommeil sont déterminés par la méthode conventionnelle de cotation de Rechtschaffen et Kales (1968) sur les électrodes C4-A1 (ou C3-A2), par tranches de 20 secondes (une époque) en utilisant le système assisté par ordinateur (Eclipse®, Stellate System, Montréal). Les variables du sommeil suivantes ont été calculées : *le délai d'endormissement*, définit par la durée de l'intervalle entre l'extinction des lumières et le début d'une période de 10 minutes consécutives de stade 1 ou d'une époque (i.e. 20 sec) d'un autre stade; les latences des différents stades de sommeil, soit l'intervalle entre l'endormissement et la première époque de leur apparition; *la durée des stades de sommeil* (en minute); la durée totale du sommeil (DTS), soit la somme des durées des différents stades de sommeil après l'endormissement; *le nombre et la durée des éveils* après l'endormissement; *l'efficacité du sommeil*, soit le DTS divisé par le temps d'enregistrement (i.e., de l'endormissement au dernier éveil du matin), fois 100.

2.3. Méthodes d'analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées par un plan de recherche à groupes indépendants avec comparaison des variables obtenues sur les trois séries de mesures décrites plus haut :

Le test d'immobilisation suggérée : Variables dépendantes : a) mesure (en cm) sur l'EVA et b) nombre de mouvements de jambes (voir 2.2.2.). Le nombre de mouvements de jambes a été calculé pour la durée totale et par tiers du TIS. Le test t de Student vérifie les différences entre les groupes pour ces deux variables moyennées sur l'ensemble du test. Nous avons aussi fait des ANOVA sur un plan factoriel 2 (groupes) x 12 (périodes de 5 min) avec mesures répétées sur la deuxième variable. L'ANOVA 2 (groupes) x 3 (tiers du test pour les mouvement de jambes) avec mesures répétées sur la deuxième variables a aussi été effectuée.

Quantification des MPJS : Variable dépendante : nombre de mouvements par heure de sommeil (i.e., l'index MPJS). L'index MPJS a été calculé pour la nuit entière et par tiers de nuit. Les tests t de *Student* vérifient les différences entre les deux groupes. Une ANOVA sur plan factoriel 2 (groupes) x 3 (tiers de nuit), avec mesures répétées sur la variable « tiers de nuit » a été effectuée par la suite.

Variables du sommeil : le délai d'endormissement, les latences des différents stades de sommeil, la durée des stades de sommeil, le DTS, le nombre et la durée

des éveils et l'efficacité du sommeil. Les données recueillies pour les deux groupes ont été comparées par des tests t de *Student* pour chacune des variables dépendantes.

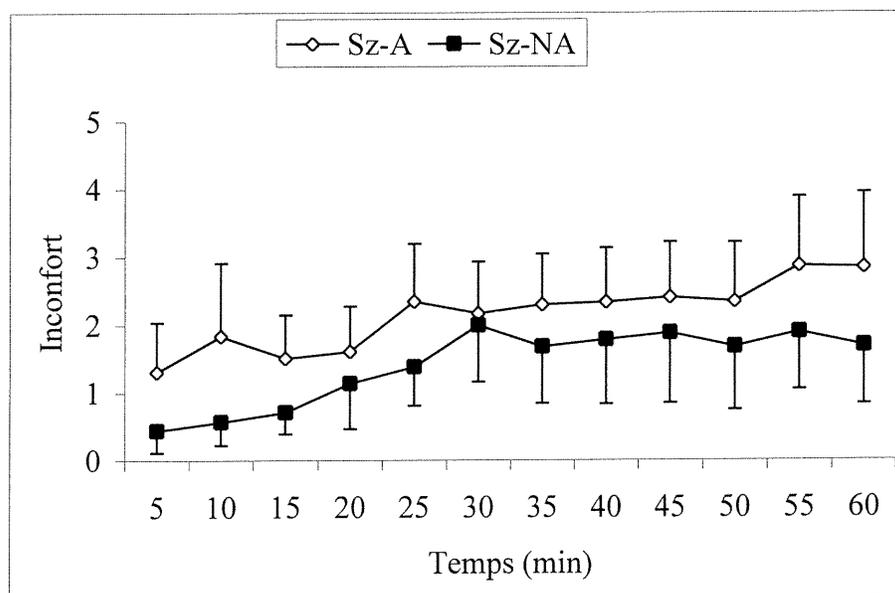
Pour toute les variables, la moyenne et l'erreur-type de chaque groupe ainsi que la valeur de F ou de t et le seuil de signification (p) sont décrits.

CHAPITRE 3 : RÉSULTATS

3.1. Test d'immobilisation suggérée (TIS) : aspect subjectif

Nous avons observé que les deux groupes de patients montrent un inconfort grandissant au cours du test, toujours à des niveaux plus élevés pour le groupe Sz-A (voir Figure 3.1.).

Figure 3.1. Sensation subjective d'inconfort pendant le TIS
(moyennes \pm erreurs-types)



Sz-A : schizophrènes akathisiques; Sz-NA : schizophrènes non-akathisiques;
Temps : le temps du TIS (60 min) divisé en 12 périodes de 5 min; Inconfort : sensation subjective durant le TIS évaluée par une échelle subjective

L'ANOVA 2 (groupes) x 12 (périodes de cinq minutes) sur mesures répétée montre un effet significatif sur la variable « période » ($F(11, 143) = 3.50$, $p = .0002$). Par contre, on ne trouve pas d'effet principal pour la variable « groupe » ($F(1, 13) = 0.53$, $p = .48$), ni d'interaction ($F(11, 143) = 0.332$, $p = .98$). L'H1 n'est donc pas confirmée.

