

Université de Montréal

**La structure du sommeil et l'activité cardiaque  
nocturne chez les adolescents ayant un trouble  
anxieux**

par

Tommy Chevrette

Programme des Sciences Biomédicales, option sciences psychiatriques

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté de Médecine

en vue de l'obtention du grade de Ph.D.

en Sciences Biomédicales

option : sciences psychiatriques

12, 2010

© Tommy Chevrette, 2010

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée:

**La structure du sommeil et l'activité cardiaque  
nocturne chez les adolescents ayant un trouble  
anxieux**

Présenté par :  
Tommy Chevrette

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Marc Lavoie, président-rapporteur  
Roger Godbout, directeur de recherche  
Hélène Bouvier, co-directeur  
François Lespérance, membre du jury  
Angelo Tremblay, examinateur externe  
Bianca D'Antono, représentant du doyen de la FES

## Résumé

L'objectif de la présente thèse était de caractériser le sommeil d'un groupe clinique d'enfants et d'adolescents ayant un trouble d'anxiété comme diagnostic primaire et le comparer à un groupe témoin. Dans un premier temps, nous avons vérifié si le profil de la fréquence cardiaque nocturne des enfants et des adolescents pouvait être regroupé selon le diagnostic. Pour ce faire, la fréquence cardiaque nocturne de 67 adolescents anxieux et 19 sujets non anxieux a été enregistrée à l'aide d'un équipement ambulatoire. Les résultats de cette étude montrent que le profil de la fréquence cardiaque nocturne chez les enfants anxieux varie selon le diagnostic. Alors que les adolescents non anxieux montrent un profil de la fréquence cardiaque nocturne plat, on retrouve les associations suivantes chez les adolescents ayant un trouble anxieux : a) un profil croissant de la fréquence cardiaque chez les adolescents ayant un trouble d'anxiété de séparation; b) un profil décroissant de la fréquence cardiaque chez les adolescents ayant un trouble d'anxiété généralisé; c) un profil en forme de U chez les adolescents ayant un trouble d'anxiété sociale. De plus, une association significative a été observée entre le diagnostic et la présence de fatigue matinale. L'association d'un profil de la fréquence cardiaque nocturne avec un diagnostic d'anxiété suggère la présence d'une dysrégulation de la modulation chronobiologique du système nerveux autonome. Étant donné que le profil de la fréquence cardiaque nocturne s'exprime différemment selon le diagnostic, qu'en est-il de l'architecture du sommeil?

Dans un deuxième temps, nous avons enregistré le sommeil en laboratoire d'un groupe clinique de 19 jeunes ayant un trouble d'anxiété comme diagnostic primaire, avec comorbidités et médication et comparé à 19 jeunes non anxieux. Les résultats de cette étude ont montré que les participants du groupe anxieux ont une latence au sommeil plus longue, une latence au sommeil paradoxal plus longue et une durée d'éveil plus longue lorsque comparé au groupe témoin. L'évaluation subjective de la qualité du sommeil chez le groupe d'adolescents anxieux montre que leur auto-évaluation reflète les valeurs enregistrées en laboratoire. Nous avons également observé chez le groupe anxieux une fréquence cardiaque moyenne plus élevée et un index plus élevé d'apnée-hypopnée, bien que non pathologique. Nous avons également observé une association positive entre l'anxiété de trait et l'indice d'apnée-hypopnée et la latence au sommeil, ainsi qu'une association positive entre l'anxiété manifeste et la latence au sommeil paradoxal. Ces résultats suggèrent que le sommeil chez

cette population est altéré, que des signes d'hypervigilance physiologique sont présents et qu'une association existe entre ces deux paramètres.

Finalement, dans la troisième étude de cette thèse, nous avons analysé l'activité cardiaque pendant le sommeil en utilisant les paramètres temporels et fréquentiels de la variabilité cardiaque chez un groupe clinique de dix-sept enfants et adolescents ayant un trouble d'anxiété comme diagnostic primaire avec comorbidité et médication, et comparé à un groupe non anxieux. Les résultats ont montré que les participants du groupe anxieux, lorsque comparés au groupe non anxieux, présentent des intervalles interbattements plus courts, un indice temporel de la variabilité cardiaque représentant la branche parasympathique moindre, une activité des hautes fréquences normalisées moindre et un ratio basse fréquence sur haute fréquence augmenté. Plusieurs corrélations ont été observées entre les mesures cliniques de l'anxiété et les mesures de la variabilité cardiaque.

Ces résultats viennent ajouter à la littérature actuelle un volet descriptif clinique à ce jour non documenté, soit l'impact de l'anxiété pathologique chez un groupe clinique d'enfants et d'adolescents sur le processus normal du sommeil et sur la régulation de la fréquence cardiaque.

En résumé, les résultats de ces trois études ont permis de documenter chez un groupe clinique d'enfants et d'adolescents ayant de l'anxiété pathologique, la présence d'une altération circadienne du profil de la fréquence cardiaque, d'une architecture altérée du sommeil ainsi qu'une dysrégulation du système nerveux contrôlant l'activité cardiaque.

**Mots-clés** : Sommeil, anxiété, adolescents, enfants, fréquence cardiaque nocturne, variabilité cardiaque

## **Abstract**

The aim of this thesis was to characterize, in a clinical group of children and adolescents with anxiety disorder as a primary diagnostic, the sleep period and to compare it to a control group. Firstly, we have verified if the nocturnal sleep pattern of children and adolescents could be grouped by psychiatric disorders. Sixty-seven children and adolescents with anxiety disorders and nineteen non anxious match controls were monitored using ambulatory recording equipment. Results showed that nocturnal heart rate pattern of anxious adolescents would vary accordingly with the diagnosis. While non anxious adolescents exhibit a flat nocturnal heart rate pattern through the night, anxious participants showed the following associations: a) increased nocturnal heart rate pattern associated with separation anxiety disorder; b) decreased nocturnal heart rate pattern associated with generalized anxiety disorder; and c) U shape nocturnal heart rate pattern associated with social phobia. Moreover, a significant association was found between anxiety diagnosis and presence of morning fatigue. The association between nocturnal heart rate patterns with anxiety suggests that the circadian modulation of heart rate is dysregulated, but what about the sleep macrostructure?

Secondly, we have monitored in a sleep laboratory a clinical sample of nineteen adolescents with pathological anxiety, comorbidity and medication, and compared it to nineteen non anxious match controls. Results showed that anxious participants had longer sleep latency, longer REM sleep latency and longer awake period during sleep when compared to control participants. Compared to control participants, anxious patients subjectively reported sleep disturbances, manifested objective sleep disorders and presented no adaptation to the laboratory environment.

Moreover, higher nocturnal heart rate and higher apnea-hypopnea index were observed in anxious group when compared to non anxious group. Significant positive associations were observed between Trait anxiety and apnea-hypopnea index as well as for sleep latency while manifest anxiety was associated to REM sleep latency. Results suggest that sleep of children and adolescents with pathological anxiety is altered, that signs of physiological hypervigilance are observed and that both are associated.

Following previous results, we have analyzed in a third study heart rate variability during nocturnal sleep using both, times and frequency domains in a clinical sample group

of seventeen children and adolescents with anxiety disorder as primary diagnostic with comorbidity and medication. Results showed that anxious when compared to non anxious, had a shorter interbeat interval, and had lower rMSSD values, less high frequency in normalized units and higher low frequency/high frequency ratio. Correlations were observed between clinical anxiety scores and time and frequency domains of heart rate variability. These results add to the growing body of literature that pathological anxiety in a clinical group of children and adolescents impact on sleep process and heart rate regulation during sleep.

Overall findings add to the growing body of recent clinical literature, a sleep alteration description of a clinical sample of children and adolescents. From the three studies of this thesis, results showed that circadian heart rate pattern is altered, that sleep architecture is altered, and that the time and frequency domain of nocturnal heart rate variability is altered in a clinical group of children and adolescents with pathological anxiety.

**Keywords:** Sleep, anxiety disorder, children, adolescents, nocturnal heart rate, heart rate variability

Chapitre 1 : L'anxiété.....	14
Définition générale.....	14
Épidémiologie et prévalence.....	15
Les diagnostics d'anxiété.....	16
Comorbidité.....	19
L'étiologie.....	22
Neuroanatomie des différents troubles anxieux.....	25
Traitements pharmacologiques.....	33
L'hypervigilance physiologique.....	41
Chapitre 2 : Le sommeil.....	43
L'architecture du sommeil.....	43
Méthodes de mesure du sommeil.....	43
La polysomnographie selon les différents troubles anxieux.....	46
Chapitre 3 : Le système cardiovasculaire.....	53
L'enregistrement de l'activité cardiaque.....	53
Modulation de l'activité cardiaque.....	54
L'analyse de la variabilité cardiaque.....	59
La fréquence cardiaque selon le trouble anxieux.....	61
Chapitre 4 : L'anxiété, la fréquence cardiaque et le sommeil.....	65
La fréquence cardiaque nocturne.....	65
L'anxiété et la variabilité cardiaque pendant le sommeil.....	66
Chapitre 5 : Objectifs & hypothèses.....	67
Objectifs.....	70
Hypothèses.....	70
Chapitre 6 : Méthodologie.....	72
Chapitre 7 : Nocturnal Heart Rate Patterns and Diagnosis.....	75
Chapitre 8 : Sleep in adolescents with anxiety disorders.....	95
Chapitre 9 : Heart rate variability during sleep.....	117
Chapitre 10 : Discussion.....	150
Chapitre 11 : Conclusion et perspective.....	176
Bibliographie.....	180

## Liste des tableaux

- Tableau 1 Définition, caractéristiques et symptômes des différents diagnostics d'anxiété;
- Tableau 2 Médication utilisée dans le traitement des enfants et adolescents ayant un trouble anxieux ainsi que pour les comorbidités associées;
- Tableau 3 Listes des symptômes liés à l'anxiété;

## Liste des figures

- Figure 1      Voie neuroanatomique de l'information sensorielle dans le cortex tiré de Gorman et coll. (2000)

## Liste des sigles et des abréviations (texte français)

ACTH : Adrénocorticotrophine;

ASep : Trouble d'anxiété de séparation;

BF : Basse fréquence;

BF/HF : Ratio des basses fréquences sur les hautes fréquences;

bpm : Battements par minute;

CCR : Coût cardiaque relatif;

CRF : Corticolibérine;

DSM-IV TR : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, texte révisé, 4<sup>e</sup> édition;

ECG : Électrocardiogramme;

FC : Fréquence cardiaque;

HF : Hautes fréquences;

HF<sub>nu</sub> : Hautes fréquences normalisées;

HHS : Hypothalamo-hypophyso-surrénalien;

Hz : Hertz;

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle;

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine;

PSoc : Trouble de phobie sociale;

PSp : Trouble de phobie spécifique;

pNN50 : Pourcentage du nombre de battements normaux dont la différence est plus grande que 50 millisecondes;

PPG : photopléthysmographie;

PSG : Polysomnographie;

RCMAS : Revised Children's Manifest Anxiety Scale;

rMSSD : Racine carrée de la moyenne des sommes des carrés des différences entre les intervalles adjacentes RR;

RR ou NN : Temps en milliseconde entre deux battements cardiaques normaux;

SDNN : Écart type de la moyenne des intervalles RR;

SJSR : Syndrome des jambes sans repos;

SL : Sommeil lent;

SLP : Sommeil lent profond;  
SNA : Système nerveux autonome;  
SP : Sommeil paradoxal;  
STAI : State and Trait Anxiety Inventory;  
TA : Trouble anxieux;  
TAG : Trouble d'anxiété généralisé;  
TC : Trouble de la conduite;  
TDAH : Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité;  
TOC : Trouble obsessionnel – compulsif;  
TOP : Trouble d'opposition;  
TPA : Trouble panique avec ou sans agoraphobie;  
SDNN : Écart type de la moyenne des intervalles RR;  
SJSR : Syndrome des jambes sans repos;  
SNA : Système nerveux autonome;  
VRC : Variabilité cardiaque;

*À Sylvie, ma conjointe qui a su être d'une patience infinie, pour ces années d'efforts, de privation et de compréhension.*

*À Marianne, William, Guillaume, Rosalie et Constance, mes beaux grands enfants que j'aime tant, tout étonnés que leur papa ait enfin terminé... "Sa thèse de doctorat".*

*À ma mère, qui a su m'encourager à poursuivre mes rêves et à mon père qui les a outillés.*

## Remerciements

On m'a répété à plusieurs reprises que la plus grande qualité d'une thèse était d'être déposée. Cette action fait sans doute référence au long et sinueux parcours qui débute lors de l'inscription au programme de doctorat et qui se termine avec le dépôt. Ainsi, la réalisation de cette thèse a été une occasion merveilleuse de rencontrer de nombreuses personnes et je reconnais pour chacune d'elle une contribution positive dans mon cheminement.

Je pense particulièrement à mon directeur de thèse Roger Godbout qui a su manœuvrer avec mes disponibilités avec une grande finesse autant sur le plan académique, scientifique que sur le plan humain. Ses remarques successives sur des petits détails m'ont permis d'améliorer dans un premier temps, les nombreuses versions de ce travail et dans un deuxième temps, d'améliorer aussi ma capacité à présenter simplement une information de pointe sans qu'elle n'en perde sa spécificité. Plus encore, en me prenant sous sa gouverne, il s'est délibérément exposé à une zone plutôt physiologique et cardiovasculaire, deux secteurs qui n'ont parfois pas de place dans les bras de Morphée. Ainsi, il m'a laissé la liberté de choix des grandes orientations ainsi que la détermination des pistes à suivre, Merci.

Je remercie également Dre Hélène Bouvier, qui a été une guide clinique pour une meilleure compréhension du trouble anxieux chez les enfants et les adolescents. Je pense aussi à Lucie Thibault, directrice du programme de pédopsychiatrie et à Louise Leduc, directrice par intérim du programme de pédopsychiatrie, pour leur soutien ainsi que les nombreux encouragements.

Je remercie également ceux qui sont demeurés dans l'ombre, jour après jour, sans en demander plus, mais sans qui un travail de cette ampleur serait pratiquement impossible : Élyse Chevrier, Claude Berthiaume et Michel Caouette.

J'ai une pensée très douce à l'endroit de ma conjointe, qui m'a demandé avec un brin d'ironie à plusieurs reprises si 24 heures dans une journée étaient suffisantes. Je ne peux passer sous silence l'effort de mes enfants qui ont diminué significativement leur temps d'ordinateur pour me laisser écrire ces nombreuses pages et qui ont mis la main (que dis-je : les mains) à la pâte dans la construction de la maison.

Je ne peux oublier de souligner l'apport et le soutien significatif de mes beaux-parents, Gilles Labranche et Céline Paré. Vous avez si simplement démontré qu'il n'est pas nécessaire de bousculer les étapes pour aider, mais que dans les périodes critiques, l'ajout d'une ou deux paires de mains rend la vie drôlement plus simple.

## Introduction

Cette thèse porte sur la structure du sommeil et l'activité cardiaque pendant le sommeil chez les enfants et adolescents ayant un trouble anxieux provenant d'un établissement de santé mentale de troisième ligne et est constituée de trois études. Les articles de cette thèse ont été rédigés par l'auteur de la thèse qui a participé à chacune des étapes de la production des manuscrits, incluant la conception des études, la méthodologie, la collecte ainsi que l'analyse des données, et finalement la rédaction des articles.

Le premier article de la thèse : « The relationship between nocturnal heart rate patterns and psychiatric disorders in adolescents » a été soumis au *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* en décembre 2010. Les auteurs sont dans l'ordre : Tommy Chevrette, Roger Godbout.

Le second article de la thèse : « Sleep laboratory study in adolescent with anxiety disorder » a été soumis au *Journal of Anxiety Disorder* en août 2010. Les auteurs de cet article sont dans l'ordre : Tommy Chevrette, Anne-Karine Gauthier, Hélène Bouvier et Roger Godbout.

Finalement, le troisième article : « Heart Rate variability during sleep in adolescents with anxiety disorder » a été soumis au *Psychophysiology* en septembre 2010. Les auteurs de cet article sont dans l'ordre : Tommy Chevrette, Anne-Karine Gauthier et Roger Godbout.

Tous les diagnostics psychiatriques ont été posés par Dre Hélène Bouvier, pédopsychiatre à l'hôpital Rivière-des-Prairies, et les enregistrements polysomnographiques ont été codés par Élyse Chevrier, Technicienne en électrophysiologie médicale.

# Chapitre 1 : L'anxiété

## Définition générale

L'anxiété, selon le « Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, texte révisé, 4<sup>e</sup> édition » (DSM IV-TR) de l'Association Américaine de Psychiatrie (APA, 2000), se définit par une peur, par une anticipation de la peur, par la peur d'un danger à venir ou par un problème accompagné d'une sensation désagréable ou des symptômes physiques. Ces sentiments intenses et prolongés de peur ou de détresse sont hors de proportion et affectent le fonctionnement global.

Ce fonctionnement est mesuré sur une échelle (0 à 100) et évalue chez l'individu le fonctionnement psychologique, social et professionnel sur un continuum hypothétique allant de la santé mentale à la maladie. Toutefois, chez les enfants et adolescents, l'échelle évalue le fonctionnement social, académique et familial :

- 1 à 10 : Danger persistant d'auto ou d'hétéroagression grave (p. ex., accès répétés de violence) ou incapacité durable à maintenir une hygiène corporelle minimale ou geste suicidaire avec attente précise de la mort;
- 41 à 50 : Symptômes importants (p. ex., idéation suicidaire, rituels obsessionnels sévères, vols répétés dans les grands magasins) ou altération importante du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. absence d'amis, incapacité à garder un emploi);
- 91 à 100 : Niveau supérieur de fonctionnement dans une grande variété d'activités. N'est jamais débordé par les problèmes rencontrés. Est recherché par autrui en raison de ses nombreuses qualités. Il y a absence de symptômes (APA, 2000) .

La présente thèse s'intéresse à un groupe clinique d'enfants et d'adolescents ayant un diagnostic primaire d'anxiété, avec comorbidité et médication, et recevant des services d'un établissement de santé de troisième ligne. Plusieurs définitions ont été proposées pour définir la troisième ligne, néanmoins, dans le document disponible

par l'Agence de développement de réseaux locaux de services de santé et de services sociaux de Montréal « le plan d'action des troubles anxieux chez les 12 à 25 ans », les auteurs suggèrent plusieurs niveaux de soins dont le troisième et le quatrième niveau semblent être des caractéristiques de la deuxième et troisième ligne : **Troisième niveau** : Ces interventions englobent les approches thérapeutiques des troubles anxieux dont l'efficacité a été validée scientifiquement. Ce niveau de traitement peut être offert par les services courants ou par le biais d'une consultation avec les équipes spécialisées. **Quatrième niveau** : Ces traitements s'adressent aux personnes présentant des troubles anxieux très complexes ou dont la prévalence est très faible nécessitant des services ultraspécialisés.

Ce qui semble faire un consensus concernant la description de cette clientèle est qu'il faut offrir des soins spécialisés qui satisfont les besoins d'individus qui ont de sérieux et persistants problèmes de santé mentale, qui n'ont pas été traités avec succès par la première ou la deuxième ligne afin de retrouver un fonctionnement optimal et qui présente un portrait clinique complexe.

## **Épidémiologie et prévalence**

Le trouble anxieux (TA) est un trouble de santé mentale fréquemment observé dans la population adulte générale (18 ans et plus) avec une prévalence à vie variant de 25 à 28,8 % (Kessler, et al., 2005). Au Canada, chez l'adulte, la prévalence de l'anxiété pathologique est de 9 à 11 % chez les hommes et de 15 à 16 % chez les femmes (Antony & Swinson, 1996). Cette tendance est également présente chez les plus jeunes (4 à 17 ans) avec une prévalence médiane de 8 % incluant une grande étendue (2 à 24 %) (Barrett, Dadds, & Rapee, 1996; Costello, Egger, & Angold, 2005; Essau, Conradt, & Petermann, 2002; Merikangas, Nakamura, & Kessler, 2009). Plus près de nous, une étude québécoise réalisée auprès de 2000 enfants âgés de 6 à 14 ans montre une prévalence de 15 % (Valla, et al., 1994).

Le TA débute souvent dans la petite enfance (Eilsen & Schaefer, 2005) et il interfère grandement avec les capacités fonctionnelles dans l'environnement familial

et social comme l'école et les sports d'équipe. En effet, dans l'étude de Egger et coll. (2006), les auteurs rapportent la présence de différent trouble de santé mentale chez les très jeunes enfants (âgé de 2 à 5 ans) : TDAH (2 à 5,7 %), TOP (4 à 16,8 %), TC (0 à 4,6 %), dépression (0 à 2,1 %) et anxiété (0,3 à 9,4 %). De plus, les auteurs mentionnent une diminution significative de l'état fonctionnel chez 84,6 % des jeunes ayant un trouble émotionnel et 100 % chez ceux présentant un trouble de la conduite.

Selon les critères diagnostics du DSM-IV, l'adolescent ayant un TA éprouve différents symptômes selon la source d'anxiété et par conséquent, fonctionne difficilement dans un ou plusieurs milieux de vie. Le TA peut mener à une diminution de la fréquentation du milieu scolaire, à une pauvre estime de soi, à une difficulté d'avoir des liens interpersonnels, à l'abus d'alcool et à une difficulté d'adaptation.

### **Les diagnostics d'anxiété**

Le DSM-IV TR regroupe l'anxiété sous sept troubles distinctifs. Toutefois, seulement les troubles anxieux inclus dans cette thèse seront décrits : le trouble d'anxiété généralisé (TAG), le trouble de phobie sociale (PSoc), le trouble de phobie spécifique (PSp), le trouble d'anxiété de séparation (ASep) et le trouble panique avec ou sans agoraphobie (TPA). Nous utiliserons l'abréviation TA, pour identifier de façon commune les troubles anxieux ci-dessus mentionnés. Les principales caractéristiques des troubles anxieux inclus dans cette thèse sont décrites dans le Tableau 1.

---

Tableau 1 Définition, caractéristiques et symptômes des différents diagnostics d'anxiété (APA, 2000).

---

### **Trouble d'anxiété généralisé**

---

Le TAG présente une anxiété ou inquiétude excessive au sujet de plusieurs événements ou activités se manifestant pendant plusieurs jours sur une période d'au moins 6 mois avec des symptômes associés : la fatigue, la tension musculaire, l'agitation ou surexcitation, les difficultés de concentration, l'irritabilité et troubles du sommeil (difficulté à s'endormir et/ou sommeil non récupérateur). En plus de ces symptômes, on trouve d'autres symptômes tels que les mains froides et humides, la bouche sèche, les sueurs, les nausées ou la diarrhée, envies fréquentes d'uriner (pollakiurie), difficultés à avaler ou sensation de boule dans la gorge, tremblements, contractions, douleurs, syndrome du côlon irritable, endolorissement musculaire, céphalées et palpitations cardiaques. D'un point de vue cognitif, les symptômes du TAG se traduisent par de l'hypervigilance, de la focalisation, de l'hyperconscience de soi et par voie de conséquence, difficulté de concentration et perte de mémoire, distorsions cognitives (c'est-à-dire une différence entre la lecture objective de la réalité et la perception subjective), anticipation anxieuse et besoin de réassurance.

---

### **Trouble de phobie sociale**

---

La PSoc est également appelée anxiété d'origine sociale et se caractérise par une réaction d'anxiété immédiate lors d'exposition à des situations sociales ou de rendement. Les symptômes de la PSoc diffèrent peu des symptômes identifiés pour le TAG, mais ces derniers sont exprimés avec plus de sévérité et d'intensité. D'un point de vue cognitif, les symptômes de la PSoc sont traduits sensiblement de la même façon que pour le TAG.

---

### **Trouble de phobie spécifique**

---

Le trouble de phobie spécifique se définit par une crainte marquée et persistante d'objets ou de situations clairement discernables (par exemple, prendre l'avion, les élévations et les animaux). Les symptômes de la PSp diffèrent peu des symptômes identifiés pour le TAG, mais ces derniers sont exprimés avec plus de sévérité et d'intensité.

---

---

### **Trouble d'anxiété de séparation**

---

L'anxiété de séparation se définit par une forte détresse ou anxiété qui apparaît lorsque l'enfant est séparé d'une figure d'attachement, habituellement le père ou la mère. Les symptômes de l'anxiété de séparation diffèrent peu des symptômes identifiés pour le TAG, mais ces derniers sont exprimés avec plus de sévérité et d'intensité.

---

### **Trouble panique**

---

Le TPA s'identifie par la présence d'attaques de panique récurrentes et inattendues, suivie d'au moins un mois d'inquiétude persistante découlant de la possibilité de subir d'autres attaques, d'une inquiétude concernant l'attaque même ou de ses conséquences, ou un changement de comportement important associé aux attaques. Habituellement, le TPA atteint un maximum d'intensité en dix minutes et se maintient ainsi en moyenne pendant 30 à 45 minutes. Les TPA sont parfois associés à l'agoraphobie, c'est-à-dire de l'anxiété et évitement de lieux ou de situations d'où il pourrait être difficile ou embarrassant de s'échapper, difficile d'obtenir de l'aide dans l'éventualité d'une crise de panique ou de symptômes semblables. La caractéristique essentielle d'une crise de panique est une période précise de peur ou de malaise intense accompagnée d'au moins quatre des 13 symptômes physiques suivants :

- 1-Palpitations, augmentation du rythme cardiaque ou battement très fort,
- 2-Diaphorèse / transpiration abondante,
- 3-Tremblement,
- 4-Sensations de souffle court et d'étouffement,
- 5-Sentiment de suffocation,
- 6-Douleur ou malaise à la poitrine,
- 7-Nausées ou malaise abdominal,
- 8-Étourdissement, perte d'équilibre ou perte de connaissance,
- 9-Déréalisation ou dépersonnalisation,
- 10-Crainte de perdre le contrôle ou de devenir fou,
- 11-Peur de mourir,
- 12-Paresthésie (engourdissement ou picotement),
- 13-Frissons ou chaleurs.

## Comorbidité

Le trouble anxieux est l'un des troubles de santé mentale le plus régulièrement associés à un autre trouble (Essau, 2003). Le trouble anxieux primaire peut également coexister avec un autre trouble anxieux ou une autre psychopathologie (trouble secondaire). Il est également important de mentionner comment un diagnostic peut être primaire ou secondaire. En effet, selon Klerman (1990), il y a au moins trois distinctions à faire concernant l'attribution de primaire ou de secondaire pour un diagnostic : 1 – Chronologique, c'est-à-dire qu'en présence de plusieurs diagnostics, celui qui est arrivé en premier est qualifié de primaire; 2 – Causal, c'est-à-dire que certains diagnostics ont été causés par d'autres; 3 – Prédominance des symptômes, c'est-à-dire que le diagnostic primaire est celui dont les symptômes présentent la plus grande détresse, la plus importante intensité ou encore la rupture de fonctionnement.

Plus de la moitié des adolescents ayant un TA, soit 51 %, ont au moins une comorbidité associée à leur condition initiale (Essau, 2003; Shaffer, et al., 1996) et les plus fréquentes sont : un autre trouble anxieux (30 à 50 % des cas), un trouble de l'humeur (28 à 68 %), un trouble de comportement et/ou de la conduite (20 à 40 %), un trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (17 à 29,5 %) et les abus de substances (22 à 38 %) (Essau, 2003; Masi, Mucci, Favilla, Romano, & Poli, 1999; Merikangas, et al., 2009; Nisenson, Pepper, Schwenk, & Coyne, 1998; Shaffer, et al., 1996).

La présence d'une comorbidité considérable chez le trouble anxieux permet d'émettre l'hypothèse d'un possible lien génétique. Ainsi, dans l'étude d'Axelson et coll. (2001), les auteurs notent l'importante comorbidité de la dépression avec le trouble d'anxiété généralisé chez les jeunes et émettent l'hypothèse que ces troubles partagent possiblement un lien génétique. D'une part, une amélioration des symptômes est observée en utilisant un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et d'autre part les symptômes diminuent lors de l'utilisation d'un traitement de type thérapie cognitivo-comportementale. En appui à l'hypothèse d'un lien génétique, l'étude de Mosing et coll. (2009) sur des jumeaux (n=5440 paires) monozygotes et dizygotes. En effet, les auteurs établissent un lien important entre le

trouble panic et les deux troubles de santé mentale suivant : dépression et trouble d'anxiété généralisé. Les jumeaux participants à l'étude ayant un trouble d'anxiété ont montré une comorbidité importante avec la dépression soit de 42 à 69 % et inversement, les auteurs notent une probabilité très faible de développer un trouble anxieux chez les jumeaux ayant eu préalablement une dépression suggérant la présence d'une séquence dans l'apparition de ces troubles. Cette observation n'est pas rapportée chez les adolescents possiblement en lien avec un manque d'études chez les mêmes jeunes dans la période de la petite enfance.

Récemment, des chercheurs se sont intéressés à la possible présence de trouble de santé mentale chez une population plus jeune soit la petite enfance. Les chercheurs ont montré que l'anxiété pathologique est présente chez les très jeunes enfants (âgé de 2 à 5 ans) et est accompagnée d'un autre trouble de santé mentale chez 25 % d'entre eux. De plus, cette proportion augmente de 1,6 fois par année entre deux ans (18,2 %) et cinq ans (49,7 %) (Egger & Angold, 2006). Chez les adolescents présentant un trouble de santé mentale, 51 % d'entre eux ont au moins une comorbidité (Essau, 2003) et cette proportion demeure également élevée chez l'adulte soit de 24,1 % à 35,0 % pour une comorbidité anxieuse et de 19,3 % à 33,3 % chez ceux présentant deux ou trois comorbidités anxieuses (Kroenke, Spitzer, Williams, Monahan, & Löwe, 2007). Récemment, l'étude d'Esbjörn et coll. (2010), chez une population pédiatrique clinique (n=13241, garçon=7631, fille=5610; âgé de 0 à 19 ans) montre une prévalence de 5,7 % pour l'anxiété. De ce nombre, 2,8 % présentaient une comorbidité anxieuse (homotypique) et 42,9 % une comorbidité provenant d'une autre psychopathologie (hétérotypique).

Les individus ayant trouble obsessionnel-compulsif et un état de stress post-traumatique présentent un portrait quelque peu différent concernant la comorbidité. Ainsi, on retrouve une prévalence du TOC dans la population générale de 1 à 3 % (Kessler, et al., 2005), toutefois la présence de comorbidité est présente chez une grande majorité d'entre eux, soit de 68 % à 100 % de ces individus, dont les principaux sont le TDAH, TC, TOP, Gilles de la Tourette (Masi, et al., 2006; Walitza, et al., 2008) et les troubles anxieux. Chez ceux qui présentent un état de

stress post-traumatique, la comorbidité est particulièrement élevée pour la dépression. Ainsi, la comorbidité avec la dépression est de 39,6 % chez les jeunes adultes (Breslau, Davis, Andreski, & Peterson, 1991), de 48 % à 53 % dans la population générale (Green, Lindy, Grace, & Leonard, 1992; Kessler, Sonnega, Bromet, Hughes, & Nelson, 1995) et de 68 % à 72 % chez les anciens combattants (Sierles, Chen, McFarland, & Taylor, 1983; Sierles, Chen, Messing, Besyner, & Taylor, 1986).

La présence importante de comorbidité chez le trouble anxieux vient également compliquer ou diminuer le pronostic de traitement chez cette population. Ainsi, une association négative a été observée entre l'intensité des symptômes présentés avant le début d'un traitement et l'efficacité mesurée après le traitement (Lee & Dunner, 2008; Liber, et al., 2010). De plus, des études épidémiologiques et cliniques ont également observé un pronostic thérapeutique diminué chez les sujets ayant un trouble primaire d'anxiété avec une comorbidité (trouble secondaire) anxieuse ou autre psychopathologie (Bruce, et al., 2005; Kessler, et al., 2002; Lee & Dunner, 2008). Plus encore, des auteurs ont observé les effets associés à la présence de comorbidité. Ainsi, chez les participants présentant un trouble obsessionnel-compulsif comme diagnostic primaire et un trouble de phobie sociale comme trouble secondaire, les auteurs ont observé une durée de traitement augmentée et une diminution de l'état fonctionnel (Angst, et al., 2005), une augmentation de la présence d'autres psychopathologies et d'idéation suicidaire (Diniz, et al., 2004; Tükel, Meteris, Koyuncu, Tecer, & Yazıcı, 2006).

Dans l'étude de Rapee (2000), l'auteur mentionne que les indicateurs prédisant un traitement efficace sont à la fois cliniques et théoriques, suggérant qu'une connaissance des caractéristiques cliniques (comorbidité et intensité) aura des effets positifs sur la suite du traitement. Brown et coll. (1992), mentionnent que les prochaines études devraient aider à répondre aux questions suivantes : a) Est-ce que la présence de certaines comorbidités ou symptômes perturbe à court et long terme la réponse au traitement? ; b) Quels sont les ajustements thérapeutiques à faire pour prendre en compte les comorbidités et symptômes afin de s'assurer d'atteindre une

efficacité thérapeutique? ; c) Qu'en est-il de l'évolution du trouble comorbide et des symptômes après un traitement efficace lié au trouble primaire?

L'inclusion de groupe clinique de patient sur la base unique du trouble primaire sans considération pour le ou les troubles secondaires ou encore l'utilisation de la médication, peut également laisser croire à l'homogénéité d'un groupe, toutefois dans la réalité clinique, le groupe est hétérogène. Si les questions soulevées dans l'étude de Brown et coll. (1992) s'adressent principalement à l'efficacité des traitements, des questions similaires tout aussi légitimes peuvent être également avancées lorsqu'il s'agit de décrire la même population, sur la simple base de la réalité clinique.

Toutefois, à ce jour, peu d'études ont relevé le défi de décrire une population clinique, car la comorbidité et la médication font souvent partie des critères d'exclusion.

## **L'étiologie**

L'étiologie de l'anxiété est encore loin d'être parfaitement comprise. La manifestation des troubles anxieux semble résulter d'une interaction complexe de facteurs incluant une combinaison d'éléments génétiques, biologiques et développementaux, en plus d'être influencés par des facteurs socio-économiques, environnementaux ainsi que par le stress (Antony & Swinson, 1996; Gorman, Kent, Sullivan, & Coplan, 2000; Narrow, Rae, Robins, & Regier, 2002). Toutefois, les connaissances actuelles ne permettent pas encore d'identifier un facteur prédominant qui permettrait d'expliquer la cause de l'anxiété.

Compte tenu de la présence de la peur dans la définition même de l'anxiété, cette thèse mettra l'accent sur les théories biologiques et neuroanatomiques faisant référence au circuit de la peur (Fanselow, Lester, & Helmstetter, 1988; Fendt & Fanselow, 1999; Gorman, et al., 2000).

### **Circuit neuroanatomique de la peur**

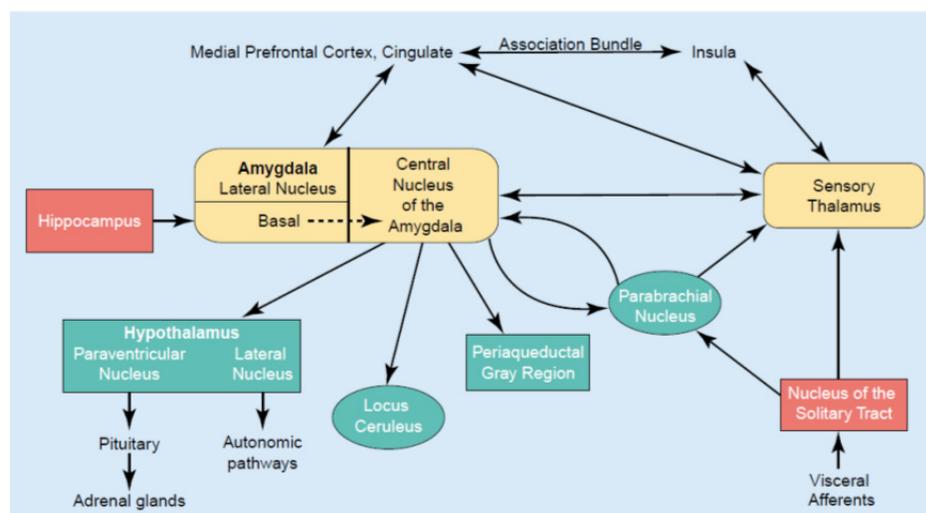
Le circuit neuroanatomique de la peur a été décrit et cartographié par les études réalisées chez les animaux (Gorman, et al., 2000; LeDoux, 1998). Ainsi, le circuit de la peur a comme élément central le complexe amygdalien qui se retrouve dans la région interne du lobe temporal antérieur et est une structure composée de noyaux anatomiquement et fonctionnellement distincts. Le complexe amygdalien est divisé en trois groupes de noyaux : 1 — noyaux basolatéraux, considérés comme « l'entrée »; 2 — noyau central traite les informations sensorielles et fait l'interface entre les informations reçues (du noyau basolatéral) et la réponse; 3 — noyau médial redirige les informations issues du bulbe olfactif vers l'hypothalamus par l'intermédiaire de la strie terminale (Amaral, 2002; Davis, Walker, & Lee, 1997; Schaefer, et al., 2006).

Le noyau central de l'amygdale a des projections neuronales corticales et sous-corticales réciproques (Charney, 2004) vers différentes structures dont : le cortex, le thalamus, le striatum, l'hippocampe, le noyau dorsal du nerf vague, le noyau parabrachial, les noyaux latéral et paraventriculaire de l'hypothalamus, la structure grise périaqueducule ainsi que le locus coeruleus. L'activation du noyau parabrachial cause une variation du rythme et de l'amplitude respiratoire (Takeuchi, McLean, & Hopkins, 1982), l'activation du noyau latéral de l'hypothalamus active le système nerveux autonome causant ainsi une vigilance autonome (Price & Amaral, 1981) et l'activation du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus produit la corticolibérine (CRF), qui dans l'hypophyse antérieure, stimule la sécrétion d'adrénocorticotrophine (ACTH) et permettra la synthèse et la libération de cortisol par les corticosurrénales (Dunn & Whitener, 1986). Les récepteurs de la CRF ne sont pas tous dans la région de l'hypothalamus, ainsi ils sont également présents dans un bon nombre de circuits neuronaux qui modulent le traitement de l'information ainsi que les comportements. Chez les animaux, les fibres immunoréactives CRF sont retrouvées dans le cortex cingulaire antérieur, le complexe amygdalien, l'hippocampe, le locus coeruleus et la substance nigra (Bassett & Foote, 1992; Bassett, Shipley, & Foote, 1992; Lewis, Foote, & Cha, 1989). De plus, les études ont

montré que le CRF module d'autres systèmes de neurotransmetteur tels que le glutamate, la dopamine, la sérotonine et la norépinéphrine (Lavicky & Dunn, 1993; Price & Lucki, 2001; Valentino & Commons, 2005). Son effet sur la modulation de la sérotonine et la norépinéphrine lui donne un rôle important tant dans la régulation affective que dans l'anxiété (normale et anormale) (Charney, 2004).

D'un point de vue moteur, l'activation de la substance grise périaqueducale entrainera chez l'animal l'immobilisation (LeDoux, 1998) ou les réactions comportementales et physiologiques de défense (Siegel & Victoroff, 2009). Finalement, l'activation du locus coeruleus (structure qui abrite les neurones responsables de la synthèse et de la libération de la noradrénaline) entraîne une augmentation du rythme cardiaque et de la tension artérielle (Cedarbaum & Aghajanian, 1978; Elam, Svensson, & Thoren, 1985). Comme montré dans la figure 1, le complexe amygdalien possède donc, la capacité d'influencer les trois volets de la réponse comportementale : moteur, système autonome et endocrinien (Kent & Rauch, 2004). De plus, cette structure conserve les souvenirs émotionnels permettant ainsi de réagir plus rapidement lors d'une situation comparable (Gorman, et al., 2000).

Figure 1 Voie neuroanatomique de l'information sensorielle dans le cortex tiré de Gorman et coll. (2000).



## **Neuroanatomie des différents troubles anxieux**

Les recherches utilisant l'imagerie fonctionnelle ont récemment ouvert de nouvelles perspectives, générant des pistes prometteuses dans la compréhension sur la pathophysiologie de la santé mentale. Toutefois, c'est sans doute l'association entre les techniques d'imagerie fonctionnelle et la génétique qui permettront de faire avancer les connaissances actuelles (Pine, Ernst, & Leibenluft, 2010).

La technique d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) mesure les modifications de flux sanguin causées par les changements de l'activité dans les différentes régions du cerveau. Les changements de flux sanguin modifient la propriété magnétique des tissus et ces changements sont détectés par une augmentation de la brillance du signal IRMf enregistré (Pine, et al., 2010). Ainsi, cette façon de faire permet d'établir une relation entre un processus psychologique et la région corticale activée. Afin de cibler les informations qui permettront une meilleure compréhension, nous présentons ci-dessous les caractéristiques neuroanatomiques concernant des troubles anxieux inclus dans cette thèse.

### *Trouble d'anxiété généralisée*

En utilisant la technique IRMf dans l'étude d'Etkin et coll. (2009), les auteurs ont montré que le groupe ayant un TAG comparé au groupe non anxieux diffère pour les connexions nerveuses des régions basolatérale et centromédiane de l'amygdale. Ainsi, comparés aux adultes non anxieux (n=17), les sujets adultes du groupe TAG (n=16) montraient pour la région basolatérale une faible connectivité avec ses cibles corticales normales (associées au traitement visuel et auditif, à la mémoire et aux fonctions émotives et cognitives de haut niveau). De plus, et inversement, une forte connectivité avec les cibles corticales normales (le noyau parabrachial, les noyaux latéral et paraventriculaire de l'hypothalamus, la structure grise périaqueducale, locus coeruleus) a été observée chez les sujets du groupe TAG pour la région centromédiane qui est associée entre autres à la vigilance, au rythme cardiaque, à la respiration, à la libération de neurotransmetteurs tels que la sérotonine et la dopamine. Toujours dans cette étude, les auteurs se sont interrogés sur les causes

possibles explicatives concernant la faible communication entre la région basolatérale et les cibles corticales. Ainsi, l'analyse réalisée montre que la faible connectivité observée avec les organes cibles est possiblement due à une perturbation intra-amygdale chez les sujets du groupe TAG, plutôt qu'une altération des voies de communication entre l'amygdale et les différentes cibles. Les auteurs ont également observé que chez les sujets du groupe TAG ces deux régions présentaient moins de connectivité à une région responsable de déterminer l'importance des situations lorsque comparé au groupe contrôle. Cela pourrait signifier, expliquent les auteurs, que les personnes ayant un trouble d'anxiété généralisée ont plus de difficulté à discerner les situations ayant un potentiel de danger réel des ennuis légers. Bien que le recrutement des sujets adultes inclus dans cette étude ait été réalisé à l'aide d'annonces publiques, aucun des participants ne provenait de centres hospitaliers suggérant ici la présence d'un état fonctionnel relativement bon. Toutefois, six participants du groupe TAG de cette cohorte montraient en axe I un autre trouble de santé mentale et deux participants montraient deux comorbidités (4 dépression, 5 PSoc, 2 TPA, 2 dystémie, et 1 TOC). Plus encore, quatre participants du groupe TAG utilisaient un traitement pharmacologique antidépresseur autre que la catégorie des benzodiazépines. Malgré la présence de comorbidité (6 patients avec une comorbidité et 4 patients avec 2 comorbidités) et de médication, les auteurs n'ont pas été en mesure d'identifier une différence entre les sujets TAG avec et sans comorbidité, justifiant ainsi le regroupement de tous les participants dans le groupe TAG.

Dans une autre étude utilisant l'IRMf réalisée par Monk et coll. (2008), les auteurs démontrent que l'amygdale droite des adolescents ayant un TAG (n=17) est significativement plus activée lorsque comparé au groupe témoin (n=12). De plus, une association positive a été observée entre l'activation de l'amygdale et l'intensité du TAG. Les auteurs mentionnent également que la comorbidité (dépression majeure, phobie sociale) présente chez une partie de la cohorte des sujets du groupe TAG, n'altère pas les résultats. Le cortex préfrontal ventrolatéral droit présente une forte relation de couplage négatif, suite à la présentation de visages colériques (Monk, et al., 2008). Toujours avec des adolescents, Thomas et coll. (2001) montrent dans leur

étude que les images (expression faciale) ont généré chez le groupe anxieux (11 TAG et 2 TPA; âge moyen :  $12,8 \pm 2,1$  ans) une activité significativement augmentée de l'amygdale droite, lorsque comparée au groupe non anxieux ( $n=12$ ; âge moyen :  $12,3 \pm 2,7$  ans). De plus, une association positive a été observée entre l'intensité de l'anxiété de trait et l'augmentation de la réponse par l'amygdale droite. Il a également été démontré, chez les adolescents ayant un trouble d'anxiété généralisé et un score d'anxiété de traits élevé, que le volume de l'amygdale droit était significativement plus important lorsque comparé à un groupe d'adolescents non anxieux (De Bellis, et al., 2000) suggérant la possibilité d'un lien adaptatif entre structure et fonction.

Dans une autre étude utilisant la technique de mesure avec IMRf, les auteurs observent qu'une condition visant à produire de l'intolérance à l'incertitude chez un groupe d'adolescent TAG et PSoc ( $n=16$ ; entre 13 et 17 ans) augmente significativement l'activation du lobe frontal et du système limbique chez tous les participants (anxieux et non anxieux) suggérant que le circuit de communication corticale de l'incertitude est le même. Une différence significative a cependant été observée entre les participants anxieux présentant un niveau élevé d'incertitude et ceux présentant un faible niveau suggérant que l'intensité du trouble anxieux maintient en alerte certaines structures frontales et limbiques (Krain, et al., 2008). Les participants du groupe anxieux de cette dernière étude présentaient de la comorbidité (1 ASep, 2PSp, 1 TOC, 3 TDAH, 2 TOP et 1 dysthymie). Les auteurs justifient l'inclusion des participants TAG et PSoc dans un même groupe parce qu'ils ont une forte comorbidité, ont des processus cognitifs similaires et que les mêmes structures corticales sont activées.

### *Trouble phobie sociale*

Dans une étude utilisant l'IRMf chez un groupe d'adultes ayant une PSoc (n=8), comparé à un groupe témoin (n=6), les auteurs montrent une diminution de l'activité liée aux cortex : visuel secondaire, pariétal droit, rétrosplénial, temporal droit et insulaire, en réponse à une tâche stressante (simulation de parler en public) (Lorberbaum, et al., 2004). De plus, les auteurs ont observé une association entre l'augmentation du rythme cardiaque, l'intensité de la PSoc et une augmentation du flux sanguin dans la région du cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex temporal inférieur gauche et la région de l'amygdale-hippocampe gauche. Les participants du groupe anxieux présentaient de la comorbidité (1 TAG, 1 mutisme sélectif, 1 trouble personnalité anxieuse)

Dans l'étude de Van der Wee et coll. (2008), les auteurs observent chez un groupe d'adultes ayant un trouble de phobie sociale généralisé (n=12; âge moyen  $39,4 \pm 12,6$ ) comparé à un groupe témoin (n=12), des potentiels de liaisons plus élevés pour la sérotonine (dans le thalamus gauche et droit) et pour les transporteurs de la dopamine (dans le striatum) en utilisant la technique « IRM-co registered SPECT ». Ces résultats suggèrent une dysfonction des systèmes sérotonergique et dopaminergique chez cette population. Les auteurs n'ont pas été en mesure d'identifier d'association entre les régions ayant un potentiel d'activation élevé et l'intensité du trouble de phobie sociale. Toutefois cette mesure n'a pas été réalisée chez le groupe témoin diminuant ici la capacité des auteurs à différencier les groupes.

Dans l'étude de Guyer et coll. (2008), les auteurs ont comparé l'activation du complexe amygdalien chez un groupe d'adolescents anxieux (n=14;  $12,3 \pm 2,8$  ans) qui montraient tous une perception négative du jugement par les autres, comparé à un groupe témoin. Les participants du groupe anxieux présentaient de la comorbidité (8 PSoc, 9 TAG et 4 ASep), une diminution fonctionnelle et étaient à la recherche de traitement dans une clinique spécialisée. Le regroupement réalisé par les auteurs était basé non pas sur le diagnostic, mais sur la présence de problème d'adaptations et d'interactions sociales, théorie proposée par Rapee et coll. (1997) suggérant que la phobie sociale est à l'extrémité du continuum et que les manifestations

problématiques d'adaptation et d'interaction sociale indiquent des stades d'intensités différents. Les résultats ont montré une activation significative du complexe amygdalien ainsi qu'une activation du cortex préfrontal ventro-latéral comparé aux participants témoins. De plus, une association positive a été trouvée entre la sévérité des symptômes anxieux (adaptation sociale), l'activation de l'amygdale et le cortex préfrontal ventro-latéral.

### *Anxiété de séparation*

L'ASep peut-être différenciée de l'anxiété dite développementale par l'intensité, la persistance et l'impact négatif sur les fonctions adaptatives (Purper-Ouakil & Franc, 2010). De plus, plusieurs études rétrospectives chez l'adulte présentant un trouble anxieux tel que la phobie sociale, le trouble panique avec ou sans agoraphobie, ont identifié la présence d'ASep pendant l'enfance (Otto, et al., 2001). Les études longitudinales ont, quant à elles, identifiés la présence élevée de phobie spécifique, de trouble obsessionnel-compulsif, de stress post-traumatique, de trouble panique et d'état de stress aiguë chez les participants ayant présenté de l'ASep pendant l'enfance (Aschenbrand, Kendall, Webb, Safford, & Flannery-Schroeder, 2003).

Les facteurs de risque de l'ASep peuvent inclure une vulnérabilité génétique, un tempérament anxieux ainsi qu'une vulnérabilité biologique (Goldsmith & Gottesman, 1981). Toutefois, ce trouble semble être affecté par le facteur environnemental de façon plus importante que chez les autres troubles anxieux (Eley, 2001).

Peu de modèles animaux sont disponibles pour étudier l'ASep, toutefois dans l'étude de George et coll. (2010), les auteurs ont présenté un modèle animal (souris) pour la séparation et la maltraitance. Le modèle expérimental a permis d'observer chez les souris soumises aux conditions expérimentales, une augmentation de l'anxiété, de l'hyperactivité et des comportements de désespoir. L'âge d'apparition de l'ASep survient tôt dans le développement, ainsi chez le rat, les études incluant une séparation du bébé rat d'avec sa mère montrent une augmentation de la corticostérone plasmatique et augmentation du facteur de croissance des neurones de l'hippocampe

(Daniels, et al., 2009). Quelques études font un lien entre l'ASep et le trouble panique principalement dû à la réactivité des sujets adultes lors de test avec CO<sub>2</sub>. Ainsi dans l'étude de Battaglia et coll. (2009), les auteurs concluent qu'un lien génétique (expliquant 89 % de la variance) uni les deux diagnostics soit : TPA et ASep. L'étude de l'impact de la séparation sur les singes montre que les expériences dites stressantes (séparation) influencent les réponses comportementales qui sont fortement modulées par une variation génétique polymorphique de la sérotonine (rh5-HTTLPR; allèle court) suggérant que le système sérotonergique est affecté lors de cette condition (Spinelli, et al., 2007). Inversement, une séparation à l'âge adulte ne montre pas cette variation génétique, suggérant que l'expérience stressante (la séparation) a un impact hautement significatif sur le développement des réponses comportementales s'il survient en jeune âge vs à l'âge adulte.