L'analyse post-hoc « Least Square Difference » (LSD) montre que les périodes 1 à 4 sont différentes des périodes 5 à 12 ($p < .05$).

Le tableau 3.1. présente les données statistiques descriptives des deux groupes, soit le niveau d'inconfort subjectif mesurée par période avec l'EVA du TIS (voir 2.2. Description des instruments d'évaluation et de cotation).

Tableau 3.1. Statistiques descriptives (moyennes \pm erreurs-type) des deux groupes de participants sur l'inconfort subjectif lors du TIS.

Variables	Sz-A	Sz-NA
PER1	1.3 \pm 0.7	0.4 \pm 0.3
PER2	1.8 \pm 1.1	0.6 \pm 0.3
PER3	1.5 \pm 0.6	0.7 \pm 0.3
PER4	1.6 \pm 0.7	1.1 \pm 0.7
PER5	2.4 \pm 0.8	1.4 \pm 0.6
PER6	2.2 \pm 0.8	2.0 \pm 0.8
PER7	2.3 \pm 0.7	1.7 \pm 0.8
PER8	2.3 \pm 0.8	1.8 \pm 1.0
PER9	2.4 \pm 0.8	1.9 \pm 1.0
PER10	2.4 \pm 0.9	1.7 \pm 0.9
PER11	2.9 \pm 1.0	1.9 \pm 0.8
PER12	2.9 \pm 1.1	1.7 \pm 0.9

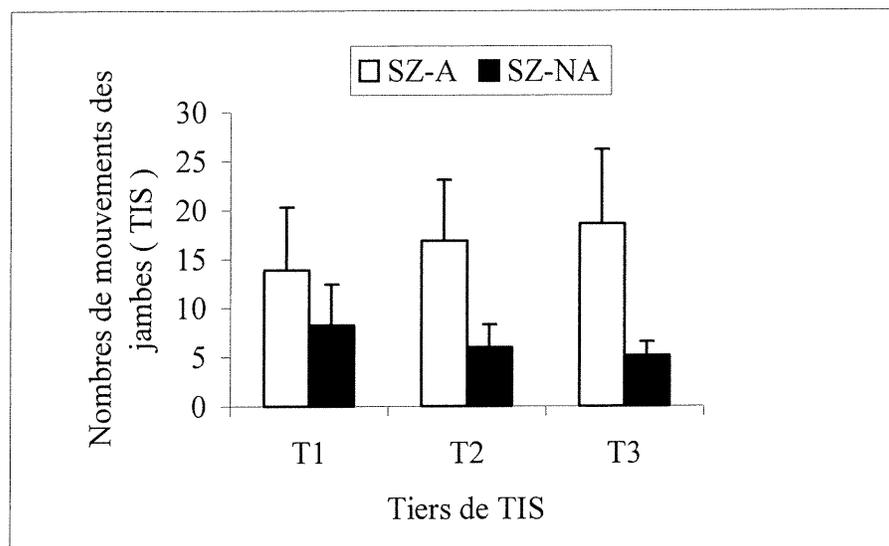
Sz-A : schizophrènes akathisiques; Sz-NA : schizophrènes non-akathisiques;

PER : période de 5 min.

3.2. Test d'immobilisation suggérée (TIS) : aspect objectif

La figure 3.2. montre que le nombre de mouvements des jambes augmente chez le groupe Sz-A à mesure que le TIS se prolonge et que l'effet contraire se produit chez le groupe Sz-NA.

Figure 3.2. Nombres de mouvements des jambes par tiers du TIS
(moyennes \pm erreurs-types)



Sz-A : schizophrènes akathisiques; Sz-NA :
schizophrènes non-akathisiques; T : tiers du TIS

Les résultats d'ANOVA 2 (groupes) x 3 (tiers de test) pour le nombre des mouvements de jambes avec mesures répétées ne montrent pas d'effet principal pour la variable « groupe » ($F(1, 13) = 1.84, p = .20$), ni pour la variable « tiers de TIS » ($F(2, 26) = 0.07, p = .93$), ni d'interaction ($F(2, 26) = 1.72, p = .20$).

L'ANOVA 2 (groupes) x 3 (tiers de test) pour l'index TIS avec mesures répétée ne montre pas d'effets principaux pour la variable « groupe » ($F(1, 13) = 1.66, p = .22$), ni pour la variable « tiers de TIS » ($F(2, 26) = 1.78, p = .19$), ni d'interaction ($F(2, 26) = 0.03, p = .96$). L'H2 n'est donc pas confirmée.

Le tableau 3.2. présente les données statistiques descriptives des deux groupes, soit les mouvements (nombre et index) détectés à l'EMG pour l'ensemble du test et par tiers. Il n'y avait pas de différence pour le nombre total des mouvements de jambes, ni pour l'index TIS.

Tableau 3.2. Statistiques descriptives (moyennes \pm erreurs-types) des deux groupes de participants sur nombre et index MPJS durant le TIS.