#### *Phobie spécifique*

L'étude de Caseras et coll. (2010) les auteurs comparent un groupe témoin (n=17) à deux groupes : un premier groupe de sujets adultes ayant une PSp des araignées (n=14) et un deuxième groupe de sujets ayant une PSp des piqûres-injection de sang (n=15). La présentation des images à tous les participants a généré une augmentation de l'activation des mêmes régions corticales (cortex ventral préfrontal, partie dorsale du cortex cingulaire antérieur et partie antérieure de l'insula, thalamus et région occipito-temporo pariétal du cortex), toutefois les deux groupes phobiques ont montré une activation plus importante de ces régions. Ainsi, lors de la présentation d'image d'araignée, les sujets ayant cette PSp ont montré une augmentation significative de la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur et de la partie antérieure de l'insula, lorsque comparée aux deux autres groupes. De plus, lors de la présentation d'image avec injection de sang, une augmentation de l'activation de la région du thalamus et de la région occipito-temporo pariétal du cortex a été observée chez le groupe ayant cette phobie, lorsque comparé aux deux autres groupes. Les deux groupes phobiques ont également montré un temps d'activation de l'amygdale droite plus rapide, lorsque comparé au groupe témoin.

Ces résultats sont également supportés par d'autres études avec une cohorte de patients présentant une PSp des araignées. Ainsi, lorsque comparé à un groupe témoin, les auteurs ont observé chez le groupe phobique une augmentation de l'activation de l'amygdale droite, du cortex cingulaire antérieur, du thalamus, du cortex insulaire et des aires motrices (Goossens, Schruers, Peeters, Griez, & Sunaert, 2007b; Straube, Mentzel, & Miltner, 2007; Wendt, Lotze, Weike, Hosten, & Hamm, 2008).

Les études incluant des participants ayant un trouble de phobie spécifique sont généralement homogènes et ne présentent pas de comorbidités. Toutefois, les cohortes incluent des adultes sans diminution de l'état fonctionnel.

#### *Trouble panique avec ou sans agoraphobie*

Comme décrits dans le tableau 1, les symptômes présentés dans le TPA incluent une variété de réponses (ex : cognitive, comportementale et physiologique). Dû à la nature même des symptômes du TPA, certaines régions sous corticales telles que les ganglions de la base et le système limbique sont possiblement impliquées dans la physiopathologie (Fehm, 2001; Hettema, et al., 2008).

Du à une prévalence élevée de la comorbidité chez les sujets ayant un TPA, notamment avec la dépression, les études d'imagerie fonctionnelle ont inclus des sujets présentant la réalité clinique soit un trouble panique comme diagnostic primaire avec la présence d'une dépression, dysthymie, agoraphobie, phobie spécifique, phobie sociale, anxiété généralisée tout en incluant l'utilisation de médication (ISRS, benzodiazépine et tricyclique) (Ferrari, Busatto, McGuire, & Crippa, 2008).

Les études utilisant la technique IRMf montrent chez les sujets ayant un TPA, une activation spécifique de l'amygdale gauche lors de visualisation d'images tristes (Grodd, Schneider, Klose, & Nagele, 1995). Plus encore, des études ont montré chez ce trouble anxieux, une diminution bilatérale la structure de l'amygdale (Massane, Mercader, Gomez, Toberia, & Salamero, 2003), du lobe temporal gauche (Uchida, et al., 2003), et une augmentation de la partie gauche de l'insula, du gyrus temporal supérieur et du gyrus parahippocampal (Uchida, et al., 2008) en utilisant une technique « Optimal Voxel-based morphometry ».

En résumé, les sujets anxieux montrent une hyperexcitabilité du noyau central de l'amygdale en incluant des voies de communication neuronales avec l'hippocampe, le thalamus, l'hypothalamus ainsi que le locus coeruleus et d'autres régions corticales.

Dans son ensemble, le système limbique et plus particulièrement le complexe amygdalien est responsable de la réponse émotionnelle, dont la peur fait office de relais du système nerveux central. Deux circuits sont en présence, d'une part, un facilite le circuit amygdale - cortex préfrontal et l'hypothalamus, puis d'autre part, il inhibe le circuit orbito-frontal – amygdale – hypothalamus médian. L'action réciproque des deux circuits facilite les ajustements d'alerte et ces deux circuits utilisent la sérotonine comme neurotransmetteur (Pribram & McGuinness, 1975).

En présence de stimulations répétitives (peur-stress-anxiété), le seuil d'excitation de ce système est abaissé, menant ainsi à une sensibilité plus grande et une réponse plus vive.

Dans l'étude de Casey et coll. (2010), les auteurs montrent que les adolescents ont une réponse de l'amygdale exagérée aux stimuli menaçants lorsque comparé à la réponse obtenue chez des enfants et des adultes. Cette différence s'atténue s'il y a répétition du stimulus. Toutefois, les adolescents ayant un score d'anxiété de trait élevé ne montrent pas l'effet normalisateur de l'exposition (répétition du stimulus). Les auteurs ont associé cette caractéristique à une diminution des voies de communication fonctionnelles entre le cortex ventral préfrontal et le complexe amygdalien. Les caractéristiques individuelles telles que l'anxiété de trait sont également dues à une réponse plus importante de l'amygdale droite ainsi qu'à un volume plus important de cette structure.

Plusieurs études utilisant la technique d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ont inclus des clientèles cliniques c'est-à-dire avec ou sans comorbidité et avec ou sans médication. Dans l'étude de Garakani et coll. (2006), les auteurs supportent ce regroupement par le fait que certains troubles anxieux (trouble panique, anxiété généralisée, trouble phobique et trouble obsessionnel-compulsif) répondent similairement au programme thérapeutique utilisant l'exposition pour favoriser

l'extinction. De plus, les auteurs poursuivent en émettant une façon différente de catégoriser les différents troubles anxieux. Ainsi, en utilisant la pathophysiologie de l'anxiété c'est-à-dire les voies neuronales qui permettent l'expression de certains symptômes, il est possible de regrouper certains troubles anxieux (TPA, TAG, PSoc, PSp,) qui montrent un dysfonctionnement du circuit incluant le complexe amygdalien et la réponse au stress dans le circuit de la peur.

## **Traitements pharmacologiques**

Un traitement pharmacologique peut être nécessaire chez les enfants et les adolescents ayant un trouble anxieux, dont l'intensité des symptômes occasionne une rupture dans le fonctionnement quotidien (Baldwin, et al., 2005). Bien que les études publiées à ce jour sont habituellement réalisées chez l'adulte et non chez l'enfant ou l'adolescent, plusieurs molécules sont actuellement utilisées dans le traitement pharmacologique du trouble anxieux chez les adolescents (tableau 2). Par ailleurs, le neurotransmetteur sérotonine semble être ciblé chez plusieurs troubles anxieux.

### **La sérotonine et l'anxiété**

Les noyaux du raphé (dorsal et médian) sont responsables de l'innervation sérotoninergique du télencéphale. L'activité de ces noyaux est inhibée d'une part, par les autorécepteurs présynaptiques de type 5HT<sub>1B</sub> et d'autre part par les récepteurs postsynaptiques. La 5HT agit sur plusieurs récepteurs postsynaptiques cependant trois semblent impliqués avec l'anxiété : 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>2A</sub> et 5HT<sub>2C</sub> (Hoyer, Hannon, & Martin, 2002). Les récepteurs postsynaptiques 5HT<sub>1A</sub> sont essentiellement situés dans le cortex cérébral, le complexe amygdalien et le système septo-hippocampique. L'effet d'inactiver le gène 5HT<sub>1A</sub> du télencéphale à des âges différents montre des effets différents (Gross, et al., 2002; Ollat, 2003).

Tel que vu dans la section neuroanatomie, le complexe amygdalien innerve plusieurs structures dont entre autres la substance grise périaqueducule dorsale (SGPAD). Dans le cas de danger perçu comme menaçant et inévitable, cette structure impose à toutes les autres structures la mise en place de comportement de défense. La

sérotonine a pour effet d'inhiber cette réponse. Ainsi, une diminution de la concentration de 5HT et une hyperactivité de la SGPA d mettra en place les réactions comportementales et physiologiques de défenses (Siegel & Victoroff, 2009). Ceci permet possiblement d'expliquer qu'avec des stimuli sans réelle importance, mais qui ont acquis une valeur de danger chez les patients ayant de l'anxiété pathologique (trouble panique), ces derniers montrent une réactivité comportementale et physiologique disproportionnée.

Tableau 2 Médication utilisée dans le traitement des enfants et adolescents ayant un trouble anxieux ainsi que pour les comorbidités associées (Baldwin, et al., 2005; Nutt, 2005).

Trouble anxieux / comorbidités	Effets secondaires généraux	Effets secondaires sur le système cardiovasculaire et l'architecture du sommeil
<b>Antidépresseur Tétracyclique : Mirtazapine</b>		
Tous les troubles anxieux (peu étudié chez le PSoc)	Augmentation de l'anxiété, bouche sèche, diaphorèse, dysfonction sexuelle, diminution des fonctions psychomotrices, sédation et effet anticholinergique. À plus long terme : gain de poids. Pas de dépendance (Baldwin, et al., 2005; Rocca, Fonzo, Scotta, Zanalda, & Ravizza, 1997)	<u>Systeme cardiovasculaire :</u> Hypotension orthostatique, tachycardie, dysrythmie de la conduction atrioventriculaire, antiarythmique type 1a. <u>L'architecture du sommeil :</u> Augmentation temps total du sommeil, SLP, Stade 2, efficacité sommeil et diminution du temps en éveil (Schmid, et al., 2005). Augmentation / réduction du SJSR (Hoque & Chesson, 2010).
<b>Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) : Citalopram, Fluoxétine, Paroxétine</b>		
TAG, PSoc, PSp, TSPT, TOC	Augmentation de l'anxiété, insomnie, fièvre, incapacité à se détendre, agitation / surexcitation. À plus long terme, il y a la possibilité d'une dysfonction sexuelle et du syndrome d'abandon. Pas de dépendance (Emslie & Judge, 2000; Price, Waller, Wood, & MacKay, 1996; Stahl, et al., 1997). Pas d'effet anticholinergique	<u>Systeme cardiovasculaire :</u> Diminution de la fréquence cardiaque, augmentation du segment QT, bradycardie sinusale occasionnelle et arrêt sinusal. L'augmentation de projection de 5-HT dans le Locus coeruleus est habituellement inhibiteur et par conséquent diminue l'activité des neurones noradrénergiques, diminution de la VRC et de l'indice SDNN (Gorman, et al., 2000; Licht, de Geus, van Dyck, &

(Baldwin & Polkinghorn, 2005). Penninx, 2009; Pacher & Kecskemeti, 2004a)  
L'architecture du sommeil :  
 Augmentation / réduction du SJSR (Hoque & Chesson, 2010), maintien du mouvement des yeux pendant tous les stades de sommeil (Prozac eyes), diminution du SP et diminution de l'inhibition durant le SP résultant a une possible augmentation du mouvement des jambes (Carskadon & Dement, 2005), fragmentation du sommeil, diminution de l'efficacité et du temps total de sommeil, augmentation des stades lents (S1 et S2) et diminution du SLP et SP (Oberndorfer, Saletu-Zyhlarz, & Saletu, 2000).

**Psychostimulant : Methylphénidate**

Comorbidité / TDAH Étourdissements, céphalée, anorexie, nausée, nervosité, douleur ou crampe abdominale, difficulté à dormir

Système cardiovasculaire :  
 Augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (Rapport & Moffitt, 2002).

L'architecture du sommeil :  
 augmente l'efficacité du sommeil (Sobanski, Schredl, Kettler, & Alm, 2008).

**Agent Antimaniaque prophylactique : Lithium**

Comorbidité / Trouble de l'humeur Pas d'effet anticholinergique (Baldwin et coll., 2005)

Système cardiovasculaire :  
 Dysfonction du nœud sinusal et arrêt (Mitchell & Mackenzie, 1982), diminution

de l'amplitude de l'onde T  
(Dumovic et coll., 1980).

L'architecture du sommeil :

Pas d'effets bénéfiques  
documentés (Gadoth, Kesler,  
Vainstein, Peled, & Lavie,  
2001).

**Neuroleptique typique et atypique : Pimozide, Risperidone**

Comorbidité /  
Psychotique —  
Impulsivité —  
agressivité —  
dépression

Effet anticholinergique,  
sédation et hypotension  
lors des changements  
orthostatiques (Baldwin  
et coll., 2005).

Système cardiovasculaire :  
Hypotension orthostatique et  
prolongation du segment QT  
(Pacher & Kecskemeti,  
2004b).

L'architecture du sommeil :  
Augmentation / réduction du  
SJSR (Hoque & Chesson,  
2010), diminution du SP  
(Sharpley, et al., 2003)

**Agoniste des récepteurs adrénergiques de type 2 : Clonidine**

Comorbidité /  
impulsivité —  
agressivité

Hypotension, bouche  
sèche, sédation.  
Effet anticholinergique  
chez le rat (Taira, 1996).

Système cardiovasculaire :  
Hypertension, changements  
électrocardiographiques  
(Wolraich, 2005).

L'architecture du sommeil :  
Augmentation de la durée du  
SP et diminution de SLP  
(Miyazaki, Uchida, Mukai, &  
Nishihara, 2004).

Plusieurs études testant l'efficacité de la médication avec différents troubles d'anxiété ont montré un effet placebo important (Huppert, et al., 2004; Oosterbaan, van Balkom, Spinhoven, & van Dyck, 2001), toutefois, la médication prescrite chez la population ayant un trouble d'anxiété pathologique a montré ses effets (Baldwin, et al., 2005) et d'un point de vue clinique, sa nécessité.

La médication n'a pas seulement un effet sur les symptômes du trouble anxieux, il en est de même pour le système de contrôle de la fréquence cardiaque et pour le processus du sommeil.

Les effets cardiovasculaires de la sérotonine sont extrêmement complexes et varient selon la dose, les conditions expérimentales, les espèces et selon l'état vasculaire. Sur les vaisseaux, la sérotonine provoque soit une vasoconstriction par effet 5-HT<sub>2</sub>, en particulier des vaisseaux rénaux ou l'inverse une vasodilatation, dépendant du tonus préalable des vaisseaux, et si leur état est normal ou pathologique. Sur le cœur, la sérotonine a une action chronotrope positive par effet 5-HT<sub>4</sub> et pourrait participer à la genèse de certains troubles du rythme cardiaque, tel qu'un QT<sub>c</sub> allongé, torsade de pointe ou bradycardie. La sérotonine a également un effet inotrope positif. Finalement, l'effet sur la tension artérielle est complexe et varie selon les conditions expérimentales : hypotension, faible hypertension ou aucune modification.

Dans l'étude de Blom et coll. (2010), les auteurs rapportent que l'effet d'un traitement pharmacologique de type ISRS (citalopram, fluoxetine, sertaline) chez 20 adolescentes ayant un diagnostic d'anxiété (TAG, PSoc, PSp, TPA, ASep, ESPT) altère les paramètres de la VRC. Ainsi, une réduction significative a été observée pour les variables de la VRC (BF, HF et SDNN) chez le groupe anxieux lorsque comparé au groupe témoin, mais pas pour la fréquence cardiaque. Selon les auteurs, la médication explique 15 % de la variance pour la variable HF, 3 % pour la variable BF et 6,5 % pour la variable SDNN suggérant que ces différences sont explicables en partie seulement par la médication.

Dans une autre étude, les auteurs avaient observé des associations entre l'anxiété et les différents paramètres de la VRC dont une diminution du SDNN, cependant après avoir inclus l'effet de la médication, toutes les associations sont

devenues non significatives (Licht, et al., 2009) suggérant ici que la médication a contribué directement (effet primaire de la médication) ou indirectement (effet secondaire) à modifier les paramètres de la VRC sans pour autant être en mesure d'en expliquer l'origine.

Une explication possible de la diminution de la VRC chez les patients utilisant une médication pourrait venir de l'effet anticholinergique de certains médicaments (voir le tableau ci-haut). Il est également possible de considérer l'effet de la diminution ou du moins de l'altération de la production de la concentration de la sérotonine, neurotransmetteur impliqué dans la modulation du réflexe vagal de la fréquence cardiaque (Hildreth, Padley, Pilowsky, & Goodchild, 2008; Murphy & Lesch, 2008).

Supportant l'idée d'un lien entre la VRC et la sérotonine, l'étude de Kang et coll. (2010) a comparé la VRC (SDNN ; rMSSD ; BFnu ; HFnu ; BF/HF) et deux marqueurs de la sérotonine sanguin ( $V_{\max} = \text{Vitesse d'assimilation maximale plaquettaire } 5\text{-HT} = \frac{pM\ 5\text{-HT}}{107\ \text{platelet}} \times \min\ 37\ ^\circ\text{C}$ ;  $K_m = \text{constante de Michaelis-Mentens}$ ). En effet, lorsque comparé à un groupe contrôle (n=30 ; âge moyen  $35,9 \pm 4,1$  ; 14 hommes), les participants adultes ayant un trouble panique (n=45 ; âge moyen  $38,8 \pm 7,7$  ; 23 hommes ; 25 avec agoraphobie) ont montré une réduction de certains paramètres de la VRC (SDNN et HFnu %) et une augmentation des BFnu % et du ratio BF/HF suggérant une altération du SNA chez le groupe TPA. Les auteurs ont également observé des valeurs significativement réduites des marqueurs  $V_{\max}$  et  $K_m$ . Ces résultats viennent appuyer deux autres recherches qui ont montré qu'une diminution du transporteur 5-HTT est associée à une réponse exagérée sympathique-adrénergique (Murphy & Lesch, 2008) et d'hormones neuroendocrines telles que l'ACTH (Tjurmina, Armando, Saavedra, Goldstein, & Murphy, 2002) en réponse au stress.

L'utilisation d'ISRS montre également un effet sur différents paramètres liés au sommeil. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine dans le cerveau ont comme fonction d'augmenter la concentration de ce neurotransmetteur dans la fente synaptique qui viendra augmenter la neurotransmission de type

sérotoninergique postsynaptique. Ainsi, la sérotonine montre également un effet sur certains paramètres du sommeil. En effet, des chercheurs ont utilisé chez des souris des doses moyennes d'ISRS (le citalopram) et ont observés une diminution du SP et une faible augmentation du SLP. Les auteurs concluent que l'action inhibitrice sur le SP est principalement due aux récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, principale cible du citalopram (Monaca, Boutrel, Hen, Hamon, & Adrien, 2003).

De plus, un manque de sommeil chronique est lié à une diminution de sérotonine, qui à son tour contribuera à la perturbation du processus du sommeil (Kohyama, 2011).

Certaines études mentionnent le maintien du mouvement lent des yeux et une diminution du SP. En effet, dans l'étude de Boulos et coll., (2011), les auteurs observent chez un groupe de 16 adultes utilisant des ISRS (fluoxétine, citalopram et sertaline) que le nombre de mouvements des yeux est significativement plus élevé (quelque soit le stade de sommeil, principalement en SLP) que celui observé chez le groupe contrôle. Toutefois aucun autre paramètre du sommeil n'est apparu significativement différent. Sans être en mesure d'expliquer comment les ISRS peuvent être responsable de cette différence, les auteurs notent certaines limitations : doses pharmacologiques n'étaient pas égales, le nombre de participants était limité et le groupe contrôle étaient des sujets se plaignant de trouble de sommeil. Ceci explique possiblement pourquoi aucune différence dans l'architecture du sommeil n'a été observée. Cependant, bien que des mouvements lents des yeux soient présents chez ceux qui utilisent des ISRS, d'autres molécules ont également cet effet notamment les antidépresseurs tricycliques, les neuroleptiques et les benzodiazépines (Geyer, Carney, Dillard, Davis, & Ward, 2009), suggérant l'implication d'autres mécanismes.

Il n'y a actuellement pas de lien clinique entre l'augmentation du mouvement lent des yeux et l'anxiété ou l'insomnie toutefois les ISRS ont été associés avec de l'insomnie, un sommeil fragmenté, une latence au sommeil augmenté et subjectivement un sommeil non réparateur (Jindal, et al., 2003). De plus, il semble que l'effet résiduel des ISRS puisse être mesuré pendant des mois voir années après

l'arrêt du traitement pharmacologique, suggérant la présence de conséquence à long terme sur les paramètres du sommeil (Geyer, et al., 2009; Schenck, Mahowald, Kim, O'Connor, & Hurwitz, 1992).

## **L'hypervigilance physiologique**

La vigilance physiologique est normalement associée avec une augmentation de l'activité de la branche sympathique du système nerveux autonome (Gencoz, Gencoz, & Joiner, 2000) en combinaison ou non avec une diminution de l'activité de la branche parasympathique du système nerveux autonome (Porges, 1995; Varkevisser, Van Dongen, & Kerkhot, 2005). Cette réponse adaptative est normale, et mobilise les ressources énergiques pour répondre à une menace. L'hypervigilance est caractérisée par une augmentation anormalement élevée de la vigilance, de la réponse à un stimulus, ou de l'attention envers une menace dans son environnement (Dorland, 2003).

Les individus présentant un TA semblent avoir un biais attentionnel pour les stimuli à contenu menaçant. Ce phénomène de sélection attentionnelle pour les stimuli anxiogènes au détriment des tâches à accomplir est traduit par des manifestations d'hypervigilance. Selon le modèle tripartite proposé par Clark & Watson (1991), l'anxiété et la dépression se distinguent l'un de l'autre selon les trois composantes suivantes : affect positif, affect négatif et hypervigilance physiologique. Ainsi, l'anxiété et la dépression partagent un affect négatif, l'affect positif n'est pas associé à la dépression et seul l'anxieux montre une hypervigilance physiologique (Clark & Watson, 1991; Greaves-Lord, et al., 2007; Jacques & Mash, 2004; Laurent & Ettelson, 2001; Yang, Hong, Joung, & Kim, 2006). L'hypervigilance physiologique chez les individus ayant un TA peut être mesurée par une modification de l'activité électrodermale (Fredrikson, Hugdahl, & Ohman, 1976; Fredrikson & Ohman, 1979; Quermonne, Nammathao, Louchahi-Raoul, & Marcy, 1993), une augmentation de la pression artérielle (Orr & Roth, 2000), une augmentation de la tension du muscle occipito-frontal (Hoehn-Saric & McLeod, 2000; Hoehn-Saric,

McLeod, & Zimmerli, 1989), une augmentation du métabolisme corporel sur 24 heures (Bonnet & Arand, 1995), une augmentation du métabolisme cérébral (Nofzinger, et al., 2004), une augmentation de la température corporelle (Adam, Tomeny, & Oswald, 1986), une augmentation de la tension des muscles gastrocnémiens (mollets) (Hazlett, McLeod, & Hoehn-Saric, 1994), et une réponse cardiaque à des stressseurs (Boudarene & Timsit-Berthier, 1997; Brosschot & Thayer, 2003; Buss, Davidson, Kalin, & Goldsmith, 2004). De plus, cette caractéristique a été associée à des problèmes liés au sommeil (Alfano, Ginsburg, & Kingery, 2007; Hall, 2004; Roth, et al., 2008).

Les études incluant des participants anxieux avec comorbidité ont également permis d'identifier une association entre l'intensité des symptômes et la diminution du pronostic de traitement. De plus, les différences observées entre l'intensité des symptômes physiologiques mesurés chez les participants du groupe anxieux comparé au groupe témoin incluaient des conditions diurnes et ces résultats suggéraient la présence d'hypervigilance physiologique. Cependant, aucune étude à ce jour n'a permis de démontrer la présence d'hypervigilance physiologique pendant le sommeil, période pendant lequel l'environnement n'a pas d'influence aussi marquée.

## **Chapitre 2 : Le sommeil**

### **L'architecture du sommeil**

À l'adolescence, le sommeil est constitué de cycles d'environ 90 minutes pendant lesquels alternent deux phases principales, le sommeil lent (SL) et le sommeil paradoxal (SP). Le SL inclut quatre stades de sommeil qui seront regroupés dans cette thèse comme suit : stade 1, stade 2 et le sommeil lent profond (SLP : incluant les stades 3 et 4). Chez l'adolescent, la répartition moyenne du temps passé dans chacun des stades du sommeil correspond au pourcentage suivant : stade 1 (5 %), stade 2 (50 à 60 %), SLP (15 à 20 %) et SP (20 à 25 %) (Carskadon & Dement, 2005; Laberge, Tremblay, Vitaro, & Montplaisir, 2000; Williams, Karacan, & Hirsch, 1974).

Les changements des systèmes endocriniens et nerveux autonomes ont été décrits pendant le sommeil chez les adolescents (Carskadon & Acebo, 2002; Carskadon & Dement, 2005; Dauvilliers, 2003; Richardson & Tate, 2002) correspondant ainsi à une maturation biologique (changements internes) et à l'apparition d'activités liées à l'environnement (changements externes) (Bailey, Argyropoulos, Kendrick, & Nutt, 2005). Malgré les changements attendus dans la maturation du processus du sommeil, l'apparition d'un problème de sommeil pendant l'enfance est peut-être prédictif d'un trouble de santé mentale plus tard. En effet, dans une étude prospective longitudinale (n=943 enfants), les auteurs ont rapporté que la présence de problème de sommeil pendant l'enfance (5, 7 et 9 ans) permettait de prédire à l'âge adulte (21 et 26 ans) la présence d'un trouble anxieux (Gregory, et al., 2005).

### **Méthodes de mesure du sommeil**

Trois méthodes sont principalement utilisées pour analyser le sommeil : les questionnaires, l'actigraphie et la polysomnographie. Les résultats obtenus en utilisant ces méthodes chez les anxieux sont décrits ci-dessous.

## **Le questionnaire sommeil**

Plusieurs études publiées ont observé la présence de problèmes liés au sommeil chez les adolescents en général (Bailly, Bailly-Lambin, Querleu, Beuscart, & Collinet, 2004; Carskadon & Acebo, 2002; Carskadon, et al., 2002; Roberts, Roberts, & Chan, 2008), ainsi que chez les enfants et les adolescents ayant un trouble anxieux (Alfano, et al., 2007; Dealberto, 1992; Forbes, et al., 2008; Saletu, et al., 1994). Les problèmes liés au sommeil sont définis comme étant une résistance au coucher ou encore de l'anxiété à l'approche de l'heure du coucher, une difficulté d'endormissement ou de maintenir le sommeil pendant la nuit, mouiller son lit, ronfler, présence de cauchemar, refuser de dormir seul, refuser de dormir à l'extérieur de la maison, présence de somnolence diurne (Alfano, et al., 2007; Storch, et al., 2008). Dans son étude épidémiologique menée auprès de 652 adolescents âgés entre 13 et 19 ans, Bailly et coll. (2004) a montré à l'aide d'un questionnaire (INSERM révisé incluant 113 questions au choix) que les adolescents avaient de la difficulté lors de l'endormissement (latence au sommeil), avaient un besoin de sommeil pendant le jour et utilisaient des stimulants pour maintenir l'état d'éveil. Les auteurs caractérisent un groupe comme étant "insomniaque" (233 adolescents; 35,7 %) c'est-à-dire ayant répondu souvent ou toujours aux questions portant sur : l'endormissement, le réveil pendant la nuit, le besoin de sommeil pendant le jour, l'utilisation de stimulant, présence de cauchemars, sommeil non réparateur. Ce groupe montre un désordre du sommeil du type de l'insomnie avec une représentation plus élevée chez les filles que chez les garçons (40,2 % contre 31,6 %). De plus, lorsque comparé aux adolescents non insomniaques, le groupe "insomniaque" montre un état psychologique significativement altéré : habituellement triste (10,2 contre 3,4 %,  $p < 0,001$ ), anxieux (54,9 contre 40,5 %,  $p < 0,0001$ ), abattu (41,1 contre 32,6 %,  $p < 0,05$ ), et instable (56,9 contre 41,7 %,  $p < 0,0001$ ). De plus, les adolescents plus âgés dorment moins que les adolescents plus jeunes, ils montrent un retard du moment d'aller au lit et un écart plus important entre les heures de sommeil pendant la semaine et la fin de semaine (Andrade, Benedito-Silva, & Menna-Barreto, 1992; Carskadon, Labyak, Acebo, & Seifer, 1999; Carskadon, Vieira, & Acebo, 1993). Les

problèmes liés au sommeil les plus fréquemment rapportés chez les adolescents ayant un TA sont : l'insomnie (n=128; 66,6 %), les cauchemars (54,6 %) et le refus de dormir seul (47,9 %) (Alfano, et al., 2007).

Chez les enfants ayant un TA, 88 à 92 % d'entre eux ont au moins un problème lié au sommeil, 55 % en ont au moins trois (Alfano, et al., 2007) et 27,2 % en ont cinq ou plus (Storch, et al., 2008), comparé à 20 à 25 % dans la population générale (1 à 17ans) qui en montre un seul (Giannotti & Cortesi, 2002; Mindell, Moline, Zendell, Brown, & Fry, 1994).

Finalement, une association positive a été observée entre les problèmes liés au sommeil, l'anxiété et la dépression (Halbower & Marcus, 2003). Cette méthode de recherche est particulièrement accessible, facile d'utilisation, mais ne permet pas de préciser l'architecture du sommeil ni d'obtenir des données objectives sur l'activité cardiaque.

### **L'actigraphie**

L'actigraphie est une technique de mesure ambulatoire du mouvement. Le capteur a l'apparence d'une montre et est situé au poignet. L'enregistrement permet de décrire et analyser le cycle activité-repos jour-nuit sur une période allant de 24 heures à 21 jours dépendant des modèles utilisés (Tsai, et al., 2008). Plusieurs études ont démontré la fiabilité et la validité des données recueillies avec l'actigraphie chez une population normale. Cependant, cette technique de mesure du mouvement ne permet pas de détecter les sujets qui comme dans le cas de l'insomnie, sont éveillés, mais ne bougent pas. De plus, il est impossible de préciser l'architecture du sommeil avec cette technique et d'obtenir simultanément des mesures physiologiques telles que la fréquence cardiaque.

### **La polysomnographie**

La polysomnographie (PSG) est la mesure de référence pour mesurer objectivement le sommeil. La PSG permet d'enregistrer plusieurs variables physiologiques afin de quantifier les troubles du sommeil dont les apnées et l'effet première nuit. L'effet première nuit est décrit comme étant le temps requis au

processus d'adaptation normal en laboratoire du sommeil et le temps normal d'adaptation reconnu chez une population normale est d'une seule nuit. En effet, les sujets montreront lors de la deuxième nuit moins d'éveils nocturnes, une durée du sommeil paradoxal augmentée, une latence au sommeil paradoxal diminuée, un temps total de sommeil augmenté, une latence au stade 4 diminuée, une diminution des changements entre les stades de sommeil et une efficacité du sommeil augmentée (Agnew, Webb, & Williams, 1966; Verhulst, 2006).

Les études utilisant la PSG chez les enfants et les adolescents sont abondantes. Ainsi, une recherche sur PubMed en utilisant les mots clé : « polysomnography, children, adolescents » retrace 728 articles entre 1984 et 2010. Toutefois, lorsque le mot clé « anxiety » est ajouté, seulement 11 études sont répertoriées. Les prochains paragraphes discuteront de la PSG chez une population clinique d'enfants et d'adolescents ayant un trouble anxieux primaire et une comorbidité en lien avec cette thèse.

## **La polysomnographie selon les différents troubles anxieux**

### *Trouble panique*

Dans l'étude de Papadimitriou et coll. (2005), les auteurs ont observé chez les patients ayant un trouble panique, une latence au sommeil plus longue, une augmentation du temps en éveil pendant la période du sommeil et une réduction de l'efficacité du sommeil lorsque comparé à un groupe de participants non anxieux. Toutefois, aucune différence dans l'architecture du sommeil entre les groupes n'a pu être observée, appuyant ainsi les résultats d'études précédentes de Ferini–Strambi et coll. (1996) et de Stein et coll. (1993). Cependant, dans cette dernière étude, les auteurs voulaient vérifier l'existence d'une différence entre les patients adultes ayant un TPA avec comorbidité dépressive et ceux qui ne satisfaisaient pas les critères de la dépression, suggérant que des symptômes dépressifs pouvaient être présents dans le groupe TPA sans pour autant atteindre l'intensité nécessaire pour justifier le diagnostic.

Dans l'étude de Sloan et coll. (1999), les auteurs ont montré que l'architecture du sommeil n'était pas différente entre les participants adultes qui présentaient des attaques de panique nocturne et ceux qui n'en avaient pas. Toutefois, les deux groupes présentaient une diminution de l'efficacité du sommeil et une diminution du SLP lorsque comparé au groupe contrôle. Finalement, dans l'étude de Stein et coll. (1995) les auteurs observent significativement plus de micros apnée (5 à 10 secondes) pendant le sommeil chez le groupe adulte avec TPA comparé au groupe contrôle suggérant la présence d'un patron respiratoire irrégulier possiblement d'origine centrale.

#### *Trouble d'anxiété généralisée*

Chez les patients présentant un TAG, la polysomnographie montre une augmentation de la latence au sommeil et de la fragmentation du sommeil sans changement notable de l'architecture du sommeil lorsque comparé à un groupe contrôle (Papadimitriou & Linkowski, 2005). Dans l'étude d'Akiskal et coll. (1984), les auteurs comparent le sommeil de trois groupes d'adultes : Dystémique (n=20), TAG avec comorbidité dépressive (n=22) et contrôle (n=11). Les résultats montrent chez le groupe TAG un nombre d'éveils pendant le sommeil significativement plus élevé que celui observé chez le groupe dystémique et le groupe contrôle. Dans l'étude de Fuller et coll. (1997), les auteurs comparent le sommeil de 15 adultes ayant un niveau élevé d'anxiété généralisé avec un groupe contrôle. Les auteurs observent chez les sujets anxieux rapportant un niveau élevé d'anxiété et d'inquiétudes, une augmentation de la latence au sommeil, une diminution du pourcentage de SLP, une augmentation des transitions vers un stade de sommeil léger (stade 1), un pourcentage plus élevé de stade 1, une augmentation des microéveils et une diminution de la densité du SP. Dans l'étude de Saletu et coll. (1994), les auteurs comparent le sommeil de 43 patients adultes ayant un trouble d'anxiété généralisée léger à moyen à un groupe contrôle. Le groupe anxieux a été séparé en deux groupes : a) laboratoire (n=22), c'est-à-dire que les enregistrements polysomnographiques sont réalisés en laboratoire; et b) maison (n=21) qui utilise un matériel ambulatoire permettant le même type d'enregistrement. Les deux groupes anxieux (laboratoire et maison) ont

montré une détérioration de l'efficacité du sommeil, de la durée totale de sommeil, ainsi qu'un temps d'éveil pendant le sommeil et temps d'éveil avant l'heure du lever augmenté lorsque comparé au groupe contrôle. Aucune différence significative entre les groupes anxieux sur la latence au sommeil, la durée totale SP et la latence au SP. L'analyse de l'architecture du sommeil montre une diminution du stade 2 et une augmentation du SLP chez les participants anxieux du groupe maison suggérant la présence d'un biais positif pour les enregistrements à domicile. Dans l'étude de Papadimitriou et coll. (1988a), les auteurs n'observent aucune différence dans les paramètres du sommeil entre un groupe de patient adulte ayant un TAG et une comorbidité avec la dépression comparée à un groupe ayant un TAG seulement. Toutefois, des différences ont été observées entre le groupe anxieux (avec et sans comorbidité), le groupe ayant une dépression comme diagnostic primaire et le groupe témoin. En effet, les participants du groupe TAG ont montré une latence au sommeil augmentée, une diminution du temps total de sommeil ainsi qu'une diminution de la durée du stade 2 comparé au groupe contrôle. Les études de Fuller (1997), Saletu (1994), Akiskal (1984) et Papadimitriou (1988a) ont été réalisées avec des sujets adultes anxieux avec ou sans comorbidité dépressive, mais dans un état fonctionnel, suggérant que des changements plus marqués pourraient être observés avec un groupe présentant une diminution fonctionnelle (augmentation de l'intensité) telle que rencontrée chez une population pédiatrique clinique.

#### *Trouble obsessionnel-compulsif*

Dans l'étude de Rapoport et coll. (1981) chez neuf adolescents ayant un trouble obsessionnel-compulsif comme diagnostic primaire, les auteurs rapportent une augmentation de la latence au sommeil et une diminution de l'efficacité du sommeil. L'étude d'Insel et coll. (1982) chez une cohorte d'adultes (n=14) TOC montre une diminution du temps total de sommeil, diminution du SLP, diminution de l'efficacité du SP et diminution de la latence au SP comparé à un groupe non anxieux. Il est toutefois important de mentionner que ces deux dernières recherches incluaient de la comorbidité avec la dépression chez 3 sujets dans l'étude de Rapoport (1981) et 7 sujets dans l'étude d'Insel (1982). Les résultats ne sont pas constants dans la

littérature, ainsi dans l'étude de Robinson et coll. (1998) aucune différence dans l'architecture du sommeil n'a pu être identifiée par les auteurs entre un groupe d'adultes ayant seulement un TOC et un groupe témoin. L'étude d'Uhde et coll. (2000) vient bonifier les résultats contradictoires, ainsi les auteurs rapportent que plusieurs patients d'un même groupe ayant un TOC rapportent d'une part n'avoir aucun problème de sommeil et d'autre part avoir beaucoup de difficulté à s'endormir et à maintenir leur sommeil pendant la nuit. Plusieurs explications sont possibles : a) présence de comorbidité; b) mesure d'intensité possiblement hétérogène entre les participants; c) présence de différent TOC dans un même groupe; d) combinaison de ces possibilités.

### *Phobie sociale*

Bien que les individus présentant un trouble de phobie sociale rapportent plusieurs difficultés liées au sommeil (Alfano, et al., 2007), la polysomnographie décrit un portrait différent. Ainsi, la phobie sociale réfère habituellement à un contexte diurne, ainsi les études utilisant la polysomnographie pour évaluer le sommeil des patients ayant une phobie sociale ne montrent pas de différence dans l'architecture du sommeil lorsqu'il est comparé à un groupe contrôle (Papadimitriou & Linkowski, 2005). Il n'est donc pas surprenant de n'obtenir aucune différence significative pour l'efficacité du sommeil, l'architecture et la latence au SP lorsque comparé à groupe contrôle appuyant ainsi les résultats de Brown et coll. (1994).

### *Anxiété de séparation*

Plusieurs études ont à ce jour documenté la présence de trouble de sommeil associé à l'anxiété de séparation. Ainsi, l'insomnie, les cauchemars et le refus de dormir seul sont couramment rapportés à l'aide de questionnaires (Alfano, et al., 2007). Toutefois, aucune étude utilisant la polysomnographie chez cette population n'a été publiée. Les études mesurant et évaluant le sommeil viseront probablement dans un premier temps les adultes ayant un diagnostic d'anxiété de séparation. Dans un deuxième temps, l'amélioration et le développement technologique d'équipements de mesures polysomnographiques ambulatoires permettront possiblement la

réalisation d'évaluation du sommeil directement à la maison chez les jeunes enfants présentant un trouble d'anxiété de séparation. Cependant, même si ces équipements ambulatoires existent actuellement, ils ne montrent pas d'avantages marqués lorsque comparés à la polysomnographie en laboratoire. De plus, près de 33 % des enregistrements présentent des lacunes suffisamment importantes pour ne pas être en mesure d'évaluer les apnées-hypopnées (Portier, et al., 2000).

La littérature sur l'évaluation du sommeil en utilisant la polysomnographie montre certaines différences dans l'architecture du sommeil selon les diagnostics anxieux. D'une part, les études polysomnographiques portant sur le sommeil d'individus ayant un trouble panique, une phobie sociale ou un trouble obsessionnel-compulsif rapportent des résultats inconsistants et d'autre part, ces différences pourraient être en lien avec la présence de comorbidités dans les groupes. Les études décrivent le sommeil de participants ayant un diagnostic anxieux (diagnostic primaire) sans pour autant représenter une population clinique d'enfants et d'adolescents.

*Groupe portant sur l'évaluation du sommeil chez une population pédiatrique incluant un trouble anxieux comme diagnostic primaire et la présence de comorbidité (diagnostic secondaire)*

Dans l'étude de Forbes et coll. (2006) qui incluait un groupe clinique d'enfants et d'adolescents anxieux (n=32), dépressif (n=116) et un groupe contrôle (n=76), les auteurs n'observent aucune différence significative pour les paramètres du sommeil entre les groupes concernant les variables suivantes : le temps total d'éveils, la durée totale de SLP, la durée totale de SP et la latence au sommeil. Surprenamment, ils ont observé un taux de cortisol (deux heures avant le coucher) significativement plus élevé chez le groupe anxieux, lorsque comparés à deux autres groupes, dépressif et contrôle, suggérant que cette disposition biologique pourrait être en lien avec la présence d'hypervigilance au coucher et la difficulté rapportée par les sujets à s'endormir. Les auteurs n'avaient pas de mesures physiologiques telles que la fréquence cardiaque qui aurait également pu documenter cet aspect et vérifier si l'altération du système nerveux autonome persiste pendant le sommeil. Les enfants

(n=18, 3 % fille; âge moyen  $10,5 \pm 1,4$ ) et adolescents (n=14; 26 % fille; âge moyen  $13,4 \pm 2,0$ ) du groupe anxieux présentaient plusieurs diagnostics et comorbidités (19 TAG, 20 anxieux non spécifiques, 6 TPA, 8 ASep et 7 PSoc) et ne prenaient pas de médication.

Plus récemment, Forbes et coll. (2008) notaient que le SLP chez un groupe clinique de 24 adolescents (7 à 17 ans; 58,3 % de fille ; âge moyen  $12,2 \pm 3,1$ ) anxieux était moindre que celui mesuré chez le groupe témoin (n=101) et que le groupe anxieux ne présentait pas d'effet première nuit. Cette cohorte d'enfants provenait d'un centre de service clinique spécialisé en dépression chez les enfants et adolescents. De plus, les auteurs soulignent qu'une association entre les mesures objectives et subjectives du sommeil a été identifiée pour la latence au sommeil, toutefois, les mesures objectives mettront en évidence un nombre d'éveils plus élevé que celui rapporté par les participants anxieux. La cohorte du groupe clinique d'anxieux comportait une comorbidité anxieuse importante, ainsi le groupe anxieux incluait : 19 TAG, 20 anxiété non spécifique; 6 TPA ; 8 ASep; 7 PSoc. De plus 14 des 24 adolescents du groupe anxieux avaient une comorbidité avec la dépression. Les auteurs justifient l'inclusion de la comorbidité anxieuse et dépressive afin d'obtenir une puissance statistique et que le trouble anxieux a une forte comorbidité et partagent un lien génétique. Les auteurs notent également, la présence de vigilance (hypervigilance) pendant la nuit chez le groupe anxieux lorsque comparés au groupe dépressif, suggérant que l'anxiété chez l'enfant est associée avec une dysfonction du processus physiologique pendant le sommeil.

Plusieurs auteurs pointent l'intensité du trait anxieux comme étant un facteur déterminant et associé à l'altération du sommeil. Ainsi dans l'étude de Kajimura et coll. (1998), les auteurs ont analysé le sommeil de six jeunes étudiants adultes universitaires avec un indice d'anxiété élevé (STAI >55) et comparé les résultats à celui de six étudiants universitaires ayant un faible indice d'anxiété (STAI <45). Le groupe ayant un faible indice a montré des changements en SP et en stade 2 entre la première nuit et les nuits subséquentes suggérant la présence du processus normal d'adaptation connue sous le nom d'effet première nuit. Le groupe ayant un indice

élevé n'a pas démontré l'effet première nuit suggérant que le niveau d'anxiété de trait intervient ou altère le processus d'adaptation normal à un nouvel environnement.

Ainsi, l'état de stress altère le processus d'adaptation normal du sommeil, mais en est-il de même chez des participants non anxieux chez qui une condition de stress est induite avant le sommeil? Hall et coll. (2004) répondent à cette question. Ainsi, les participants universitaires ( $n=59$ ; 49 % fille; âge moyen  $19,6 \pm 1,8$ ), non anxieux ont été divisé en deux groupes : 28 dans le groupe témoin et 31 dans le groupe stress. La manipulation expérimentale consistait dire aux participants du groupe « stress » qu'ils auront à réaliser un exposé oral avec deux minutes de préparation immédiatement après le réveil, que des mesures physiologiques seront réalisées pendant l'exposé et qu'ils seront jugés selon leur performance. Les auteurs ne rapportent aucune différence significative entre les groupes concernant l'architecture du sommeil. Toutefois, les paramètres cardiovasculaires ont montré des différences significatives entre les groupes en SP et en SLP suggérant que la mesure de la réponse cardiovasculaire à un stress pendant le sommeil est une mesure sensible.

## **Chapitre 3 : Le système cardiovasculaire**

Plusieurs études ont démontré la relation entre un état de stress ponctuel et une modification de l'activité cardiaque suffisante pour avoir des conséquences cardiovasculaires graves entre autres chez ceux ayant été victime ou témoin d'évènements graves tels qu'un désastre naturel, agression, la mort d'un proche, etc. (Engel, 1971; Krantz, Kop, Santiago, & Gottdiener, 1991). Néanmoins, le stress dans sa forme psychologique montre également un effet sur la modulation de l'activité cardiovasculaire (voir section sur la modulation de l'activité cardiaque). Afin de mieux comprendre comment cette relation peut exister et pour alléger la lecture, nous avons choisi de présenter les études et éléments favorisant cette compréhension.

### **L'enregistrement de l'activité cardiaque**

Le cœur est un muscle qui a comme fonction de pomper le sang oxygéné dans les vaisseaux sanguins (artères). Le retour du sang au cœur se fait par les veines. Le circuit cœur-artère-veine se nomme le système cardiovasculaire. Ce système de circulation est continu, fermé, mais non étanche (Spence & Mason, 1983). Le cœur est divisé en quatre cavités séparées par une cloison verticale et une cloison horizontale : les septums. Les deux cavités supérieures sont les oreillettes et les deux cavités inférieures sont les ventricules. Tout comme certaines cellules des muscles lisses, certaines cellules du muscle cardiaque se stimulent de façon spontanée (cellules autorythmiques), regroupées en deux noyaux de cellules appelées : nœud sinusal et nœud atrio-ventriculaire (Spence & Mason, 1983). Le courant électrique induit, de l'ordre du millivolt, par les stimulations de cellules, produit un complexe d'ondes enregistrables et forme l'électrocardiogramme (Adams & Cuevas, 2004). L'étude du système cardiovasculaire se fait en enregistrant l'ensemble des signaux électriques qui proviennent du cœur et qui résultent de la dépolarisation et de la repolarisation des oreillettes et des ventricules. Les ondes enregistrées sont regroupées selon les appellations suivantes : P (dépolarisation des oreillettes), QRS

(dépolarisation des ventricules et repolarisation des oreillettes) et T (repolarisation des ventricules). Habituellement, chaque battement est calculé en mesurant la distance en milliseconde entre deux ondes R normales. La fréquence cardiaque correspond au nombre de battements normaux (onde R) consécutifs pendant une minute.

### **Modulation de l'activité cardiaque**

La branche parasympathique du SNA est modulée principalement via les fibres viscérales afférentes ainsi que par plusieurs structures cérébrales, dont le complexe amygdalien, l'hypothalamus, les noyaux du tractus solitaire, la formation réticulaire mésencéphalique et le bulbe ventrolatéral rostral (Adams & Cuevas, 2004). Le nerf vague a son origine dans le noyau ambigu, structure corticale incluse dans le pont médullaire et sert d'inhibiteur de la stimulation cardiaque (diminution des impulsions au nœud sinusal et de la contractilité des oreillettes) et son activation est modulée par le relâchement d'acétylcholine. En position de repos, soit couché, le rythme et la variabilité cardiaque d'individus en santé sont déterminés principalement par le réflexe d'excitation des neurones efférents parasympathiques (Andresen, Kunze, & Mendelowitz, 2004; Chess, Tam, & Calaresu, 1975).

La branche sympathique du SNA est principalement activée par les impulsions extéroceptives via les fibres nerveuses somatiques afférentes ainsi que par certaines structures cérébrales supérieures, incluant les amygdales, le locus coeruleus et les noyaux parabrachiaux (Adams & Cuevas, 2004; Aston-Jones & Cohen, 2005; Porges, 1995). La branche sympathique influence la fréquence cardiaque via deux principaux médiateurs : 1 — l'acétylcholine qui active les ganglions sympathiques par ses récepteurs nicotiniques. Ceci entraîne une libération d'adrénaline et de noradrénaline qui ont conséquemment l'effet principal d'augmenter la contractilité sinusale et ventriculaire favorisant l'augmentation de la fréquence cardiaque (Andresen, et al., 2004), 2 — le système rénine-angiotensine, intervient également

dans la modulation de la fréquence cardiaque par un système de régulation hydrosodée de la fonction rénale et de la pression artérielle (Akselrod, et al., 1981).

Ainsi, un changement de rythme cardiaque (accélération) peut provenir d'une augmentation de l'activation sympathique du système nerveux autonome, d'une diminution de l'activation parasympathique ou d'une combinaison des deux (Davis, Montgomery, & Wilson, 2002).

Dans son modèle explicatif de la régulation de l'activité cardiaque, Skinner (1985a) offre une explication du mécanisme qui module la fréquence cardiaque en lien avec le stress ou la peur. En effet, le stress potentiel détecté par les capteurs externes (yeux, oreille, nez, etc.) est acheminé au cortex primaire via le thalamus. Deux options s'offrent pour le traitement de l'information; une voie courte (réaction immédiate) et une voie longue (évaluation du potentiel dangereux et action à prendre). Le trouble anxieux serait dû à l'activation pathologique de la voie courte (traitement sensoriel → thalamus → amygdale → réponse) (LeDoux, 1998). L'activation du complexe amygdalien et possiblement de l'amygdale droite serait exagérée chez les sujets anxieux (décrit plus haut dans la section sur la neuroanatomie des troubles anxieux). Dans le modèle Triadic du développement de l'adolescent, Ernst et coll. (2006) proposent qu'une perturbation du système limbique et principalement le complexe amygdalien contribue à la psychopathologie chez l'adolescent anxieux tout en s'appuyant sur des études d'imageries fonctionnelles et structurales. Dans l'étude de Kuniecki et coll. (2003), les auteurs montrent que le complexe amygdalien fait partie intégrante de la régulation du rythme cardiaque en lien avec les émotions. En effet, en utilisant l'IRMf, un groupe de jeunes étudiants (n=16; homme de 16 à 25 ans), pendant la visualisation d'image à caractère négatif vs neutre, ont montré une augmentation de la fréquence cardiaque et une activation de l'aire occipitale visuelle extra striée, de l'insula, de l'amygdale droite, du gyrus temporal supérieur droit et du pallidum gauche. La comparaison des sessions d'images à caractères positifs vs neutres a montré une diminution de la fréquence cardiaque et une activation de l'aire visuelle extra striée, de l'insula droite et de l'hypothalamus. Ces observations suggèrent que le caractère (négatif, neutre ou

positif) associé aux images n'est d'une part, pas traité par les mêmes structures et d'autres parts, que le caractère négatif implique l'amygdale droite dans la modulation de la fréquence cardiaque. Plus encore, le rôle du cortex cingulaire antérieur dans la modulation du système nerveux autonome lors d'un test de stress a démontré son implication dans la régulation de l'activité cardiaque (Critchley, et al., 2003; Matthews, Paulus, Simmons, Nelesen, & Dimsdale, 2004).

La fréquence cardiaque et la VRC varient selon l'état dans lequel le corps se trouve : le niveau d'exercice (Catai, et al., 2002; Earnest, 2004; Freeman, Dewey, Hadley, Myers, & Froelicher, 2006; Jouven, et al., 2005), de stress (Biondi & Picardi, 1999; Brosschot & Thayer, 2003), ou d'émotion (Brosschot & Thayer, 2003; Cohen & Benjamin, 2006; Cohen, Kotler, Matar, & Kaplan, 2000; Ginsberg, Ayers, Burriss, & Powell, 2008; Greaves-Lord, et al., 2007; Laurent & Ettelson, 2001; Roth, et al., 2008; Thayer, Freidman, & Borkovec, 1996), selon la température interne et externe (Miller & Graham, 2007), le rythme circadien (Huikuri, et al., 1994; Iverson, Stampfer, & Gaetz, 2002; Massin, Maeyns, Withofs, Ravet, & Gerard, 2000; Nakagawa, et al., 1998), l'âge (Acharya, Kannathal, Sing, Ping, & Chua, 2004; Evans, et al., 2001; Galeev, Igisheva, & Kazin, 2002; Kostis, et al., 1982; Kuo, et al., 1999; Villa, 2000) et l'intégrité des voies nerveuses et de l'organe cible (Spence & Mason, 1983). Normalement, un sujet sain présentera en condition de repos une fréquence cardiaque diminuée, une variabilité cardiaque augmentée, un indice SDNN et rMSSD augmenté ainsi que des HF et un ratio BF/HF diminué lorsque comparé à lui-même en position debout et active (Catai, et coll., 2002).

Selon le DSM-IV (voir Tableau 3 ci-dessous) les réponses cardiovasculaires à l'anxiété sont décrites sensiblement de la même façon soit : palpitations, battements de cœur fort ou accélération du rythme cardiaque, transpiration, sensations de souffle coupé, sensation d'étranglement, douleur ou gêne thoracique, nausée ou gêne abdominale (APA, 2000) quelques soit le trouble anxieux. Plus l'intensité du TA est élevée, plus les symptômes cardiovasculaires seront similaires à ceux décrits lors d'une crise de panique.

Comme décrits dans le chapitre 1, les troubles anxieux font partie d'une catégorie de maladies mentales qui regroupe sept différents diagnostics (APA, 2000). Toutefois, malgré cette myriade de diagnostics, ils ont en commun une augmentation de la vigilance et de la peur (Barbee, 1998) permettant une manifestation des symptômes physiologiques similaires d'un diagnostic d'anxiété à l'autre. Toutefois, ces manifestations symptomatiques physiologiques liées à l'anxiété pathologique diffèrent d'un individu à l'autre en terme de durée, d'amplitude et d'intensité (Boudarene & Timsit-Berthier, 1997) et sont modulées en fonction de l'état d'urgence : anxiété aiguë (réponse à un danger immédiat, perçu ou réel) ou anxiété chronique (sensation ou état permanent).

Tableau 3 Listes des symptômes physiologiques en fonction du trouble anxieux (APA, 2000)

Troubles anxieux	Symptômes somatiques
Trouble panique (TPA)	Palpitations ou accélération du rythme cardiaque. Transpiration. Dyspnée, sensations de souffle coupé, d'étouffement, et d'étranglement. Nausée, vomissement, gêne abdominale (maux de ventre). Respiration inadaptée, abdomen contracté, gonflé, impression de manquer d'air. Sensation de vertige, d'instabilité, de tête vide ou impression d'évanouissement. Frissons ou bouffées de chaleur. Mal de tête.
Anxiété généralisée (TAG)	Symptômes similaires au TPA , agitation, fatigabilité, tension musculaire, perturbation du sommeil, spasmes et douleurs au ventre, difficulté d'endormissement.
Phobie sociale (PSoc)	Symptômes similaires au TPA, sudation excessive, rougissements, tremblements, bouffées de chaleurs et nausée, perturbation du sommeil.
Phobie spécifique (PSp)	Symptômes similaires au TPA
Anxiété de séparation (ASep)	Palpitations, nausée ou gêne abdominale, mal de tête, sensations de " souffle coupé " de vertige, perturbation du sommeil, cauchemar.

D'un point de vue neurophysiologique, ces symptômes sont une manifestation du système nerveux autonome dont le rôle est de réguler la fonction des organes selon les besoins de l'environnement et s'insère dans le concept du « syndrome général d'adaptation » (Selye, 1946). Dans le cas de l'anxiété pathologique, le message envoyé au système nerveux autonome, en est un d'alerte. Sa réaction est d'augmenter la contribution de la branche sympathique du système nerveux autonome et réciproquement, diminuer l'activité de la branche parasympathique.

## **L'analyse de la variabilité cardiaque**

L'étude de l'intervalle RR également appelé intervalle NN (distance entre deux battements normaux) permet de mesurer la VRC et celle-ci inclut deux domaines distincts : le domaine temporel qui fait référence au calcul en milliseconde entre chaque battement et le domaine fréquentiel qui fait référence à la provenance autonome du changement de la VRC. La VRC est un indice du bon fonctionnement du système cardiovasculaire et plus elle augmente, meilleure est la santé du système; inversement, une VRC réduite augmente les chances d'avoir un problème avec ce système (Kikuya, et al., 2000; Molgaard, Sorensen, & Bjerregaard, 1991). L'intervalle RR nous renseigne sur la capacité du système cardiovasculaire à réagir et s'adapter aux microchangements et l'analyse fréquentielle nous renseigne sur l'origine de la variation de la VRC identifiant ainsi la branche du SNA qui est activée ou désactivée (Acharya, et al., 2004; Akselrod, et al., 1981; Task Force, 1996).

Les indices temporels de la VRC sont calculés en utilisant la moyenne et la variance entre les battements successifs (Task Force, 1996). Les indices temporels couramment utilisés sont : 1 - la moyenne RR; 2 - l'écart type de la moyenne des intervalles RR (SDNN) qui est une représentation, reconnue en cardiologie, de l'influence des branches sympathiques et parasympathiques et un indicateur de la VRC chez les enfants et adolescents (Zygmunt & Stanczyk, 2004); 3 - pNN50 qui représente le pourcentage du nombre d'intervalles RR successives d'une sélection donnée de temps qui sont supérieur a 50 ms et exprime la variabilité des hautes fréquences principalement d'origine parasympathique; 4 - rMSSD qui représente la racine carrée des différences au carré des intervalles successives RR, est un reflet de la VRC à court terme et fortement influencé par les changements et modulations de la branche parasympathique (Massin, et al., 2000; Reed, Warburton, Whitney, & McKay, 2006; Task Force, 1996). Cette mesure, soit le rMSSD est préférable à la mesure pNN50 (Task Force, 1996). Des corrélations ont été observées entre plusieurs mesures temporelles, néanmoins les indices SDNN et rMSSD sont les mesures

temporelles recommandées pour l'analyse temporelle de la VRC par la Task force (1996).

Les bandes de fréquences utilisées dans l'analyse fréquentielle sont situées entre 0,00 et 0,5 Hertz (Hz) ou nombre de cycles par seconde. Les bandes de fréquence liées à l'activité cardiaque sont divisées en quatre sections distinctes : 1 - ultra basses fréquences (0,00 à 0,003 Hz) qui sont caractérisées par des rythmes très lents et sont calculées à partir d'enregistrements de longue durée soit plus de 24 h. L'analyse de la VRC en utilisant cette bande a des implications dans l'évaluation clinique entre autres dans l'hypertension et comme valeur prédictive de mortalité après une cardiopathie (Bigger, et al., 1992; Ponikowski, et al., 1997; Task Force, 1996); 2 - les très basses fréquences (0,003 à 0,04 Hz) traduisent les mécanismes de régulations à long terme tel que dans la thermorégulation (Parati, Saul, Di Rienzo, & Mancia, 1995), dans la vasomotricité liée au système rénine-angiotensine (Akselrod, et al., 1981); 3 - les basses fréquences (0,04 à 0,15 Hz) qui traduisent l'oscillation connue sous le nom d'onde de Mayer, avec un pic généralement observé vers 0,12 Hz chez l'homme et 0,4 chez le rat. Toutefois l'interprétation physiologique de cette bande a été liée au système baroréflexe (Robbe, et al., 1987) et reste controversée concernant son interprétation physiologique (Task Force, 1996). D'autres études montrent toutefois la capacité de cette bande de mesurer le tonus sympathique (Bianchi, et al., 1990; Pagani, et al., 1989; Pagani, et al., 1986); 4 - les hautes fréquences (0,15 à 0,40 Hz) dont l'oscillation est connue sous le nom de Traube-Hering décrivent l'action du nerf vague sur le cœur. Après l'ajout d'atropine (un antagoniste muscarinique exogène), ces oscillations disparaissent (Akselrod, 1988).

Chaque section de fréquence correspond à une activité spécifique du SNA : les basses fréquences correspondent au SNA-Sympathique et les hautes fréquences correspondent à l'activité du SNA-Parasympathique. La littérature actuelle nous suggère d'observer une certaine prudence dans l'interprétation des bandes fréquentielles, car elles se chevauchent. Ainsi, il est possible de mesurer l'influence de la branche parasympathique dans la bande 0,15 - 0,4 Hz ou encore au-delà 0,4 Hz si la respiration atteint un rythme plus grand que 25 respirations/minute (Task Force,

1996). De plus, si l'activité respiratoire est inférieure à 0,15 Hz (9 respirations/minute), il faudra également prendre en considération la bande sympathique (Novak, et al., 1993). Il est donc possible de conclure que la bande de puissance liée aux hautes fréquences soit de 0,15 à 0,4 Hz est un indice incomplet, mais satisfaisant du contrôle vagal sur le rythme cardiaque.

## **La fréquence cardiaque selon le trouble anxieux**

La section du chapitre 1 qui traite de l'étiologie et principalement la section sur la neuroanatomie du trouble anxieux souligne l'implication du complexe amygdalien dans l'activation des structures responsables de la modulation de la réponse comportementale et physiologique à la suite d'un stimulus perçu comme menaçant. De plus, cette section souligne des différences dans l'activation des structures en amont et en aval du complexe amygdalien, suggérant la présence de circuits neuronaux distincts selon le trouble et que ces circuits diffèrent selon la perception « menaçante » du stimulus. À leurs tours, ces différences neuroanatomiques se traduisent possiblement par une modulation spécifique du système de contrôle cardiovasculaire et simultanément un état augmenté de vigilance.

### *La VRC et le trouble panique*

La VRC chez l'adulte présentant un trouble panique a été largement documentée. Ainsi, la littérature montre lors d'une condition de repos chez un groupe avec TPA comparé à un groupe non anxieux, une fréquence cardiaque augmentée, un intervalle RR moindre et un SDNN moindre. L'analyse spectrale de la VRC chez ce même trouble, montre une diminution des HF, une augmentation des BF ainsi que du ratio BF/HF (Burkhardt, Wilhelm, Meuret, Blechert, & Roth, 2010; Friedman & Thayer, 1998; Garakani, et al., 2009; Kang, Lee, Park, Kim, & Yu, 2010; Martinez, Garakani, Kaufmann, Aaronson, & Gorman, 2010).

### *La VRC du trouble de phobie sociale*

Le trouble de phobie sociale n'a pas retenu la même attention des chercheurs. Ainsi, dans l'étude de Grossman et coll. (2001), les auteurs n'observent aucune différence entre les différents paramètres de la VRC d'un groupe d'adultes (âge moyen 65 ans) présentant une phobie sociale (n=30) comparée à un groupe témoin non anxieux (n=30). Toutefois, les deux groupes se distinguent par la présence d'anxiété, de plaintes somatiques et du niveau d'embrassement plus élevé chez le groupe de phobie sociale suggérant que ces caractéristiques psychologiques ne se traduisent pas forcément en réactions physiologiques. Il est également possible que l'absence de différence significative provienne principalement de l'effet « Âge ». En effet, les études montrent une diminution de la VRC avec l'âge, une diminution des BF ainsi que de la puissance totale (Ergün, Demirci, Nurlu, & Komürücü, 2008; Stein, Kleiger, & Rottman, 1997). Dans une autre étude menée chez une cohorte d'adultes anxieux et dépressif « The Netherland Study », les auteurs montrent chez les anxieux (n=1479; incluant TPA, PSoc, TAG) comparé aux participants témoins (n=616), une fréquence cardiaque plus élevée, un SDNN moindre et un niveau d'arythmie sinusale respiratoire plus élevé chez le groupe anxieux. Les auteurs justifient le regroupement de tous les diagnostics d'anxiété dans un même groupe par l'absence de différence significative concernant les paramètres cardiovasculaires entre ces troubles (Licht, de Geus, van Dyck, & Penninx, 2009). Dans l'étude de Monk et coll. (2001), avec une cohorte d'enfants anxieux (n=22; ASep, TPA, PSoc, anxiété non spécifique) comparés à un groupe de non anxieux (n=12), les auteurs ont mesuré la fréquence cardiaque et les HF pendant deux conditions en station assise et d'une durée de 15 minutes : repos et exposition à 5 % de CO<sub>2</sub>. Les résultats montrent que les enfants anxieux ne diffèrent pas entre eux, que les participants du groupe anxieux montrent une FC plus élevée et une VRC réduite lors de la condition de repos ainsi que lors de la condition d'exposition, comparés au groupe non anxieux. Dans une étude mesurant l'auto-évaluation subjective et les réactions physiologiques des sujets ayant une PSoc, les auteurs démontrent que le profil des réponses physiologiques (tension artérielle, fréquence cardiaque, arythmies respiratoires,

conduction de la peau, rythme respiratoire, VRC) est associé au niveau d'anxiété des sujets (Wilhem, Kochar, Roth, & Gross, 2001).

#### *La VRC du trouble d'anxiété généralisé*

Dans l'étude récente de Hofmann et coll. (2010), les auteurs montrent que les participants adultes du groupe TAG (n=25) diffèrent de ceux ayant une comorbidité dépressive, TAG avec dépression (n=14). Ainsi, le groupe de participants TAG a montré des HF moindres lorsque comparé aux participants du groupe TAG avec comorbidité dépressive. Dans une autre étude, les auteurs ont montré chez un groupe de 25 adultes TAG comparés à un groupe de 30 adultes ayant un trouble de dépression majeure, une variabilité moindre chez le TAG ainsi qu'un ratio BF/HF augmenté (Choo, et al., 2005). Ces résultats supportent ceux de Thayer et coll. (1996) qui ont mesurés la réactivité cardiaque chez un groupe d'adulte TAG (n=34) et comparé à un groupe non anxieux (n=32) lors de trois conditions : niveau de base, relaxation et inquiétude. Les résultats montrent une réduction de la moyenne RR (augmentation de la fréquence cardiaque), du SDNN et des HF chez le groupe TAG dans toutes les conditions lorsque comparé au groupe contrôle.

Plusieurs études ont inclus dans le groupe anxieux, une multitude de diagnostics d'anxiété. Ainsi, on retrouvera dans le groupe clinique d'anxieux de l'étude de Bloom et coll. (2010) des adolescentes (n=60; âge moyen 16,8; âgé entre 14,5 et 18,4 ans) présentant un des troubles suivant : 20 anxieux (TAG, PSoc, PSp, TPA, ASep, ESPT); 11 avec un diagnostic de dépression; 29 anxieux avec comorbidité dépressive. Vingt-trois patients recevaient un traitement pharmacologique dont 22 avec ISRS (citalopram, fluoxétine et sertaline) et un dernier avec un antidépresseur tricyclique (tryptizol). Comparé au groupe non anxieux (n=53; âge moyen 16,5; âgé entre 15,9 et 17,7 ans) et malgré l'hétérogénéité du groupe clinique d'anxieux, de dépressif et d'anxieux avec comorbidité dépressive, les auteurs n'observent aucune différence entre les groupes cliniques pour BF, HF et SDNN. Lorsque comparé au groupe témoin, les auteurs rapportent une diminution des BF

chez le groupe anxieux, une diminution des BF et SDNN chez le groupe dépressif et une diminution du SDNN chez le groupe anxieux avec comorbidité dépressive.

Le trait anxieux est un facteur de risque de l'anxiété pathologique et semble affecter de façon significative les différents paramètres mesurés pendant le sommeil indépendamment du trouble de santé mentale (voir chapitre 2). Il est également de mise de se demander la même question concernant l'effet du trait anxieux sur la VRC en période diurne. Ainsi, dans l'étude de Shinba et coll. (2008), les auteurs ont comparé les paramètres cardiovasculaires chez 43 adultes en santé pendant un test de stress mental et pendant une période de repos. Ils ont observé une diminution des HF et une association négative avec le score sur l'échelle STAI, une augmentation des BF ainsi que du ratio BF/HF. Supportant ces résultats, l'étude de Miu et coll. (2009) compare la VRC chez des participants en santé, mais ayant un score élevé d'anxiété de trait. Ainsi, les auteurs montrent que l'anxiété de trait est associée à une diminution de l'intervalle RR et une diminution des HF. Les auteurs suggèrent une association entre le trait anxieux et une dysfonction du système nerveux autonome. Afin de vérifier l'impact du trait anxieux sur le système nerveux autonome, un autre groupe de chercheurs ont tenté de vérifier l'association entre le trait anxieux et le système limbique (Mujica-Parodi, et al., 2009). Utilisant une technique d'imagerie IRMf, les auteurs ont montré que le trait anxieux est associé à une dysfonction du système limbique, principalement en termes de retard d'activation de l'inhibition en réponse à des stimuli ainsi qu'une diminution de l'activation d'inhibition et un retard d'extinction de l'activation lors de stimuli affectifs ambigus.

Toutes ces études ont été faites pendant l'éveil, or le sommeil exerce également une influence sur la fréquence cardiaque. Ainsi, l'analyse spectrale de la VRC est reconnue comme une méthode pour évaluer l'activité du système nerveux autonome pendant le sommeil (Busek, Vankova, Opavsky, Salinger, & Nevsimalova, 2005; Dauvilliers, 2003; Monti, Medigue, Nedelcoux, & Escourrou, 2002; Parish & Shepard, 1990; Versace, Mozzato, De Min Tona, Cavallero, & Stegagno, 2003; Villa, 2000) et c'est ce qui sera discuté dans la prochaine section.

## **Chapitre 4 : L'anxiété, la fréquence cardiaque et le sommeil**

### **La fréquence cardiaque nocturne**

Pendant le sommeil, le système cardiovasculaire est stimulé différemment selon le stade du sommeil dans lequel un individu se trouve et correspond à la contribution respective de la branche sympathique et parasympathique du SNA. En SL (stade 1 et 2) la fréquence cardiaque est augmentée par rapport au SLP (stade 3 et 4). Le SP est caractérisé par une fréquence cardiaque augmentée lorsque comparé au SL et SLP. Cependant, elle est semblable à celle enregistrée pendant la période d'éveil. La fréquence cardiaque en fin de nuit est diminuée par rapport au début de nuit. De plus, la fréquence cardiaque présente une réponse stéréotypée en fonction de certains événements neurophysiologiques typiques du sommeil tels que les mouvements périodiques des jambes, les microéveils et les apnées.

La variation circadienne de la fréquence cardiaque varie peu d'une journée à l'autre chez un même individu (Degaute, van de Borne, Linkowski, & Van Cauter, 1991; Massin, et al., 2000). Par contre, la fréquence cardiaque de nuit est moindre que la fréquence cardiaque de jour et cette diminution est indépendante du changement postural (Degaute, et al., 1991).

Plus récemment, Stampfer (1998) a démontré que la fréquence cardiaque nocturne d'individus adultes pouvait être associée à des diagnostics. En effet, l'auteur a démontré que le profil de la fréquence cardiaque nocturne d'individus adultes ayant un trouble de santé mentale montrait un profil différent de celui d'adultes n'ayant pas de maladie mentale. Cette association était particulièrement forte chez les adultes ayant un trouble d'anxiété généralisé et chez les dépressifs. De plus, une association forte a été observée avec le groupe d'adulte n'ayant pas de maladie mentale. À ce jour, aucune étude publiée n'a documenté la présence de profil de la fréquence cardiaque nocturne chez les enfants et les adolescents et encore moins chez un groupe clinique pédopsychiatrique.

## **L'anxiété et la variabilité cardiaque pendant le sommeil**

Dans son étude, Hall et coll. (2004) induisent une situation stressante avant le coucher chez un groupe de jeunes adultes en santé. L'étude montre que la macrostructure du sommeil des adultes stressés lorsque comparé au sommeil des adultes non stressés n'est pas différente. Toutefois, les auteurs notent des HF moindres en SLP et en SP, et une augmentation du ratio BF/HF en SLP. Cette étude vient mettre en lumière l'effet du stress sur la VRC nocturne, chez une population dite « non psychiatrique » suggérant que la VRC montre une sensibilité marquée.

La VRC est également affectée pendant la nuit en fonction des stades de sommeil, ainsi pendant le SLP, la moyenne RR, le rMSSD, le pN50 et les HF montrent des valeurs plus élevées que pendant le SP (Busek, Vankova, Opavsky, Salinger, & Nevsimalova, 2005). De plus, le ratio BF/HF est à son plus bas pendant le SLP et les hautes fréquences en unité normalisée (HFnu) augmentent pendant la nuit (Versace, Mozanno, De Min Tona, Cavallero, & Stegagno, 2003; Hu, et al., 2004; Monti, Medigue, Nedelcoux, & Escourrou, 2002). Les enfants et adolescents ayant un TA montrent une durée de sommeil moindre dû à un endormissement tardif et un sommeil fragilisé, ce qui peut être comparé à une restriction de sommeil. Ainsi, on observe qu'une restriction de sommeil cause, chez un groupe d'adultes, une augmentation des BF et une diminution des HF (Zhong, et coll., 2005).

Les recherches actuelles indiquent que les enfants et adolescents ayant un TA montrent des problèmes liés au sommeil, que le TA pathologique dans un environnement clinique montre régulièrement de la comorbidité et que l'intensité des symptômes augmente avec la présence de comorbidité. Toutefois, aucune étude n'a contrôlé l'effet de la présence de trouble du sommeil comme comorbidité tel que l'apnée du sommeil, ou le syndrome des "jambes sans repos" (Montplaisir, Nicolas, Godbout, & Walters, 2000). De plus, aucune recherche n'a vérifié la présence d'une association entre les indicateurs subjectifs et objectifs d'un mauvais sommeil et les échelles d'intensité de l'anxiété.

## Chapitre 5 : Objectifs & hypothèses

Les chapitres précédents ont montré que l'anxiété pathologique chez les enfants et les adolescents comporte d'une part, une forte comorbidité avec un ou plusieurs autres troubles anxieux et d'autres parts avec une ou plusieurs autres psychopathologies. De plus, une association a été observée entre la présence de comorbidité, la diminution de l'efficacité des traitements (pharmacologique et classique) et l'augmentation des symptômes. L'anxiété a également été associée à une diminution de la qualité du sommeil et à la présence de troubles liés au sommeil. Finalement, l'ajout d'un traitement pharmacologique est souvent indiqué dans la stratégie de traitement lorsqu'il y a augmentation de l'intensité des symptômes associés aux troubles d'anxiété pathologiques.

Plusieurs études sur la neuroanatomie de l'anxiété rapportent des résultats chez des populations cliniques ayant de la comorbidité. L'utilisation de technique avancée d'analyse en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle a permis de mieux documenter les structures corticales impliquées dans le trouble anxieux et principalement les structures associées aux réactions comportementales et physiologiques. Ainsi, le complexe amygdalien est impliqué dans la réponse comportementale et physiologique liée au stress indifféremment de la présence ou non d'anxiété. L'activation de l'amygdale droite est significativement plus élevée chez ceux qui présentent un trouble anxieux et une association a été montrée entre l'amygdale droite et l'augmentation de la fréquence cardiaque et de l'hypervigilance.

Tel que décrit dans la section comorbidité, les troubles anxieux (trouble d'anxiété généralisé, anxiété de séparation, trouble panique, phobie sociale) présentent de la comorbidité. Ces troubles présentent également certaines similarités neuroanatomiques, suggérant deux options : a) ces troubles présentent un lien génétique commun; b) d'origines différentes, ces troubles présentent un portrait clinique commun (intensité des symptômes, comorbidité, rupture de fonctionnement, médication).

Les études utilisant un questionnaire sur le sommeil montrent chez les enfants et les adolescents anxieux une présence importante de problèmes liés au sommeil

sans pour autant préciser la présence de comorbidité dans le portrait clinique. En laboratoire du sommeil, les études montrent pour certains diagnostics d'anxiété une altération de l'architecture du sommeil et inversement, peu de différence pour d'autres diagnostics. Les auteurs qui ont observé des différences ont inclus des groupes avec comorbidités ou encore inclus des participants ayant des symptômes d'intensité élevée telle que rapportée par le trait anxieux. Aucune étude en laboratoire du sommeil n'a à ce jour décrit l'architecture du sommeil d'une population clinique (tel que rencontré dans une clinique de services surspécialisés) d'enfant et d'adolescents et comparé à un groupe témoin.

Les études sur la VRC pendant le jour ont montré chez certains diagnostics d'anxiété une altération du mécanisme de contrôle de la fréquence cardiaque et pour d'autres diagnostics, peu de changement. Toutefois, les études incluant plusieurs diagnostics d'anxiété avec comorbidités n'ont pas été en mesure d'observer des différences entre les groupes anxieux. Ceci suggère que la présence de comorbidité dans un groupe de participant anxieux vient diminuer les différences cardiovasculaires inter-groupe tout en maintenant une différence significative entre le groupe anxieux (hétérogène) et des participants du groupe non anxieux. Pendant le sommeil, la VRC est modulée différemment selon le stade du sommeil et le temps. Le stress quant à lui, lorsqu'il est induit immédiatement avant le coucher chez un groupe de sujets non anxieux, ne modifie pas l'architecture du sommeil, mais altère le mécanisme de contrôle du système cardiovasculaire. Cette observation est également présente lors d'une restriction de sommeil. Ceci suggère que les paramètres de la VRC montrent une sensibilité aux stress et à la diminution du temps de sommeil, deux caractéristiques cliniques des participants anxieux inclus dans cette thèse. De plus, des profils de fréquence cardiaque nocturne distincts ont été associés à des diagnostics chez l'adulte, mais pas chez l'adolescent.

Plusieurs chercheurs mentionnent que la présence de comorbidités influence négativement l'issue d'un traitement. Ils suggèrent qu'il faut désormais trouver une façon d'inclure ces catégories de patients plutôt que de les exclure afin d'obtenir une meilleure compréhension de l'état de la réalité clinique (Brown, Back, & Uhde, 1994;

Rapee, 2000). Plus encore, les patients anxieux ayant de la comorbidité montrent significativement plus d'intensité de symptômes lorsque comparé à d'autres patients (pure), c'est-à-dire ayant seulement le trouble primaire (Enoch, White, Waheed, & Goldman, 2008), suggérant que l'inclusion d'un groupe clinique d'enfants et d'adolescents avec comorbidité permettra de mieux décrire cette population.

Étant donné que l'anxiété pathologique inclut la peur dans sa définition, que le circuit neuroanatomique de la peur (complexe amygdalien) est impliqué dans l'anxiété, que le circuit de la peur active plusieurs structures responsables des réactions comportementales et physiologiques, entre autres pour le contrôle de la fréquence cardiaque, que les enfants et les adolescents ayant un trouble anxieux recevant des soins dans un environnement clinique présentent un taux élevé de comorbidité et ont un sommeil perturbé, nous allons décrire dans cette thèse : - l'architecture du sommeil ainsi que l'activité cardiovasculaire pendant le sommeil chez un groupe clinique d'enfants et d'adolescents ayant un TA avec comorbidité et médication. De plus, nous vérifierons la présence d'association entre les questionnaires psychométriques d'anxiété, de sommeil et les paramètres polysomnographiques et les paramètres de la variabilité cardiaque.

Cliniquement, nous pourrons observer si l'architecture du sommeil ainsi que les paramètres de la VRC d'un groupe clinique d'enfants et d'adolescents anxieux sont altérés lorsque comparé à un groupe témoin.

## Objectifs

Les objectifs particuliers sont de comparer les mesures réalisées en laboratoire chez un groupe TA à celles d'un groupe témoin sur : O1 — Le profil de la fréquence cardiaque nocturne; O2 — L'architecture du sommeil; O3 — L'activité cardiovasculaire au cours du sommeil.

## Hypothèses

Les hypothèses de recherche sont posées en fonction des objectifs ci-dessus mentionnés et en accord avec la revue de littérature qui précède :

*O1 — Le profil de la fréquence cardiaque nocturne :*

H1 — Le profil de la fréquence cardiaque nocturne montrera :

H1a Une association positive entre les enfants et les adolescents ayant un TAG et le profil décroissant des fréquences cardiaques nocturnes;

H1b Une association positive entre les enfants et les adolescents non anxieux et le profil plat des fréquences cardiaques nocturnes;

H1c Une association positive entre un profil croissant de la fréquence cardiaque nocturne et un trouble anxieux;

H1d Une association positive entre un profil en forme de « U » de la fréquence cardiaque nocturne et un trouble anxieux;

H1e Une association entre la sensation de fatigue au lever, le diagnostic d'anxiété et le profil de la fréquence cardiaque nocturne;

H2 Exploratoire : vérifier lequel des trois modes d'enregistrement est susceptible de montrer le meilleur accord inter juge.

*O2 — Architecture du sommeil :*

H3 — Comparativement au groupe témoin, les participants du groupe TA montreront une latence à l'endormissement augmentée, une latence au SP augmentée et un SLP moindre.

H4 — Le groupe TA montrera un temps en éveil nocturne plus grand, une efficacité

du sommeil moindre (rapport entre le temps total de sommeil/temps total au lit) et n'auront pas d'effet première nuit.

H5 — Les mesures objectives du sommeil montreront une association positive avec les mesures subjectives du sommeil ainsi qu'avec les mesures cliniques de l'anxiété.

*O3 — L'activité cardiovasculaire au cours du sommeil :*

H6 — Les participants ayant un TA montreront des hautes fréquences en unité normalisée moindre et une VRC (SDNN) diminuée pendant le sommeil par rapport au groupe témoin.

H7 — La VRC (SDNN) sera moindre en SP chez le groupe ayant un TA par rapport au groupe témoin.

H8 — Le groupe TA montrera des valeurs moindres de l'indice temporel rMSSD et fréquentiel HFnu lorsque comparé au groupe non anxieux.

H9 — Les mesures cliniques d'intensité de l'anxiété corrèleront significativement avec les marqueurs de la VRC, notamment : SDNN, rMSSD, HFnu et BF/HF

## Chapitre 6 : Méthodologie

Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique et de recherche de l'hôpital Rivière-des-Prairies et tous les participants ont signé le formulaire de consentement. Le recrutement des participants ainsi que la méthodologie expérimentale utilisée sont décrits en détail dans chacun des articles présentés avec cette thèse. Néanmoins, cette section comprendra un résumé général.

### **Participants : critères d'inclusion et d'exclusion.**

Tous les participants<sup>1</sup> ayant un TA inclus dans cette thèse ont été recrutés parmi les patients d'une clinique surspécialisée pour l'anxiété et étaient tous à la recherche d'aide pour diminuer les conséquences de l'anxiété pathologique dans leur quotidien. Tous les patients ont reçu un diagnostic d'anxiété selon les critères du DSM-IV TR (APA, 2000) basé sur la prédominance des symptômes par une pédopsychiatre HB.

L'objectif de la thèse étant de décrire le sommeil (architecture et cardiovasculaire) d'enfants et d'adolescents ayant un TA et recevant les services de la clinique surspécialisée d'anxiété de l'hôpital Rivière-des-Prairies. Ont été inclus : tous les participants ayant un TA comme diagnostic primaire avec ou sans diagnostic secondaire et avec ou sans traitement pharmacologique. Ont été exclus les participants ayant un TA secondaire à la médication, ayant un trouble psychotique ou un état de stress post-traumatique. Ont également été exclus les patients ayant un TA et ayant un des troubles suivants : cardiovasculaire, arthrite juvénile, problème respiratoire ou une déficience intellectuelle.

Le recrutement du groupe témoin a été réalisé par des annonces publiques. Ont été exclus les participants présentant des troubles liés au sommeil, historique de troubles psychiatriques, problèmes cardiaques ou respiratoires.

---

<sup>1</sup> Participant : Tous les participants inclus dans la présente thèse avaient au préalable reçu un diagnostic primaire d'anxiété et par la suite ont été référés à un format thérapeutique incluant de l'activité physique d'aventure en gymnase. Une fois inclus dans le programme thérapeutique d'aventure et lors de la première rencontre de groupe incluant les parents, les participants ont été sollicités pour participer à l'étude sur le sommeil.

## **Protocole expérimental**

Les participants de la première étude<sup>2</sup> qui portait sur le profil de la fréquence cardiaque nocturne ont dormi à leur domicile tout en utilisant un équipement ambulateur d'enregistrement de la fréquence cardiaque pendant deux nuits. La méthodologie utilisée pour cette recherche est décrite en détail dans le chapitre 7.

Les participants formant le groupe anxieux<sup>3</sup> des articles 2 et 3 ont quant à eux, dormi deux nuits consécutives au laboratoire du sommeil de l'hôpital Rivière-des-Prairies. La méthodologie utilisée est décrite en détail dans les articles présentés dans cette thèse et se retrouve dans les chapitres 8 et 9.

## **Analyse de la fréquence cardiaque nocturne**

Les données obtenues par les équipements ambulatoires ont été transférées sur un ordinateur et l'analyse a comporté deux étapes : 1 — classement par des juges externes du profil de fréquence cardiaque nocturne selon un des quatre profils présentés; 2 — analyse statistique de la force de l'association entre les profils de la fréquence cardiaque nocturne, la présence de fatigue au lever et du diagnostic primaire.

## **Analyse de l'architecture du sommeil**

Les enregistrements polysomnographiques ont été transférés sur un ordinateur et les stades de sommeil ont été codés selon les critères habituels (Rechtschaffen & Kales, 1968). Les comparaisons suivantes ont été réalisées : 1 — Test-t de Student entre les deux groupes (anxieux vs non anxieux); 2 — Test-t de Student entre les nuits (1 vs 2); 3 — corrélation de Pearson pour vérifier : a) association entre les

---

<sup>2</sup> L'évaluation de la fréquence cardiaque nocturne à l'aide d'un cardiofréquence-mètre ambulateur est une procédure courante d'évaluation dans le format thérapeutique d'aventure et intègre l'enregistrement de la fréquence cardiaque pendant deux journées, dont une la semaine et l'autre la fin de semaine. Cette évaluation a lieu avant et après le programme thérapeutique d'aventure en gymnase. Seuls les enregistrements pré-thérapie ont été utilisés pour cette étude et seulement une nuit par personne.

<sup>3</sup> Les participants de l'étude 2 et 3 proviennent également du programme de traitement d'aventure, mais différent du premier article. De plus, et dans un objectif de mieux informer le lecteur, les résultats ont été séparés en deux articles : étude 2 sur la polysomnographie et l'étude 3 sur l'activité cardiaque nocturne en lien avec la polysomnographie.

mesures objectives et les mesures cliniques subjectives du sommeil; b) association entre les résultats des questionnaires cliniques de l'anxiété et les mesures objectives du sommeil.

### **Analyse de la fréquence et variabilité cardiaque pendant le sommeil**

Les enregistrements des fréquences cardiaques réalisées avec le système d'enregistrement de polysomnographie ont été transférés sur un ordinateur. À l'aide d'une macro développée en format « Visual basic », les données ECG et stade de sommeil ont été exportés en format texte et combinés de façon à respecter leur occurrence temporelle, puis sauvegardée pour analyse ultérieure.

La fréquence cardiaque (moyenne RR) et les paramètres temporels (SDNN, rMSSD) et fréquentiels (HFnu, BF/HF) de la variabilité cardiaque ont été analysées selon trois formats : a) les valeurs moyennes pendant la période totale de sommeil; b) par tiers de nuit et; c) par stade de sommeil.

L'analyse statistique a comporté deux volets : 1 — analyse de la variance (Groupe X Tiers) et (Groupe X Stade de sommeil), puis des tests post hoc sur les résultats significatifs; 2 — Corrélation de Pearson pour vérifier l'association entre les paramètres de la variabilité cardiaque et : a) les mesures objectives et subjectives du sommeil; b) les mesures cliniques de l'anxiété.

### **Analyse statistique**

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Statistica (Statistica for Windows. StatSoft Inc. Tulsa, OK, USA).

## Chapitre 7 : Nocturnal Heart Rate Patterns and Diagnosis

The relationship between nocturnal heart rate patterns and psychiatric disorders in adolescents

Chevrette T,<sup>1,2,3</sup> Godbout R<sup>1,2,4,\*</sup>

<sup>1</sup>Sleep Laboratory & Clinic, Neurodevelopmental Disorders Program, Hospital Riviere-des-Prairies, Montreal (Quebec) Canada

<sup>2</sup>Fernand-Seguin Research Centre, Hospital Riviere-des-Prairies, Montreal (Quebec) Canada

<sup>3</sup>Anxiety Clinic, Pedopsychiatry Program, Hospital Riviere-des-Prairies, Montreal (Quebec) Canada

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, University de Montreal, Montreal (Quebec) Canada  
Running head: Nocturnal Heart Rate Patterns and Anxiety Disorder

\*Corresponding Author:

Sleep Laboratory & Clinic

Hôpital Rivière-des-Prairies

7070, boul. Perras

Montréal (Québec) Canada H1E 1A4

Téléphone : (514) 323-7260, ext 2657

Fax : (514) 328-3533

**Key words** : Nocturnal Heart Rate, anxiety disorder, adolescent, psychophysiology

### Acknowledgements

We wish to thank Marie-Eve Lamont, Michel Caouette, Donald Venne, Francis Moreau and Anne-Karine Gauthier for acting as judges to classify the ECG recordings. We would also like to thank Claude Berthiaume for statistical analysis and Dre Hélène Bouvier, md, for all anxiety diagnosis. This work was partly supported by a grant of the Canadian Institutes for Health Research to RG and by the *Fonds de la recherche en santé du Québec*.

## Abstract

Nocturnal heart rate patterns have been associated to selective psychiatric diagnosis in adults (Stampfer, 1998). The aim of this study was to replicate this approach to children and adolescents with anxiety disorders. Methods: Nocturnal heart rate was obtained from 80 children and adolescents with various types of anxiety disorders and 20 controls from bedtime to rise time using three different measures: beat to beat (RR), 5 sec. average and 15 sec. average. Judges blind to diagnosis were asked to classify individual nocturnal heart rate into one of four patterns: P1) Flat, P2) Steady increase, P3) Steady decrease, and P4) U-shaped. Pattern classification was statistically tested for its correlation with individual diagnoses. Results: The following associations between nocturnal heart rate patterns and diagnoses were found: Flat pattern (P1) was associated to control group, steadily increasing heart rate throughout the night (P2) was associated to Social Anxiety, steadily decreasing heart rate pattern (P3) was associated to Generalized Anxiety Disorder, and then U-shaped pattern (P4) was associated to Separation Anxiety. A significant correlation was found between diagnosis and feelings of morning fatigue. These results show that anxiety disorders subtypes in children, and adolescents could be associated to specific patterns of nocturnal heart rate and may point towards a dysregulation of the chronobiological modulation of the autonomic nervous system.

## Nocturnal Heart Rate Patterns and Anxiety Disorders

Recent research in sleep and heart rate variability in children and adolescents have focused on describing the autonomic modulation with respect to sleep stages and circadian patterns (Busek, Vankova, Opavsky, Salinger, & Nevsimalova, 2005; Burgess, Trinder, Kim, & Luke, 1997; Crasset, Mezzetti, Antoine, Linkowski, Degaute, & van de Borne, 2001; Archaya, Kannathal, Sing, Ping, & Chua, 2004) but little is known about nocturnal heart rate frequency patterns in children and adolescents with anxiety disorders (AD), a population with a growing body of literature towards autonomic nervous system dysregulation (Kop, et al., 2008; Chevrette, Gauthier, & Godbout, 2010).

Circadian variation in heart rate (HR) and heart rate variability (HRV) has been previously documented from infancy to adulthood in healthy subjects, characterized by a lower HR during sleep when compared to daytime as well as an increase of HRV during sleep (Archaya, Kannathal, Sing, Ping, & Chua, 2004; Busek, Vankova, Opavsky, Salinger, & Nevsimalova, 2005; Massin, Mayens, Withofs, Ravet, & Gérard, 2000; Versace, Mozanno, De Min Tona, Cavallero, & Stegagno, 2003; Crasset, Mezzetti, Antoine, Linkowski, Degaute, & van de Borne, 2001). The appearance of circadian rhythms was associated to sleep maturation (Acharya, et al., 2004).

There has also been an interest for HR pattern assessment in adults with anxiety together with more general efforts to identify HR signature in response to stress (Glickstein, et al., 1957; Lawler, 1980). More recently, an association was found between specific HR patterns during sleep in adults with psychiatric disorders (Stampfer, 1998; Iverson, Stampfer, & Geatz, 2002). Stampfer (1998) using 60 seconds average recording mode identified 7 different nocturnal HR patterns and associated them to 1 of eight diagnoses: panic disorder (PAD), depression, generalized anxiety disorder (GAD), somatoform disorder, obsessive-compulsive disorder, delusional, and acute schizophrenia. The association between HR patterns and mental health status was found to be moderate to high for four HR patterns: healthy controls (HC) showed a flat nocturnal HR pattern (23 of 30 cases: 76.6 %), described as a quick drop of HR at bedtime followed by a flat period with no

movement, measured by an Actigraph, and followed by a quick increase of HR at rise time; a diagnosis of PAD was associated to a small initial decrease in HR at bedtime followed by a steady pattern and a slow increase at rise time (18 of 30 cases: 60 %); depression was associated to a quick decrease of HR at bedtime followed by a steadily increasing pattern until rise time (23 of 30 cases: 76.6 %); GAD was associated to a steady decrease of HR from bedtime through the night followed by a quick and abrupt increase HR at rise time (24 of 30 cases: 80 %). Stampfer's choice of recording mode was 60 sec average, mainly due to HR monitor capacity. Recently, available HR monitor improved their memory capacity and therefore, made possible long recording with shorter recording mode (i.e : beat to beat - RR, 5 sec and 15 sec average).

Heart rate has been used to determine the level of energy expenditure in regards of physical activities (Keytel, et al., 2005), basal metabolic rate and sleep metabolic rate (van Mil, et al., 2000). Morning sensation of fatigue has also been associated to psychiatric disorder, namely depression and anxiety disorder (Silverman, Heim, Nater, Marques, & Sternberg, 2010) and used as one of the markers of sleep-related problems (Alfano, Ginsgurg, & Kingery, 2007) but no study has associated morning fatigue to nocturnal heart rate in adolescents with anxiety.

The aim of this study is to evaluate if associations between nocturnal HR pattern can be found a clinical sample of children and adolescents with AD as previously shown in adult by Stampfer's study. More precisely, we would evaluate if in children and adolescents, a decrease of nocturnal HR patterns can be associated to GAD, and if a flat nocturnal HR pattern can be associated to the control group. Second aim is to verify if other associations between nocturnal HR pattern and anxiety diagnosis can be made. A third aim is to evaluate if reported clinical fatigue could be associated to diagnosis and HR patterns. Finally, a fourth aim would be to evaluate, which recording mode would give the best agreement between judge.

## Methods

### *Subjects*

The clinical sample of children and adolescents with AD were recruited from a third-line specialized anxiety clinic in a large city pedopsychiatric hospital. All patients received a diagnosis of anxiety, according to DSM-IV criteria (APA, 2000) by a pediatric psychiatrist. The first 100 eligible patients presenting at the clinic between 2004 and 2009 were approached. The final sample included patients with GAD, PAD, social anxiety (SocA), and separation anxiety disorder (SepA). Exclusion criteria were secondary anxiety associated with medication, psychotic disorder, bipolar disorder, post-traumatic stress disorder. We also excluded patients with known cardiovascular problems, juvenile arthritis, breathing problems and intellectual deficiency. Nine AD participants were excluded because of recording material problems and 14 additional records were rejected because they did not reach the agreement cut off between judges (see Pattern Analysis, below). The remaining 67 AD participants are described in Table 1.

The HC group was recruited through public advertisements. When they showed interest in participating, children and adolescents were interviewed to exclude subjects with sleep-related problems, past or current psychiatric history, neurological or other medical problems. 19 participants were included in the final HC group, and each gave their written consent. The data of one HC participant was rejected because it did not reach the agreement cut off between judges (see Pattern Analysis, below). A total of 86 subjects thus accepted to participate and signed the informed consent form, along with one of their parents. The protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Rivière-des-Prairies Hospital.

### *Heart rate data acquisition*

Participants were asked to use an ambulatory HR monitor (Polar, model S810i; Polar Electro Oy, Kempele, Finland) for two consecutive nights and instructed to mark the time when lights in bedroom were turned off at bedtime and when lights were turned on at the wake-up time. The Polar S810i system consists of a chest belt (including two-lead) that transmits the electrical impulses to a wrist watch, in which data are stored. After recording, data are uploaded to a PC using infrared interfaces

and software (Finland, Polar Precision Performance, V4.03.050). This technology has been validated as a reliable instrument to record HR over extended periods of time (Laukkanen & Virtanen, 1998; Vanderlei, Silva, Pastre, Azevedo, & Godoy, 2008; Leger & Thivierge, 1998).

In the Stampfer (1998) study, the author used ambulatory HR monitor over a long period of time (24 hours). While HR monitors were offering different sampling rate (RR, 5, 15 and 60-second average), memory capacity was limited and visual identification over a long period of time is much easier using the 60-second average. Therefore, the evaluation's objective (i.e. full 24-hour recording) in Stampfer's study would be reached using a 60 seconds average recording mode. More recently, McCarthy et al. (2006) concluded that the 5 second average recording mode is, in general, adequate for HR recording. The authors also pin point that the memory capacities of HR monitor while improving, did not yet allow RR recording mode over a long period of time. Actual HR monitor memory capacities have improved, and RR could be recorded for a longer period of time. In fact, the unit used in our study (Polar S810i) can record near 30 000 beats capacity in the RR recording mode, which is 8.3 hours at 60 beats per minute, and the 60 second average recording mode had a capacity of 500 hours (which is 20 days). Therefore, HRV (beat to beat - RR) and shorter mean average (5 and 15-second average) recording mode were used. Participants were not aware of the recording sampling rate setting. The RR mode was used in 29 participants from which 19 HC and 10 AD participants (2 GAD, 2 SocA, 6 PAD). The 5 second was used in 29 AD participants (8 GAD, 6 SocA, 5 PAD, 10 SepA), and 15 second was used in 28 AD participants (9 GAD, 7 SocA, 3 PAD, 9 SepA). HR recordings were transferred to a PC computer using infrared interface and Polar Precision Performance software (v4.03.050). HR files were inspected for artifacts and records shorter than six consecutive hours were excluded. Data used for nocturnal HR pattern identification are defined as the time between lights out (marker 1) and lights on (marker 2).

#### *HR patterns' classification*

For nocturnal HR classification, each recording was transferred on a PowerPoint presentation using the same beginning (lights turned off, i.e., marker 1)

and ending point (lights turned on, i.e., marker 2) and were presented separately to five judges, unaware of the diagnosis and of the recording sampling rate. Two specific nocturnal HR pattern were initially targeted as they have been associated in adults by Stampfer: Flat HR pattern and Decrease HR pattern. Our clinical experiences with children and adolescents have led us to add two more HR patterns: Increase HR pattern and U-shape HR pattern. Therefore, judges had to classify HR into one of the following four pattern models: P1: flat (general appearance of nocturnal HR is flat), P2: increase (nocturnal HR steadily increased), P3: decrease (nocturnal HR steadily decreased), and P4: U-shape (nocturnal HR decreased during the first third of the night followed by a steady flat level and rise up again in the last third of the night). To be included in a specific pattern model, a nocturnal HR record must have been classified in the same pattern by a minimum of three judges.

#### *Measure of fatigue and nocturnal panic attack*

At the time of returning their HR monitor, each participant was asked if they felt the presence of morning fatigue at wake-up time, and if they had a panic attack during sleep. Answer was subsequently classified within two categories: 1-No; 2-Yes. Statistical analysis

Chi-square tests were used to determine if the proportion of participants with a given HR pattern exceeded the expected value. We also used the same test for the proportion of participant reporting morning fatigue. The correlation between the presence of morning fatigue, diagnosis and nocturnal HR was determined using Log Linear statistical model. Level of significance was set to 0.05.

### Results

As reported in Table 1 our clinical sample of adolescents with AD showed higher HR when compared to HC participants and were comparable with age and BMI. However, specific AD subgroups showed differences when compared to HC. In fact, GAD and SepA were both younger than HC and GAD had lower BMI values when compare to healthy control participants. Nocturnal HR was found significantly higher in all AD subgroups when compared to HC.

The presence of morning fatigue was significantly higher in AD participants when compared to HC participants (74.6 % vs 15.8 %) as shown in Figure 2. However, within AD, SepA showed the highest proportion of participants reporting morning fatigue and a significant difference was found with PAD, who showed the lowest values in AD (89.5 % vs 53.3 %,  $p < 0.005$ ). Significant difference was found between SepA, SocA and GAD when compared to HC but not PAD. None of our participants reported nocturnal panic attack while HR was recorded.

The pattern classification results are described in Table 2. We found that nocturnal HR of HC was associated to P1, HR of SocA was associated to P2, HR of GAD participants was associated to P3, and HR of SepA was associated to P4. An example of each nocturnal HR pattern is presented in Figure 1.

The sampling rate used showed that 91 % agreed for the same nocturnal HR pattern when using the 15 seconds average sampling rate, 58 % using the five seconds average sampling rate while only 29 % agreed for the same pattern using the RR mode. The agreement cited above refers to all judges classifying a nocturnal HR in the same pattern.

Significant correlation was found between anxiety (all diagnosis combined) and feelings of morning fatigue ( $p < 0.001$ ) and between nocturnal HR and feelings of morning fatigue ( $p = 0.013$ ).