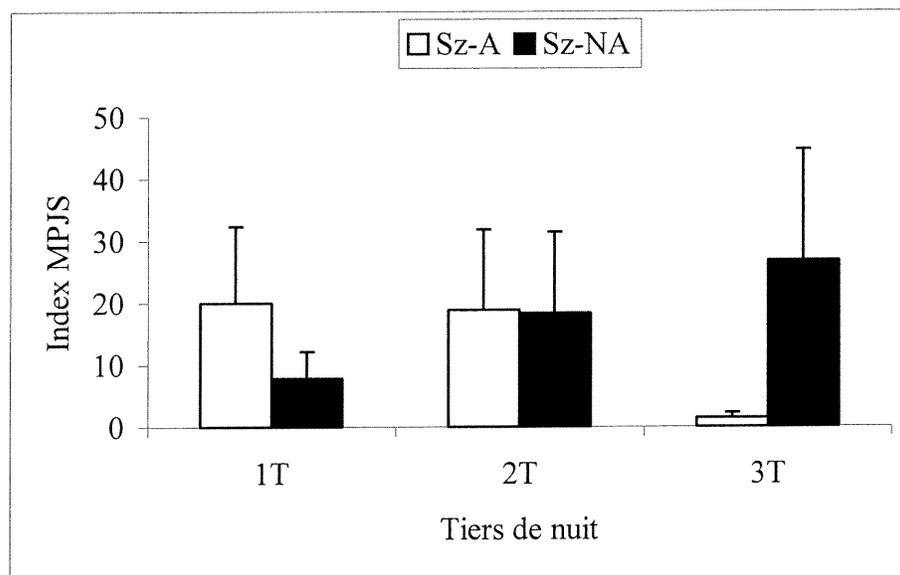
Variables	Sz-A	Sz-NA
STTN1T	13.9 \pm 6.4	8.3 \pm 4.1
STTN2T	16.9 \pm 6.2	6.0 \pm 2.3
STTN3T	18.6 \pm 7.6	5.1 \pm 1.4
STTNTO	49.4 \pm 19.4	19.4 \pm 7.7
STTX1T	41.0 \pm 19.1	26.2 \pm 13.6
STTX2T	49.7 \pm 18.4	18.7 \pm 7.5
STTX3T	54.9 \pm 22.5	15.8 \pm 4.7
STTXTO	48.5 \pm 19.1	20.2 \pm 8.4

STTN : Nombre des mouvements pendant le TIS; STTX : Index TIS (mouvements des jambes par heure); T1, T2, T3 : tiers de nuit; TO : total; Sz-A : schizophrènes akathisiques; Sz-NA : schizophrènes non-akathisiques

3.3. Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS)

La figure 3.3.1 montre que le nombre de mouvements des jambes diminue chez le groupe Sz-A à mesure que la nuit se prolonge et que l'effet contraire se produit chez le groupe Sz-NA.

Figure 3.3.1. Distribution des MPJS par tiers de nuit
(moyennes \pm erreurs-types)



Index MPJS : nombre des MPJS par heure;

Sz-A : schizophrènes akathisiques; Sz-NA : schizophrènes non-akathisiques

Les résultats d'ANOVA 2 (groupes) x 3 (tiers de nuit) pour l'index MPJS avec mesures répétée ne montrent pas d'effets principaux pour la variable « groupe » ($F(1, 13) = 0.09, p = .76$), ni pour la variable « tiers de nuit » ($F(2, 26) = 0.24, p = .78$), mais montrent une interaction significative ($F(2, 26) = 3.24, p = .05$). L'H3 n'est donc pas confirmée.

Le tableau 3.3. montre que les Sz-A ont un index total de mouvements en sommeil (MJSXTO) égal aux Sz-NA. Cependant, la distribution des MPJS augmente pendant les tiers de nuit d'une façon différente pour les deux groupes: les Sz-A montrent une incidence plus élevée pendant le premier tiers et moins élevée pendant le troisième tiers de la nuit en comparaison avec les Sz-NA (voir Figure 3.3.1.). De plus, on voit que la distribution des MPJS pour le groupe Sz-A est beaucoup plus élevée dans les stades 3 et 4 en comparaison avec le groupe Sz-NA (variables MJSXS3 et MJSXS4), tandis que pour ce dernier, on n'observe une incidence élevée des MPJS que dans les stades 1 et 2 (MJSXS1 et MJSXS2) et en SP (MJSXSR).

Tableau 3.3. Statistiques descriptives (moyennes \pm erreurs-types) des deux groupes de participants sur l'index MPJS (moyennes \pm erreurs-types).

Variabes	Sz-A	Sz-NA
MJSX1T	20.0 \pm 12.4	7.8 \pm 4.3
MJSX2T	18.8 \pm 13.0	18.4 \pm 13.1
MJSX3T	1.4 \pm 0.8	26.9 \pm 17.9
MJSX1D	19.1 \pm 11.9	9.5 \pm 5.6
MJSX2D	8.0 \pm 5.0	25.6 \pm 17.7
MJSXTO	13.2 \pm 8.0	18.6 \pm 12.6
MJSXS1	10.4 \pm 8.0	24.9 \pm 10.3
MJSXS2	14.5 \pm 9.5	19.1 \pm 16.0
MJSXS3	14.8 \pm 9.6	0.8 \pm 0.5
MJSXS4	14.5 \pm 9.7	0.5 \pm 0.5
MJSXSR	3.8 \pm 1.8	11.9 \pm 9.3

MJSX : index MPJS (Les index de MPJS sont calculés en fonction du temps absolu); S : stade de sommeil; T1, T2, T3 : tiers de nuit; D : demi de nuit; TO : total; Sz-A : schizophrènes akathisiques; Sz-NA : schizophrènes non-akathisiques

Si on regarde l'analyse descriptive des deux groupes, il demeure que le même nombre de patients présente des index MPJS pathologiques plus grand que 10: 2 Sz-A (index = 65 et 23) et 2 Sz-NA (index = 93 et 17). Si on ramène le critère de pathologie à un index 5, 3 patients Sz-A (index = 65, 23 et 8) et 4

patients Sz-NA (index = 93, 17, 9, et 6) montrent un index MPJS pathologique (voir Tableau 4.3.).

Tableau 4.3. Données brutes des index MPJS des participants akathisiques et non-akathisique.