### Discussion

The aim of the present research was to evaluate if nocturnal sleep patterns of HR frequency were present in a clinical sample of children and adolescents with AD. We found that it was the case in generalized anxiety disorder, social anxiety, separation anxiety disorder and in the healthy control group, but not in panic disorder. Results are discussed in the next paragraphs.

The flat nocturnal HR pattern (Figure 1, P1) was the most prevalent one in the HC group (78.9 % of total records; 15/19 participants), confirming the findings of Stampfer (1998) in healthy adults. However, this pattern is not unique to HC and was also found in 22.4% cases (15/67) of all combined AD groups which differ from those results of Iverson et al. (2002) who did not identify the flat or "normal signature" in his adults group ( $n = 50$ ; mean age  $35.9 \pm 11$  yrs). Thus suggesting that

adults participants from general population do not systematically exhibit a flat HR pattern but would vary accordingly with their mental status. Interestingly, a significant difference within the flat nocturnal HR pattern was observed regarding the presence of morning fatigue. In fact, only 15.8 % (3/15 participants) of the HC group associated to P1 reported feeling of morning fatigue compare to 66.7 % of AD participants for the same HR pattern (see table 1), thus suggesting that while nocturnal HR pattern remains the same, the presence of fatigue could dissociate participants of both groups.

The increased nocturnal HR pattern (Figure 1, P2) was the most frequently associated to SocA (13 of the 15 participants: 86.7 %), but was also observed in other participants (13/71: 18.3 %). Interestingly, this pattern was associated in adults to depression in the Stampfer (1998) study, suggesting that while nocturnal HR pattern remains similar, the diagnosis changes. Thus supporting the tripartite model where anxiety is at one end of the spectrum, and depression is at the other end (Clark & Watson, 1991). We found that morning fatigue was highly reported by SocA participants in (12/15 of the participants: 80.0%) which is also a symptom of depression.

The decreased pattern of nocturnal HR (figure 1, P3) was associated to adolescents with GAD (13 of the 18 participants: 72.2 %) supporting results from Stampfer (1998) who also associated a decreasing HR pattern in adults (24 of the 30 participants with GAD: 80 %). It suggests that this HR pattern may reflect the physiological signature of GAD. Moreover, that the consistency of the nocturnal HR pattern found in a group of adolescents, and adults are triggered by the mental status and unaffected by age. These results also suggest that, in some cases such as in GAD, physiologic hyperarousal reaches high levels close to bedtime and could be associated with sleep onset difficulties (Roth, et al., 2008). 72 % of GAD participants reported morning fatigue, which supports actual literature associating GAD and chronic fatigue syndrome (Fischler, Cluydts, De Gucht, Kaufman, & De Meirleir, 1997). Moreover, hypervigilance which is a state of strong nervous energy and a symptom of GAD (APA, 2000) reaches high levels close to bedtime and could be associated with sleep onset difficulties.

The U-shape pattern (Figure 1, P4) was the most frequently associated to SepA (10 of the 19 patients: 52.6 %). This HR pattern was not tested by Stampfer (1998) nor presented elsewhere to our knowledge and might represent either a combination of P1, P2 and P3 or an independent HR pattern. Interestingly, the presence of morning fatigue in this anxiety sub-type showed the highest values (17/19 participants: 89.5 %). One explanation of the high level of morning fatigue found in SepA participants would certainly include the young age of this group and the consequence of sleep difficulties. It would be interesting to keep recording these participants up to adulthood and see if this nocturnal HR pattern and diagnosis evolve in something else already documented in the literature (depression) or remain the same (adult separation anxiety disorder) (Silove, Marnane, Wagner, Manicavasgar, & Rees, 2010).

No association was found for PAD with a specific nocturnal HR pattern. These participants were observed for 40 % with a P1 flat HR pattern and in 33.3 % with a P2 increase HR pattern. In his study, Aikins et al. (2008) reported that HR during sleep in an adults group with PAD without nocturnal panic attack was not different when compared to HC group, moreover, no difference between HC and PAD was found regarding the sleep architecture (Ferini-Strambi, Spera, Oldani, Battaglia, Bianchi, & Cerutti, 1996). This might suggest that adolescents with PAD without nocturnal panic attack are not as affected from their mental status as other anxiety disorders in regards of the autonomic nervous system regulating HR. Supporting this, the PAD group showed the lowest report of morning fatigue.

The sampling rate used in the present study was shorter than the 60-second average used in the Stampfer (1998) study (i.e.; RR, 5 and 15 seconds) and we found that it influenced the judge's visual pattern classification: the highest agreement rate was for the 5 and 15 seconds average, thus indicating that longer sampling periods are best. However, the 15 seconds averages sampling rate reached the same agreement efficacy (91 % vs 92 %) than the one found with 60 seconds average (Iverson, Stampfer, & Geatz, 2002), suggesting that 15 seconds average sampling rate would not decrease the pattern identification sensibility. However, the agreement required in Iverson's study needed only two experts for rating. Therefore, our minimal rating,

which was 3 out of five judges, reached the same high level of agreement, thus indicating that shorter recording mode will definitely be usable for nocturnal HR identification, while longer recording modes are likely to produce a stronger agreement between judges. Moreover, shorter recording mode like beat to beat sampling rate would also give the possibility to evaluate and describe the autonomic nervous system that controls heart rhythm.

There is a growing body of literature documenting lower HR after treatment (Carney, Freedland, Skala, Hoffman, & Jaffe, 2000; Kim, Lim, Chung, & Woo, 2009). However, it is too early to link nocturnal HR patterns modifications associated neither with treatment efficacy and a decrease of the clinical score measurements. From a clinical point of view, nocturnal HR might be used when assessing adolescents with anxiety regarding autonomic nervous system dysregulation and possibly become a sensible marker of the severity of the disorder. Moreover nocturnal HR has been associated to clinical measures of anxiety (Chevrette, Gauthier, & Godbout, 2010). In fact, in 27 % of our clinical sample of anxious, we found that nocturnal HR was higher than 95bpm without being linked to HR pattern, supporting the hypothesis for severity of anxiety disorder.

The present study shows that nocturnal HR frequency follows a specific pattern of evolution throughout the night in a clinical sample of children and adolescents with AD, some of the features having already been described in adults with GAD and depression. Moreover, we found that AD participants showed more morning fatigue when compared to HC, and that nocturnal HR is associated to the presence of morning fatigue. Larger cohort of anxious children and adolescents with and without comorbidity is needed to better describe the association between nocturnal HR pattern and AD. However, nocturnal HR is showing sensibility to AD reflecting changes in the autonomic system during sleep without external stimulation and may point towards a dysregulation of the chronobiological modulation of the autonomic nervous system. The highly self-report of morning fatigue in AD and the positive association with nocturnal HR, may describe a more chronic state of pathophysiological anxiety disorder. Finally, longitudinal study might be of

importance using nocturnal HR from which we might identify HR pattern that last from childhood to adults as we found in GAD.

## Reference

- Aikins, D. E., & Craske, M. G. (2008). Sleep-based heart period variability in panic disorder with and without nocturnal panic attacks. *J Anx Dis* , 22 (3), pp. 453-63.
- Alfano, C. A., Ginsburg, G. S., & Kingery, J. N. (2007). Sleep relate problems among children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46 (2), pp. 224-32.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition*. (4 th ed.). Washington, DC : American Psychiatric Association.
- Archaya U, R., Kannathal, N., Sing, O., Ping, L. Y., & Chua, T. (2004). Heart rate analysis in normal subjects of various age groups. *Biomed Eng Online* , 3 (1), p. 24.
- Burgess, H. J., Trinder, J., Kim, Y., & Luke, D. (1997). Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. *Am J Physiol* , 273, pp. 1761-8.
- Busek, P., Vankova, J., Opavsky, J., Salinger, J., & Nevsimalova, S. (2005). Spectral analysis of heart rate variability in sleep. *Physiol Res* , 54 (4), pp. 369-76.
- Carney, R., Freedland, K., Skala, J., HOffman, P., & Jaffe, A. (2000). Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* , 62 (5), pp. 639-47.
- Chevrette, T., Gauthier, A., & Godbout, R. (2010). Heart rate variability during sleep in adolescents with anxiety. *submitted* .
- Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *J Ab Psychol* , 100 (3), pp. 316-36.
- Crasset, V., Mezzetti, S., Antoine, M., Linkowski, P., Degaute, J. P., & van de Borne, P. (2001). Effects of aging and cardiac denervation on heart rate variability during sleep. *Circulation* , 103 (1), pp. 84-8.

- Ferini-Strambi, F., Spera, A., Oldani, A., Battaglia, M., Bianchi, A., & Cerutti, S. (1996). Cardiac autonomic regulation during sleep in panic disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *61* (4), pp. 421-2.
- Glickstein, M., Chevalier, J. A., Korchin, S. J., Basowitz, H., Sabshin, M., Hamburg, D. A., et coll. (1957). Temporal Heart-Rate Patterns in Anxious Patients. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, *78* (1), pp. 101-6.
- Hall, M., Vasko, R., Buysse, D., Ombao, H., Chen, Q., Cashmere, J. D., et coll. (2004). Acute stress affects heart rate variability during sleep. *Psychosom Med*, *66* (1), pp. 56-62.
- Iverson, L. G., Stampfer, H. G., & Geatz, M. (2002). Reliability of circadian heart pattern analysis in psychiatry. *Psychiatry Q*, *73* (3), pp. 195-203.
- Keytel, L. R., Goedecke, J., Noakes, T., Hiiloskorpi, H., Laukkanen, R., van der Merwe, L., et coll. (2005). Prediction of energy expenditure from heart rate monitoring during submaximal exercise. *J Sports Sci*, *23* (3), pp. 289-97.
- Kim, W., Lim, S., Chung, E., & Woo, J. (2009). The effect of cognitive behavior therapy-based psychotherapy applied in a forest environment on physiological changes and remission of major depressive disorder. *Psychiatry Investig*, *4*, pp. 245-54.
- Kop, W. J., Francis, J. L., Haigney, M. C., Weinstein, A. A., Stein, P. K., Gottdiener, J. S., et coll. (2008). Autonomic Nervous System Dysregulation in Implantable Cardioverter Defibrillator Patients with Depression and Anxiety. *Circulation*, *118*, pp. abstract : S 997-S 98.
- Laukkanen, R. M., & Virtanen, P. (1998). Heart rate monitors - state of heart. *JSS*, *16*, pp. 53-7.
- Lawler, K. A. (1980). Cardiovascular and Electrodermal Response Patterns in Heart Rate Reactive Individuals During Psychological Stress. *Psychophysiology*, *17* (5), pp. 464-70.
- Leger, L., & Thivierge, M. (1998). Heart rate monitors : validity, stability and functionality. *he Physician and Sports medicine*, *16* (5), pp. 143-51.

- Massin, M., Mayens, K., Withofs, N., Ravet, F., & Gérard, P. (2000). Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. *Arch Dis Child* , 83 (2), pp. 179-82.
- Roth, W. T., Doberenz, S., Dietel, A., Conrad, A., Mueller, A., Wollburg, E., et coll. (2008). Sympathetic activation in broadly defined generalized anxiety disorder. *J Psy Res* , 42 (3), pp. 205-12.
- Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2008). *Kaplan & Sadock's concise textbook of clinical psychiatry* (3, illustrated ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Silove, D., Marnane, C., Wagner, R., Manicavasgar, V., & Rees, S. (2010). The prevalence and correlates of adult separation anxiety disorder in an anxiety clinic. *BMC Psychiatry* , 10 (21), pp. Doi:10.1186/1471-244X-10-21.
- Silverman, M., Heim, C., Nater, U., Marques, A., & Sternberg, E. (2010). Neuroendocrine and immune contributors to fatigue. *PM R* , 2 (5), pp. 338-46.
- Stampfer, H. G. (1998). The relationship between psychiatric illness and the circadian pattern of heart rate. *Aust N Z J Psychiatry* , 32 (2), pp. 187-98.
- van Mil, E., Westerterp, K., Gerver, W., Curfs, L., Schrandt-Stumpel, C., Kester, A., et coll. (2000). Energy expenditure at rest and during sleep in children with Prader-Willi syndrome is explained by body composition. *Am J Clin Nutr* , 71 (3), pp. 752-6.
- Vanderlei, L. C., Silva, R. A., Pastre, C. M., Azevedo, F. M., & Godoy, M. F. (2008). Comparison of the polar S810i monitor and the ECG for analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. *Braz J Med Biol Res* , 41 (10), pp. 854-9.
- Versace, F., Mozanno, M., De Min Tona, G., Cavallero, C., & Stegagno, L. (2003). Heart rate variability during sleep as a function of the sleep cycle. *Biol Psychol* , 63 (2), pp. 149-62.

Table 1. Characteristics of participants (mean  $\pm$  S.D.) and sensation of morning fatigue

	AGE				BMI			HRn		
	n	AD	HC n=19	<i>p</i>	AD	HC n=19	<i>p</i>	AD	HC n=19	<i>p</i>
All AD	67	13.1 $\pm$ 2.3	14.2 $\pm$ 2.1	(*)	20.7 $\pm$ 4.4	20.8 $\pm$ 3.5	n.s.	79.2 $\pm$ 10.5	67.6 $\pm$ 8.1	*
GAD	18	12.6 $\pm$ 2.5		*	19.4 $\pm$ 3.8		*	83.0 $\pm$ 8.8		*
PAD	15	13.9 $\pm$ 2.4		n.s.	21.4 $\pm$ 3.8		n.s.	79.3 $\pm$ 13.8		*
SocA	15	12.6 $\pm$ 2.1		n.s.	21.6 $\pm$ 3.8		n.s.	76.4 $\pm$ 10.5		*
SepA	19	12.1 $\pm$ 2.3		*	22.8 $\pm$ 4.4		n.s.	77.1 $\pm$ 7.2		*

Sensation of morning fatigue								
number of participants reporting Yes by diagnosis and by nocturnal HR sleep pattern								
	n	%	<i>Chi-square</i>	<i>p</i>	P1	P2	P3	P4
					GAD	13/18	72.2	
PAD	8/15	53.3		5/8	2/3	1/3	0/1	
SocA	12/15	80.0		1/1	11/13	0	0/1	
SepA	17/19	89.5	*	4/4	3/3	2/2	8/10	
HC	3/19	15.8	*	3/15	0/2	0/2	0	
TOTAL				13/30	17/24	15/20	8/12	53/86
%				43.3	70.8	75	66.7	61.6
				10/15	17/22	15/18	8/12	50/67
				66.7	77.3	83.3	66.7	74.6

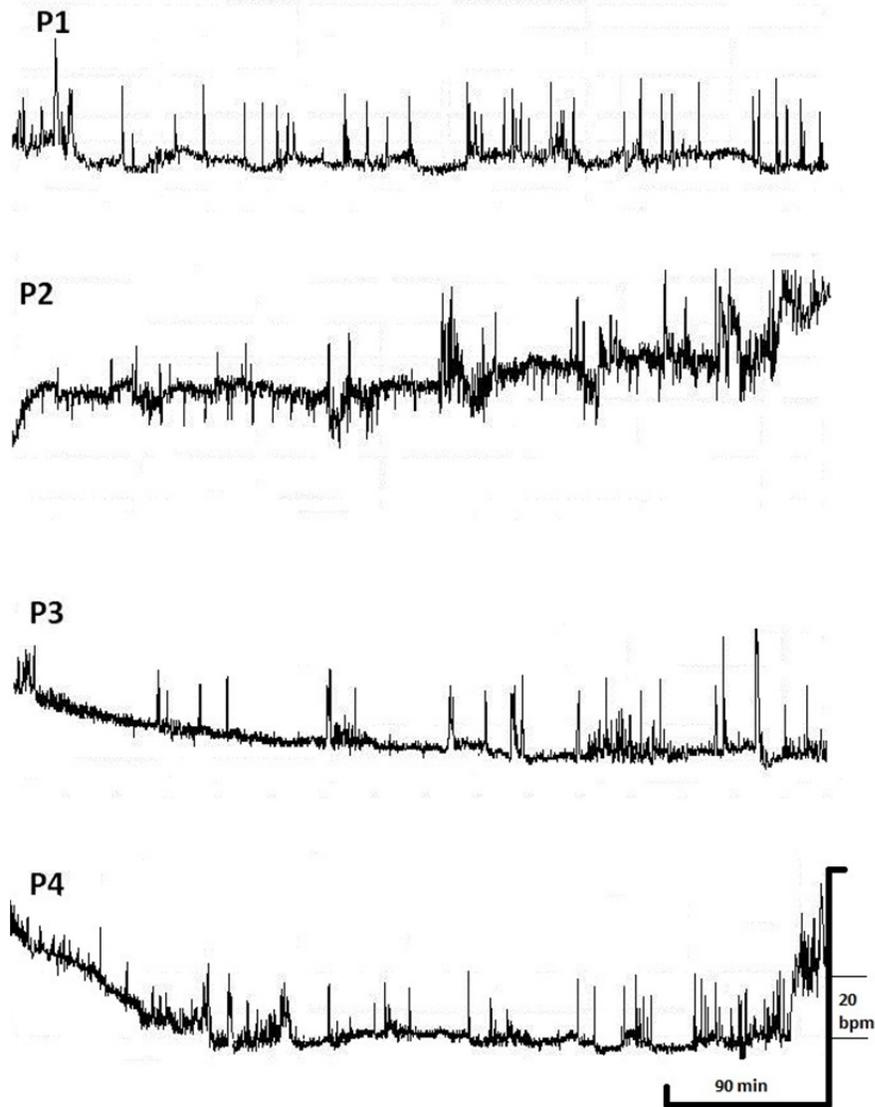
BMI: body mass index; HRn: nocturnal heart rate; AD: anxiety disorders group; All AD: all participants with anxiety disorders; GAD: generalized anxiety disorder; PAD : panic disorder; SocA: social anxiety; SepA: separation anxiety disorder; HC : healthy controls; n.s. : not significant; \* :  $p < 0.05$ , (\*)  $p < 0.1$  and  $> 0.05$

Table 2. Total number of nocturnal HR patterns for each diagnosis subgroup of AD participants and a HC group.

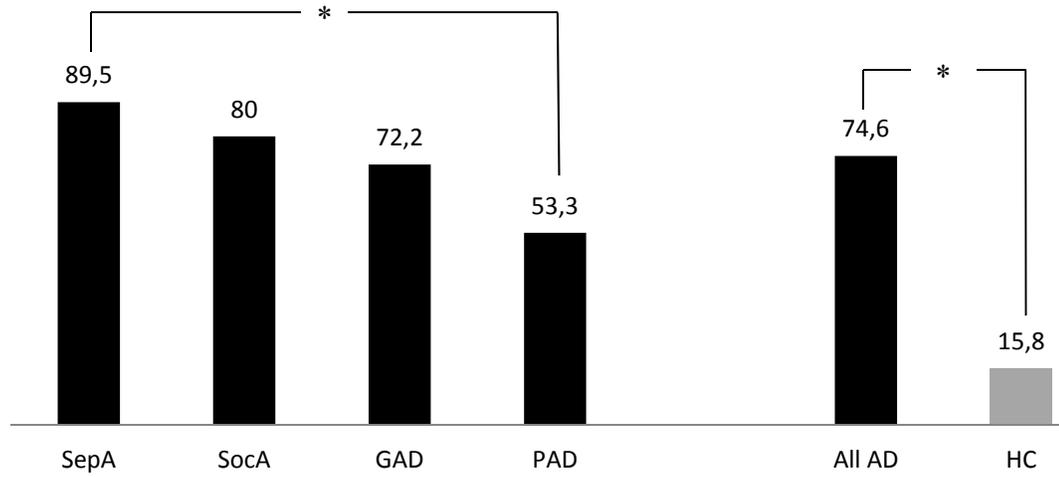
		GAD	<i>p</i>	PAD	<i>p</i>	SocA	<i>p</i>	SepA	<i>p</i>	All AD	HC	<i>p</i>
	Count (n)	18		15		15		19		67	19	
<b>Pattern</b>												
<b>P1</b>	Count (n)	2		6		1		4		13	15	
<b>Flat</b>	Expected Count	5.9		4.9		4.9		6.2			6.2	
	% within Dx	11.1		40.0		6.7 %		21.1		19.4 %	78.9 %	*
		%		%				%				
<b>P2</b>	Count (n)	3		5		13		3		24	2	
<b>Increase</b>	Expected Count	5.4		4.5		4.5		5.7			5.7	
	% within Dx	16.7		33.3		86.7	*	15.8		35.8 %	10.5 %	
		%		%		%		%				
<b>P3</b>	Count (n)	13		3		0		2		18	2	
<b>Decrease</b>	Expected Count	4.2		3.5		3.5		4.4			4.4	
	% within Dx	72.2	*	20.0		0 %		10.5		26.9 %	10.5 %	
		%		%				%				
<b>P4</b>	Count (n)	0		1		1		10		12	0	
<b>U-Shape</b>	Expected Count	2.5		2.1		2.1		2.7			2.7	
	% within Dx	0 %		6.7 %		6.7 %		52.6	*	17.9 %	0 %	
								%				

AD: anxiety disorders group; All AD: all participants with anxiety disorders; GAD: generalized anxiety disorder; PAD : panic disorder; SocA: social anxiety; SepA: separation anxiety disorder; HC : healthy controls; Dx : Diagnosis\* :  $p < .05$

**Figure 1.** Nocturnal Heart Rate pattern; P1 : despite the fact that heart rate fluctuates, it remains flat from bedtime to rise time; P2 : heart rate increases from bedtime to rise time; P3 : heart rate decreases from bedtime to rise time;; P4 : heart rate showed a U-shape, i.e., decreases from bedtime then remains flat and then increase before rise time.



**Figure 2, % of participant reporting feeling of morning fatigue by groups**



All AD: all participants with anxiety disorders; GAD: generalized anxiety disorder; PAD : panic disorder; SocA: social anxiety; SepA: separation anxiety disorder; HC : healthy controls; \* :  $p < 0.05$

## **Chapitre 8 : Sleep in adolescents with anxiety disorders**

### **SLEEP IN ADOLESCENTS WITH ANXIETY DISORDERS: A LABORATORY STUDY**

Chevrette T,<sup>1,2,3</sup> Gauthier AK,<sup>1,2</sup> Godbout R<sup>1,2,4,\*</sup>

<sup>1</sup>Sleep Laboratory & Clinic, Neurodevelopmental Disorders Program, Hopital Rivière-des-Prairies, Montreal (Quebec) Canada

<sup>2</sup>Fernand-Seguin Research Centre, Hopital Rivière-des-Prairies, Montreal (Quebec) Canada

<sup>3</sup>Anxiety Clinic, Pedopsychiatry Program, Hopital Rivière-des-Prairies, Montreal (Quebec) Canada

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, University de Montreal, Montreal (Quebec) Canada

Running head: Sleep in adolescents with anxiety disorders

Corresponding Author

Sleep Laboratory & Clinic

Hôpital Rivière-des-Prairies

7070, boul. Perras

Montréal (Québec) Canada H1E 1A4

Téléphone : (514) 323-7260, ext 2657

Fax : (514) 328-3533

## Abstract

Sleep problems are common in children and adolescents with anxiety disorders (AD). The aim of the study is to examine and describe subjective and objective sleep parameters. Nineteen patients (age: 10 to 17 years) with AD were compared to healthy controls using polysomnographic recording, sleep questionnaires and clinical scales. Data revealed that the clinical sample of children and adolescents with AD had longer sleep onset latency, longer latency and a shorter duration of REM sleep, longer wake periods during the night, and no “first night effect”. We also observed that AD had a higher apnea-hypopnea index (AHI), higher mean heart rate, and that subjective sleep ratings reflected the objective findings. Trait anxiety was correlated with sleep latency and AHI while manifest anxiety correlated with REM sleep latency. These results indicate that sleep in a clinical sample of AD participants is altered and signs of physiological hyper-arousal are present. Our data provide support for clinicians about the sleep quality of young patients with AD.

Abbreviation list:

AD: anxiety disorders; AHI: apnea-hypopnea index; DHQ: Dream Habit Questionnaire; FNE: first night effect; GAD: generalized anxiety disorders; HC: healthy controls; HR: heart rate; MA: micro-arousals; MEQ: Morningness-Eveningness Questionnaire; MVT: movement arousals; OCD: obsessive-compulsive disorders; ODS: oxygen desaturation; PLMS: periodic leg movements in sleep; PSG: polysomnography; RCMAS: Revised Children’s Manifest Anxiety Scale; REM: rapid eye movement; RSL: restless leg syndrome; SRP: sleep-related problems; STAIC: State-Trait Anxiety Inventory for Children; SWHQ: Sleep-Wake Habit Questionnaire; SWS: slow wave sleep; TST: total sleep time; WASO: wake time after sleep onset

Anxiety disorders (AD) are one of the most common mental disabilities found in the general population across all ages, with an estimated lifetime prevalence of 28.8 % and a 12-month prevalence of 19 % among adolescents aged 12 to 19 years (Essau, Conradt, & Petermann, 2002). The literature on sleep questionnaires indicates that at least one sleep-related problem (SRP) occurs in 88 % of children and adolescents with AD, and 3 or more SRPs afflict 55 % of children and adolescents with AD (Alfano, Ginsburg, & Kingery, 2007), compared to 20-25 % in the general population between the ages of 1 and 17 years (Giannotti & Cortesi, 2002; Mindell, Moline, Zendell, Brown, & Fry, 1994). The most common SRPs in children and adolescents with AD are insomnia, nightmares and refusal to sleep alone. In the study by Alfano et al. (2007), at least 1 SRP was observed in as much as 98 % of patients with generalized anxiety disorders (GAD). Such a high SRP prevalence among children and adolescents with AD is consistent with our own clinical data obtained on 101 patients attending a specialized AD clinic for children and adolescents (32 girls, 69 boys, mean age  $13 \pm 2.5$  years, range 7-17) through home-made sleep disorder questionnaires: 89 % had nightmares, 75 % had bad dreams, 69 % had between 1 to 3 SRPs (Chevrette, Bouvier, & Godbout, 2007).

Very few studies have objectively measured sleep parameters in children and adolescents with AD. In 1981, Rapoport et al. reported increased sleep latency and decreased sleep efficiency in nine adolescents with an obsessive-compulsive disorder (OCD) and a history of major depressive disorder (Rapoport, et al., 1981). More recently, Forbes et coll. (2008) noted less SWS in 24 adolescents (range 7 to 17 years) with AD than in 101 control participants; subjective sleep difficulties were not, however, correlated with objective measurements. The authors also documented the absence of the “first night effect” (FNE), i.e., the AD group exhibited the same sleep organization between the first and second nights whereas the controls slept better on the second night (Forbes, et al., 2008).

The literature cited above indicates that AD in children, and adolescents is accompanied by sleep difficulties. None of these publications, however, controlled for the presence of co-morbid sleep disorders, such as sleep apnea (Alfano, Ginsburg, & Kingery, 2007; Carskadon, Harvey, Duke, Anders, Litt, & Demens, 1980; Forbes,

et al., 2008) or periodic leg movements in sleep (PLMS) (Montplaisir, Nicolas, Godbout, & Walters, 2000). Moreover, none of these authors looked for a correlation between signs of poor sleep and clinical scales related to anxiety.

The present study aims to better understand and describe sleep macro architecture in a clinical sample of children and adolescents with AD and to compare the results to a group of healthy controls (HC). Moreover, we wanted to investigate sleep apnea and PLMS. We also wanted to examine the possible relationship between sleep and clinical markers of AD in the same sample of patients in comparison to HC. A second aim of this study was to test for correlations between clinical measures of anxiety and sleep.

## Method

### *Participants*

Children and adolescents with AD were recruited from a third-line specialized anxiety clinic in a large city pedopsychiatric hospital. All patients were evaluated by a pediatric psychiatrist and received an AD diagnosis, according to DSM-IV criteria (APA, 2000). Exclusion criteria were secondary anxiety associated with medication, psychotic disorder, bipolar disorder, post-traumatic stress disorder. We also excluded patients with known cardiovascular problems, juvenile arthritis, breathing problems and intellectual deficiency.

Although the clinical sample of participants had severe anxiety symptoms, they were still able to attend school on a daily basis and were all living in their parents' home. All participants of the AD group were looking for help to reduce the daily consequences of anxiety. The first 36 eligible patients referred by the specialized anxiety clinic for treatment, including physical adventure activity were approached and offered a group presentation on the sleep research project. Twenty-seven patients accepted to participate and signed the informed consent form, along with one of their parents. After further screening, eight patients were excluded because of sleep complaints, medication prior to sleep (three patients) and problems with recording materials (two cases). The remaining 19 participants with AD completed the protocol, and the clinical sample is described in Table 1.

The HC group was recruited through public advertisements. When they showed interest in participating, children and adolescents were interviewed to exclude subjects with SRPs, past or current history of psychiatric, neurological or other medical problems. Nineteen participants were included in the final HC group. The protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Rivière-des-Prairies Hospital, and all study participants gave their written consent.

#### *Sleep questionnaires*

All participants completed three sleep questionnaires used routinely in our clinic, including two home-made scales (the Sleep-Wake Habit Questionnaire (SWHQ) and the Dream Habit Questionnaire (DHQ)) as well as the Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) of Horne & Ostberg (1976). The SWHQ contains eight questions about bedtime routine, including medication, tailored to reflect clinically-relevant and polysomnography (PSG) compatible variables. The following SRPs were computed with the SWHQ: 1) refusal/reluctance to sleep alone; 2) refusal/reluctance to sleep away from home; 3) sleep latency; 4) frequency of nights with a sleep latency greater than 30 min; 5) nightmares; 6) bad dreams; 7) non-satisfying sleep; 8) non-refreshing sleep. The DHQ has 12 questions and focuses on the frequency of dreams, bad dreams and nightmares. Based on the DSM IV-TR, a nightmare is defined as a dream frightening enough to induce awakening while a bad dream is a less severe version that will not wake up the individual. The MEQ is a 19-item scale that establishes the chronotype of participants (Horne & Ostberg, 1976). Established cut-off scores are: 16-30 for extreme eveningness, 31-41 for moderate eveningness, 42-58 for the intermediate group, 59-69 for moderate morningness, and 70-86 for extreme morningness. These questionnaires were completed in the laboratory by participants in the presence of a researcher and at least one parent.

#### *Psychometric questionnaires*

Only the clinical sample of participants with AD completed the clinical psychometric questionnaires to evaluate anxiety levels. A French translation of the State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC) (Spielberger, Edwards, Lushene, Montuori, & Platzek, 1973; Turgeon & Chartrand, 2003a) and the French translation

of the Revised Children's Manifest Anxiety Scale (RCMAS) (Reynolds & Richmond, 1978; Turgeon & Chartrand, 2003b) were tested. The STAIC is a 20-item scale that evaluates anxiety state (at this very moment) and a 20-item scale for trait anxiety (usual level of anxiety). The RCMAS is designed to assess the level and nature of anxiety in children and adolescents age 6 to 19 years. It has 37 items divided into four scales: physiological anxiety (10 items), worry/over-sensitivity (11 items), social concerns/concentration (seven items) and a "lie" scale (nine items). The present study considers the sum of the first three scales as dependent variables.

#### *Sleep recordings and analysis*

Participants slept in the sleep laboratory for two consecutive nights while maintaining their regular daily activities. They went to bed at their regular bedtime (between 22 and 23 h) and were woken up around their regular wake time. Sleep was recorded by 4 EEG electrodes placed according to American Electroencephalographic Society (1994) standards: C3, C4, O1, O2, a peri-orbital electro-oculogram, and a submental electromyogram. PLMS was recorded and scored according to standard criteria (Montplaisir, Nicolas, Godbout, & Walters, 2000), and a pathological index was set at  $\geq 10$  movements/h of sleep.

Oro-nasal air flow and abdominal respiratory effort were respectively monitored with thermistors and thoraco-abdominal strain gauges, respectively. Oxygen saturation was measured by pulse oximetry (Datex Ohmeda 3900, Louisville, CO) with a digital probe. Apnea was scored according to standard adult criteria for participants aged 13 or older, i.e., respiratory pause duration of at least 10 seconds. For participants under 13 years old, the criteria were that an event must last  $\geq 2$  breaths, regardless of its duration in seconds. Hypopnea was scored by standard adult criteria for participants aged  $\geq 13$  years and according to which the duration of the event must last 10 seconds with a drop of at least 30 % in the amplitude of the oronasal thermistor signal. For participants under 13 years of age, hypopnea criteria were a fall of at least 50 % in amplitude of the oro-nasal thermistor signal and concurrent arousal and/or fall of  $>4$  % in oxygen saturation from baseline levels associated with paradoxical chest and abdominal movement (American Thoracic

Society, 1996). Heart rate (HR) was recorded with bipolar sub-clavicular electrocardiogram electrodes.

Electrophysiological signals were amplified with the Grass Neurodata Model 15A94 Acquisition System linked to dedicated computer software (Harmonie®, version 6.0, Stellate, Montreal, QC, Canada). Recordings were stored on a hard disk and transferred to CD, before being analyzed by visual inspection on a computer screen. Sleep stages followed the criteria of Rechtschaffen and Kales (1968), with 20-second epochs.

The sleep variables studied were: sleep onset latency, defined as the first occurrence of either 10 consecutive minutes of stage 1 sleep or the first epoch of any other sleep stage; persistent sleep latency, defined as the first 10 minutes of uninterrupted sleep (without intervening awake epochs) after sleep onset; sleep period, defined as the total time in bed between sleep onset and final awakening, including all awake and sleep epochs; total sleep time (TST), defined as the total number of minutes spent in any of the sleep stages during the sleep period; number of awakenings during the sleep period; wake time after sleep onset (WASO), defined as the total number of minutes of wake time in the sleep period; sleep efficiency, defined by the formula  $(\text{total sleep time} / \text{sleep period}) \times 100$ ; rapid eye movement (REM) sleep periods, defined as the sum of successive REM epochs not separated by more than 15 minutes of being awake or another sleep stage; REM sleep efficiency, defined by the formula  $(\text{REM sleep duration} / \text{REM sleep period}) \times 100$ ; the PLMS index, referring to the number of PLMS per hour of sleep; the apnea/hypopnea index (AHI), corresponding to the number of respiratory events per hour of sleep; micro-arousals (MA), referring to an abrupt shift of EEG frequency  $>16$  Hz lasting 3 seconds or more (Lavigne, 2006); movement arousals (MVT), defined as any increase in electromyogram signals accompanied by pattern changes in any of the other recording channels; and the oxygen desaturation (ODS) index, defined as the number of oxygen drops of at least 4 % per hour of sleep.

### *Statistical analysis*

PSG parameters were compared between groups (AD, HC) for data from night 2 according to T-tests for independent groups. Factorial ANOVAs compared Group and Night effects (Group: anxious, control; Night: night 1, night 2) on selected PSG variables. Clinical questionnaires were administered only to the clinical AD group, and the results were compared to published norms for this age group (Turgeon & Chartrand, 2003a; Turgeon & Chartrand, 2003b), by T-tests. Correlations between sleep variables and questionnaire results were calculated with Pearson's correlation coefficients. Homogeneity of group variance was verified by Levene tests, and non-parametric alternative comparison tests were used in cases of significant heterogeneity. Statistical tests were performed with a commercial package (STATISTICA v6.0, StatSoft, Tulsa, OK), and the alpha level was set at 0.05.

## Results

### *Polysomnography*

Table 2 shows that the AD group was characterized by longer sleep latency, longer REM sleep latency, less stage two sleep, a lower number of awakenings but longer wake time after sleep onset, and shorter TST than the HC group. The AD group had a higher AHI compared to the HC, and this was particularly true for the second half of the night (AD vs HC, 1<sup>st</sup> half:  $1.5 \pm 1.4$  vs  $1.2 \pm 1.2$ ,  $p=0.49$ ; 2<sup>nd</sup> half:  $2.8 \pm 2.6$  vs  $1.3 \pm 0.9$ ,  $p=0.03$ ). ODS was not different between groups. The PLMS index and RLS were not different between groups. Nocturnal HR was higher in the AD group than in the HC group. HR was not associated with the AHI but with medication status (Table 2). A positive correlation was apparent between HR and REM sleep latency ( $r = 0.5806$ ,  $p<0.002$ ) and total wake time during sleep ( $r = 0.4536$ ,  $p<0.004$ ) while a negative correlation was discerned between HR and total REM sleep time ( $r = -0.5184$ ,  $p<0.001$ ) and sleep efficiency ( $r = -0.4605$ ,  $p<0.004$ ).

Night X Group ANOVA disclosed both a Night effect and a Group effect, with no interactions, as shown in Table 3. The results of post hoc tests appear in Table 4: the AD group did not manifest signs of a FNE, while the HC group did on the following variables: TST, total stage two sleep, total REM time, number of REM sleep periods.

### *Sleep questionnaires*

The results of sleep questionnaires are presented in Table 5. Compared to the HC group, anxious participants had a higher incidence of SRPs. They also reported going to bed earlier than the HC group, although the difference reached statistical significance only during weekdays; however, groups were not different on the MEQ. Sleep latency was significantly longer in the AD group compared to the HC group, and TST was shorter. More children and adolescents with AD reported difficulties sleeping alone, difficulties sleeping away from home, and their sleep was non-satisfying and non-refreshing. Anxious participants had more nightmares and bad dreams than the HC group. Correlation measures indicated that subjective and objective sleep latencies were positively correlated ( $r = 0.3357$ ,  $p < 0.04$ ). Sleep efficiency derived from the SWHQ was negatively correlated with REM sleep latency ( $r = -0.5161$ ,  $p < 0.001$ ).

### *Psychometric questionnaires*

Table 6 shows that the AD group had a higher score on the three measures of anxiety, compared to published norms for this age group (Turgeon & Chartrand, 2003a; Turgeon & Chartrand, 2003b; Bouvard, 2008). No correlation was found between clinical measures of anxiety and sleep parameters with the sleep questionnaires. Among the PSG variables, trait anxiety was positively correlated with sleep latency ( $r = 0.5875$ ,  $p < 0.008$ ), REM sleep latency ( $r = 0.5479$ ,  $p < 0.017$ ) and the AHI ( $r = 0.5028$ ,  $p < 0.028$ ). Patients without medications were compared to those with medications, and no statistical difference was seen between clinical measures of anxiety (with vs without; state:  $32.6 \pm 6.4$  vs.  $30.6 \pm 5.0$ ,  $p > 0.5$ ; trait:  $40.5 \pm 7.3$  vs.  $36.9 \pm 4.8$ ,  $p > 0.2$ ; RCMAS:  $11.4 \pm 5.8$  vs.  $12.5 \pm 4.2$ ,  $p > 0.6$ ).

## Discussion

The purpose of the present study was to better understand and describe sleep macro architecture in a clinical sample of children and adolescents with AD and to compare the results to the HC.

Subjective measures of sleep revealed earlier bedtime and significantly longer subjective sleep latency in the AD group than in the HC. We have no data to explain why young patients with AD elect to withdraw to their bedroom early despite long sleep latencies. We suspect clinically-relevant social withdrawal, a possible sense of tiredness and tenseness resulting from daily perceived stress (Lundberg, Granqvist, Hansson, Magnusson, & Wallin, 1989; Wolbeek, van Doornen, Kavelaars, & Heijnen, 2008) or a sleep hygiene issue. As documented previously by Alfano et al. (2007), participants in the AD group had more SRPs than the HC. In fact, they manifested definitive signs of sleep disorders, particularly those related to insomnia: difficulties falling asleep, waking up often during the night, having trouble going back to sleep, and tiredness (not refreshed by sleep). Specific SRPs possibly related to anxiety were difficulties sleeping alone and sleeping away from home (Table 4).

Objective measures of sleep on PSG disclosed longer persistent sleep latency and less REM sleep time in the AD group. They also revealed shorter TST, lower sleep efficiency and less but longer awakenings during the night, indicating that the sleep process is disturbed by some mechanisms that may be related to hyper-arousal, medication or a mix of both.

PSG data also demonstrated that the so-called FNE could not be documented in the AD group. The FNE has been described as being characterized by more awake periods and less REM sleep, longer REM latency, less TST, increased latency to sleep stage 4, more shifts from one stage to another, and lower sleep efficiency (Agnew, Webb, & Williams, 1966; Verhulst, Schrauwen, De Backer, & Desager, 2006). This suggests that physiological hyper-arousal, known to occur during daytime in AD patients (Roth, et al., 2008), overrides the habituation process observed in the HC group. Indeed, ANOVA showed a significant Group effect and a Night effect but no interaction. The Night effect was explained by the FNE selectively noted in the HC group. Moreover, even if the AD group slept 30 minutes longer during the second night compared to the first, most participants in the group subjectively reported having slept less than in the previous night. Absence of the FNE indicates that sleep macrostructure in young AD patients is disturbed and does not follow the normal adaptation pattern.

Various PSG markers of sleep instability were studied, including microstructural phasic activities, such as MA, MVT, AHI and HR. The clinical sample of participant in the AD group was not different from the HC group for MA and MVT, implying that these physiological markers of sleep did not contribute to the poor sleep seen in the AD group. However, we discerned a higher AHI in the AD group than in the HC group, particularly in the second half of the night while ODS remained comparable. Although the AHI did not reach clinically-pathological levels (Iber, Ancoli-Israel, Chesson, & Quan, 2007), it did correlate significantly with trait anxiety, suggesting that subclinical sleep apnea and hypopnea may contribute to the gross clinical picture of non-obese children and adolescents with AD. One possibility is that the results are related to medication. Indeed, AD patients taking medication were those who showed significantly higher AHI values, indicating 1 of two things: a) medication ingested by this group may influence breathing control mechanisms; b) medicated patients are more severe cases so that neurovegetative markers and clinical traits co-vary.

As described in Table 2, we observed higher mean nocturnal HR in the AD group, but this parameter did not correlate with the AHI, suggesting that decreased parasympathetic tone was not associated with a subclinically faulty breathing mechanism. We postulate that atypical HR patterns during sleep in AD could be related to clinical dimensions. Anxiolytic medications, for example, are generally considered to normalize daytime physiological symptoms (Bandelow, Zohar, Hollander, Kasper, & Möller, 2002), and we found here that AD participants on medication had lower nocturnal HR values than those without medication, suggesting that HR excitability was indeed reduced by anxiolytic agents. Unlike the HC group, HR did not decrease from night 1 to night 2 in the AD group, indicating that anxiety itself can maintain such high-level autonomic activation. This finding supports the results of Stampher (1998), who reported comparable HR in adults with AD between successive nights of recordings, again signifying that anxious patients are chronically aroused. We observed that HR did not correlate with clinical measures of anxiety, but it did with PSG measures of sleep, such as TST, total wake time after sleep onset, sleep efficiency, REM sleep latency and total REM sleep time. This suggests that

nocturnal HR, a sensitive marker of the autonomic system, could also serve as a sensitive marker of sleep quality.

When AD participants on medication were compared to those without medication, many PSG sleep parameters were worse in the former, including longer sleep latency, lower TST, higher number of awakenings and longer wake time after sleep onset, less SWS and longer REM sleep latency (Table 2). Possibilities emerge from these observations: a) medication can worsen some sleep parameters during the night, (citalopram, fluoxetine, paroxetine, pimozone and risperidone) (Hoque & Chesson, 2010; Carskadon & Dement, 2005); b) treated patients are more severely affected and in worse physiological condition. However, no statistical differences in the clinical scales used in the present study could be found between patients taking or not taking medication. It is thus possible that physiological markers, such as nocturnal HR, constitute trait markers that are resistant to psychopharmacological tools against anxiety.

Possible correlations between clinical measures of anxiety, on the one hand, and subjective and objective measures of sleep, on the other hand, were investigated. First, our clinical sample of anxious participants was comparable with regard to the published norms for RCMAS while they scored higher for trait and state anxiety (Table 6). We did not establish any significant correlations between sleep questionnaires and clinical measures of anxiety in support of other studies (Alfano, Ginsburg, & Kingery, 2007; Forbes, et al., 2008). However, we found that trait anxiety positively correlates with objective sleep latency, and with the AHI while RCMAS correlates positively with REM sleep latency. These results are in line with previous work showing that trait anxiety correlates with EEG activity (Gauthier, Chevrette, Bouvier, & Godbout, 2009) and that EEG and anxiety attachment levels of children are also positively correlated (Sloan, Maunder, Hunter, & Moldofsky, 2007).

In summary, compared to control participants, our clinical sample of anxious patients subjectively reported sleep disturbances, manifested objective sleep disorders and presented no adaptation to the laboratory environment (no FNE). Correlations between the AHI and trait anxiety support the notion of an autonomic nervous system imbalance in AD. Furthermore, significantly higher nocturnal HR in the anxious

adolescent group suggests that physiological hyper-arousal occurs during sleep in AD. It might thus be clinically valuable to measure HR before, during and after treatment programs. Future studies should focus on nocturnal cardiovascular parameters in anxious patients to better describe possible autonomic nervous system dysregulation in this population.

#### Limitations

Our clinical sample of anxious participants represents a typical group of patients seeking treatment in anxiety clinics for children and adolescents. However, multiple AD, co-morbidity and daytime medication was all present in some patients, thus limiting generalization. Moreover, the number of participants limited the statistical power. However, while anxious participants did not show a first night effect, we might have used both nights to increase statistical power. Unfortunately, we could not determine the duration of medication intake.

#### Acknowledgements

Part of this work was supported by *Fonds de la recherche en santé du Québec* (FRSQ). The authors gratefully acknowledge the skilful technological assistance of Élyse Chevrier (polysomnographic recordings and scoring, laboratory coordination). They also thank Dr. Hélène Bouvier for the clinical assessment of patients. Above all, gratitude is expressed to all study participants and their parents for their invaluable contribution to this project.

#### References

- Agnew, H. W., Webb, W. B., & Williams, R. L. (1966). The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*, 2 (3), pp. 263-6.
- Alfano, C. A., Ginsburg, G. S., & Kingery, J. N. (2007). Sleep related problems among children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46 (2), pp. 224-32.
- American Thoracic Society. (1996). Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 153, pp. 866-78.

- APA. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition*. Washington, DC : American Psychiatric Association.
- Bandelow, B., Zohar, J., Hollander, E., Kasper, S., & Möller, H. J. (2002). World Federation of Society of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders. *World J Biol Psychiatry* , 3, pp. 171-99.
- Bouvard, M. (2008). *Échelles et Questionnaires d'évaluation chez l'enfant et l'adolescent* (Vol. 1). Masson.
- Carskadon, M., Harvey, K., Duke, P., Anders, T., Litt, I. F., & Demens, W. (1980). Pubertal changes in daytime sleepiness. *25* (6), pp. 453-60.
- Chevrette, T., Bouvier, H., & Godbout, R. (2007). Sleep and dreaming in children and adolescents with anxiety disorder : a questionnaire study. *21st Annual Meeting of the Association of Professional Sleep Societies, (APSS) Sleep* , 30.
- Essau, C. A., Conradt, J., & Petermann, F. (2002). Course and outcome of anxiety disorders in adolescent. *Anxiety Disorders* , 16, pp. 67-81.
- Forbes, E., Bertocci, M., Gregory, A., Ryan, N., Axelson, D., Birmaher, B., et coll. (2008). Objective sleep in pediatric anxiety disorders and major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* , 47 (2), pp. 148-55.
- Gauthier, A. K., Chevrette, T., Bouvier, H., & Godbout, R. (2009). Evening vs. morning wake EEG activity in adolescents with anxiety disorders. *J Anxiety Disord* , 23 (1), pp. 112-7.
- Giannotti, F., & Cortesi, F. (2002). Sleep Patterns and Daytime Function in Adolescence: An Epidemiological Survey of an Italian High School Student Sample. In M. A. Carskadon, *Adolescent Sleep Patterns — Biological, Social, and Psychosocial Influences* (pp. 132-47). Cambridge University Press.
- Horne, J., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythm. *Int J Chronobiol* , 4, pp. 97-10.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specification*. Westchester, IL : American Academy of Sleep Medicine.

- Lavigne, G. (2006). *Ask the Expert. Pain and Sleep*. Retrieved 2010, from [www.sleepfoundation.org/hottopics/index.php?secid=14&id=127](http://www.sleepfoundation.org/hottopics/index.php?secid=14&id=127).
- Lundberg, U., Granqvist, M., Hansson, T., Magnusson, M., & Wallin, L. (1989). Psychological and physiological stress responses during repetitive work at an assembly line. *Work & Stress*, 3 (2), pp. 143-53.
- Mindell, J. A., Moline, M. L., Zendell, S., Brown, L., & Fry, J. (1994). Pediatricians and sleep disorders: training and practice. *Pediatrics*, 94 (2), pp. 194-200.
- Montplaisir, J., Nicolas, A., Godbout, R., & Walters, A. (2000). Restless legs syndrome and periodic limb movement during sleep. In M. Kryger, T. Roth, & W. Dement, *Principles and Practice of Sleep Medicine, 3rd ed* (pp. 742-52). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Rapoport, J., Elkins, R., Langer, D., Sceery, W., Buchsbaum, M., Gillin, J., et coll. (1981). Childhood obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 138 (2), pp. 1545-54.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages in Human Subjects*. Los Angeles, CA : US Government Printing Office.
- Reynolds, C. R., & Richmond, B. O. (1978). What we think and feel : a revised measure of children's manifest anxiety. *J Abnormal Child Psychol*, 6, pp. 271-80.
- Roth, W., Doberenz, S., Dietel, A., Conrad, A., Mueller, A., Wollburg, E., et coll. (2008). Sympathetic activation in broadly defined generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res*, 42 (3), pp. 205-12.
- Sloan, E. P., Maunder, R. G., Hunter, J. J., & Moldofsky, H. (2007). Insecure attachment is associated with the alpha-EEG anomaly during sleep. *Biopsychosocial Med* (1), p. 20.
- Spielberger, C. D., Edwards, C. D., Lushene, R. E., Montuori, J., & Platzek, D. (1973). State-Trait Anxiety Inventory for Children: Preliminary Manual. *Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press*.
- Stampfer, H. G. (1998). The relationship between psychiatric illness and the circadian pattern of heart rate. *Aust N Z J Psychiatry*, 32 (2), pp. 187-98.

- Turgeon, L., & Chartrand, E. (2003a). Psychometric properties of the French Canadian Version of the State-Trait-Anxiety Inventory for Children. *Educational Psychol Measure* , 63 (1), pp. 174-85.
- Turgeon, L., & Chartrand, E. (2003b). Reliability and validity of the Revised Children's Manifest Anxiety Scale in a French-Canadian sample. *Psychol Assessment* , 15 (3), pp. 378-83.
- Verhulst, S., Schrauwen, N., De Backer, W., & Desager, K. (2006). First night effect for polysomnographic data in children and adolescents with suspected sleep disordered breathing. *Arch Dis Child* , 91 (3), pp. 233-7.
- Wolbeek, M., van Doornen, L., Kavelaars, A., & Heijnen, C. (2008). Predictors of persistent and new-onset fatigue in adolescents girls. *Pediatrics* , 121 (3), pp. e449-57.