Sz-A			
#	Âge	Sexe	MJSXTO
1	21	F	8
2	38	H	1
3	54	F	65
4	33	H	3
5	47	F	0
6	58	F	1
7	32	H	0
8	48	H	28
Sz-NA			
#	Âge	Sexe	MJSXTO
1	22	F	17
2	33	H	0
3	40	H	9
4	43	H	93
5	40	H	4
6	32	F	6
7	52	F	0

: numéro de patient ; MJSXTO : index MPJS; TO : total; SZ-A - patients schizophrènes akathisiques; Sz-NA - patients schizophrènes non-akathisiques

3.4. Variables du sommeil

Le Tableau 3.4.1 montre qu'aucune différence significative n'existe entre les deux groupes. On peut quand même noter que le délai d'apparition du stade trois (LAT_ST 3) est plus élevée chez les Sz-A.

Tableau 3.4.1.. Statistiques descriptives (moyennes \pm erreurs-types) des variables du sommeil et comparaisons statistiques par tiers de nuit.

Variables	Sz-A	Sz-NA	Test <i>t</i>	
			t	p
LAT_SOM	44.0 \pm 6.0	40.9 \pm 13.1	0.23	.82
LAT_ST1	30.7 \pm 5.0	30.5 \pm 8.9	0.02	.98
LAT_ST2	46.7 \pm 6.1	42.4 \pm 12.6	0.32	.75
LAT_ST3	50.1 \pm 18.6	19.1 \pm 6.9	1.47	.16
LAT_ST4	56.9 \pm 19.4	35.6 \pm 17.1	0.81	.43
LAT_REM	137.8 \pm 18.2	157.0 \pm 28.7	-0.58	.57
DUR_SOM	382.1 \pm 36.0	395.9 \pm 34.3	-0.28	.79
DUR_EVL	73.0 \pm 14.2	65.4 \pm 23.7	0.28	.78
DUR_ENR	514.7 \pm 36.8	505.0 \pm 14.9	0.23	.82
EFF_SOM	83.8 \pm 3.1	85.0 \pm 5.5	-0.19	.85

ST: stade de sommeil; LAT : latence; DUR : durée; EFF : efficacité; SOM : sommeil; ENR : enregistrement; EVL : éveil; Sz-A : schizophrènes akathisiques; Sz-NA : schizophrènes non-akathisiques

Par contre, si on regarde la distribution des minutes des stades 3, 4 et REM par tiers, celles-ci sont très différentes entre les deux groupes de participants et la significativité statistique est presque atteinte pour le nombre de minutes en SP dans le deuxième tiers (SR_MN2T) de nuit (voir Tableau 3.4.2.).

Tableau 3.4.2. Statistiques descriptives (moyennes \pm erreurs-types) des variables du sommeil et comparaisons statistiques par tiers de nuit (suite).

Variables	Sz-A	Sz-NA	Test <i>t</i>	
			t	p
S1_MN1T	23.8 \pm 5.4	19.4 \pm 3.0	0.68	.51
S1_MN2T	21.0 \pm 5.1	21.5 \pm 4.5	-0.08	.94
S1_MN3T	26.0 \pm 5.7	19.4 \pm 5.8	0.80	.44
S1_MNTO	70.8 \pm 14.1	60.3 \pm 8.7	0.61	.55
S2_MN1T	70.5 \pm 8.9	63.8 \pm 8.7	0.53	.60
S2_MN2T	70.7 \pm 13.5	70.8 \pm 12.8	-0.01	.99
S2_MN3T	64.8 \pm 10.6	91.2 \pm 10.2	-1.78	.10
S2_MNTO	205.9 \pm 30.2	225.8 \pm 29.2	-0.47	.65
S3_MN1T	17.8 \pm 4.5	28.3 \pm 6.2	-1.40	.18
S3_MN2T	14.0 \pm 3.5	11.8 \pm 5.1	0.37	.72
S3_MN3T	8.1 \pm 3.5	3.0 \pm 1.6	1.23	.24
S3_MNTO	39.9 \pm 7.9	43.2 \pm 10.0	-0.26	.80
S4_MN1T	6.0 \pm 1.8	13.3 \pm 5.8	-1.29	.22
S4_MN2T	6.0 \pm 3.0	3.6 \pm 2.5	0.60	.56
S4_MN3T	2.4 \pm 1.1	0.4 \pm 0.3	1.67	.12
S4_MNTO	14.5 \pm 4.0	17.3 \pm 6.9	-0.37	.72
SR_MN1T	7.9 \pm 2.6	3.7 \pm 1.7	1.33	.21
SR_MN2T	12.9 \pm 3.2	24.6 \pm 5.4	-1.92	.08
SR_MN3T	30.3 \pm 4.6	21.0 \pm 4.1	1.49	.16
SR_MNTO	51.1 \pm 7.2	49.2 \pm 9.0	0.16	.87
SO_MN1T	125.9 \pm 13.0	128.5 \pm 12.6	-0.14	.89
SO_MN2T	124.7 \pm 13.7	132.3 \pm 12.6	-0.40	.69
SO_MN3T	131.5 \pm 13.3	135.1 \pm 10.1	-0.21	.84
SO_MNTO	382.1 \pm 36.0	395.9 \pm 34.3	-0.28	.79
EV_MN1T	25.8 \pm 7.3	25.5 \pm 9.9	0.03	.98
EV_MN2T	27.1 \pm 9.4	21.8 \pm 8.9	0.41	.69
EV_MN3T	20.0 \pm 5.4	18.1 \pm 6.1	0.24	.81
EV_MNTO	73.0 \pm 14.2	65.4 \pm 23.7	0.28	.78