Table 1. Characteristics of participants in the sleep laboratory

## A) Total groups

	Anxiety Disorder (AD) group	Healthy Control (HC) group	p
	Mean ± S.D.	Mean ± S.D.	
N	19	19	
Age (years)	12.9 ± 1.8	14.2 ± 2.2	n.s.
Male / Female	13 / 6	9 / 10	
BMI	21.0 ± 6.1	20.1 ± 3.1	n.s.

B) From 19 participants in the AD group, 8 (42%) received daytime medication.

Primary diagnosis, co-morbidity and medication are described below

Diagnosis	n	Co-morbidity	N	Medication	n	Dose (mg)
GAD	5	GST	1	Citalopram	2	20.0
SocA	8	ADHD	3	Clonidine	2	0.1, 0.25
SepA	2	MDD	1	Fluoxetine	1	20.0
OCD	2	OCP	1	Lithium	1	600.0
AD.NOS	5	ODD	1	Methylphenidate	2	15.0, 37.0
PAD	1			Mirtazapine	1	15.0
				Paroxetine	2	20.0, 40.0
				Pimozide	1	1
				Risperidone	3	0.5, 1.0

n : number of patients; n.s. : not significantly different; BMI: body mass index; GAD: generalized anxiety disorder. SocA: social phobia; SepA: separation anxiety disorder; PAD : panic disorder; OCD: obsessive-compulsive disorder; AD.NOS : anxiety disorder non-specific; GST : Gilles de la Tourette syndrome; ADHD: attention deficit with hyperactivity disorder; MDD: major depressive disorder; OCP: obsessive-compulsive personality; ODD: oppositional defiant disorder.

Table 2. Polysomnographic macrostructure of sleep in children and adolescents with anxiety disorders (AD) compared to healthy controls (HC) (n=19) and AD patients with (n=8) and without (n=11) daytime medication (mean  $\pm$  S.D.).

	AD	HC	<i>p</i> AD vs HC	AD w Rx (n=8)	AD w/o Rx (n=11)	<i>p</i>
Sleep onset latency (min)	18.1 $\pm$ 15.2	10.8 $\pm$ 6.5	(*)	24.9 $\pm$ 15.7	13.2 $\pm$ 13.4	n.s.
Persistent sleep latency (min)	24.4 $\pm$ 21.0	12.7 $\pm$ 8.6	*	39.6 $\pm$ 20.7	13.3 $\pm$ 13.3	*
Total sleep time (min)	468.9 $\pm$ 55.1	515.4 $\pm$ 49.1	*	434.3 $\pm$ 34.8	494.0 $\pm$ 54.5	*
Awakenings (no.)	19.6 $\pm$ 6.3	26.6 $\pm$ 10.8	*	22.8 $\pm$ 6.3	17.4 $\pm$ 5.5	(*)
WASO (min.)	34.6 $\pm$ 28.9	20.2 $\pm$ 16.4	(*)	41.1 $\pm$ 29.8	29.9 $\pm$ 28.7	n.s.
Sleep efficiency (%)	93.0 $\pm$ 5.9	96.2 $\pm$ 3.0	*	91.5 $\pm$ 6.0	94.1 $\pm$ 5.9	n.s.
Stage 1 (min)	24.5 $\pm$ 9.7	31.9 $\pm$ 17.8	n.s.	30.0 $\pm$ 9.4	20.5 $\pm$ 8.0	*
Stage 2 (min)	256.3 $\pm$ 33.3	302.0 $\pm$ 33.2	*	247.7 $\pm$ 23.8	262.6 $\pm$ 38.7	n.s.
SWS (min)	97.8 $\pm$ 30.8	77.9 $\pm$ 33.5	(*)	78.5 $\pm$ 28.5	111.8 $\pm$ 24.9	*
REM sleep latency (min)	133.4 $\pm$ 68.3	87.5 $\pm$ 33.5	*	140.5 $\pm$ 73.6	128.2 $\pm$ 67.4	n.s.
REM sleep (min)	90.3 $\pm$ 22.9	103.5 $\pm$ 25.9	(*)	78.2 $\pm$ 19.6	99.1 $\pm$ 21.8	*
REM sleep periods (no.)	4.1 $\pm$ 1.1	5.2 $\pm$ 0.8	*	4.0 $\pm$ 1.2	4.1 $\pm$ 1.1	n.s.
REM sleep efficiency (%)	89.2 $\pm$ 6.8	87.4 $\pm$ 6.8	n.s.	93.4 $\pm$ 6.8	86.1 $\pm$ 5.1	*
PLMS index	9.7 $\pm$ 9.7	10.4 $\pm$ 7.0	n.s.	12.9 $\pm$ 12.1	7.4 $\pm$ 7.1	n.s.
AHI	2.1 $\pm$ 1.6	1.2 $\pm$ 0.9	*	3.3 $\pm$ 1.7	1.2 $\pm$ 0.9	*
MA index	5.5 $\pm$ 2.0	5.8 $\pm$ 2.1	n.s.	5.8 $\pm$ 2.0	5.3 $\pm$ 2.0	n.s.
MVT index	16.9 $\pm$ 6.2	19.2 $\pm$ 5.8	n.s.	15.7 $\pm$ 6.5	17.8 $\pm$ 6.1	n.s.
ODS event index	1.04 $\pm$ 1.5	0.95 $\pm$ 1.0	n.s.	0.5 $\pm$ 0.5	1.4 $\pm$ 1.8	n.s.
Mean HR (beats per min.)	73.7 $\pm$ 9.8	65.9 $\pm$ 7.3	*	72.1 $\pm$ 7.7	74.9 $\pm$ 11.4	n.s.

\*:  $p < 0.05$ ; (\*):  $p > 0.05 < 0.1$ ; n.s. : not significant; WASO: wake time after sleep onset; REM : rapid eye movement; SWS: slow wave sleep (stages 3 + 4); PLMS: periodic leg movements in sleep; AHI: apnea-hypopnea index; MA : micro-arousals; MVT: movement arousals; ODS : oxygen desaturation  $> 4\%$ ; HR : heart rate

Table 3. ANOVA comparing PSG of sleep macrostructure in children and adolescents with anxiety disorders (AD; n=19) and healthy controls (HC; n=19) during 2 consecutive nights. See Table 4 for post hoc analyses.

	Night	Group	Night X Group
Sleep onset latency (min)	n.s.	*	n.s.
Persistent sleep latency (min)	n.s.	n.s.	n.s.
Total sleep time (min)	*	*	n.s.
Awakening (no.)	n.s.	*	n.s.
WASO (min)	n.s.	*	n.s.
Sleep efficiency (%)	n.s.	*	n.s.
Stage 1 (min)	n.s.	n.s.	n.s.
*Stage 2 (min)	*	*	n.s.
SWS (min)	*	*	n.s.
REM sleep latency (min)	*	*	n.s.
REM sleep (min)	*	(*)	n.s.
REM sleep periods (no.)	*	(*)	n.s.
REM sleep efficiency (%)	n.s.	n.s.	n.s.
PLMS index	n.s.	n.s.	n.s.
AHI	n.s.	*	n.s.
MA index	*	n.s.	n.s.
MVT index	n.s.	n.s.	n.s.
ODS event index	n.s.	n.s.	n.s.

\* :  $p < 0.05$ ; (\*):  $p > 0.05 < 0.1$ ; n.s. : not significant; WASO: wake time after sleep onset; REM : rapid eye movement; SWS: slow wave sleep (stages 3 + 4); PLMS: periodic leg movements in sleep; AHI: apnea-hypopnea index; MA : micro-arousals; MVT: movement arousals; ODS : oxygen desaturation event  $> 4\%$

Table 4. Results of post hoc tests on the FNE in children and adolescents with anxiety disorders (AD; n=19) and healthy controls (HC; n=19)

	AD group (n=19)			HC group (n=19)		
	Night 1	Night 2	<i>p</i>	Night 1	Night 2	<i>p</i>
	Mean ± (SD)	Mean ± (SD)		Mean ± (SD)	Mean ± (SD)	
Sleep onset latency (min)	22.2 ± 12.2	18.1 ± 15.2	n.s.	16.7 ± 15.7	10.8 ± 6.5	n.s.
Total sleep time (min)	438.4 ± 67.1	468.9 ± 55.1	n.s.	465.7 ± 38.3	515.4 ± 49.1	*
Awakenings (no.)	19.4 ± 9.1	19.6 ± 6.3	n.s.	24.7 ± 12.0	26.6 ± 10.8	n.s.
WASO (min)	36.4 ± 29.0	34.6 ± 28.9	n.s.	25.1 ± 17.5	20.2 ± 16.4	n.s.
Sleep efficiency (%)	92.3 ± 6.1	93.0 ± 5.9	n.s.	95.0 ± 3.2	96.2 ± 3.0	n.s.
Stage 2 (min)	235.2 ± 47.0	256.3 ± 33.3	n.s.	275.2 ± 39.9	302.0 ± 33.2	*
SWS (min)	100.0 ± 31.0	97.8 ± 30.8	n.s.	79.5 ± 38.1	77.9 ± 33.5	n.s.
REM sleep latency (min)	167.9 ± 84.0	133.4 ± 68.3	n.s.	116.1 ± 61.9	87.5 ± 33.5	n.s.
REM sleep (min)	77.9 ± 27.1	90.3 ± 22.9	n.s.	85.3 ± 18.1	103.5 ± 25.9	*
REM sleep periods (no.)	3.6 ± 1.2	4.1 ± 1.1	n.s.	4.3 ± 0.9	5.2 ± 0.9	*
AHI	1.8 ± 1.4	2.1 ± 1.6	n.s.	1.4 ± 0.9	1.2 ± 0.9	n.s.
MA	4.3 ± 1.7	5.5 ± 2.0	n.s.	5.1 ± 1.9	5.8 ± 2.1	n.s.

\* :  $p < 0.05$ ; (\*):  $p > 0.05 < 0.1$ ; n.s. : not significant; WASO: wake time after sleep onset; REM : rapid eye movement; SWS: slow wave sleep (stages 3 + 4); AHI: apnea-hypopnea index; MA : micro-arousals

Table 5. Sleep questionnaires and SRPs in children and adolescents with anxiety disorders (AD; n=19) and healthy controls (HC; n=19)

	AD group Mean ± S.D.	HC group Mean ± S.D.	<i>p</i>
<b>Sleep schedule</b>			
Bedtime, weekdays (hh:mm)	21:26 ± 0.4	21:49 ± 0.3	*
Bedtime, weekends (hh:mm)	22:39 ± 1.1	23:14 ± 0.5	n.s.
Rise time, weekdays (hh:mm)	06:50 ± 0.4	07:07 ± 0.4	n.s.
Rise time, weekends (hh:mm)	09:09 ± 1.2	09:19 ± 1.2	n.s.
Sleep latency (min)	31.2 ± 21.5	17.1 ± 13.8	*
Sleep duration (min)	557.7 ± 22.5	557.3 ± 37.5	n.s.
Total sleep time (min)	486.7 ± 79.9	524.7 ± 37.6	(*)
Sleep efficiency (%)	87.4 ± 14.2	94.3 ± 5.0	(*)
<b>Morningness-Eveningness score</b>	49.7 ± 5.0	48.7 ± 5.2	n.s.
<b>SRP : % participants reporting</b>			Chi <sup>2</sup>
Difficulties sleeping alone	95 %	0 %	*
Difficulties sleeping away from home	95 %	0 %	*
Long sleep latency	81 %	81 %	n.s.
Long sleep latency per week	59 %	36 %	n.s.
Presence of nightmares	62 %	38 %	n.s.
Presence of bad dreams	54 %	46 %	*
Not satisfied with sleep	56 %	19 %	n.s.
Non-refreshing sleep	56 %	25 %	n.s.
Participants reporting at least 1 SRP (%)	67 %	31 %	*

\* :  $p < 0.05$ ; (\*):  $p > 0.05 < 0.1$ ; n.s. : not significant; SRPs: sleep-related problems

Table 6. Anxiety scores of all participants in the AD group

		AD	Norms*
		(6 F / 13 M)	(160 F / 128 M)
		Mean $\pm$ (SD)	Mean $\pm$ (SD)
Manifest anxiety (1)	F	11.3 $\pm$ 3.9	9.7 $\pm$ 6.1
	M	12.4 $\pm$ 5.3	11.7 $\pm$ 6.3
Trait anxiety (2)	F	36.2 $\pm$ 9.3	30.4 $\pm$ 7.4
	M	39.5 $\pm$ 4.0	28.2 $\pm$ 6.8
State anxiety (2)	F	30.7 $\pm$ 3.6	27.6 $\pm$ 6.2
	M	31.8 $\pm$ 6.3	27.7 $\pm$ 6.4

\* = Published norms for the same age group (Turgeon & Chartrand, 2003b; Turgeon & Chartrand, 2003a; Bouvard, 2008). (1) French translation of the Revised Children's Manifest Anxiety Scale (RCMAS); (2) French translation of the State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC)

## Chapitre 9 : Heart rate variability during sleep

### HEART RATE VARIABILITY DURING SLEEP IN ADOLESCENTS WITH ANXIETY

Chevrette T.<sup>1,2,3</sup>, Gauthier A.K.<sup>1,2</sup>, Godbout R.<sup>1,2,4,\*</sup>

- 1- Sleep Laboratory & Clinic, Neurodevelopmental Disorders Program, Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec), Canada
- 2- Fernand-Seguin Research Center, Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec), Canada
- 3- Anxiety Clinic, Pedopsychiatry Program, Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec), Canada
- 4- Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montréal (Québec), Canada

\*Corresponding Author:

Sleep Laboratory & Clinic  
Hôpital Rivière-des-Prairies  
7070 Boul. Perras, Montréal (Québec) Canada H1E 1A4  
Phone : (514) 323-7260, ext 2657  
Fax : (514) 328-3504

## Abstract

Physiological hyperarousal is associated with anxiety during the day. The aim of the present research was to compare physiologic hyperarousal in adolescents with anxiety disorder (AD) and healthy control (HC) participants using nocturnal HRV. Methods: 17 adolescents with AD and 17 HC participants were recorded in a sleep laboratory. HRV Time and frequency domains from the second night were compared. Results: Compared to HC, anxious adolescents during sleep showed a lower parasympathetic tone, including shorter mean RR intervals, lower rMSSD, higher LF/HF and lower HFnu. Correlations were found between HRV parameters and clinical measures of anxiety as well as sleep latency. Conclusion : Physiological hyperarousal is present during sleep in adolescents with AD. Measures of time and frequency domains of HRV suggest a dysregulation of the cardiac autonomic nervous system in these patients, possibly involving the limbic system.

Abbreviation list: ECG (electrocardiogram); HC (healthy controls); HFnu (high frequency in normalized unit); HRV (heart rate variability); LF/HF ratio (low frequency to high frequency ratio); NREM (non rapid eye movement); PH (physiological hyperarousal); REM (rapid eye movement); rMSSD (square root of the mean square differences of successive heart beats); RR (beat-to-beat heart rate intervals); SDNN (standard deviation of normal beats intervals); SWS (slow waves sleep).

Increased heart rate, palpitations, tightness around the chest, hyperventilation, sweating, muscle tension, aches or tremors, chronic fatigue, and restlessness are symptoms found in anxiety disorders (AD) (APA, 2000), and these signs are also associated to physiologic hyperarousal (PH) (Clark & Watson, 1991; Clark & Beck, 2009). According to the tripartite model, PH is a specific component of anxiety disorders (Greaves-Lord, et al., 2007; Clark & Watson, 1991; Laurent & Ettelson, 2001). However, PH has been reported to be related with sleep-related problems (SRP) and daytime fatigue in acute stress and in chronic anxiety (Roth, et al., 2008; Hall, et al., 2004).

HRV is used to assess the autonomic cardiovascular modulation and neural control the cardiac diastole-systole cycle (Task force, 1996; Archarya, Kannathal, Sing, LY, & Chua, 2004; Akesselrod, Gordon, Ubel, Shannon, Barger, & Cohen, 1981), and to evaluate the balance between sympathetic and parasympathetic activities under strong emotional and stress (Hall, et al., 2004; Huges, 2003; Brosschot & Thayer, 2003), in anxiety disorder (Thayer, Freidman, & Borkovec, 1996; Roth, et al., 2008; Cohen & Benjamin, 2006; Ginsberg & Ayers, 2008; Greaves-Lord, et al., 2007; Laurent & Ettelson, 2001) and in sleep for various conditions (Dauvilliers, 2003; Busek, Vankova, Opavsky, Salinger, & Nevsimalova, 2005; Villa, Calcagnini, Pagini, Paggi, Massa, & Ronchetti, 2000; Parish & Shepard, 1990; Monti, Medigue, Nedelcoux, & Escourrou, 2002; Versace, Mozanno, De Min Tona, Cavallero, & Stegagno, 2003).

HRV parameters can be used to disclose unbalanced activity between sympathetic and parasympathetic tones during sleep even when sleep macrostructure is typical. For example, Hall et al. (2004) induced a stressful situation prior to sleep in a group of young healthy adults. They found no significant difference in sleep macrostructure when compared to controls but found a decreased level in parasympathetic modulation (HF) during both NREM and REM sleep and increase of LF/HF ratio in NREM sleep.

Measurement of HRV is also sensitive to sleep stages: during NREM sleep, mean RR, rMSSD, pNN50 and HF showed higher values than during REM sleep (Busek, Vankova, Opavsky, Salinger, & Nevsimalova, 2005). Moreover, the LF/HF

ratio has its lowest values in slow waves sleep (SWS, stages 3+4), and total power and HFnu increase throughout the night (Monti, Medigue, Nedelcoux, & Escourrou, 2002; Busek, Vankova, Opavsky, Salinger, & Nevsimalova, 2005; Versace, Mozanno, De Min Tona, Cavallero, & Stegagno, 2003; Hu, et coll., 2004; Parish & Shepard, 1990).

Knowing that PH is a characteristic of anxiety, that HRV can be used to measure PH, and that HRV can reflect autonomic dysregulation, the aim of the present study is to evaluate HRV parameters during sleep in a clinical sample of adolescents with AD and to compare it to healthy control group (HC). We also wanted to test for correlations between clinical measures of anxiety and subjective sleep complaints with HRV parameters (SDNN, rMSSD, HFnu, LF/HF).

## Methods

### *Participants :*

Children and adolescents with AD were recruited from a third line specialized anxiety clinic in a large city pedopsychiatric hospital. All patients were evaluated by a pediatric psychiatrist and received a diagnosis of AD using DSM-IV criteria. Exclusion criteria were secondary anxiety associated with medication use, psychotic disorder, bipolar disorder, post traumatic stress disorder. Patients with known cardiovascular problems, juvenile arthritis, breathing problems and intellectual deficiency were also excluded leaving 27 eligible patients. Following further screening, three patients were excluded because of sleep complaints and medication use at bedtime (3 patients), recording PSG material problems (2 patients) and ECG material problems (2 patients) were responsible for four more exclusions. The remaining clinical sample of 17 participants in the AD group who completed the protocol are described in table 1.

The control group was recruited using public advertisement. Once interested to participate, children and adolescents were interviewed in order to exclude subject with SRPs, past or current history of psychiatric, neurological, metabolic or cardiorespiratory problems. Seventeen participants were included in the HC group. All participants gave their written consent and the protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Rivières-des-Prairies Hospital.

### *Sleep Questionnaires*

All participants completed two sleep questionnaires routinely used in our clinic including the Sleep-Wake Habit Questionnaire (SWHQ) and the Dream Habit Questionnaire (DHQ). The SWHQ is made of 8 questions on bed time routine, including medication, and tailored to reflect clinically-relevant SRP variables. The DHQ has 12 questions and focuses on the frequency of dreams, bad dreams and nightmares. Based on the DSM IV-TR, a nightmare is defined as extremely frightening dream leading to awakening (APA, 2000) while a bad dream is a less severe version that will not cause an awakening (Zadra & Dondori, 2000). Detailed results of the questionnaires were published in a previous paper (Chevrette, Gauthier, & Godbout, 2010) and only items showing a significant difference or a strong trend thereof between AD and control groups were used here to calculate correlation coefficients with HRV measures, namely for the sleep schedule: 1) Bedtime; 2) sleep latency; 3) total sleep time; 4) sleep efficiency. Regarding the SRPs : 1) refusal/reluctance to sleep alone (on a scale from 1 (able) to 5 (unable)); 2) refusal/reluctance to sleep away from home (on a scale from 1 (able) to 5 (unable)); 3) presence of nightmare; 4) presence of bad dreams; 5) Not satisfied with sleep; 6) non-refreshing sleep.

### *Psychometric questionnaires*

Participants of the AD group completed two clinical psychometric questionnaires in order to evaluate anxiety levels. A French translation of the State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC) (Spielberger, Edwards, Lushene, Montuori, & Platzek, 1973; Turgeon & Chartrand, 2003a), and the French translation of the Revised Children's Manifest Anxiety Scale (RCMAS) (Reynolds & Richmond, 1978; Turgeon & Chartrand, 2003b) were used. The STAIC anxiety scale is a 20 item scale which is used to evaluate a State of anxiety (now at this very moment) and a 20 item scale questions for Trait of anxiety (usual level of anxiety). The response format is a 4 point Likert Scale from "almost never" to "always". We used the norms published by Turgeon et al (2003a) to compare with our sample (Trait: (boys = 27.74 ± 6.44; girls= 27.56 ± 6.18; State : boys = 28.21 ± 6.82; girls = 30.37 ± 7.37). The

RCMAS is designed to assess the level and nature of anxiety in children and adolescents aged 6 to 19 years. The 37 items are divided into four scales: Physiological Anxiety (10 items), Worry/Over-sensitivity (11 items), Social concerns/concentration (7 items) and a lie scale (9 items). The present study uses the sum of the first three RCMAS scales as the dependent variable. We also used the norms published by Turgeon et al. (2003 b) to compare with our sample (boys =  $9.73 \pm 6.07$ ; girls =  $11.72 \pm 6.30$ ).

### *Sleep Recordings and analysis*

Participants slept in the sleep laboratory for two consecutive nights while maintaining their regular daily activities. Participants went to bed at their regular bedtime (between 22h – 23h) and were woken up around their regular wake time. Sleep recordings used four EEG electrodes (C3, C4, O1, O2), an periorbital electro-oculogram, and a submental electromyogram. PLMS were recorded and scored according to standard criteria (Montplaisir, Nicolas, Godbout, & Walters, 2000) and pathological index was set at  $\geq 10$  movements/hr of sleep. Oronasal air flow and abdominal respiratory effort were respectively monitored with thermistors and strain gauges and oxygen saturation was measured with finger oxymetry. Apnea was scored using standard adult criteria for participants aged 13 and more, i.e., respiratory pause duration of at least 10 seconds. For participants under 13 years old, an event must last  $\geq 2$  missed breaths, regardless of its duration in seconds. Hypopnea criteria were a fall of at least 50 % in the amplitude of the oronasal thermistor signal and a concurrent arousal and /or a fall of 3 % in SaO<sub>2</sub> from baseline level (Iber, Ancoli-Israel, Chesson, & Quan, 2007). Heart rate was obtained by bipolar sub-clavicular (lead II) electrodes.

Electrophysiological signals were amplified with a Grass Neurodata model 15A94 Acquisition System linked to dedicated computer software (Harmonie®, version 6.0, Stellate, Montreal, Canada). Recordings were acquired on hard disk and transferred to CDs, before being analyzed by visual inspection on a computer screen. The scoring of sleep stages followed standard criteria, using 20 seconds epochs (Rechtschaffen & Kales, 1968).

### *ECG analysis*

Files containing ECG data and sleep stages were exported as text file from the acquisition system, merged and formatted to meet Polar HRV analysis software (Finland, Polar Precision Performance v4.03.050) using a homemade Excel macro. ECG tracings were visually inspected and artifacts were removed using Polar software (filter power set to “moderate” and minimal protection zone with 6 bpm). Each corrected sequence window was 60 minutes in duration and samples were accepted only if correction was equal or less than 3 %.

The data is based on the analysis of normal beats and two consecutive normal beats are called “NN” or “RR” referring to the PQRS waves signal. The NN or RR corresponded to the distance between consecutive beat and the interval is in millisecond. The equation to calculate mean heart rate (beats per minute) from mean RR is :  $60000/\text{mean RR}$ . The following HRV variables were extracted and divided into those of the time domain and those of the frequency domain. Time domain variables used were the following: SDNN (standard deviation of NN intervals), rMSSD (square root of the mean square differences of successive NN intervals). The frequency domains variables are derived from the spectral analysis of HRV was the high frequency (HF) spectral band (0.15-0.40 Hz) which is known to reflect parasympathetic activity (Task force, 1996). HF absolute values were transferred in normalized units (nu) to compare activities between groups using the formula  $\text{HFnu} = \text{HFabsolute} / (\text{Total power} - \text{Very Low Frequency})$ . In order to get the HF value from HRV recording, we used the Polar software fast Fourier transformation which showed best agreement for HF values on comparing data with different recording instruments (Weippert, et al., 2010). The ratio of low frequency on high frequency (LF/HF) was also computed and reflects the sympatho-vagal balance (Task force, 1996). Each ECG files was analyzed using three different time frames: 1-complete night; 2- thirds of the night; 3— five minutes bins.

### *Statistical analysis*

Factorial ANOVAs were used to analyze Thirds of the night and Sleep stage effects on selected HRV variables, across groups (AD, HC). Post-hoc comparisons of

HRV parameters between groups (AD, HC) were performed on data from night 2 using T-tests for independent groups for significant ANOVA. Homogeneity of group variance was verified using Levene tests and the non parametric Mann-Whitney U test was used in case of significance. Data from clinical questionnaires were administered to the AD group only.

The correlation between HRV and questionnaires variables was calculated with Pearson correlation coefficient. Statistical tests were performed using a commercial package (STATISTICA v6.0, StatSoft, Tulsa, Oklahoma) and alpha level was set at 0.05.

## Results

As indicated in Table 1, both groups were comparable with regards to BMI. From the 17 participants in the AD group 7 had a psychiatric comorbidity and 8 were using medication.

### 1- Sleep

The complete analysis of polysomnographic macrostructural sleep parameters has been presented in a previous report (Chevrette, Gauthier, & Godbout, 2010) and summarized in Table 2. Participants in the AD group showed longer sleep latency, shorter sleep time, less awakening but longer time awake, less time in sleep stage 2, longer REM sleep latency and a lower number of REM sleep periods compared to the HC group. A comparison was made between AD participants without medication (n=10) with those using medication (n=7) and no significant difference was found between both subgroups (mean RR:  $868.6 \pm 108.3$  ms vs  $827.6 \pm 136.8$  ms,  $p = 0.52$ ; rMSSD:  $69.7 \pm 43.2$  vs  $48.3 \pm 20.4$  ms,  $p = 0.18$ ; LF/HF:  $138.3 \pm 114.9$  vs  $101.8 \pm 64.5$  Hz,  $p = 0.41$ ; HFnu :  $0.49 \pm 0.18$  vs  $0.54 \pm 0.15$  Hz,  $p = 0.56$ ). The SDNN showed a reduction trend in AD with medication (SDNN :  $119.3 \pm 40.1$  vs  $87.1 \pm 26.1$  ms,  $p = 0.07$ ). Thus, we included both subgroups in AD group.

Sleep questionnaires results are presented in Table 3 and revealed that AD participants went to bed earlier during weekdays and had longer sleep latency when compared to HC group. Moreover, the total sleep time was shorter and sleep efficacy was less in AD. Significant SRPs were observed in AD when compared to HC

groups: more refusals to sleep alone and to sleep away from home, higher presence of nightmare and bad dreams. AD participants were also less satisfied with their sleep and were less refreshed from it when compared to HC participants.

## 2— HRV parameters

Results of the “Group” x “Third of the night” ANOVAs are presented in Table 4. A significant “Group x Third” interaction was found for mean RR (Figure 1). Post hoc analyses revealed that mean RR was significantly shorter in AD group compared to HC group for the 1<sup>st</sup> and the last third of the night.

The “Group” x “Third of the night” ANOVAs also revealed significant “Third of the night” effects for SDNN and rMSSD, with values increasing throughout the night regardless of groups. Significant differences were found between the 1<sup>st</sup> and the last third, and between the 2<sup>nd</sup> and the last third of the night (Figure 2).

The “Group” x “Sleep stage” ANOVAs are presented in Table 5 and results of post-hoc analyses are illustrated in Figure 4. No significant “Group x Sleep stage” interaction was found. Significant “Sleep stage” effects were found for mean RR, rMSSD, and HFnu. Post hoc analyses revealed that mean RR was significantly shorter in SWS and REM when compared to Stage 2, that rMSSD was lower in SWS compared to Stage 2 and to REM sleep and that HFnu was lower in REM sleep when compared to SWS and Stage 2.

Significant “Group” effects were found with the two ANOVAs (“Group” x “Third of the night” and “Group” x “Sleep stage”) for rMSSD, LF/HF and HFnu. Post hoc tests revealed that values were lower in AD when compared to HC on rMSSD and HFnu while they were higher on LF/HF, regardless of the thirds of the night or sleep stages (Figure 3). We also found a significant “Group” effect for mean RR in the “Group” x “Sleep stage” ANOVA and post-hoc analyses revealed that values were shorter in AD than HC.

## 3- Correlations (Table 6 and 7)

We found significant correlation between clinical measures of anxiety and HRV parameters (Table 6). Mean RR was negatively correlated with State and total RCMAS score and positively correlated with Trait anxiety. SDNN and HFnu showed a negative correlation with RCMAS physiological anxiety score while LF/HF showed

a positive correlation with State and RCMAS physiological anxiety score. Finally, rMSSD was negatively correlated with state anxiety, trait anxiety and RCMAS physiological anxiety score. Items of the sleep questionnaires showed significant correlations with HRV measures (Table 7): mean RR, LF/HF ratio and HFnu correlated with sleep latency, refusal to sleep alone, refusal to sleep away from home, presence of nightmares, presence of bad dreams, and being not satisfied with sleep; SDNN correlated with refusal to sleep alone while rMSSD correlated with sleep latency, refusal to sleep away from home, presence of nightmares, presence of bad dreams, being not satisfied with sleep and non-refreshing sleep.

## Discussion

In a previous article on sleep in AD we found that, in addition to differences in sleep characteristics and SRPs, the clinical sample of AD participants displayed a higher mean heart rate than controls throughout the night (Chevrette, Gauthier, & Godbout, 2010). The aim of the present study was to evaluate HRV parameters during sleep in a clinical sample of adolescent with AD and to compare it to a control group in order to better assess autonomic parasympathetic regulation during sleep. We found that HRV parameters were different in AD when compared to HC and showed specific sensitivity for sleep stages and thirds of the night. Shorter mean RR (higher nocturnal heart rate), lower rMSSD and HFnu, and higher LF/HF may suggest that anxiety is physiologically maintained during sleep in adolescents with AD. The next paragraphs will discuss this in details.

We found that mean RR of either groups increased (or heart rate decreased) from sleep onset to rise time, which is in line with published research (Archarya, Kannathal, Sing, LY, & Chua, 2004; Galeev, Igisheva, & Kazin, 2002; Crasset, Mezzetti, Antoine, Linkowski, Degaute, & van de Borne, 2001). However, the mean RR increase pattern was different in both groups: in HC, mean RR was shorter in the first two thirds of the night and increased by the end of the night while the mean RR in AD increased from the first to the second third and decreased in the last third of the night (see Figure 1). This is in contrast with McCraty et al. (2001) study who did not found statistical difference between the mean RR of adults groups with Panic

Disorder and controls ( $913.49 \pm 122.29$  vs.  $922.04 \pm 115.49$  ms). Age, multiple diagnosis, comorbidity and pharmacological treatment may explain this difference and suggest that further research is needed in order to fully understand the nocturnal evolution of cardiac activity in health and mental diseases. In that respect, we think that mean RR could be a valuable parameter to study this problem since it is the only variable that showed an interaction with the “Group” variable. Mean RR also showed a Sleep Stage effect, which is in line with previous studies (Burgess, Trinder, Kim, & Luke, 1997; Busek, Vankova, Opavsky, Salinger, & Nevsimalova, 2005). More precisely, we found that mean RR was shorter in SWS and REM compared to stage 2 sleep. When both sets of data are considered, i.e., Thirds of the night and Sleep stages, it suggests the possibility that the cardiovascular control mechanism may be altered during both SWS and REM sleep in our clinical sample of AD.

rMSSD reflects the integrity of vagus nerve mediated by autonomic control of the heart (Task force, 1996). This variable showed simple “Group”, “Third of the night”, and “Sleep Stage” effects. The significantly lower rMSSD values in AD compared to HC supports the idea of unbalanced autonomic system in AD (Hall, et al., 2004).

SDNN did not show a group effect. However it showed its lowest values in the first third of the night and the highest values during the last third without any “Sleep stage” effect, therefore suggesting that this variable may be more affected by ultradian or circadian cycles than the sleep process itself.

The autonomic nervous system regulates homeostatic functions. Its parasympathetic branch facilitates functions associated with growth and restoration while its sympathetic branch increases metabolic output in order to deal with challenges from the external environment (Porges, 1992). For example it has been shown that daytime stress is significantly associated with daytime lower HF power and a higher LF/HF ratio (Clays, et al., 2010). Normalized values of HF (HFnu), which is known to reflect parasympathetic activity (Task force, 1996) was found here to be significantly lower in AD compared to HC, indicating that the parasympathetic branch of the autonomic nervous system in anxious adolescents is altered. Moreover the correlation results with anxiety scales suggest that severity of symptoms is

associated with physiological hyperarousal during sleep. Post-hoc tests on the significant Sleep stage effect showed higher values in SWS compared to REM, which is in line with published reports (Archarya, Kannathal, Sing, LY, & Chua, 2004; Busek, Vankova, Opavsky, Salinger, & Nevsimalova, 2005; Monti, Medigue, Nedelcoux, & Escourrou, 2002; Versace, Mozanno, De Min Tona, Cavallero, & Stegagno, 2003), suggesting that the sleep HRV process itself is not affected. Supporting again the idea of physiological hyperarousal during sleep in AD, we found significantly higher sympathovagal LF/HF ratios in the AD group, suggesting that CNS structures influencing cardiac nervous system could be reducing parasympathetic branch activity, thus increasing LF/HF ratio.

HRV has been identified to be a sensitive measure of acute stress (Hall, et al., 2004; Porges, 1992), increased mental load and emotions (McCraty, Atkinson, Tomasino, & Stuppy, 2001; Kalsbeek & Ettema, 1963) and anxiety disorders (Licht, de Geus, Zitman, Hoogendijk, van Dyck, & Penninx, 2008; Yeragani, et coll., 1993; Kawachi, Sparrow, Vokonas, & Weiss, 1995). Our results indicated that HRV parameters in the time and frequency domains were associated with measures of anxiety as well as sleep. Higher state and trait anxiety were found to be associated with shorter mean RR, lower rMSSD, while higher state anxiety was associated with higher LF/HF. Higher scores on the RCMAS physiological anxiety scale were negatively associated to SDNN, rMSSD, and HFnu while they positively correlated with the LF/HF ratio. It may be significant that more correlations are obtained with subjectively reported measures of sleep rather than objective sleep parameters measured with polysomnography (Chevrette, Gauthier, & Godbout, 2010). This observation suggests that subjective (questionnaire) measures of sleep may reflect particularly relevant dimensions of the heart-anxiety relationship in terms of physiologic hyperarousal correlates.

Medication is a standard practice for the treatment of anxiety disorders in adults (Baldwin, et al., 2005) and there is an increasing number of children and adolescents with AD using medications (Baldwin & Polkinghorn, 2005; Hitchcock, Chavira, & Stein, 2009). In the present study, 41% of participants in the clinical sample of AD were using medication. Pharmacological treatments of anxiety have

been reported to partly correct HRV abnormalities in AD (Cohen & Benjamin, 2006; Cohen, Kotler, Matar, & Kaplan, 2000) and our results support this observation: we found no significant difference between patients with medication and those without thus supporting our decision to include these participants in our study. As for the trend for lower SDNN found in AD group using medication, possible anticholinergic effect could explain this observation.

#### Conclusion

This study shows that a clinical group of adolescents with pathological anxiety with comorbidity and medication is associated with alterations of cardiovascular control during sleep. Whether HRV parameters recorded during sleep are sensitive to non pharmacological treatments for anxiety needs to be determined. This study also adds to the growing body of literature suggesting that adaptive processes governing the relationship between emotions/stress and autonomic control are dysregulated in adolescents with pathological anxiety. It may be too early to hypothesize on the exact interface but a network including higher brain centers involved in modulating cardiovascular response to emotions and stress could be proposed, especially those also involved in the physiopathology of AD such as the amygdala complex and the prefrontal cortex's (Amat, Baratta, Paul, Bland, Watkins, & Maier, 2005; Thayer, 2006; Charney & Deutch, 1996).

This study bears some limitations because the clinical sample group, recruited in a third line anxiety clinic, was heterogeneous: a) multiple anxiety diagnosis and comorbidity; b) a subgroup of patients was receiving psychopharmacological treatments; c) mean age difference of 1.5 years between the AD and HC groups group was significant, possibly accounting for some of the differences reported here. However, HRV parameters are known to decrease with age, therefore it could not explain why AD participants while younger showed reduce HRV when compare to older. Moreover, in a study with clinical sample, subgroups of various anxiety disorders including comorbidity did not show HRV differences between different anxiety subgroups but with control (Blom, Olsson, Serlachius, Ericson, & Ingvar, 2010).

Psychopharmacological treatment have been reported to alter HRV (Blom, et al., 2010) however, as found in our study, other's did not find any differences between groups (Licht, de Geus, van Dyck, & Penninx, 2009).

## References

- Akeselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Barger, A. C., & Cohen, R. J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat Cardiovascular Control. *Science* , 213, pp. 220-2.
- Amat, J., Baratta, M. V., Paul, E., Bland, S. T., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2005). Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nature Neuroscience* , 8, pp. 365-71.
- APA. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition*. Washington, DC : American Psychiatric Association.
- Archarya, U. R., Kannathal, N., Sing, O., LY, P., & Chua, T. (2004). Heart rate analysis in normal subjects of various age groups. *Biomedical Engineering OnLine* , 3 (24).
- Baldwin, D., & Polkinghorn, C. (2005). Evidence-based pharmacotherapy of Generalized Anxiety Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* , 8 (2), pp. 293-302.
- Baldwin, D., Anderson, I., Nutt, D. J., Bandelow, B., Bond, A., Davidson, J. R., et al. (2005). Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorder : recommendation from British Association for psychopharmacology. *J Psychopharmacol* , 19 (6), pp. 567-96.
- Brosschot, J. F., & Thayer, J. F. (2003). Heart rate response is longer after negative emotions than after positive emotions. *Int J Psychophysiol* , 50, pp. 181-7.
- Burgess, H. J., Trinder, J., Kim, Y., & Luke, D. (1997). Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. *Am J Physiol* , 273, pp. 1761-8.
- Busek, P., Vankova, J., Opavsky, J., Salinger, J., & Nevsimalova, S. (2005). Spectral analysis of heart rate variability in sleep. *Physiol. Res.* , 54, pp. 369-76.
- Charney, D. S., & Deutch, A. (1996). A functional neuroanatomy of anxiety and fear: implications for the pathophysiology and treatment of anxiety. *Crit Rev Neurobiol* , 10 (3-4), pp. 419-46.
- Chevrette, T., Gauthier, A., & Godbout, R. (2010). Sleep in Adolescents with Anxiety Disorders: A laboratory study. *submitted*, pp. 1-26.

- Clark, D. A., & Beck, A. T. (2009). *Cognitive therapy of anxiety disorders: science and practice*. Guilford Press.
- Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *J Ab Psychol* , 100 (3), pp. 316-36.
- Clays, E., Bacquer, D., Crasset, V., Kittel, F., de Smet, P., Kornitzer, M., et al. (2010). The perception of work stressors is related to reduced parasympathetic activity. *Int Arch Occup Environ Health* , p. Epub ahead of print.
- Cohen, H., & Benjamin, J. (2006). Power spectrum analysis and cardiovascular morbidity in anxiety disorders. *Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical* , 128 (1-2), pp. 1-8.
- Cohen, H., Kotler, M., Matar, M., & Kaplan, Z. (2000). Normalization of heart rate variability in post-traumatic stress disorder patients following fluoxetine treatment: preliminary results. *Isr Med Assoc J* , 2 (4), pp. 296-301.
- Crasset, V., Mezzetti, S., Antoine, M., Linkowski, P., Degaute, J. P., & van de Borne, P. (2001). Effects of aging and cardiac denervation on heart rate variability during sleep. *Circulation* , 103, pp. 84-8.
- Dalack, G., & Roose, S. (1990). Perspectives on the relationship between cardiovascular disease and affective disorder. *J Clin Psychiatry* , pp. 10-1.
- Dauvilliers, Y. (2003). The major physiological functions during sleep. In M. Billiard, *Sleep, Physiology, Investigations, and Medicine* (pp. 45-60). New York : Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Galeev, A. R., Igisheva, L. N., & Kazin, E. M. (2002). Heart Rate Variability in healthy six- to sixteen Year old children. *Hum Physiol* , 8 (4), pp. 428-32.
- Ginsberg, J., & Ayers, E. (2008). Discriminative delay pavlovian eyeblink conditioning in veterans with and without posttraumatic stress disorder. *J Anx Dis* , 22 (5), pp. 809-23.
- Greaves-Lord, K., Ferdinand, R., Soundeijker, F., Dietrich, A., Oldehinkel, A., Rosmalen, J., et al. (2007). Testing the tripartite model in young adolescents: is hyperarousal specific for anxiety and not depression? *J Aff Dis* , 102 (1-3), pp. 55-63.

- Hall, M., Vasko, R., Buysse, D., Ombao, H., Chen, Q., Cashmere, J. D., et al. (2004). Acute stress affects heart rate variability during sleep. *Psychosomatic Med* , 66, pp. 56-62.
- Hitchcock, C., Chavira, D., & Stein, M. (2009). Recent findings in social phobia among children and adolescents. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* , 46 (1), pp. 34-44.
- Hu, K., Ivanov, P. C., Hilton, M. F., Chen, Z., Ayers, R. T., Stanley, H. E., et al. (2004). Endogenous circadian rhythm in an index of cardiac vulnerability independent of changes in behavior. *PNAS* , 101 (52), pp. 18223-7.
- Huges, B. M. (2003). Self-esteem and changes in heart rate during laboratory-based stress. *Psicologica* , pp. 79-91.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specification*. Westchester, IL : American Academy of Sleep Medicine.
- Kalsbeek, J., & Ettema, J. (1963). Scored irregularity of the heart pattern and the measurement of perceptual or mental load. *Ergonomics* , 6, pp. 306-7.
- Kawachi, I., Sparrow, D., Vokonas, P., & Weiss, S. (1995). Decrease heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the Normative Aging Study). *Am J Cardiol* , 75, pp. 882-5.
- Laurent, J., & Ettelson, R. (2001). An examination of the tripartite model of anxiety and depression and its application to youth. *Clin Child Fam Psychol Rev* , 4 (3), pp. 209-30.
- Licht, C. M., de Geus, E. J., Zitman, F., Hoogendijk, W. G., van Dyck, R., & Penninx, B. W. (2008). Association Between Major Depressive Disorder and Heart Rate Variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Arch Gen Psychiatry* , 65 (12), pp. 1358-67.
- McCraty, R., Atkinson, M., Tomasino, D., & Stuppy, W. P. (2001). Analysis of twenty-four hour heart rate variability in patients with panic disorder. *Biol Psychol* , 56, pp. 131-50.
- Monti, A., Medigue, C., Nedelcoux, H., & Escourrou, P. (2002). Autonomic control of the cardiovascular system during sleep in normal subjects. *Eur J Appl Physiol* , 87, pp. 174-81.

- Montplaisir, J., Nicolas, A., Godbout, R., & Walters, A. (2000). Restless legs syndrome and periodic limb movement during sleep. In M. Kryger, T. Roth, & W. Dement, *Principles and practice of sleep medicine, 3rd ed.* (pp. 742-52). Philadelphia: Saunders.
- Parish, J. M., & Shepard, J. J. (1990). Cardiovascular effects of sleep disorders. *Chest.* , 97 (5), pp. 1220-6.
- Porges, S. W. (1992). Vagal tone: a physiologic marker of stress vulnerability. *Pediatrics* , 3 (2), pp. 498-504.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects.* US Government Printing Office.
- Reynolds, C. R., & Richmond, B. O. (1978). What we think and Feel : A revised measure of children's manifest anxiety. *J Ab Child Psychol.* , 6, pp. 271-80.
- Roth, W. T., Doberenz, S., Dietel, A., Conrad, A., Mueller, A., Wollburg, E., et al. (2008). Sympathetic activation in broadly defined generalized anxiety disorder. *J Psychiatric Research.* , 42, pp. 205-12.
- Spielberger, C. D., Edwards, C. D., Lushene, R. E., Montuori, J., & Platzek, D. (1973). *Stait-Trait Anxiety Inventory for Children:Preliminary manual.* Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press .
- Task force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Eur Heart J* , 17, pp. 354-81.
- Thayer, J. F. (2006). On the importance of inhibition: central and peripheral manifestations of non linear inhibitory process in neural systems. *Dose-Response.* *Dose Response* , 4, pp. 2-21.
- Thayer, J. F., Freidman, B. H., & Borkovec, T. D. (1996). Autonomic Characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatry* , 39, pp. 255-66.
- Turgeon, L., & Chartrand, E. (2003a). Psychometric properties of the French Canadian Version of the Strait-Trait-Anxiety Inventory for Children. *Educational and Psychological Measurement* , 63 (1), pp. 174-85.

- Turgeon, L., & Chartrand, E. (2003b). Reliability and validity of the Revised Children's Manifest Anxiety Scale in a French-Canadian sample. *Psychol Ass*, *15* (3), pp. 378-83.
- Villa, M., Calcagnini, G., Pagini, J., Paggi, B., Massa, F., & Ronchetti, R. (2000). Effects of sleep stage and age on short term heart rate variability during sleep in healthy infants and children. *Chest*, *117*, pp. 460-6.
- Versace, F., Mozanno, M., De Min Tona, G., Cavallero, C., & Stegagno, L. (2003). Heart rate variability during sleep as a function of the sleep cycle. *Biological Psychology*, *63*, pp. 149-62.
- Weippert, M., Kumar, M., Kreuzfeld, S., Arndt, D., Rieger, A., & Stoll, R. (2010). Comparison of three mobile devices for measuring R-R intervals and heart rate variability: Polar S810i, Suunto t6 and an ambulatory ECG system. *Eur J Appl Physiol*, *109* (4), pp. 779-86.
- Yeragani, V., Pohl, R., Berger, R., Balon, R., Ramesh, C., Glitz, D., et al. (1993). Decreased heart rate variability in panic disorder patients: a study of power spectral analysis of heart rate. *Psychiatry Res*, *46* (1), pp. 89-103.
- Zadra, A., & Donderi, D. (2000). Nightmares and bad dreams: their prevalence and relationship to well-being. *J Abnorm Psychol*, *109*, pp. 273-81.