S : stade de sommeil; MN : minutes; T : tiers de nuit; TO : total; EV : éveil; SO : sommeil; Sz-A : schizophrènes akathisiques; Sz-NA : schizophrènes non-akathisiques

CHAPITRE 4 : DISCUSSION ET CONCLUSION

4.1. Test d'immobilisation suggérée (TIS) : aspect subjectif

Les résultats des analyses statistiques montrent que la sensation d'inconfort pendant le TIS accroît avec le temps dans les deux groupes de patients. Ceci a été démontré dans des cas de SIME idiopathiques ainsi que chez des patients atteints de schizophrénie (Montplaisir, 2000; Michaud et al., sous presse). Le TIS se comporte donc normalement dans une population pathologique psychiatrique. De plus, le fait que les périodes 1 à 4 soient différentes des périodes 5 à 12 suggère que le test doit donc durer assez longtemps pour détecter la présence de la composante pathologique.

Notre étude a porté sur un échantillon de patients psychiatriques dont le traitement antipsychotique est souvent associé à des effets secondaires variés, tels qu'une diminution des capacités cognitives, une indifférence psychomotrice, la dépression, la psychose d'hypersensibilité, des réactivations anxieuses et agressives, des troubles endocrino-métaboliques, des effets neurovégétatifs et extrapyramidaux, etc. (Olié et al, 1997; Owens, 1999). Chacun de ces effets indésirables pourrait être le facteur déclenchant et/ou aggravant d'une pathologie adjacente telle que le SIME et les MPJS. Par ailleurs, le fait que les patients akathisiques montrent un inconfort plus grand que les non-akathisiques cache sans doute des associations supplémentaires qui restent à identifier. Cette observation pourrait suggérer, l'existence d'une hypersensibilité de type paresthésique indépendante de la présence du SIME et que le TIS ne serait pas en mesure de

détecter. À l'encontre de cette possibilité, est le fait que les participants sains montrent également cet effet (Michaud et al., sous presse). De plus, il ne faut pas oublier que nos échantillons ont montré une très grande variabilité d'un sujet à l'autre, ce qui a pu aussi empêcher l'identification de différence statistique entre les deux groupes. Nous sommes donc à compléter les groupes afin d'homogénéiser l'âge, le sexe et le traitement des participants.

4.2. Test d'immobilisation suggérée (TIS) : aspect objectif

La quantité de mouvements de jambes pendant le TIS a montré une évolution différente selon le groupe, bien que les différences statistiques ne soient pas significatives : les Sz-A montrent une augmentation alors que les Sz-NA montrent une diminution des mouvements périodiques au cours du test. Ce résultat ne correspond pas à l'évaluation linéaire et parallèle observée sur l'échelle subjective. Nous suggérons que ce n'est donc pas le même facteur qui est responsable de l'organisation des mouvements tels qu'observés dans les deux groupes. Par exemple, on pourrait penser que chez les Sz-A il s'agissait d'un effet réel de l'immobilité alors que chez les Sz-NA il y avait d'abord une agitation motrice se calmant par la suite.

Ici, on a une mesure objective (EMG) d'une manifestation neurologique (SIME), dont les mécanismes pathophysiologique sont possiblement en association étroite avec ceux de l'akathisie (voir introduction). Les résultats du

EMG au TIS n'appuient donc pas une association directe entre le SIME et l'AIN. Par contre, l'hypothèse que des structures nerveuses communes (e. g ., striatum) puissent être impliquées dans ces deux syndromes ne doit pas être écartée d'emblée avant que des cohortes plus nombreuses soient étudiées.

4.3. MPJS

Les résultats de l'EMG des MPJS montrent une évolution inverse à ce qu'on retrouve à l'EMG du TIS : les Sz-A montrent une diminution alors que les Sz-NA montrent une augmentation des MPJS au cours de la nuit. On remarque que l'évolution des MPJS durant la nuit chez les Sz-A correspond à ce que l'on trouve dans la littérature chez les patients MPJS idiopathiques (Montplaisir et al, 2000). De plus, ceci appuie Nishimatsu et al (1997) qui ont suggéré que la présence des MPJS chez les patients avec AIN serait l'expression nocturne des troubles akathisiques diurnes. Dans ce cas, l'apparition des MPJS pourrait être la continuation des manifestations pathologiques motrices diurnes. Il faut tout de même noter que l'index MPJS est aussi élevé en stades 3 et 4 qu'en stades 1 et 2, ce qui n'est habituellement pas le cas dans les MPJS idiopathiques (Montplaisir et al, 2000). La signification de cette observation reste à être élucidée.

Par contre, les résultats présentés par les patients non-akathisiques vont à l'encontre d'une association simple : les MPJS sont très peu nombreux au début de la nuit et montrent une incidence particulièrement élevée pendant son dernier

tiers, un résultat que l'on ne trouve pas dans la littérature (Montplaisir et al, 2000). À cela, on peut ajouter le fait que, dans ce groupe, l'index MPJS est non seulement élevé en SLL mais également en SP (voir Tableau 3.3.). Ceci rappelle les observations faites dans le cas de la narcolepsie, une maladie neurologique associée à une diminution de la neurotransmission DA (Boivin et al, 1989; Boivin et al, 1990).

Une explication possible de cette différence entre les Sz-A et les Sz-NA pourrait être l'hétérogénéité thérapeutique des deux groupes (voir Thaker et al, 1990). Au moment des enregistrements, cinq des patients Sz-A se trouvaient sous un traitement antiparkinsonien (4 patients recevaient de procyclidine et 1 recevait de benzotropine). Par contre, seulement 2 des patients Sz-NA avaient un traitement supplémentaire (le 1er patient était sous l'épival et le 2ème sous procyclidine), (voir Tableau 2.1.1.).

L'ensemble de ces observations suggère que les deux groupes de patients, akathisiques et non-akathisiques, présentent des manifestations motrices nocturnes mais que celles-ci ne correspondent pas aux caractéristiques typiques du SIME et des MPJS idiopathiques. De plus, ces manifestations ne sont pas modulées de la même façon. Une meilleure compréhension de l'interface neuroleptiques/ antiparkinsoniens/ système extrapyramidal/ SIME-MPJS est nécessaire.

4.4. Sommeil et schizophrénie

La comparaison de deux groupes de participants illustre des troubles de sommeil déjà rapportés dans la schizophrénie (Benca et al, 1992; Herrmann et al, 1996; Boivin, 2000).

Les patients atteints de schizophrénie présentent un sommeil caractéristique, notamment par un délai d'endormissement prolongé, une diminution de l'efficacité du sommeil, une diminution du SLP et des ondes delta surtout en début de nuit, une diminution du délai d'apparition du SP ainsi qu'un dérèglement de la cyclicité SL-SP (Thaker et al, 1989; Thaker et al, 1990; Taylor et al, 1991; Benca et al, 1992; Tandor et al, 1992; Poulin et al, 2001). En fait, les deux groupes de patients de la présente étude montrent un sommeil à peu près semblable, si ce n'est que du délai d'apparition du SLP qui est franchement plus long chez les Sz-A que chez les Sz-NA. On note que les délais d'apparition du SLP des deux groupes se situent de part et d'autre des valeurs retrouvées habituellement chez des participants sains. Il est difficile d'interpréter ceci pour l'instant. Les recouvrements entre l'organisation du sommeil dans la schizophrénie et les éléments neuropsychopharmacologiques que l'on croit impliqués dans la physiopathologie de cette maladie sont encore insuffisamment connus (Gaillard et al, 1992; Nofzinger et al, 1993; Herrmann et al, 1996). Peut-être encore une fois la pharmacothérapie hétérogène des deux groupes en serait la cause.

4.5. Limitations de la présente étude

Notre étude comporte des limites méthodologiques. L'échantillon est de faible taille, bien que des efforts considérables aient été faits au niveau du recrutement. Le fait qu'il n'y ait pas de différence significative entre nos deux groupes pourrait être due à une erreur statistique de type II liée aux faibles effectifs actuels de nos deux échantillons. L'examen attentif de la distribution des variables (e. g.: nombre des mouvements des jambes par tiers du TIS, nombre et index MPJS) montre une grande hétérogénéité qui a pour conséquence que les effets ont tendance à être expliqués par 1 ou 2 sujets marginaux dans chaque groupe. On a également utilisé des tests non-paramétriques du fait de la taille de l'échantillon. Les résultats de ces analyses sont similaires à ceux que nous avons présentés plus haut.

4.6. Conclusion

Selon les résultats obtenus, il semble qu'il n'y aurait pas de différence notable entre les deux groupes de patients (Sz-A et Sz-NA). Les analyses statistiques des résultats ne confirment donc pas l'hypothèse d'une relation entre l'AIN et les SIME / MPJS.

Enfin, il semble qu'il y ait une double dissociation dans la distribution par tiers des mouvements périodiques à l'EMG en éveil vs en sommeil selon que

l'AIN est présente ou non. Cette observation suggère que la physiopathologie des MPJS est différente dans les deux sous-groupes de patients. Cette différence est peut-être due à l'implication concomitante d'autres systèmes de la neurotransmission centrale sous-corticale (i.e., cholinergique, GABAergique, noradrénergique et sérotoninergique) dans la genèse des signes extrapyramidaux par un effet inhibiteur direct ou indirect dû aux différents neuroleptiques utilisés.

Cette étude mériterait d'être poursuivie avec un plus large échantillon de patients répartis en groupes homogènes. En ce sens, elle demeure une étude exploratoire.

RÉFÉRENCES

Ancoli-Israel S, Martin J, Jones DW, Caligiuri M, Patterson T, Harris MJ et al. Sleep-disordered breathing and periodic limb movements in sleep in older patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 45: 1426-1432.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition (DSM-IV), Washington DC, American Psychiatric Association 1994; 886 pages.

Barnes T.R. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 672-676.

Barnes T.R., Braude W.M. Akathisia variants and tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 42, 1985: 874-878.

Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 651-668.

Boivin DB. Le sommeil et la maladie mentale: question de vous tenir éveillé. *Le clinicien* 2000 ;vol. 15: 75-84.

Boivin DB, Montplaisir J, Lorrain D. Effects of bromocriptine on sleep organization and daytime vigilance in narcolepsy. *Sleep Res* 1990; 19: 55

Boivin DB, Montplaisir J, Poirier G. The effects of L-dopa on periodic leg movements and sleep organization in narcolepsy. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 339-345

Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: A double-blind, controlled study. *Neurology* 1988; 38:1845-1848.

Bucher SS, Seelos KC, Oertel WH et al. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41: 639-645.

Carpenter J. *Human neuroanatomy* 1985, New York: Williams and Wilkins

Casey DE. Extrapiramidal syndrome : Epidemiology, Pathophysiology and the Diagnostic Dilemma. *CNS Drugs* 1996; Suppl. 1: 1-12

Casey DE, Denney D. Pharmacological characterization of tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 1977; 54: 1-8

Coleman RM. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C, editor. *Sleeping And Waking Disorders: Indications And Techniques*. Menlo-Park, CA Addison-Wesley, 1982: 265-295.

Gaillard JM. Les troubles du sommeil en psychiatrie. Données cliniques et polygraphiques. *Encéphale* 1992; 18: 341-346.