## Figure legends

**Figure 1.** Significant interaction between Group x Third of the night for mean beat-to-beat (RR) intervals in adolescents with anxiety disorders (AD) and healthy controls (HC). Values expressed as mean  $\pm$  S.D. \* :  $p < .05$

**Figure 2.** Evolution of heart rate variability throughout the night in adolescents with or without anxiety disorders, pooled participants: A) Standard deviation of normal beats intervals (SDNN) was significantly higher during the last third compared to the first and the second third of the night; B) Square root of the mean square differences of successive heart beats (rMSSD) was significantly higher during the last third compared to the first and the second third of the night. Values expressed as mean  $\pm$  S.D. \* :  $p < .05$

**Figure 3.** Time and frequency domains of HRV variables in adolescents with anxiety disorders (AD) and healthy controls (HC). A) Square root of the mean square differences of successive heart beats (rMSSD) was lower in AD compared to HC. B) The ratio between heart rate low frequency power and high frequency power (LF/HF) was higher in AD compared to HC; C) Spectral power of high frequency heart rate in normalized units (HFnu) was lower in AD compared to HC; D) The mean beat-to-beat (RR) intervals (mean RR) was lower in AD compared to HC. Values expressed as mean  $\pm$  S.D. \* :  $p < .05$

**Figure 4.** Significant effects of sleep stages on measures of heart rate variability, pooled participants: A) Mean beat-to-beat (RR) intervals were significantly shorter in SWS and REM sleep than in Stage 2; B) Square root of the mean square differences of successive heart beats (rMSSD) was significantly lower in SWS compared to Stage 2 and REM sleep; C) Spectral power of high frequency heart rate in normalized units (HFnu) was significantly lower in REM sleep compared to stage 2 and SWS. N.B.: no sufficient data was available for SWS in the 3<sup>rd</sup> third of the night and for REM

sleep in the 1<sup>st</sup> third of the night due to the natural distribution of these sleep stages throughout the night. Values expressed as mean  $\pm$  S.D. \* :  $p < .05$

Figure 1

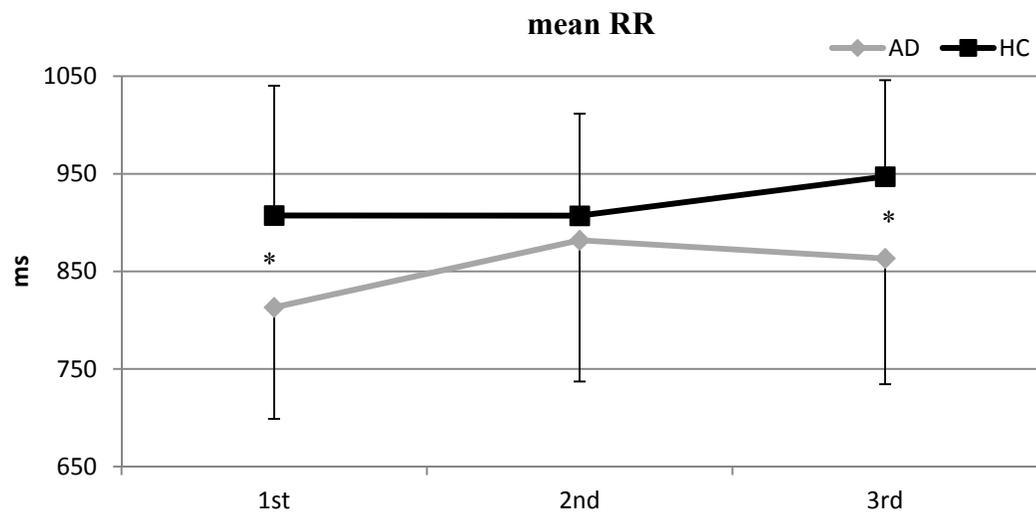


Figure 2A

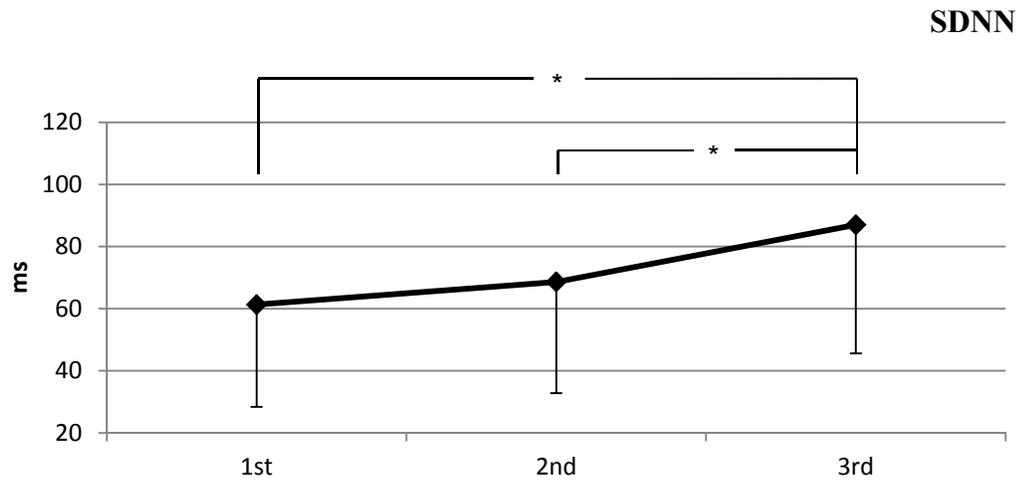


Figure 2B

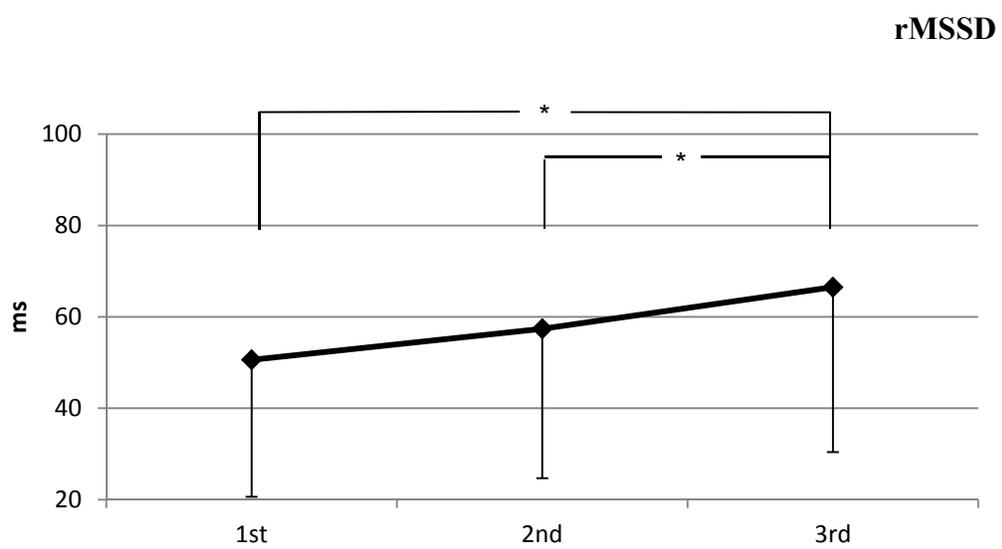


Figure 3A

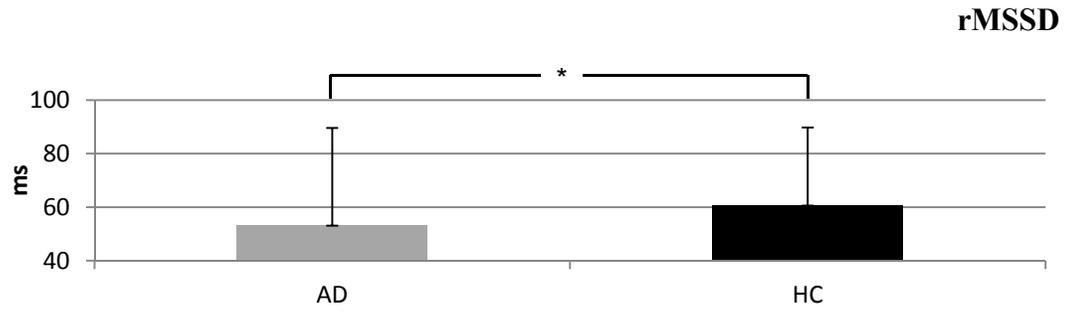


Figure 3B

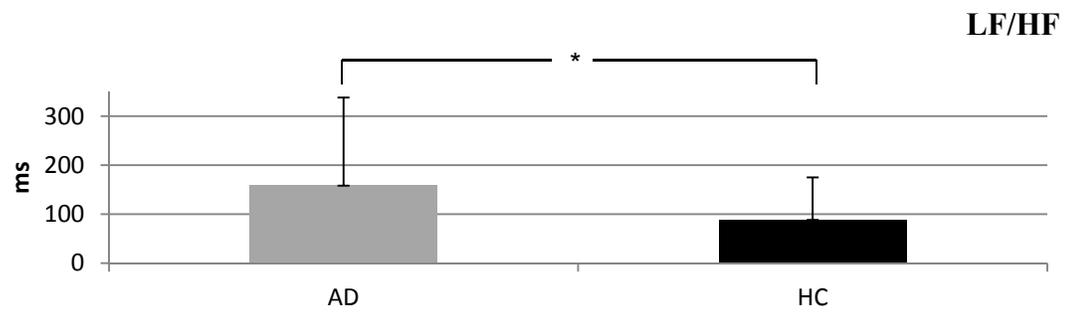


Figure 3C

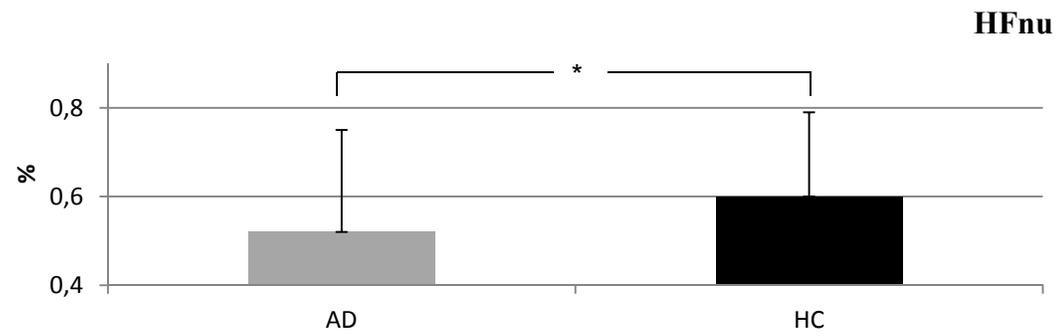


Figure 3D

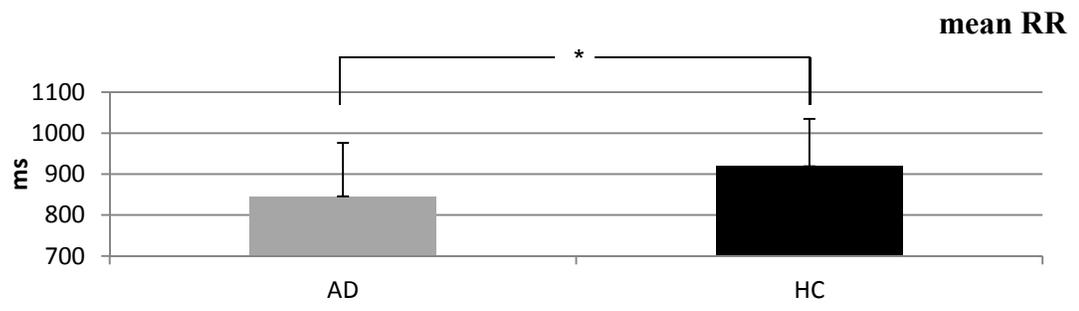


Figure 4A

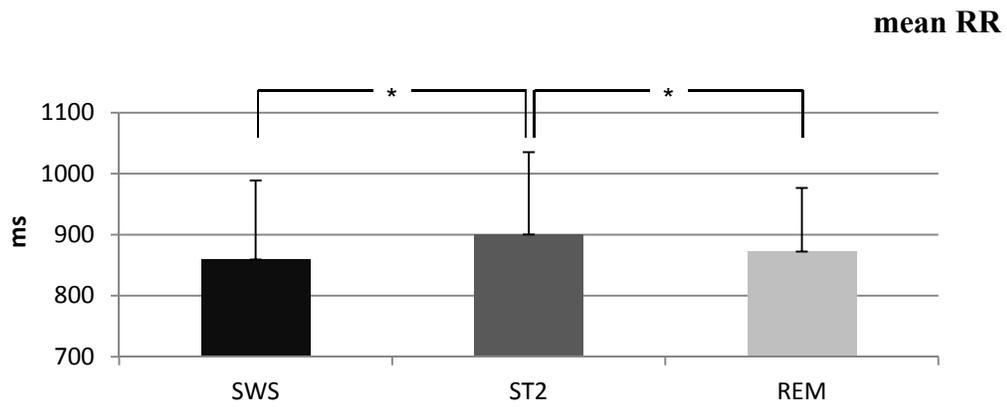


Figure 4B

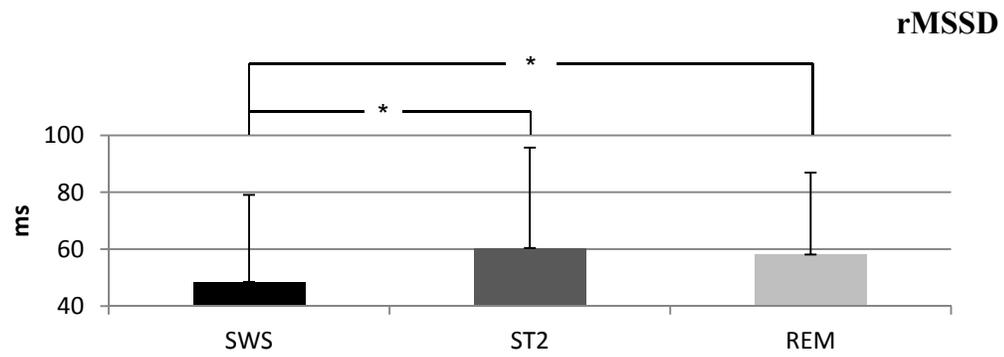


Figure 4C

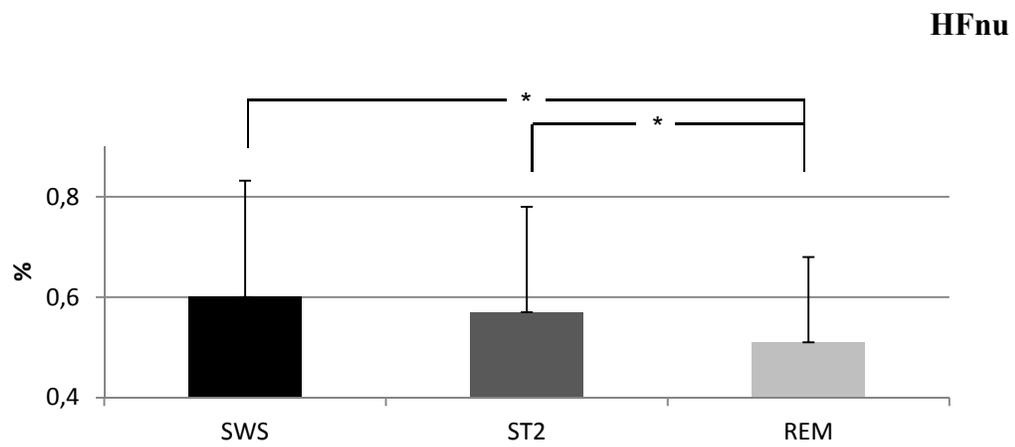


Table 1. Characteristics of the participants.

	Anxious Disorder (AD) group	Healthy Control (HC) group	p
	Mean ± (SD)	Mean ± (SD)	
N	17	17	
Age (years)	12.8 ± 1.6	14.3 ± 2.0	0.02
Male/Female	12 / 5	7 / 10	
BMI	22.3 ± 5.9	20.7 ± 2.9	n.s.

Characteristics of the 8 patients with comorbidity and the 7 patients receiving medication

Primary diagnosis	N	Comorbidity	N	Number of patients receiving medication	Dose (mg)
GAD	4	ADHD	4	Citalopram (2)	20
SocA	8	ODD	3	Clonidine (2)	0.1 and 0.25
SepA	1			Fluoxetine (1)	20
AD.NOS	4			Methylphenidate (2)	15 and 37
PAD	1			Mirtazapine (1)	15
				Paroxetine (3)	20 and 40
				Clonazepam (1)	1
				Risperidone (2)	0.5 and 1

BMI: body mass index; GAD: Generalized Anxiety Disorder; SocA.: Social Phobia; SepA: Separation Anxiety Disorder; AD.NOS.: Anxiety Disorder Non-Specific; PAD : Panic Disorder; ADHD: Attention Deficit with Hyperactivity Disorder; ODD: Oppositional Defiant Disorder.

**Table 2.** Sleep architecture (mean  $\pm$  S.D.) in AD and HC participants.

	AD (n=17)	HC (n=17)	p
Sleep onset latency (min)	19.9 $\pm$ 15.2	11.3 $\pm$ 6.4	(*)
Persistent sleep latency (min)	23.0 $\pm$ 19.1	13.4 $\pm$ 8.6	(*)
Total sleep (min)	471.4 $\pm$ 55.4	516.1 $\pm$ 50.2	*
Total number of awakening	18.8 $\pm$ 5.6	27.4 $\pm$ 10.8	*
WASO (min)	32.5 $\pm$ 29.0	20.9 $\pm$ 16.9	n.s.
Sleep efficiency (%)	93.4 $\pm$ 5.9	96.1 $\pm$ 3.0	n.s.
Total stage 1 (min)	23.7 $\pm$ 11.2	33.0 $\pm$ 18.6	n.s.
Total stage 2 (min)	255.7 $\pm$ 35.3	302.1 $\pm$ 34.9	*
Total SWS (min)	99.1 $\pm$ 29.4	77.1 $\pm$ 29.3	*
Total REM (min)	92.7 $\pm$ 22.7	103.8 $\pm$ 27.4	n.s.
REM sleep latency (min)	133.2 $\pm$ 71.9	87.1 $\pm$ 35.3	*
Number of REM sleep periods	4.1 $\pm$ 1.1	5.2 $\pm$ 0.8	*
REM efficiency (%)	88.8 $\pm$ 6.7	87.4 $\pm$ 7.2	n.s.
PLMS (index total night)	9.0 $\pm$ 8.4	10.6 $\pm$ 9.7	n.s.
AHI	2.2 $\pm$ 1.7	1.3 $\pm$ 0.9	n.s.
NHR (bpm)	73.2 $\pm$ 10.7	65.9 $\pm$ 7.7	*

WASO: wake after sleep onset; SWS: slow wave sleep including sleep stage 3 and 4; REM : rapid eye movement; n.s. : non significant; <sup>a</sup>Sleep efficacy was calculated as TST/time spent in bed; <sup>b</sup>The length of sleep stage and wake period during sleep is expressed as a percentage of the total sleep time (%TST); PLMS : total number of legs movement per hour of sleep; AHI : Apnea-hypopnea index; NHR: nocturnal heart rate; bpm: beat per minute. \* : p < .05; (\*): p > .05, < .09

**Table 3.** Sleep questionnaires and SRPs in children and adolescents with anxiety disorders (AD; n=17) and healthy controls (HC; n=17)

	AD group Mean ± S.D.	HC group Mean ± S.D.	<i>p</i>
<b>Sleep schedule from SWHQ</b>			
Bedtime, weekdays (hh:mm)	21:26 ± 0:41	21:49 ± 0:31	*
Sleep latency (hh:min)	0:31 ± 0:22	0:16 ± 0:12	*
Total sleep time (min)	486.7 ± 79.9	524.7 ± 37.6	(*)
Sleep efficiency (%)	87.2 ± 14.1	94.1 ± 5.0	(*)
<b>SRPs from SWHQ and DHQ : % participants reporting</b>			<b>Chi<sup>2</sup></b>
Refusal/reluctance to sleep alone	95 %	0 %	*
Refusal/reluctance to sleep away from home	95 %	0 %	*
Presence of nightmares	63 %	38 %	*
Presence of bad dreams	54 %	46 %	n.s.
Not satisfied with sleep	57 %	18 %	*
Non-refreshing sleep	56 %	21 %	(*)

SRP: sleep related problems; SWHQ : Sleep-Wake Habit Questionnaire; DHQ : Dream Habit Questionnaire; n.s. : not significant; \* :  $p < .05$ ; (\*):  $p > .05$ ,  $< .09$

**Table 4.** Results of Group (AD, HC) x Third (1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>) ANOVAs on time and frequency domain parameters of heart rate variability.

	Group	Third	Interaction
mean RR	F(1.441)=33.265,p<0.001	F(2.441)=5.923,p<0.003	F(1.441)=3.424,p<0.03
SDNN	ns	F(2.440)=17.601,p<0.001	ns
rMSSD	F(1.441)=4.377,p=0.04	F(2.441)=8.297,p<0.003	ns
LF/HF	F(1.441)=26.017,p<0.001	ns	ns
HFnu	F(1.441)=18.156,p<0.001	ns	ns

Mean RR: mean of all beat-to-beat heart rate intervals; SDNN (standard deviation of normal beats intervals), rMSSD (square root of the mean square differences of successive heart beats); LF/HF ratio (low frequency to high frequency ratio); HFnu (normalized high frequency).

**Table 5.** Results of Group (AD, HC) x Sleep stages (SWS, ST2, REM) ANOVAs on time and frequency domain parameters of heart rate variability.

	Group	Sleep stages	Interaction
mean RR	F(1.441)=33.265,p<0.001	F(2.440)=4.598,p=0.01	ns
SDNN	ns	ns	ns
rMSSD	F(1.441)=4.377,p=0.04	F(2.440)=4.767,p=0.009	ns
LF/HF	F(1.441)=26.017,p<0.001	ns	ns
HFnu	F(1.441)=18.156,p<0.001	F(2.440)=6.107,p=0.002	ns

Mean RR: mean of all beat-to-beat heart rate intervals; SDNN (standard deviation of normal beats intervals), rMSSD (square root of the mean square differences of successive heart beats); LF/HF ratio (low frequency to high frequency ratio); HFnu (normalized high frequency).

**Table 6.** Correlations between time and frequency domain parameters of heart rate variability, and clinical anxiety questionnaire results in adolescents with Anxiety Disorders (n = 17), with statistical significance.

	STAI State	STAI Trait	RCMAS total	RCMAS physiologic
mean RR	-0.4779 P<0.001	-0.2971 p=0.01	-0.3257 p=0.004	
SDNN				-0.3191 p=0.005
rMSSD	-0.2380 p=0.040	-0.2691 p=0.020		-0.6107 P<0.001
LF/HF	0.3493 p=0.002			0.2721 p=0.018
HFnu				-0.3178 p=0.005

Mean RR: mean of all beat-to-beat heart rate intervals; SDNN (standard deviation of normal beats intervals), rMSSD (square root of the mean square differences of successive heart beats); LF/HF ratio (low frequency to high frequency ratio); HFnu (normalized high frequency). <sup>a</sup> Refreshed in the morning: 1 = absolutely, 5 = not at all.

**Table 7.** Correlations between time and frequency domain parameters of heart rate variability, and sleep questionnaires results in adolescents with Anxiety Disorders (n = 17), with statistical significance.

	Sleep latency	Able to sleep alone <sup>a</sup>	Able to sleep away from home <sup>b</sup>	Nightmares per year	Bad dreams per year	Not satisfied with sleep <sup>c</sup>	Non-refreshing sleep <sup>d</sup>
mean	-0.7151	-0.4494	0.6238	-0.7816	-0.7194	0.8072	
RR	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	
SDNN		0.2650 p=0.022					
rMSSD	-0.2917 p=0.011		0.3820 p=0.001	-0.3696 p=0.001	-0.4129 p<0.001	0.3707 p=0.001	0.4499 p<0.001
LF/HF	0.5823 p<0.001	0.3819 p=0.001	-0.6409 p<0.001	0.6211 p<0.001	0.6019 p<0.001	-0.6482 p<0.001	
HFnu	-0.4467 p<0.001	-0.4604 p<0.001	0.6664 p<0.001	-0.5070 p<0.001	-0.4893 p<0.001	0.5445 p<0.001	

Mean RR: mean of all beat-to-beat heart rate intervals; SDNN (standard deviation of normal beats intervals), rMSSD (square root of the mean square differences of successive heart beats); LF/HF ratio (low frequency to high frequency ratio); HFnu (normalized high frequency). <sup>a</sup>: 1 = able to sleep alone, 5 = unable to sleep alone; <sup>b</sup>: 1 = able to sleep away from home, 5 = unable to sleep away from home; <sup>c</sup>: 1 = satisfied with sleep, 5 = not satisfied with sleep; <sup>d</sup>: 1 = refreshed from sleep, 5 = not refreshed from sleep.

## Chapitre 10 : Discussion

Cette thèse avait comme objectif de décrire l'architecture du sommeil et l'activité cardiovasculaire nocturne d'enfants et d'adolescents inscrits dans une clinique surspécialisée dans le traitement de l'anxiété dans un établissement en santé mentale de troisième ligne. Par définition, la notion de « troisième ligne » indique la présence d'un problème sérieux et persistant, non traité avec succès par la première ou la deuxième ligne. Plus encore, une résistance aux traitements (psychologique et pharmaceutique) et la présence de comorbidité viennent caractériser cette population clinique, rarement décrite dans la littérature scientifique.

Les objectifs spécifiques de cette thèse voulaient, dans un premier temps, vérifier si le profil de la fréquence cardiaque nocturne d'enfants et d'adolescents ayant un trouble anxieux pouvait être associé au diagnostic (O1). Dans un deuxième temps, comparer les caractéristiques objectives et subjectives du sommeil d'enfants et d'adolescents anxieux à celui d'enfants et d'adolescents non anxieux (O2). Finalement, tout en s'appuyant sur l'architecture du sommeil comme mesure de référence, comparer la fréquence cardiaque et la variabilité cardiaque selon les stades du sommeil entre le groupe anxieux et le groupe non anxieux (O3). De plus, nous avons vérifié la présence d'associations entre deux mesures cliniques (anxiété et sommeil) et les mesures objectives de l'architecture du sommeil et les paramètres cardiovasculaires.

La première étude de cette thèse permet de confirmer les hypothèses selon lesquelles la fréquence cardiaque nocturne des enfants et des adolescents est associée avec le diagnostic. En fait, une association pour trois profils spécifiques chez trois groupes d'anxieux (TAG, PSoc et ASep) et une association pour un profil de la fréquence cardiaque nocturne chez le groupe non anxieux ont été observées.

Cette dernière association, du profil plat et du groupe non anxieux (Chapitre 7, Figure 1, P1), déjà documenté chez l'adulte n'ayant pas de diagnostic psychiatrique (Stampher, 1998), n'avait pas été documentée à ce jour chez les adolescents. Toutefois, cette signature (profil plat) dite « normale » (Iverson, et al., 2002) ne peut

être retenue comme la seule possibilité de profil de fréquence cardiaque nocturne chez les personnes n'ayant pas de diagnostic. En fait, un profil plat a été observé chez 21 % des jeunes ayant un trouble anxieux et un constat similaire a également été observé chez l'adulte (Stampher, 1998). Deux caractéristiques cliniques séparent les jeunes anxieux montrant un profil plat de la fréquence cardiaque nocturne des jeunes non anxieux ayant un profil plat : 1 — présence de fatigue au lever; 2 — fréquence cardiaque nocturne élevée.

Les participants du groupe anxieux ayant un profil plat de la fréquence cardiaque nocturne ont rapporté significativement plus de fatigue matinale (67 % contre 20 %,  $p < 0,01$ ) que les jeunes non anxieux ayant un profil plat. Comparés au groupe non anxieux, les enfants et les adolescents du groupe anxieux ont maintenu une fréquence cardiaque nocturne moyenne significativement plus élevée de 12,8 bpm ( $80,5 \pm 12,8$  contre  $67,7 \pm 8,9$  bpm;  $p < 0,003$ ), créant pendant le sommeil une charge physiologique plus élevée. Aussi, lorsque comparés aux enfants du groupe non anxieux, les enfants anxieux ont dormi en moyenne 25 minutes de moins, indiquant une période de temps moindre pour récupérer. On peut donc se demander ce qui contribue à la sensation de fatigue observée chez les enfants du groupe anxieux : a) avoir une fréquence cardiaque nocturne élevée; b) avoir un temps total de sommeil moindre; c) une combinaison des deux.

L'association entre une fréquence cardiaque nocturne élevée et la sensation de fatigue matinale chez une population adolescente ayant un trouble anxieux est peu documentée dans la littérature, cependant une association positive a été observée chez notre cohorte clinique d'anxieux. Ceci suggère que la fréquence cardiaque nocturne élevée pourrait contribuer à diminuer la récupération normale pendant la nuit. Ainsi, cette association est positivement corrélée chez les adolescents ayant un syndrome de fatigue chronique (Hurum, Sulheim, Thaulow, & Wyller, 2011). De l'autre côté, un concept utilisé dans la littérature pour mesurer l'impact d'une tâche sur la fréquence cardiaque se nomme le coût cardiaque relatif (CCR) (Kamal, et al., 1991). Le CCR montre une association positive entre l'intensité d'un travail physique et le stress psychologique. Le calcul du CCR se résume ainsi :  $CCR\% = (FC_{ACTIVITÉ} -$

$FC_{REPOS} / FC_{MAXIMAL} - FC_{REPOS}) * 100$ . Ainsi, pendant la période nocturne, le CCR des enfants du groupe anxieux était de 9,7 % comparé à 0 % chez les enfants non anxieux, suggérant que les enfants du groupe anxieux ont un CCR nocturne qui est comparable au CCR de personne adulte réalisant un travail de secrétariat pendant la journée (Chamoux, Menhes, Legall, & Ferri, 1999). Ces résultats suggèrent également que la charge physiologique pendant le sommeil est augmentée chez le groupe anxieux. La période nocturne ne correspond toutefois pas chez nos enfants anxieux ni à un travail physique, ni à un stress psychologique indiquant que l'anxiété pathologique est possiblement responsable de l'altération du mécanisme de régulation de la fréquence cardiaque.

La diminution du temps total de sommeil est également une autre possibilité pour expliquer la fatigue. Ainsi, Goldman et coll. (2008) soulignent dans une étude chez un large groupe de personnes âgées ( $n=2664$ ; âge moyen  $77,5 \pm 2,9$  ans) que la fatigue était associée positivement aux participants qui dormaient moins de six heures par nuit et plus fortement associée chez les personnes âgées qui formulaient la plainte d'un réveil trop tôt le matin. Chez une population de jeunes adolescentes ( $n=653$  filles; âge moyen  $14,4 \pm 1,5$  ans), ter Wolbeek et coll. (2008) observent que les jeunes filles qui rapportent successivement la présence d'une fatigue persistante (niveau base, 6 mois et 12 mois) ont un score plus élevé de dépression ou d'anxiété, sont moins actives physiquement et dorment moins longtemps. Supportant l'explication qu'une réduction du temps de sommeil pourrait expliquer la sensation de fatigue matinale, Fang et coll. (2008) rapportent dans leur étude que les insomniaques, lorsque comparés aux participants non insomniaques, rapportent une fréquence significativement plus élevée de fatigue. Considérant que le besoin de sommeil des enfants est plus élevé que celui des adultes et des personnes âgées (Carskadon, et al., 1999), notre cohorte d'enfants anxieux ayant un profil de la fréquence cardiaque nocturne plat a dormi en moyenne  $08:23 \pm 0:44$  min ce qui est nettement plus élevé que les 6 heures rapportées chez les personnes âgées de l'étude de Goldman et coll. (2008). Malgré le nombre d'heures de sommeil plus élevé chez nos enfants anxieux,

c'est peut-être l'écart entre le besoin réel de sommeil et la durée de sommeil qui permettrait d'expliquer la fatigue (Carskadon, et al., 1999).

L'anxiété pathologique demeure un facteur important dans l'équation qui permettrait d'expliquer la fatigue, et dans cette première étude, nous avons observé une association significative entre le diagnostic d'anxiété et la présence de fatigue matinale.

Trois profils de fréquence cardiaque nocturne (croissant, décroissant et en forme en U) ont été associés à un diagnostic d'anxiété (respectivement : l'anxiété sociale, le trouble d'anxiété généralisé et le trouble d'anxiété de séparation) et aucun profil spécifique n'a pu être associé au trouble panique. Le profil croissant (Chapitre 7, Figure 1, P2) associé au trouble d'anxiété sociale, n'est toutefois pas unique à ce trouble et a été observé chez 18,3 % des enfants et adolescents anxieux. Chez les adultes, un profil similaire est retrouvé, mais associé cette fois-ci à la dépression (Stampfer, 1998), suggérant qu'il y a peut-être un lien entre les deux diagnostics. En effet, les adultes ayant de l'anxiété sociale avec comorbidité de dépression ont rapporté que l'anxiété sociale est survenue en moyenne, 9,6 années plus tôt (McTeague, et al., 2009). De plus, la moitié des adultes ayant une dépression (50 %) rapportent avoir eu de l'anxiété sociale avant l'adolescence (Beidel, Turner, & Morris, 1999; Hayward, Killen, Kraemer, & Taylor, 1998). Ainsi, l'idée que le profil de fréquence cardiaque nocturne associé dans notre étude aux enfants et aux adolescents ayant un trouble d'anxiété sociale et aux adultes ayant une dépression dans l'étude de Stampfer (1998), partagent un lien commun se précise. Ceci supporte le modèle tripartite où l'anxiété est à une extrémité du continuum et la dépression est à l'autre extrémité (Clark & Watson, 1991). En fait depuis plusieurs années, l'hypothèse d'un continuum entre l'anxiété et la dépression est présente dans la communauté scientifique, sans toutefois avoir été clairement validée scientifiquement. La présence d'un continuum entre l'anxiété et la dépression est supportée par plusieurs points communs, dont : 1 — les observations cliniques, l'anxiété est généralement présente dans un état dépressif et un niveau élevé de symptômes anxieux chez l'enfant et l'adolescent est associé positivement à la

présence de symptômes nombreux de dépression chez les adolescents (Cole, Peeke, Martin, Truglio, & Seroczynski, 1998); 2 — sur le plan évolutif, les troubles anxieux évoluent souvent après plusieurs années vers la dépression (Beidel, et al., 1999; Hayward, et al., 1998; McTeague, et al., 2009); 3 — la psychopharmacologie, les symptômes de l'anxiété et de la dépression sont diminués avec l'utilisation de médicaments antidépresseurs dont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (Bandelow, Zohar, Hollander, Kasper, & Möller, 2002); 4 — le fonctionnement biologique, le dysfonctionnement du métabolisme de la sérotonine sont similaires entre ces deux troubles (Bach-Mizrachi, et al., 2008). Ainsi, l'identification d'un profil croissant de la fréquence cardiaque nocturne, commun entre les jeunes anxieux avec phobie sociale et les adultes ayant une dépression, vient ajouter une donnée physiologique supplémentaire supportant le continuum anxiété-dépression. Cependant, 13,3 % (n=2/15) des jeunes anxieux ayant un autre diagnostic d'anxiété ont montré un profil similaire et que 80,6 % (n=54/67) des jeunes anxieux ont été associés à un profil différent, plusieurs études utilisant le profil de la fréquence cardiaque nocturne seront nécessaires avant de pouvoir confirmer ce lien.

Le profil de la fréquence cardiaque nocturne décroissant (Chapitre 7, Figure 1, P3) associé aux enfants et adolescents ayant un diagnostic TAG est également présent chez l'adulte ayant un TAG (Stampher, 1998) indiquant que : a) l'âge n'affecte pas le profil de la fréquence nocturne du TAG pendant la nuit; b) le TAG affecte le mécanisme de régulation de la fréquence cardiaque nocturne. Ce profil « décroissant » pourrait s'expliquer par la présence d'hypervigilance physiologique lors du coucher, caractéristique chez ce trouble et par la difficulté autorapportée et objectivement mesurée à initier le sommeil dû à l'anxiété (APA, 2000; Brosschot & Thayer, 2003; Clark & Watson, 1991; Hall, 2004; Roth, et al., 2008).

En effet, les enfants ayant un TAG ont montré une durée d'enregistrement moindre de 30 minutes comparée aux adolescents non anxieux, indiquant : a) les enfants TAG se couchent plus tard que les non anxieux; b) les enfants TAG se couchent plus tôt, mais ont une latence au sommeil plus longue que les non anxieux; c) les enfants TAG se lèvent plus tôt que les non anxieux. Dans cette première étude,

le temps d'enregistrement de la fréquence cardiaque débutait lors de la fermeture de la lumière dans la chambre et terminait à l'ouverture de la lumière le matin, il est donc impossible de vérifier d'où provient la différence du temps d'enregistrement. Toutefois, les questionnaires sommeil et les mesures objectives du sommeil utilisés lors de la deuxième étude montrent que les enfants anxieux lorsque comparés aux enfants non anxieux : 1 — ont une latence subjective et objective au sommeil augmentée; 2 — se couchent significativement plus tôt; 3 — ont une durée subjective et objective d'éveils pendant le sommeil significativement plus élevée.

En pratique clinique, le profil en forme de « U » de la fréquence cardiaque nocturne apparaissait sporadiquement ne favorisant pas une association avec un diagnostic particulier. Dans cette étude, le profil en forme de « U » (Chapitre 7, Figure 1, P4) a été associé au diagnostic d'anxiété de séparation, et cette dernière association n'avait pas été documenté jusqu'à dernièrement dans la littérature. Soit, ce profil est une expression physiologique cardiovasculaire combinée de plusieurs profils (dans l'ordre : décroissant, plat, croissant), ou plus simplement un profil de fréquence cardiaque nocturne caractéristique de l'anxiété de séparation. Il serait donc intéressant de suivre ces participants anxieux jusqu'à l'âge adulte afin de vérifier si : a) le profil de la fréquence cardiaque nocturne se maintient dans le temps comme pour le TAG; b) le diagnostic change et s'oriente vers un trouble déjà documenté (ex : dépression); c) le diagnostic ne change pas et devient la forme adulte de l'anxiété de séparation (Silove, Marnane, Wagner, Manicavasagar, & Rees, 2010). La méthodologie utilisée pour cette étude n'incluait pas la fréquence cardiaque pendant le jour. Ainsi, il est impossible d'évaluer si le profil en « U » chez nos jeunes anxieux peut se comparer avec les données existantes chez l'adulte. Cependant, la possibilité d'une évolution du diagnostic vers la dépression à l'âge adulte est prévisible. En effet, l'anxiété de séparation chez l'enfant est un facteur de risque important (78,9 %) pour développer un trouble de santé mentale à l'âge adulte avec une vulnérabilité spécifique pour le trouble panique et la dépression (Lewinsohn, Holm-Denoma, Small, Seeley, & Joiner, 2008). De plus, les jeunes présentant un diagnostic d'ASep montrent un taux de cortisol supérieur lors de la période d'anticipation de la

séparation lorsque comparé à un groupe contrôle (Brand, Wilhelm, Kossowsky, Holsboer-Trachsler, & Schneider, 2011).

Dans cette première étude, où la fréquence cardiaque nocturne était enregistrée avec un équipement ambulatoire, nous avons demandé aux participants de nous rapporter s'ils percevaient une sensation de fatigue au lever et celle-ci s'est avérée présente chez 74,6 % des anxieux, quel que soit le diagnostic, et seulement chez 15,8 % des participants non anxieux. Cette observation répond à notre hypothèse de l'existence d'une association positive entre le trouble anxieux et la présence de fatigue au lever. Ceci suggère que l'anxiété et les difficultés liées au sommeil soient en partie responsables de l'état de fatigue. Nous avons également observé une association positive entre la fréquence cardiaque et la présence de fatigue matinale répondant ainsi à la seconde partie de l'hypothèse (H1e). Cette dernière association est peut-être en lien avec la dépense énergétique générée par la fréquence cardiaque élevée. De plus, nous avons observé que la fréquence cardiaque nocturne des enfants du groupe anxieux est significativement plus élevée que la fréquence cardiaque nocturne des enfants du groupe non anxieux. Cette dernière observation ne répond à aucune des hypothèses formulées. Toutefois, elle permet de soulever quelques questions, dont la possibilité qu'en l'absence de stimuli extérieurs, les structures corticales impliquées dans le contrôle et la modulation de la fréquence cardiaque nocturne soient altérées par : a) — le trouble d'anxiété lui-même qui maintient en activité des processus attentionnels et d'alerte affectant ainsi la régulation de la fréquence cardiaque; b) — un mécanisme qui altère le fonctionnement du processus du sommeil et conséquemment la régulation de la fréquence cardiaque nocturne. L'association positive observée entre la fréquence cardiaque nocturne et la sensation de fatigue matinale chez notre cohorte de jeunes n'a pas été documentée dans l'étude de Nelesen et coll. (2008). En effet, les auteurs n'ont pas observé d'association entre un état de fatigue élevé et une fréquence cardiaque nocturne élevée chez 142 adultes. Toutefois, cette cohorte d'adultes ne présentait pas de trouble de santé mentale et 20 % d'entre eux présentaient de l'hypertension modérée sans médication. Ceci suggère que les processus cognitifs permettant l'interprétation juste et rationnelle des

causes de la fatigue ne sont pas altérés chez les sujets adultes non anxieux. En effet, la perception de l'état de fatigue chez la personne présentant de l'anxiété est possiblement due à un processus cognitif qui inclut les pensées catastrophiques (Arntz, Rauner, & van den Hout, 1995), caractéristiques bien connues chez l'individu ayant un trouble anxieux. Ainsi, le circuit de la peur est activé et une cascade de réactions adaptatives survient, incluant une augmentation de la fréquence cardiaque (décrit au chapitre 1). En effet, la littérature récente rapporte qu'une hypoactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), un système nerveux central altéré, ainsi que certaines irrégularités du système immunitaire peuvent contribuer à l'expression de l'état de fatigue (Silverman, Heim, Nater, Marques, & Sternberg, 2010).

L'axe HHS est particulièrement visé dû à sa fonction particulière dans la sécrétion d'hormones en lien avec la capacité d'adaptation au stress incluant entre autres : les émotions, l'activité physique, les changements internes chimiques et le système immunitaire. Chacun de ces stress sur l'organisme augmente le risque de développer de la fatigue chronique (Cleare, 2004; Heim, Ehlert, & Hellhammer, 2000).

La fréquence cardiaque est utilisée dans la littérature pour documenter l'altération du système nerveux central. En fait, plusieurs études ont observé, au repos ou lors d'une situation de stress, une fréquence cardiaque élevée chez les participants ayant un syndrome de fatigue chronique lorsque comparé à un groupe témoin (Freeman & Komaroff, 1997). Dans notre étude, la sensation de fatigue matinale et la fréquence cardiaque étaient positivement associées ( $p=0,013$ ), suggérant que la fatigue autorapportée par les jeunes anxieux associés à une fréquence cardiaque élevée marque peut-être le début de l'état chronique de l'anxiété.

Finalement, l'altération du système immunitaire peut contribuer à la sensation de fatigue par la production ou surproduction entre autres de cytokine pro ou anti-inflammatoire (Hickie, et al., 2006). En effet, l'étude de Raison et coll. (2009) montre une association positive entre la fatigue (pas uniquement sous la forme de fatigue chronique, mais également sous la forme de fatigue d'intensité moindre) et la valeur

sérique de la protéine C-réactive, suggérant l'une ou l'autre des deux options : 1 — la fatigue augmente la réponse immunitaire; 2 — l'anxiété augmente la réponse immunitaire et par une cascade de réaction, augmente la fatigue ressentie.

Il reste plusieurs questions non répondues concernant la fréquence cardiaque nocturne des jeunes patients anxieux. Ainsi, nous avons observé qu'un sous groupe de jeunes anxieux (27 %), sans égard au profil nocturne, présentait une fréquence cardiaque nocturne moyenne de 95 bpm et plus. Cette moyenne de fréquence cardiaque est nettement supérieure aux moyennes retrouvées chez un groupe non anxieux, à l'état d'éveil et en station assis (Rabbia, et al., 2002), suggérant la présence d'un lien entre la fréquence cardiaque nocturne et l'intensité clinique de notre cohorte.

C'est la première fois qu'une étude associe un diagnostic d'anxiété à un profil de la fréquence cardiaque nocturne d'enfants et adolescents, ouvrant ainsi la porte à la mise en place d'une série d'études plus larges afin de : 1 — valider les associations avec les diagnostics, 2 — vérifier si une fréquence cardiaque élevée peut être un marqueur d'intensité, 3 — vérifier l'évolution du profil de la fréquence cardiaque nocturne dans le temps chez une cohorte qui serait suivie pendant plusieurs années, de l'enfance jusqu'à l'âge adulte et, 4 — vérifier si le profil de la fréquence cardiaque nocturne est modulé par un traitement. Un contrôle concernant la présence de comorbidités, de traitement pharmacologique, de pratique d'activité physique, quantité de bruits, température, sexe et âge permettrait également de distinguer si ces facteurs influencent la fréquence cardiaque nocturne.

Nous avons finalement répondu à la dernière hypothèse exploratoire (H2) qui voulait vérifier s'il y a un mode d'enregistrement de la fréquence cardiaque qui est susceptible de favoriser un meilleur accord inter juge. Trois modes d'enregistrement étaient utilisés soit : 1 — RR; 2 — moyenne de 5 secondes; et 3 — moyenne de 15 secondes. Ainsi, nous avons trouvé que les cinq juges ont été en mesure de classer identiquement les courbes de la fréquence cardiaque nocturne chez 91 % en utilisant la moyenne de 15 secondes, 58 % en utilisant la moyenne de 5 secondes et 29 % avec le mode RR. À première vue et sans considération pour l'information additionnelle

que peut offrir les modes d'enregistrement plus court (RR et 5 secondes), il apparait que le mode utilisant la moyenne sur 15 secondes à permit aux cinq juges de choisir de façon identique un même classement pour une courbe de la fréquence cardiaque donnée. Dans l'étude de Stampfer (1998), l'auteur fait également le choix d'utiliser un mode encore moins précis (moyenne de 60 secondes), car son objectif était de visualiser sur 24 heures la tendance de la courbe de fréquence cardiaque. Ainsi, il semble y avoir une association entre la durée de l'enregistrement et le choix du mode d'enregistrement. Ce dernier étant lié à différents facteurs : capacité d'enregistrement du matériel ambulatoire et objectif de l'évaluation. Le modèle de cardiofréquencemètre utilisé dans cette étude (Polar S810i) à une capacité nettement plus élevé que le matériel ambulatoire disponible lors de l'étude de Stampfer. Ainsi en mode RR, le cardiofréquencemètre permet l'enregistrement de 30000 battements se qui équivaut à 8.3 heures à une fréquence cardiaque moyenne de 60 bpm et le mode utilisant la moyenne de 60 secondes permet 500 heures d'enregistrement soit environ 20 jours. Étant donné que nous avons émis l'hypothèse concernant la présence de fatigue au lever, le choix d'utiliser un mode d'enregistrement plus court (RR, 5 secondes et 15 secondes) et plus précis permettait une évaluation plus juste du coût cardiaque relatif (Kamal, et al., 1991). De plus, dans l'étude de McCarthy et coll. (2006), les auteurs ont conclu que le mode d'enregistrement sur une moyenne de cinq secondes était approprié pour les enregistrements de la fréquence cardiaque lors d'exercices avec un faible, moyen et fort niveau d'intensité. Le mode d'enregistrement utilisant la moyenne de la fréquence cardiaque ne permet toutefois pas d'analyser les paramètres temporels et fréquentiels de la variabilité cardiaque, seul le mode RR permet ce type d'analyse.

Dans la deuxième étude, nous avons comparé l'architecture du sommeil en laboratoire chez un groupe clinique de 19 enfants et adolescents (trouble d'anxiété comme diagnostic primaire, comorbidités anxieuses et autres psychopathologies et médication) à 19 enfants et adolescents non anxieux. Les données polysomnographiques de la première et deuxième nuit ont été utilisées pour évaluer la

présence de l'effet première nuit (Agnew, et al., 1966) et, les données de la deuxième nuit seulement ont été utilisées pour comparer les groupes.

Pour cette deuxième cohorte nous avons également inclus des mesures subjectives du sommeil pour les deux groupes à l'aide de deux questionnaires maison (habitudes du sommeil, rêves) et un questionnaire sur le chronotype (Horne & Ostberg, 1976), ainsi que deux échelles de mesure cliniques de l'anxiété, chez le groupe anxieux seulement : version française du « State Trait Anxiety Scale » (STAIC) (Spielberger, Edwards, Lushene, Montuori, & Platzek, 1973; Turgeon & Chartrand, 2003a) et la version française du « Revised Children's Manifest Anxiety Scale » (RCMAS) (Reynolds & Richmond, 1978; Turgeon & Chartrand, 2003b). Les mesures du sommeil autorapportées, montrent que les participants de notre groupe clinique d'anxieux, lorsque comparés aux participants non anxieux, se couchent plus tôt (23 min) et évaluent prendre plus de temps (31 min) pour s'endormir. Il est actuellement difficile de comprendre pourquoi ces jeunes anxieux vont se coucher plus tôt s'ils estiment prendre plus de temps pour s'endormir. Toutefois, quelques pistes d'explications sont proposées : a) retrait social et isolement, b) fatigue due au stress perçu pendant la journée.

Le retrait social et l'isolement sont deux manifestations comportementales bien documentées chez les enfants et adolescents anxieux (APA, 2000) et pourraient expliquer pourquoi les jeunes anxieux de notre étude ont rapporté se coucher plus tôt. Ainsi le retrait "social" dans la chambre à coucher fait référence au contexte où l'enfant anxieux se retire volontairement des activités de vie quotidienne pour réaliser une activité seule ou tout simplement pour être seul (Rubin & Asendorpf, 1993). L'isolement, quant à lui, réfère au contexte dans lequel l'enfant anxieux est isolé par les autres pour diverses raisons, dont entre autres l'incapacité à réaliser une interaction sociale adéquate et a une estime faible de soi (Rubin & Mills, 1988).

La fatigue ressentie en fin de journée peut aussi être responsable du coucher hâtif. Ainsi, aller se coucher plus tôt devient une forme de solution réponse à la fatigue (Magnusson, et al., 1990; ter Wolbeek, van Doornen, Kavelaars, & Heijnen, 2008).

Les questionnaires sommeil ont également mis en lumière plusieurs problèmes liés au sommeil chez les enfants et les adolescents anxieux lorsque comparés au non anxieux, supportant ainsi les recherches publiées à ce jour (Alfano, et al., 2007; Storch, et al., 2008). Dans notre étude, les problèmes auto rapportés par les deux groupes étaient une difficulté à s'endormir, des éveils fréquents pendant la nuit, la difficulté à s'endormir après un éveil nocturne et la présence d'une fatigue matinale. De plus, les sujets du groupe anxieux seulement ont rapporté une difficulté à dormir seul et une difficulté à dormir hors du foyer. Ces résultats provenant des questionnaires sommeil fournissent une piste d'explication concernant la présence de fatigue matinale observée lors de la première étude. En effet, 83 % des participants du groupe anxieux ont indiqué lors d'entrevues cliniques, qu'ils s'adonnent dans les heures qui précèdent l'heure du coucher, à des activités qui peuvent nuire à l'établissement normal du processus du sommeil : Discussion en ligne via internet, jeux électroniques, télévision / film, etc. En général, les jeux électroniques, la télévision, les films, les discussions en ligne et autres sources de communication électronique augmentent la latence au sommeil et diminuent le temps total de sommeil (Cain & Gradisar, 2010). Plus spécifiquement, les jeux électroniques diminuent significativement le SLP, augmente la durée de stade 2 et la latence au sommeil, tandis que la télévision diminue l'efficacité du sommeil sans affecter l'architecture du sommeil (Dworak, Schierl, Bruns, & Struder, 2007) et diminue significativement le SP (Higuchi, Motohashi, Liu, & Maeda, 2005). Ceci suggère que les questionnaires sommeil sont une source d'information clinique pertinente pour l'identification des problèmes liés au sommeil chez les anxieux.

Les mesures polysomnographiques ont montré que les enfants et adolescents anxieux avaient une latence au sommeil persistant augmentée, une durée moindre du SP, un temps total de sommeil plus court, un sommeil moins efficace et des éveils nocturnes plus longs que les participants du groupe témoin. De plus, l'effet première nuit (Agnew, et al., 1966; Verhulst, 2006) n'a pas été observé chez les enfants anxieux. Ces résultats suggèrent que l'architecture du sommeil est altérée par : 1 — la

présence de symptôme élevé; 2 — l'anxiété pathologique; 3 — le traitement pharmacologique; 4 — la comorbidité; 5 — une combinaison des quatre possibilités.

Dans l'étude de Fuller et coll. (1997), les auteurs montrent une altération du sommeil chez un groupe de 15 adultes ayant une intensité de symptômes similaires à ceux retrouvés chez le trouble d'anxiété généralisé. Ainsi, le groupe d'adultes ayant une intensité élevée d'anxiété montrait une latence au sommeil allongée, un pourcentage de SLP diminué, une augmentation des transitions entre les stades du sommeil comparé aux adultes ayant un faible niveau d'intensité d'anxiété. Ceci suggère que l'altération du sommeil est associée à l'augmentation de l'intensité de l'anxiété. Toutefois, la cohorte de Fuller (1997) incluait des adultes fonctionnels, n'ayant recours à aucune forme de traitement. Bien que cette cohorte diffère d'une population clinique telle que retrouvée dans cette thèse, l'intensité des symptômes montre ses effets sur le sommeil suggérant qu'une population clinique devrait montrer de tel changement. Nos résultats supportent également les données actuelles chez les adolescents anxieux (Forbes, et al., 2008). En effet, les auteurs observent chez le groupe d'adolescents anxieux plus d'éveils et une durée de temps éveillé augmentée pendant la nuit, une latence au sommeil élevée lorsque comparé aux groupes suivants : ayant une dépression et au groupe témoin. Nos résultats suggèrent que l'anxiété pathologique retrouvée chez notre groupe clinique d'enfants et d'adolescents est responsable de l'altération du sommeil. Ainsi, l'hypervigilance physiologique retrouvée chez les participants anxieux contribue soit à maintenir les problèmes liés au sommeil décrit plus haut ou encore est augmentée par ces derniers. De plus, le sentiment d'insécurité, la peur (Vasey & Dadds, 2001) et la faible capacité d'adaptation documentée par l'absence de l'effet première nuit sont des facteurs qui influencent significativement l'installation et le maintien du sommeil (Dahl, et al., 1996) et peuvent contribuer à maintenir l'hypervigilance physiologique.