Garnier M, Delamare V, Delamare J, Delamare T. Dictionnaire des Termes de médecine, 24^e édition, 1995: 4

Haines DE. Neuroanatomy : an atlas of structures, sections and systems 1995, 4th Ed., Baltimore : Williams and Wilkins.

Herrmann WM, Winterer G. Électroencephalographie et psychiatrie. Une revue de la littérature. *Nervenarzt* 1996; 67: 348-359.

Hiatt JF, Floyd TC, Katz PH, Feinberg I. Further evidence of abnormal non-rapid-eye-movement sleep in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 797-802.

Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 1958, 10:371-375.

Jeste DV, Wisniewski AA, Wyatt RJ. Neuroleptic-Associated Tardive Syndromes. *Psychiatric Clinics of North America* 1986, vol. 9; Schizophrenia: 183-190.

Kandel E, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science 1991, 3th Ed., New York: Plenum

Kapur S, Zipursky R, Jones BA, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157: 514-520.

Krebs M-O. Aspects cliniques des dyskinésies tardives liées aux neuroleptiques. *Neuro-psy* 1997; 12-4: 556-561

Lapierre O, Montplaisir J, « Trouble du sommeil et de la vigilance », dans Lalonde P, Aubut J, Grunberg F et coll., *Psychiatrie clinique* 1999, Gaëtan Morin: 540-576

Lavigne GJ, Montplaisir J. Restless legs syndrome and sleep bruxism : Prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994; 17/8: 739-743.

Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M et al. Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972; 32: 701-705.

Marion MH. « Troubles du sommeil dans la maladie de Parkinson », dans Rascol A et coll. *La maladie de Parkinson* 1998; Acanthe, Masson; 5: 111-113.

Michaud M, Poirier G, Lavigne G, Montplaisir J. Restless legs syndrome : scoring criteria for leg movements recorded during the suggested immobilization test.

Sleep medicine 2000; 1: 1-5

Michaud M, Lavigne G, Desautels A, Poirier G, Montplaisir J. Effects of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. Movement disorders (sous presse).

Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bédard MA. Restless legs syndrome and periodic movements in sleep : physiopathology and treatment with L-dopa. Clin Neuropharmacol 1986; 9-5: 456-463.

Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A et al. Immobilisation tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of the restless legs syndrome. Mov Disord 1998; 13: 324-329

Montplaisir J, Nicolas A, Godbout R, Walters A. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. Principles and Practice of Sleep Medicine, 3rd Edition, M. Kryger, T. Roth & N.C. Dement (Eds.) 2000; 65 : 742-752.

Nofzinger EA, van Kammen DP, Gilbertson MW, Gurklis JA, Peters JL. Electroencephalographic sleep in clinically stable schizophrenic patients: Two-weeks versus six-weeks neuroleptic-free. Biol Psychiatry 1993; 33: 829-835.

Nishimatsu O, Horiguchi J, Inami Y, Sukegawa T, Sasaki A. Periodic limb movement disorder in neuroleptic-induced akathisia. *Kobe J Med Sci* 1997; 43-5: 165-177.

Olié JP, Spadone C, Sarfati Y. Thérapeutique biologiques : État actuel des traitements neuroleptiques et voies de recherches, dans Scotto JC, Bougerol T. *Les schizophrénies. Aspects actuels. Flammarion Médecine- Sciences* 1997; 14: 197-217

Owens DGC. *A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs*, Cambridge University Press 1999.

Poulin, J, Daoust, A-M, Forest, G., Stip, E., & Godbout, G. Sleep architecture, phasic activities and their clinical correlates in drug-naive schizophrenic patients. *Soumis* (2000): *Sleep*.

Poyukovsky M, Nave R, Epstein R, Tzischinsky O, Schneidman M, Barnes TR, Weizman A, Lavie P. Actigraphic monitoring (actigraphy) of circadian locomotor activity in schizophrenic patients with acute neuroleptic-induced akathisia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10 (3): 171-6

Raymond DA, Maurice V. *Principles of neurology*. 5th ed. 1993

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

Sachdev P. The development of the concept of akathisia : a historical overview. Schizophrenia research 1995; 16: 33-45

Sigwald J, Boutier D, Raymondeau CI, Piot CI. Quatre cas de dyskinésie facio-bucco-lingo-masticatrice à évolution prolongée secondaire à un traitement par les neuroleptiques. Rev Neurol 1959, 100 : 751-755.

Stip E, Spitz F. Qu'est-ce qu'il y a de typique chez les neuroleptiques atypiques?. Le clinicien, 1997; 95-107.

Stip E. Novel antipsychotics: issues and controversies. Typicality of atypical antipsychotics. Journal of Psychiatry & Neuroscience, 2000; Vol. 25, no 2.

Tandon R, Shipley JE, Taylor S & al. Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia: relationship to positive/negative symptoms and prior neuroleptic treatment. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 185-194.

Taussig D., Ranoux D. Dyskinésies tardives et neuromédiateurs. *Neuro-psy* 1997; Vol. 12, no 4

Taylor SF, Tandon R, Shipley JE, Eiser AS. Effect of neuroleptic treatment on polysomnographic measures in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 904-912.

Thaker GK, Wagman AMI, Tamminga CA. Sleep polygraphy in schizophrenia: methodological issues. *Biol psychiatry* 1990; 28:240-246.

Thaker HK, Wagman AM, Kirkpatrick B, Tamminga CA. Alterations in sleep polygraphy after neuroleptic withdrawal: A putative supersensitive dopaminergic mechanism. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 75-86.

Van Den Hoed J, Kraemer H, Guilleminaud C, Zarcone VP, Miles LE, Dement WC, Mitler MM. Disorders of excessive daytime somnolence: polygraphic and clinical data for 100 patients. *Sleep* 1981; 4 (1): 23-37.

Walters A., Hening W., Chokroverty S., Fahn S. Opioid responsiveness in patients with neuroleptic-induced akathisia. *Movement disorders* 1986; Vol. 1, no 2, pp. 119-127

Walters A, Hening W, Kavey N, Chokroverty S, Girdo-Frank S. A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1988; 24: 455-8.

Walters A., Hening W., Rubinstein M. and Chokroverty S. A clinical and polysomnographic comparison of neuroleptic-induced akathisia and the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1991; 14 (4): 339-345

APPENDICE A:

ÉCHELLE D'ÉVALUATION DE L'AKATHISIE DE BARNES (1989)

On doit observer les patients pendant qu'ils sont assis puis pendant qu'ils sont debouts, au cours d'une conversation libre (minimum deux minutes dans chaque position). On peut également évaluer les symptômes en d'autres situations, par exemple pendant que le patient est en activité dans la salle. Il faudra par la suite préciser ces observations subjectives en questionnant directement le patient.

OBJECTIF

0 = Normal, mouvements nerveux occasionnels des membres

1 = Présence de mouvements agités caractéristiques; battement ou remuement des jambes/ pieds, ou balancement d'une jambe en position assise et/ou piétinement ou "marcher sur place" à la station debout. Les mouvements sont présents pendant moins de la moitié du temps d'observation

2 = Les phénomènes décrits en 1 sont présents pendant au moins la moitié du temps d'observation

3 = Le patient présente constamment des mouvements agités caractéristiques et/ou est incapable de rester assis ou de rester debout sans marcher ou faire les cent pas, pendant la période d'observation

SUBJECTIF

Conscience de l'akathisie

0 = Absence d'agitation interne

1 = Sensation non spécifique d'agitation interne

2 = Conscience d'une incapacité à tenir les jambes immobiles, ou une envie de bouger les jambes, et/ou plainte d'agitation interne empirée spécifiquement par la nécessité de rester immobile

3 = Conscience d'une compulsion à bouger la plus part du temps et/ou rapporte une forte envie de marcher ou faire faire les cent pas la plus part du temps

Détresse liée aux mouvements agités

0 = Aucune

1 = Légère

2 = Modérée

3 = Sévère

Évaluation clinique globale de l'akathisie

0 = Absente

Aucune évidence de conscience d'agitation. On doit classifier comme pseudoakathisie l'observation de mouvements akathisiques caractéristiques en l'absence d'un rapport subjectif d'agitation interne ou d'un désir compulsif de bouger les jambes.

1 = Douteuse

Tension interne non spécifique et mouvements nerveux.

2 = Akathisie légère

Conscience d'agitation dans les jambes et/ou agitation interne empirée spécifiquement par la nécessité de rester immobile. Présence de mouvements nerveux, mais on n'observe pas nécessairement les mouvements agités caractéristiques de l'akathisie. La condition cause peu ou pas de détresse.

3 = Akathisie modérée

Conscience d'agitation tel que décrite pour l'akathisie légère, combinée à des mouvements agités caractéristiques tel que piétiner à la station debout. Le patient trouve la condition pénible.

4 = Akathisie marquée

L'expérience subjective d'agitation comprend un désir obligatoire de marcher ou faire les cent pas. Le patient est néanmoins capable de rester assis au moins cinq minutes. La condition est manifestement pénible.

5 = Akathisie sévère

Le patient rapporte une forte compulsion de faire les cent pas la plus part du temps et il est incapable de s'asseoir ou de rester couché pendant plus de quelques minutes. Le patient ressent une agitation constante, laquelle est associée à de la détresse intense et de l'insomnie.

APPENDICE B :

ÉCHELLE VISUELLE ANALOGUE (EVA) DU TIS

Nom.....	
Heure:.....	Date:.....
<hr/>	
Aucun inconfort	Inconfort extrême

APPENDICE C :

TABLEAU DES INSTRUMENTS D'ÉVALUATION D'AKATHISIE, DU SIME
ET DES MPJS

Syndromes	Outils diagnostiques
Akathisie	<p>Échelle de Barnes (1989)</p> <p>Elle contient 6 items gradués de 0 à 5 qui représentent les différents stades de l'akathisie. On détermine ces stades à partir des données obtenues lors de l'observation des sujets ainsi que par les rapports subjectifs de sujets concernant le degré de conscience de l'akathisie et leur détresse reliée aux mouvements agités.</p>
SIME	<p>Test d'immobilité suggéré (TIS), (1986)</p> <p>Il permet la quantification de mouvements des jambes en enregistrant les contractions des muscles tibiaux antérieurs par un EMG de surface. Pour ce test, les sujets sont assis au lit, les yeux ouverts et les jambes allongées; l'EEG, l'EOG et l'EMG sont enregistrés. On demande aux sujets de rester le plus immobile possible durant une heure en soirée, ce qui est le temps favorable à l'aggravation des symptômes du SIME. Un index TIS de 40 mouvements ou plus à l'heure sera considéré comme pathologique.</p>
MPJS	<p>Méthode de Coleman (1982)</p> <p>La présence de MPJS sera détectée par l'enregistrement de l'électromyogramme de surface des muscles tibiaux antérieurs. Selon des critères ordinaires, les MPJS seront considérés s'ils font partie d'une série de quatre ou plus de mouvements consécutifs durant 0.5 à 5 s avec un intervalle de 4 à 90 s. Un index MPJS (nombre de MPJS à l'heure au cours du sommeil) plus grand que 5 sera considéré comme pathologique.</p>