Les traitements pharmacologiques utilisés chez 42 % des participants du groupe anxieux ont été décrits dans le chapitre 8 (tableau 1). Ainsi, le sommeil des participants anxieux avec médication montrait un temps total de sommeil moindre, un temps d'éveil pendant la nuit augmenté, une latence au sommeil et une latence au SP

augmentée, une diminution du SLP ainsi que du sommeil de stade 2 et augmentation du stade 1, lorsque comparé au sommeil des adolescents anxieux sans médication. Considérant que l'inclusion d'un traitement pharmacologique est en lien avec l'intensité des symptômes d'anxiété (Bandelow, et al., 2002), nous avons vérifié si le sous-groupe avec traitement pharmacologique présentait un indice plus élevé d'anxiété de trait, lorsque comparé au sous-groupe anxieux sans traitement pharmacologique. Les deux groupes ne diffèrent pas suggérant que la médication a généré une réduction des symptômes et par conséquent influencé les résultats psychométriques d'anxiété de trait. Il n'est pas possible de confirmer si l'altération de l'architecture du sommeil chez le groupe d'anxieux avec médication est due à l'intensité de l'anxiété pathologique ou à la médication elle-même.

Le processus d'adaptation normale décrit pour l'effet première nuit (Agnew, et al., 1966; Verhulst, 2006) ne peut se mettre en place à l'intérieur du temps normalement requis soit une journée. Bien que cette observation supporte les résultats d'études récentes (Forbes, et al., 2008), il est actuellement impossible de confirmer si ce processus normal d'adaptation est absent chez ce groupe ou s'il prend simplement plus de temps à se mettre en place. De plus, même si les participants du groupe anxieux ont dormi près de 30 minutes de plus lors de la deuxième nuit en laboratoire, une majorité d'anxieux (89 %) a rapporté subjectivement avoir dormi moins que la nuit précédente, suggérant que l'anxiété et la présence de pensées catastrophiques (APA, 2000; Vasey & Dadds, 2001) altèrent la capacité d'auto évaluer correctement le sommeil et la qualité du sommeil chez cette population.

Nos résultats incluent également des mesures d'activation du cortex telles que les microéveils, des mesures motrices telles que le mouvement des jambes et des mesures physiologiques telles que la respiration et la fréquence cardiaque. Les enfants et adolescents du groupe anxieux n'étaient pas différents des participants du groupe non anxieux concernant les microéveils et le mouvement des jambes suggérant ainsi que ces deux marqueurs ne peuvent être responsables de la mauvaise qualité du sommeil et des problèmes liés au sommeil rapporté subjectivement. Cependant, l'indice d'apnée-hypopnée, bien que sous clinique (Price, et al., 1996)

ainsi que la fréquence cardiaque étaient significativement plus élevés chez le groupe anxieux lorsque comparé au groupe non anxieux.

L'apnée-hypopnée est documentée chez l'adulte comme un facteur qui contribue à la fragmentation du sommeil (Krieger, 1986) et à l'altération de la modulation de la fréquence cardiaque (Sforza, Pichot, Cervena, Barthelemy, & Roche, 2007). La fragmentation du sommeil peut survenir lors d'une augmentation des résistances des voies aériennes supérieures correspondant à l'apnée obstructive avec effort respiratoire, ou survenir lorsque le diaphragme ne se contracte plus, correspondant à l'apnée centrale (sans effort respiratoire). Les deux situations induisent une diminution de l'oxygénation du sang (hypoxie), stimulant ainsi la ventilation, provoquant des microéveils (Sforza, et al., 2007) et augmentant la fréquence cardiaque (Bradley, 2003).

L'indice d'apnée-hypopnée des participants anxieux avec médication était plus élevé que ceux sans médication suggérant une des deux options suivantes : a) la médication utilisée influence le contrôle respiratoire (Lemoine, 1995; Price, et al., 1996), b) les enfants et les adolescents anxieux qui reçoivent un traitement pharmacologique sont ceux qui présentent les caractéristiques cliniques les plus sévères (Baldwin, et al., 2005).

La fréquence cardiaque nocturne moyenne du groupe anxieux était significativement plus élevée que la fréquence cardiaque mesurée chez le groupe non anxieux supportant ainsi les résultats obtenus avec les équipements ambulatoires lors de la première étude. Toutefois, une fréquence cardiaque similaire a été observée chez les anxieux avec médication comparée aux anxieux sans médication. La littérature rapporte l'effet inverse concernant l'effet des apnées sur la fréquence cardiaque soit une diminution de l'activité parasympathique, augmentation de la pression sanguine et augmentation de la fréquence cardiaque (Bradley, 2003; Spicuzza, Bernardi, Calciati, & Di Maria, 2003). Quelques explications possibles peuvent être avancées concernant l'absence d'effet sur la fréquence cardiaque : a) l'intensité sous clinique des apnées-hypopnées n'influence pas le mécanisme de régulation de la fréquence cardiaque; b) la pharmacothérapie prescrite chez les

enfants et adolescents du groupe anxieux affecte différemment les deux mécanismes. Ainsi, un des effets généralement escomptés pour réduire les symptômes d'anxiété, c'est-à-dire une diminution des symptômes physiologiques, incluant une diminution de la fréquence cardiaque (Bandelow, et al., 2002; Blom, et al., 2010), a été observé chez les participants anxieux avec médication. Malgré cette diminution et contrairement aux participants non anxieux, la fréquence cardiaque n'a pas diminué entre la nuit 1 et la nuit 2 chez le groupe anxieux qu'ils aient ou non une médication ce qui appuie l'hypothèse que l'hypervigilance est maintenue chez ce groupe.

Il n'a pas été possible d'établir une corrélation significative entre les mesures subjectives du sommeil et les mesures cliniques d'anxiété ce qui est contraire aux études actuellement publiées (Alfano, et al., 2007; Forbes, et al., 2008). Cependant, les mesures cliniques d'anxiété manifeste sont positivement associées avec la latence au SP indiquant que l'anxiété contribue à fragiliser la structure du sommeil. De plus, nous avons trouvé une association positive entre l'indice d'apnée-hypopnée et l'anxiété de trait suggérant que cet indicateur physiologique contribue possiblement au portrait clinique global du groupe anxieux. Même si la fréquence cardiaque n'est pas associée aux mesures cliniques d'anxiété, elle est corrélée négativement avec les mesures polysomnographiques, telles que le temps total de sommeil, la durée des éveils nocturnes, l'efficacité du sommeil, la latence au SP et la durée totale du stade SP, suggérant que cet indicateur physiologique montre une sensibilité face à la qualité du sommeil. De plus, aucune association n'a pu être observée entre la fréquence cardiaque et l'indice d'apnée-hypopnée chez le groupe anxieux suggérant que les périodes d'apnée-hypopnée sous cliniques n'ont pas d'impacts directs sur la fréquence cardiaque nocturne. Il est impossible de confirmer si ces observations (latence au sommeil augmentée, durée totale du sommeil moindre, nombre et durée des éveils augmentés, durée du SLP moindre et latence au SP augmenté) sont le résultat unique d'un effet délétère de la médication sur le processus du sommeil.

Cette deuxième étude apporte des précisions sur le sommeil d'un groupe clinique d'enfants et d'adolescents ayant un trouble anxieux. Ainsi, en plus de

montrer une association entre le profil de fréquence cardiaque nocturne et le diagnostic d'anxiété (chapitre 7), les mesures subjectives et objectives du sommeil permettent d'identifier plusieurs problèmes liés au sommeil, ainsi qu'une altération de l'architecture et de la microstructure du sommeil chez le groupe anxieux. En effet, lorsque comparés aux participants non anxieux, les participants anxieux montrent un sommeil altéré, un indice d'apnée-hypopnée et une fréquence cardiaque plus élevée suggérant la présence d'hypervigilance physiologique et une possible dysfonction du système nerveux autonome chez ce groupe. De plus, les participants anxieux avec traitement pharmacologique ne montrent pas de changement sur la fréquence cardiaque, suggérant que la médication chez ce sous-groupe n'affecte pas les structures responsables du contrôle de la fréquence cardiaque. Afin de vérifier l'hypothèse de la présence d'hypervigilance, nous avons analysé en détail les paramètres de la variabilité cardiaque au cours du sommeil chez un groupe clinique de 17 participants anxieux et comparés à 17 participants non anxieux.

Dans la troisième étude, l'indicateur temporel de la fréquence cardiaque (moyenne RR) et les indicateurs temporel et fréquentiel (SDNN, rMSSD, HFnu, BF/HF) de la variabilité cardiaque ont été comparés entre les groupes (anxieux et non anxieux) en fonction des stades du sommeil (stade 2, SLP et SP) et du tiers de nuit (1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup>). L'analyse statistique de la covariance a montré quatre influences marquées sur la fréquence cardiaque et sur les paramètres temporels et fréquentiels de la variabilité cardiaque : 1 — l'interaction Tiers de nuit et Groupe sur la moyenne RR; 2 — l'effet du temps, c'est-à-dire du Tiers de nuit; 3 — l'effet du Groupe; et 4 — l'effet des Stades du sommeil.

La moyenne RR montre une interaction Groupe par Tiers de nuit, indiquant que ces deux facteurs doivent être pris en compte simultanément dans l'interprétation. Ainsi, la fréquence cardiaque pendant le sommeil se caractérise premièrement par une augmentation du temps entre chaque battement (moyenne RR augmente = fréquence cardiaque diminue) chez les deux groupes entre le début de la nuit et la fin de la nuit supportant la littérature (Acharya, et al., 2004; Crasset, et al., 2001; Galeev, et al., 2002; Trinder, et al., 2001). Pendant ce temps, l'augmentation observée n'est pas

identique pour les deux groupes et des différences significatives (moyenne RR diminuée, fréquence cardiaque plus élevée chez le groupe anxieux) apparaissent lors du premier et du troisième tiers de nuit, suggérant que même si la tendance dans le temps se maintient, les groupes montrent un profil distinct supportant les résultats de la première étude sur les profils de fréquence nocturne. Cette dernière observation diffère d'avec les résultats obtenus dans l'étude de McCraty et coll. (2001) qui n'ont pas trouvé de différences significatives pour la moyenne RR entre un groupe d'adultes ayant un diagnostic de trouble panique et un groupe témoin. L'âge de notre cohorte, les multiples diagnostics et la présence de comorbidités peuvent être responsables de la différence. La moyenne RR est influencée par les stades du sommeil et nous avons observé une réduction significative en SLP et SP lorsque comparée au stade 2 supportant ainsi les données publiées chez l'adulte où la moyenne RR est minimale en SP, augmente en SLP et est maximale en stade 2 (Busek, et al., 2005).

Les indicateurs temporels de la variabilité cardiaque, utilisés dans cette thèse, le SDNN et le rMSSD augmentent tout au long de la nuit indiquant que ces indices sont affectés par : a) le temps; b) un effet de l'immobilité; c) le processus du sommeil lui-même. Bien que la durée de nos échantillons (5 minutes) limite la généralisation des indicateurs temporels (Task Force, 1996), il serait donc intéressant de comprendre quels sont les facteurs qui expliquent pourquoi le SDNN et le rMSSD augmentent pendant la nuit. Nos enregistrements débutaient avec l'apparition du premier stade 2 et terminaient lors du dernier stade de sommeil précédent l'éveil le matin (Rechtschaffen & Kales, 1968). Ainsi, il est impossible de confirmer si les changements observés de ces paramètres temporels reflètent une variation circadienne. La littérature publiée à ce jour, concernant la variabilité cardiaque chez l'adulte, montre qu'elle est augmentée la nuit comparée aux valeurs pendant le jour (Viola, et al., 2002). Toutefois, chez un groupe de travailleurs de nuit qui dorment le jour, la variabilité cardiaque pendant le sommeil de jour est augmentée comparée aux valeurs pendant la nuit au travail (Ewing, Neilson, Shapiro, Stewart, & Reid, 1991) suggérant que le rythme circadien n'est pas responsable du changement. Il est donc possible que la position corporelle (coucher) soit responsable de la modulation de la

variabilité cardiaque. Toutefois, le SDNN chez un groupe d'hommes, jeunes et en bonne condition physique qui ne bouge pas (coucher), ne montre pas de changement significatif suggérant que la position n'est pas responsable de la modulation de la variabilité cardiaque (Ewing, et al., 1991). Ceci suggère que le mécanisme qui module le processus du sommeil semble être responsable de l'influence sur l'augmentation de la variabilité cardiaque. En effet, les études qui incluent une privation de sommeil chez les jeunes enfants (8 semaines) ne montrent aucun changement de variabilité cardiaque pendant le sommeil (van den Berg, Neely, Wiklund, & Landstrom, 2005), et les études qui incluent un travail nocturne et un sommeil diurne supportent cette hypothèse (Ewing, et al., 1991).

La littérature actuelle concernant l'utilisation du SDNN comme un indicateur d'intensité de santé mentale montre une certaine sensibilité à l'anxiété pathologique pendant le jour. Ainsi, Bloom et coll. (2010), observent le jour et en position assise une réduction significative du SDNN chez des adolescentes (n=69; âge moyen 16,8 ans) ayant un trouble anxieux comparé à un groupe témoin. Inversement, dans l'étude de Clays et coll. (2010), l'évaluation de l'intensité du stress pendant une journée de travail chez un groupe d'adultes (n=653, âgé entre 40 et 55 ans) n'influence pas le SDNN, suggérant que le système nerveux autonome est affecté dans la forme pathologique de l'anxiété. Cependant, l'âge des sujets est un facteur important à considérer et pourrait expliquer en partie cette différence (Acharya, et al., 2004). Ce marqueur de la variabilité cardiaque ne présente pas d'effet groupe ou d'effet stade de sommeil dans notre étude et reflète plutôt une variation globale de l'influence des branches parasympathique et sympathique du système nerveux autonome (Bigger, et al., 1992; Massin, et al., 2000) qui sont influencées par les mécanismes du sommeil.

Une littérature abondante établit un lien entre la réduction du SDNN et l'augmentation du trouble cardiovasculaire (Kikuya, et al., 2000; Molgaard, et al., 1991; Sandercock & Brodie, 2006), suggérant qu'une réduction des valeurs de cet indicateur augmente les risques de subir un infarctus du myocarde (Dekker, et al., 2000). Ceci suggère que le SDNN est possiblement un indicateur de santé cardiovasculaire.

L'indice rMSSD montre une sensibilité à la durée du sommeil, c'est-à-dire que l'indice est minimal en début de nuit (1<sup>er</sup> tiers) et maximal en fin de nuit (3<sup>e</sup> tiers). Un effet groupe et un effet stade de sommeil ont également été documentés. Ainsi, les valeurs du rMSSD représentant la branche parasympathique étaient significativement réduites chez le groupe anxieux, comparé aux mêmes valeurs des participants du groupe non anxieux, suggérant une altération du système nerveux autonome contrôlant le rythme cardiaque chez ce groupe. L'effet stade de sommeil montre qu'en SLP, l'indice rMSSD est significativement moindre lorsque comparé au stade 2 et SP. Toutefois, l'effet tiers de nuit est peut-être responsable de cette différence. En effet, les valeurs les plus faibles de cet indice surviennent pendant le 1<sup>er</sup> tiers de nuit et le stade de sommeil SLP se retrouve majoritairement dans le 1<sup>er</sup> tiers de nuit. Il est donc possible que les valeurs moindres du rMSSD soient une conséquence de cette observation, cependant aucune interaction (Tiers de nuit par Stade de sommeil) n'a pu être documentée. Le faible nombre de participants est possiblement en lien avec l'absence d'interaction.

Les indices fréquentiels font référence à l'influence du système nerveux autonome sur la variabilité cardiaque. Ainsi, les HFnu représentent la branche parasympathique (Task Force, 1996) qui innerve le nœud sinusal et sont associées avec la libération des hormones de croissance ainsi qu'avec la récupération physiologique. La fréquence cardiaque nocturne est principalement modulée par la branche parasympathique (Andresen, et al., 2004; Doan, et al., 2004; Porges, 1992, 1995).

Dans notre cohorte, l'indice HFnu, était significativement moindre chez les enfants et les adolescents du groupe anxieux, lorsque comparés aux participants non anxieux, suggérant que le système nerveux autonome de notre cohorte d'anxieux est altéré. De plus, nous avons observé un effet stade de sommeil, chez les deux groupes, montrant des valeurs HFnu significativement réduites en SP lorsque comparées avec le SLP et le stade 2 ce qui est en accord avec la littérature actuelle (Acharya, et al., 2004; Busek, et al., 2005; Monti, et al., 2002; Versace, et al., 2003). Ce résultat nous amène à faire un constat : les mécanismes qui modulent la fréquence cardiaque sont

affectés par l'anxiété comme démontré par l'effet groupe sur les HFnu. Ceci appuie l'hypothèse d'une altération du système nerveux autonome (chapitre 8).

Finalement, nous avons observé un ratio sympathovagal BF/HF significativement plus élevé chez le groupe anxieux comparé aux participants non anxieux, supportant l'idée d'un maintien de l'hypervigilance physiologique pendant le sommeil (Hall, 2004). Une explication possible de ce constat est que les mécanismes corticaux reliés au système de la peur altèrent le processus normal de contrôle du système cardiovasculaire, diminuant ainsi l'activité de la branche parasympathique et augmentant le ratio sympathovagal. Un constat similaire a été observé le jour où les conditions de travail perçues comme stressantes sont significativement associées à des HF diminuées et un ratio sympathovagal augmenté (Clays, et al., 2011).

Les observations faites chez les enfants et les adolescents anxieux dans la présente thèse vont en sens contraire de la littérature actuelle concernant la régulation du système cardiovasculaire par le système nerveux autonome pendant le sommeil de personne non anxieuse, c'est-à-dire une augmentation pendant le sommeil des HFnu et diminution du ratio BF/HF (Galeev, et al., 2002; Monti, et al., 2002; Toscani, et al., 1996). Ces résultats confirment, par contre, qu'une population clinique d'enfants et d'adolescents anxieux se distingue des individus non anxieux. En effet, ils présentent une dysfonction du système nerveux autonome pendant le sommeil, ce qui avait été démontré chez les personnes adultes stressées (Hall, 2004; Roth, et al., 2008).

Cette troisième étude vient terminer le volet descriptif du système cardiovasculaire pendant le sommeil et permet de confirmer que l'anxiété pathologique chez une population clinique d'enfants et d'adolescents n'est pas seulement accompagnée par une altération de l'architecture du sommeil, mais également par une dysfonction du système de contrôle de la fréquence cardiaque. Ainsi, l'anxiété pathologique de notre cohorte contribue à diminuer l'activité de la branche parasympathique dans le contrôle du rythme cardiaque pendant le sommeil. Il est actuellement impossible de connaître les mécanismes qui, pendant le sommeil et sans stimulation externe, diminuent ainsi l'adaptabilité du système cardiovasculaire. Toutefois, il est probable que la physiopathologie de l'anxiété soit impliquée.

Dans la présente thèse, plusieurs indices temporels et fréquentiels de la variabilité cardiaque ont été associés avec les mesures cliniques d'anxiété et les paramètres du sommeil. Ainsi, l'anxiété de trait, d'état et l'anxiété manifeste totale étaient associées négativement à la moyenne RR pendant que l'anxiété de trait et d'état étaient associés négativement au rMSSD. De plus, l'anxiété d'état était associée négativement avec HFnu. Plus encore, les mesures cliniques de l'anxiété manifeste incluaient une section physiologique et les valeurs de cette dernière section étaient associées négativement aux indices temporels (SDNN, rMSSD) et fréquentiels (HFnu) pendant que l'association avec le ratio sympathovagale était positive. Les indices de la variabilité cardiaque ont également montré plusieurs associations avec les problèmes liés au sommeil provenant des questionnaires autorapportés sur le sommeil. Entre autres, la latence au sommeil est négativement associée avec la moyenne RR, le rMSSD et le HFnu, suggérant qu'une fréquence cardiaque élevée au coucher (signe d'hypervigilance physiologique) ne facilite pas l'installation du sommeil.

Ces associations ajoutent un volet clinique important aux résultats de cette thèse et permettent de faire trois constats concernant les mesures temporelles et fréquentielles de la variabilité cardiaque : 1 — elles sont sensibles à l'intensité de l'anxiété telle que mesurée par les questionnaires cliniques d'anxiété; 2 — elles sont sensibles aux mesures autorapportées par les questionnaires sommeil; 3 — elles offrent aux cliniciens une mesure objective en lien avec l'intensité clinique. Ce dernier constat vient possiblement répondre à une question découlant de l'étude sur le profil de la fréquence cardiaque nocturne. En effet, un sous groupe de jeune anxieux montrait une fréquence cardiaque significativement plus élevée que le reste de la cohorte et nous avons émis l'hypothèse que l'intensité des symptômes associés au trouble pouvait être responsable.

Dans l'étude de Gleib et coll. (2007), les auteurs associent une réponse physiologique élevée le jour avec la présence d'une combinaison de facteurs tels qu'une position sociale défavorable, un manque de support social et peu d'habileté sociale. Il est donc possible que ces facteurs soient responsables d'une réponse

physiologique élevée (hypervigilance physiologique) également observée pendant le sommeil.

Dans cette thèse, les variables démographiques n'ont pas été recueillies lors de la cueillette de données. Ces variables (statut économique et le nombre d'années de scolarité des parents, la présence de trouble psychiatrique dans la famille, le nombre de personnes dans la chambre à coucher, quartier de résidence, maison unifamiliale ou appartement, enfant unique ou non, position dans la fratrie, température, bruit, activité internet et jeux électroniques, présence d'animaux, activité physique et alimentation/hydratation, etc.) auraient possiblement permis d'identifier certains facteurs ayant un impact sur le sommeil et la fréquence cardiaque. Toutefois, en laboratoire du sommeil, plusieurs variables ayant une importance directe sur le sommeil et la fréquence cardiaque sont contrôlées (bruits, température, lumière, jeux électroniques, alimentation, cigarette, alcool, etc.), permettant ainsi d'obtenir une base de comparaison. Il est certain que l'ajout de variables démographiques aurait permis de tracer un portrait des participants et des facteurs ayant possiblement un impact sur le sommeil et la fréquence cardiaque, entre autres et particulièrement dans l'étude sur les profils de la fréquence cardiaque nocturne. Ainsi, dans l'étude d'Iverson et coll. (2002), les auteurs rapportent l'âge, le sexe, le statut académique et marital de la cohorte d'adultes. Dans les différents groupes cliniques de jeune anxieux inclus dans cette thèse, trois variables (âge, sexe, IMC) ont été incluses, car les autres variables s'adressaient plus à une clientèle adulte.

Cette thèse comporte plusieurs limites et il serait imprudent de généraliser à toute population d'enfants et d'adolescents anxieux ou encore à toute personne présentant de l'anxiété. La seule généralisation possible est avec une population comparable, c'est-à-dire ayant un trouble d'anxiété comme diagnostic primaire avec comorbidité comme diagnostic secondaire et recevant une médication ou encore avec un groupe d'adolescent anxieux ayant un nombre de symptômes équivalent ainsi qu'une intensité élevée. Toutefois, c'est la première fois que le sommeil en laboratoire et les paramètres de la variabilité cardiaque d'un échantillon d'une population clinique de jeunes enfants et adolescents ayant un trouble anxieux, dont l'intensité du

trouble correspond à des services de deuxième et troisième ligne de santé mentale, sont ainsi décrit.

Les traitements pharmacologiques apparaissent sans doute comme une limite. Il faut toutefois se rappeler qu'il s'agit d'individus ayant de l'anxiété pathologique et que la prescription de traitement pharmacologique est une pratique régulière dans les stratégies de traitement de l'anxiété chez une population pédiatrique (Baldwin & Polkinghorn, 2005; Hitchcock, Chavira, & Stein, 2009), et que l'objectif initial était de décrire le sommeil et la fréquence cardiaque nocturne et pendant le sommeil de ce groupe. Dans cette thèse, 42 % des participants anxieux recevaient un traitement pharmacologique, soit pour l'anxiété et parfois pour le diagnostic secondaire. Les études incluant un traitement pharmacologique pour le trouble anxieux ont rapporté que : 1 — les paramètres du sommeil étaient parfois améliorés ou détériorés (Chapitre 1, tableau 2); 2 — les paramètres de la variabilité cardiaque étaient normalisés (Cohen & Benjamin, 2006; Cohen, et al., 2000; Cohen, et al., 1998; Licht, et al., 2009) ou détériorés (Kang, et al., 2010; Murphy & Lesch, 2008; Tjurmina, et al., 2002). Certains traitements pharmacologiques sont également reconnus pour présenter un effet anticholinergique qui a comme conséquence de réduire la libération ou l'action de l'acétylcholine. Ce neurotransmetteur (acétylcholine) a comme effet de diminuer la fréquence cardiaque et conséquemment, une réduction aura comme effet d'augmenter la fréquence cardiaque. Les participants du groupe TA utilisait certaines molécules connues pour ces effets dont : mirtazapine, pimozide, risperidone. Cependant, lorsque nous avons comparé la fréquence cardiaque nocturne du sous-groupe TA avec médication au sous-groupe TA sans médication aucune différence significative n'a été observée suggérant que l'effet anticholinergique n'était pas présent.

Lorsque les valeurs polysomnographiques des participants anxieux sans médication étaient comparées aux valeurs observées chez les participants anxieux avec médication, des différences significatives ont été observées suggérant l'une des deux options : 1 – le traitement pharmacologique de l'anxiété a un effet sur la macrostructure et la microstructure du sommeil; 2 – l'anxiété chez le groupe avec médication était plus élevée générant ainsi une altération du sommeil (Cohen &

Benjamin, 2006; Nutt, 2005). Ainsi, les différentes molécules utilisées dans le traitement pharmacologique de l'anxiété montrent dans un premier temps, un effet (augmentation ou diminution) sur le temps total de sommeil, l'efficacité du sommeil, la latence au sommeil, la latence SP et la durée SLP et le pourcentage de stade 2 (Feige, et al., 2002; Schmid, et al., 2005). Dans un deuxième temps, les participants anxieux, recevant un traitement pharmacologique, montrent un sommeil cliniquement détérioré lorsque comparés aux participants anxieux sans médication, supportant ainsi la littérature actuelle (Baldwin, et al., 2005). Il est impossible d'affirmer qui est responsable de la détérioration du sommeil : le traitement pharmacologique, l'intensité des symptômes de l'anxiété, la comorbidité ou en ensemble des trois. Plusieurs études seront nécessaires afin de mieux comprendre comment le processus du sommeil est affecté par la médication avec une population clinique d'enfants et d'adolescents ayant de l'anxiété pathologique. Cette question sera difficile à répondre, car cliniquement, les patients adolescents recevant un traitement pharmacologique sont également en « mode » urgence ainsi que leurs parents, rendant difficilement voir non éthique la possibilité d'évaluer le sommeil avant l'introduction de la molécule pharmacologique. De plus, ces patients, toujours en « mode » urgence, seraient probablement opposés à la possibilité de dormir deux nuits dans un laboratoire du sommeil. Il est possible que les équipements PSG ambulatoires permettent d'obtenir ces informations, toutefois et en même temps, le contrôle des variables influençant le sommeil (température, bruits, lumières, jeux électroniques, internet, alimentation, activité physique, etc.) serait difficile.

Finalement, aucune différence significative pour les paramètres cardiovasculaires n'a pu être identifiée entre les participants du groupe anxieux avec médication et les participants anxieux sans médication, justifiant ainsi notre décision d'inclure tous les participants anxieux dans le même groupe.

Récemment, l'utilisation de la photopléthysmographie (PPG) qui est une technique d'exploration fonctionnelle vasculaire a été étudiée. Cette technique consiste à enregistrer les variations à l'intérieur d'un segment vasculaire c'est-à-dire la relation qui existe entre l'intensité de la réflexion lumineuse à travers un tissu et le flux sanguin traversant cette même zone. La PPG a l'avantage de fournir d'un même

coup trois données physiologiques : a) le pourcentage d'oxygène circulant dans le sang ; b) la fréquence cardiaque et variabilité cardiaque ; c) le rythme respiratoire. Ainsi, dans l'étude de Lu et Coll. (2008), les auteurs ont montré une forte corrélation entre les paramètres de la PPG et ceux de la VRC. En effet, les variables temporelles et fréquentielles normalement utilisées (SDNN, rMSSD, HF, BF, BF/HF) pour la VRC ont également été extrapolées de la PPG et ces dernières ont montré leurs fiabilités chez un groupe d'adultes en santé. Toutefois en station debout, la quantité d'artefacts devient beaucoup trop importante et réduit donc l'utilisation du PPG en station couchée (Lu, et al., 2008). Cette technique pourrait possiblement remplacer l'utilisation du cardiofréquencemètre ambulateur et fournir encore plus d'informations cliniques concernant la VRC et les apnées-hypopnées pendant le sommeil afin de documenter physiologiquement la nécessité d'une évaluation en laboratoire du sommeil.

## Chapitre 11 : Conclusion et perspective

Cette thèse s'est intéressée à la description de l'architecture du sommeil et de l'activité cardiovasculaire nocturne d'un groupe clinique d'enfants et d'adolescents ayant de l'anxiété pathologique et fréquentant un établissement de soin de santé mentale de troisième ligne.

La notion de service de troisième ligne en santé mentale indique certainement une forme d'intensité et en ce sens, un trouble anxieux comme diagnostic primaire inclut plusieurs caractéristiques dont la présence de multiples symptômes d'intensité élevés, un fonctionnement au quotidien diminué ou altéré, une résistance à des traitements psychologiques ou pharmacologiques antérieurs, la présence de comorbidité anxieuse et autres psychopathologies comme diagnostic secondaire et finalement la présence de traitements pharmacologiques (Baldwin, et al., 2005; Baldwin & Polkinghorn, 2005). Ces caractéristiques viennent complexifier la généralisation des résultats à une clientèle d'enfants et d'adolescents ayant de l'anxiété ou présentant un trouble anxieux moins sévère. De plus, d'un point de vue statistique, le choix clinique d'inclure de multiples troubles primaires d'anxiété avec ou sans troubles secondaires, avec ou sans traitement pharmacologique vient diminuer la puissance statistique et augmenter la variabilité des résultats obtenus. Peu de solutions existent pour augmenter la puissance statistique et diminuer la variabilité. L'utilisation d'un groupe homogène sans comorbidité et sans traitement pharmacologique aurait eu l'avantage d'augmenter puissance et diminuer la variabilité, mais ce choix n'aurait certainement pas représenté la réalité d'une clinique surspécialisée, et n'aurait également pas décrit la même population. Une autre possibilité aurait été d'augmenter le nombre de participants afin d'atteindre un nombre critique pour chaque diagnostic primaire avec comorbidité avec médication. Ce choix, qui est sans doute le choix le plus proche de rejoindre à la fois la réalité clinique et les exigences statistiques comporte un facteur temps important et une telle décision relève possiblement plus d'une direction de recherche sur plusieurs décennies que du travail de recherche requis pour des études de doctorat.

La réalité clinique pourrait possiblement être regardée différemment et rejoindre à la fois les critères d'homogénéité et du nombre critique. Ainsi, si la formation de groupe clinique était réalisée sur la base non pas du diagnostic primaire, mais plutôt sur la base des symptômes présents. Cette approche, émise par Brown et coll. (1992) permettrait de faire un lien plus direct entre les études descriptives de population clinique et les études sur l'efficacité des traitements chez ces mêmes groupes. L'efficacité d'un traitement est habituellement mesurée par l'amélioration de la fonctionnalité au quotidien, la diminution des symptômes et la persistance de ces changements dans le temps. En s'appuyant sur une telle approche, les participants du groupe anxieux inclus dans cette thèse auraient été perçus comme étant plus homogènes. Les symptômes pourraient inclure : se sentir tendu, avoir de l'appréhension, avoir besoin de réassurance, avoir une image négative de soi-même, manquer de confiance en soi, être irritable, verbaliser des problèmes d'ordre physique, ne pas avoir un bon sommeil, avoir une fréquence cardiaque nocturne élevée, etc.

Concernant la médication, si l'ajout d'un traitement pharmacologique avec une ou plusieurs molécules est cliniquement requis chez cette population pédiatrique, il ne serait pas éthique de retarder l'introduction du traitement pharmacologique pour participer à une étude. En même temps, il n'est possiblement pas plus éthique de les exclure des études, car ils représentent une forte proportion (42 %) des patients qui reçoivent des soins spécialisés.

Plusieurs études montrent l'effet unique d'une molécule chez une population asymptomatique ou encore chez une population cliniquement fonctionnelle. En est-il de même chez une population qui présente de la comorbidité et une rupture de fonctionnement? Cette question a été répondue par plusieurs chercheurs indiquant que la présence de comorbidité et de symptômes d'intensité élevés en début de traitement diminuait l'efficacité du traitement. Plus encore, si la réalité clinique d'établissement de soins de santé de troisième ligne est de mieux comprendre et mieux traiter les patients ayant des troubles complexes et résistants, il devient justifier d'inclure ces derniers tels qu'ils se présentent et d'exclure les cas plus simple et moins complexe.

Néanmoins, c'est la première fois que le sommeil, l'activité cardiaque nocturne et la variabilité cardiaque pendant le sommeil d'une clientèle clinique d'enfants et d'adolescents anxieux recevant des services cliniques spécialisés sont ainsi décrits. On peut espérer que les présents résultats serviront à mieux comprendre l'impact de l'anxiété, tel que présenté dans une population clinique, sur l'architecture du sommeil ainsi que sur l'activité cardiaque nocturne.

De façon générale, l'utilisation de la polysomnographie pour décrire l'architecture du sommeil et la fréquence cardiaque nocturne n'a rien de nouveau. Toutefois, la combinaison des deux méthodes de mesure chez une clientèle d'enfants et d'adolescents ayant une anxiété pathologique est novatrice. Ainsi, la description du profil de la fréquence cardiaque nocturne chez les adultes a débuté avec l'étude de Stampfer (1998), suivi avec l'étude d'Iverson et coll. (2002). Dans notre étude, nous confirmons la présence d'une association entre le profil de la fréquence cardiaque nocturne chez l'adolescent et le diagnostic psychiatrique. De plus, la présence de fatigue matinale est une caractéristique discriminante de notre cohorte d'enfants anxieux qui n'avait pas été documentée dans les études précédentes. Cliniquement, le profil de la fréquence cardiaque nocturne pourrait être utilisé pour préciser un diagnostic différentiel. Toutefois, une cohorte beaucoup plus large et contrôlée avec des mesures d'intensité de l'anxiété, présence de comorbidité, de traitement pharmacologique, ainsi que des facteurs socio-économiques et environnementaux permettraient de confirmer nos résultats. Cependant, le fait d'observer un profil de fréquence cardiaque nocturne différent chez les participants anxieux suggère une altération du système impliqué dans la régulation du rythme cardiaque.

Outre l'utilisation d'un équipement ambulatoire pour mesurer la fréquence cardiaque nocturne, l'utilisation des questionnaires du sommeil a fourni beaucoup de renseignements pertinents tels qu'une liste de caractéristiques liée à l'hygiène du sommeil et à la qualité subjective du sommeil. En effet, les stratégies d'interventions cliniques auprès de cette clientèle pourraient inclure une modification des habitudes de vie qui ont un impact sur le sommeil. En ce sens, une modification des habitudes alimentaires, du temps requis à des activités liées au « networking », jeux vidéo,

d'associer le lit au sommeil, etc., pourrait avoir un impact significatif sur la qualité du sommeil (Alfano, et al., 2007). De plus, les indicateurs de la qualité du sommeil tel que la latence au sommeil, nombre d'éveils nocturne, la fatigue au lever, la présence de cauchemars, etc., fournissent plusieurs pistes d'intervention clinique.

L'analyse du sommeil en laboratoire en utilisant la polysomnographie est une méthode de mesure de référence en sommeil toutefois, l'accessibilité et les coûts limitent son application. Ainsi, l'étude faite en laboratoire du sommeil avec les jeunes anxieux comporte plusieurs éléments novateurs. Les résultats montrent que les participants anxieux ont une macrostructure du sommeil altérée, lorsque comparés aux participants non anxieux. De plus, des indices d'hypervigilance physiologiques sont présents supportant ainsi l'hypothèse d'un déséquilibre du système nerveux autonome.

L'étude des paramètres temporels et fréquentiels de la variabilité cardiaque vient appuyer cette dernière hypothèse en apportant quelques précisions. L'analyse montre que la régulation de la variabilité cardiaque chez le groupe anxieux est différente de la régulation mesurée chez le groupe non anxieux. Toutefois, l'effet du temps sur la variabilité cardiaque, l'effet de groupe et l'effet du processus même du sommeil ont permis de mieux décrire pour finalement proposer des sources potentielles de l'altération du système nerveux autonome (Porges, 2009). Ainsi, le circuit de régulation peur — anxiété impliquant le système limbique, dont l'amygdale (Amat, et al., 2005; Charney & Deutch, 1996; Thayer, et al., 1996) et le cortex préfrontal sont en premier plan. En effet, le système impliquant les réponses émotionnelles peur — stress — anxiété, semble maintenir une activité chronique (même pendant le sommeil) altérant ainsi le processus normal du sommeil et le mécanisme normal de régulation du rythme cardiaque. Il est sans doute trop tôt pour identifier le ou les interfaces corticales exactes qui modulent le système cardiovasculaire chez les anxieux pendant le sommeil, toutefois, nos résultats permettent de postuler que les modèles théoriques incluant les aspects physiologiques, neuroanatomiques et cognitifs du circuit de la peur expliqueront une partie de la réponse.

## Bibliographie

- Acharya, U. R., Kannathal, N., Sing, O., Ping, L., & Chua, T. (2004). Heart rate analysis in normal subjects of various age groups. *Biomed Eng Online* , 3 (1), p. 24.
- Adams, D. J., & Cuevas, J. (2004). Electrophysiological properties of intrinsic cardiac neurons. Dans J. A. Armour, & J. L. Ardell, *Basic and Clinical Neurocardiology* (pp. 1-60). Oxford University Press.
- Adams, K., Tomeny, M., & Oswald, I. (1986). Physiological and psychological differences between good and poor sleepers. *J Psychiatr Res* , 20, pp. 301-16.
- Agnew, H. W., Webb, W. B., & Williams, R. L. (1966). The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology* , 2 (3), pp. 263-6.
- Akeselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Barger, A. C., & Cohen, R. J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat Cardiovascular Control. *Science* , 213 (4504), pp. 220-2.
- Alfano, C. A., Ginsburg, G. S., & Kingery, J. N. (2007). Sleep relate problems among children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* , 46 (2), pp. 224-32.
- Amaral, D. G. (2002). The primate amygdala and the neurobiology of social behavior : Implacations for understanding social anxiety. *Biol Psychiatry* , 51 (1), pp. 11-7.
- Amat, J., Baratta, M. V., Paul, E., Bland, S. T., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2005). Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nat Neurosci* , 8 (3), pp. 365-71.
- Andrade, M., Benedito-Silva, A., & Menna-Barreto, L. (1992). Correlations between morningness-eveningness, character, sleep habits and temperature rhythm in adolescents. *Braz J Med Biol Res* , 25 (8), pp. 835-39.
- Andresen, M. C., Kunze, D. L., & Mendelowitz, D. (2004). Central Nervous System Regulation of the heart. Dans J. A. Armour, & J. L. Ardell, *Basic and clinical neurocardiology* (pp. 187-219). Oxford University Press.

- Angst, A. G., Endrass, J., Hantouche, E., Goodwin, R., Ajdacic, V., Eich, D., et al. (2005). Obsessive-compulsive syndromes and disorders: significance of comorbidity with bipolar and anxiety syndromes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255, pp. 65-71.
- Antony, M., & Swinson, R. (1996). Anxiety disorders and their treatment: a critical review of the evidence-based literature. *Santé Canada*.
- APA. (2000). *Manuel diagnostique et statistique des trouble mentaux, texte révisé* (éd. 4e). Washington, DC: Editions Masson.
- Arntz, A., Rauner, M., & van den Hout, M. (1995). "If I feel anxious, there must be danger": ex-consequentia reasoning in inferring danger in anxiety disorders. *Behav Res Ther*, 33 (8), pp. 917-25.
- Aschenbrand, S., Kendall, P., Webb, A., Safford, S., & Flannery-Schroeder, E. (2003). Is childhood separation anxiety disorder a predictor of adult panic disorder and agoraphobia? A seven-year longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42 (12), pp. 1478-85.
- Aston-Jones, G., & Cohen, J. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Ann Rev Neurosci*, 28, pp. 403-50.
- Axelson, D., & Birmaher, B. (2001). Relation between anxiety and depressive disorders in childhood and adolescence. *Depress Anxiety*, 14 (2), pp. 67-78.
- Bach-Mizrachi, H., Underwood, M. D., Tin, A., Ellis, S. P., Mann, J. J., & Arango, V. (2008). Elevated expression of tryptophan hydroxylase-2 mRNA at the neuronal level in the dorsal and median raphe nuclei of depressed suicides. *Mol Psychiatry*, 13, pp. 507-13.
- Bailey, J., Argypopoulos, S., Kendrick, A., & Nutt, D. (2005). Behavioral and cardiovascular effects of 7.5% CO<sub>2</sub> in human volunteers. *Depress Anxiety*, 21 (1), pp. 18-25.
- Bailly, D., Bailly-Lambin, I., Querleu, D., Beuscart, R., & Colinet, C. (2004). Sleep in adolescents and its disorders. A survey in schools. *Encephale*, 30 (4), pp. 352-9.

- Baldwin, D., & Polkinghorn, C. (2005). Evidence-based pharmacotherapy of Generalized Anxiety Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* , 8 (2), pp. 293-302.
- Baldwin, D., Anderson, I., Nutt, D. J., Bandelow, B., Bond, A., Davidson, J. R., et al. (2005). Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorder : recommendation from British Association for psychopharmacology. *J Psychopharmacology* , 19 (6), pp. 567-96.
- Bandelow, B., Zohar, J., Hollander, E., Kasper, S., & Möller, H. J. (2002). World Federation of Society of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders. *World J Biol Psychiatry* , 3, pp. 171-99.
- Barbee, J. (1998). Mixed symptoms and syndromes of anxiety and depression: diagnostic, prognostic, and etiologic issues. *Ann Clin Psychiatry* , 10 (1), pp. 15-29.
- Barlow, D. (2000). Unraveling the mysteries of anxiety and its disorders from the perspective of emotion theory. *Am Psychol* , 55 (11), pp. 1247-63.
- Barnett, Dadds, & Rapee. (1996). Family treatment of childhood anxiety: A controlled trial. *J Consult Clin Psychol* , 64 (2), pp. 333-42.
- Bassett, J., & Foote, S. (1992). Distribution of corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in squirrel monkey (*Saimiri sciureus*) amygdala. *J Comp Neurol* , 316, pp. 91-102.
- Bassett, J., Shipley, M., & Foote, S. (1992). Localization of corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in monkey olfactory bulb and secondary olfactory areas. *J Comp Neurol* , 316, pp. 348-62.
- Battaglia, M., Pesenti-Gritti, P., Medland, S., Ogliari, A., Tambs, K., & Spatola, C. (2009). A genetically informed study of the association between childhood separation anxiety, sensitivity to CO(2), panic disorder, and the effect of childhood parental loss. *Arch Gen Psychiatry* , 66 (1), pp. 64-71.
- Behar, E., DiMarco, I., Hekler, E., Mohlman, J., & Staples, A. (2009). Current theoretical models of generalized anxiety disorder (GAD): conceptual review and treatment implications. *J Anxiety Disord* , 23 (8), pp. 1011-23.

- Beidel, D., Turner, S., & Morris, T. (1999). Psychopathology of childhood social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* , 38, pp. 643-50.
- Bigger, J. J., Fleiss, J., Steinman, R., Rolnitzky, L., Kleiger, R., & Rottman, J. (1992). Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* , 69 (9), pp. 891-8.
- Biondi, M., & Picardi, A. (1999). Psychological stress and neuroendocrine function in humans: The last two decades of research. *Psychother Psychosom* , 68, pp. 114-50.
- Bloom, H. E., Olsson, E., Serlachius, E., Ericson, M., & Ingvar, M. (2010). Heart rate variability (HRV) in adolescent females with anxiety disorders and major depressive disorder. *Acta Paediatr* , 99 (4), pp. 604-11.
- Bonnet, M., & Arand, D. (1995). 24-hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleeper. *Sleep* , 18, pp. 581-8.
- Boudarene, M., & Timsit-Berthier, M. (1997). Stress, anxiété et potentiel lié aux événements. *Encephale* , XXIII, pp. 237-50.
- Bradley, T., & Floras, J. (2003). Sleep apnea and heart failure: part I. Obstructive sleep apnea. *Circulation* , 107 (12), pp. 1671-8.
- Brand, S., Wilhem, F. K., Holsboer-Trachsler, E., & Schneider, S. (2010). Children suffering from separation anxiety disorder (SAD) show increased HPA axis activity compared to healthy controls. *J Psychiatr Res* , p. Epub ahead of print.
- Bridge, J., Iyengar, S., Salary, C., Barbe, R., Birmaher, B., Pincus, H., et al. (2007). Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* , 297 (15), pp. 1683-96.
- Brosschot, J. F., & Thayer, J. F. (2003). Heart rate response is longer after negative emotions than after positive emotions. *Int J Psychophysiol* , 50 (3), pp. 181-7.
- Brown, T., Back, B., & Uhde, T. (1994). The sleep architecture of social phobia. *Biol Psychiatry* , 35 (6), pp. 420-1.
- Bruce, S., Yonkers, K., Otto, M., Eisen, J., Weisberg, R., Pagano, M., et al. (2005). Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized

- anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-year prospective study. *Am J Psychiatry* , 162 (6), pp. 1179-87.
- Burkhardt, S., Wilhelm, F., Meuret, A., Blechert, J., & Roth, W. (2010). Temporal stability and coherence of anxiety, dyspnea, and physiological variables in panic disorder. *Biol Psychol* , 85 (2), pp. 226-32.
- Busek, P., Vankova, J., Opavsky, J., Salinger, J., & Nevsimalova, S. (2005). Spectral analysis of heart rate variability in sleep. *Physiol Res* , 54, pp. 369-76.
- Buss, K. A., Davidson, R. J., Kalin, N. H., & Goldsmith, H. H. (2004). Context-specific freezing and associated physiological reactivity as a dysregulated fear response. *Dev Psychol* , 40 (4), pp. 583-94.
- Cain, N., & Gradisar, M. (2010). Electronic media use and sleep in school-aged children and adolescents: A review. *Sleep Med* , 11 (8), pp. 735-42.
- Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (2005). Normal Human Sleep Overview. Dans M. H. Kryger, T. Roth, & W. C. Dement, *Principles and practice of sleep medicine* (éd. 4th, pp. 13-23). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders.
- Carskadon, M. (1999). When worlds collide: Adolescent need for sleep versus societal demands. *Phi Delta Kappan* , 80 (5), pp. 348-53.
- Carskadon, M., & Acebo, C. (2002). Regulation of sleepiness in adolescents: update, insights, and speculation. *Sleep* , 25 (6), pp. 606-14.
- Carskadon, M., Harvey, K., Duke, P., Anders, T., Lift, I., & Dement, W. (2002). Pubertal changes in daytime sleepiness. *Sleep* , 25 (6), pp. 453-60.
- Carskadon, M., Vieira, C., & Acebo, C. (1993). Association between puberty and a circadian phase delay. *Sleep* , 16 (3), pp. 258-62.
- Caseras, X., Mataix-Cols, D., Trasovares, M., López-Solà, M., Ortriz, H., Pujol, J., et al. (2010). Dynamics of brain responses to phobic-related stimulation in specific phobia subtypes. *Eur J Neurosci* , 32 (8), pp. 1414-22.
- Casey, B., Jones, R. M., Levita, L., Libby, V., Pattwell, S., & Ruberry, E. (2010). The Storm and Stress of Adolescence: Insights from Human Imaging and Mouse Genetics. *Dev Psychobiol* , 52 (3), pp. 225-35.
- Catai, A. M., Chacon-Mikahil, M., Martinelli, F. S., Forti, V., Silva, E., Golfetti, R., et al. (2002). Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during

- wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. *Braz J Med Biol Res* , 35 (6), pp. 741-52.
- Cedarbaum, J., & Aghajanian, G. (1978). Afferent projections to the rat locus coeruleus as determined by retrograde tracing technique. *J Comp Neurol* , 178, pp. 1-16.
- Chamoux, A., Menhes, S., Legall, S., & Ferri, A. (1999). Logiciel d'interprétation des données cardiaques. *IFRESANTE* . Clermont-Ferrand.
- Charney, D. (2004). Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry* , 161, pp. 195-216.
- Charney, D. S., & Deutch, A. (1996). A functional neuroanatomy of anxiety and fear: implications for the pathophysiology and treatment of anxiety. *Crit Rev Neurobiol* , 10 (3-4), pp. 419-46.
- Chess, G., Tam, R., & Calaresu, F. (1975). Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. *Am J Physiol* , 228, pp. 775-80.
- Choo, C., Lee, S., Kim, H., Lee, K., Nam, M., & Chung, Y. (2005). Heart Rate Variability of Korean Generalized Anxiety Disorder Patients. *Korean J Biol Psychiatry* , 12 (1), pp. 13-9.
- Cisler, J., Olatunji, B., Feldner, M., & Forsyth, J. (2010). Emotion Regulation and the Anxiety Disorders: An Integrative Review. *J Psychopathol behav assess* , 32 (1), pp. 68-82.
- Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol* , 100 (3), pp. 316-36.
- Clays, E., Bacquer, D., Crasset, V., Kittel, F., de Smet, P., Kornitzer, M., et al. (2010). The perception of work stressors is related to reduced parasympathetic activity. *Int Arch Occup Environ Health* , p. Epub ahead of print.
- Cleare, A. (2004). The HPA axis and the genesis of chronic fatigue syndrome. *Trends Endocrinol Metab* , 15, pp. 55-9.
- Cohen, H., & Benjamin, J. (2006). Power spectrum analysis and cardiovascular morbidity in anxiety disorders. *Auton Neurosci* , 128 (1-2), pp. 1-8.

- Cohen, H., Kotler, M., Matar, M. A., Kaplan, Z., Loewenthal, U., Miodownik, H., et al. (1998). Analysis of heart rate variability in posttraumatic stress disorder patients in response to trauma-related reminder. *Biol Psychiatry*, 44 (10), pp. 1054-9.
- Cohen, H., Kotler, M., Matar, M., & Kaplan, Z. (2000). Normalization of heart rate variability in post-traumatic stress disorder patients following fluoxetine treatment: preliminary results. *Isr Med Assoc J*, 2 (4), pp. 296-301.
- Cole, D., Peeke, L., Martin, J., Truglio, R., & Seroczynski, A. (1998). A longitudinal look at the relation between depression and anxiety in children and adolescents. *J Consult Clin Psychol*, 66 (3), pp. 451-60.
- Costello, E., Egger, H., & Angold, A. (2005). 10-year research update review: the epidemiology of child and adolescent psychiatric disorders:I. Methods and public health burden. *J Am Acad Child Adol Psychiatry*, 44 (10), pp. 972-86.
- Crasset, V., Mezzetti, S., Antoine, M., Linkowski, P., Degaute, J. P., & van de Borne, P. (2001). Effects of aging and cardiac denervation on heart rate variability during sleep. *Circulation*, 103 (1), pp. 84-8.
- Critchley, H., Mathias, C., Josephs, O., O'Doherty, J., Zanini, S., Dewar, B., et al. (2003). Human cingulate cortex and autonomic control: Converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain*, 126 (1), pp. 2139-52.
- Dahl, R. (1996). The regulation of sleep and arousal: development and psychopathology. *Dev Psychopathol*, 8, pp. 3-27.
- Daniels, W., Fairbairn, L., van Tilburg, G., McEvoy, C., Zigmond, M., Russell, V., et al. (2009). Maternal separation alters nerve growth factor and corticosterone levels but not the DNA methylation status of the exon 1(7) glucocorticoid receptor promoter region. *Metab Brain Dis*, 24 (4), pp. 615-27.
- Dauvilliers, Y. (2003). The major physiological functions during sleep. Dans M. Billiard, *Sleep, Physiology, Investigations, and Medicine* (pp. 45-60). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Davis, M., Montgomery, I., & Wilson, G. (2002). Worry and heart rate variables: autonomic rigidity under challenge. *J Anx Disord*, 16 (6), pp. 639-59.

- Davis, M., Walker, D., & Lee, Y. (1997). Amygdala and bed nucleus of the stria terminalis: differential roles in fear and anxiety measured with the acoustic startle reflex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 352 (1362), pp. 1675-87.
- De Bellis, M., Casey, B., Dahl, R., Birmaher, B., Williamson, D., Thomas, K., et al. (2000). A pilot study of amygdala volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*, pp. 51-7.
- Dealberto, M. J. (1992). Les troubles du sommeil en psychiatrie : aspects épidémiologiques. *L'encéphale*, XVIII, pp. 331-40.
- Degaute, J., van de Borne, P., Linkowski, P., & Van Cauter, E. (1991). Quantitative analysis of the 24-hour blood pressure and heart rate patterns in young men. *Hypertension*, 18 (2), pp. 199-210.
- Dekker, J., Crow, R., Folsom, A., Hannan, P., Liao, D., Swenne, C., et al. (2000). Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis risk in communities. *Circulation*, 102 (11), pp. 1239-44.
- Diniz, D. J., Rosario-Campos, M. C., Shavitt, R. G., Curi, M., Hounie, A. G., Brotto, S. A., et al. (2004). Impact of age at onset and duration of illness on the expression of comorbidities in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 65, pp. 22-7.
- Dorland. (2003). *Dorland's Illustrated Medical Dictionary* (éd. 30). (A. D, Éd.) Saunders/Elsevier.
- Dumovic, P., Burrows, G. D., Chamberlain, K., Vohra, J., Fuller, J., & Sloman, J. G. (1980). Effect of therapeutic dosage of lithium on the heart. *Br J Clin Pharmacol*, 9 (6), pp. 599-604.
- Dunn, J. D., & Whitener, J. (1986). Plasma corticosterone responses to electrical stimulation of the amygdaloid complex: cytoarchitectural specificity. *Neuroendocrinology*, 42, pp. 211-7.
- Dworak, M., Schierl, T., Bruns, T., & Strüder, H. (2007). Impact of singular excessive computer game and television exposure on sleep patterns and memory performance of school-aged children. *Pediatrics*, 120 (5), pp. 978-85.

- Earnest, C. P., Jurca, R., Church, T. S., Chicharro, J. L., Hoyos, J., & Lucia, A. (2004). Relationship between physical exertion and heart rate variability characteristics in professional cyclists during the Tour of Spain. *Br J Sports Med*, *38*, pp. 568-75.
- Egger, H., & Angold, A. (2006). Common emotional and behavioral disorders in preschool children: presentation, nosology, and epidemiology. *J Child Psychol Psychiatry*, *47*, pp. 313-37.
- Eilsen, A. R., & Schaefer, C. E. (2005). *Separation Anxiety in Children and Adolescents: An Individualized Approach to Assessment and Treatment*. New York, NY: The Guilford Press.
- Elam, M., Torgny, H., Thoren, S., & Thoren, P. (1985). Differentiated cardiovascular afferent regulation of locus coeruleus neurons and sympathetic nerves. *Brain Research*, *358* (1-2), pp. 77-84.
- Eley, T. (2001). Contributions of behavioral genetics research: Quantifying genetic, shared environment and nonshared environmental influences. Dans M. Vasey, & M. Dadds, *The developmental Psychopathology of Anxiety* (pp. 45-59). New York: Oxford University Press.
- Emslie, G., & Judge, R. (2000). Tricyclic antidepressant and selective serotonin reuptake inhibitors: use during pregnancy, in children/adolescents and in elderly. *Acta Psychiatr Scand*, *101*, pp. 26-34.
- Engel, G. (1971). Sudden and rapid death during psychological stress. *Ann Intern Med*, *74* (1), pp. 771-82.
- Ennis, M., Aston - Jones, G., & Shiekhattar, R. (1992). Activation of locus coeruleus neurons by nucleus paragigantocellularis or noxious sensory stimulation is mediated by intracoerulear excitatory amino acid neurotransmission. *Brain Res*, *598* (1-2), pp. 185-95.
- Ernst, M., Pine, D., & Hardin, M. (2006). Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. *Psychol Med*, *36* (3), pp. 299-312.
- Essau, C. A. (2003). Comorbidity of anxiety disorders in adolescents. *Depress Anxiety*, *18* (1), pp. 1-6.

- Essau, C. A., Conradt, J., & Petermann, F. (2002). Course and outcome of anxiety disorders in adolescent. *J Anxiety Disord* , 16 (1), pp. 67-81.
- Etkin, A., Prater, K., Schatzberg, A., Menon, V., & Greicius, M. (2009). Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* , 66 (12), pp. 1361-72.
- Evans, J. M., Zeigler, M. G., Patwardhan, A. R., Ott, J. B., Kim, C. S., Leonelli, F. M., et al. (2001). Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. *J Appl Physiol* , 91 (6), pp. 2611-8.
- Ewing, D., Neilson, J., Shapiro, C., Stewart, J., & Reid, W. (1991). Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J* , 65 (5), pp. 239-44.
- Fang, S., Huang, C., Yang, T., & Tsai, P. (2008). Heart rate variability and daytime functioning in insomniacs and normal sleepers: preliminary results. *J Psychosom Res* , 65 (1), pp. 23-30.
- Fanselow, M., & Lester, L. (1988). *A functional behavioristic approach to aversively motivated behavior: predatory imminence as a determinant of the topography of defensive behavior*. Hillsdale, NJ: Evolution and Learning : Laurence Erlbaum Associates.
- Feige, B., Volderholzer, U., Riemann, D., Dittmann, R., Hohagen, F., & M, B. (2002). Fluoxetine and sleep EEG: effects of a single dose, subchronic treatment, and discontinuation in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* , 26 (2), pp. 246-58.
- Fendt, M., & Fanselow, M. (1999). The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neurosci Biobehav Rev* , 23 (5), pp. 743-60.
- Ferini - Strambi, L., Bellodi, L., Oldani, A., Bertella, S., Smirne, S., & Battaglia, M. (1996). Cardiac autonomic regulation during sleep in panic disorder. *Biol Psychiatry* , 40 (3), pp. 225-7.

- Ferrari, M., Busatto, G., McGuire, P., & Crippa, J. (2008). Structural magnetic resonance imaging in anxiety disorders: an update of research findings. *Rev Bras Psiquiatr*, *30* (3), pp. 251-64.
- Forbes, E., Bertocci, M., Gregory, A., Ryan, N., Axelson, D., Birmaher, B., et al. (2008). Objective sleep in pediatric anxiety disorders and major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *47* (2), pp. 148-55.
- Forbes, E., Williamson, D., Ryan, N., Birmaher, B., Axelson, D., Dahl, et al. (2006). Peri-sleep-onset cortisol levels in children and adolescents with affective disorders. *Biol Psychiatry*, *59* (1), pp. 24-30.
- Fredrickson, M., & Ohman, A. (1979). Cardiovascular and electrodermal responses conditioned to fear-relevant stimuli. *Psychophysiology*, *16*, pp. 1-7.
- Fredrickson, M., Hugdahl, K., & Ohman, A. (1976). Electrodermal conditioning to potentially phobic stimuli in male and female subjects. *Biological psychol*, *4*, pp. 305-14.
- Freeman, J. V., Dewey, F. E., Hadley, D. M., Myers, J., & Froelicher, V. F. (2006). Autonomic Nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis*, *48* (5), pp. 342-62.
- Freeman, R., & Komaroff, A. (1997). Does the chronic fatigue syndrome involve the autonomic nervous system? *Am J Med*, *102*, pp. 357-64.
- Friedman, B., & Thayer, J. (1998). Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. *J Psychosom Res*, *44* (1), pp. 133-51.
- Fuller, K., Waters, W., Binks, P., & Anderson, T. (1997). Generalized anxiety and sleep architecture: a polysomnographic investigation. *Sleep*, *20* (5), pp. 370-6.
- Gadoth, N., Kesler, A., Vainstein, G., Peled, R., & Lavie, P. (2001). Clinical and polysomnographic characteristics of 34 patients with Kleine-Levin syndrome. *J Sleep Res*, *10* (4), pp. 337-41.
- Galeev, A. R., Igisheva, L. N., & Kazin, E. M. (2002). Heart Rate Variability in healthy six- to sixteen year old children. *Human Physiology*, *8* (4), pp. 428-32.
- Garakani, A., Martinez, J., Aaronson, C., Voustianiouk, A., Kaufmann, H., & Gorman, J. (2009). Effect of medication and psychotherapy on heart rate variability in panic disorder. *Depress Anxiety*, *26* (3), pp. 251-8.

- Gencoz, F., Gencoz, T., & Joiner, T. E. (2000). Physiological hyperarousal as a specific correlate of symptoms of anxiety among young psychiatric inpatients. *Social Behavior and Personality: an international journal* , 28 (4), pp. 409-12.
- George, E., Bordner, K., Elwafi, H., & Simen, A. (2010). Maternal separation with early weaning: a novel mouse model of early life neglect. *BMC Neurosci* , 11, p. 123.
- Giannotti, F., & Cortesi, F. (2002). Sleep Patterns and Daytime Function in Adolescence: An Epidemiological Survey of an Italian High School Student Sample. Dans M. A. Carskadon, *Adolescent Sleep Patterns - Biological, Social, and Psychosocial Influences* (pp. 132-47). Cambridge University Press.
- Ginsberg, J., & Ayers, E. (2008). Discriminative delay pavlovian eyeblink conditioning in veterans with and without posttraumatic stress disorder. *J Anxiety Disord* , 22 (5), pp. 809-23.
- Glei, D., Goldman, N., Chuang, Y., & Weinstein, M. (2007). Do chronic stressors lead to physiological dysregulation ? Testing the theory of allostatic load. *Psychosom Med* , 69 (8), pp. 769-76.
- Goldman, S., Ancoli-Israel, S., Boudreau, R., Cauley, J., Hall, M., Stone, K., et al. (2008). Sleep problems and associated daytime fatigue in community-dwelling older individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* , 63 (10), pp. 1069-75.
- Goldsmith, H., & Gottesman, I. (1981). Origins of variation in behavioral style: A longitudinal study of temperament in young twins. *Child Development* , 52 (1), pp. 91-103.
- Goossens, L., Schruers, K., Peeters, R., Griez, E., & Sunaert, S. (2007b). Visual presentation of phobic stimuli: amygdala activation via extrageniculostriate pathway? *Psychiatry Res* , 115 (2), pp. 113-20.
- Gorman, J. M., Kent, J. M., Sullivan, G. M., & Coplan, J. D. (2000). Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, Revised. *Am J Psychiatry* , 157 (4), pp. 493-505.
- Gorman, J., Liebowitz, M., Fryer, A., & Stein, J. (1989). A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry* , 146 (2), pp. 148-61.

- Gray, J., & McNaughton, N. (2000). *The neuropsychology of anxiety. An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system.* (éd. 2e). Oxford: Oxford University Press.
- Graystonea, H. J., Garnera, M. J., & Baldwin, D. S. (2009). Social anxiety symptoms across diagnoses among outpatients attending a tertiary care mood and anxiety disorders service. *Journal of Affective Disorders* , 114 (1-3), pp. 305-9.
- Greaves-Lord, K., Ferdinand, R., Soundeijker, F., Dietrich, A., Oldehinkel, A., Rosmalen, J., et al. (2007). Testing the tripartite model in young adolescents: is hyperarousal specific for anxiety and not depression? *J Anxiety Disord* , 102 (1-3), pp. 55-63.
- Gregory, A., Caspi, A., Eley, T., Moffitt, T., O'Connor, T., & Poulton, R. (2005). Prospective longitudinal associations between persistent sleep problems in childhood and anxiety and depression disorders in adulthood. *J Abnorm Child Psychol* , 33 (2), pp. 157-63.
- Grillon, C. (2002). Startle reactivity and anxiety disorders: Aversive conditioning, Context and Neurobiology. *Biol Psychiatry* , 52 (10), pp. 958-75.
- Grodd, W., Schneider, F., Klose, K., & Nagele, T. (1995). Functional magnetic resonance tomography of psychological functions exemplified by experimentally induced emotions. *Radiologe* , 35 (4), pp. 283-9.
- Grossman, P., Wilhelm, F., Kawachi, I., & Sparrow, D. (2001). Gender differences in psychophysiological responses to speech stress among older social phobics: congruence and incongruence between self-evaluative and cardiovascular reactions. *som Med* , 63 (5), pp. 765-77.
- Guyer, A. E., Lau, J. Y., McClure-Tone, E. B., Parrish, J., Shiffrin, N. D., Reynolds, R. C., et al. (2008). Amygdala and Ventrolateral Prefrontal Cortex Function During Anticipated Peer Evaluation in Pediatric Social Anxiety. *Arch Gen Psychiatry* , 65 (11), pp. 1303-12.
- Halbower, A., & Marcus, C. (2003). Sleep disorders in children. *Curr Opin Pulm Med* , 9, pp. 471-6.

- Hall, M., Vasko, R., Buysse, D., Ombao, H., Chen, Q., Cashmere, J. D., et al. (2004). Acute stress affects heart rate variability during sleep. *Psychosom Med*, 66 (1), pp. 56-62.
- Hayward, C., Killen, J., Kraemer, H., & Taylor, C. (1998). Linking self reported childhood behavioral inhibition to adolescent social phobia. *J AM Acad Child Adoles Psychiatry*, 37, pp. 1308-16.
- Hazlett, R. L., McLeod, D. R., & Hoehn-Saric, R. (1994). Muscle tension in generalized anxiety disorder : elevated muscle tonus or agitated movement. *Psychophysiology*, 31 (12), pp. 189-95.
- Heim, C., Ehler, U., & Hellhammer, D. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 25, pp. 1-35.
- Hettema, J. M., van den Oord, E. J., Neale, M. C., Kendler, K. S., & Chen, X. (2008). Association Study Between the Serotonin 1A Receptor (HTR1A) Gene and Neuroticism, Major Depression, and Anxiety Disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B (5), pp. 661-8.
- Hettema, J., Neale, M., & Kendler, K. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 158 (10), pp. 1568-78.
- Hickie, I., Davenport, T., Wakefield, D., Vollmer-Conna, U., Cameron, B., Vernon, S., et al. (2006). Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*, 333 (7568), p. 575.
- Higuchi, S., Motohashi, Y., Liu, Y., & Maeda, A. (2005). Effects of playing a computer game using a bright display on presleep physiological variables, sleep latency, slow wave sleep and REM sleep. *J Sleep Res*, 14 (3), pp. 267-73.
- Hildreth, C., Padley, J., Pilowsky, P., & Goodchild, A. (2008). Impaired serotonergic regulation of heart rate may underlie reduced baroreflex sensitivity in an animal model of depression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 294 (1), pp. H474-80.
- Hitchcock, C., Chavira, D., & Stein, M. (2009). Recent findings in social phobia among children and adolescents. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 46 (1), pp. 34-44.

- Hoehn-Saric, R., & McLeod, D. (2000). Anxiety and arousal: physiological changes and their perception. *J Affect Disord* , 61 (3), pp. 217-24.
- Hoehn-Saric, R., McLeod, D. R., & Zimmerli, W. D. (1989). Somatic manifestations in women with generalized anxiety disorder, Psychophysiological responses to psychological stress. *Arch Gen Psychiatry* (46), pp. 1113-9.
- Hofmann, S., Schulz, S., Heering, S., Muench, F., & Bufka, L. (2010). Psychophysiological correlates of generalized anxiety disorder with or without comorbid depression. *Int J Psychophysiol* , 78 (1), pp. 35-41.
- Hoque, R., & Chesson, A. J. (2010). Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med* , 6 (1), pp. 79-83.
- Horne, J., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythm. *Int J Chronobiol* , 4 (2), pp. 97-110.
- Hu, K., Ivanov, P. C., Hilton, M. F., Chen, Z., Ayers, R. T., Stanley, H. E., et al. (2004). Endogenous circadian rhythm in an index of cardiac vulnerability independent of changes in behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* , 101 (52), pp. 18223-7.
- Huikuri, H. V., Niemela, M., Ojala, S., Rantala, A., Ikaheimo, M., & Airaksinen, K. (1994). Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. *Circulation* , 90 (1), pp. 121-6.
- Huppert, J. D., Schultz, L. T., Foa, E. B., Barlow, D. H., Davidson, J. R., Gorman, J. M., et al. (2004). Differential response to placebo among patients with social phobia, panic disorder, and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. *Am J Psychiatry* , 161, pp. 1485-7.
- Hurum, H., Sulheim, D., Thaulow, E., & Wyller, V. (2010). Elevated nocturnal blood pressure and heart rate in adolescent chronic fatigue syndrome. *Acta Paediatr* , p. Epub ahead of print.

- Iverson, L. G., Stampfer, H. G., & Geatz, M. (2002). Reliability of circadian heart pattern analysis in psychiatry. *Psychiatry Q* , 73 (3), pp. 195-203.
- Jacques, H., & Mash, E. (2004). A test of the tripartite model of anxiety and depression in elementary and high school boys and girls. *J Abnorm Child Psychol* , 32 (1), pp. 13-25.
- Jones, B., Harper, S., & Halaris, A. (1977). Effects of locus coeruleus lesions upon cerebral monoamine content, sleep-wakefulness states and the response to amphetamine in the cat. *Brain Res* , 124 (3), pp. 473-96.
- Jouven, X., Empana, J., Schwartz, P., Desnos, M., Courbon, D., & Ducimetière, P. (2005). Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* , 352 (19), pp. 1951-8.
- Kajimura, N., Kato, M., Sekimoto, M., Watanabe, T., Takahashi, K., Okuma, T., et al. (1998). A polysomnographic study of sleep patterns in normal humans with low- or high-anxiety personality traits. *Psychiatry Clin Neurosci* , 52 (3), pp. 317-20.
- Kamal, A.-A. M., Dammak, M., Caillard, J.-F., Couzinet, M., Paris, C., & Ragazzini, I. (1991). Relative cardiac cost and physical, mental and psychological work load among a group of post-operative care personnel. *Int Arch Occup Environ Health* , 63 (5), pp. 353-8.
- Kang, E., Lee, I., Park, J., Kim, K., & Yu, B. (2010). Platelet serotonin transporter function and heart rate variability in patients with panic disorder. *Korean Med Sci* , 25 (4), pp. 613-8.
- Kent, J., & Rauch, S. (2004). Neurocircuitry on anxiety disorders. *Focus* , 2, pp. 402-9.
- Ker, S., & Anderson, I. (2006). Service innovations: developing a specialised (tertiary) service for the treatment of affective disorders. *The Psychiatrist* , 30, pp. 103-5.
- Kessler, R., Andrade, L., Bijl, R., Offord, D., Demler, O., & DJ, S. (2002). The effects of co-morbidity on the onset and persistence of generalized anxiety disorder in the ICPE surveys. *Psychol Med* , 32 (7), pp. 1213-25.

- Kessler, R., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K., & Walters, E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62 (6), pp. 593-602.
- Kikuya, M., Hozawa, A., Ohokubo, T., Tsuji, I., Michimata, M., Matsubara, M., et al. (2000). Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension*, 36 (5), pp. 901-6.
- Kostis, J. B., Moreyra, A. E., Amendo, M. T., Di Pietro, J., Cosgrove, N., & Kuo, P. T. (1982). The effect of age on heart rate in subjects free of heart disease. *Circulation*, 65 (1), pp. 141-5.
- Krain, A., Gotimer, K., Hefton, S., Ernst, M., Castellanos, F., Pine, D., et al. (2008). A functional magnetic resonance imaging investigation of uncertainty in adolescents with anxiety disorders. *Biol Psychiatry*, 63 (6), pp. 563-8.
- Krantz, D., Kop, W., Santiago, H., & Gottdiener, J. (1991). Mental stress as a trigger of myocardial ischemia and infarction. *Cardiol Clin*, 14 (1), pp. 271-87.
- Krieger, J. (1986). Les syndromes d'apnées du sommeil chez l'adulte. *Bull Eur Physiopathol Respir*, 22, pp. 147-89.
- Kroenke, K., Spitzer, R., Williams, J., Monahan, P., & Löwe, B. (2007). Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med*, 146 (5), pp. 317-25.
- Kuniecki, M., Urbanik, A., Sobiecka, B., Kozub, J., & Binder, M. (2003). Central control of heart rate changes during visual affective processing as revealed by fMRI. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 63 (1), pp. 39-48.
- Kuo, T. B., Lin, T., Yang, C. H., Li, C.-L., Chen, C.-F., & Chou, P. (1999). Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol*, 277 (6 Pt 2), pp. H2233-9.
- Laberge, L., Carrier, J., Lespérance, P., Lambert, C., Vitaro, F., Tremblay, R., et al. (2000). Sleep and Circadian Phase Characteristics of Adolescent and Young adult males in a Neuralistic Summertime Condition. *Chronobiol Int*, 17 (4), pp. 489-501.

- Laurent, J., & Ettelson, R. (2001). An examination of the tripartite model of anxiety and depression and its application to youth. *Clin Child Fam Psychol Rev*, 4 (3), pp. 209-30.
- Lavicky, J., & Dunn, A. (1993). Corticotropin-releasing factor stimulates catecholamine release in hypothalamus and prefrontal cortex in freely moving rats as assessed by microdialysis. *J Neurochem*, 60, pp. 602-12.
- Lavigne, G. (2006). *Ask the Expert. Pain and Sleep*. Retrieved 2010, from [www.sleepfoundation.org/hottopics/index.php?secid=14&id=127](http://www.sleepfoundation.org/hottopics/index.php?secid=14&id=127).
- Ledoux, J. (1998). The emotional brain. Dans J. Jenkins, K. Oatley, & N. L. Stein, *Human emotions: a reader* (p. 399). London: Blackwell Publisher Inc.
- Lee, J. H., & Dunner, D. L. (2008). The effect of anxiety disorder comorbidity on treatment resistant bipolar disorders. *Depress Anxiety*, 25 (2), pp. 91-7.
- Lemoine, P. (1995). Sleep, respiration and benzodiazepines: effects of benzodiazepines on nocturnal respiration. *J Psychiatry Neurosci*, 20 (3), pp. 178-84.
- Lewinsohn, P., Holm-Denoma, J., Small, J., Seeley, J., & Joiner, T. J. (2008). Separation anxiety disorder in childhood as a risk factor for future mental illness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47 (5), pp. 548-55.
- Lewis, D., Foote, S., & Cha, C. (1989). Corticotropin-releasing factor immunoreactivity in monkey neocortex: an immunohistochemical analysis. *J Comp Neurol*, 290, pp. 599-613.
- Liber, J., van Widenfelt, B., van der Leeden, A., Goedhart, A., Utens, E., Treffers, et al. (2010). The relation of severity and comorbidity to treatment outcome with Cognitive Behavioral Therapy for childhood anxiety disorders. *J Abnorm Child Psychol*, 38 (5), pp. 683-94.
- Licht, C., de Geus, E., van Dyck, R., & Penninx, B. (2009). Association between anxiety disorders and heart rate variability in The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychosom Med*, 71 (5), pp. 508-18.
- Lorberbaum, J., Kose, S., Johnson, M., Arana, G., Sullivan, L., Hamner, M., et al. (2004). Neural correlates of speech anticipatory anxiety in generalized social phobia. *Neuroreport*, 15 (18), pp. 2701-5.

- Lundberg, U., Granqvist, M., Hansson, T., Magnusson, M., & Wallin, L. (1989). Psychological and physiological stress responses during repetitive work at an assembly line. *Work & Stress*, 3 (2), pp. 143-53.
- Martens, E., de Jonge, P., Na, B., Cohen, B., Lett, H., & Whooley, M. (2010). Scared to death? Generalized anxiety disorder and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: The Heart and Soul Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Jul;67(7):750-8. , 67 (7), pp. 750-8.
- Martinez, J., Garakani, A., Kaufmann, H., Aaronson, C., & Gorman, J. (2010). Heart rate and blood pressure changes during autonomic nervous system challenge in panic disorder patients. *Psychosom Med*, 72 (5), pp. 442-9.
- Masi, G., Mucci, M., Favilla, L., Romano, R., & Poli, P. (1999). Symptomatology and comorbidity of generalized anxiety disorder in children and adolescents. *Compr Psychiatry*, 40 (3), pp. 210-5.
- Massane, J., Mercader, J., Gomez, B., Toberia, A., & Salamero, M. (2003). Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 19 (1), pp. 80-90.
- Massin, M. M., Maeyns, K., Withofs, N., Ravet, F., Gérard, P., & Healy, M. J. (2000). Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. *Arch Dis Child*, 83 (2), pp. 179-82.
- Matthews, S., Paulus, M., Simmons, A., Nelesen, R., & Dimsdale, J. (2004). Functional subdivisions within anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function. *Neuroimage*, 22 (1), pp. 1151-6.
- McCarthy, M., & Ringwood, J. (2006). Sampling period determination for heart rate logging under an exercise regimen. *J Sports Sci*, 24 (10), pp. 1115-25.
- McCraty, R., Atkinson, M., Tomasino, D., & Stuppy, W. P. (2001). Analysis of twenty-four hour heart rate variability in patients with panic disorder. *Biol Psychol*, 56 (2), pp. 131-50.
- McTeague, L., Lang, P., Laplante, M., Cuthbert, B., Strauss, C., & Bradley, M. (2009). Fearful imagery in social phobia: generalization, comorbidity, and physiological reactivity. *Biol Psychiatry*, 65 (5), pp. 374-82.

- Merikangas, K. R., Nakamura, E. F., & Kessler, R. C. (2009). Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci*, *11* (1), pp. 7-20.
- Miller, V., & Graham, P. (2007). The Thermal Work Limit Is a Simple Reliable Heat Index for the Protection of Workers in Thermally Stressful Environments. *Ann Occup Hyg*, *51* (6), pp. 553-61.
- Millon, T., Blaney, P., & Davis, R. (1999). *Oxford Textbook of Psychopathology*. New York: Oxford University Press.
- Mindell, J. A., Moline, M. L., Zendell, S., Brown, L., & Fry, J. (1994). Pediatricians and sleep disorders: training and practice. *Pediatrics*, *94* (2), pp. 194-200.
- Mineka, S., & Zinbarg, R. (1996). Conditioning and ethological model of anxiety disorders: Stress in dynamic context anxiety models. Dans D. Hope, *Perspective on Anxiety, Panic, & Fear* (pp. 135-210). Lincoln and London: University of Nebraska Press.
- Mitchell, J., & Macenzie, T. (1982). Cardiac effects of lithium therapy in man: a review. *J Clin Psychiatry*, *43* (2), pp. 47-51.
- Miu, A., Heilman, R., & Miclea, M. (2009). Reduced heart rate variability and vagal tone in anxiety: trait versus state, and the effects of autogenic training. *Auton Neurosci*, *145* (1-2), pp. 99-103.
- Mølgaard, H., Sørensen, K., & Bjerregaard, P. (1991). Attenuated 24-h heart rate variability in apparently healthy subjects, subsequently suffering sudden cardiac death. *Clin Auton Res*, *1* (3), pp. 233-7.
- Monk, C., Telzer, E., Mogg, K., Bradley, B., Mai, X., Louro, H., et al. (2008). Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *65* (5), pp. 568-76.
- Monti, A., Medigue, C., Nedelcoux, H., & Escourrou, P. (2002). Autonomic control of the cardiovascular system during sleep in normal subjects. *Eur J Appl Physiol*, *87*, pp. 174-81.
- Montplaisir, J., Nicolas, A., Godbout, R., & Walters, A. (2000). Restless legs syndrome and periodic limb movement during sleep. Dans M. Kryger, T. Roth,

- & W. Dement, *Principles and Practice of Sleep Medicine, 3rd ed* (pp. 742-52). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Mosing, M. G., Medland, S., Statham, D., Nelson, E., Heath, A., Martin, N., et al. (2009). Genetic and environmental influences on the comorbidity between depression, panic disorder, agoraphobia and social phobia: A twin study. *Depress Anxiety*, *26* (11), pp. 1004-11.
- Mujica-Parodi, L., Korgaonkar, M., Ravindranath, B., Greenberg, T., Tomasi, D., Wagshul, M., et al. (2009). Limbic dysregulation is associated with lowered heart rate variability and increased trait anxiety in healthy adults. *Hum Brain Mapp*, *30* (1), pp. 47-58.
- Nakagawa, M., Iwao, T., Ishida, S., Yonemochi, H., Fujino, T., Saikawa, T., et al. (1998). Circadian rhythm of the signal averaged electrocardiogram and its relation to heart rate variability in healthy subjects. *Heart*, *79* (5), pp. 493-6.
- Narrow, W., Rae, D., Robins, L., & Regier, D. (2002). Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates. *Arch Gen Psychiatry*, *59* (2), pp. 115-23.
- Nelesen, R., Dar, Y., Thomas, K., & Dimsdale, J. (2008). The relationship between fatigue and cardiac functioning. *Arch Intern Med*, *168* (9), pp. 943-9.
- Newman, M. G., & Borkovec, T. D. (1995). Cognitive-behavioral treatment of generalized anxiety disorder. *The Clinical Psychologist*, *48* (4), pp. 5-7.
- Nisenson, L., Pepper, C., Schwenk, T., & Coyne, J. (2005). The nature and prevalence of anxiety disorders in primary care. *Gen Hosp Psychiatry*, *20* (1), pp. 21-8.
- Nofzinger, E., Buysse, D., Germain, A., Price, J., Miewald, J., & Kupfer, D. (2004). Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry*, *161*, pp. 2126-9.
- Nutt, D. (2005). Overview of diagnosis and drug treatments of anxiety disorders. *CNS Spectr*, *10* (1), pp. 49-56.
- Oosterbaan, D. B., van Balkom, A. J., Spinhoven, P., & van Dyck, R. (2001). The placebo response in social phobia. *J Psychopharmacol* *15: 199-203*, *15* (1), pp. 199-203.

- Orr, S. P., & Roth, W. T. (2000). Psychophysiological assessment : clinical applications for PTSD. *J Affect Disord* , 61 (3), pp. 225-40.
- Otto, M., Pollack, M., Maki, K., Gould, R., Worthington, J. 3., Smoller, J., et al. (2001). Childhood history of anxiety disorders among adults with social phobia: rates, correlates, and comparisons with patients with panic disorder. *Depress Anxiety* , 14 (4), pp. 209-13.
- Pacher, P., & Kecskemeti, V. (2004). Cardiovascular Side Effects of New Antidepressants and Antipsychotics: New Drugs, old Concerns? *Curr Pharm Des* , 10 (20), pp. 2463-75.
- Papadimitriou, G., & Linkowski, P. (2005). Sleep disturbance in anxiety disorders. *Int Rev Psychiatry* , 17 (4), pp. 229-36.
- Parish, J. M., & Shepard, J. J. (1990). Cardiovascular effects of sleep disorders. *Chest* , 97 (5), pp. 1220-6.
- Pia Villa, M., Calcagnini, G., Pagini, J., Paggi, B., Massa, F., & Ronchetti, R. (2000). Effects of sleep stage and age on short term heart rate variability during sleep in healthy infants and children. *Chest* , 117, pp. 460-6.
- Pine, D. S., Ernst, M., & Leibenluft, E. (2010). Imaging-Genetics applications in child psychiatry. *Child Adolesc Psychiatry* , 49 (8), pp. 772-82.
- Porges, S. (2007). The polyvagal perspective. *Biol Psychol* , 74 (2), pp. 116-43.
- Porges, S. W. (1995). Cardiac vagal tone: A physiologic index of stress. *Neurosci Biobehav Rev* , 19 (2), pp. 225-33.
- Porges, S. W. (1992). Vagal tone: a physiologic marker of stress vulnerability. *Pediatrics* , 3 (2), pp. 498-504.
- Pribram, K. H., & McGuinness, D. (1975). Arousal, activation, and the effort in the control of attention. *Psy Rev* , 82 (1), pp. 116-49.
- Price, J., & Amaral, D. (1982). An autoradiographic study of the projections of the central nucleus of the monkey amygdala. *J Neurosci* , 1, pp. 1242-59.
- Price, J., Waller, P., Wood, S., & MacKay, A. (1996). A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitor including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol* , 42, pp. 757-63.

- Price, M., & Lucki, I. (2001). Regulation of serotonin release in the lateral septum and striatum by corticotropin-releasing factor. *J Neurosci*, *21*, pp. 2833-41.
- Purper-Ouakil, D., & Franc, N. (2010). Separation anxiety in children. *Rev Prat*, *60* (6), pp. 783-7.
- Quermonne, M. A., Nammathao, B., Louchahi-Raoul, J., & Marcy, R. (1993). Skin conductance reaction (SCR)-habituation test, an elementary model of anxiety as a tool to assess anxiogenic activities of some drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *17* (2), pp. 311-8.
- Rabbia, F., Grosso, T., Cat Genova, G., Conterno, A., De Vito, B., Mulatero, P., et al. (2002). Assessing resting heart rate in adolescents: determinants and correlates. *J Hum Hypertens*, *16* (5), pp. 327-32.
- Raison, C., Lin, J., & Reeves, W. (2009). Association of peripheral inflammatory markers with chronic fatigue in a population-based sample. *Brain Behav Immun*, *23*, pp. 327-37.
- Rapee, R. M. (2000). Group treatment of children with anxiety disorders: outcome and predictors of treatment response. *Australian J Psy*, *52*, pp. 125-9.
- Rapee, R., & Heimberg, R. (1997). A cognitive-behavioral model of anxiety in social phobia. *Behav Res Ther*, *35* (8), pp. 741-56.
- Rapoport, J., Elkins, R., Langer, D., Sceery, W., Buchsbaum, M., Gillin, J., et al. (1981). Childhood obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, *138* (12), pp. 1545-54.
- Rapoport, M. D., & Moffitt, C. (2002). Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate: A review of height/weight, cardiovascular, and somatic complaint side effects. *Clin Psychol Rev*, *22* (8), pp. 1107-31.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects*. US Government Printing Office.
- Reed, K., Warburton, D., Whitney, C., & McKay, H. (2006). Differences in heart rate variability between Asian and Caucasian children living in the same Canadian community. *Appl Physiol Nutr Metab*, *31* (3), pp. 277-82.

- Reynolds, C. R., & Richmond, B. O. (1978). What we think and feel : a revised measure of children's manifest anxiety. *J Abnormal Child Psychol* , 6, pp. 271-80.
- Richardson, G. S., & Tate, B. A. (2002). Endocrine changes associated with puberty and adolescence. Dans M. A. Carskadon, & M. A. Carskadon (Éd.), *Adolescent Sleep Patterns : Biological, Social, and Psychological Influences* (pp. 27-39). Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press.
- Roberts, R. E., Roberts, R. C., & Chan, W. (2008). Persistence and change in symptoms of insomnia among adolescents. *Sleep* , 31 (2), pp. 177-84.
- Robinson, D., Walsleben, J., Pollack, S., & Lerner, G. (1998). Nocturnal polysomnography in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* , 80 (3), pp. 257-63.
- Rocca, P., Fonzo, V., Scotta, M., Zanalda, E., & Ravizza, L. (1997). Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* , 95 (5), pp. 444-50.
- Rosen, J., & Schulkin, J. (1998). From normal fear to pathologic anxiety. *Psychol Rev* , 105 (2), pp. 325-50.
- Roth, W., Doberenz, S., Dietel, A., Conrad, A., Mueller, A., Wollburg, E., et al. (2008). Sympathetic activation in broadly defined generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res* , 42 (3), pp. 205-12.
- Rubin, K. H., & Asendorpf, J. B. (1993). Social withdrawal, inhibition, and shyness in childhood: Conceptual and definitional issues. Dans K. H. Rubin, & J. B. Asendorpf, *Social withdrawal, inhibition, and shyness in childhood* (pp. 3-17). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Rubin, K. H., & Mills, R. S. (1988). The many faces of social isolation in childhood. *J Consult Clin Psycho* , 56 (6), pp. 916-24.
- Saletu, B., Anderer, P., Brandstätter, N., Frey, R., Grünberger, J., Klösch, G., et al. (1994). Insomnia in Generalized anxiety disorder: polysomnographic, psychometric and clinical investigations before, during and after Therapy with a long-versus Short-half-life Benzodiazepine. *Neuropsychobiology* , 29 (2), pp. 69-90.

- Sandercock, G., & Brodie, D. (2006). The role of heart rate variability in prognosis for different modes of death in chronic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*, *29* (8), pp. 892-904.
- Schaefer, A., Braver, T. S., Reynolds, J. R., Burgess, G. C., Yarkoni, T., & Gray, J. R. (2006). Individual differences in amygdala activity predict response speed during working memory. *J Neurosci*, *26* (40), pp. 10120-8.
- Schmid, D., Wichniak, A., Uhr, M., Ising, M., Brunner, H., Held, K., et al. (2006). Changes of sleep architecture, spectral composition of sleep EEG, the nocturnal secretion of cortisol, ACTH, GH, prolactin, melatonin, ghrelin, and leptin, and the DEX-CRH test in depressed patients during treatment with mirtazapine. *Neuropsychopharmacology*, *31* (4), pp. 832-44.
- Selye, H. (1946). The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *Allergy*, *17* (6), p. 231;289;358.
- Selye, H. (1976). *The stress of life* (éd. Rev.). New York: McGraw-Hill.
- Sforza, E., Pichot, V., Cervena, K., Barthélémy, J. C., & Roche, F. (2007). Cardiac variability and heart-rate increment as a marker of sleep fragmentation in patients with a sleep disorder: a preliminary study. *Sleep*, *30* (1), pp. 43-51.
- Shaffer, D., Fisher, P., Dulcan, M. K., Davies, M., Piacentini, J., Shwab-Stone, M. E., et al. (1996). The NIMH diagnostic interview schedule for Children version 2.3 : Description, acceptability, prevalence rates, and performance in the MECA Study. Methods for the epidemiology of Child and Adolescent Mental Disorders Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *35*, pp. 865-77.
- Shinba, T., Kariya, N., Matsui, Y., Ozawa, N., Matsuda, Y., & Yamamoto, K. (2008). Decrease in heart rate variability response to task is related to anxiety and depressiveness in normal subjects. *Psychiatry Clin Neurosci*, *62* (5), pp. 603-9.
- Silove, D., Marnane, C., Wagner, R., Manicavasgar, V., & Rees, S. (2010). The prevalence and correlates of adult separation anxiety disorder in an anxiety clinic. *BMC Psychiatry*, *10* (21), p. 21.
- Silverman, M., Heim, C., Nater, U., Marques, A., & Sternberg, E. (2010). Neuroendocrine and immune contributors to fatigue. *PM R*, *2* (5), pp. 338-46.

- Skinner, J. E. (1985a). Psychological stress and sudden cardiac death: brain mechanisms. Dans R. E. Beamish, P. K. Singal, & N. S. Dhalla, *Stress and Heart Disease* (pp. 44-59). Boston: Martinus Nijhoff Publishing.
- Sloan, E. P., Maunder, R. G., Hunter, J. J., & Moldofsky, H. (2007). Insecure attachment is associated with the alpha-EEG anomaly during sleep. *Biopsychosocial Med* (1), p. 20.
- Sloan, E., Natarajan, M., Baker, B., Dorian, P., Mironov, D., Barr, A., et al. (1999). Nocturnal and daytime panic attacks--comparison of sleep architecture, heart rate variability, and response to sodium lactate challenge. *Biol Psychiatry* , 45 (10), pp. 1313-20.
- Sobanski, E., Achredl, M., Kettler, N., & Alm, B. (2008). Sleep in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) before and during treatment with methylphenidate: a controlled polysomnographic study. *Sleep* , 31 (3), pp. 375-81.
- Spence, A. P., & Mason, E. B. (1983). *Anatomie et physiologie : une approche intégrée* (éd. 2). Édition du renouveau pédagogique inc.
- Spicuzza, L., Bernardi, L., Calciati, A., & Di Maria, G. U. (2003). Autonomic modulation of heart rate during obstructive versus central apneas in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* , 167 (6), pp. 902-10.
- Spielberger, C. D., Edwards, C. D., Lushene, R. E., Montuori, J., & Platzek, D. (1973). *Stait-Trait Anxiety Inventory for Children: Preliminary manual*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Spinelli, S., Schwandt, M., Lindell, S., Newman, T., Heilig, M., Suomi, S., et al. (2007). Association between the recombinant human serotonin transporter linked promoter region polymorphism and behavior in rhesus macaques during a separation paradigm. *Dev Psychopathol* , 19 (4), pp. 977-87.
- Stahl, M., Lindquist, M., Pettersson, M., Edwards, I., Sanderson, J., Taylor, N., et al. (1997). Withdrawal reactions with selective serotonin re-uptake inhibitors as reported to the WHO system. *Eur J Clin Pharmacol* , 53 (3-4), pp. 163-9.

- Stampfer, H. G. (1998). The relationship between psychiatric illness and the circadian pattern of heart rate. *Aust N Z J Psychiatry* , 32 (2), pp. 187-98.
- Stein, M., Enns, M., & Kryger, M. (1993). Sleep in nondepressed patients with panic disorder: II. Polysomnographic assessment of sleep architecture and sleep continuity. *J Affect Disors* , 28 (1), pp. 1-6.
- Storch, E. A., Murphy, T. K., Lack, C. W., Geffken, G. R., Jacob, M. L., & Goodman, W. K. (2008). Sleep-related problems in pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord* , 22 (5), pp. 877-85.
- Straube, T., Mentzel, H., & Miltner, W. (2007). Waiting for spiders : brain activation during anticipatory anxiety is spider phobics. *Neuroimage* , 37 (4), pp. 1427-36.
- Taira, C. (1996). Anticholinergic action of clonidine on cardiovascular effects of the central cholinergic stimulation. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* , 46 (2), pp. 119-26.
- Takeuchi, Y., McLean, J., & Hopkins, D. (1982). Reciprocal connections between the amygdala and parabrachial nuclei: ultrastructural demonstration by degeneration and axonal transport of horseradish peroxidase in the cat. *Brain Res* , 239 (1), pp. 583-8.
- Task Force of the European Society of Cardiology, and The North American Society and Electrophysiology. (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 93, pp. 1043-65.
- ter Wolbeek, M., van Doornen, L., Kavelaars, A., & Heijnen, C. (2008). Predictors of persistent and new-onset fatigue in adolescent girls. *Pediatrics* , 121 (3), pp. e449-57.
- Thase, M., & Howland, R. (1995). Biological processes in depression : an updated review and integration. Dans E. Beckman, & W. Leber, *Handbook of Depression* (pp. 213-73). New York: Guilford.
- Thayer, J. F. (2006). On the importance of inhibition: central and peripheral manifestations of non linear inhibitory process in neural systems. Dose-Response. *Dose Response* , 4, pp. 2-21.

- Thayer, J. F., Freidman, B. H., & Borkovec, T. D. (1996). Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatry*, *39*, pp. 255-66.
- Thomas, K. M., Drevets, W. C., Dahl, R. E., Ryan, N. D., Birmaher, B., Eccard, C. H., et al. (2001). Amygdala response to fearful faces in anxious and depressed children. *Arch Gen Psychiatry*, *58*, pp. 1057-63.
- Toscani, L., Gangemi, P., Parigi, A., Silipo, R., Raghianti, P., Sirabella, E., et al. (1996). Human heart rate variability and sleep stages. *Ital J Neurol Sci*, *17* (6), pp. 437-9.
- Trinder, J., Kleiman, J., Carrington, M., Smith, S., Breen, S., Tan, N., et al. (2001). Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. *J Sleep Res*, *10* (4), pp. 253-64.
- Tsai, S., Labyak, S., Richardson, L., Lentz, M., Brandt, P., Ward, T., et al. (2008). Actigraphic sleep and daytime naps in adolescent girls with chronic musculoskeletal pain. *J Pediatr Psychol*, *33* (3), pp. 307-11.
- Tükel, R., Meteris, H., Koyuncu, A., Tecer, A., & Yazici, O. (2006). The clinical impact of mood disorder comorbidity on obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *526*, pp. 240-5.
- Turgeon, L., & Chartrand, E. (2003a). Psychometric properties of the French Canadian Version of the State-Trait-Anxiety Inventory for Children. *Educational Psychol Measure*, *63* (1), pp. 174-85.
- Turgeon, L., & Chartrand, E. (2003b). Reliability and validity of the Revised Children's Manifest Anxiety Scale in a French-Canadian sample. *Psychol Assessment*, *15* (3), pp. 378-83.
- U.S. Department of Health and Human Services. (1999). *Mental Health: A Report of the Surgeon General*. Rockville, MD.
- Uchida, R., Del-Ben, C., Busatto, G., Duran, F., Guimarães, F., Crippa, J., et al. (2008). Regional gray matter abnormalities in panic disorder: A voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res*, *163* (1), pp. 21-9.

- Uchida, R., Del-Ben, C., Santos, A., Araujo, D., Crippa, J., Guimaraes, F., et al. (2003). Decreased left temporal lobe volume of panic patients measured by magnetic resonance imaging. *Braz J Med Biol Res*, 36 (7), pp. 925-9.
- uniecki, M., Urbanik, A., Sobjecka, B., Kozub, J., & Binder, M. (2003). Central control of heart rate changes during visual affective processing as revealed by fMRI. *Acta Neurobiol Exp*, 63 (1), pp. 39-48.
- Valentino, R., & Commons, K. (2005). Peptides that fine-tune the serotonin system. *Neuropeptides*, 39, pp. 1-8.
- Valla, J. P., Breton, J. J., Bergeron, L., Gaudet, N., Berthiaume, C., & Saint-Georges, M. (1994). *Enquête québécoise sur la santé mentale des patients de 6 à 14 ans 1992. Rapport synthèse. Hôpital Rivière-des-Prairies et Santé Québec*. le ministère de la Santé et des services sociaux, gouvernement du Québec.
- van den Berg, J., Neely, G., Wiklund, U., & Landström, U. (2005). Heart rate variability during sedentary work and sleep in normal and sleep-deprived states. *Clin Physiol Funct Imaging*, 25 (1), pp. 51-7.
- van der Wee, N., van Veen, J., Stevens, H., van Vliet, I., van Rijk, P., & Westenberg, H. (2008). Increased serotonin and dopamine transporter binding in psychotropic medication-naïve patients with generalized social anxiety disorder shown by 123I-beta-(4-iodophenyl)-tropane SPECT. *J Nucl Med*, 49 (5), pp. 757-63.
- Varkevisser, M., Van Dongen, H., & Kerkhof, G. (2005). Physiologic indexes in chronic insomnia during a constant routine : evidence for general hyperarousal ? *Sleep*, 28 (12), pp. 1588-96.
- Vasey, M., & Dadds, M. (2001). Information-processing factors in childhood anxiety: a review and developmental perspective. Dans M. Vasey, & M. Dadds, *The Developmental Psychopathology of Anxiety* (pp. 253-77). New York: Oxford University Press.
- Verhulst, S., Schrauwen, N., De Backer, W., & Desager, K. (2006). First night effect for polysomnographic data in children and adolescents with suspected sleep disordered breathing. *Arch Dis Child*, 91 (3), pp. 233-7.

- Versace, F., Mozanno, M., De Min Tona, G., Cavallero, C., & Stegagno, L. (2003). Heart rate variability during sleep as a function of the sleep cycle. *Biol Psychol*, *63*, pp. 149-62.
- Viola, A., Simon, C., Ehrhart, J., Geny, B., Piquard, F., Muzet, A., et al. (2002). Sleep processes exert a predominant influence on the 24-h profile of heart rate variability. *J Biol Rhythms*, *17* (6), pp. 539-47.
- Weippert, M., Kumar, M., Kreuzfeld, S., Arndt, D., Rieger, A., & Stoll, R. (2010). Comparison of three mobile devices for measuring R-R intervals and heart rate variability: Polar S810i, Suunto t6 and an ambulatory ECG system. *Eur J Appl Physiol*, *109* (4), pp. 779-86.
- Wendt, J., Lotze, M., Weike, A., Hosten, N., & Hamm, A. (2008). Brain activation and defensive response mobilization during sustained exposure to phobia-related and other affective pictures in spider phobia. *Psychophysiology*, *45* (2), pp. 205-15.
- White, M. (2010). [http://www.vch.ca/media/Board\\_102010\\_Riverview\\_Redevelopment.pdf](http://www.vch.ca/media/Board_102010_Riverview_Redevelopment.pdf).  
Récupéré sur Tertiary (Riverview) Mental Health Redevelopment.
- Wilhem, F. H., Kochar, A. S., Roth, W., & Gross, J. (2001). Social anxiety and response to touch: incongruence between self-evaluative and physiological reactions. *Biol Psychol*, *58* (3), pp. 181-202.
- Williams, R., Karacan, I., & Hirsch, C. (1974). *EEG of Human Sleep: Clinical Applications*. John Wiley & Sons Inc.
- Wolbeek, M., van Doornen, L., Kavelaars, A., & Heijnen, C. (2008). Predictors of persistent and new-onset fatigue in adolescents girls. *Pediatrics*, *121* (3), pp. e449-57.
- Wolraich, M., Wibbelsman, C., Brown, T., Evans, S., Gotlieb, E., Knight, J., et al. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents: a review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. *Pediatrics*, *115* (6), pp. 1734-46.

- Yang, J., Hong, S., Joung, Y., & Kim, J. (2006). Validation study of tripartite model of anxiety and depression in children and adolescents: clinical sample in Korea. *J Korean Med Sci* , 21 (6), pp. 1098-102.
- Zhong, X., Hilton, H. J., Gates, G. J., Jelic, S., Stern, Y., Bartels, M. N., et al. (2005). Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J Appl Physiol* , 98 (6), pp. 2024-32.
- Zygmunt, A., & Stanczyk, J. (2004). Heart rate variability in children with neurocardiogenic syncope. *Clin Auton Res* , 14 (2), pp. 99-106.